

STAV ORÁLNÍHO ZDRAVÍ U PACIENTŮ S KARDIOVASKULÁRNÍM ONEMOCNĚNÍM

Původní práce – klinická studie

ORAL HEALTH STATUS IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR DISEASE

Original article – clinical study

Chalupová M.^{1,2}, Hecová H.¹

¹Stomatologická klinika, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice, Plzeň

²Biomedicínské centrum, Lékařská fakulta Univerzity Karlovy, Plzeň

SOUHRN

Úvod a cíl: Kardiovaskulární onemocnění jsou stále jedním z nejčastějších zdravotních a celospolečenských problémů soudobé populace. Orální zdraví je považováno za jeden z rizikových faktorů v rozvoji kardiovaskulárních onemocnění a působení metastatické oportunní infekce orální etiologie je všeobecně známo.

Metody: Tato práce vyhodnotila stav orálního zdraví u souboru 187 pacientů Stomatologické kliniky LF UK a FN v Plzni, kteří byli v letech 2015–2018 vyšetřeni v rámci předoperačního vyšetření před plánovanou kardiokirurgickou operací. Doplnující informace přinesla i detekce orálních bakterií na degenerativně změněných srdečních chlopních.

Výsledky: Provedené studie přinesly informace o zanedbaném stavu chrupu těchto pacientů; nadpoloviční většina (64,17 %) byla ohrožena metastatickou oportunní infekcí orální etiologie. Experiment prokázal přítomnost genetické informace bakterií orální etiologie na degenerativně poškozených srdečních chlopních u 21 vzorků.

Závěr: Práce poukazuje na nedostatečnou sanaci dutiny ústní a s tím spojené riziko metastatické oportunní infekce u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním. Stav orálního zdraví pacientů před plánovanou kardiokirurgickou operací by neměl být podceňován.

Orální zdraví by mělo být považováno za významný faktor ovlivňující zdraví celkové.

Klíčová slova: orální zdraví, metastatická oportunní infekce, kardiovaskulární onemocnění, srdeční chlopně

SUMMARY

Introduction, aim: Cardiovascular diseases are some of the most common health and society problems in the present population. Oral health is considered as a risk factor in the development of cardiovascular diseases. Contemporary knowledge of the metastatic opportunistic infection of oral etiology is widely known.

Methods: This article brings evaluation of oral health in 187 patients undergoing cardiovascular surgery. Patients were examined at the Department of Stomatology, Faculty of Medicine and University Hospital in Pilsen, Charles University during years 2015–2018. Advanced information about the detection of oral bacteria on pathologically changed heart valves are added.

The results of the prospective epidemiological study brought information about the neglected state of oral health of these patients; more than half of the examined patients (64.17%) were at risk of metastatic opportunistic infection of oral etiology. The results of the experimental part of the study confirmed the presence of bacterial genetic information on extracted pathologically changed heart valves in 21 samples.

Conclusion: The thesis emphasizes the insufficient state of oral health leading to a higher risk of metastatic opportunistic infection in patients with cardiovascular disease. Oral health should not be underestimated in patient prior to the cardiovascular surgery.

Key words: oral health, metastatic opportunistic infection, cardiovascular disease, heart valves

Chalupová M, Hecová H.

Stav orálního zdraví u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním.

Čes stomatol Prakt zubní lék. 2020; 120(4): 100–106

ÚVOD

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) se již desítky let umisťují na předních příčkách nejčastějších onemocnění i příčin úmrtí souběžné populace. Světová zdravotnická organizace odhaduje roční morbiditu na 17,9 milionů a čtyři z pěti úmrtí jsou způsobena infarktem myokardu či cévní mozkovou příhodou [1]. Pacientů ohrožených vznikem kardiovaskulárního onemocnění v západním civilizovaném světě neustále přibývá. Je známa celá řada vnitřních i vnějších rizikových faktorů, které ohrožují tyto potenciální pacienty kardiologických center. Otázce vlivu stavu ústní dutiny na onemocnění kardiovaskulární soustavy je v posledních letech věnována významná pozornost, zejména ze strany kardiologů a kardiochirurgů. Metastatická oportunní infekce orální etiologie je považována za jeden z rizikových faktorů vzniku kardiovaskulárních obtíží. Stav ústní dutiny, a zejména prevence orálního zdraví může mít zásadní vliv na další rozvoj kardiovaskulárních onemocnění.

