

MOGUĆI NOVI FAKTOR RIZIKA ZA PREMATURITET I KARDIOVASKULARNE BOLESTI U DJECE

SENKA MESIHOVIĆ-DINAREVIĆ, LUTVO SPORIŠEVIĆ, BERISLAV TOPIĆ,
VJEKOSLAV KRŽELJ, SANJA JURIŠIĆ, GRIT KIRSTEN-SARIĆ, SENAD SARIĆ,
ANES JOGUNČIĆ, SAMIR PROHIĆ, AIDA RAMIĆ*

Parodontna bolest je kronična upalna, imunološki posredovana, bolest visoke učestalosti koja je povezana s aterosklerotskom kardiovaskularnom bolesti i mnogim sistemskim bolestima. Ako se parodontna bolest ne prepozna pravovremeno ili neadekvatno liječi, može dovesti do nastanka aterosklerotskih lezija i kliničke ekspresije aterosklerotske kardiovaskularne bolesti. Nedostatan uvid u moguće patološke implikacije statusa oralnog zdravlja u trudnica za nastanak ateroskleroze kao i prijevremenog poroda, inicirao je međunarodni znanstveno-istraživački projekt, koji se realizira u Bosni i Hercegovini, Republici Hrvatskoj i Njemačkoj, u periodu 2017.-2019./2020. godine, pod nazivom "Utjecaj oralnog zdravlja trudnica na kardiovaskularno zdravlje djece". Svrha projekta je evaluirati povezanost oralnog zdravlja s kardiovaskularnim zdravljem i općim zdravljem, uz osvrt na moguću pojavu prijevremenog poroda i rađanja djece niske porođajne mase. Istraživanje će utvrditi da li je trudnička parodontna bolest mogući novi faktor rizika za preuranjenu kardiovaskularnu bolest u djece. Također se želi ukazati na značaj pravilne higijene usne šupljine i redovitih stomatoloških pregleda trudnica u sprječavanju ili smanjenju pojave trudničke parodontne bolesti i utjecaja na komplikacije trudnoće i mogući preuranjeni kardiovaskularni rizik.

Deskriptori: RIZIK, ATEROSKLEROZA, PREMATURITET

Uvod

Temeljnu ulogu u iniciranju, progresiji i komplikacijama kardiovaskularnih bolesti ima ateroskleroza koja se karakterizira suženjem lumena krvne žile zbog

lokalnog zadebljanja unutrašnje stjenke krvne žile uslijed formiranja ateroma (1). Jedan od temeljnih razloga što su bolesti uvjetovane aterosklerozom, i dalje jedan od vodećih uzroka obolijevanja i smrti diljem svijeta, je nedovoljno provođenje preventivnih aktivnosti (2, 3). Primarna prevencija ateroskleroze, koja treba početi još u trudnoći i ranoj dječjoj dobi, uključuje promicanje zdravog stila življenja (zdrava ishrana, izbjegavanje pušenja i izloženosti duhanskom dimu i primjerena tjelesna aktivnost) što će spriječiti ili odložiti nastanak faktora rizika za razvoj aterosklerotske

*Odbor za kardiovaskularnu patologiju
Odjeljenje medicinskih nauka ANU BiH

Adresa za dopisivanje:
Prof. dr. sc. Senka Mesihović-Dinarević,
Akademkinja
Odbor za kardiovaskularnu patologiju
Odjeljenje medicinskih nauka ANU BiH
71000 Sarajevo, Bistrik 7, Bosna i Hercegovina
E-mail: dsenka@bih.net.ba

bolesti. Sekundarna prevencija uključuje probir aterosklerotskih faktora rizika što omogućuje pravovremeno otkrivanje djece s povećanim rizikom za razvoj ateroskleroze kako bi se odgovarajućim preventivnim i terapijskim aktivnostima usporila ili odložila aterosklerotska bolest. S obzirom da ne postoji specifični lijek za aterosklozu, najbolji način sprječavanja ateroskleroze i njenih komplikacija je edukacija i preventivne aktivnosti stanovništva (4).

