

# Bolesti usne šupljine: prevalencija i povezanost s koronarnom bolesti srca

---

Prpić, Jelena

Doctoral thesis / Disertacija

2012

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:188:284537>

Rights / Prava: [Attribution-ShareAlike 4.0 International/Imenovanje-Dijeli pod istim uvjetima 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-24**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka Library - SVKRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET

Jelena Prpić

BOLESTI USNE ŠUPLJINE: PREVALENCIJA I  
POVEZANOST S KORONARNOM BOLESTI SRCA

Doktorski rad

Rijeka, 2012. godine

Mentor rada: prof.dr.sc. Sonja Pezelj-Ribarić, dr.dent.med.

Doktorski rad obranjen je dana 20. veljače 2012. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof.dr.sc. Ivica Anić
2. prof.dr.sc. Luka Zaputović
3. prof.dr.sc. Maja Abram
4. prof.dr.sc. Sonja Pezelj-Ribarić

Rad ima 111 listova

UDK: \_\_\_\_\_

## Sažetak

*Cilj istraživanja:* koronarna srčana bolest je većinom uzrokovana aterosklerozom. U patogenezi ateroskleroze glavnu ulogu igra upala, odnosno poremećen upalni odgovor. Budući da je usna šupljina infekcijom vrlo bogato mjesto, te se u njoj razvijaju i neke upalne neinfektivne lezije, cilj istraživanja je bio utvrditi prevalenciju najčešćih bolesti usne šupljine, te ih povezati s koronarnom srčanom bolesti.

*Ispitanici i metode:* ispitanu skupinu činilo je 143 pacijenta s dijagnozom koronarne srčane bolesti; 149 ispitanika kontrolne skupine regrutirano je pri Klinici za dentalnu medicinu KBC Rijeka. Svakom ispitaniku utvrđena je aktivnost karijesa, parodontalne bolesti te lezija oralne sluznice, te je uzet bris za *Candida albicans*. Ostali nalazi su uključivali visinu, težinu, te analizu krvi. Ispitanici su popunili upitnik s općim podacima, oralno-higijenskim navikama, te lijekovima koje uzimaju.

*Rezultati:* Prevalencija infektivnih bolesti zuba i potpornih tkiva je bila vrlo visoka. Osobe s koronarnom srčanom bolesti imaju lošije oralno-higijenske navike i oralno zdravlje; češće imaju prekomjernu težinu, povišene trigliceride i ALT, osjećaj suhih usta i pečenja, te češće pate od lezija oralne sluznice. Čak 50% ispitanika ima povišene razine kolesterola.

*Zaključak:* infektivne bolesti zuba mogle bi biti povezane s rizikom od razvoja koronarne srčane bolesti. Najvažniji su aktivnost karijesa i gubitak zuba, dok stupanj parodontitisa nema utjecaja. Mogući čimbenici koji utječu na tu povezanost su razina leukocita i triglicerida – navedeno podržava hipotezu o upalnoj reakciji kao podlozi ateroskleroze. Potrebno je ustanoviti mjere primarne i sekundarne prevencije kojima bi se ranom dijagnozom problema u usnoj šupljini i njihovim liječenjem smanjio mogući bakterijski i upalni teret.

## Summary

### **Diseases of the oral cavity: their prevalence and relationship with coronary heart disease**

*Objectives:* coronary heart disease is mostly caused by atherosclerosis. The major role in atherosclerosis is played by inflammation and altered immune response. Since the oral cavity is loaded with infective agents, but is also the site of some inflammatory non-infective lesions, the objective of this investigation was to determine the prevalence of most common mouth diseases, and to correlate them with coronary heart disease.

*Patients and Methods:* Experimental group included 143 patients diagnosed with coronary heart disease; 149 control subjects were recruited from the Clinic for dental medicine of the clinical Hospital Center Rijeka. Every patient was assessed regarding the caries activity, periodontal disease and oral lesions, and swabs were taken for detection of *Candida albicans*. Other parameters included height, weight and blood analysis. Patients filled out a questionnaire on general data, oral hygiene routines, and medications taken.

*Results:* Prevalence of infectious tooth and periodontal diseases was very high. Patients with coronary heart disease had worse oral hygiene and oral health; they were more likely to be overweight, to have increased triglycerides and ALT, to suffer from dry mouth and burning mouth syndromes, and to have oral lesions. As much as 50% of the subjects had elevated cholesterol levels.

*Conclusion:* Infectious tooth diseases may be connected to the risk of coronary heart disease. The most important factors are the levels of leukocytes and triglycerides – this supports the hypothesis of inflammation in pathogenesis of atherosclerosis. It will be necessary to find measures of primary and secondary prevention in order to decrease bacterial and inflammatory load through the early diagnosis and timely treatment of oral and tooth diseases.

## **Sadržaj:**

<b>UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA .....</b>	<b>1</b>
<b>CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....</b>	<b>27</b>
<b>ISPITANICI I METODE .....</b>	<b>29</b>
<b>REZULTATI .....</b>	<b>35</b>
<b>RASPRAVA.....</b>	<b>67</b>
<b>ZAKLJČCI .....</b>	<b>87</b>
<b>LITERATURA .....</b>	<b>90</b>
<b>ŽIVOTOPIS.....</b>	<b>107</b>

## **UVOD I PREGLED PODRUČJA ISTRAŽIVANJA**

Kardiovaskularne bolesti predstavljaju najčešći uzrok smrti u svijetu, te su kao uzrok smrti pretekle sve druge uzroke. Prema procjeni Svjetske zdravstvene organizacije (World Health Organization, WHO), godišnje preko 17 milijuna ljudi umre od njihovih posljedica, od čega oko 7.2 milijuna otpada na koronarnu srčanu bolest. Postoji veliki nesrazmjer u učestalosti ovisno o bogatstvu određene države – statistike pokazuju da se čak 82% smrti dešava u zemljama niskog i srednjeg bruto nacionalnog dohotka. U Europi najviše su stope smrtnosti zabilježene u srednjoj i istočnoj Europi, dok su najniže u zapadnoj Europi (1). U Europskoj Uniji kardiovaskularne bolesti predstavljaju drugi po redu uzrok smrti iza novotvorina, s udjelom od 24% (2). U Republici Hrvatskoj, prema podacima Službe za epidemiologiju kroničnih masovnih bolesti Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo iz 2004. godine, udio kardiovaskularnih bolesti u ukupnom mortalitetu je 52.8% (44.9% muškaraca i 55.1% žena). Od 1971. do 2002. godine uočava se kontinuirani porast mortaliteta od navedenih bolesti, no to također može biti uzrokovano i boljom dijagnostikom te registracijom uzroka smrti. Ako uzmemo u obzir raspodjelu prema dobi, 86.5% umrlih pripada skupini iznad 65 godina starosti (77.9% muškaraca i 93% žena). U skupini od 40 do 64 godine starosti taj je udio znatno niži: 13%, a u dobi 20 – 39 godina on iznosi svega 0.5%. Kardiovaskularne bolesti se povezuju s hipertenzijom, debljinom te specifičnim životnim navikama koje uključuju pušenje i sedentarni stil življenja (3).

Prema službenoj definiciji WHO, kardiovaskularne bolesti su skupina bolesti koje zahvaćaju srce i krvne žile, te se mogu podijeliti u:

1. koronarnu srčanu bolest – zahvaća krvne žile koje opskrbljuju srčani mišić
2. cerebrovaskularnu bolest – zahvaća krvne žile koje opskrbljuju mozak
3. perifernu arterijsku bolest – zahvaća krvne žile ruku i nogu
4. reumatsku srčanu bolest – oštećenje srčanog mišića i zalisaka izazvano reumatskom groznicom, uzročnika streptokoka



5. kongenitalnu srčanu bolest – malformacije srčane strukture prisutne od rođenja
6. duboku vensku trombozu i plućnu emboliju – ugrušci u dubokim venama nogu koji se mogu odvojiti i pomicati prema srcu i plućima.

Glede dijagnoza koje nalazimo u Republici Hrvatskoj, često se u skupini kardiovaskularnih bolesti navodi još i hipertenzivna bolest kao zasebni entitet sa stopom morbiditeta od 166/100.000 žena i 123/100.000 muškaraca (4). No, ukoliko ovo stanje uzmemo u obzir kao simptom ili čimbenik rizika za razvoj kardiovaskularne bolesti, vodeća dijagnostička skupina je koronarna srčana bolest s udjelom od 35.0%; slijedi je cerebrovaskularna bolest s udjelom od 31.4% u ukupnom broju umrlih 2000. godine (5).

Klinički, koronarna srčana bolest može se podijeliti na tihu ishemiju, anginu pectoris, akutne koronarne sindrome (nestabilna angina pectoris i infarkt miokarda) te naglu srčanu smrt. Prema INTERHEART studiji, većina se infarkta miokarda može predvidjeti s devet jednostavno mjerljivih čimbenika rizika, a to su: muški spol, pušenje, dijabetes, arterijska hipertenzija, abnormalni odnos vrijednosti serumskih lipida - dislipidemija (omjer ApoB/ApoA-1), omjer struka i bokova (engl. Waist to Hip Ratio, WHR), alkohol, dnevni unos voća i povrća, te tjelesna aktivnost (6). Abdominalna debljina, hipertenzija, pušenje, dijabetes i manjak tjelesne aktivnosti imaju izrazito negativan utjecaj na rizik od razvoja koronarne srčane bolesti dok prehrana bogata voćem i povrćem, kao i umjerena konzumacija alkohola imaju protektivni učinak. Rezultati navedene studije provedene u Hrvatskoj na ukupno 527 ispitanika pokazali su da kumulativni učinak čimbenika rizika povećava rizik koronarnog incidenta čak 129 puta u odnosu na osobe koje nisu izložene nijednom od navedenih čimbenika. Također je dobiven podatak da se prestankom pušenja, zdravom prehranom i tjelesnom aktivnošću može postići 80%-tno smanjenje rizika za razvoj koronarne srčane bolesti (7).

Koronarna srčana bolest je karakterizirana akumuliranjem fibrolipidnog plaka u unutrašnjosti koronarnih arterija. Treba ipak naglasiti da ovakva arterioskleroza (bolest u kojoj arterijski zid zadebljava i gubi elastičnost) nije jedini uzrok koronarne srčane bolesti, već samo najčešći. Ostali uzroci mogu biti spazam koronarnih arterija, embolizam koronarnih arterija, disekcija, aneurizma (kao na primjer kod Kawasaki bolesti), te vaskulitis (kao na primjer kod sistemskog lupusa eritematodesa ili sifilisa) (8).

Arterioskleroza je bolest velikih i srednje velikih arterija pri kojoj se na unutarnjoj površini arterijske stijenke nakupljaju naslage sastavljene od lipida, kompleksnih ugljikohidrata, produkata krvi, fibroznog tkiva i kalcija. Smatra se da započinje oštećenjem endotelnih stanica i/ili odlaganjem kristala kolesterola u intimu arterije i mišićni sloj ispod nje. Monociti prijanjaju uz endotel, migriraju u subendotelni sloj gdje se transformiraju u makrofage, apsorbiraju i razgrađuju lipide te kao takvi postaju pjenušave stanice. Njihovim dodatnim izlučivanjem slobodnih kisikovih radikala endotel se dodatno oštećuje, a čimbenici rasta potiču migraciju glatkih mišićnih stanica iz medije u intimu te njihovo bujanje u intimi. Nakupljanjem kolesterola i drugih lipida iz plazme plak dobiva žućkastu boju. Fibrolipidni plak se razvija zbog bujanja vezivnog tkiva intime u nastojanju da izolira i zaliječi oštećenje. U plak se mogu istaložiti i kalcijeve soli te nastaju tvrdi kalcifikati koji ograničavaju elastičnost arterija. Hrapavost plaka koji strši u lumen arterije pogoduje agregaciji trombocita – tako se stvara tromb koji može u potpunosti opstruirati protok krvi.

Za kliničko očitovanje ateroskleroze nije važna samo veličina plaka već i njegov sastav. Za nastanak akutnog infarkta miokarda ili nestabilne pektoralne angine najčešće su odgovorni manji aterosklerostki plakovi građeni pretežno od lipida koji su zbog tankog pokrova i mnogo pjenastih stanica skloni pucanju i nastanku tromba. Protok krvi kroz koronarne arterije reguliran je potrebama miokarda za kisikom. Povećanje koronarnog

protoka je jedini način da miokard u trenutku povećanja aktivnosti dobije adekvatnu količinu kisika. U normalnim okolnostima takvo povećanje protoka postiže se smanjenjem otpora kroz intramuralne arteriole. Ukoliko je epikardna koronarna arterija značajno sužena, intramuralne arteriole se trajno dilatiraju te se gubi živčana autoregulacija, uz gubitak mogućnosti povećanja koronarnog protoka. U miokardu započinje anaerobni metabolizam te se razvija lokalna ishemija miokarda. (9)

Kronično oštećenje endotela za koje se smatra da započinje lanac događaja koji vode u ishemijsku bolest srca moglo bi biti uzrokovano raznim čimbenicima: spominju se endotoksini, anoksija, ugljični monoksid, ili drugi produkti nastali pušenjem cigareta, virusi i specifični endoteliotoksini kao što je homocitein, hemodinamski poremećaji te nepovoljni učinci hiperkolesterolemije. U novije vrijeme spominju se i tvari poput sekosterola (produkata ozonolize kolesterola), koji su pronađeni u ljudskim ateromima kao i uzorcima moždanog tkiva osoba koje su bolovale od neurodegenerativnih bolesti, a mogu nastati djelovanjem polimorfonukleara u procesu ovisnom o mijeloperoksidazi (10). Čini se da je upala sastavni dio ne samo simptomatologije koronarne srčane bolesti (što je vidljivo iz povećanja broja leukocita i sedimentacije eritrocita u pacijenata), već i njene patogeneze. Adhezijske molekule neutrofila i monocita su promijenjene, a monociti izlučuju veće količine proupalnih citokina; razine C-reaktivnog proteina u plazmi su veće u pacijenata koji će u budućnosti razviti simptome koronarne bolesti srca (11). Citokini poput faktora tumorske nekroze (TNF), interleukina 1 i interferona  $1\alpha$  potiču makrofage, endotelne stanice i gletke mišićne stanice na lučenje faktora rasta kao što su faktor rasta trombocitnog porijekla (FRTP), mitogeni faktor rasta fibroblasta, epidermalni faktor rasta i transformirajući faktor rasta –  $\alpha$  (TFR-  $\alpha$ ). Oni potiču umnožavanje glatkih mišićnih stanica te nastaje zreli vezivno-masni aterom (12). Upravo je posljednjeg desetljeća izražena tendencija korištenja upalnih markera u krvi za detekciju izloženosti povećanom riziku od razvoja koronarne bolesti srca. Najčešće se rabe, i

u najvećoj su mjeri istraženi, CRP, fibrinogen, matriksna metaloproteinaza-9 (MMP-9), monocitni kemotaktički protein 1 (MCP-1), rezistin, lipoproteinska fosfolipaza A(2) (Lp-PLA(2)), IL-6, čimbenik tumorske nekroze alfa (TNF-alpha), te beta-čimbenik rasta fibroblasta (bFGF) kao markeri upale. Unatoč činjenici da su brojna istraživanja dokazala povezanost subkliničke ateroskleroze i navedenih markera upale, nakon prilagodbe za tradicionalne čimbenike rizika (poput pretilosti i pušenja) nevedena korelacija postaje insignifikantna pa stoga dobivene rezultate sličnih studija treba interpretirati s oprezom (13).

Posljednjih 15-ak godina pojavila se u znanstvenim krugovima i hipoteza o infektivnoj etiologiji ateroskleroze (14). Iako se teorija pojavila još početkom 20-tog stoljeća, 1978. su Fabricant i suradnici dokazali da pilići zaraženi ptičjim herpes virusom razvijaju lezije na krvnim žilama slične onima kod ljudske ateroskleroze (15). Kasnije su u humanim lezijama dokazani još i *Chlamydia pneumoniae*, *Helicobacter pylori*, herpes simplex virus i citomegalovirus (CMV) (11).

Upravo je infekcija kao mogući čimbenik u razvoju ateroskleroze podloga istraživanja o oralnihigijenskim navikama u populaciji koja boluje od nekog oblika kardiovaskularne bolesti. Istraživanje japanskih liječnika provedeno 2004. godine dokazalo je da je manja učestalost četkanja zubi značajno povezana s većom prevalencijom hipertenzije, višim razinama triglicerida i manjim razinama HDL kolesterola (16). Također je dokazano da osobe koje imaju lošiju oralnu higijenu (mjereno učestalošću četkanja zuba) češće dožive naku vrstu manifestacije koronarne srčane bolesti, te češće imaju povišene razine upalnih markera u krvi. Tijekom longitudinalnog istraživanja provedenog na gotovo 12.000 osoba u Škotskoj u razdoblju od prosječno 8.1 godine došlo je do 555 kardiovaskularnih incidenata od kojih se 74% odnosilo na koronarnu bolest srca. Osobe koje su imale lošu oralnu higijenu su imale 1.7 puta veću šansu za razvoj simptoma bolesti nakon prilagodbe za poznate čimbenike rizika, te su imale značajno više koncentracije C-reaktivnog proteina i fibrinogena (17). Treba imati na

umu da ovi nalazi ipak ne dozvoljavaju interpretaciju da se radi o kauzalnoj vezi između oralne higijene i kardiovaskularnih bolesti.

Ideja o mogućem utjecaju stanja usne šupljine na razvoj životno ugrožavajućih bolesti kao što su kardiovaskularne bila je čak i krajem 80-tih godina prošlog stoljeća smatrana radikalnom, naročito ako se uzme u obzir potpuno odbacivanje teorije o fokalnoj infekciji 50-tih godina prošlog stoljeća (18). Prema definiciji, fokalne infekcije su skupina infekcija do kojih dolazi na raznim mjestima u ljudskom tijelu, a uzrokovane su mikroorganizmima (ili njihovim produktima) koji nastanjuju neka udaljena mjesta – u slučaju fokalnih oralnih infekcija izvorište mikroorganizama je u usnoj šupljini. Autori ove hipoteze su Miller (1890. godine) i Hunter (1911. g.) Oni su smatrali da je svaki veći organski sustav potencijalno mjesto za bakterijsku metastazu oralnog porijekla. (19). Kao posljedica, mnogi su zdravi zubi bivali ekstrahirani zbog sumnje da su upravo oni uzročnici artritisa, gastroduodenalnog ulkusa ili apendicitisa – stanje prozvano „terapijska bezubost“. Budući da su mnogi zubi izvađeni bez dokaza infekcije, i stoga bez ikakvog poboljšanja osnovne bolesti, teorija je odbačena i potpuno ignorirana dugi niz godina (20).

Unatoč brojnosti čimbenika uključenih u patogenezu, danas su poznate dvije skupine čimbenika rizika koji uvjetuju učestalost i težinu bolesti: konstitucionalni i stečeni. Konstitucionalni čimbenici rizika su dob, spol i obiteljsko nasljeđe, dok su stečeni čimbenici hiperlipidemija, hipertenzija, pušenje cigareta te diabetes mellitus. (21)

Najnovija istraživanja pokazuju da su muškarci ugroženiji (omjer rizika za muški spol iznosi 1.62), svakih 10 godina rizik za razvoj ateroskleroze se udvostručuje, pušenje gotovo učeterostručuje rizik, hipertenzija nosi omjer rizika 1.85, dijabetes 2.01, a hiperkolesterolemija i hipertrigliceridemija 1.55 (22). Prema rezultatima EUROASPIRE studije Europskog društva za kardiologiju (European Society of Cardiology), provedene u

razdoblju od 1995. do 2005. najvažniji čimbenici rizika za smrtni ishod u pacijenata s koronarnom bolesti srca su diabetes mellitus i pušenje, pri čemu rizik vjerojatnosti za dijabetes iznosi 2.24, a za pušenje 1.95 (23).

Upravo zato što često pate od hipertenzije, povišenih razina kolesterola i triglicerida, pretilo osobe se smatraju posebno ugroženima za razvoj koronarne bolesti srca. Dokazano je da je pretilost neovisni čimbenik rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti (24), a posebna se pozornost pridaje povećanoj tjelesnoj težini u ranoj životnoj dobi, naročito kada je indeks tjelesne mase (BMI) veći od 30. Lawlor i Leon su tijekom svog istraživanja od 1981. do 1999. godine utvrdili da navedena populacija ima 2.41 puta veći rizik od razvoja koronarne bolesti srca (25). Prema Bogers-u i sur. (26) veća tjelesna težina utječe na krvni tlak i razinu kolesterola, a ti čimbenici sudjeluju sa 45% u povećanom riziku od razvoja koronarne bolesti u budućnosti. Nalaz nije ograničen samo na pretilo osobe, već su učinci vidljivi već i kod osoba s prekomjernom tjelesnom težinom (BMI=25-29). Budući da LDL kolesterol sudjeluje u transportu kolesterola u krv, a HDL u transportu kolesterola u jetru gdje se on ponovno iskorištava ili se priprema za izlučivanje iz organizma, smatra se da je posebno opasna kombinacija visokih razina LDL kolesterola i niskih razina HDL kolesterola (27). Posebno su zanimljivi podaci o povezanosti visokih razina triglicerida i povećanja broja leukocita kao indikatoru kroničnog sistemskog upalnog odgovora u naoko zdravih osoba. Povećane vrijednosti leukocita su prediktori razvoja kardiovaskularne bolesti u budućnosti, a razina triglicerida neovisno je povezana s razinom leukocita, te stoga upućuje na potrebu za korekcijom upravo tog segmenta lipidnog metabolizma kako bi se smanjio rizik kod trenutno asimptomatskih osoba (28). Navedeno kronično upalno stanje se smatra odgovornim za abnormalnu endotelnu funkciju u pretilih osoba (29), a moguće je da mu značajno doprinosi lučenje proupalnih medijatora poput TNF- $\alpha$  i IL-6 iz masnog tkiva koje djeluje poput

endokrinog organa. IL-6 je posebno važan jer regulira sintezu CRP u jetri te može biti upravo marker kroničnog upalnog stanja kao okidača za akutni koronarni sindrom (30, 31).

Prema Ramsey-u i sur. (32) lošije socioekonomske prilike u djetinjstvu imaju skroman, no trajan utjecaj na rizik od razvoja koronarne bolesti srca. Rizik se povećava ukoliko se takve socio-ekonomske prilike nastave i u odrasloj dobi, unatoč značajnom utjecaju stečenih navika u odrasloj dobi (poput pušenja). Kivimäki i sur. (33) su izračunali da je rizik od razvoja koronarne bolesti srca čak 2.2 puta veći u populaciji s niskim primanjima, nakon prilagodbe za dob, bez obzira na spol ispitanika. U istraživanju na preko 340.000 Šveđana (34) dobiveni podaci govore u prilog tezi da socio-ekonomski čimbenici utječu na mortalitet od koronarne srčane bolesti nakon prilagodbe za dob, no ne postoji istraživanje koje bi utvrdilo povezanost utjecaj socioekonomskog statusa i oralnog zdravlja na koronarnu srčanu bolest.

S druge strane, najrasprostranjenije bolesti današnjice su upravo one vezane za usnu šupljinu: karijes i parodontne bolesti. Prema epidemiološkim podacima dostupnim na stranicama Svjetske zdravstvene organizacije (World Health Organization – WHO), prevalencija karijesa na području Grada Zagreba je u skupini djece do 12 godina starosti čak 85.1% (35). Istraživanjem provedeno 2001. godine na regrutima starim 19 godina na području Koprivnice dobiven je podatak o prosječnom KEP (karijes-ekstrakcija-plomba) indeksu od 7.32 (36). Podaci za Republiku Hrvatsku i stariju populaciju nisu dostupni. Što se tiče drugih dentalnih infekcija, posebice parodontitisa, podaci su alarmantni: u dobnoj skupini od 15-19 godina izražen je parodontitis kod 30% ispitanika. Kod odraslih osoba starih 35-44 godine u 76% slučajeva dijagnosticiran je parodontitis, dok je u dobnoj skupini od 65 i više godina čak 64% osoba bezubo, a kod ostalih je prisutan parodontitis u 90% slučajeva uz 2.5 bezuba sekstanta (37).

U kliničkoj praksi je primijećeno da osobe oboljele od kardiovaskularnih bolesti često imaju vrlo loše oralno zdravlje, a naročito se to odnosi na osobe koje istovremeno boluju i od diabetesa mellitusa (38). Diabetes mellitus je poznati neovisni čimbenik rizika i za razvoj kardiovaskularnih kao i parodontalne bolesti. No, mnoga su istraživanja dokazala da osobe koje boluju od kardiovaskularnih bolesti imaju veću prevalenciju te teži stupanj parodontitisa bez obzira na prisutnost dijabetesa. U tom kontekstu veliku važnost ima istraživanje autora Mattila i sur. iz 1989. godine (39). Matilla, za kojeg je zanimljivo da je po zanimanju specijalist interne medicine, je pregledom 81 pacijenta u jednom dijelu studije i 121 pacijenta u drugom dijelu utvrdio da pacijenti koji boluju od ishemijske srčane bolesti imaju značajno lošije oralno zdravlje, utvrđeno totalnim dentalnim i pantomografskim indeksom, kao i veću učestalost hipertenzije, niže vrijednosti lipoproteina velike gustoće (HDL) i više vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP). Oba indeksa uključivala su mjere aktivnosti karijesa, parodontitisa, gingivitisa i endodontskih infekcija. Za navedeni fenomen ponudio je četiri moguća objašnjenja:

- 1) kod karijesa odn. parodontitisa i ishemijske srčane bolesti radi o istim etiološkim faktorima – pušenju, dijabetesu i niskom socioekonomskom statusu;
- 2) osobe koje se brinu za svoje oralno zdravlje vjerojatno više brinu i za svoje opće zdravlje;
- 3) povezanost je moguće uvjetovana i prehrambenim navikama: visok unos šećera uzrokuje karijes, no smatra se i da utječe i na razvoj ateroskleroze;
- 4) bakterijske komponente poput lipopolisaharida stanične stijenke Gram negativnih bakterija utječu na integritet endotela, metabolizam plazmatskih lipoproteina, koagulaciju krvi te funkciju trombocita, uključujući i njihovu sintezu prostaglandina.