Mezi nejvíce ohrožené pacienty ve skupině s kardiovaskulárním onemocněním patří pacienti s rizikem vzniku infekční endokarditidy. Na progresi tohoto vzácného, ale život ohrožujícího onemocnění mají vliv i bakterie dutiny ústní kolující v krevním oběhu. Orální patogeny putující v cévním řečišti mohou potencovat další onemocnění srdce a cév.

Dutina ústní je extrémně diverzní a dynamický ekosystém lidského těla, který je osídlen více než 700 bakteriálními druhy [3]. Najdou se zde prostředí od zcela aerobního po zcela anaerobní, která jsou vhodná pro různé druhy mikroorganismů, a ty společně tvoří mikrobiom ústní dutiny. Skladba orálního mikrobiomu má vliv nejen na rozvoj onemocnění ústní dutiny, ale i na celkové zdraví člověka [2, 4, 5]. Za nejčastější onemocnění ústní dutiny jsou považovány zubní kaz a parodontopatie. Bakterie dutiny ústní jsou schopné vstoupit do krevního oběhu jak při invazivním stomatologickém ošetření, tak i při běžných denních činnostech, jako je mastikace či provádění orální hygieny. *Streptococcus mutans* patřící do skupiny viridujících streptokoků je schopen se přes zánětlivou a ulcerózní gingivu dostat do krevního oběhu a usadit se na degenerativně poškozených tkáních srdce [6].

Parodontální patogeny produkují virulentní faktory, jako jsou lipopolysacharidy, cytotoxické metabolity a imunoreaktivní molekuly. Tyto produkty jsou schopné vyvolat zánětlivou reakci ve vzdáleném orgánu vli-

vem transportu krevním řečištěm z místa svého primárního působení. Některé studie uvádějí, že bakteriemie vzniklá při čištění zubů představuje při časté frekvenci vyšší hrozbu než jednoduchá extrakce zubu [7, 8]. Bylo prokázáno, že parodontální patogeny, jejich antigeny, endotoxiny a zánětlivé cytokiny jsou schopny ovlivňovat tvorbu aterosklerotických plátů, a přispívat tím k aterogenezi [9]. Někteří autoři prokázali výskyt parodontálních patogenů v aterosklerotických plátech [10, 11].

Metastatická oportunní infekce je definována jako druh onemocnění, při kterém vzniká z primárního infekčního ložiska chronické onemocnění ve vzdáleném orgánu nebo tkáni. První zprávy o možném vzdáleném působení kariézních, bolestivých nebo rozpadlých zubů lze sledovat již od dob starověkého Egypta, Mezopotámie a starověkého Řecka i Říma. Vědecký podklad této problematiky je spjat s objevením mikroskopu (Leeuwenhoek, 1683) a rozvojem mikrobiologie v 19. století [12]. Názory na dentální fokální infekci prošly složitým vývojem a ani dnes nejsou zcela jednotné. Počátek minulého století poznamenala éra radikálních extrakcí. Mnohočetné extrakce a tonzilektomie byly prováděny ve víře, že po odstranění infekčních ložisek dojde k uzdravení pacienta. Souvislostí mezi přechodnou bakteriemii po extrakcích zubů a výskytem systémového onemocnění se v historii zabývali například Miller, Hunter či Cecil a Miner, kteří se proslavili svou teorií o radikálních extrakcích ve vztahu k udržení celkového zdraví [13, 14].