Osim povezanosti oralnih bolesti sa sistemskim oboljenjima, neki autori ukazuju na moguću poveznicu između parodontne bolesti u trudnica s rizikom prijevremenog poroda i rađanja djeteta niske porođajne mase kao i mogućom preuranjenom kardiovaskularnom bolesti u djece (1, 5-8). Cilj ovoga rada je evaluacija povezanosti oralnog zdravlja s kardiovaskularnom bolesti, prezentiranje utjecaja trudničke parodontne bolesti na mogući prijevremeni porod i rađanje djeteta niske porođajne mase, utjecaja lošeg trudničkog oralnog zdravlja na pojavu faktora rizika za aterosklozu u djece, kao i prikaza temeljnih aspekata aktualnog međunarodnog znanstveno-istraživačkog projekta pod nazivom "Utjecaj oralnog zdravlja trudnica na kardiovaskularno zdravlje djece".

Povezanost oralnog zdravlja s aterosklerotskom kardiovaskularnom bolesti

Oralne bolesti spadaju među najučestalije kronične nezarazne bolesti tokom cjelokupnog života (9). Oralno zdravlje, ključni je indikator blagostanja i kvalitete života, te je povezano s općim zdravljem (9, 10). Nepravovremeno dijagnosticirana i liječena parodontna bolest prelazi u kroničnu upalnu, imunosno posredovanu bolest karakteriziranu propadanjem parodontnog ligamenta i pripadajuće alveolarne kosti. Najznačajnije parodontopatogene bakterije (*Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivialis*,

Tannarella forsythia, *Treponema deneticola* i *Fusobacterium nucleatum*) nagomilavaju se u parodontnom džepu uzrokujući imunosni odgovor koji dovodi do oštećenja potpornih struktura i gubitka zuba (11). Povezanost oralnih bolesti i općeg zdravlja je složena i višestruka, tj. oralne bolesti imaju utjecaja na opće zdravlje, kao što i sistemske bolesti utječu na oralno zdravlje (9, 12, 13). Najveći broj oralnih bolesti dijele zajedničke faktore rizika, uključujući nezdravu prehranu bogatu šećerima, pušenje duhana i prekomjerna konzumacija alkohola, s kardiovaskularnim bolestima, zloćudnim tumorima, kroničnim bolestima dišnog sistema i dijabetes melitusom (9, 10).

Osim navedenih riziko faktora, smatra se da u nastanku parodontne bolesti značaj mogu imati i nasljedni faktori rizika. Znanstvenici smatraju da varijacije DNA sekvenci imaju učinak na individualni rizik za razvoj parodontne bolesti jer su utvrdili da uslijed varijacija genskih sekvenci može biti onemogućena aktivnost alfa defenzina, antimikrobnog peptida prisutnog u neutrofilnim granulocitima, odgovornih za uništenje parodontopatogenih bakterija (14). Munz M. i sur. otkrili su genske lokuse udružene sa sklonosti za agresivnu i kroničnu parodontnu bolest, gdje uslijed poremećaja u prirodnoj i stečenoj imunosti dolazi do parodontne bolesti (14). Najučestalije oralne bolesti, karijes i parodontna bolest, mogu izazvati i pogoršati mnogobrojna sistemska oboljenja kao što su: infektivni endokarditis, miokarditis, koronarna srčana bolest, infarkt miokarda, cerebrovaskularna bolest, pneumonija, kronična opstruktivska bolest pluća, dijabetes melitus, komplikacija trudnoće (preeklampsija, mrtvorodenost i spontani pobačaj), rađanja djece prije termina i niske porođajne mase, osteoporozu, kronična bubrežna bolest i druga oboljenja (9, 12, 13, 15-17).