Glavni nedostatak istraživanja je bio taj što se radilo o presječnoj studiji (engl. „cross-sectional study“). Da bi dobili što točnije podatke, autori su se ubrzo nakon objavljivanja



rezultata prvog istraživanja odlučili na novo, longitudinalno istraživanje s prosječnim razdobljem praćenja 7.2 godine. Dobiveni rezultati potvrdili su prethodne – povećanje rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti bio je 21% u ispitanika sa visokim totalnim dentalnim indeksom (40). Tijekom godina, uslijedio je niz istraživanja s ciljem testiranja hipoteze da su osobe koje imaju loše oralno zdravlje, a naročito one koje pate od parodontitisa, izložene većem riziku razvoja općenito kardiovaskularnih bolesti, a posebice koronarne bolesti srca do koje dolazi u najvećem broju slučajeva zbog ateroskleroze kao upalne bolesti. DeStefano i sur. su u svojoj epidemiološkoj studiji provedenoj u razdoblju od 1974. do 1987. godine utvrdili omjer rizika od 1.5 za razvoj koronarne bolesti srca u osoba koje pate od parodontitisa (41). Važnost ovog istraživanja je bila u brojnosti ispitanika (9760 ispitanika) kao i zbog prilagodbe za čimbenike kao što su rasa, stupanj obrazovanja, krvni tlak, kolesterol, konzumacija alkohola, indeks tjelesne mase (body mass index, BMI), tjelesna aktivnost, te stupanj siromaštva. Jednake rezultate su dobili i Beck i sur. 1996. godine na uzorku od 1147 osoba; nakon prilagodbe za dijabetes, indeks tjelesne mase i razinu kolesterola, utvrđen je relativni rizik od 1.47 za koronarnu srčanu bolest. Ipak ovo istraživanje je imalo značajna ograničenja: ispitanici su bili američki vojni veterani čiji je morbiditet općenito veći nego u općoj populaciji, te u statističkoj analizi nije provedena prilagodba za pušenje (42). Beck je dvije godine kasnije u svom preglednom članku analizirao upalne komponente parodontitisa i ateroskleroze temeljem prethodnih objavljenih istraživanja koja su utvrdila povezanost aterosklerotičnih promjena i infekcija poput gripe, infekcija citomegalovirusom, dentalnih infekcija, kao i razine fibrinogena i bijelih krvnih stanica. Također, uvodi se i pojam mikrobne opterećenosti – engleski „microbial burden“ koji utječe na pojavu novih epizoda kardiovaskularne bolesti. Stoga je predložena hipoteza da se i kod parodontitisa i ateroskleroze radi o upalnim bolestima s izraženim urođenim ili stečenim poremećajem odgovora monocita na provokaciju lipopolisaharidima - takozvanom hiperinflamatornom

odgovoru monocita. Takvi monociti luče čak 10 puta veće količine proupalnih medijatora: PGE<sub>2</sub>, IL-1 $\beta$  i TNF- $\alpha$ , a dokaz ove hipoteze mogle bi biti povišene vrijednosti C-reaktivnog proteina (CRP) u pacijenata (43). Vođeni ovom hipotezom, Loesche i sur. su na uzorku 320 muškaraca, američkih vojnih veterana, dokazali da osobe koje pate od koronarne bolesti srca imaju značajno manji broj zuba, češće su potpuno bezubi, a rezultati BANA-testova na uzorcima plaka pokazali su jaku zastupljenost gram-negativnih anaerobnih parodontopatogena čija stanična stijenka posjeduje LPS. No, navedene razlike se nisu mogle primijetiti kada se analizirao broj karijesnih lezija, stupanj parodontalne bolesti i oralno-higijenske navike (44).

Iduće istraživanje Morrison-a i suradnika 1999. istraživalo je povezanost fatalne koronarne bolesti srca te gingivitisa, parodontitisa i totalne bezubosti. Statistički značajna korelacija dokazana je između koronarne bolesti srca i parodontitisa, dok su omjeri vjerojatnosti bili 2.15 za gingivitis i 1.95 za totalnu bezubost. Istraživanje je kontroliralo moguće ko-faktore kao što su pušenje i dijabetes (45). Međutim, već je iduće istraživanje na preko 8000 ispitanika osmišljeno kao prospektivna kohortna studija dokazalo da nema statistički značajne povezanosti između gingivitisa i parodontitisa s jedne strane, te koronarne srčane bolesti s druge. Autori Hujoel i sur. su nakon prilagodbe za rasu, stupanj obrazovanja, siromaštvo, bračni status, kolesterol, dijabetes, tjelesnu aktivnost, indeks tjelesne mase, pušenje i konzumaciju alkohola dobili omjer vjerojatnosti od samo 1.14 za parodontitis i 1.05 za gingivitis (46). Nadalje, Hujoel je kao glavni istraživač već iduće godine dokazao da uklanjanje svih potencijalnih dentalnih infekcija – u osoba koje su potpuno bezube – ne umanjuje rizik od razvoja koronarne bolesti srca; treba naglasiti da su bezube osobe bile često slabije fizički aktivne, češće su patile od dijabetesa, imale su povišene vrijednosti kolesterola i sistoličkog tlaka, te su manje konzumirale alkohol (47).

Iste godine još je jedna skupina autora dokazala da parodontitis ne može biti prediktor razvoja kardiovaskularnih bolesti; u skupini muških liječnika srednje i starije dobi praćenih tijekom prosječno 12.3 godina relativni rizik od razvoja infarkta miokarda iznosio je svega 1.12, a za naglu srčanu smrt 1.2 – nijedna vrijednost nije bila statistički značajna. Vrijednosti su bile čak i manje nakon prilagodbe za ostale poznate čimbenike rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti (48).

Rabeći totalni dentalni indeks Mattile i sur. iz 1989, Meurman i sur. su 2003. godine na uzorku od 506 ispitanika proveli ispitivanje moguće povezanosti između lošeg oralnog zdravlja i rizika za razvoj koronarne bolesti srca. Bolesne osobe su češće bile bezube, rjeđe su posjećivale doktora dentalne medicine, rjeđe su četkale i rabile zubni konac, a vrijednosti totalnog dentalnog indeksa su im bile više, što znači lošije oralno zdravlje. Autori su dokazali da je totalni dentalni indeks značajan prediktor razvoja koronarne bolesti srca ukoliko se rabi kao zavisna varijabla u logističkoj regresiji (49). Dobiveni podaci iz navedenog istraživanja ponovno su analizirani, ali uz izmijenjen dentalni indeks (modificirani dentalni indeks – MDI) koji je uključivao mjere parodontne bolesti prema CPITN indeksu, broj karijesnih lezija, periapeksnih lezija, i zaostalih korijena. Ponovno je dokazano da pacijenti koji boluju od koronarne bolesti srca imaju više vrijednosti MDI, kao i povišene vrijednosti CRP, fibrinogena i sedimentacije eritrocita.

Sljedeće istraživanje autora Persson i sur. iz 2003. godine provedeno na uzorku 80 osoba dobi 50-70 godina sa klinički potvrđenim akutnim infarktomiokarda dobilo je neobično visoke vrijednosti omjera vjerojatnosti – od 9.0 do čak 14.0 (ovisno o rasprostranjenosti i težini parodontalne bolesti) u skupni koju su činili trenutni nepušači i bivši pušači. Kada su analizirani samo rezultati ispitanika koji nisu nikad pušili, omjer vjerojatnosti je bio značajno niži – od 3.3 do 5.9. Ovi rezultati, unatoč neobično visokim vrijednostima omjera rizika, ukazuju na značajan učinak pušenja u razvoju koronarne bolesti

srca, čak i u slučajevima prestanka pušenja budući da su su omjeri vjerojatnosti bili vrlo slični u skupini pušača i bivših pušača. Nadalje, osobe s akutnim infarktom miokarda imale su lošiju oralnu higijenu, no unatoč tome nije dokazana statistički značajna razlika u stupnju gingivitisa – autori nisu ponudili objašnjenje za ovu nelogičnost. Također, nije bilo značajne razlike glede broja ekstrahiranih zuba, što nije u skladu s većinom drugih istraživanja (50). Na sličnom uzorku su 2004. godine istraživanje proveli Montebugnoli i sur. – radilo se o muškarcima slične starosne skupine s nedavnim infarktom miokarda, no s detaljnijom analizom oralnog zdravlja pri čemu su rabljena četiri indeksa, od kojih je jedan, totalni dentalni indeks, preuzet iz istraživanja Mattile i sur. 1989. Svi su dentalni indeksi bili značajno povezani s koronarnom bolesti srca, nakon prilagodbe za dob, pušenje, hipertenziju, dijabetes, stupanj obrazovanja indeks tjelesne mase razinu kolesterola i triglicerida te glukoze. Dobivene vrijednosti omjera rizika bile su vrlo visoke za totalni dentalni indeks, čak 20.81, dok je za klinički parodontalni zbirni indeks OR iznosio 4.61. Autori su stoga zaključili da je loše oralno zdravlje značajno povezano s koronarnom bolesti srca pri čemu važnu ulogu igraju određeni upalni i hemostatski čimbenici (51).

Vođeni spoznajama o povećanju vrijednosti upalnih markera (CRP, fibrinogena, broja leukocita) kod osoba s parodontitisom te dokazanim antitijelima na bakteriju *Prophyromonas gingivalis* u uzorcima aterosklerotičkih plakova, te hipotezom da i druge dentalne bolesti osim parodontitisa mogu generirati upalne medijatore kao što su IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8 i CRP, Janket i suradnici su 2004. godine stvorili sustav dentalnog indeksa koji bi kombiniranjem oralnih patoloških entiteta mogao služiti kao prediktor za razvoj koronarne bolesti srca. Indeks su nazvali asimptomskim – dobiven je matematičkim modeliranjem oralnih patoloških entiteta, s ciljem da se na neinvazivan način probirom izdvoje osobe izložene većem riziku. Dokazano je da su perikoronitis, zaostali korijenovi, totalna bezubost, zubni karijes i gingivitis značajno povezani s koronarnom bolesti srca. Zanimljivo je da model nije pronašao povezanost

parodontitisa s koronarnom bolesti, unatoč tome što se smatra da je upravo parodontitis najjače povezan s aterosklerozom. U konačnici, autori su dokazali da asimptotski dentalni indeks, u kombinaciji s razinama CRP, HDL i fibrinogena ima 82%-tni eksplanatorni potencijal, što se može usporediti s Framingham indeksom bolesti srca (Framingham Heart Score) (52).

Daljnje dokaze o povezanosti koronarne bolesti srca i parodontitisa ponudili su 2004. godine Geerts i sur. na uzorku 108 Belgijanaca srednje i starije životne dobi – oni su dokazali da oboljele osobe imaju značajno manji broj zuba, veću srednju dubinu sondiranja parodontalnih džepova, te teži oblik parodontalne bolesti; shodno tome autori su, unatoč tome što nisu mjerili razinu markera u krvi ispitanika, pretpostavili da oboljele osobe imaju i jače oslobađanje proupalnih markera u krvotok, što povećava rizik od razvoja ateroskleroze (izračunat omjer vjerojatnosti je iznosio 6.5) (53). Slične rezultate dobili su Cueto i sur. na uzorku 142 pacijenta s infarktom miokarda gdje su dokazali da su muški spol, pušenje i dijabetes značajno povezani s parodontitisom kao i infarktom; nadalje, oboljeli su imali značajno veće povlačene (retrakciju) gingive, dublje parodontalne džepove i veći gubitak kliničkog pričvrstka u odnosu na kontrolnu skupinu (54).

Kako bi objasnili razloge zašto neka istraživanja dobivaju niske insignifikantne omjere rizika za razvoj koronarne bolesti srca u osoba s parodontalnom bolesti, a neka visoke, Beck i sur. su 2005. godine (55) testirali hipotezu po kojoj klinički parodontalni status nije dovoljan za detekciju rizika, već je potrebno utvrditi kvalitativno i kvantitativno imunološki odgovor na specifične parodontopatogene, kao što su *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Treponema denticola*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, i drugi. Također autori su smatrali da sama statistička prilagodba za pušenje (provedena u drugim istraživanjima) nije dovoljna te treba provesti neovisno ispitivanje na odvojenim skupinama pušača i nepušača. Na uzorku od preko 5000 ispitanika utvrdili su da nema statistički

značajne povezanosti između klinički dijagnosticirane parodontalne bolesti i koronarne bolesti srca, no postoje razlike u smislu imunološkog odgovora: u skupini pušača značajni su prediktori razine antitijela na bakterije vrste *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia*, *Veillonella parvula*, i *Capnocytophaga ochracea*, dok su u skupini nepušača značajna antitijela na vrste *Prevotella nigrescens*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, i *Capnocytophaga ochracea*. Zanimljivo je da razina antitijela na *Porphyromonas gingivalis* kao najagresivnijeg parodontopatogena u odraslih nije u nijednoj skupini bila značajno povezana s koronarnom bolesti srca. Autori su zaključili da ove mjere sistemske izloženosti mikroorganizmima mogu biti korisne u određivanju aktivnosti parodontitisa, kao i procjeni rizika za razvoj koronarne bolesti srca.

Budući da se dotad nijedno istraživanje nije fokusiralo na moguću povezanost između parodontitisa i koronarne bolesti srca isključivo u žena, te temeljem saznanja da su žene izložene manjem riziku od razvoja koronarne bolesti srca, Buhlin i sur. su 2005. godine proveli istraživanje na skupini od 143 žena s dijagnozom koronarne bolesti srca kako bi odredili da li one imaju lošije oralno zdravlje u odnosu na 50 kontrola. Žene sa koronarnom bolesti srca imale su veći indeks tjelesne mase, češće su bile bezube te su imale veći broj karijesnih lezija, no razlike u smislu parodontalnog statusa nisu bile jednoznačne – oboljele žene su imale veći broj džepova, no razlika u razini alveolarne kosti nije bilo. Unatoč prilagodbi za pušenje treba naglasiti da je udio žena koje su pušile bio čak 50% u skupini oboljelih, u usporedbi s 24% su kontrolnoj skupini (56).

Povezanost parodontitisa i rizika za razvoj infarkta miokarda bila je tema istraživanja Holmlunda i sur. 2006. godine na uzorku od preko 4200 ispitanika (57). Unatoč tome što je dokazana povezanost između dvaju bolesti, ona je bila statistički značajna samo u skupini od 40 do 60 godina starosti, dok je broj zuba bio značajno manji kod oboljelih bez obzira na njihovu dob. Autori smatraju da je navedena povezanost posljedica kontinuirane izloženosti te

da je ovisna od dozi, odn. mikrobnom opterećenju. U starijoj dobi povezanost se gubi moguće zbog manjeg broja preostalih zuba. Unatoč velikom uzorku, ova studija ima velik nedostatak: nepoznat je lipidni profil te prisutnost dijabetesa u ispitanika. Iste godine Spahr i sur. (58) su u svom istraživanju dokazali da je upravo mikrobnom opterećenje, izraženo kao deseti logaritam broja svih bakterija u uzorku subgingivnog plaka, odgovorno za povezanost između parodontitisa i koronarne bolesti srca, pri čemu je najveću ulogu igrala vrsta *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Također je dokazano da je težina parodontitisa izravno povezana s rizikom od prisutnosti koronarne bolesti srca, no omjer rizika je iznosio svega 1.67.

Budući da su dijabetes i pušenje zajednički čimbenici rizika za razvoj parodontalne bolesti i koronarne bolesti srca, Geismar i sur. (59) su nastojali utvrditi da li i u kolikoj mjeri oni utječu na njihovu međusobnu povezanost. Dobiveni rezultati ukazuju na to da je povezanost najviše ovisna o dobi, te da dijabetes i pušenje na nju imaju određeni utjecaj (oko 50% neprilagođenog omjera rizika), ali samo u skupini ispitanika mlađih od 60 godina. Kao i u istraživanju Holmlunda i sur. (57), u skupini starijoj od 60 godina dvije bolesti nisu bile povezane, što autori objašnjavaju komorbiditetom i mogućim smrtnim ishodom zbog koronarne bolesti srca (učinak preživljavanja zdravih).

Velika većina istraživanja povezanosti oralnog zdravlja i bolesti srca provodi se na preživjelim pojedincima, no velik broj slučajeva završava takozvanom naglom srčanom smrću. U takvih osoba često je upravo smrt prva manifestacija bolesti, a čimbenici rizika su nejasni budući da oboljele osobe nisu bile hospitalizirane. U istraživanju Karhunena i sur. iz 2006. godine (60) analizirane su pantomografske snimke 300 preminulih muškaraca starosti od 33 do 69 godina; čimbenici rizika dobiveni su od članova obitelji i bliskih prijatelja, a analizirani su broj zuba, karijesnih lezija, zaostalih korjenova, furkacijskih defekata, horizontalni i vertikalni gubitak kosti, te periapikalnih lezija. Većina žrtava koje su umrle zbog nagle srčane smrti je imala barem neku patološku leziju: 45.6% je imalo periapikalne

lezije, 38.2% zaostale korjenove, a koštani džepovi pronađeni su u 36.8% slučajeva. Autori su zaključili da je oralno zdravlje muškaraca koji dožive naglu srčanu smrt značajno lošije od onih koji su umrli zbog drugih razloga.

Istraživački tim Recha i sur. (61) su na uzorku brazilskih pacijenata nastojali utvrditi postoji li povezanost između samo parodontitisa i akutnog koronarnog sindroma ili navedena povezanost postoji općenito kod parodontalne bolesti u koju još ulaze gingivitis, gubitak kliničkog pričvrstka, te gubitak zuba. Budući da je povezanost dokazana samo za parodontitis, i ovisna je o dobi, autori smatraju da se na taj način potvrđuje hipoteza da oralni infektivni procesi mogu djelovati na sistemskom nivou te igrati ulogu u razvoju akutnog koronarnog sindroma. Slične zaključke donijela je i finska skupina, autori Pussinen i sur. (62) na uzorku od preko 6000 ispitanika tijekom kohortne longitudinalne studije provedene u razdoblju od 10 godina, no njihovi su zaključci bili potvrđeni razinama endotoksina, antitijela na parodontopatogene kao i upalnih markera CRP i IL-6. Unatoč činjenici da su pacijenti s visokim razinama endotoksina, upalnih markera i antitijela imali značajno veći omjer rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti, značajnost je nestala nakon prilagodbe za serumske lipide. Statistička značajnost ostala je jedino za omjer endotoksin/HDL što se može objasniti činjenicom da ne samo što endotoksin utječe na upalnu komponentu u patogenezi kardiovaskularnih bolesti, već on i smanjuje razinu HDL kolesterola kroz povišenje serumske razine amiloida-A.

Usporedba ne samo oralnog već i lipidnog statusa u osoba sa i bez koronarne bolesti srca bila je predmet istraživanja Kaisare i sur. 2007. godine (63). Oni su na uzorku od ukupno 500 indijskih ispitanika dokazali da su u oboljelih osoba razina serumskih lipida, broj zuba s karijesnim lezijama, srednja dubina sondiranja džepova, postotak mjesta s krvarenjem na sondiranje i oralna higijena bili značajno povezani s akutnim infarktom miokarda. Znači li to da lipidi imaju određeni utjecaj na patogenezu parodontitisa? Ukoliko je tome tako, statini,



koji dokazano snižuju razinu kolesterola uz antiinflamatorni učinak kroz smanjenje razine TNF- $\alpha$  i MMP-9, bi mogli pozitivno utjecati na parodontalnu bolest i smanjiti broj izgubljenih zuba. Saver i sur. (64) su na uzroku od preko 12.000 osoba dokazali da uporaba statina nema nikakve veze s gubitkom zuba. Unatoč tome što su svojoj pilot-studiji dobili suprotne rezultate, te unatoč ograničenjima studije - nedostatku podataka o broju zuba u trenutku uključanja u studiju (analizirani su samo pacijenti koji su ostali bez ijednog zuba), kao i nedostatku kontrolne skupine koja je uzimala statine, a nije patila od parodontalne bolesti, autori nisu smatrali da je potrebno ponoviti slično istraživanje u longitudinalnoj formi.

Vrlo važno istraživanje provedeno je iste godine u Švedskoj na parovima blizanaca od kojih je jedan imao koronarnu bolest srca, a drugi je bio potpuno zdrav (65). Poznato je da su monozigotni blizanci genetski potpuno jednaki te stoga predstavljaju idealan model za proučavanje utjecaja stečenih čimbenika na razvoj pojedine bolesti. Na uzorku od 10 parova, autori su dokazali da blizanci sa koronarnom srčanom bolešću imaju značajno veći stupanj upale gingive i veći broj parodontnih džepova >4 mm, kao i sniženu razinu alveolarne kosti, no glede broja karijesnih lezija i ukupnog broja zuba razlike nisu bile statistički značajne. Autori zaključuju da dobiveni rezultati govore u prilog hipotezi da promijenjen upalni odgovor igra glavnu ulogu u patogenezi ateroskleroze i parodontitisa.

Zanimljivi su rezultati istraživanja Goteinera i sur. (66) koji su istraživali moguću ulogu lipida u povezanosti između koronarne bolesti srca i lošeg oralnog zdravlja. Dobiveni rezultati pokazuju da su razine endotoksina/LPS rasle proporcionalno s razinama serumskih triglicerida, a negativno su korelirale s razinom HDL kolesterola; također razina antitijela (i stoga imunološki odgovor) na glavni parodontopatogen *P. gingivalis* rasla je proporcionalno s razinama LDL kolesterola i triglicerida. Nadalje, oboljele osobe imale su lošije oralno zdravlje, nižu razinu alveolarne kosti i manji broj zuba, kao i više razine LDL kolesterola i triglicerida. Treba naglasiti da autori nisu analizirali porijeklo endotoksina, već su temeljem

podataka o razini antitijela na *P. gingivalis* te temeljem rezultata prethodnih istraživanja pretpostavili da je upravo ta bakterija njegov glavni izvor. Unatoč ovim rezultatima, ne može se tvrditi da upravo bakterijski status igra ulogu u patogenezi koronarne bolesti srca jer je dokazana neovisna povezanost razine HDL kolesterola i koronarne bolesti srca. No, da li stoga parodontna terapija može umanjiti rizik razvoja teških epizoda kardiovaskularne bolesti? U istraživanju provedenom pod okriljem američkog Nacionalnog instituta za dentalna i kraniofacijalna istraživanja, Beck i sur. su dokazali da nekirurška parodontna terapija ne umanjuje navedeni rizik, te da je svijest o potrebi provođenja parodontne terapije u oboljelih osoba vrlo niska. Osnovni problem je upravo terapija u vrijeme kada su već jedna ili obje bolesti dijagnosticirane, pa se može zaključiti da je sekundarna prevencija vrlo upitna, što naravno ne isključuje potrebu za primarnom prevencijom (67).

Među novijim istraživanjima treba spomenuti i ono Mucci i sur. iz 2009. godine (68) provedeno na preko 15.000 blizanaca u Švedskoj. Svrha je bila utvrditi da li zaista neki naslijeđeni čimbenik igra ulogu u patogenezi i koronarne bolesti srca i parodontalne bolesti, te da li osobe koje imaju lošije oralno zdravlje imaju i veći rizik razvoja bolesti srca. Svi su parametri – od oralnog zdravlja, preko koronarne bolesti srca, dijabetesa, hipertenzije, do parodontalne bolesti - dobiveni putem upitnika, i to je glavni problem ovog istraživanja. Osobe sa značajnim gubitkom zuba imale su relativni rizik od 1.2, a one sa značajnom pokretljivošću zuba 1.3 za razvoj koronarne bolesti srca. Autori su zaključili da očito postoji genetski čimbenik u patogenezi obje bolesti, te da su vjerojatni „kandidati“ 3 gena za IL-1 na kromosomu 2q13 koji utječu na upalni odgovor; no moguće je također da geni utječu i na nepovoljno ponašanje koje pogoduje razvoju bolesti: pušenje i prehrambne navike koje vode u pretilost.

Suprotno rezultatima prethodnih istraživanja, Sridhar i sur. su u svojem radu objavljenom 2009. godine (69) dokazali da lipidni profil ne pokazuje nikakvu povezanost s

parodontitisom u osoba sa i bez koronarne bolesti srca, kao i da osobe koje boluju od koronarne bolesti srca nemaju lošiji parodontni status u odnosu na zdrave.

Temeljem navedenih kontradiktornih i inkonzistentnih rezultata brojnih istraživanja, Europska federacija za parodontologiju je oprezno formulirala svoj stav: dostupni podaci upućuju da bi parodontitis mogao imati posljedice na opće zdravlje, no glavni je problem neprecizno definiranje pojedine kardiovaskularne bolesti – potrebno je identificirati koje bi od njih mogle biti povezane s parodontitisom. Brojna istraživanja rabe kao varijablu samo priustvo ili odsustvo parodontitisa koje je diskutabilno za dubinu sondiranja 4 mm koja se najčešće rabi kao granična; neki pak autori nastoje razlučiti stupnjeve uznapređovalosti parodontitisa te njihovu moguću povezanost s koronarnom srčanom bolesti. Konačno, neophodno je procijeniti koliki je utjecaj dobi odn. starenja na navedenu vezu budući da su i jedna i druga bolest široko rasprostranjene u starijoj populaciji (70).

Aterosklerotske promjene u koronarnoj srčanoj bolesti spominju se često kao moguć uzrok promjena na krvnim žilama žlijezdi slinovnica. Osim navedenog mehanizma, moguće je da i određeni lijekovi koji se rabe u terapiji oboljelih osoba uzrokuju, kao nuspojavu, smanjeno lučenje sline - poremećaj nazvan hiposalivacija ili hipoptijalizam. Njegov je glavni znak i simptom osjećaj suhих usta (kserostomija), česta žeđ, poteškoće u gutanju, jedenju suhe hrane, poteškoće s nošenjem proteza, bol, iritacija sluznice usne šupljine, te povećana frekvencija infekcija gljivicama roda *Candida*. Dijagnoza se postavlja temeljem simptoma koje navodi pacijent, te kliničkim pregledom gdje se primjećuju mat izgled oralne sluznice, fisure na dorzumu jezika, gusta slina, te konačno sijaletrijom, odn. mjerenjem toka sline bilo sa ili bez stimulacije (71). Mali je broj istraživanja koja rasprostranjenosti kserostomije u osoba oboljelih od koronarne bolesti srca. Loesche i sur. u svom istraživanju iz 1998. godine navode da osobe oboljele od koronarne bolesti srca češće pate od smanjenog toka sline i osjećaja suhих usta (44). Određenu važnost ima istraživanje Kerr-a i sur. koji su utvrdili da

osobe koje su preživjele akutni moždani udar (najčešće uzrokovan aterosklerozom) čak u 61% slučajeva pate od kserostomije. Čimbenici koji su bili povezani s kserostomijom su starija životna dob, ženski spol, broj lijekova te stupanj invalidnosti prije moždanog udara. Post-morbiditetni čimbenik je bila težina moždanog udara, a kserostomija nije bila povezana s oralnim zdravljem (72). Od lijekova koji mogu utjecati na smanjenje lučenja sline navode se primarno antikolinergici, antihistaminici, antiretroviralni lijekovi, triciklički antidepresivi, inhibitori apsorpcije serotonina, te omeprazol. No, važno je spomenuti i novije istraživanje brazilske skupine koja je dokazala da i statini koji se često rabe u terapiji hiperkolesterolemije (a koja je čest nalaz u srčanih bolesnika) mogu u velikog broja pacijenata uzrokovati simptom suhih usta. Nakon prekida terapije statinima dolazi do poboljšanja simptoma u preko 88% pacijenata (73). Antihipertenzivi se često nalaze na listi lijekova pacijenata koji boluju od koronarne bolesti srca i također mogu biti povezani sa subjektivnim simptomom suhoće usta. Sama hipertenzija se ne smatra čimbenikom rizika za razvoj kserostomije, iako postoje istraživanja koja su dokazala da normotenzivni pacijenti imaju veće količine nestimulirane sline u odnosu na hipertoničare (74, 75). Diuretici kroz svoj učinak smanjenja volumena intravaskularne i ekstravaskularne tekućine dokazano smanjuju lučenje sline, dok antagonisti beta-adrenergičnih receptora nemaju utjecaja na lučenje sline. Iako na popisu nuspojava lizinopril – lijeka iz skupine inhibitora angiotenzin konvertaze – nije navedena kserostomija, postoji i izvješće o toj nuspojavi, i to kroz 72%-tno smanjenje izlučivanja sline iz parotidnih slinovnica, dok je smanjenje ukupne količine izlučene sline iznosilo 40% (76). Zanimljivo je i istraživanje Flink-a i sur. s ciljem utvrđivanja prevalencije i čimbenika rizika za hiposalivaciju u raznim dobnim skupinama. U skupini do 50 godina starosti rasprostranjenost hiposalivacije je bila slična u svim dobnim skupinama, no vjerojatnost za vrlo nisku razinu nestimulirane sline bila je značajno veća ukoliko su osobe bile pretili (BMI>25), u žena, i ako je broj zubi bio manji od 27. U skupini starijoj od 50 godina hiposalivacija je bila značajno

povezana s uzimanjem određenih lijekova koji mogu uzrokovati kserostomiju, ženskim spolom te brojem zubi <20. Manji broj zubi i hiposalivacija mogli bi biti povezani kroz utjecaj hiposalivacije na povećanu karijesnu aktivnost, dok je veza između pretilosti i hiposalivacije vjerojatno posredovana prehrambenim navikama (77).