Dnes se význam metastatické oportunní infekce dostává opět do popředí zájmu, a to zejména v oborech kardiologie a transplantologie, kde vzdálené infekční ložisko může znehodnotit výsledek operace [15, 16]. Důvodem, proč je orální fokální infekce věnována taková pozornost, je selektivní tkáňový či orgánový tropismus určitých mikrobiálních druhů osídlujících dutinu ústní vůči specifickým cílovým tkáním. Tyto mikroorganismy jsou schopné adherovat k patologicky změněné tkáni, například endokardu, a podílet se na jeho degenerativních změnách [17].

Mikroorganismy dutiny ústní jsou původci dvou nejčastějších onemocnění, zubního kazu a parodontopatie. Zubní kaz vede při své progresi k zánětu, později ke gangrénně zubní dřeni. Orální patogeny pak přecházejí kořenovým systémem do hlubších struktur a do cévního řečiště, kde zvyšují hladinu bakteriemie, a mohou se usazovat na cílových orgánech. *Streptococcus mutans* patří do skupiny

viridujících streptokoků a je schopen se přes zánětlivou a ulcerózní tkáň dostat do krevního oběhu a usadit se na degenerativně poškozených tkáních srdce. Může pak být přímým původcem infekční endokarditidy (IE). Uvádí se, že viridující streptokoky jsou až z 56 % původci rekurentní endokarditidy [18]. Parodontální patogeny a jejich toxiny jsou z parodontálních chobotů diseminovány krevním oběhem a mohou se usadit v degenerativně postižených orgánech či tkáních. Tímto mechanismem dochází k progresi systémových onemocnění, jako je diabetes mellitus, revmatoidní artritidy a aterosklerózy, které jsou hlavním rizikovým faktorem všech kardiovaskulárních onemocnění [19].

EXPERIMENTÁLNÍ ČÁST

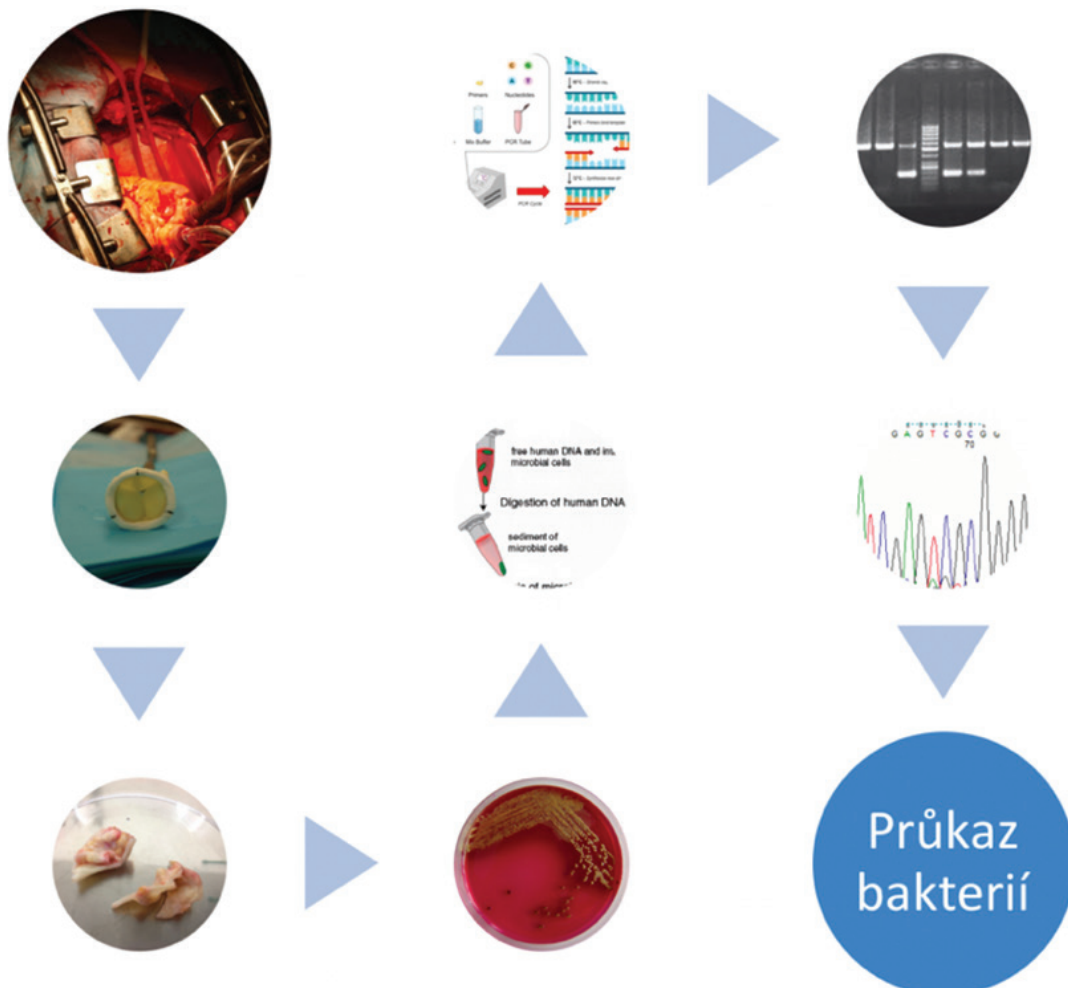
Detekce orálních bakterií na degenerativně poškozených srdečních chlopních