Aterosklerotska kardiovaskularna bolest spada među vodeće uzroke obolijevanja, prijevremene smrti i disabiliteta diljem svijeta. Osim nemodificirajućih, modificirajućih i netradicijskih faktora rizika, smatra se da u nastanku ateroskleroze značaj može imati i kronična upala uvjetovana određenim mikroorganizmima (18, 19). Njemački patolog Virchow (1948.), američki znanstvenik Ross (1986.) i švedski znanstvenik Hansson (2009.) smatraju da je ateroskleroza upalna bolest, tj. kronični upalni odgovor stjenke krvne žile na različite forme oštećenja endotela (20, 21). Mnogobrojna istraživanja ukazuju na povezanost parodontne bolesti i aterosklerotske kardiovaskularne bolesti (11, 22, 23). Povišene vrijednosti bioamarkera upale, C-reaktivnog proteina (CRP) faktora tumorske nekroze-alfa (TNF-alfa) i interleukina 6 (IL-6) kod pacijenata s udruženom parodontnom bolesti i aterosklerotskom kardiovaskularnom bolesti, ukazuju da je parodontna bolest mogući faktor rizika za aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest (12). Sumarno govoreći, aterosklerotski proces uključuje dislipidemiju, endotelijalnu disfunkciju i permeabilnost i nakupljanje lipoproteina u intimi krvne žile (11).

Pojedinci s predominacijom *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivialis*, *Tannerella forsythia* i *Treponema denticola* u zubnom plaku, imaju dva puta veću koncentraciju malih, gustih LDL-čestica (sd-LDL) i apolipoproteina B (apoB) u serumu vs. pojedinaca koji nemaju parodontnu bolest (11, 24). Endotelijalna disfunkcija temeljni je faktor u razvoju ateroskleroze, a disfunkcionalan endotel pokazuje protrombogeni, proinflamatorni i proaterogeni potencijal. Virulentne parodontopatogene bakterije produciraju lipopolisaharide koji stimuliraju Tool-like receptore (TLR) prisutne na endotelijalnim stanicama, a u daljnjem tijeku aterogeneze dolazi do povećanog nivoa endotelijalnih adhezijskih molekula i TNF-alfa (11). Endotelijalne adhezijske

molekule privlače makrofage u subendotelijalni prostor, a zajedno sa TNF-alfa i parodontopatogenim bakterijama djelujući na mehanizme prirodene imunosti, povećavaju permeabilnost endotela (11, 12, 23). Veoma patogena bakterija *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* uslijed proizvodnje toksičnog proteina leukotoksina (LtxA) može dovesti do endotelijalne apoptoze i povećanog broja endotelijalnih adhezijskih molekula promovirajući endotelijalnu permeabilnost (25).

Određene bakterije u zubnom plaku produciraju protein toplinskog šoka (HSP) koji uvjetuje stvaranje protutijela, te uslijed ukrštene rezistencije s endotelom, dolazi do endotelijalne disfunkcije, po tipu autoimune bolesti i iniciranja aterogeneze (23, 26). Disfunkcionalan endotel postaje permeabilan za lipoproteine i makrofage, trombocite i T- limfocite. Hemotaktični faktori iz endotelijalnih stanica i makrofaga induciraju nakupljanje većeg broja monocita koji fagocitiraju lipoproteine i pretvaraju se u pjenaste stanice, te se formira početna aterosklerotska lezija, masna pruga. Parodontopatogene bakterije zajedno s trombocitnim faktorom rasta (PDGF) i lipoproteinima induciraju migraciju glatkih mišićnih stanica, koje stvaraju gusti ekstracelularni matriks, iz medije u intimu krvne žile (11). Kronično upalno stanje uvjetovano parodontopatogenim bakterijama u interakciji s ostalim faktorima rizika uvjetovat će perzistiranje imunološko-inflamatornih procesa dovodeći do nastanka uznapredovalih aterosklerotskih lezija, tj. nastanka fibrolipidne nakupine (aterom) koji se sastoji od središnje lipidne jezgre koja je prekrivena fibroznom kapom. Ako se javi komplikacija plaka javit će se klinička simptomatologija aterosklerotske kardiovaskularne bolesti. Navedeno ukazuje na značaj preventivnih aktivnosti u očuvanju i unaprjeđenju oralnog zdravlja, a time i kardiovaskularnog i općeg zdravlja stanovništva.