Jedan od čestih simptoma u osoba koje pate od kardiovaskularnih bolesti općenito (ovdje je uključena i koronarna bolest srca), te su stoga podvrgnute terapiji hipertenzije, je sindrom pečenja usta (engl. burning mouth syndrome, BMS) ili stomatopiroza. Sinonimi su još i glosopiroza, stomatodinia, glasodinia, i oralna disestezija. Međunarodna udruga za izučavanje boli (International Association for the Study of Pain – IASP) je definirala sindrom pečenja usta kao nozološki entitet karakteriziran trajnim osjećajem pečenja u usnoj šupljini ili slične boli u odsutnosti vidljivih promjena na oralnoj sluznici. Osim pečenja, pacijenti često navode još i promjenu okusa – disgeuziju, suha usta, glavobolju, te bolove u temporo-mandibularnom zglobu. Budući da je često uzrok sindroma pečenja usta nepoznat, predloženo je razlikovanje primarnog sindroma pečenja usta kod kojeg je nemoguće identificirati organske uzroke, i sekundarog kod kojeg postoje uzročna lokalna ili sistemska patološka stanja te je stoga moguća njegova etiološka terapija (78). Etiološki čimbenici mogu se podijeliti u lokalne (galvanizam, parafunkcije, alergije na konzervanske i aditive u hrani ili na samu hranu, infekcije gljivama roda *Candida* ili nespecifičnim bakterijama), sistemske (promjene u žlijezdama slinovnicama, lijekovi, bolesti vezivnog tkiva kao što su Sjögrenov sindrom i fibromialgija, nedijagnosticiran diabetes mellitus, trigeminalna i glosofaringealna neuralgija, manjak vitamina B i cinka), i emocionalne (depresija, anksioznost, opsesivno ponašanje, fobije). Glede lijekova, postoji cijeli niz onih koji kao nuspojavu mogu imati sindrom pečenja usta: ACE-inhibitori (kaptopril, enalapril, lizinopril, akupril), antiretroviralni lijekovi, antibiotici kao što su cefalosporini, kloramfenikol, penicilini, gabapentin, potom triciklički antidepresivi, te anksiolitici (79). Prvi koji je izvijestio o pečenju usta kao

nuspojavi ACE inhibitora bili su Vlasses i sur. 1982. godine (80). Pojava sindroma pečenja usta kasnije je dokazana i kod antagonista receptora za angiotenzin II (ARAI – eprosartan, kandesartan, losartan i valsartan). Zanimljivo je da su među antihipertenzivima samo lijekovi koji djeluju na angiotenzin-renin sustav oni koji mogu uzrokovati navedeni sindrom. Ovaj sustav igra ključnu ulogu u regulaciji krvnog tlaka; sastoji se od kaskade enzimskih reakcija čiji je rezultat lučenje molekule angiotenzina II koji djeluje na dva načina: na vaskularnom nivou uzrokuje vazokonstrikciju, dok na razini bubrega sprječava lučenje vode i natrija (81). Ovim se mehanizmom djelovanja ne može objasniti pojava simptoma u usnoj šupljini budući da je primijećeno da se simptomi mogu povući ako se jedan lijek zamijeni drugim iz iste skupine; također, u nekim je slučajevima primijećeno da se prvi simptomi mogu pojaviti nekoliko godina nakon početka terapije (82). Nadalje, očito je i da se mehanizmi kojim navedeni lijekovi uzrokuju pečenje u ustima razlikuju ovisno o skupini – postoji izvješće o pojavi pečenja uz korištenje losartana, ali ne i ACE-inhibitora, pa se stoga može pretpostaviti da će se pečenje javiti u osoba koje imaju neki još nedefinirani predisponirajući čimbenik (83). Istraživanja o mogućim etiološkim čimbenicima navode da bi to mogle biti visoke razine folikulo-stimulirajućeg hormona (FSH), niske razine estradiola, oralne parafunkcije, pušenje, neki drugi lijekovi, parodontitis te depresija, gastrointestinalni i urogenitalni problemi (84, 85).

Lijekovi koji se rabe u terapiji kardiovaskularnih bolesti, a poglavito hipertenzije, spominju se i u kontekstu indukcije razvoja lezija oralne sluznice – lichen ruber i lihenoidnih reakcija. Lichen ruber je lezija oralne sluznice još uvijek nepoznate etiologije, u čijoj se podlozi nalazi stanično posredovan imunološki proces potaknut degenerativnim promjenama u bazalnom sloju epitela. Njegova je najčešća klinička forma lichen ruber reticularis s blago uzdignutim bijelim crtama poput čipke, bilateralno na obraznoj sluznici i/ili jeziku. Klinički vrlo slična je oralna lihenoidna reakcija, no ona je najčešće uzrokovana

lijekovima ili raznim stranim materijalima u usnoj šupljini (ispuni, ortodontske bravice, metalni elementi protetskih radova). ACE-inhibitori se prvi put spominju kao mogući uzročnici oralnih lihenoidnih reakcija 1989. godine u pacijenata koji su bili podvrgnuti terapiji enalaprilom i kaptoprilom i to u razdoblju od 4 tjedna nakon početka terapije. Povlačenjem navedenih lijekova iz terapije došlo je do regresije lezija, unatoč činjenici da su oba pacijenta primala još i niz drugih lijekova za koje je dokumentirano da mogu izazvati lihenoidne reakcije (86). Usljedilo je istraživanje Bäckmana i Jontella iz 2001. godine koji su utvrdili da 25% osoba kod kojih je dijagnosticiran lichen planus i 48% osoba s lihenoidnim reakcijama uzima neki od lijekova za kardiovaskularnu bolest, no ne navodi se o kojim se lijekovima specifično radi (87). Unatoč tome, do današnjeg datuma ne postoji istraživanje o prevalenciji lezija oralne sluznice u osoba koje boluju od neke vrste kardiovaskularne bolesti.

Starija životna dob, mobilni protetski nadomjestci (parcijalne i totalne proteze), smanjene obrambene snage organizma te smanjenje količine sline u pacijenata koji boluju od koronarne bolesti srca povećavaju učestalost infekcije oportunističkim patogenima. Jedni od takvih su i gljivice roda *Candida*, od kojih je najdominantnija u usnoj šupljini upravo *Candida albicans* (88, 89). Smatra se da čak 48-60% ukupne populacije nosi u ustima *C. albicans* bez kliničkih simptoma, no ove su gljive obično prisutne u niskom broju u odnosu na komenzalske oralne bakterije. Da bi uzrokovala infekciju, mora doći do njenog umnožavanja i oštećenja sluznice domaćina, a do toga dolazi lučenjem niza enzima poput aspartil-proteinaze, lipaze i heksaminaze. Adherira na brojna mjesta: bukalnu sluznicu, jezik, površine zuba, proteze, ali i druge mikroorganizme koji su već kolonizirali navedene površine; ipak najčešće se može izolirati s dorzuma jezika. Čak 50% osoba s gornjim totalnim protezama u anamnezi ima stomatitis izazvan *C. albicans* (90). Treba naglasiti da su sve forme infekcije kandidom, tzv. kandidijaze, oportunističke, te do njih dolazi kod značajnih promjena lokalnih uvjeta u usnoj šupljini. U čimbenike koji olakšavaju pojavu kandidijaze ubrajaju se mobilne proteze,

razni lijekovi poput antibiotika širokog spektra, kortikosteroida te lijekova koji za nuspojavu imaju kserostomiju, potom prehrambeni status (manjak željeza, folne kiseline, te određenih vitamina), diabetes mellitus, malignomi, ali i sekretorni status definiran krvnom grupom (posebno su osjetljive osobe krvne grupe O). Poseban je faktor rizika i pušenje koje vjerojatno dovodi do lokaliziranih promjena na epitelu koje omogućuju kolonizaciju gljivom.

U svjetlu navedenih podataka dobivenih iz brojnih istraživanja, stječe se dojam da je skupina oboljelih od koronarne bolesti srca posebno vulnerabilna u smislu lošijeg oralnog zdravlja – većeg broja karijesnih lezija, veće rasprostranjenosti i težeg stupnja parodontalne bolesti, manjeg broja preostalih zuba - ali i veće vjerojatnosti za razvoj sindroma pečenja usta, češćeg osjećaja suhoće usta, veće rasprostranjenosti lezija oralne sluznice, te konačno infekcije gljivama roda *Candida*. Ovo je istraživanje provedeno kako bi se sintetizirali podaci o učestalosti i težini svih navedenih patoloških entiteta u oboljelih od koronarne bolesti srca na uzorku populacije u kojoj još slična istraživanja nisu provedena, a to su ispitanici područja zapadne Hrvatske kao predstavnici populacije Republike Hrvatske, a u širem kontekstu i populacije Istočne Europe.



**CILJEVI ISTRAŽIVANJA**

Ciljevi istraživanja su sljedeći:

1. utvrditi prevalenciju parodontitisa, karijesa, infekcije gljivicom *Candida albicans*, kserostomije, osjećaja pečenja u usnoj šupljini i lezija sluznice u reprezentativnom uzorku populacije sa i bez koronarne bolesti srca,
2. odrediti i prikazati dobnu strukturu, spol i oralno-higijenske navike ispitanika (demografski pokazatelji istraživanja);
3. utvrditi i objasniti moguću povezanost infektivnih i neinfektivnih bolesti usne šupljine s koronarnom bolesti srca
4. ispitati čimbenike koji utječu na moguću povezanost infektivnih i neinfektivnih bolesti usne šupljine s koronarnom bolesti srca
5. predložiti mjere prevencije s obzirom na dobivene rezultate



## *Ispitanici*

Ispitanici kontrolne skupine su probрани iz skupine pacijenata koji su uzastopce došli na kontrolu ili terapiju pri Klinici za dentalnu medicinu, Kliničkog bolničkog centra u Rijeci; ispitanici eksperimentalne skupine probрани su između hospitaliziranih pacijenata Klinike za internu medicinu, odjel kardiologije, Kliničkog bolničkog centra u Rijeci, lokalitet Sušak. Ispitanici eksperimentalne skupine morali su imati dijagnosticiranu koronarnu srčanu bolest, i to kao jednu od sljedećih dijagnoza: angina pectoris, nestabilna angina pectoris, ili infarkt miokarda. Dijagnoze su postavljene temeljem kliničkog pregleda specijaliste interne medicine, elektrokardiograma, te analize krvi. U razoblju od rujna 2008. godine do rujna 2009. godine regrutirano je ukupno 320 pacijenata oba spola, 160 u kontrolnoj skupini i 160 u ekperimentalnoj skupini. Kriteriji za uključivanje su bili dob iznad 25 godina, dobro psihofizičko stanje koje omogućuje suradnju u smislu odgovaranja na postavljena pitanja te mogućnost pregleda usne šupljine i uzimanja brisa, i konačno pristanak za sudjelovanje u istraživnju uz potpisan Informirani pristanak. Kriteriji za isključivanje bili su pušenje (za bivše pušače kriterij za uključivanje bio je nepušenje u posljednjih 10 godina), neoplazme, autoimune bolesti, trudnoća, cerebrovaskularne bolesti, bubrežne bolesti, i dijabetes zbog mogućeg utjecaja na rezultate istraživanja. Potpuni podaci su dobiveni za ukupno 292 ispitanika – ostatak uzorka uključuje osobe koje su odbile mjerenje dubine parodontnih džepova, kod kojih je došlo do kontaminacije brisa usne šupljine, a nisu kasnije bili dostupni za ponovnu provjeru, ili za koje nisu bili dostupni podaci analize krvi. Protokol istraživanja odobrilo je Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta, Sveučilišta u Rijeci, a istraživanje je provedeno u skladu s etičkim principima Deklaracije Svjetske medicinske udruge iz Helsinkija (verzija iz 2002. godine). Prilikom završetka ispitivanja pacijenti su informirani o stanju usne šupljine i eventualnim značajnim nalazima.

## Metode

Upitnik za pacijente uključivao je podatke o pušenju (nikad pušio/la, prijašni pušač, pušač), stručnoj spremi (NKV, KV – bez završene srednje škole; SSS – završena srednja škola; VŠS – viša stručna sprema; i VSS – visoka stručna sprema), visini i težini, fizičkoj aktivnosti (manje od 1 put tjedno; 1-2 puta tjedno; 3 ili više puta tjedno), konzumaciji alkoholnih pića (svakodnevno, povremeno, nikada), oralnohigijenskim navikama (frekvencija četkanja: manje od 1 put dnevno, 1 put dnevno, 2 puta dnevno, ili više od 2 puta dnevno; uporaba sredstava za interdentalnu higijenu: nikada, povremeno, svakodnevno), osjećaju pečenja i suhoće usta, uzimanju antibiotika u posljednjih mjesec dana (važno zbog detekcije gljive vrste *Candida albicans*, te lijekovima koje pacijenti uzimaju redovito ili povremeno.

Pregled usne šupljine pacijenta uključivao je podatke o ukupnom broju karijesnih lezija, dubini parodontnih džepova mjereno na 4 mjesta oko svakog zuba (vestibularno, oralno, mezijalno, distalno), broju zubi s parodontnim apscesom, broju zubi s otvorenim furkacijama, ukupnom broju zubi koji nedostaju te zaostalim korjenima, recesijama gingive mjereno na 2 mjesta na svakom zubu (oralno i vestibularno), krvarenju gingive pri sondiranju (engl. bleeding on probing, BoP) mjereno na 4 mjesta oko svakog zuba (vestibularno, oralno, mezijalno, distalno), te konačno podatke o eventualnim lezijama oralne sluznice koje uključuju oralni lihen ruber, rekurentne aftozne ulceracije, vezikulobulozne bolesti (pemfigus, pemfigoid), leukoplakiju, eritroplakiju, glositis i lingua geographica. Mjerenja dubine džepova, recesije gingive i krvarenja gingive provedena su ručnom parodontnom sondom. Dubina džepa je definirana kao udaljenost od slobodnog ruba gingive do dna džepa; recesija je definirana kao udaljenost od caklinsko-cementnog spojišta do razine slobodnog ruba gingive. Krvarenje na sondiranje bilježeno je kao “+” ili “-“ i to 30 sekundi nakon laganog povlačenja parodontne sonde ispod gingivnog ruba cijelim opsegom zuba; zbroj dobivenih

pozitivnih vrijednosti podijeljen je sa ukupnim brojem mjernih mjesta (broj zuba x 4) te pomnožen sa 100 kako bi se dobio postotni iznos upalne gingive (gingivni indeks prema O'Leary-u i sur. 1972.). Težina parodontalne bolesti vrednovana je brojčano ovisno o gubitku epitelnog pričvrstka (dubina džepa + recesija) kako slijedi: 0 – nema gubitka pričvrstka; 1 – gubitak pričvrstka <4 mm, početni parodontitis ; 2 – gubitak pričvrstka 4-6 mm, umjereni parodontitis; 3 - gubitak pričvrstka >6 mm, teški parodontitis. Neupalne recesije nisu bile uključene u procjenu težine parodontalne bolesti. Rasprostranjenost karijesa (indeks karijesa) je kategorizirana na sljedeći način: oznaka 0 – nema karijesnih lezija; 1 – 1-3 karijesne lezije; 2 – 4-7 karijesnih lezija; 3 – 8 ili više karijesnih lezija; 4 – potpuna bezubost.

Kako bi se olakšala analiza oralnog zdravlja koje uključuje velik broj komponenata, formiran je dentalni indeks kao zbroj indeksa karijesa, stupnja parodontalne bolesti, zuba s parodontnim apscesom, zuba s furkacijskim defektima, ekstrahiranih zuba, i zaostalih korijena. Navedeni indeks osmišljen je po uzoru na totalni dentalni indeks Mattile i sur. iz 1989. (39) te asimptotski dentalni indeks Janketa i sur. iz 2004. godine (52). Po završetku kliničkog pregleda usne šupljine uzet je bris sterilnim brisnim štapićem koji se istog dana nasadio na Saboroud agar i nakon inkubacije od 35-37° C kroz 72 sata ocijenjen je porast karakterističnih kolonija gljive vrste *Candida albicans*. Porast kolonija procijenjen je semikvantitativno te je rangiran u četiri stupnja ovisno o veličini kolonija po Olsenu (91): stupanj 0 – bez nalaza kolonija; stupanj 1 – 1-9 kolonija; stupanj 2 – 10-24 kolonije; stupanj 3 – 25-100 kolonija; te stupanj 4 – konfluentni rast kolonija.

Analiza krvne slike uključivala je podatke o sedimentaciji, ukupnom broju leukocita, razini triglicerida, ukupnog kolesterola, glukoze, te jetrenih enzima ALT (alanin aminotransferaza), AST (aspartat aminotransferaza) i GGT (gama-glutamil transferaza). Uzorci krvi uzeti su na tašte, po prethodno definiranim protokolima, a rezultati nisu smjeli biti stariji od mjesec dana. U slučaju povišene razine šećera u krvi proveden je test opterećenja

glukozom (engl. oral glucose tolerance test, OGTT) kako bi se isključilo postojanje diabetesa mellitusa. Visina i težina pacijenata kombinirani su u indeks tjelesne mase, engl. body mass index (BMI) prema formuli koja datira iz 1972. godine (92):  $BMI = \text{masa (kg)} / [\text{visina (m)}]^2$ . Dobiveni podaci grupirani su po slijedećem principu: skupina sa BMI <25 (normalno uhranjeni), BMI 25-29 (prekomjerna tjelesna težina) i BMI >29 (pretilo osobe). Budući da nijedna osoba nije imala BMI <18.5, izostavljena je skupina slabo uhranjenih osoba.

### *Statistička obrada podataka*

Dobiveni podaci su obrađeni pomoću programa za statističku obradu podataka Statistica 8.1. (StatSoft Inc. Tulsa, SAD) i MedCalc 7.5. (MedCalc, Maraikeke, Belgium).

Pri obradi podataka su korištene deskriptivne i analitičke metode. U obje skupine su prikazane raspodjele ispitanika prema demografskim podacima: dobi i spolu. Normalnost raspodjele podataka iz intervalne mjerne ljestvice je utvrđena Kolmogorov-Smirnovljevim testom. Za normalno raspodijeljene podatke korištena je aritmetička sredina i standardna devijacija, a kada se radilo o nenormalnoj raspodjeli za prikaz vrijednosti varijabli je korišten medijan i 5ta-95 ta percentila..

Za potrebe statističke analize formiran je dentalni indeks koji u sebi sadržava opise asimptotskog dentalnog indeksa i totalnog dentalnog indeksa, budući da je u prethodnim istraživanjima već dokazan njihov eksplanatorni potencijal. Razlike dentalnog indeksa između skupina je analizirana jednosmjernom analizom varijanci (one-way ANOVA-om). Dodatno su analizirane vrijednosti varijabla: prisutnost lezija oralne sluznice, osjećaj pečenja i suhoće usne šupljine budući da dosadašnja istraživanja nisu analizirala njihovu moguću povezanost ili eksplanatorni potencijal za rizik razvoja kardiovaskularnih bolesti. Razlike učestalosti javljanja ispitivanih čimbenika između skupina su utvrđene  $\chi^2$  testom ili Fisherovim

egzaktnim testom. Korelacijska analiza između pojedinih čimbenika unutar skupina učinjena je pomoću Spearman rank korelacijskog koeficijenta ili s Pearsonovim koeficijentom korelacije, ovisno o vrsti podataka. Za određivanje značajnosti utjecaja ispitivanih čimbenika na koronarnu boleats srca korištena je multipla regresijska analiza.

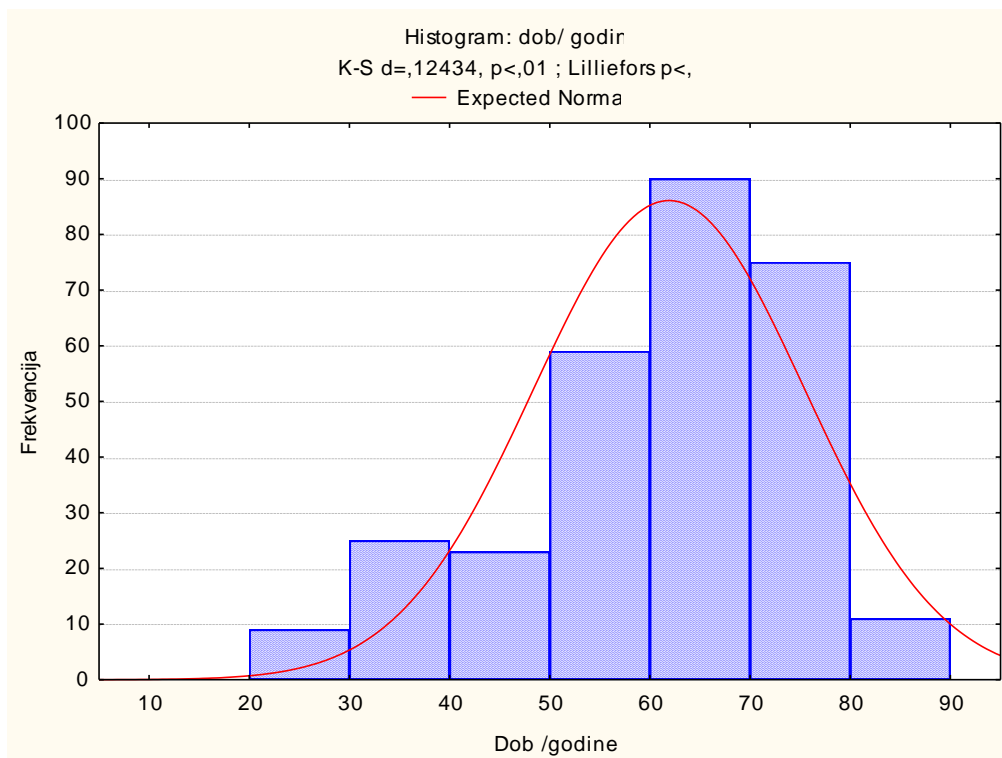
Razina statističke značajnosti je određena na razini  $p < 0,05$ .



**REZULTATI**

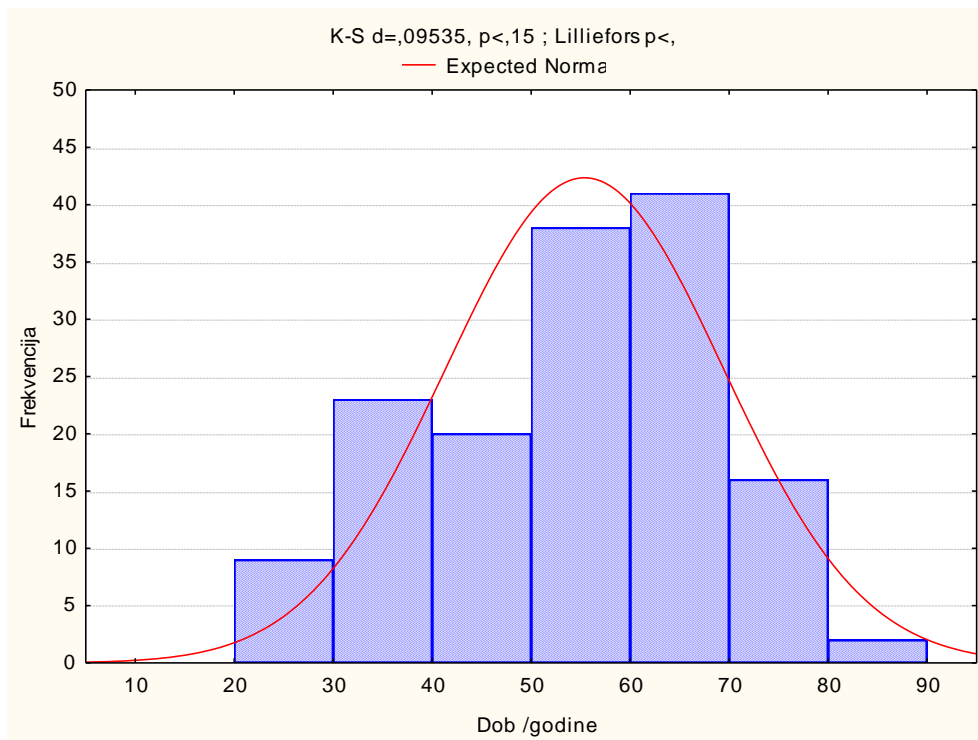
## Raspodjela ispitanika prema dobi i spolu

Životna dob svih ispitanika nije normalno raspodijeljena (Kolmogorov-Smirnovljev test  $p < 0,01$ ), stoga je prosječna dob ispitanika prikazana medijanom i (5<sup>ta</sup> - 95<sup>ta</sup>) percentilom te je iznosila 65 (36-79) godina. Najmlađa osoba bila je u dobi od 25 godina, a najstarija od 85 godina.

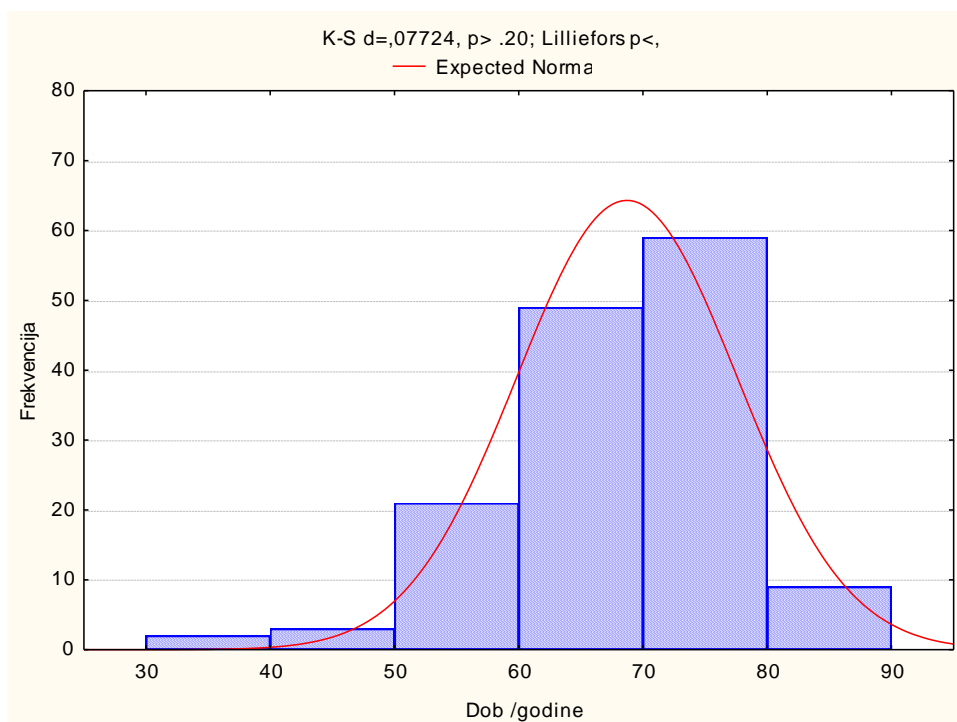


**Slika 1.** Raspodjela svih ispitanika prema životnoj dobi

Gledamo li odvojeno ispitanike (s obzirom na skupine) za kontrolnu skupinu nije utvrđena normalnost raspodjele (Kolmogorov-Smirnovljev test:  $p < 0,15$ ), dok je za ispitivanu skupinu dob normalno raspodijeljena (Kolmogorov-Smirnovljev test:  $p > 0,20$ ).