Materiál a metodika

Do studie bylo zařazeno 41 náhodně vybraných pacientů (30 mužů a 11 žen) opero-

vaných na kardiochirurgickém oddělení Fakultní nemocnice v Plzni. Nejčastější indikací k operaci byla diagnóza aortální stenózy u 30 pacientů (73,17 %). Průměrný věk pacientů byl 69 let (71 let u žen a 68 u mužů) a nikdo z nich nezemřel v přímém následku kardiochirurgické operace.

Vzorky srdečních chlopní byly zpracovány kultivačně a pomocí molekulárně genetických metod (**obr. 1**). Část byla zpracována aerobní a anaerobní kultivací podle doporučení Clinical Microbiology Procedures [20]. Druhá část vzorků byla použita pro polymerase chain reaction (PCR) detekci. Oba tyto procesy proběhly okamžitě po převzetí vzorku. Byla amplifikována 16S ribosomální ribonukleová kyselina (RNA a PCR produkt byl následně podroben elektroforéze ve dvouprocentním agarovém gelu a vizualizován pomocí ultrafialového světla. PCR produkty byly dále zpracovány. Byly získány sekvence bakteriální DNA a ty byly analyzovány pomocí BioEdit softwaru za použití GenBank, genomové banky (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>).



Obr. 1
Schéma metodiky
– odběr vzorku; umělá srdeční chlopeň; vlastní vzorek srdeční chlopně; mikrobiologická kultivace; extrakce bakteriální DNA, princip PCR; zobrazení gelové elektroforézy; sekvence nukleotidů

Fig. 1
Scheme of methodology
– sampling; artificial heart valve; own heart valve sample; microbiological cultivation; bacterial DNA extraction, PCR principle; gel electrophoresis imaging; nucleotide sequence

Tab. 1 Detekované bakterie

Tab. 1 Detected bacteria

	Počet	Procent
G+ bakterie	29	
<i>Propionibacterium acnes</i>	11	52,38
<i>Staphylococcus</i> sp.	9	42,86
<i>Streptococcus</i> sp.	1	4,76
<i>Streptococcus sanguinis</i>	4	19,05
<i>Streptococcus oralis</i>	1	4,76
<i>Carnobacterium</i>	1	4,76
<i>Bacillus</i> sp.	2	9,52
G- bakterie	1	
<i>Bergelyella</i> sp.	1	4,76