Utjecaj parodontne bolesti na trudnoću

Povišena vrijednost cirkulirajućih gestacijskih hormona tijekom trudnoće uzrokuje visoku prevalenciju gingivitisa i hiperplazije gingive (27). Mnogobrojni autori navode moguću udruženost parodontne bolesti trudnica s rizikom prijevremenog poroda i rađanja djeteta niske porođajne mase (28-31). Smatra se da približno 40% trudnica ima određenu formu parodontne bolesti (16, 32). Trudnice sa parodontnom bolesti pokazuju 2-7 puta veću učestalost prijevremenog poroda (28, 33). Morre i sur. ukazuju da trudnice sa parodontnom bolesti su imale veliki broj fetalnih smrti (34). Istražujući povezanost parodontne bolesti trudnica i prijevremenih poroda Jeffcoat i sur. utvrdili su da su umjereni ili teški oblik parodontne bolesti u ranoj trudnoći bili udruženi s prijevremenim porodom, neovisno o drugim poznatim faktorima rizika za prijevremeni porod (35).

Virulentne parodontopatogene gram - negativne anaerobne bakterije prisutne u zubnom plaku proizvode lipopolisaharide, djeluju kao endotoksini, kao i drugi toksični produkti koji uzrokuju povišene vrijednosti markera upale poput: interleukina (IL-6, IL-8 i IL-1b), TNF-alfa i prostaglandina E_2 (PGE_2), koji cirkulacijom dopijevaju do maternice i posteljice dovodeći do komplikacija trudnoće (spontani pobačaj i mrtvorodenost) kao i prijevremenog poroda i rađanja djece niske porođajne mase (32, 35, 36). Majke prijevremeno rođene djece ili djece niske porođajne mase imale su značajno povišenu vrijednost PGE_2 u gingivalnoj tekućini vs. majkama terminski rođene djece ili djece poželjne porođajne mase (36).

Osim parodontne bolesti tokom trudnoće može se javiti i veća prevalencija karijesa što je uvjetovano smanjenim pH usne šupljine, izraženijim konzumiranjem rafiniranih šećera i neprimjerene

oralne higijene (37). Smatra se da virulentne parodontopatogene gram-negativne anaerobne bakterije, kao i kod parodontne bolesti, mogu produkcijom IL-1b, TNF-alfa i PGE_2 dovesti do prijevremenog poroda i rađanja djece niske porođajne mase kod trudnica s težim oblicima karijesa (32, 35). Uzroci prijevremenog poroda u više od 50% slučajeva nisu poznati, a kao mogući uzroci između ostaloga, navode se socioekonomski faktori, akutna i kronična oboljenja majki, višeploidna trudnoća, porodničarski uzroci, nasljedna oboljenja i placentarni uzroci (38).

Bitno je utvrditi moguće faktore rizika za prijevremeni porod i rađanja djece niske porođajne mase jer je na taj način moguće znatno smanjiti učestalost prijevremenog poroda i rađanja djece niske porođajne mase, čime se smanjuje stopa perinatalne smrtnosti i moguće perinatalne komplikacije. Prijevremeno rođena djeca i novorođenčad niske porođajne mase imaju veću učestalost faktora rizika za kardiovaskularnu bolest vs. terminski rođenoj djeci i djeci poželjne porođajne mase (39). Povišena vrijednost glukokortikoida tijekom intrauterinog perioda uvjetuje u postnatalnom periodu programiranje osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda što ima temeljnu ulogu u većoj učestalosti faktora rizika za kardiovaskularne bolesti u prijevremeno rođene djece i djece niske porođajne mase vs. terminski rođenoj djeci i djeci poželjne porođajne mase (40).

Smatramo da se u svakodnevnom praktičnom radu nedovoljno provodi probir statusa oralnog zdravlja trudnica. Probirom statusa oralnog zdravlja mogli bi se pravovremeno procijeniti održavanje oralne higijene i identificirati trudnice koje imaju karijes ili parodontnu bolest. Pravovremenim stomatološkim liječenjem može se smanjiti učestalost oralnih bolesti kod trudnica, a u kontekstu gore navedenih razmatranja, mogla bi se smanjiti učestalost prijevremenog poroda i rađanja djece

niske porođajne mase. te spriječiti ili smanjiti preuranjeno ispoljavanja faktora za aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest.