**Slika 2.** Raspodjela ispitanika iz kontrolne skupine prema dobi



**Slika 3.** Raspodjela ispitanika iz ispitivane skupine prema dobi

Budući da ispitanici iz kontrolne skupine nisu normalno raspodijeljeni prosječna dob je prikazana medijanom i percentilama, a ispitanici s koronarnom bolesti srca jesu normalno

raspodijeljeni prosječna dob je dana s aritmetičkom sredinom i SD. U tablici 1. je prikazana raspodjela ispitanika prema dobi.

**Tablica 1.** Raspodjela ispitanika prema životnoj dobi

Skupina	N	Dob /godine			Statistika
		$\bar{x} \pm SD$	medijan (5 <sup>ta</sup> - 95 <sup>ta</sup> )	Raspon	
kontrolna	149	55,4 ± 14,0	57 (30 - 76)	25 – 81	one-way ANOVA F=93,04 P<0,001 Man-Whitney p<0,001
ispitivana	143	68,7 ± 8,9	70 (55 - 82)	38 – 85	

Jednosmjerna analiza varijance i Mann-Whitney test pokazali da je razlika u dobi statistički značajna (oba p<0,001). Ispitanici s koronarnom srčanom bolesti značajno su stariji od ostalih.

**Tablica 2.** Raspodjela ispitanika prema spolu

Skupina	Spol /N (%)		Statistika
	žene	muškarci	
kontrolna	107 (72)	42 (28)	$\chi^2 = 3,47$ p=0,062
ispitivana	88 (62)	55 (38)	

Raspodjela muškaraca i žena ne razlikuje se statistički značajno između skupina (p=0,062).

### Raspodjela ispitanika prema BMI

U tablici 3. je prikazana raspodjela ispitanika prema BMI.

**Tablica 3.** Raspodjela ispitanika prema BMI

Skupina	N	BMI kg/m <sup>2</sup>	Statistika
		$\bar{x} \pm SD$	
kontrolna	149	26,1 ± 4,3	F=9,14 p=0,003
ispitivana	143	27,5 ± 3,7	

Ispitanici iz eksperimentalne skupine (koronarna srčana bolest) imaju statistički značajno veći BMI u odnosu na ispitanike iz kontrolne skupine (p=0,003). U obje skupine prosječna vrijednost BMI je na razini prekomjerne tjelesne težine.

## Raspodjela ispitanika prema oralnohigijenskim navikama

Čimbenici koji čine oralno higijenske navike su: pranje zubi, interdentalna sredstva i posjete stomatologu.

**Tablica 4.** Raspodjela ispitanika prema oralno-higijenskim navikama

Čimbenik	Skupina		Statistika	
	kontrola N=149	ispitivana N=143	$\chi^2$	P
<b>Pranje zubi</b> (u danu) N, (%)				
jednom	0	3 (2)		
dva puta	19 (13)	27 (19)		
tri put	89 (60)	68 (48)	7,26	0,064
četiri puta	41 (27)	45 (31)		
<b>Uporaba interdentalnih sredstva</b> N, (%)				
svakodnevno	17 (11)	9 (6)		
povremeno	35 (24)	14 (10)	13,78	<b>0,001*</b>
nikad	97 (65)	120 (84)		
<b>Posjeti stomatologu</b> (godišnje) N, (%)				
< jednom	54 (37,4)	81 (57)		
jednom	34 (23)	30 (21)	15,05	<b>0,002*</b>
2 i više puta	60 (40)	32 (22)		

\* označava statistički značajnu razliku između skupina

Sveukupno, većina ispitanika navodi da pere zube četkicom tri ili više puta dnevno, no u isto vrijeme nikada ne rabi interdentalna sredstva. Za uporabu interdentalnih sredstava i za broj posjeta stomatologu utvrđeno je da ispitanici iz kontrolne skupine značajnije češće rabe interdentalna sredstva ( $p=0,001$ ) i značajnije češće ( $p=0,002$ ) posjećuju stomatologa od ispitanika s koronarnom srčanom bolesti.

Kreiran je novi indeks tj. indeks oralnohigijenske navike na način da su vrijednosti opisa varijabli: pranje zubi, upraba interdentalnih sredstava i posjete stomatologu zbrojene.

**Tablica 5.** Indeks oralnohigijenske navike u kontrolnoj i ispitivanoj skupini

Čimbenik	Skupina		Statistika	
	kontrolna N=149	ispitivana N=143	F	P
	$\bar{x} \pm SD$ (95% CI)			
<b>Indeks oralnohigijenske navike</b>				
	7,0 ± 3,2 (6,5 - 7,5)	6,0 ± 1,6 (5,8 - 6,3)	10,72	<b>0,001*</b>

\* označava statistički značajnu razliku između skupina

Indeks oralnohigijenske navike je statistički značajno veći u ispitanika iz kontrolne skupine nego u ispitanika s koronarnom srčanom bolesti ( $p=0,001$ ), što znači da ispitanici kontrolne skupine imaju općenito bolje navike održavanja zdravlja usne šupljine.

### Korelacija indeksa oralnohigijenske navike i bračnog statusa, spola, i stručne spreme

U tablici 6. su navedene vrijednosti Pearsonovog koeficijenta korelacije i statističke značajnosti izračunate između ispitivanih čimbenika i indeksa oralnohigijenske navike.

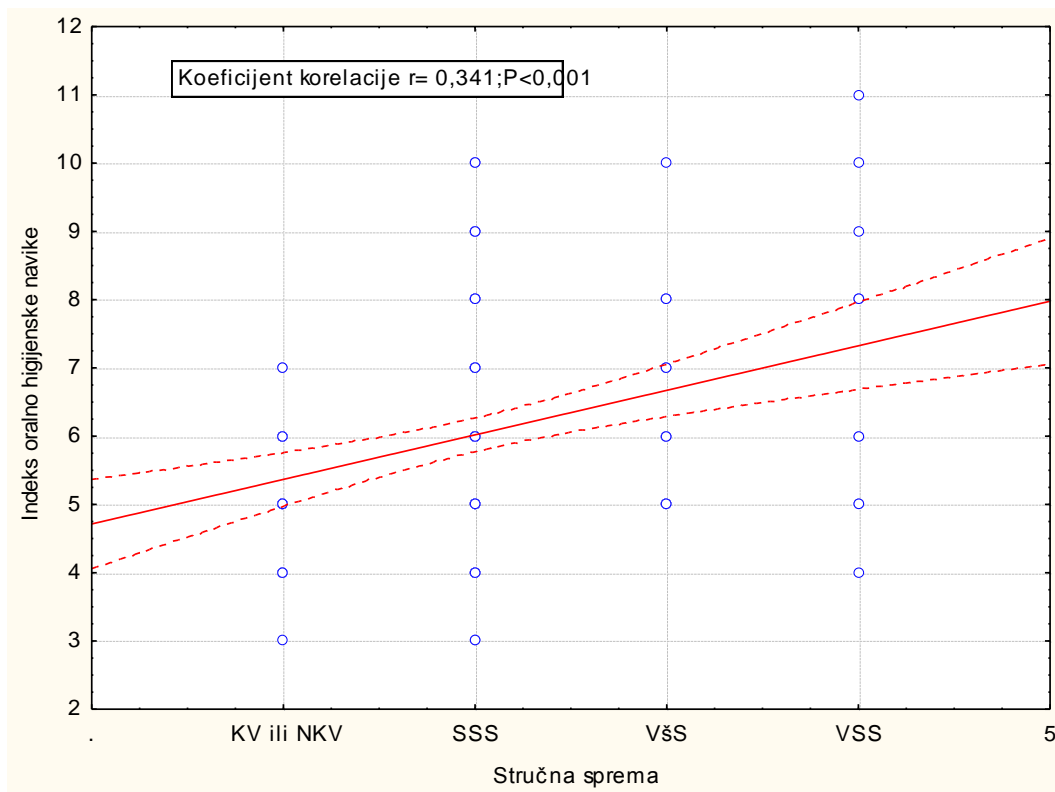
**Tablica 6.** Vrijednosti koeficijenta korelacije između ispitivanih čimbenika i indeksa oralnohigijenske navike

Čimbenik	Skupina			
	kontrolna		Ispitivana	
	r	p	R	P
Dob	-0,095	0,248	-0,118	0,162
Spol	-0,079	0,337	-0,249	0,027
<b>Stručna sprema</b>	0,155	0,161	0,341	<b>&lt;0,001</b>
Bračni status	-0,153	0,063	0,043	0,611

\* označava statističku značajnost

Statistički značajni koeficijent korelacije utvrđen je za ispitanike s koronarnom srčanom bolesti između stručne spreme i indeksa oralnohigijenske navike ( $p<0,001$ ), i prikazan je na

slici 4. Stručna sprema značajno utječe na oralno higijenske navike, ali samo u skupini oboljelih ispitanika.



**Slika 4.** Koeficijenti korelacije između stupnja stručne sprema i indeksa oralno higijenske navike u ispitanika s koronarnom bolesti srca.

Korelacija je pozitivna i statistički značajna ( $p < 0,001$ ).

## Infektivne bolesti usne šupljine

Čimbenici koji čine infektivne bolesti su: broj karijesa, stupanj parodontalne bolesti, broj zubi s parodontnim apscesom, periapiksne lezije, perikoronitis, i *Candida albicans*.

**Tablica 7.** Raspodjela čimbenika koji čine infektivne bolesti usne šupljine u kontrolnoj i ispitivanoj skupini

Čimbenik	Skupina		Statistika
	kontrola N=149	ispitivana N=143	
<b>Broj karijesa</b>	$\bar{x} \pm SD$ (95% CI)		
	1,1 ± 1,5 (0,85-1,34)	0,91 ± 1,64 (0,64-1,18)	F=1,08 p=0,300
<b>Parodontalna bolest</b> (gubitak pričvrstka) N, (%)			
nema	17 (11)	37 (26)	$\chi^2 = 24,18$ p<0,001
do 4 mm	53 (36)	23 (16)	
4-6 mm	49 (33)	37 (26)	
više od 6 mm	30 (20)	46 (32)	
<b>Parodontni apsces</b> N, (%)			
nema	143 (96)	136 (95,5)	$\chi^2 = 2,05$ p=0,358
ima 1 zub	3 (2)	6 (4)	
ima 2 zuba	3 (2)	1 (0,5)	
<b>Perikoronitis</b> N, (%)			
nema	147 (99)	143 (100)	$\chi^2 = 1,93$ p=0,164
ima	2(1)	0	
<b><i>Candida albicans</i></b> N, (%)			
nema	83 (56)	64 (45)	$\chi^2 = 7,62$ p=0,106
stupanj I	4 (3)	12 (8)	
stupanj II	20 (13)	27 (19)	
stupanj III	14 (9)	16 (11)	
stupanj IV	24 (16)	24 (17)	

\* označava statistički značajnu razliku između skupina

Utvrđena je statistička značajnost za parodontalnu bolest između ispitanika iz kontrolne i ispitivane skupine (p=0,001). U donjoj tablici su izračunate značajnosti za pojedine dubine džepova.



Čimbenik	Skupina		N	$\chi^2$	P
	kontrola N=149	ispitivana N=143			
<b>Parodontalna bolest (Dubina džepova)</b>					
(%)					
Nema	17 (11)	37 (26)		6,68	<b>0,009*</b>
do 4 mm	53 (36)	23 (16)		11,07	<b>0,001*</b>
4-6 mm	49 (33)	37 (26)		1,41	0,236
više od 6 mm	30 (20)	46 (32)		2,96	0,085

\* označava statistički značajnu razliku između skupina

Dubina džepova do 4 mm (početni parodontitis) je značajno češća u ispitanika iz kontrolne skupine ( $p=0,001$ ). Dubine džepova između 4 i 6 mm (umjereni parodontitis) i veće od 6 mm (teški parodontitis) se podjednako učestalo javljaju u ispitanika iz kontrolne skupine kao i u ispitanika s koronarnom bolesti srca (oba  $p>0,05$ ).

Za sve ostale čimbenike koji čine infektivne bolesti usne šupljine (broj karijesa, broj zubi s parodontnim apscesom, periapiksne lezije, perikoronitis, *Candida albicans*) nije utvrđena statistička značajnost (svi  $p>0,05$ ), iako je prevalencija parodontnog apscesa, teškog parodontitisa, i infekcije gljivom *Candida albicans* nešto veća u skupini oboljelih od koronarne srčane bolesti. Sveukupno, prevalencija umjerene i teške parodontalne bolesti je u ispitivanom uzorku populacije bila veća od 50%.

### Dentalni indeks

Kako bi se olakšala analiza oralnog zdravlja (s bozirom na brojnost parametara), utvrđene su vrijednosti za dentalni indeks koji u sebi uključuje indeks karijesa, stupanj parodontalne bolesti, zube s parodontnim apscesom, zube s furkacijom, ekstrahirane zube, i zaostale korijene. Broj karijesnih lezija uključuje samo one lezije koje nisu sanirane ispunima ili protetskim radovima.

**Tablica 8.** Raspodjela čimbenika koji osim navedenih čimbenika u tablici 4. čine dentalni indeks u kontrolnoj i ispitivanoj skupini

Čimbenik	Skupina		Statistika
	kontrola N=149	ispitivana N=143	
<b>Indeks karijesa N, (%)</b>			
nema	63 (42)	53 (37)	
1-3 zuba	65 (43)	45 (31)	
4-7 zuba	11 (8)	8 (6)	$\chi^2=20,7$ <b>p&lt;0,001</b>
8 i više zuba	0	2 (1)	
potpuna bezubost	10 (7)	35 (25)	
<b>Furkacija zubi N, (%)</b>			
nema	122 (82)	114 (80)	
ima 1 zub	16 (11)	16 (11)	$\chi^2=2,45$ p=0,382
ima 2 zuba	9 (6)	10 (7)	
ima 3 zuba	2 (1)	3 (2)	
<b>Zaostali korijeni N, (%)</b>			
nijedan	145 (97)	130 (91)	
1 zub	4 (3)	5 (3,5)	
2 zuba	0	4 (3)	$\chi^2=8,81$ p=0,066
3 zuba	0	3 (2)	
5 zubi	0	1 (0,5)	
<b>Ekstrahirani zubi <math>\bar{x} \pm SD</math> (95% CI)</b>			
	10,8 ± 8,2 (9,5 - 12,2)	17,6 ± 8,5 (16,2 - 19,1)	F=47,93 <b>p&lt;0,001</b>

\* označava statistički značajnu razliku između skupina

Ispitanici s koronarnom srčanom bolesti imaju značajno veći indeks karijesa ( $p<0,001$ ) i značajno veći broj ekstrahiranih zuba ( $p<0,001$ ) od ispitanika iz kontrolne skupine. Približno 60% ispitanih osoba ima neku nesanimiranu karijesnu leziju, a samo mali udio ispitanika ima opsežne karijesne destrukcije u vidu zaostalih korijena (radix relict). U zdravoj populaciji potpuna bezubost je relativno rijetka (7%), iako je broj ekstrahiranih zubi velik (u prosjeku više od 10 zubi po ispitaniku).

Značajnosti za indeks karijesa:

Čimbenik	Skupina		Statistika	
	kontrola N=149	ispitivana N=143	$\chi^2$	p
<b>Indeks karijesa</b>	N, (%)			
nema	63 (42)	53 (37)	0,69	0,403
1-3 zuba	65 (43)	45 (31)	3,28	0,070
4-7 zuba	11 (8)	8 (6)	0,21	0,646
8 i više zuba	0	2 (1)		
potpuna bezubost	10 (7)	35 (25)	12,80	<0,001*

\*označava statistički značajnu razliku između skupina

Potpuna bezubost jest statistički značajno češće zastupljenija u ispitanika s koronarnom srčanom bolešću nego u ispitanika iz kontrolne skupine ( $p < 0,001$ ). Ostale kategorije indeksa karijesa 1-3 i 4-7 zuba se neznačajno učestalije javljaju u kontrolnoj skupini ( $p > 0,05$ ).

U tablici 9. su prikazane prosječne vrijednosti za dentalni indeks.

**Tablica 9.** Prosječne vrijednosti dentalnih indeksa

	N	Skupina		Statistika
		kontrolna $\bar{x} \pm SD$ (95 % CI)	Ispitivana	
<b>Dentalni indeks</b>	149	13,7 $\pm$ 8,4 (12,3 - 15,0)	21,3 $\pm$ 8,6 (19,9 - 22,7)	F=59,13 $p < 0,001$

Ispitanici s koronarnom srčanom bolešću imaju značajno veći dentalni indeks ( $p < 0,001$ ) u odnosu na vrijednosti dobivene za ispitanike iz kontrolne skupine, što znači da imaju i lošije oralno zdravlje.

Multipla regresijska analiza je metoda kojom se određuju udjeli i značajnost doprinosa ovih ispitivanih čimbenika (iz tablice 9.) na dentalni indeks. Rezultati analize za kontrolnu skupinu su prikazani u tablici 10.

**Tablica 10.** Udjeli doprinosa ispitivanih čimbenika na dentalni indeks u kontrolnoj skupini

Čimbenik	$\beta$	$SE_{\beta}$	$p$	$r$	Udio doprinosa %
<b>Indeks karijesa</b>	0,327	0,081	<b>0,001</b>	0,392	12,8
<b>Stupanj parodontne bolesti</b>	-0,208	0,092	<b>0,025</b>	0,253	5,2
Zubi s parodontnim apscesom	0,031	0,077	0,181	0,028	0,2
Zubi s furkacijom	0,071	0,0830	0,053	0,061	0,4
<b>Ekstrahirani zubi</b>	0,875	0,064	<b>&lt; 0,001</b>	0,924	80,8
Zaostali korijeni	0,054	0,075	0,331	0,101	0,6

$\beta$  - koeficijent regresije

$SE_{\beta}$ - standardna pogreška  $\beta$  koeficijenta

$r$ - koeficijent korelacije između ispitivanog faktora i dentalnog indeksa

Određen je  $R^2 = 1,00$   $p < 0,001$ , što znači da ukupni doprinos od svih ispitivanih čimbenika na dentalni indeks iznosi 1 tj. ovi ispitivani čimbenici potpuno (100%) opisuju dentalni indeks.

Na dentalni indeks značajno utječu indeks karijesa sa 12,8 %, stupanj parodontalne bolesti sa 5,2 %, i broj ekstrahiranih zubi sa 80,8 %.

**Tablica 11.** Udjeli doprinosa ispitivanih čimbenika na dentalni indeks u skupini ispitanika s koronarnom bolesti srca

Čimbenik	$\beta$	$SE_{\beta}$	$p$	$r$	Udio doprinosa %
<b>Indeks karijesa</b>	0,526	0,081	< <b>0,001</b>	0,627	32,7
Stupanj parodontne bolesti	0,121	0,092	0,255	-0,218	2,6
Zubi s parodontnim apscesom	0,016	0,077	0,807	0,018	0
<b>Zubi s furkacijom</b>	0,150	0,083	<b>0,044</b>	-0,248	3,7
<b>Ekstrahirani zubi</b>	0,655	0,064	< <b>0,001</b>	0,926	61
Zaostali korijeni	0,054	0,075	0,004	-0,093	0

$\beta$  - koeficijent regresije

$SE_{\beta}$ - standardna pogreška  $\beta$  koeficijenta

$r$ - koeficijet korelacije između ispitivanog čimbenika i dentalnog indeksa

Određen je  $R^2 = 1,00$   $p < 0,001$ , što znači da ukupni doprinos od svih ispitivanih čimbenika na dentalni indeks iznosi 1 tj. ovi ispitivani čimbenici potpuno (100%) opisuju dentalni indeks.

Na dentalni indeks u skupini ispitanika s koronarnom bolesti srca značajno utječu indeks karijesa sa 32,7 %, broj zubi s furkacijom 3,7 %, i broj ekstrahiranih zubi sa 61 %.

**Tablica 12.** Intenzitet gingivne upale

Čimbenik	Skupina		Statistika
	kontrola N=149	ispitivana N=143	
<b>% gingivne upale</b>	$\bar{x} \pm SD$ (95 % CI)		
	35,2 ± 27,6 (30,7 - 39,7) (2,2 - 3,4)	41,3 ± 35,7 (35,4 - 47,2) (2,7 - 3,9)	F=2,64    p=0,104

Nije utvrđena statistički značajna razlika između skupina ( $p > 0,05$ ). U obje skupine prevalencija gingivitisa je relativno visoka (>35% mjernih mjesta u ustima).

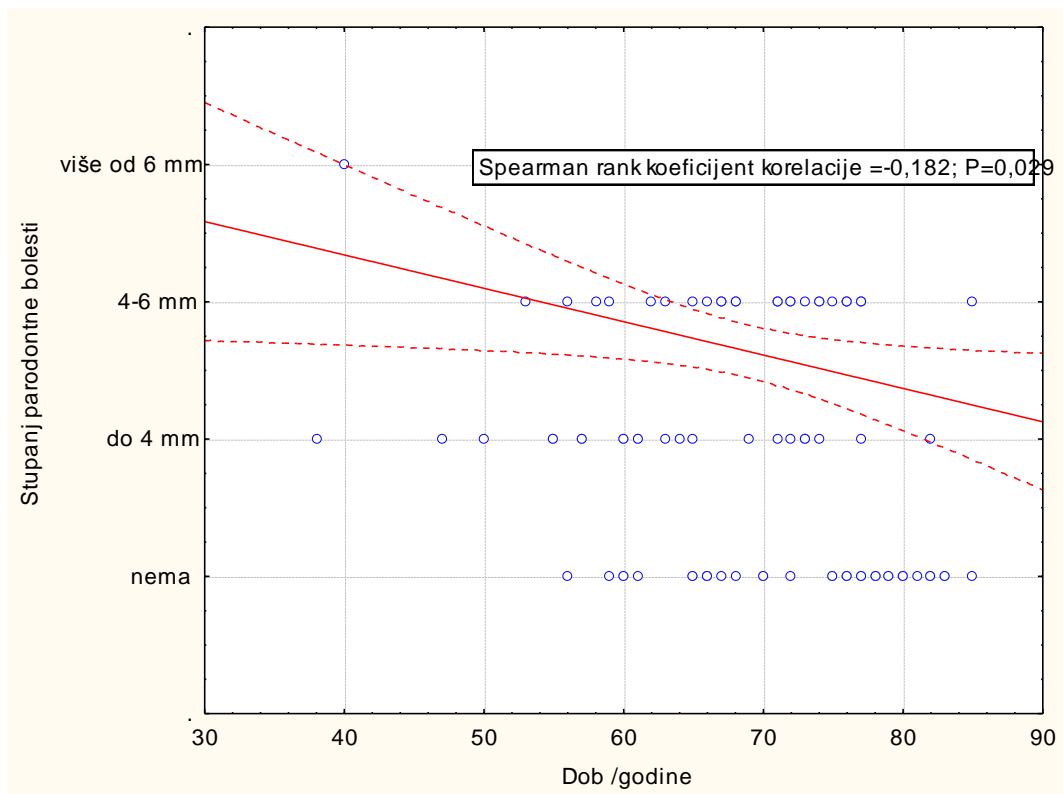
U tablici 13. su navedene vrijednosti Spearman rank koeficijenta korelacije između ispitivanih čimbenika i stupnja parodontalne bolesti.

**Tablica 13.** Vrijednosti Spearman rank koeficijenta korelacije između ispitivanih čimbenika i stupnja parodontalne bolesti

Čimbenik	Skupina			
	Kontrolna		Ispitivana	
	koeficijent korelacije	P	koeficijent korelacije	P
Spol	0,009	>0.005	0,111	>0.005
<b>Dob</b>	0,100	>0.005	-0,198	<b>&lt;0.005*</b>
Stručna sprema	0,156	>0.005	0,118	>0.005
Sedimentacija	0,049	>0.005	0,046	>0.005
Leukociti	0,045	>0.005	-0,108	>0.005
Kolesterol	-0,049	>0.005	0,084	>0.005
Trigliceridi	-0,005	>0.005	0,014	>0.005
ALT	0,137	>0.005	0,104	>0.005
AST	0,124	>0.005	0,018	>0.005
GGT	0,165	>0.005	0,120	>0.005

\* označava statističku značajnost

Određena je statistička značajnost za koeficijent korelacije između stupnja parodontalne bolesti i dobi, ali samo u ispitanika s koronarnom srčanom bolesti ( $p < 0,05$ ). Svi drugi koeficijenti korelacije nisu statistički značajni ( $p > 0,05$ ).



**Slika 5.** Spearman rank koeficijent korelacije između dobi i stupnja parodontne bolesti u ispitanika s koronarnom srčanom bolešću

Korelacija je negativna i statistički značajna ( $p=0,029$ ). U skupini oboljelih ispitanika težina parodontalne bolesti se smanjuje s dobi.

**Tablica 14.** Vrijednosti Sperman rank koeficijenta korelacije između ispitivanih čimbenika i karijes indeksa

	Skupina			
	Kontrolna		Ispitivana	
	koeficijent korelacije	P	koeficijent korelacije	P
Spol	0,040	>0,005	0,004	>0,005
Stručna sprema	-0,102	>0,005	-0,149	>0,005
BMI	0,037	>0,005	0,197	<0,005*
Sedimentacija	0,150	<0,005*	0,098	>0,005
Leukociti	0,129	>0,005	0,146	>0,005
Kolesterol	-0,066	>0,005	-0,053	>0,005
Trigliceridi	-0,072	>0,005	0,044	>0,005
ALT	0,161	<0,005*	0,039	>0,005
AST	0,065	>0,005	0,098	>0,005
GGT	-0,043	>0,005	-0,022	>0,005

Postoji statistički značajan koeficijent korelacije između karijes indeksa te sedimentacije i razine ALT u kontrolnoj skupini, dok je u ispitivanoj skupini značajna korelacija dokazana između karijes indeksa i indeksa tjelesne mase.

U idućoj fazi ispitivano je koliko čimbenici: dob, spol, pušenje, stručna sprema, sedimentacija, leukociti, kolesterol, trigliceridi, ALT, AST, i GGT doprinose postotku gingivne upale (Tablica 15). Utvrđeno je kako navedeni čimbenici doprinose sa 19 % ( $R^2 = 0,19$   $P=0,004$ ) na postotak gingivne upale u kontrolnoj skupini.