Výsledky

Standardní mikrobiologickou metodou, aerobní ani anaerobní kultivací, nebyly bakterie ze vzorků detekovány. Přítomnost bakteriální DNA byla stanovena metodou PCR u 21 vzorků (n = 41). Grampozitivní bakterie byly nalezeny ve 20 vzorcích srdečních chlopní, gramnegativní bakterie byla nalezena pouze na jedné srdeční chlopni. *Propionibacterium acnes* byla nejčastěji detekovanou bakterií (n = 11; 52,38 % ze vzorků s pozitivní detekcí), dalšími detekovanými bakteriemi byly *Staphylococcus* species (n = 9; 42,86 %), *Streptococcus* sp. (n = 1; 4,76 %), *Streptococcus sanguinis* (n = 4; 19,05 %), *Streptococcus oralis* (n = 1; 4,76 %), *Carnobacterium* (n = 1; 4,76 %), *Bacillus* sp. (n = 2; 9,52 %) a *Bergelyella* species. (n = 1; 4,76 %); viz **tabulku 1**.

Závěr

Výsledky ukazují relativně vysoký počet bakterií detekovaných na degenerativně změněných srdečních chlopních u pacientů před plánovanou kardiologickou operací (21 pozitivních vzorků ze 41). Byl však potvrzen pouze výskyt bakteriální DNA. Klasické kultivační metody, ani aerobní, ani anaerobní, výskyt životaschopných bakterií nepotvrdily.

KLINICKÁ STUDIE

Materiál a metodika

V prospektivní epidemiologické studii probíhající v letech 2015–2018 na Stomatologické klinice LF UK a FN Plzeň, bylo vyšetřeno 187 pacientů, z toho 121 mužů a 66 žen. Průměrný věk vyšetřených pacientů byl 69 let, u mužů 67, u žen 71 let.

Všichni pacienti zařazení do studie byli odesláni z Kardiologické kliniky LF UK a FN Plzeň

a z kardiologického oddělení LF UK a FN v Plzni. Podstoupili komplexní stomatologické vyšetření včetně vyšetření rentgenologického, se zaměřením na léze definované jako zdroje metastatické oportunní infekce orální etiologie. Byly to:

- nevitální neošetřené zuby, zejména gangrenózní a nekrotické
- zuby s kazem zasahujícím do těsné blízkosti dřene, kdy může v blízké době dojít ke ztrátě vitality
- neléčená gingivitida a parodontitida
- zuby s hlubokým postižením parodontu včetně furkačních postižení
- parodontální absces či chronická píštěl
- radices relictæ
- chronické dentitio difficilis
- slizniční ulcerace
- kostní cysty (např. radikulární či folikulární)
- záněty slinných žláz
- regionální lymfadenitidy
- osteomyelitidy a stomatitidy.

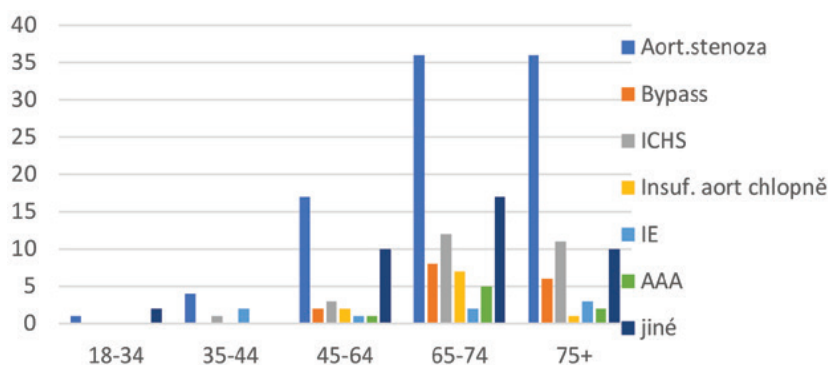
Součástí klinického vyšetření bylo zhodnocení stavu parodontu pomocí papilla bleeding indexu (PBI), měření hloubky parodontálních chobotů u jednotlivých zubů a vyhodnocení stupně viklavosti [21, 22]. Hodnoty měření byly převedeny na index CPI (community periodontal index). U hodnot CPI 1–2 je vyžadováno stomatologické ošetření s odstraněním zubního kamene a nánosů plaku, odstranění iatrogenního dráždění, instruktáž a motivace k řádné orální hygieně. Hodnoty CPI 3–4 znamenají závažné postižení parodontu, kdy je vhodná komplexní sanace pod vedením parodontologa. Za lokalizovanou gingivitidu byl považován stav, kdy bylo