Znanstveno-Istraživački projekt:
“Utjecaj oralnog zdravlja trudnica na kardiovaskularno zdravlje djece”

S obzirom na to da trudnice i liječnici nedovoljno pažnje posvećuju oralnom zdravlju trudnica, kao i da je nedostatno znanje o utjecaju neprimjerenog oralnog zdravlja trudnica na tijek trudnoće i moguću preuranjenu pojavu rizika za aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest, iniciran je međunarodni znanstveno-istraživački projekt, pod nazivom “Utjecaj oralnog zdravlja trudnica na kardiovaskularno zdravlje djece”. Aktualno kohortno istraživanje (prva faza istraživanja završena, druga faza u tijeku) se realizira u Bosni i Hercegovini, Republici Hrvatskoj i Njemačkoj, tijekom 2017.-2019./2020. godine. Između ostalog, ciljevi ovog istraživanja su: utvrditi da li trudnička parodontna bolest utječe na gestacijsku dob i porođajnu masu djece, kardiovaskularno zdravlje dojenčadi i male djece, utvrditi da li je trudnička parodontna bolest faktor rizika za aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest, kao i da li predškolska djeca čije su majke imale trudničku parodontnu bolest imaju izraženije prediktore prijevremenog kardiovaskularnog rizika (povećan indeks tjelesne mase, viša vrijednost krvnog tlaka i zadebljanje kompleksa intima-media karotidnih arterija) vs. djeci čije su majke imale primjereno trudničko oralno zdravlje (4).

U istraživanje su uključene majke i djeca isključivo urednog zdravstvenog stanja. Tokom regularnih pregleda trudnica, prvi odnosno drugi ili treći trimestar trudnoće, stomatološkim pregledom utvrđeno je oralno zdravlje trudnica. Uključujući opći pedijatrijski pregled i stomatološki pregled, skupina djece bit će praćena do njihove treće odnosno četvrte godine života (4). Djeca će biti klasificirana prema

njihovoj gestacijskoj starosti i porođajnoj masi, a bit će im određen krvni tlak, ultrazvučnim pregledom procijenjena debljina kompleksa intima-media karotidne arterije, a ehokardiografskim pregledom utvrđen hemodinamski status djece (4). Upitnicima su analizirane životne navike i primjerenost oralne higijene majki i djece.

Smatramo da će istraživanje utvrditi da određeni broj majki uslijed nezdravih životnih navika, nepravilne oralne higijene i nedovoljnih posjeta stomatologu ima parodontnu bolest, kao i da rađaju djecu niže gestacijske dobi i niske porođajne mase sa svim svojim mogućim komplikacijama, što bi smanjilo financijske troškove neonatalne intenzivne njege i terapije kao i kardiovaskularne reperkusije zdravlja novorođenčeta. Određena skupina djece s nižom gestacijskom dobi starosti i niskom porođajnom masom će u dobi od tri ili četiri godine imati veći indeks tjelesne mase, veću vrijednost sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka i veću debljinu kompleksa intima - media karotidne arterije vs. poželjnim vrijednostima indeksa tjelesne mase, krvnog tlaka i debljine kompleksa intima-media karotidne arterije kod djece rođene u terminu i poželjne porođajne mase.

Preliminarni rezultati Prve faze Projekta (period: 2017.-18.) su: prosječna dob 43 trudnice je $30,7 \pm 5,7$ godina; 90,7% trudnoća protječe uredno; komplikacije su uočene u 9,3%. Tijekom trudnoće kod 86,05% trudnica nije dijagnosticirana nova bolest. Rijetku/laku bolest imalo je 9,3% trudnica, 4,65% je imalo teže komplikacije. Edukacijski status: završena Visoka Škola 8 (18,60%), Srednja Škola: 4 (9,30%), Sveučilišno obrazovanje: 31 (72,10%) trudnica. Navike u prehrani: 49% majki konzumira mliječne proizvode dnevno; voće 65%: dva ili više puta dnevno; povrće 23%: dva ili više puta dnevno; meso 51%: dnevno; 14% konzumira meso nekoliko puta sedmično; riba 46%: jedan put sedmično; 26% rijetko ili nikada. KEP (Cavities/Tooth extraction/

seal) index: $12,32 \pm 5,7$; plak index 0,312; popravljani zubi 65,62%; kariozni zubi 12,5%. Ovi rezultati indiciraju svjesnost trudnica o značaju oralnog zdravlja i njegovog utjecaja na razvoj djeteta. Međutim, neophodno je pričekati kraj studije i definitivne rezultate. Prezentirana kardiovaskularna-oralna zdravstvena baza podataka za Balkansku regiju može se primijeniti kao i geografski, demografski i epidemiološki izvor informacija za detekciju i identifikaciju mogućih novih faktora rizika za pre-maturitet i razvoj ateroskleroze.