**Tablica 15.** Udjeli doprinosa ispitivanih čimbenika na postotak gingivne upale. u kontrolnoj skupini

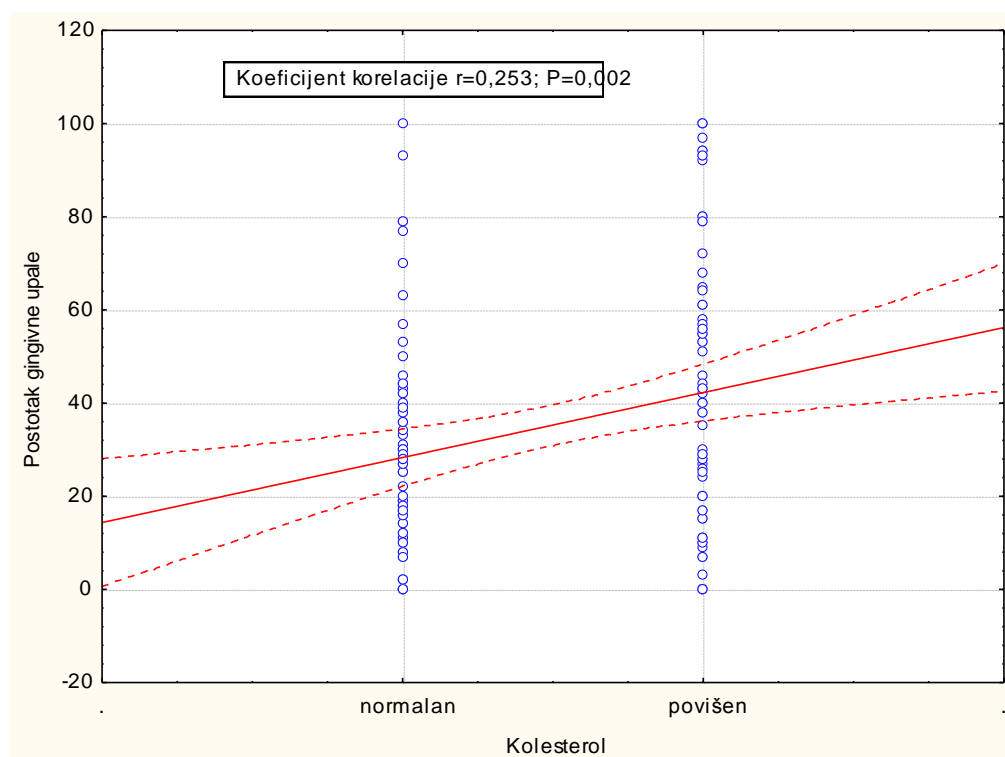
Čimbenik	$\beta$	$SE_{\beta}$	$P$	$r$	Udio doprinosa %
Spol	0,050	0,090	0,583	0,121	0,6
Dob	0,061	0,086	0,478	0,042	0,2
Pušenje	-0,109	0,087	0,209	-0,108	1,2
Stručna sprema	-0,051	0,084	0,541	-0,036	0,2
Sedimentacija	-0,020	0,088	0,906	-0,014	0
Leukociti	0,114	0,085	0,184	-0,022	0,3
<b>Kolesterol</b>	<b>0,316</b>	<b>0,086</b>	<b>&lt;0,001*</b>	<b>0,253</b>	<b>8,0</b>
Trigliceridi	-0,084	0,087	0,333	0,009	0
ALT	-0,007	0,100	0,938	-0,082	0,5
AST	-0,091	0,096	0,344	-0,103	0,9
GGT	-0,088	0,094	0,209	-0,024	0,2

$\beta$  - koeficijent regresije

$SE_{\beta}$ - standardna pogreška  $\beta$  koeficijenta

$r$ - koeficijent korelacije između ispitivanog faktora i postotka gingivne upale

Kolesterol značajno ( $P < 0,001$ ) doprinosi postotku gingivne upale sa 8 %.



**Slika 6.** Koeficijent korelacije između postotka gingivne upale i vrijednosti kolesterola u ispitanika iz kontrolne skupine

Korelacija je pozitivna i statistički značajna ( $P=0,002$ ).

Ispitivani čimbnici: dob, spol, pušenje, stručna sprema, sedimentacija, leukociti, kolesterol, trigliceridi, ALT, AST, i GGT doprinose postotku gingivne upale (Tablica 16) sa 12,5 % ( $R^2=0,12$ ;  $P=0,013$ ) u skupini ispitanika s koronarnom srčanom bolesti.

**Tablica 16.** Udjeli doprinosa ispitivanih čimbenika na postotak gingivne upale u skupini ispitanika s koronarnom srčanom bolesti.

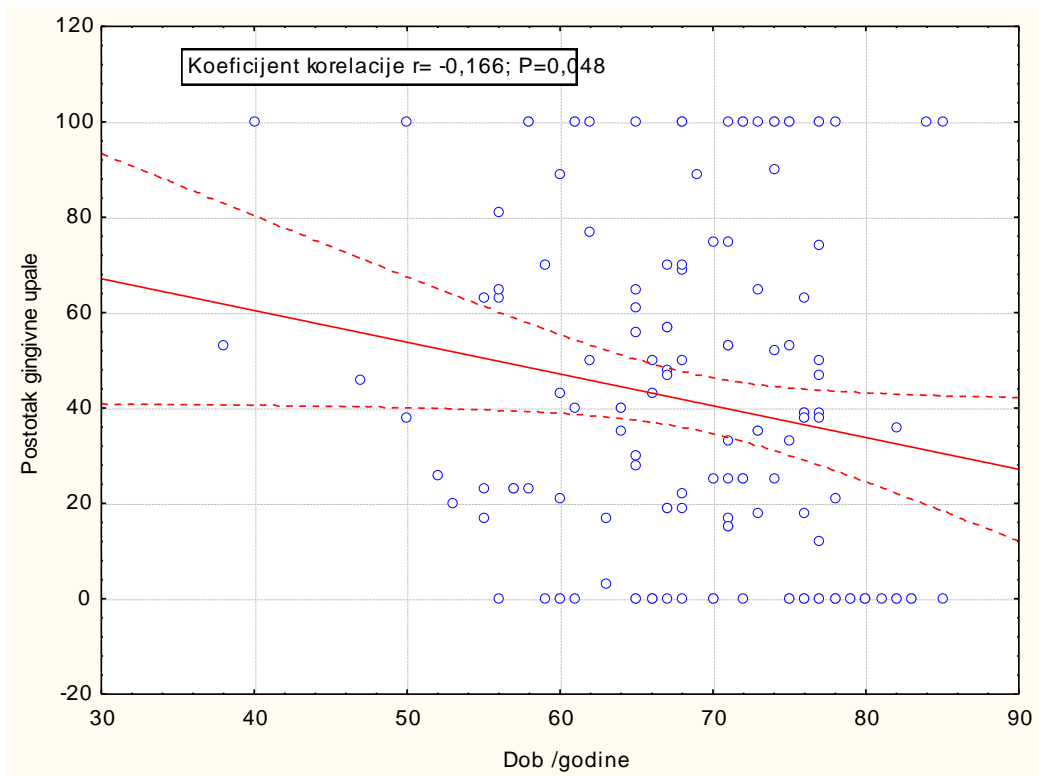
Čimbenik	$\beta$	$SE_{\beta}$	$P$	$r$	Udio doprinosa %
Spol	0,164	0,092	0,370	0,198	3,2
<b>Dob</b>	-0,228	0,092	<b>0,014</b>	-0,166	4,8
Pušenje	-0,199	0,102	0,052	-0,041	0,8
Stručna sprema	0,014	0,081	0,863	0,043	0,6
Sedimentacija	-0,054	0,085	0,425	-0,062	0,4
Leukociti	-0,119	0,088	0,179	-0,101	1,2
Kolesterol	0,038	0,093	0,682	0,081	0,3
Trigliceridi	0,052	0,097	0,592	0,015	0
ALT	0,021	0,110	0,848	0,072	0
AST	0,068	0,112	0,548	0,068	0,5
GGT	0,062	0,089	0,488	0,078	0,5

$\beta$  - koeficijent regresije

$SE_{\beta}$ - standardna pogreška  $\beta$  koeficijenta

$r$ - koeficijent korelacije između ispitivanog faktora i postotka gingivne upale

U ispitanika s koronarnom srčanom bolesti jedini prediktor sa statistički značajnim koeficijentom regresije je dob ( $P=0,014$ ). Dob doprinosi postotku gingivne upale sa 4,8 %.



**Slika 7.** Koeficijent korelacije između postotka gingivne upale i dobi ispitanika s koronarnom srčanom bolesti.

Korelacija je negativna i statistički značajna ( $P=0,048$ ).

## Neinfektivne bolesti usne šupljine

Čimbenici koji čine neinfektivne bolesti usne šupljine jesu: bolesti oralne sluznice, suha usta i pečenje.

**Tablica 17.** Raspodjela čimbenika koji čine neinfektivne bolesti usne šupljine

Čimbenik	Skupina		Statistika	
	kontrola N=149	ispitivana N=143	$\chi^2$	P
<b>Bolesti oralne sluznice</b> N, (%)				
Nema	102 (68)	122 (85)	11,61	<b>0,001*</b>
Ima	47 (32)	21 (15)		
<b>Suha usta</b> N, (%)				
Nema	97 (65)	76 (53)	4,32	<b>0,038*</b>
ima	52 (35)	67 (47)		
<b>Pečenje u ustima</b> N, (%)				
nema	58 (61)	39 (27)	4,47	<b>0,034*</b>
Ima	91 (39)	104 (73)		

\*označava statistički značajnu razliku između skupina

U zdravih ispitanika više od 30% osoba ima neku bolest oralne sluznice, te pati od osjećaja suhoće i pečenja u ustima. Oboljeli od koronarne srčane bolesti imaju vrlo visoku prevalenciju pečenja u ustima. Razlike između skupina su statistički značajne za sve ispitivane čimbenike. U skupini ispitanika s koronarnom srčanom bolesti ima značajno više ispitanika koji imaju suha usta ( $p=0,038$ ), i kod kojih je prisutno pečenje u ustima ( $p=0,034$ ). U kontrolnoj skupini se značajno češće javljaju bolesti oralne sluznice u odnosu na ispitanike s koronarnom bolesti srca ( $p=0,001$ ).

U tablici 18. su navedene vrijednosti Spearman rank koeficijenta korelacije i statističke značajnosti.

**Table 18.** Vrijednosti Spearman rank koeficijenta korelacije između ispitivanih čimbenika i bolesti oralne sluznice

	Skupina			
	Kontrolna		Ispitivana	
	koeficijent korelacije	P	koeficijent korelacije	P
Spol	0,120	>0.005	0,206	< <b>0.005</b> *
Stručna sprema	0,143	>0.005	0,193	< <b>0.005</b> *
BMI	0,171	< <b>0.005</b> *	0,135	>0.005
Sedimentacija	0,198	< <b>0.005</b> *	0,204	>0.005
Leukociti	0,067	>0.005	0,139	>0.005
Kolesterol	0,048	>0.005	0,022	>0.005
Trigliceridi	0,002	>0.005	0,033	>0.005
ALT	0,081	>0.005	0,021	>0.005
AST	0,026	>0.005	0,028	>0.005
GGT	0,128	>0.005	0,030	>0.005

\* označava statističku značajnost

Utvrđeni su statistički značajni koeficijenti korelacije između bolesti oralne sluznice i BMI te između bolesti oralne sluznice i sedimentacije u kontrolnoj skupini. U skupini ispitanika s koronarnom bolesti srca utvrđene su statističke značajnosti između spola i bolesti oralne sluznice te između stručne sprema i bolesti oralne sluznice.

Raspodjele ispitanika s obzirom na bolesti oralne sluznice za čimbenike s značajnim koeficijentima prikazane su u tablici 19.

**Tablica 19.** Raspodjela ispitanika iz kontrolne skupine i skupine s koronarnom bolesti srca s obzirom na utvrđene statistički značajne koeficijente korelacije između bolesti oralne sluznice i ispitivanih čimbenika

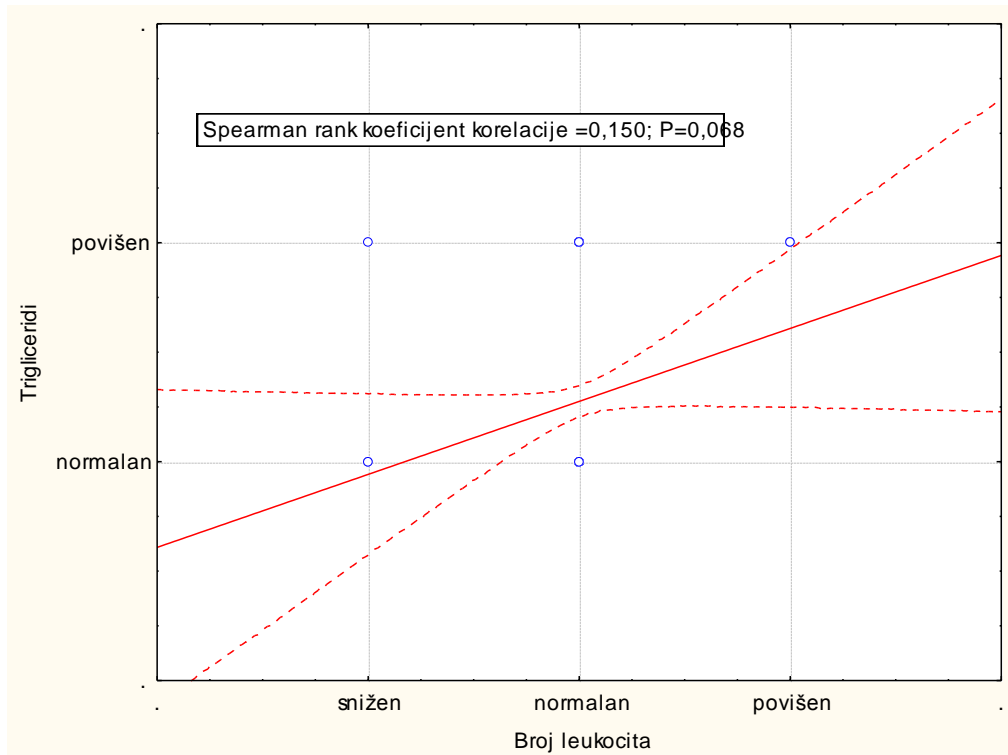
	<b>Skupina</b>				<b>Statistika</b>	
	Kontrolna		Ispitivana		$\chi^2$	P
	ima	nema	ima	nema		
<b>Spol</b>						
muški	17	25	3	52	15,7	<b>0,001*</b>
ženski	30	77	18	70	1,16	0,291
<b>BMI</b>						
< 25	14	47	9	27	0,01	0,985
25-29	23	43	7	71	12,9	<b>0,003*</b>
>29	10	12	5	24	3,53	0,060
<b>Stručna sprema</b>						
KV ili NKV	15	18	8	29	3,47	0,062
SSS	23	58	13	65	2,48	0,115
VšS	4	10	0	17	3,32	0,068
VSS	5	16	0	11	1,56	0,212
<b>Sedimentacija</b>						
Snižena	0	3	0	3	0,17	0,683
normalna	39	93	21	94	3,64	0,056
povišena	8	6	0	25	14,6	<b>0,001*</b>

\* označava statističku značajnost

U kontrolnoj skupini, bolesti oralne sluznice značajno su češće u muškaraca ( $p=0,001$ ) te kod ispitanika s BMI između 25 i 29 ( $p=0,003$ ). U oboljelih od koronarne srčane bolesti osobe s lezijama oralne sluznice imaju češće povišenu razinu sedimentacije eritrocita ( $p=0,001$ ).

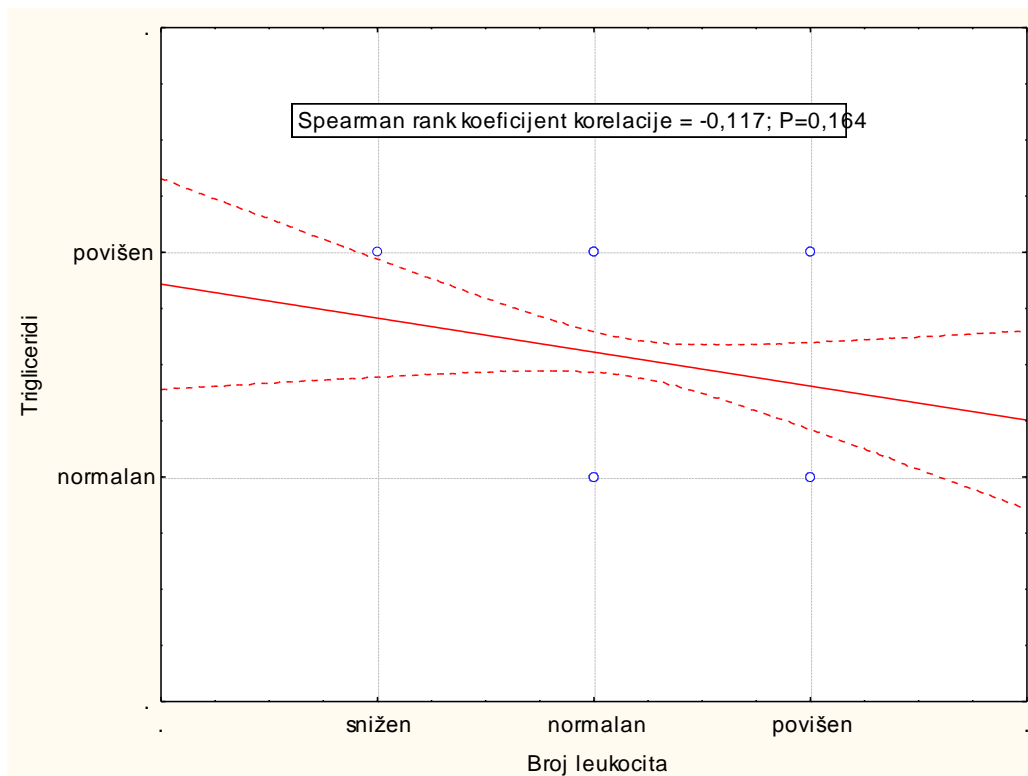
## Korelacija triglicerida i leukocita

Na slici 5. je prikazana korelacija između triglicerida i leukocita u kontrolnoj skupini, a na slici 6. u skupini ispitanika s koronarnom srčanom bolesti.



**Slika 8.** Spearman rank koeficijent korelacije između razine triglicerida u krvi i broja leukocita u ispitanika iz kontrolne skupine

Korelacija je pozitivna i statistički nije značajna ( $p=0,068$ ).



**Slika 9.** Spearman rank koeficijent korelacije između razine triglicerida u krvi i broja leukocita u ispitanika s koronarnom srčane bolesti.

Korelacija je negativna i statistički nije značajna ( $p=0,164$ ).



## Biokemijski nalazi

Rezultati biomedicinskih laboratorijskih pretraga prikazani su u tablici 20.

**Tablica 20.** Raspodjela rezultata laboratorijskih pretraga u kontrolnoj i ispitivanoj skupini

Čimbenik	Skupina		Statistika			
	kontrola N=149	ispitivana N=143	$\chi^2$	P		
<b>Sedimentacija</b> N, (%)						
snižena	3 (2)	3 (2)				
normalna	132 (89)	114 (80)	5,29	0,151		
povišena	14 (9)	25 (18)				
<b>Broj leukocita</b> N, (%)						
snižen	3 (2)	1 (1)			0,25	0,617
normaln	143 (96)	118 (83)	19,6	<0,001*	2,21	0,137
povišen	3 (2)	24 (17)			14,82	0,001*
<b>Kolesterol</b> N, (%)						
normalan	75 (50)	65 (45)				
povišen	74 (50)	78 (55)	0,70	0,404		
<b>Trigliceridi</b> N, (%)						
normalan	108 (72)	67 (47)			9,14	0,003*
povišen	41 (28)	76 (53)	19,96	<0,001*	9,88	0,002*
<b>ALT</b> N, (%)						
normalan	143 (96)	125 (87)			1,08	0,299
povišen	6 (4)	18 (13)	7,09	0,027*	5,04	0,025*
<b>AST</b> N, (%)						
normalan	138 (93)	119 (83)				
povišen	11 (7)	24 (17)	6,11	0,130		
<b>GGT</b> N, (%)						
normalan	135 (91)	126 (88)				
povišen	14(9)	17 (12)	0,48	0,489		
<b>Candida albicans</b> N, (%)						
stupanj 0	83 (56)	64 (45)				
stupanj I	4 (3)	12 (8)				
stupanj II	20 (13)	27 (19)				
stupanj III	14 (9)	16 (11)				
stupanj IV	24 (16)	24 (17)	7,62	0,106		

\* označava statističku značajnost

Povišen broj leukocita se statistički značajno učestalije javlja u ispitanika s koronarnom srčanom bolesti (p=0,001). Povišeni trigliceridi se također učestalije javljaju u ispitivanoj

skupini( $p=0,002$ ) kao i povišeni ALT ( $p=0,025$ ) u odnosu na učestalost javljanja u kontrolnoj skupini. Za ostale čimbenike nisu utvrđene značajnosti ( $p>0,05$ ).

Približno polovica svih ispitanika ima povišene vrijednosti kolesterola u krvi, a u više od 40% usna šupljina je pozitivna na gljivu *Candida albicans*.

## Infekcija gljivom *Candidom albicans*, suha usta i pečenje

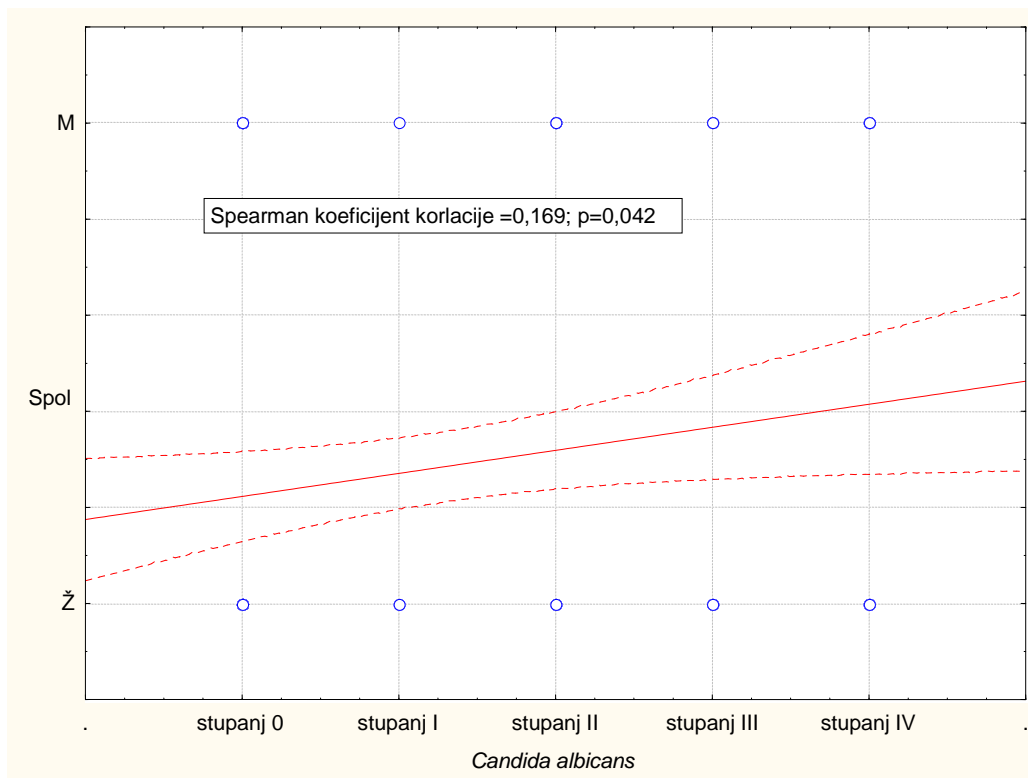
U tablici 21. su navedene vrijednosti Spearman rank koeficijenta korelacije i statističke značajnosti izračunate između ispitivanih čimbenika i infekcije gljivom *Candida albicans*.

**Tablica 21.** Vrijednosti Spearman rank koeficijenta korelacije između ispitivanih čimbenika i infekcije gljivom *Candida albicans*

	Skupina			
	kontrolna		ispitivana	
	koeficijent korelacije	p	koeficijent korelacije	p
<b>Spol</b>	0,180	<0,005*	0,261	<0,005*
Dob	0,087	>0,005	0,055	>0,005
Lezije oralne sluznice	0,048	>0,005	0,106	>0,005
<b>Tip koronarne bolesti srca</b>	0,046	>0,005	0,186	<0,005*
<b>Suha usta</b>	0,048	>0,005	0,041	<0,005*
Pečenje	0,008	>0,005	0,016	>0,005
Antibiotici	0,060	>0,005	0,111	>0,005

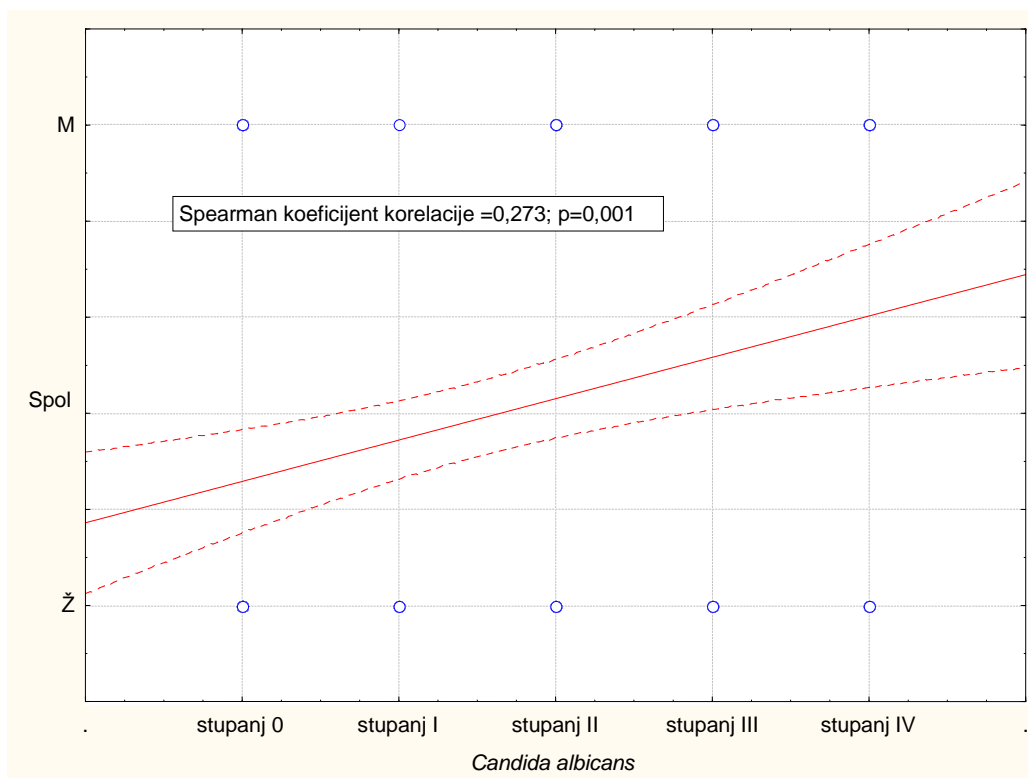
\* označava statističku značajnost

Infekcija *Candidom albicans* nije bila značajno povezana s dobi, prisutnošću lezija oralne sluznice, osjećajem pečenja, niti s uzimanjem antibiotika. Statistički značajni koeficijenti korelacije između spola i stupnja infekcije gljivom *Candida albicans* prikazani su grafički na slici 10 i slici 11.



**Slika 10.** Spearman rank koeficijent korelacije između spola i stupnja infekcije gljivom *Candida albicans* u ispitanika iz kontrolne skupine.

Korelacija je pozitivna i statistički je značajna ( $p=0,042$ ). Zdravi muškarci češće imaju teže oblike infekcije usne šupljine gljivom *Candida albicans*.



**Slika 11.** Spearman rank koeficijent korelacije između spola i *Candidae albicans* u ispitanika s koronarnom srčanom bolesti. Oboljeli muškarci češće imaju teže oblike infekcije usne šupljine gljivom *Candida albicans*.

Korelacija je pozitivna i statistički je značajna ( $p=0,001$ ).