zánětlivým procesem postiženo méně než 30 % z vyšetřovaných papil. Pokud jich bylo postiženo více než 30 %, byl zánět považován za difuzní či generalizovaný [21, 22]. Veškeré zjištěné údaje byly zaznamenány do zdravotnické dokumentace a do zubního kříže. Vyšetřený pacient byl s lékařskou zprávou a závěrem stomatologického ošetření odeslán k potřebné sanaci. Získaná data byla zpracována základními statistickými metodami a porovnána s celonárodní analýzou orálního zdraví z let 2003 a 2006 [23].

Výsledky

Kompletní chrup byl zjištěn pouze u 12 pacientů (6,42 %). Průměrný počet zubů u pacientů celého souboru byl 11,26 zubů, medián byl 10,00 zubů. Více než 20 zubů mělo v celém souboru pouze 44 pacientů (23,53 %) a hodnota indexu KPE byla 21,05. Stomatologické vyšetření zjistilo celkem 218 endodonticky ošetřených zubů u všech pacientů souboru. Alespoň jeden endodonticky ošetřený zub mělo 75 pacientů (40,11 %).

Na základě klinického a rentgenologického vyšetření bylo pro možný zdroj metastatické oportunní infekce orální etiologie indikováno k extrakcím celkem 399 zubů u 83 pacientů, u mužů bylo indikováno k extrakci 290 zubů, u žen 109. Průměrně bylo u jednoho pacienta z celého souboru indikováno k extrakci 2,13 zubů. Pacientům, u nichž byla indikována alespoň jedna extrakce, bylo průměrně extrahováno 4,81 zubů. Nejvíce zubů indikovaných k extrakci bylo u 62letého muže [21]. Celkem u 44,39 % pacientů byla nutná extrakční terapie a u 39 pacientů (20,86 %) byl přítomen alespoň jeden radix relictus v dutině ústní.



Graf 1 Počet pacientů s jednotlivými diagnózami ve věkových skupinách
Graph 1 Number of patients with individual diagnoses in age groups

Základní diagnózy pacientů byly rozděleny do sedmi skupin, a to na diagnózu aortální stenózy, indikaci k ošetření bypasselem koronárních tepen, diagnózu ischemické choroby srdeční, diagnózu insuficience aortální chlopně, diagnózu infekční endokarditidy, diagnózu aneurysmatu břišní aorty a jiné dále nespécifikované diagnózy (**graf 1**). Celkem 45 pacientům se základní diagnózou aortální stenózy byla doporučena extrakce alespoň jednoho zubu (47,87 %), 26 pacientů této skupiny bylo bezzubých (94).

Zásadním údajem bylo zjištění časového rozmezí mezi datem vyšetření a kardiokirurgickou operací, medián tohoto intervalu byl 13 dnů.

Ložisko metastatické oportunní infekce v ústní dutině bylo na základě vyšetření nalezeno u 120 pacientů (64,17 %). Počty pacientů v jednotlivých diagnostických skupinách jsou uvedeny v **tabulce 2**. U 55 pacientů (29,41 %) byl chrup považován za sanovaný; značnou část těchto pacientů tvořili pacienti s oběma bezzubými čelistmi (48; 25,76 %).

Přítomnost parodontálních chobotů byla zjištěna u pacientů od věkové skupiny 35–44 let dále. U 59,89 % pacientů byl zjištěn výskyt parodontálních chobotů v rozsahu 3,5 mm a více.