Zaključak

Mnogobrojna istraživanja ukazuju da virulentne parodontopatogene bakterije prisutne u zubnom plaku uslijed perzistiranja kroničnog upalnog procesa mogu biti faktor rizika za aterosklerotsku kardiovaskularnu bolest i negativno utjecati na sistemsko zdravlje pojedinca. Trudnička parodontna bolest, nepravovremeno dijagnosticirana i neliječena, kao mogući novi faktor rizika za kardiovaskularnu bolest, može nepovoljno utjecati na tijek trudnoće, tj. trudnoća može rezultirati rađanjem djece prije termina i niske porođajne mase, koja u kasnijoj dobi mogu imati preuranjene prediktore kardiovaskularne bolesti. Primarna prevencija aterosklerotske kardiovaskularne bolesti treba početi još tijekom trudnoće. Adekvatna prenatalna njega treba uključiti i zaštitu trudničkog oralnog zdravlja koja treba biti temeljena na pravilnoj higijeni usne šupljine i redovitim stomatološkim pregledima, što će spriječiti ili smanjiti učestalost pojave trudničke parodontne bolesti i njenog utjecaja na komplikacije trudnoće i mogući preuranjeni kardiovaskularni rizik.

NOVČANA POTPORA/FUNDING

Nema/None

ETIČKO ODOBRENJE/ETHICAL APPROVAL

Nije potrebno/None

SUKOB INTERESA/CONFLICT OF INTEREST

Autori su popunili *the Unified Competing Interest form* na www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (dostupno na zahtjev) obrazac i izjavljuju: nemaju potporu niti jedne organizacije za objavljeni rad; nemaju financijsku potporu niti jedne organizacije koja bi mogla imati interes za objavu ovog rada u posljednje 3 godine; nemaju drugih veza ili aktivnosti koje bi mogle utjecati na objavljeni rad./All authors have completed the *Unified Competing Interest form* at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf (available on request from the corresponding author) and declare: no support from any organization for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have an interest in the submitted work in the previous 3 years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

LITERATURA

1. Mesihović-Dinarević S. Prevention of Cardiovascular Disease from an Early Age. *J Cardiovasc Dis Diagn.* 2017; 5: 268. doi: 10.4172/2329-9517.1000268
2. McGill HC Jr, McMahan CA. Pathology of atherosclerosis in youth and the cardiovascular risk factors. In: Lauer RM, Burns TL, Daniels SR, editors. *Pediatric prevention of atherosclerotic cardiovascular disease.* Oxford: University Press; 2006; 3-23.
3. Kavey RE, Daniels SR, Lauer RM, Atkins DL, Hayman LL, Taubert K. American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *Circulation.* 2003; 107 (11): 1562-6.
4. Dinarević SM, Topić B, Jurišić S et al. The Challenges of Detecting Risk Factors for the Development of Atherosclerosis. *Journal of Cardiovascular Diseases & Diagnosis,* 2018; 6: 6. doi:10.4172/2329-9517.1000342
5. Berenson GS, Blonde CV, Farris RP et al. Cardiovascular Disease Risk Factor Variables During the First Year of Life. *Am J Dis Child.* 1979; 133 (10): 1049-57. doi:10.1001/archpedi.1979.02130100073015
6. Dinarević S. The pathogenesis of atherosclerosis: A review. *Br J Cardiol.* 1994; 67: 241-6.
7. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD et al. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editors' consensus: Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Periodontol.* 2009; 80: 1021-32.
8. Teles R, Wang CY. Mechanisms involved in the association between periodontal diseases and cardiovascular disease. *Oral Dis.* 2011; 17: 450-61.