**Tablica 22.** Raspodjela ispitanika s obzirom na tip koronarnom bolesti srca i stupanj infekcije gljivom *Candida albicans*

<i>Candida albicans</i>	Kroonarna bolest srca N=143		Statistika	
	angina pectoris N, (%)	infarkt miokarda N, (%)	$\chi^2$	p
stupanj 0	50 (34)	11 (7)	12,95	0,114
stupanj I	9 (6)	3 (2)		
stupanj II	14(10)	12 (8)		
stupanj III	12 (8)	4 (3)		
stupanj IV	13 (9)	8 (6)		

Nije utvrđena značajnost razlike raspodjele pojedinog tipa koronarne bolesti srca s obzirom na stupanj infekcije gljivom *Candida albicans* ( $p=0,114$ ;  $\chi^2$  test).

**Tablica 23.** Raspodjela ispitanika s obzirom na suhoću usta i i stupanj infekcije gljivom *Candida albicans* u skupini ispitanika s koronarnom bolesti srca

<i>Candida albicans</i>	Skupina s koronarnom bolesti srca N=143		Statistika	
	Suha usta		$\chi^2$	p
	nema N (%)	ima N (%)		
stupanj 0	35 (25)	29 (21)	1,18	0,882
stupanj I	6 (4)	6 (4)		
stupanj II	16 (11)	11(8)		
stupanj III	7 (5)	9 (6)		
stupanj IV	12 (8)	12 (8)		

Nije utvrđena značajnost razlike raspodjele suhoće ustiju s obzirom na stupanj infekcije gljivom *Candida albicans* ( $p=0,882$ ) u skupini ispitanika s koronarnom bolesti srca ( $\chi^2$  test).

**Tablica 24.** Raspodjela učestalosti javljanja suhих usta s obzirom na lijekove koji mogu izazvati osjećaj suhих usta u ispitanika kontrolne i ispitivane skupine.

	ispitivana	kontrolna
Uzima lijekove	40 (59.7%)	18 (34.6%)
Ne uzima lijekove	27 (40.3%)	34 (65.4%)
Ukupno	67	52

U osoba oboljelih od koronarne srčane bolesti uzimanje lijekova koji kao nuspojavu imaju osjećaj suhих usta može objasniti gotovo 60% slučajeva suhих usta, dok kod zdravih navedene lijekove uzima svega 35% osoba koji pate od osjećaja suhих usta.

**Tablica 25.** Raspodjela učestalosti javljanja osjećaja pečenja u usnoj šupljini s obzirom na lijekove koji mogu izazvati osjećaj pečenja u ispitanika kontrolne i ispitivane skupine.

	ispitivana	kontrolna
Uzima lijekove	28 (26.9%)	14 (15.4%)
Ne uzima lijekove	76 (73.1%)	77 (84.6%)
Ukupno	104	91

U osoba oboljelih od koronarne srčane bolesti uzimanje lijekova koji kao nuspojavu imaju osjećaj pečenja u usnoj šupljini može objasniti svega 27% slučajeva pečenja usta, dok kod zdravih navedene lijekove uzima još manji postotak (15.4% ) osoba koji pate od osjećaja pečenja usta.

**Tablica 26.** Raspodjela broja lijekova u ispitanika iz kontrolne skupine i ispitanika s koronarnom bolesti srca

Čimbenik	Skupina		Statistika	
	kontrola N=149	ispitivana N=143	$\chi^2$	p
<b>Broj lijekova</b> N, (%)				
0	63	7	43,2	<b>&lt;0,001</b>
1	26	7	9,82	<b>0,002</b>
2	25	19	0,57	0,451
3	23	24	0	1,00
4	6	26	11,28	0,008
5	5	21	115,0 5	<b>&lt;0,001*</b>
6	1	19	14,45	<b>&lt;0,001</b>
7	0	9		
8	0	8		
9	0	1		
11	0	1		
12	0	1		

U kontrolnoj skupini značajno veći broj ispitanika ne uzima nijedan lijek ( $p < 0,001$ ), odnosno uzima samo 1 lijek ( $p = 0,002$ ); kada se radi o uzimanju 5 i više lijekova značajno je veći broj ispitanika iz skupine s koronarnom bolesti srca u odnosu na ispitanike iz kontrolne skupine.



**RASPRAVA**

Rezultati ovog istraživanja ukazuju na veliku rasprostranjenost infektivnih bolesti usne šupljine u uzorku populacije, kako zdrave tako i one koja boluje od koronarne srčane bolesti. Ispitane osobe imale su općenito loše oralno zdravlje, velik broj ekstrahiranih (izgubljenih) zubi, te su učestalo patile od parodontalne bolesti koja je uz karijes vodeća infektivna bolest u ljudskoj populaciji. Iako su navodi ispitanika ukazivali na učestalo pranje zuba (3 ili više puta dnevno), ipak je vrlo mali postotak osoba rabio sredstva za interdentalo čišćenje (35% zdravih odnosno 16% oboljelih), a gotovo 60% ispitanika imalo je aktivni karijes. U više od 50% zdravih ispitanika prisutan je umjereni ili teški parodontitis, a čak 7% je potpuno bezubo, dok je infekcija gljivom *Candidom albicans* prisutna u oko 50% osoba; težina ove infekcije naročito je povezana s muškim spolom. U više od 30% zdravih pojavljuju se bolesti oralne sluznice neinfektivne etiologije, kao i osjećaj suhoće i pečenja u ustima. Posebno je važan nalaz prosječnog indeksa tjelesne težine (BMI) od 26.1 u zdravih odnosno 27.5 u oboljelih od koronarne srčane bolesti koji spada u kategoriju prekomjerne težine; ovom podatku treba dodati i nalaz povišenih razina kolesterola u 50% zdravih ispitanika.

Ispitanici koji boluju od koronarne srčane bolesti su ovom istraživanju imali veći BMI, te lošije oralnohigijenske navike koje su bile pod značajnim utjecajem stručne spreme. Nadalje, češće su patili od teškog (uznapredovalog) parodontitisa i češće su bili potpuno bezubi; imali su lošije oralno zdravlje, češće su patili od osjećaja suhih usta, pečenja te lezija oralne sluznice. Zanimljiv je nalaz da je u ovoj skupini korelacija između dobi i težine parodontalne bolesti bila negativna, vjerojatno zbog većeg broja izgubljenih zuba. Aktivnost karijesa je u ovoj skupini bila u pozitivnoj korelaciji s pretilošću. Glede laboratorijskih nalaza, broj leukocita je u ovoj skupini češće bio povišen, te su češće imali povišene razine triglicerida i ALT, iako isto nije vrijedilo za kolesterol. Zanimljivi su rezultati koji se tiču broja propisanih lijekova – oboljele osobe najčešće uzimaju tri ili četiri različite vrste lijekova, često i više.

Raprostranjenost infektivnih i neinfektivnih bolesti usne šupljine u pojedinim populacijama ima velik značaj u današnjoj epidemiologiji kao i preventivnoj dentalnoj medicini. Mnoge od ispitanih bolesti se mogu spriječiti, a one kod kojih to nije moguće mogu se, zahvaljujući dostupnosti liječničke – pa tako i dentalno-medicinske skrbi - rano dijagnosticirati u svrhu pravovremenog liječenja i poboljšanja kvalitete života ljudi u bilo kojoj etapi života. Nadalje, jedna od najistraživanijih tema u današnjoj dentalnoj medicini je doprinos oralnih stanja riziku od razvoja ne-oralnih bolesti. Neki autori tvrde da se oralne bolesti mogu rabiti kao klinički značajni prediktor ne-oralnih stanja u pojedinim skupinama pacijenata. No, mogu li dobiveni rezultati zaista upućivati na prediktivnu ili prognostičku vrijednost dobivenih podataka o oralnom zdravlju?

U ovom istraživanju ispitanici su bili probranih iz skupine zdravih osoba, nepušača, koji su zbog kontrole ili terapije došli na Kliniku za stomatologiju Kliničkog bolničkog centra u Rijeci. Navedena institucija je referentni centar za tri hrvatske županije: Primorsko-goransku, Istarsku i Ličko-senjsku, te uključuje osobe iz gradskih i ruralnih sredina. Svi slučajevi koronarne srčane bolesti dijagnosticirani su od strane iskusnih specijalista djelatnika Klinike za internu medicinu iste institucije, te potvrđeni laboratorijskim i EKG nalazima, te su također uključivali isključivo osobe koje nisu pušači i ne pate od diabetesa mellitusa. Analiza oralnog zdravlja uključivala je detaljni probir za karijes, parodontalnu bolest, lezije oralne sluznice neinfektivne etiologije, te infekcije *Candidom albicans*. Ograničenje u smislu izostanka analize resorpcije alveolarne kosti kao indikatora parodontalne bolesti nije smatrano ozbiljnim budući da je detekcija prisustva gubitka kliničkog pričvrstka provedena na četiri mjesta oko svakog zuba. Nadalje, kako bi razina oralnog zdravlja bila zornije prikazana, kreiran je dentalni indeks koji je objedinio sve ispitivane infektivne bolesti zuba i njegovog potpornog aparata, a oralno-higijenske navike objedinjene su u poseban indeks koji je omogućio usporedbu oralnohigijenskih navika u ispitivanoj i kontrolnoj skupini.

Epidemiološki pokazatelji dobi ispitanika ukazuju na to da su osobe koje boluju od koronarne srčane bolesti značajno starije u odnosu na zdrave. To je u skladu s trenutno aktualnim opisom čimbenika rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti općenito, gdje se dob navodi kao jedan od čimbenika rizika na kojeg ne možemo utjecati. Dob koja se smatra rizičnom je >45 godina kod muškaraca i >55 godina kod žena (93). U ovom istraživanju ispitivani uzorak populacije imao je nešto veći udio žena nego muškaraca, no nije bilo statistički značajne razlike između ispitivane i kontrolne skupine. Iako se smatra da ženski spol pruža stanovitu zaštitu od razvoj koronarne srčane bolesti, ipak se razlike između spolova smanjuju u starijoj životnoj dobi, pa je tako apsolutni broj umrlih podjednak (94).

Ispitanici iz eksperimentalne skupine (koronarna srčana bolest) imali su statistički značajno veći indeks tjelesne mase (BMI) u odnosu na ispitanike iz kontrolne skupine. Ono što je gotovo alarmantno je da je u obje skupine prosječna vrijednost BMI bila na razini prekomjerne tjelesne težine. S obzirom na dostupne podatke Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (dostupno na [www.hzjz.hr/epidemiologija/](http://www.hzjz.hr/epidemiologija/)), u Republici Hrvatskoj 48% muškaraca i 34.7% žena ima prekomjernu tjelesnu težinu. Dovoljno je navesti da je 2002. godine osnovan Hrvatski centar za debljinu pri Liječničkom zboru budući da se pokazalo da se djelovanjem na debljinu mogu prevenirati brojne druge bolesti poput ateroskleroze, kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa tipa II, infarkta miokarda, bolesti žučnih kamenaca, problema lokomotornog sustava i mnogih drugih. Upravo i podaci iz ovog istraživanja dokazuju da osobe koje pate od koronarne srčane bolesti značajno češće imaju povišeni BMI. Prvo veliko sustavno istraživanje o etiološkim čimbenicima kardiovaskularnih bolesti provedeno je još u sklopu Framingham Heart Study (dostupno na [www.framinghamheartstudy.org](http://www.framinghamheartstudy.org)) koja je kao kohortna studija započeta 1948. godine u gradiću Framingham, država Massachusetts u Sjedinjenim američkim državama, a do danas je uključena već treća generacija izvornih ispitanika. Glavnim čimbenicima rizika proglašeni su

visoki krvni tlak, visoke razine kolesterola u krvi, pušenje, pretilost, dijabetes, te manjak fizičke aktivnosti. Velika većina današnjih studija također zaključuje da pretilost u mlađoj i srednjoj životnoj dobi povećava rizik od razvoja koronarne srčane bolesti, čak i nakon prilagodbe za ostale čimbenike rizika (26, 95). Mogući mehanizmi koji dovode do promjena u smislu početka i ubrzavanja ateroskleroze uključuju upalne molekule poput C-reaktivnog proteina (96). Dokazano je da osobe sa koncentracijom CRP-a iznad 3 mg/L imaju visoki rizik za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Dokazano je da statini davani osobama s normalnim razinama LDL kolesterola mogu kroz smanjenje razine CRP djelovati povoljno na smanjenje rizika od nagle srčane smrti (97). Gdje je tu uloga pretilosti? Razina CRP je značajno povezana s tjelesnom težinom u pripadnika oba spola, kao i volumenom visceralnog masnog tkiva, i to naročito u pušača (98). Čini se da središnju ulogu u patogenezi igraju trigliceridi koji akumulacijom u hepatocitima potiču proupalno stanje i time sintezu CRP-a, neovisno o produkciji IL-6. Genetska podloga uključuje gene apoC1 i apoprotein E, no njihov utjecaj je dokazan samo u muškaraca. Unatoč očitom utjecaju gena na povećan rizik od razvoja koronarne srčane bolesti, dokazano je da čak i osobe sa jakom genetskom predispozicijom mogu značajno reducirati svoj omjer rizika za infarkt miokarda za čak 60% i to jednostavno kontrolom prehranbenih navika (takozvana mediteranska prehrana) (99).

Većina ispitanika u ovom istraživanju navela je da pere zube četkicom tri ili više puta dnevno, no u isto vrijeme nikada ne rabi interdentalna sredstva. Za uporabu interdentalnih sredstava i za broj posjeta stomatologu utvrđeno je da ispitanici iz kontrolne skupine značajnije češće rabe interdentalna sredstva i značajnije češće posjećuju stomatologa od ispitanika s koronarnom srčanom bolesti. Indeks oralnohigijenske navike je statistički značajno veći u ispitanika iz kontrolne skupine nego u ispitanika s koronarnom srčanom bolesti, što znači da ispitanici kontrolne skupine imaju općenito bolje navike održavanja zdravlja usne šupljine. Ovi se rezultati mogu usporediti s onima dobivenim tijekom velikog

ispitivanja škotske populacije na uzorku od preko 11.800 osoba od kojih je tijekom razdoblja od prosječno 8 godina njih 555 doživilo neki oblik koronarne srčane bolesti. Dokazano je da su osobe s manjem učestalošću četkanja imale veći rizik od razvoja bolesti uz omjer rizika od 1.7 (17). Glede uporabe interdentalnih sredstava, treba navesti istraživanje iz 2006. godine (100) gdje je uz pretpostavku da je uporaba zubnog konca (svile) marker pozitivnog ponašanja koje doprinosi zdravlju dokazano da je učestalost održavanje interdentalne higijene značajno povezana s dobi, spolom, pušenjem i BMI. Skupina kineskih autora je pregledom dostupne znanstvene literature nastojala otkriti da li je moguće da poboljšanje oralnihigijenskih navika može utjecati na postojeću kardiovaskularnu bolest (101). Unatoč dokazanom kratkoročnom smnjenju razine sistemskih markera upale i poboljšanju endotelne funkcije, nije bilo moguće dokazati da li navedene promjene u oralnom zdravlju imaju utjecaja na eventualne sekundarne epizode kardiovaskularne bolesti. Ipak, treba navesti i studiju japanskih istražitelja iz 2004. godine koja nakon prilagodbe za spol i dob nije uspjela dokazati povezanost oralnihigijenskog indeksa i promjena u elektrokardiogramu koje bi upućivale na eventualnu koronarnu srčanu bolest (102).

Ovo je istraživanje također dokazalo da stručna sprema statistički značajno pozitivno korelira s oralnihigijenskim navikama, no samo u skupini oboljelih od koronarne srčane bolesti – navedena korelacija nije dokazana u zdravih pojedinaca. Istraživanja koja se dotiču ovog problema nisu analizirala posebno oboljele i zdrave osobe, već situaciju zatečenu „na terenu“. Jedno od najnovijih istraživanja iz SAD je dokazalo da osobe lošijeg imovinskog statusa i slabijeg obrazovanja nemaju dovoljno znanje o zubnim naslagama i održavanju oralne higijene, pa stoga različite akcije i reklamne kampanje ne utječu na poboljšanje njihovog oralnog zdravlja (103). Zanimljivi su rezultati jednog iranskog istraživanja koje je dokazalo da u mladoj populaciji postoji povezanost između razine obrazovanja i oralne higijene, ali samo nakon prilagodbe za očevo nivo obrazovanja i buduće profesionalne

ambicije ispitivanih osoba (104). Niža razina obrazovanja i nepismenost snažno utječu na znanje o oralnoj higijeni čini se bez obzira na nacionalnost – istraživanje provedeno na skupini američkih njegovateljica (105) dokazalo je da niža razina obrazovanja ima snažan utjecaj na provođenje loših oralnohigijenskih navika i načina ponašanja, što se u konačnici odražava na oralno zdravlje djece i mladeži.

Ovo je istraživanje omogućilo ne samo usporedbu oralnog zdravlja između zdravih pojedinaca i onih koji boluju od koronarne srčane bolesti, već i dobivanje uvida u rasprostranjenost određenih infektivnih bolesti usne šupljine u uzorku populacije. Rezultati nisu obećavajući: prosječno svaki čovjek (bez obzira na status glede srčane bolesti) ima 1 nesanimiranu karijesnu leziju u ustima, oko 60% ispitanika (58% u kontrolnoj skupini i 63% u ispitivanoj) ima barem jednu karijesnu leziju, prevalencija umjerenih i teških oblika parodontitisa je veća od 50%, a oko 50% ispitanika ima dokazanu infekciju gljivom *Candida albicans*. Broj zubi koji nedostaju je također visok: prosječno 10.8 u ustima zdrave osobe i čak 17.6 u osobe oboljele od koronarne srčane bolesti. Prevalencija parodontalnog apscesa i perikoronitisa je vrlo mala. Navedeni rezultati ukazuju na vrlo slabu svijest o oralnom zdravlju, kao i izostanak suradnje između pacijenata i njihovih doktora dentalne medicine, kao i doktora dentalne medicine i specijalista parodontologa te specijalista oralne medicine. Za usporedbu, službena statistika američkog Centra za kontrolu i prevenciju bolesti (Center for Disease Control and Prevention, <http://www.cdc.gov/nchs/fastats/dental.htm>) navodi da 23% ispitanika u SAD ima neliječene karijesne lezije, po osobi 0.77 karijesne lezije, a samo 5% pati od umjerenih i teških oblika parodontitisa. U Švedskoj svega 7% osoba starijih od 50 godina pati od uznapredovalih oblika parodontitisa (106). Ponovno američke statistike: prosječan broj zubi koji nedostaju je 3.8 za sve ispitanike dobi od 20 do 64 godine. Glede potpune bezubosti, u našem istraživanju 7%

zdravih pregledanih osoba je bilo bezubo, dok američke statistike iz razdoblja 1999. – 2004. godine za isto stanje barataju sa brojkom od 6.38%, što je usporedivo.

Infekcija gljivom soja *Candida albicans* relativno je česta kako u zdravoj tako i na bilo koji način imunološki oslabljenoj populaciji, te predstavlja najčešće nađenu gljivu u oralnoj flori. Iako je navedena vrsta najčešće pronađena u odnosu na ostale ne-*Candida albicans* vrste, i ostali pripadnici roda *Candida* mogu, iako znatno rjeđe, izazvati infekcije u ljudi. Tijekom određenih lokalnih i sistemskih poremećaja može doći do izrazitog povećanja broja i patogenosti gljive koje posljedično uzrokuje oštećenje oralne sluznice u obliku akutne pseudomembranozne kandidijaze, akutne atrofične kandidijaze, kronične atrofične kandidijaze ili pak kronične hiperplastične kandidijaze (107). Nešto rjeđe može se naći i medijani romboidni glositis te kronična mukokutana kandidoza. Prema najnovijim statistikama, prevalencija infekcija gljivama općenito je posljednjih godina u porastu – mogući razlozi uključuju uporabu antibiotika širokog spektra, imunosupresivnih lijekova, infekciju HIV-om, uporabu steroida, te invazivne kirurške postupke poput transplantacije koštane srži ili drugih organa. Kandidijaza kao bolest izazvana infekcijom gljivama roda *Candida* se često još naziva i „bolešću bolesnih“ što odražava oportunističku prirodu ovih patogena. Većina infekcija ipak ostaje lokalizirana na površini sluznica, te je osim kandidijaze implicirana i u razvoju oralnih neoplazmi, sindromu pečenja usta, promjena okusa pa čak i endodontskih infekcija. U ljudskim ustima, čimbenik koji se najčešće povezuje s prisutnošću *Candide* je totalna proteza, naročito gornja, gdje se gljive zadržavaju u mikropukotinama i na hrapavoj površini polimetilmetakrilata stvarajući rezistentan biofilm. Dodatni čimbenici rizika uključuju i smanjen tok sline, prehranu, uporabu inhalatornih steroida, stariju životnu dob, endokrine bolesti (dijabetes), imunosupresiju i uporabu antibiotika širokog spektra (108). Statistike koje govore o rasprostranjenosti *Candide albicans* u ustima govore o prosječno 48 – 65% odraslih osoba kod kojih se ona brisom može dokazati; proječne koncentracije su 300-



500 stanica/ml (90, 109). U ovom istraživanju 44% zdravih pregledanih osoba i 55% oboljelih od koronarne srčane bolesti bili su pozitivni na kolonizaciju *Candidom albicans*, što se može usporediti s gore navedenim podacima.

Oralno zdravlje u pojedinim se segmentima značajno razlikuje između zdravih osoba i onih oboljelih od koronarne srčane bolesti. Sveukupna procjena oralnog zdravlja temeljena je na usporedbi dentalnih indeksa, po uzoru za dentalni indeks Mattile i suradnika (39) te asimptotski dentalni indeks Janketa i suradnika (52). Navedeni je indeks uključivao mjere zahvaćenosti karijesom (karijes indeks), parodontalnom bolešću (gubitak kliničkog pričvrstka i furkacijski defekti), te broj zaostalih korijena i zubi koji nedostaju – radilo se dakle o procjeni zahvaćenosti infektivnim bolestima zuba i njihovih potpornih tkiva. Slične se indekse u svojim istraživanjima rabili i Meurman i sur. 2003. godine (49) te Montebugnoli i sur. 2004. godine (51). Smisao dentalnog indeksa je objediniti infektivne bolesti zuba i njihovih potpornih tkiva te dobiti brojčanu vrijednost s kojom se može baratati prilikom statističke analize. Vrijednost dentalnog indeksa odnosno njegovog eksplanatornog potencijala u epidemiologiji dokazana je u gore navedenim istraživanjima, no u ovom istraživanju pitanje je bilo može li on imati prediktivnu vrijednost primjenjivu i na našu populaciju? Ovo je pitanje naročito važno u svjetlu očito lošeg oralnog zdravlja i nedovoljne suradnje naših ljudi s doktorima dentalne medicine, kao i relativno velike rasprostranjenosti bolesti srca i krvnih žila. Jedan od glavnih zaključaka ovdje predstavljenog istraživanja jest da osobe koje boluju od koronarne srčane bolesti imaju značajno veći dentalni indeks i stoga lošije oralno zdravlje u odnosu na zdrave osobe iz kontrolne skupine. Razlika je statistički značajna na razini  $p < 0.001$ . Navedeni je podatak u skladu s gotovom svim sličnim istraživanjima provedenim u drugim zemljama (39, 40, 44, 45, 49, 50, 51, 52, 56, 60, 61, 66, 68), te definitivno upućuje na mogućnost da neki zajednički čimbenik utječe na patogenezu koronarne srčane bolesti i infektivnih bolestim zuba i potpornih tkiva. To, međutim, ne može biti interpretirano kao

međusobna uvjetovanost jer se u oba slučaja radi o vrlo zamršenoj multifaktorijalnoj etiologiji. Mutlipa regresijska analiza omogućuje uvid u doprinos pojedinog parametra dentalnog indeksa, te je u ovom istraživanju dokazano da najveću „težinu“ u kontrolnoj skupini imaju broj nesaniranih karijesnih lezija, stupanj parodontalne bolesti te broj ekstrahiranih zubi, dok najveći utjecaj u skupini oboljelih ispitanika imaju broj nesaniranih karijesnih lezija, broj zubi s frukacijskim defektima (upućuju na uznapredovalu parodontalnu bolest), te broj ekstrahiranih zubi. Zanimljivo je primijetiti da značajni utjecaj nije dokazan za stupanj parodontalne bolesti što upućuje na to da bi samo najteži oblici parodontitisa karakterizirani prisustvom furkacijskih defekata i ekstenzivnim gubitkom zuba mogli biti povezani s koronarnom srčanom bolesti. Upravo je ta moguća povezanost između parodontitisa i koronarne srčane bolesti najviše i istraživana, budući da su parodontna tkiva izrazito dobro prokrvljena te imaju veliku površinu, pa bi stoga upalna reakcija u navedenim tkivima mogla lako utjecati na procese u udaljenim dijelovima organizma. Brojna istraživanja koja su se bavila navedenom temom dokazala su omjere vjerojatnosti koji su varirali od 0.9 do čak 6.5 (41, 45, 50, 51, 53, 54, 56, 57, 58, 60, 61, 62, 65, 68), no postoje i istraživanja koja nisu dokazala povezanost između ovih dvaju patoloških entiteta (46, 47, 48, 52, 55, 69). Vrlo često je poveznost mogla biti dokazana samo u određenim dobnim skupinama, a najčešći problem je bio neodvajanje pušača. Sama statistička prilagodba za pušenje nije dovoljna, te je vrlo važno već samim probirom ispitanika isključiti one kod kojih pušenje ili dijabetes utječu na patogenezu i parodontitisa i koronarne srčane bolesti. Postavlja se međutim pitanje zbog čega bi ove dvije bolesti mogle biti povezane, odnosno koji je zajednički čimbenik koji potiče njihov nastanak i napredovanje?

Jedna od mogućnosti je postojanje zajedničkih čimbenika rizika, kao što su pušenje, dijabetes, stres, muški spol i dob (110), no većina istraživanja je u statističkoj analizi kontrolirala navedene čimbenike (iako nisu u potpunosti isključili ispitanike izložene

navedenim rizicima). No, treba imati na umu da osobe koje se dobro brinu za svoje zdravlje imaju određene navike koje možemo svrstati pod zajednički nazivnik imena „zdrav način života“. Takve osobe će se vjerojatno i više brinuti za zdravlje svojih usta i zuba. Unatoč toj pretpostavci, Joshipura i sur. (111) su dokazali da takozvani „zdrav život“ (izostanak pušenja, fizička aktivnost, BMI u normalnom rasponu te pravilna prehrana) nema značajan utjecaj na relativni rizik od razvoja koronarne srčane bolesti u osoba s lošim oralnim zdravljem.

Druga mogućnost je oslobađanje bakterija, njihovih produkata ili bakterijskih citokina u krvotok što bi moglo uzrokovati sistemski upalni odgovor koji doprinosi razvoju koronarne srčane bolesti. Gubitkom integriteta epitela parodontnog džepa u podležeca tkiva mogu ući bakterijski produkti, ali i čitave bakterije. Poseban je naglasak stavljen na lipopolisaharaid koji je sastavni dio bakterijske stijenke Gram negativnih bakterija koje dominiraju u parodontalnoj bolesti. Međutim, Offenbacher je kao kreator termina „parodontalna medicina“ naglasio da je upravo odgovor domaćina na mikroorganizme, a ne samo infekcija, ključ patogeneze i napredovanja parodontalne bolesti (112). Mnoga iduća istraživanja su dokazala povezanost između dentalnih infektivnih bolesti i biomarkera koronarne srčane bolesti. Kweider je još 1993. (113) dokazao da su kod teškog gingivitisa značajno povišene vrijednosti leukocita i serumskog fibrinogena. Mattila i sur. su pak povezali dentalne infekcije s povišenim razinama antigena za von Willebrandov faktor (114). U istraživanju Sladea i sur. 2000. godine (115) parodontitis i bezubost su bili značajno povezani s razinama CRP-a, a Hasegawa i sur. (116) su dokazali povezanost između parodontitisa i razine leukocita. U prilog ovoj „infektivno-upalnoj“ hipotezi ide i nalaz bakterijske DNK u uzorcima aterosklerotskih plakova (117).