9. World Health Organization. Oral health. Key facts. 2018. (pristupljeno 15.1.2019. Dostupno na : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/oral-health>)
10. NSW Ministry of Health. Oral Health 2020: A Strategic Framework for Dental Health in NSW. 2014. (pristupljeno 15.1.2019.) Dostupno na: <https://www.health.nsw.gov.au/oralhealth/Publications/progress-on-oral-health-2020.pdf>
11. Bale BF, Doneen AL, Vigerust DJ. High-risk periodontal pathogens contribute to the pathogenesis of atherosclerosis. *Postgrad Med J.* 2017; 93 (1098): 215-20. doi: 10.1136/postgradmed-dj-2016-134279.
12. Karami S, Ghobadi N, Pakravan A, Dabirian M, Sobouti F. Periodontal Diseases and Possible Future Cardiovascular Events, Are they Related? An Overview. *J. Pediatr. Rev.* 2018; 6 (1): 44-8. doi: 10.5812/jpr.11144
13. Dörfer C, Benz C, Aida J, Campard G. The relationship of oral health with general health and NCDs: a brief review. *Int Dent J.* 2017; 67 (2): 14-8. doi: 10.1111/idj.12360.
14. Munz M, Willenborg C, Richter GM et al. A genome-wide association study identifies nucleotide variants at SIGLEC5 and DEFA1A3 as risk loci for periodontitis. *Hum Mol Genet.* 2017; 26 (3): 2577-88. doi:10.1093/hmg/ddx151.
15. Friedewald VE, Kornman KS, Beck JD et al. American Journal of Cardiology; Journal of Periodontology. The American Journal of Cardiology and Journal of Periodontology editors' consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease. *J Periodontol.* 2009; 80 (7): 1021-32. doi:10.1902/jop.2009.097001
16. Boggess KA, Edelstein BL. Oral health in women during preconception and pregnancy: implications for birth outcomes and infant oral health. *Matern Child Health J.* 2006; 10 (5): 169-74.
17. Horton AL, Boggess KA. Periodontal disease and preterm birth. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012; 39 (1): 17-23. doi:10.1016/j.ogc.2011.12.008.
18. Mitchell RN, Schoen FJ. Atherosclerosis. In: Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC, editors. *Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease*, 8 izd. Philadelphia: WB Saunders; 2010; 1020-35.
19. Morré SA, Stooker W, Lagrand WK, van den Brule AJ, Niessen HW. Microorganisms in the aetiology of atherosclerosis. *J Clin Pathol.* 2000; 53 (9): 647-54.
20. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340: 115-26.
21. Hansson GK. Atherosclerosis-an immune disease: The Anitschkov Lecture 2007. *Atherosclerosis.* 2009; 202 (1): 2-10.
22. Beukers NG, van der Heijden GJ, van Wijk AJ, Loos BG. Periodontitis is an independent risk indicator for atherosclerotic cardiovascular diseases among 60 174 participants in a large dental school in the Netherlands. *J Epidemiol Community Health.* 2017; 71 (1): 37-42. doi:10.1136/jech-2015-206745.
23. Bartova J, Sommerova P, Lyuya-Mi et al. Periodontitis as a risk factor of atherosclerosis. *J Immunol Res.* 2014; 636893. doi:10.1155/2014/636893
24. Rufail ML, Schenkein HA, Barbour SE, Tew JG, van Antwerpen R. Altered lipoprotein subclass distribution and PAF-AH activity in subjects with generalized aggressive periodontitis. *J Lipid Res.* 2005; 46 (12): 2752-60. doi:10.1194/jlr.M500389-JLR200
25. Dietmann A, Millonig A, Combes V, Couraud PO, Kachlany SC, Grau GE. Effects of Aggregatibacter actinomycetemcomitans leukotoxin on endothelial cells. *Microb Pathog.* 2013; 61-62: 43-50. doi:10.1016/j.micpath.2013.05.001.
26. Valtonen VV. Role of infections in atherosclerosis. *Am Heart J.* 1999; 138 (5 Pt 2): 431-3.
27. Vt H, TM, TS, Nisha VA, AA. Dental considerations in pregnancy - a critical review on the oral care. *J Clin Diagn Res.* 2013; 7 (5): 948-53.
28. Offenbacher S, Katz V, Fertik G et al. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol.* 1996; 67 (10): 1103-13.
29. Soroye M, Ayanbadejo P, Savage K, Oluwole A. Association between periodontal disease and pregnancy outcomes. *Odontostomatol Trop.* 2015; 38 (152): 5-16.
30. Turton M, Africa CWJ. Further evidence for periodontal disease as a risk indicator for adverse pregnancy outcomes. *Int Dent J.* 2017; 67 (3): 148-56. doi:10.1111/idj.12274.
31. Govindaraju P, Venugopal S, Shivakumar MA, Sethuraman S, Ramaiah SK, Mukundan S. Maternal periodontal disease and preterm birth: A case-control study. *J Indian Soc Periodontol.* 2015; 19 (5): 512-5. doi:10.4103/0972-124X.164751.
32. American College of Obstetricians and Gynecologists. Oral health care during pregnancy and through the lifespan. Committee Opinion No.569. *Obstet Gynecol.* 2013; 122: 417-22.