Treća mogućnost koja zaslužuje pozornost je takozvana imunološka – predložili su je Beck i suradnici u svom preglednom članku 1998. godine kroz termin „hiperinflamatorni odgovor monocita“ (43). Prema njihovoj definiciji, radi se o intrinzičkom ili stečenom

intenzivnijem upalnom odgovoru monocita na provokaciju lipopolisaharidima, kao na primjer kod parodontalnih infekcija. U nekih osoba, dakle, monociti periferne krvi izlučuju 3-10 puta veće količine proupalnih citokina kao što su PGE<sub>2</sub>, IL-1β i TNFα, i stoga bi tim mehanizmom mogli pozitivno utjecati na razvoj ateroma i posljedično tromboembolije. Istraživanja na miševima su dokazala da u navedenom mehanizmu moguću ulogu igraju i masnoće iz hrane koje kod osjetljivih pojedinaca induciraju snažniji upalni odgovor na provokaciju bakterijom *Porphyromonas gingivalis*. Buhlin i sur. (118) su također dokazali da su kod osoba s uznapredovalim parodontitisom povišene vrijednosti monocita periferne krvi. Autori su pretpostavili da se očito radi o kvalitativno poremećenom humoralnom imunološkom odgovoru na infekciju oralnim bakterijama – da li taj odgovor predstavlja predispoziciju za razvoj parodontitisa ili je njegova posljedica ne može se još utvrditi.

Jedan od parametara za procjenu parodontalne bolesti je i upala gingive koja je pod snažnim utjecajem oralno higijenskih navika. U ovom istraživanju nije dokazana razlika u rasprostranjenosti gingivitisa između osoba sa i bez koronarne srčane bolesti, unatoč činjenici da su osobe koje ne pate od koronarne srčane bolesti imale bolje oralno higijenske navike. Sam je postotak gingivne upale bilo visok, čak je >35% mjernih mjesta krvarilo nakon sondiranja. Slična istraživanja objedinjena meta-analizom (119) dokazala su povezanost između gingivitisa i koronarne srčane bolesti uz relativni rizik od 1.35, no uzorci populacija su bili redom iz Sjedinjenih američkih država gdje je dokazano viša oralno higijenska osviještenost. Bez obzira na patogenezu parodontalne bolesti (što nije tema ovog istraživanja), za parodontitis nije dokazana povezanost sa spolom i stručnom spremom ispitanika, kao ni krvnim parametrima kao što su sedimentacija, razina leukocita, kolesterola, triglicerida, te jetrenih enzima (ALT, AST, GGT). Dokazana je samo korelacija između dobi i težine parodontitisa u skupini oboljelih od koronarne srčane bolesti – korelacija je negativna što je vjerojatno posljedica manjeg broja zubi u starijoj populaciji. Navedeni zaključak nije u

potpunosti u skladu s drugim istraživanjima na istu temu: općenito se smatra da je parodontitis češći u muškaraca i da njegova prevalencija raste s dobi (120). Moguće objašnjenje za ovu razliku je razlika u karakteristikama populacije, naročito s obzirom na komorbiditet (a tu treba spomenuti i pretilost i često nedijagnosticiran metabolički sindrom) i općenito loše oralno-higijenske navike, uz rijetke posjete doktorima dentalne medicine te manjak programa prevencije i rane detekcije parodontalnih bolesti u našoj populaciji. Nadalje, mnoga su druga istraživanja dokazala da osobe koje pate od parodontitisa imaju i poremećen lipidni status: jedno od najnovijih autora Andriankaja i sur. (121) je dokazalo da su osobito žene s poremećenim lipidnim statusom sklonije razvoju parodontitisa. Slične rezultate na uzorcima različitih populacija su dobili i Awartani & Atassi (122), Lui i sur. (123), Nibali i sur. (124); no postoje i suprotni rezultati iz istraživanja kao što su ona Sridhara i sur. (69). Nadalje, istraživači poput Kamila i sur. su dokazali da parodontna terapija nema nikakvog učinka na lipidni status ispitanika (125). U svjetlu patogeneze parodontitisa i lipidnog disbalansa ne možemo sa sigurnošću tvrditi da postoji međusobna povezanost između ta dva stanja odnosno bolesti – u oba se slučaja radi o nizu čimbenika (od nasljednih do stečenih) koji na još uvijek misteriozan način dovode do manifestacije i različite težine jedne ili obje bolesti; također je moguće da su, zbog različitih dijagnoza koje se rabe pri procjeni parodontitisa, dobiveni rezultati koji upućuju na određenu korelaciju čisto slučajni.

Glede povezanosti između parodontitisa i razine leukocita, veći broj studija je dokazao da je razina leukocita kao sistemskih markera upale povišena kod pacijenata s parodontitisom – najčešće objašnjenje za ovaj fenomen je da parodontalne lezije sa svojom površinom od čak 15 do 20 cm<sup>2</sup> doprinose dnevnoj bakterijemiji koja stoga inducira imunološki odgovor (126). S druge strane, nalazi o povezanosti između parodontitisa i jetrene funkcije nisu konzistentni, a pozitivna korelacija je često ograničena samo na određene dobne skupine: Furuta i sur. (127) su primjerice dokazali da muške mlađe osobe (dobi 18-19 godina) češće imaju uz

parodontitis i povišene razine enzima ALT, dok je u skupini japanskih žena starosti 20-59 godina dokazana je povezanost između parodontitisa i razine ALT (127). Povezanost između razine drugih jetrenih enzima (AST i GGT) i parodontitisa nije dokazana. Ponovno, glavni problem je upliv mogućih kofaktora, koji bi mogli utjecati i na razvoj parodontitisa i jetrene disfunkcije – u tom kontekstu se često spominju metabolički sindrom ili čak pretjerana konzumacija alkohola.

Karijes je druga infektivna bolest u usnoj šupljini za koju je bilo moguće odrediti povezanost s ispitivanim parametrima poput spola, stručne spreme, indeksa tjelesne mase, te krvnih parametara (sedimentacija, leukociti, kolesterol, trigliceridi, te jetreni enzimi). U kontrolnoj skupini dokazana je pozitivna korelacija između karijes indeksa i sedimentacije eritrocita te razine ALT, dok je u skupini oboljelih od koronarne srčane bolesti pozitivna korelacija dokazana za indeks tjelesne mase. Uzevši u obzir današnja istraživanja i znanja, prvi je nalaz vjerojatno slučajan. Od dostupne literature moguće je povući paralelu samo za ovu posljednju korelaciju, gdje je opće prihvaćen stav da osobe s prekomjernom tjelesnom težinom imaju veći broj karijesnih lezija, i to poglavito zbog nepodesnih prehrambenih navika, poput pretjerane konzumacije slatke i meke hrane (129, 130, 131). No, ne postoje istraživanja koja su uzela u obzir isključivo populaciju koja boluje od neke kardiovaskularne bolesti i njihovu incidenciju karijesnih lezija u odnosu na zdrave osobe. Stoga možemo samo zaključiti temeljem ovdje prezentiranih podataka da su pretile osobe s većom karijes-aktivnošću moguće izložene nešto većem riziku od razvoja koronarne srčane bolesti. Temeljem podataka dostupnih iz literature može se spekulirati da je mogući razlog ovoj pojavi bakterijemija poglavito roda *Streptococcus* čiji su se primjerci detektirali u uzorcima ateroma na srčanim zaliscima (132). Dva su moguća objašnjenja: bakterijemija uzrokuje kronični upalni odgovor za kojeg se smatra da predstavlja predisponirajući faktor za razvoj

kardiovaskularnih bolesti, no sudeći prema životnjskim modelima moguće je i da infekcija potencira trombozu i pojačanu agregaciju trombocita (133).

Budući da se gingivitis pokazao čestim u ispitivanom uzorku populacije (kako kod bolesnih tako i kod zdravih), pokušao je dobiti odgovor na pitanje da li ga je moguće povezati s nekim od ispitivanih čimbenika. U skupini zdravih osoba statistička analiza je pokazala da je razina ukupnog kolesterola u krvi značajno povezana s rasprostranjenošću upale gingive u ustima (izraženo kao postotak mjernih mjesta u ustima koja su krvarila pri sondiranju). Navedeni se nalaz može staviti u kontekst sličnih zaključaka koje su dobili turski autori (134, 135), no osnovni problem u njihovoj interpretaciji jest što u ovdje prikazanom istraživanju parodontitis nije mogao biti koreliran s lipidnim statusom. Budući da su i gingivitis i parodontitis ista skupina bolesti (bolesti potpornih tkiva zuba sa u većini slučajeva istom etiologijom – bakterijskom infekcijom), nije logično da je nespecifičan oblik parodontalne bolesti (to jest gingivitis) povezan s lipidnim statusom, a onaj specifičan (parodontitis), na kojeg bi prema dostupnim istraživanjima mogao utjecati lipidni status, nije. Zato možemo zaključiti da je dobiveni nalaz vjerojatno slučajan. Da bi se mogla utvrditi eventualna povezanost dviju bolesti trebalo bi provesti i detaljnu analizu citokina „upletenih“ u njihovu patogenezu. S druge strane, kod osoba koje boluju od koronarne srčane bolesti jedino je dob mogla biti korelirana s gingivnom upalom, dok navedeno nije moglo biti dokazano za ostale ispitivane čimbenike među kojima je i lipidni status. Budući da osobe koje boluju od koronarne srčane bolesti često imaju poremećen lipidni status, to dodatno potvrđuje pretpostavku da se u skupini zdravih osoba radilo o slučajnom nalazu. Starije osobe su vjerojatno imale rasprostranjeniju upalu gingive zbog lošijeg održavanja oralne higijene.

Ukoliko su zaista proupalni medijatori ti koji predstavljaju svezu između usta i kardiovaskularnog sustava, moguće je i da su neinfektivne lezije i stanja usne šupljine, a za koje je dokazan poremećaj ravnoteže proupalnih citokina (136, 137), češće prisutne u osoba s

koronarnom srčanom bolesti. Upravo je i to bio razlog analize koja je dokazala kako osobe s koronarnom srčanom bolesti češće pate od osjećaja suhих уста, osjećaja pečenja (stomatopiroze), ali ipak rjeđe pate od neinfektivnih lezija oralne sluznice (kao što su afte, crvene i određene bijele lezije). Razlika između ispitivanih skupina je bila najizraženija glede osjećaja pečenja u ustima, koje se i inače često povezuje s lijekovima koji se rabe u liječenju kardiovaskularnih bolesti. U tom kontekstu najznačajnijim se smatraju lijekovi iz skupina ACE inhibitori i antagonisti receptora za angiotenzin II (82, 138, 139). Mehanizam kojim bi navedeni lijekovi mogli utjecati na osjećaj suhoće i pečenja usta nije još niti pretpostavljen; najčešće se radi o izvješćima o pojedinim relativno rijetkim slučajevima pri čemu nuspojave u ustima prolaze nakon ukidanja problematičnog lijeka. Problem u interpretaciji je činjenica da često zamjena lijeka nekim drugim iz iste skupine (dakle s istim mehanizmom djelovanja) dovodi do poboljšanja. Da li zaista koronarna srčana bolest, ali i kardiovaskularne bolesti općenito mogu uzrokovati gore navedene promjene u usnoj šupljini teško je razlučiti s obzirom na terapiju koja također može biti uzročni čimbenik. Ukoliko je sama bolest predispozicija za razvoj osjećaja pečenja i suhoće, podloga bi mogla biti u promjenama na krvnim žilama koje posljedično dovode do poremećaja u prehrani tkiva u usnoj šupljini (uključujući i ogranke pojedinih živaca) (140). Pitanje zašto su osobe koje pate od koronarne srčane bolesti manje sklone pojavi neinfektivnih lezija oralne sluznice ostaje otvoreno te se ovaj nalaz ne može usporediti s ikojim sličnim dosad objavljenim istraživanjem.

Detaljnijom statističkom analizom je utvrđeno da u zdravih osoba učestalost javljanja bolesti oralne sluznice može biti korelirana s indeksom tjelesne mase te razinom sedimentacije eritrocita. Navedene bolesti su se najčešće javljale u skupini osoba s prekomjernom tjelesnom težinom, dok je za pretilе osobe s BMI>29 razina statističke značajnosti bila blizu 0.05. Navedeni rezultati su u skladu s recentnim istraživanjem koje je ispitalo povezanost javljanja oralnih lezija lichena planusa s dokazanim čimbenicima rizika



za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Autori su kao objašnjenje ponudili činjenicu da oralne lezije imaju u podlozi kroničnu upalu koja može biti povezana i s poremećajem kontrole lipidnog metabolizma (141). Nažalost, ne postoje istraživanja koja su uzela u obzir i druge oralne lezije osim lichen planusa. No, ukoliko je to tako postavlja se pitanje zašto u ovdje prikazanom istraživanju nije dokazana povezanost između bolesti oralne sluznice i čimbenika rizika od koronarne srčane bolesti u skupini koja je od nje i oboljela. U tom slučaju čini se da je utjecaj nekih drugih čimbenika ipak dominantan u odnosu na one iz kroničnih upalnih neinfektivnih lezija u usnoj šupljini. U ovdje istraživanoj skupini oboljelih od koronarne srčane bolesti bolesti oralne sluznice su mogle biti korelirane samo sa stručnom spremom i spolom (učestalost je bila veća u osoba ženskog spola). Glede stručne spreme, rezultati se nisu mogli suvislo interpretirati budući da je statistička značajnost nakon raščlambe oslabila na  $p > 0.05$ .

Budući da je u navedenim istraživanjima često upala spominjana kao ne samo mogući već i vjerojatni čimbenik koji uzrokuje i/ili doprinosi poremećaju lipidnog metabolizma kroz utjecaj na procese u jetri, a budući da je nedavno istraživanje Rasouli i sur. (142) dokazalo da istovremena analiza razine lipida i broja leukocita povećava prediktivnu vrijedost različitih testova za procjenu rizika od razvoja kardiovaskularnih bolesti, analizirana je moguća povezanost između razine triglicerida i broja leukocita u zdravih i osoba oboljelih od koronarne srčane bolesti. Dobiveni rezultati nisu ukazivali na statističku značajnost, no bili su za dvije skupine dijametralno suprotni: u skupini zdravih korelacija je bila pozitivna, dakle razina leukocita kao znaka upale bila je istovremeno povezana s razinom triglicerida, dok je kod oboljelih korelacija bila negativna. Moguće objašnjenje za ovaj rezultat je činjenica da su mnogi bolesnici već pod terapijom za korekciju hiperlipidemije te stoga navedeno treba interpretirati s oprezom.

Analiza krvi i brisa ispitanika pokazala je da osobe s koronarnom srčanom bolesti češće imaju povišen broj leukocita, povišene razine triglicerida i jetrenog enzima ALT, dok za sedimentaciju eritrocita, razinu ukupnog kolesterola, te enzima AST i GGT nije utvrđena statistički značajna razlika između skupina. Nalazi koji se odnose na razinu leukocita i triglicerida su očekivani, budući da je povišen broj leukocita jedan od uobičajenih nalaza naročito kod osoba sa svježim epizodama manifestne koronarne srčane bolesti, a brojna su istraživanja dokazala i kako je broj leukocita nezavisni prediktor budućih epizoda kardiovaskularnih bolesti općenito. Razlog je upravo upala za koju se smatra da je osnovno obilježje ateroskleroze (143). Glede razine triglicerida, danas se smatra da je kolesterol važniji prediktor razvoja koronarne srčane bolesti; studija Avinsa i Neuhausa (144) je dokazala da razina triglicerida ne utječe značajno na izračun rizika u koji je već uključena razina kolesterola. S druge strane, istraživanja Bansala i sur. (145) te Nordestgaard i sur. (146) su dokazala suprotno. Ako uzmemo u obzir da su visoke razine triglicerida povezane i s drugim čimbenicima rizika za razvoj koronarne srčane bolesti kao što je pretilost i niske razine HDL kolesterola, nije moguće utvrditi što se razvilo prvo: visoka razina triglicerida ili stanja koja uzrokuju promjene u lipidnom metabolizmu? Budući da u ovdje prezentiranom istraživanju nije dokazano da oboljeli imaju i statistički značajno više razine kolesterola, postaje upitna interpretacija navedenih podataka. Ključ možda leži u relativno nisko postavljenim granicama normalnih vrijednosti ukupnog kolesterola u krvi: one danas iznose  $<5$  mmol/L, dok su prije 20-ak godina bile niže. Treba naglasiti da je i kontrolna skupina imala u vrlo visokom postotku (50% ispitanika) povišene razine kolesterola u krvi. Drugi čimbenik je ponašanje ispitanika prije analize krvi: da bi se dobile točne vrijednosti razine kolesterola i triglicerida potrebno je ustezanje od hrane 12 sati prije uzimanja uzorka. Razina jetrenog enzima ALT se kao što je i prije spomenuto često povezuje s metaboličkim sindromom koji uključuje i jetrenu disfunkciju. Iako ovi ispitanici nisu imali sve simptome metaboličkog sindroma (nedostaje

povišena razina šećera u krvi, odn. poremećen metabolizam glukoze), nije rečeno da se on kod određenih ispitanike neće i razviti u budućnosti.

Nadalje, u obje skupine je dokazana relativno visoka incidencija mjerljive infekcije gljivom *Candida albicans* (>40%) što je u skladu s dostupnim epidemiološkim podacima (147), te nije dokazano da osobe koje pate od koronarne srčane bolesti češće pate i od infekcije tom gljivom. Međutim, treba spomenuti da je i infekcija sojevima roda *Candida* u nekim istraživanjima implicirana kao uzročni čimbenik razvoja ateromatskih plakova (148, 149). Glede moguće povezanosti težine infekcije gljivom *Candidom albicans* i drugih ispitivanih čimbenika, ona suprotno očekivanjima nije bila povezana s dobi, prisutnošću lezija oralne sluznice, osjećajem pečenja, niti s uzimanjem antibiotika. Međutim, u obje skupine muškarci su češće imali teže oblike infekcije u odnosu na žene, iako je uobičajen nalaz da je infekcija češća u žena (150). Nadalje, statistička analiza nije dokazala da težina infekcije raste ovisno o težini manifestne koronarne srčane bolesti. Navedeni podaci se ne mogu korelirati s dosad objavljenim istraživanjima budući da su ona najčešće vezana uz dijabetičare ili imunodeficijentne osobe.

Vrlo često u pregledu nuspojava lijekova možemo zapaziti i simptome pečenja usta (stomatopiroze) i osjećaja suhих usta (kserostomija). Navedene nuspojave najčešće su kod primjene antibiotika, antihistaminika, tricikličkih antidepresiva, omeprazola, te lijekova koji se rabe u terapiji hipertenzije kao npr. ACE inhibitori i antagonisti receptora za angiotenzin II (79, 82, 138, 139, 140, 141). Ovdje izneseni rezultati ukazuju da bi navedeni lijekovi mogli biti objašnjenje za gotovo 60% slučajeva suhих usta u osoba oboljelih od koronarne srčane bolesti, dok kod zdravih navedene lijekove uzima svega 35% osoba koji pate od osjećaja suhих usta. U osoba oboljelih od koronarne srčane bolesti uzimanje lijekova koji kao nuspojavu imaju osjećaj pečenja u usnoj šupljini može objasniti 27% slučajeva pečenja usta, dok kod zdravih navedene lijekove uzima još manji postotak (15.4% ) osoba koji pate od

osjećaja pečenja usta. Dakle, lijekovi koji se uzimaju u terapiji koronarne srčane bolesti (dolaze u obzir samo ACE inhibitori i antagonisti receptora za angiotenzin II jer druge gore navedene lijekove oboljeli ispitanici nisu uzimali) vjerojatno mogu u određenih osoba uzrokovati osjećaj suhih usta i pečenja usta, bez obzira na druge etiološke čimbenike (kao što je infekcija gljivom *Candida albicans*).

I konačno, koliko zapravo lijekova konzumiramo – zdravi ili bolesni? Često čujemo zamjerke o nekritičnom propisivanju lijekova, ili umjetnom stvaranju bolesnika (152). Tako su rezultati ovog istraživanja pokazali da 37% osoba kontrolne skupine pije svakodnevno barem 1 lijek; najveći broj njih je uzimao 1- 3 lijeka, dok je svega 12% njih uzimalo 4 ili više lijekova. Najčešće se radilo o analgeticima, lijekovima „za smirenje“ (narkoleptici i antidepresivi), antacidima, antihistaminicima, hormonskoj nadomjesnoj terapiji kod žena, te lijekovima za regulaciju lipidnog metabolizma. S druge strane osobe koje pate od koronarne srčane bolesti su uzimale značajno više lijekova, čak do 12 različitih. Ipak najveći postotak oboljelih koji su uzimali lijekove, imao je propisanih 2-6 različitih lijekova. Navedeni lijekovi su uključivali lijekove protiv zgrušavanja krvi, antihipertenzive, te lijekove za regulaciju lipidnog metabolizma. Unatoč tome što nema dostupnih podataka o prosječnom broju lijekova koji se rabe u osoba s koronarnom srčanom bolesti, treba imati na umu da veći broj lijekova donosi i veću vjerojatnost da će pacijenti prestati uzimati propisane lijekove, ili da ih neće uzimati redovito. U istraživanju Poluzzi i sur. (153) dokazano je da najveći broj onih koji samovoljno odustanu od propisane terapije to čini već tijekom prve godine uzimanja lijekova. Također, veći broj lijekova dokazano povećava mogućnost od njihovih interakcija. Budući da se radi o životno ugrožavajućim bolestima, vrlo je teško procijeniti omjer rizika i koristi od propisivanja brojnih lijekova.

**ZAKLJČCI**

Temeljem svega navedenog, i uzevši u obzir ciljeve istraživanja, možemo zaključiti sljedeće:

1. prevalencija infektivnih bolesti zuba (karijesa i parodontitisa) u ispitivanom uzorku populacije je visoka bez obzira na zdravstveno stanje. Glede drugih ispitivanih stanja i bolesti, dobiveni rezultati o učestalosti su u skladu s drugim objavljanim podacima. Osobe koje boluju od koronarne srčane bolesti imaju značajno lošije oralno zdravlje, što se naročito odnosi na broj zuba; također, češće imaju osjećaj suhих usta, pečenja, te češće pate od pojave lezija oralne sluznice.
2. Ispitanici su većinom bili srednje životne dobi i češće ženskog spola. Njihove oralno-higijenske navike su bile zadovoljavajuće samo glede učestalosti četkanja, ali kvaliteta oralne higijene procijenjena kroz uporabu interdentalnih sredstava i upalu gingive (koja je gotovo isključivo uzrokovana zubnim naslagama) nije dobra. Osobe koje boluju od koronarne srčane bolesti imaju lošije oralno-higijenske navike. Na oralno-higijenske navike značajno je utjecala samo stručna sprema.
3. S obzirom na nalaze navedene pod točkama 1. i 2. može se zaključiti da bi infektivne bolesti zuba (ali ne i oralne sluznice) mogle biti povezane s rizikom od razvoja koronarne srčane bolesti. Najvažnijima se čine aktivnost karijesa i gubitak zuba, dok stupanj parodontitisa suprotno svjetskim tendencijama ne može biti koreliran s koronarnom srčanom bolesti u ovom uzorku populacije.
4. Mogući čimbenici koji bi ukazivali na utjecaj povezanosti zubnih i koronarne srčane bolesti su razina leukocita i triglicerida – navedeno podržava hipotezu o upalnoj reakciji kao podlozi ateroskleroze, pri čemu oralne infekcije predstavljaju kronično žarište infekcije, a razina triglicerida je znak upalno-posredovane jetrene disfunkcije. Ipak da bi se ovo dokazalo potrebna su veća i detaljnija istraživanja koja bi uzela u

obzir i razine proupalnih citokina u usnoj šupljini i krvi kako zdravih, tako i oboljelih osoba.

5. S obzirom na dobivene rezultate, možemo zaključiti kako je, kroz edukaciju kako liječnika opće medicine tako i doktora dentalne medicine, potrebno ustanoviti mjere primarne i sekundarne prevencije kojima bi se ranom dijagnozom problema u usnoj šupljini i njihovim liječenjem smanjio mogući bakterijski i upalni teret, naročito u slučajevima povišenih razina masnoća i šećera u krvi, povišenog krvnog tlaka, te u slučajevima već manifestne koronarne srčane bolesti.