33. Reza Karimi M, Hamissi JH, Naeini SR, Karimi M. The Relation Between Maternal Periodontal Status and Preterm and Low Birth Weight Infants in Iran: A Case Control Study. *Glob J Health Sci.* 2015; 8 (5): 184-8. doi:10.5539/gjhs.v8n5p184.
34. Moore S, Ide M, Coward PY, Randhawa M, Borkowska E, Baylis R, Wilson RF. A prospective study to investigate the relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcome. *Br Dent J.* 2004; 197 (5): 251-8.
35. Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Goldenberg RL, Hauth JC. Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. *J Am Dent Assoc.* 2001; 132 (7): 875-80.
36. Offenbacher S, Jared HL, O'Reilly PG et al. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann Periodontol.* 199; 3 (1): 233-50. doi:10.1902/annals.1998.3.1.233.
37. Silk H, Douglass AB; Douglass JM, Silk L. Oral health during pregnancy. *Am Physician.* 2008; 77: 1139-44.
38. Mardešić D, Benjak V. Nedonošče. In: Mardešić D i sur, editors. *Pedijatrija. osmo preradeno i dopunjeno izdanje.* Zagreb: Školska knjiga. 2016; 389-90.
39. Crispi F, Bijnens B, Figueras F et al. Fetal growth restriction results in remodeled and less efficient hearts in children. *Circulation.* 2010; 121 (22): 2427-36. doi:10.1161/CIRCULATION.AHA.110.937995.
40. Barker DJ. Human growth and cardiovascular disease. *Nestle Nutr Work-shop Ser Pediatr program.* 2008; 61: 21-38.

Summary

A NEW POTENTIAL RISK FACTOR FOR PREMATUREITY AND CARDIOVASCULAR DISEASES IN CHILDREN

Senka Mesihović-Dinarević, Lutvo Sporišević, Berislav Topić, Vjekoslav Krželj, Sanja Jurišić, Grit Kirsten-Sarić, Senad Sarić, Anes Jogunčić, Samir Prohić, Aida Ramić

Periodontal disease is a chronic inflammatory, immune mediated, high-frequency disease associated with atherosclerotic cardiovascular disease and many systemic diseases. If the periodontal disease is not detected promptly, or inadequately treated, can lead to the formation of atherosclerotic lesions and the clinical expression of atherosclerotic cardiovascular disease. Insufficient insight into the possible pathologic implications of the oral health status in pregnant women for the development of atherosclerosis and premature birth, initiated an international scientific research Project, which is being implemented in Bosnia and Herzegovina, Croatia and Germany in the period 2017-2019/2020, entitled "The impact of oral health of pregnant women on the cardiovascular health of children". The purpose of the Project is to evaluate the relationship of oral health and cardiovascular health and general health, with reference to the possible occurrence of premature birth and the birth of children of low birth weight. The research will determine whether the maternity periodontal disease is a possible new risk factor for premature cardiovascular disease in children. It also wants to highlight the importance of proper oral hygiene and regular dental examinations of pregnant women in preventing or reducing the incidence of maternity periodontal disease and the impact on pregnancy complications and possible premature cardiovascular risk.

Descriptors: RISK, ATHEROSCLEROSIS, PREMATUREITY