**LITERATURA**



1. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular disease mortality in Europe. *European Heart Journal* 1997;18:1231-1248
2. Allender S, Scarborough P, Peto V. i sur. *European cardiovascular disease statistics, 2008 edition*. University of Oxford, 2008
3. Kern J, Strnad M, Čorić T, Vuletić S. Cardiovascular risk factors in Croatia: struggling to provide the evidence for developing policy recommendations. *BMJ* 2005;331:208-10
4. Kralj V, Hrabak-Žerjavić V. Smrtnost od akutnog infarkta miokarda u Hrvatskoj. Objavljeno 11.06.2009. Dostupno na [www.kardio.hr/home/strucni-clanci/22-clanak-kralj/pdf](http://www.kardio.hr/home/strucni-clanci/22-clanak-kralj/pdf)
5. Erceg M, ur. *Kardiovaskularne bolesti u Republici Hrvatskoj*. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2004
6. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case control study. *Lancet* 2004;364:937-52
7. Carević V, Rumboldt M, Rumboldt Z. Koronarni čimbenici rizika u Hrvatskoj i u svijetu: rezultati INTERHEART studije. *Acta Med Croatica* 2007;61:299-306
8. Beers MH, Berkow R, ur. *The Merck Manual*, 17th edition. Whitehouse Station, NJ; 1999, str. 1654-1658
9. Dubravko Petrač i suradnici. *Interna medicina*. Medicinska naklada Zagreb; 2009, str.1-147
10. Tomono S, Miyoshi N, Shiokawa H, i sur. Formation of cholesterol ozonolysis products in vitro and in vivo through a myeloperoxidase-dependent pathway. *J Lipid Res*. 2010 – epub ahead of print

11. Mehta JL, Saldeen TG, Rand K. Interactive role of infection, inflammation and traditional risk factors in atherosclerosis and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(6):1217-25
12. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26
13. Hamirani YS, Pandey S, Rivera JJ, Ndumele C, Budoff MJ, Blumenthal RS, Nasir K. Markers of inflammation and coronary artery calcification: a systematic review. *Atherosclerosis* 2008;201:1-7
14. Buja LM. Does atherosclerosis have infectious etiology? *Circulation* 1996;94:872-873
15. Fabricant CG, Fabricant J, Litrenta MM, Minick CR. Virus-induced atherosclerosis. *J Exp Med* 1978;148:335-40
16. Fujita M, Ueno K, Hata A. Lower frequency of daily teeth brushing is related to high prevalence of cardiovascular risk factors. *Exp Biol Med (Maywood)* 2009;234:387-94
17. de Oliveira C, Watt R, Hamer M. Toothbrushing, inflammation, and risk of cardiovascular disease: results from Scottish Health Survey. *BMJ* 2010;340:c2451
18. Scannapieco FA. Position paper of The American Academy of Periodontology: periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases. *J Periodontol* 1998;69:841-850
19. Gendron R, Grenier D, Maheu-Robert L-F. The oral cavity as a reservoir of bacterial pathogens for focal infections. *Microbes Infect* 2000;2:897-906
20. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic Diseases Caused by Oral Infection *Clin Microbiol Rev.* 2000;13:547-558
21. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL, ur. *Osnove patologije. Školska knjiga Zagreb;* 1994, str. 277-304

22. Alzamora MT, Forés R, Baena-Díez JM, i sur. The peripheral arterial disease study (PERART/ARTPER): prevalence and risk factors in the general population. *BMC Public Health*. 2010;10:38
23. Prugger C, Wellmann J, Heidrich J, Brand-Herrmann SM, Keil U. Cardiovascular risk factors and mortality in patients with coronary heart disease. *Eur J Epidemiol* 2008;23(11):731-7.
24. Poirier P, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2002;4:448-53
25. Lawlor DA, Leon DA. Association of body mass index and obesity measured in early childhood with risk of coronary heart disease and stroke in middle age: findings from the Aberdeen children of the 1950s prospective cohort study. *Circulation* 2005;111:1891-6
26. Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, i sur. Association of overweight with increased risk of coronary heart disease partly independent of blood pressure and cholesterol levels: a meta-analysis of 21 cohort studies including more than 300 000 persons. *Arch Intern Med* 2007;167:1720-8
27. Barter P, Gotto AM, LaRosa JC, i sur. HDL cholesterol, very low levels of LDL cholesterol, and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2007;357:1301-10
28. Rivera JJ, Nasir K, Campbell C, Carvalho JA, Blumenthal RS, Santos RD. Relation of plasma lipoprotein levels with low-grade inflammation in white men without clinical evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2007;100:450-4
29. Arcaro G, Zamboni M, Rossi L, Turcato E, Covi G, Armellini F., i sur. Body fat distribution predicts the degree of endothelial dysfunction in uncomplicated obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:936-42

30. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, Coppack SW. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:972-8
31. Ridker PM. Novel risk factors and markers for coronary disease. *Adv Intern Med* 2000;45:391-418
32. Ramsay SE, Whincup PH, Morris RW, Lennon LT, Wannamethee SG. Are childhood socio-economic circumstances related to coronary heart disease risk? Findings from a population-based study of older men. *Int J Epidemiol* 2007;36:560-6
33. Kivimäki M, Lawlor DA, Davey Smith G, i sur. Socioeconomic position, co-occurrence of behavior-related risk factors, and coronary heart disease: the Finnish Public Sector study. *Am J Public Health* 2007;97:874-9
34. Chaix B, Rosvall M, Merlo J. Assessment of the magnitude of geographical variations and socioeconomic contextual effects on ischaemic heart disease mortality: a multilevel survival analysis of a large Swedish cohort. *J Epidemiol Community Health*. 2007;61:349-55
35. Rajic Z. et al. Trends in Dental Caries in 12-Year-Old Children in Croatia. *Col. Anthropol.* 24 Suppl. 2000; 1: 21-24
36. Badel T, Keros J, Jerolimov V, Dulčić N, Restek Despotušić S. Oral health in the Croatian army recruits in 2001. *Medicinski glasnik* 2009;6:256-60
37. Potočki Tukša K, Šegović S. Parodontno zdravlje u Hrvatskoj. *Acta Stomatol. Croat* 1993;27:143-147
38. Li Q, Chalmers J, Czernichow S, i sur. Oral disease and subsequent cardiovascular disease in people with type 2 diabetes: a prospective cohort study based on the Action

- in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified-Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia*. 2010;53(11):2320-7
39. Mattila KJ, Nieminen MS, Valtonen VV, i sur. Association between dental health and acute myocardial infarction. *Br Med J* 1989; 298:779-82
40. Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen M, Huttunen JK. Dental infection and the risk of new coronary events: prospective study of patients with documented coronary artery disease. *Clin Infect Dis* 1995;20:588-92
41. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *Br Med J* 1993;306:688-91
42. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996;67:1123-1137
43. Beck J, Offenbacher S, Williams R, Gibbs P, Garcia R. Periodontitis: a risk for coronary heart disease? *Ann Periodontol* 1998;3:127-41
44. Loesche WJ, Schork A, Terpenning MS, Chen Y-M, Dominguez BL, Grossman N. Assessing the relationship between dental disease and coronary heart disease in elderly U.S. veterans. *JADA* 1998;129:301-11
45. Morrison HI, Ellison LF, Taylor GW. Periodontal disease and risk of fatal coronary heart and cerebrovascular diseases. *J Cardiovasc Risk*. 1999;6:7-11
46. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA* 2000;284:1406-10
47. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, Derouen TA. Examining the link between coronary heart disease and the elimination of chronic dental infections. *J Am Dent Assoc*. 2001;132:883-9

48. Howell TH, Ridker PM, Ajani UA, Hennekens CH, Christen WG. Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S. male physicians. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:445-50
49. Meurman JH, Qvarnström M, Janket SJ, Nuutinen P. Oral health and health behavior in patients referred for open-heart surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;95:300-7
50. Persson GR, Ohlsson O, Pettersson T, Renvert S. Chronic periodontitis, a significant relationship with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2003;24:2109-2115
51. Montebugnoli L, Servidio D, Miaton RA, Prati C, Tricoci P, Melloni C. Poor oral health is associated with coronary heart disease and elevated systemic inflammatory and haemostatic factors. *J Clin Periodontol.* 2004;31:25-9
52. Janket SJ, Qvarnström M, Meurman JH, Baird AE, Nuutinen P, Jones JA. Asymptomatic dental score and prevalent coronary heart disease. *Circulation* 2004;109:1095-100
53. Geerts SO, Legrand V, Charpentier J, Albert A, Rompen EH. Further evidence of the association between periodontal conditions and coronary artery disease. *J Periodontol.* 2004;75:1274-80
54. Cueto A, Mesa F, Bravo M, Ocaña-Riola R. Periodontitis as risk factor for acute myocardial infarction. A case control study of Spanish adults. *J Periodontal Res* 2005;40:36-42
55. Beck JD, Eke P, Heiss G, Madianos P, Couper D, Lin D, Moss K, Elter J, Offenbacher S. Periodontal disease and coronary heart disease: a reappraisal of the exposure. *Circulation* 2005;112:19-24
56. Buhlin K, Gustafsson A, Ahnve S, Janszky I, Tabrizi F, Klinge B. Oral health in women with coronary heart disease. *J Periodontol* 2005;76:544-50

57. Holmlund A, Holm G, Lind L. Severity of periodontal disease and number of remaining teeth are related to the prevalence of myocardial infarction and hypertension in a study based on 4,254 subjects. *J Periodontol.* 2006;77:1173-8
58. Spahr A, Klein E, Khuseyinova N, Boeckh C, Muche R, Kunze M, et al. Periodontal infections and coronary heart disease: role of periodontal bacteria and importance of total pathogen burden in the Coronary Event and Periodontal Disease (CORODONT) study. *Arch Intern Med.* 2006;166:554-9
59. Geismar K, Stoltze K, Sigurd B, Gyntelberg F, Holmstrup P. Periodontal disease and coronary heart disease. *J Periodontol.* 2006;77:1547-54
60. Karhunen V, Forss H, Goebeler S, Huhtala H, Ilveskoski E, Kajander O. Radiographic assessment of dental health in middle-aged men following sudden cardiac death. *J Dent Res* 2006;85:89-93
61. Rech RL, Nurkin N, da Cruz I, Sostizzo F, Baião C, Perrone JA, et al. Association between periodontal disease and acute coronary syndrome. *Arq Bras Cardiol* 2007;88:185-90
62. Pussinen PJ, Tuomisto K, Jousilahti P, Havulinna AS, Sundvall J, Salomaa V. Endotoxemia, immune response to periodontal pathogens, and systemic inflammation associate with incident cardiovascular disease events. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1433-9
63. Kaisare S, Rao J, Dubashi N. Periodontal disease as a risk factor for acute myocardial infarction. A case-control study in Goans highlighting a review of the literature. *Br Dent J.* 2007;203:E5;144-5
64. Saver BG, Hujoel PP, Cunha-Cruz J, Maupomé G. Are statins associated with decreased tooth loss in chronic periodontitis? *J Clin Periodontol.* 2007;34:214-9

65. Tabrizi F, Buhlin K, Gustafsson A, Klinge B. Oral health of monozygotic twins with and without coronary heart disease: a pilot study. *J Clin Periodontol.* 2007;34:220-5
66. Goteiner D, Craig RG, Ashmen R, Janal MN, Eskin B, Lehrman N. Endotoxin levels are associated with high-density lipoprotein, triglycerides, and troponin in patients with acute coronary syndrome and angina: possible contributions from periodontal sources. *J Periodontol.* 2008;79:2331-9
67. Beck JD, Couper DJ, Falkner KL, i sur. The Periodontitis and Vascular Events (PAVE) pilot study: adverse events. *J Periodontol.* 2008;79:90-6
68. Mucci LA, Hsieh CC, Williams PL, i sur. Do genetic factors explain the association between poor oral health and cardiovascular disease? A prospective study among Swedish twins. *Am J Epidemiol.* 2009;170:615-21
69. Sridhar R, Byakod G, Pudakalkatti P, Patil R. A study to evaluate the relationship between periodontitis, cardiovascular disease and serum lipid levels. *Int J Dent Hyg* 2009;7:144-50
70. Persson GR, Persson RE. Cardiovascular disease and periodontitis: an update on the associations and risk. *J Clin Periodontol* 2008;35(suppl. 8):362-79
71. Nderfors T. Xerostomia and hyposalivation. *Adv Dent Res* 2000;14:48-56
72. Kerr GD, Sellars C, Bowie L, Bagg J, Sweeney MP, Langhorne P, i sur. Xerostomia after acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2009;28:624-6
73. Pascual Cruz M, Chimenos Küstner E, García Vicente JA, Mezquiriz Ferrero X, Borrell Thio E, López López J. Adverse side effects of statins in the oral cavity. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13:E98-101
74. Ben-Aryeh H, Schiller M, Shasha S, Szargel R, Gutman D. Salivary composition in patients with essential hypertension and the effect of Pindolol. *J Oral Med* 1981;36:76-8



75. Rahn KH, van Baak M, van Hooff M, Schols M. Studies on salivary flow in borderline hypertension. *J Hypertens Suppl.* 1983;1:77-8
76. Streckfus CF. Salivary function and hypertension: a review of the literature and a case report. *J Am Dent Assoc.* 1995;126:1012-7
77. Flink H, Bergdahl M, Tegelberg A, Rosenblad A, Lagerlöf F. Prevalence of hyposalivation in relation to general health, body mass index and remaining teeth in different age groups of adults. *Community Dent Oral Epidemiol.* 2008;36:523-31
78. Scala A, Checchi L, Montevecchi M, Marini I, Giamberardino MA Update on burning mouth syndrome: overview and patient management. *Crit Rev Oral Biol Med* 2003;14:275-91
79. Cerchiari DP, de Moricz RD, Sanjar FA, Rapoport PB, Moretti G, Guerra MM. Burning mouth syndrome: etiology. *Braz J Otorhinolaryngol* 2006;72:419-23
80. Vlasses PH, Rotmensch HH, Ferguson RK, Sheaffer SL. "Scalded mouth" caused by angiotensin-converting-enzyme inhibitors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982;284:1672-3
81. Salort-Llorca C, Mínguez-Serra MP, Silvestre FJ. Drug-induced burning mouth syndrome: a new etiological diagnosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13:E167-70
82. Triantos D, Kanakis P. Stomatodynia (burning mouth) as a complication of enalapril therapy. *Oral Dis* 2004;10:244-5
83. Heeringa M, van Puijenbroek EP. Reversible dysgeusia attributed to losartan. *Ann Intern Med.* 1998;129:72
84. Gao J, Chen L, Zhou J, Peng J. A case-control study on etiological factors involved in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med.* 2009;38:24-8

85. Netto FO, Diniz IM, Grossmann SM, de Abreu MH, do Carmo MA, Aguiar MC. Risk factors in burning mouth syndrome: a case-control study based on patient records. *Clin Oral Investig* 2010 [Epub ahead of print]
86. Firth NA, Reade PC. Angiotensin-converting enzyme inhibitors implicated in oral mucosal lichenoid reactions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989;67:41-4
87. Bäckman K, Jontell M. Microbial-associated oral lichenoid reactions. *Oral Dis* 2007;13:402-6
88. Jensen JL, Barkvoll P. Clinical implications of the dry mouth. *Oral mucosal diseases. Ann N Y Acad Sci* 1998;842:156-62
89. Chen Q, Samaranayake LP. Growth of the fungal pathogen *Candida* in parotid saliva of patients with burning mouth syndrome. *Microbios* 2000;102:45-52
90. Cannon RD, Chaffin WL. Colonization is a crucial factor in oral candidiasis. *J Dent Educ* 2001;65:785-7
91. Olsen I. Occurrence and distribution of fungi. *Acta Odontol Scand* 1974;32:329-333
92. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, Kimura N, Taylor HL. Indices of relative weight and obesity. *J Chronic Dis* 1972;25:329-43
93. Cardiovascular Disease Programme. Integrated Management of Cardiovascular Risk. Report of a WHO Meeting, Geneva 9-12 July 2002. World health Organization, Noncommunicable Diseases and Mental Health, Geneva 2002: 35
94. European Society of Cardiology. European guidelines on CVD Prevention. Third Joint European Societies` Task Force on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *European Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation* 2003, 10 (suppl. 1):S9

95. Owen CG, Whincup PH, Orfei L, Chou QA, Rudnicka AR, Wathern AK i sur. Is body mass index before middle age related to coronary heart disease risk in later life? Evidence from observational studies. *Int J Obes* 2009;33:866-77
96. Poledne R, Lorenzová A, Stávek P, Valenta Z, Hubáček J, Suchánek P, Pitha J. Proinflammatory status, genetics and atherosclerosis. *Physiol Res* 2009;58 Suppl 2:S111-8
97. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, i sur. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med* 2008;359:2195-207
98. Tintera J, Harantová P, Suchánek P, Dvorská A, Adamová M, Hájek M, Poledne R. Quantification of intra-abdominal fat during controlled weight reduction: assessment using the water-suppressed breath-hold MRI technique. *Physiol Res* 2004;53:229-34
99. Trichopoulou A, Yiannakouris N, Bamia C, Benetou V, Trichopoulos D, Ordoas JM. Genetic predisposition, nongenetic risk factors, and coronary infarct. *Arch Intern Med* 2008;168:891-6
100. Hujoel PP, Cunha-Cruz J, Kressin NR. Spurious associations in oral epidemiological research: the case of dental flossing and obesity. *J Clin Periodontol.* 2006;33:520-3
101. Lam OL, Zhang W, Samaranayake LP, Li LS, McGrath C. A systematic review of the effectiveness of oral health promotion activities among patients with cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2010. [Epub ahead of print]
102. Tamaki Y, Nomura Y, Inoue K, Inosita E, Tsurumoto A, Hanada N. Correlation study on oral health and electrocardiogram abnormalities. *J Oral Sci* 2004;46:241-6.

103. Macek MD, Manski MC, Schneiderman MT, i sur. Knowledge of oral health issues among low-income Baltimore adults: a pilot study. *J Dent Hyg* 2011;85:49-56
104. Dorri M, Sheiham A, Watt RG. The relationship among educational achievement, career aspiration, and oral hygiene behaviours in Iranian adolescents. *Eur J Oral Sci* 2011;119:48-54
105. Vann WF Jr, Lee JY, Baker D, Divaris K. Oral health literacy among female caregivers: impact on oral health outcomes in early childhood. *J Dent Res* 2010;89:1395-400
106. Dahlén G. Microbiological diagnostics in oral diseases. *Acta Odontol Scand* 2006;64:164-8
107. Topić B, ur. *Oralna medicina*, 1. izdanje. Stomatološki fakultet Univerziteta, Sarajevo; 2001, str. 124 – 127
108. Williams DW, Kuriyama T, Silva S, Malic S, Lewis MA. Candida biofilms and oral candidosis: treatment and prevention. *Periodontol 2000* 2011;55:250-65
109. Sullivan DJ, Moran GP, Pinjon E, Al-Mosaid A, Stokes C, Vaughan C, Coleman DC. Comparison of the epidemiology, drug resistance mechanisms, and virulence of *Candida dubliniensis* and *Candida albicans*. *FEMS Yeast Res* 2004;4:369-76
110. Fowler EB, Breault LG, Cuenin MF. Periodontal disease and its association with systemic disease. *Mil Med* 2001;166:85-9
111. Joshipura KJ, Rimm EB, Douglass CW, Trichopoulos D, Ascherio A, Willett WC. Poor oral health and coronary heart disease. *J Dent Res* 1996;75:1631-6
112. Offenbacher S, Salvi GE, Beck JD, Williams RC. The design and implementation of trials of host modulation agents. *Ann Periodontol* 1997;2:199-212

113. Kweider M, Lowe GD, Murray GD, Kinane DF, McGowan DA. Dental disease, fibrinogen and white cell count; links with myocardial infarction? *Scott Med J* 1993;38:73-4
114. Mattila K, Rasi V, Nieminen M, i sur. von Willebrand factor antigen and dental infections. *Thromb Res* 1989 15;56:325-9
115. Slade GD, Offenbacher S, Beck JD, Heiss G, Pankow JS. Acute-phase inflammatory response to periodontal disease in the US population. *J Dent Res.* 2000;79:49-57
116. Hasegawa T, Negishi T, Deguchi M. WBC count, atherosclerosis and coronary risk factors. *J Atheroscler Thromb* 2002;9:219-23
117. Nakano K, Inaba H, Nomura R, i sur. Detection of cariogenic *Streptococcus mutans* in extirpated heart valve and atheromatous plaque specimens. *J Clin Microbiol* 2006;44:3313-7
118. Buhlin K, Gustafsson A, Pockley AG, Frostegård J, Klinge B. Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *Eur Heart J* 2003;24:2099-107
119. Humphrey LL, Fu R, Buckley DI, Freeman M, Helfand M. Periodontal disease and coronary heart disease incidence: a systematic review and meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2008;23:2079-86
120. Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol* 1996;67(10 Suppl):1041-9
121. Andriankaja OM, Sreenivasa S, Dunford R, DeNardin E. Association between metabolic syndrome and periodontal disease. *Aust Dent J* 2010;55:252-9
122. Awartani F, Atassi F. Evaluation of periodontal status in subjects with hyperlipidemia. *J Contemp Dent Pract* 2010;11:033-40

123. Liu J, Wu Y, Ding Y, Meng S, Ge S, Deng H. Evaluation of serum levels of C-reactive protein and lipid profiles in patients with chronic periodontitis and/or coronary heart disease in an ethnic Han population. *Quintessence Int* 2010;41:239-47
124. Nibali L, D'Aiuto F, Griffiths G, Patel K, Suvan J, Tonetti MS. Severe periodontitis is associated with systemic inflammation and a dysmetabolic status: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2007;34:931-7
125. Kamil W, Al Habashneh R, Khader Y, Al Bayati L, Taani D. Effects of nonsurgical periodontal therapy on C-reactive protein and serum lipids in Jordanian adults with advanced periodontitis. *J Periodontol Res* 2011 Jun 2. doi: 10.1111/j.1600-0765.2011.01380.x. [Epub ahead of print]
126. Loos BG. Systemic markers of inflammation in periodontitis. *J Periodontol* 2005;76(11 Suppl):2106-15
127. Furuta M, Ekuni D, Yamamoto T, i sur. Relationship between periodontitis and hepatic abnormalities in young adults. *Acta Odontol Scand* 2010;68:27-33
128. Saito T, Shimazaki Y, Koga T, Tsuzuki M, Ohshima A. Relationship between periodontitis and hepatic condition in Japanese women. *J Int Acad Periodontol* 2006;8:89-95
129. Alm A, Isaksson H, Fåhraeus C, Koch G, Andersson-Gäre B, Nilsson M, i sur. BMI status in Swedish children and young adults in relation to caries prevalence. *Swed Dent J* 2011;35:1-8
130. Lundgren JD, Smith BM, Spreser C, Harkins P, Zolton L, Williams K. The relationship of night eating to oral health and obesity in community dental clinic patients. *Gen Dent* 2010;58:e134-9

131. Ha EJ, Caine-Bish N, Holloman C, Lowry-Gordon K. Evaluation of effectiveness of class-based nutrition intervention on changes in soft drink and milk consumption among young adults. *Nutr J* 2009;8:50
132. Koren O, Spor A, Felin J, Fåk F, Stombaugh J, Tremaroli V, et al. Human oral, gut, and plaque microbiota in patients with atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2011;108 Suppl 1:4592-8
133. Herzberg MC. Coagulation and thrombosis in cardiovascular disease: plausible contributions of infectious agents. *Ann Periodontol* 2001;6:16-9
134. Fentoğlu O, Oz G, Taşdelen P, Uskun E, Aykaç Y, Bozkurt FY. Periodontal status in subjects with hyperlipidemia. *J Periodontol.* 2009;80:267-73
135. Fentoğlu Ö, Köroğlu BK, Hiçyılmaz H, Sert T, Özdem M, Sütçü R, et al. Pro-inflammatory cytokine levels in association between periodontal disease and hyperlipidaemia. *J Clin Periodontol* 2011;38:8-16
136. Boras VV, Brailo V, Lukac J, Kordić D, Blažić-Potočki Z. Salivary interleukin-6 and tumor necrosis factor alpha in patients with burning mouth syndrome. *Oral Dis* 2006;12:353-5
137. Simčić D, Pezelj-Ribarić S, Gržić R, Horvat J, Brumini G, Muhvić-Urek M. Detection of salivary interleukin 2 and interleukin 6 in patients with burning mouth syndrome. *Mediators Inflamm* 2006; 2006:54632
138. Castells X, Rodoreda I, Pedros C, Cereza G, Laporte J-R. Dysgeusia and burning mouth syndrome by eprosartan. *Br Med J* 2002;325:1277-8
139. Brown RS, Krakow AM, Douglas T, Choksi SK. «Scalded mouth syndrome» caused by angiotensin converting enzyme inhibitors: two case reports. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1997;83:665-7
140. Buchanan J. Burning mouth syndrome. *Oral Dis* 2006;12(Suppl 1):4

141. Arias-Santiago S, Buendía-Eisman A, Aneiros-Fernández J, i sur. Cardiovascular risk factors in patients with lichen planus. *Am J Med.* 2011 Jun;124(6):543-8
142. Rasouli M, Nesarhosseini V, Kiasari AM, i sur. The multiplicative interactions of leukocyte counts with some other risk factors enhance the prognostic value for coronary artery disease. *Cardiol J* 2011;18:246-53
143. Madjid M, Awan I, Willerson JT, Casscells SW. Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1945-56
144. Avins AL, Neuhaus JM. Do triglycerides provide meaningful information about heart disease risk? *Arch Intern Med* 2000;160:1937-44
145. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. *JAMA* 2007;298:309-16
146. Nordestgaard BG, Langsted A, Freiberg JJ. Nonfasting hyperlipidemia and cardiovascular disease. *Curr Drug Targets* 2009;10:328-35
147. Rex JH, Walsh TJ, Sobel JD, Filler SG, Pappas PG, Dismukes WE, Edwards JE. Practice guidelines for the treatment of candidiasis. *Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis* 2000;30:662-78
148. Ishida-Okawara A, Nagi-Miura N, Oharaseki T, i sur. Neutrophil activation and arteritis induced by *C. albicans* water-soluble mannoprotein-beta-glucan complex (CAWS). *Exp Mol Pathol* 2007;82:220-6
149. Ohno N. A murine model of vasculitis induced by fungal polysaccharide. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 2008;6:44-52
150. Scully C, El-Kabir M. *Candida* and oral candidosis: a review. *Crit Rev Oral Biol Med* 1994;5:125-57



151. Suarez P, Clark GT. Burning mouth syndrome: an update on diagnosis and treatment methods. J Calif Dent Assoc 2006;34:611-22
152. Moynihan R, Cassels A. Selling sickness. Nation Books, NY, USA; 2005.  
Dostupno na  
[http://www.ivantic.net/Ostale\\_knjiige/Zdravlje/Ray\\_Moynihan\\_i\\_Alان\\_Cassels\\_-\\_Prodavanje\\_bolesti.pdf](http://www.ivantic.net/Ostale_knjiige/Zdravlje/Ray_Moynihan_i_Alان_Cassels_-_Prodavanje_bolesti.pdf)
153. Poluzzi E, Strahinja P, Vaccheri A, i sur. Adherence to chronic cardiovascular therapies: persistence over the years and dose coverage. Br J Clin Pharmacol 2007;63:346-55

**ŽIVOTOPIS**

**Datum i mjesto rođenja:**

- 21. siječnja 1977. god, Rijeka

**Školska izobrazba, studij:**

- 1991 - 1994. Gimnazija Andrije Mohorovičića u Rijeci, smjer prirodoslovno-matematički. Školska godina 1994/95. Erath High School, Louisiana, USA.
- 1995.-2001. Studij stomatologije, Medicinski fakultet u Sveučilišta u Rijeci. Tijekom studija član "Sveučilišnog kluba 4 plus" i demonstrator na Zavodu za histologiju i embriologiju. Prosjek ocjena 5,00.
- Diplomski ispit 22. veljače 2001. god.
- Stručni ispit 17. travnja 2002. god.

**Članstva:**

- Hrvatska stomatološka komora
- Hrvatsko parodontološko društvo
- Hrvatsko endodontsko društvo

**Nagrade:**

- Nagrada Medicinskog fakulteta za najboljeg studenta završne godine studija stomatologije
- "Signalova nagrada" za studente završne godine studija stomatologije
- Rektorova nagrada 2000. god.
- Stipendija Grada Rijeke za nadarene učenike i studente od 1994. do 2001. god.

### **Stručno usavršavanje:**

- 01. travnja 2001. - 31.ožujka 2002. god. pripravnički staž , Dom zdravlja Rijeka.
- Od 1. lipnja 2001. god. Katedra za bolesti zuba Medicinskog fakulteta u Rijeci u svojstvu znanstvenog novaka na projektu br. 0620033 “Cijeljenje periapeksne lezije” glavnog istraživača doc.dr.sc Maje Kovačević
- Suradnik na projektu “Biološki učinci stomatoloških materijala” glavnog istraživača prof.dr.sc. Sonje Pezelj-Ribarić
- Od 1. svibnja 2007. god. zaposlena u svojstvu asistenta na Katedri za oralnu medicinu i parodontologiju
- Mnogobrojni tečajevi stručnog usavršavanja za stomatologe-praktičare te znanstveni kongresi u zemlji i inozemstvu.
- Od 1. srpnja 2010. godine specijalizacija iz parodontologije pri Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu

### **Znanstveno usavršavanje:**

- Od 2001. god. Poslijediplomski znanstveni studij iz stomatologije na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu.
- 7. travnja 2005. obrana magistarskog rada pod naslovom: «Analiza odlaganja osteoida u prvoj fazi cijeljenja kroničnog apeksnog parodontitisa u pasa»

### **Nastavna djelatnost:**

- Izvođenje pretkliničkih i kliničkih vježbi, te seminara na kolegiju Dentalna patologija, te odabranih poglavlja seminara i vježbi na kolegiju Stomatološka propedeutika i dijagnostika, te Stomatološki materijali. Izvođenje pretkliničkih i kliničkih vježbi, te seminara na kolegiju Parodontologija.

**Strani jezici:**

- engleski i talijanski jezik