DISKUSE

Studie obdobného charakteru se celosvětově provádějí ve stále nižší frekvenci. V naší studii tvořili největší část pacienti se základní diagnózou aortální stenózy (46,53 %). Průměrný věk vyšetřených pacientů byl 69 let, což se shoduje s obdobnými studiemi provedenými v letech 2001–2003 v České republice a v roce 2002 ve Spolkové republice Německo [24, 25]. Průměrný počet zubů na jednoho pacienta ze všech věkových skupin byl 11,26 zubu, medián byl 10,00 zubů. Studie autorů Deppe a kol. z roku 2007 uvádí průměrný počet zubů u jednoho pacienta ošetřeného před kardiokirurgickou operací 7,98 zubů [24].

V našem souboru byla extrakční terapie indikována u 44,39 % pacientů, kde k extrakcím bylo indikováno 399 zubů. Přestože potřeba extrakční terapie u námi vyšetřovaného souboru značně převyšuje tuto potřebu u běžné populace (výsledky analýzy orálního zdraví z roku 2006 udávají ve věkové skupině 65 až 74 let potřebu extrakce pouze u 16,6 % obyvatel), výsledky vyšetření u pacientů Spolkové republiky Německo jsou ještě o 10 % vyšší než výsledky naší studie [23, 24]. Nejvíce zubů indikovaných k extrakci z celého souboru bylo u 62letého muže, a to 21 zubů (**obr. 2**).

Tab. 2 Frekvence stomatologických diagnóz u jednotlivých věkových skupin

Tab. 2 Frequency of dental diagnoses in individual age groups

Věková skupina	Počet pacientů	Obě bezzubé čelisti	Perio. apic. chron.	Endo. oš. zuby	CPI 3-4	Radix relicta	Extrakce	Zubní kaz	Sanovaný chrup
18-34	3	0	1	0	0	1	1	2	0
35-44	7	0	2	1	5	2	3	5	1
45-64	35	2	13	14	27	7	20	16	15
65-74	79	19	23	38	51	16	41	31	23
75+	63	27	13	22	29	13	18	16	16
celkem	187	48	52	75	112	39	83	70	55
celkem(%)	100 %	25,67 %	27,81 %	40,11 %	58,89 %	20,86 %	44,39 %	37,43 %	29,41 %

Zásadním překvapujícím údajem, který tato studie odhalila, je doba mezi stomatologickým vyšetřením a kardiochirurgickou operací. Mediánem času mezi těmito dvěma výkony bylo 13 dnů. Vzhledem k faktu, že v celé studii bylo 64,17 % pacientů ohroženo metastatickou oportunní infekcí orální etiologie, nelze předpokládat absolutní eradikaci těchto zdrojů za 13 dnů. Léčbu onemocnění parodontu a čas potřebný k jeho hojení není fyziologicky ani prakticky možné zvládnout za 13 dnů. Pacienti s diagnostikovaným kardiovaskulárním onemocněním, u kterého existuje reálná možnost kardiochirurgické operace, by měli být adekvátně sanováni s dostatečnou časovou rezervou před možnou operací. Pacienti, u nichž jsou před kardiochirurgickou operací diagnostikovány mnohčetné extrakce, jsou vystaveni nadměrnému fyzickému, ale i psychickému stresu. Jednak ze ztráty zubů a s tím spojených komplikací příjmu potravy, z estetického vnímání sami sebe, ale zejména z hrozby odložení dlouhodobě plánované operace srdce. Bohužel,

extrakční terapie zůstává i nadále metodou volby u tohoto spektra pacientů.

Dostatečná a adekvátní hygiena ústní dutiny výrazně snižuje výskyt zubního kazu, onemocnění parodontu i jejich následků, a tím snižuje hladinu bakteriémie orálních patogenů v krevním oběhu. Udržování orálního zdraví je jedním ze způsobů, jak snížit riziko výskytu kardiovaskulárních onemocnění.

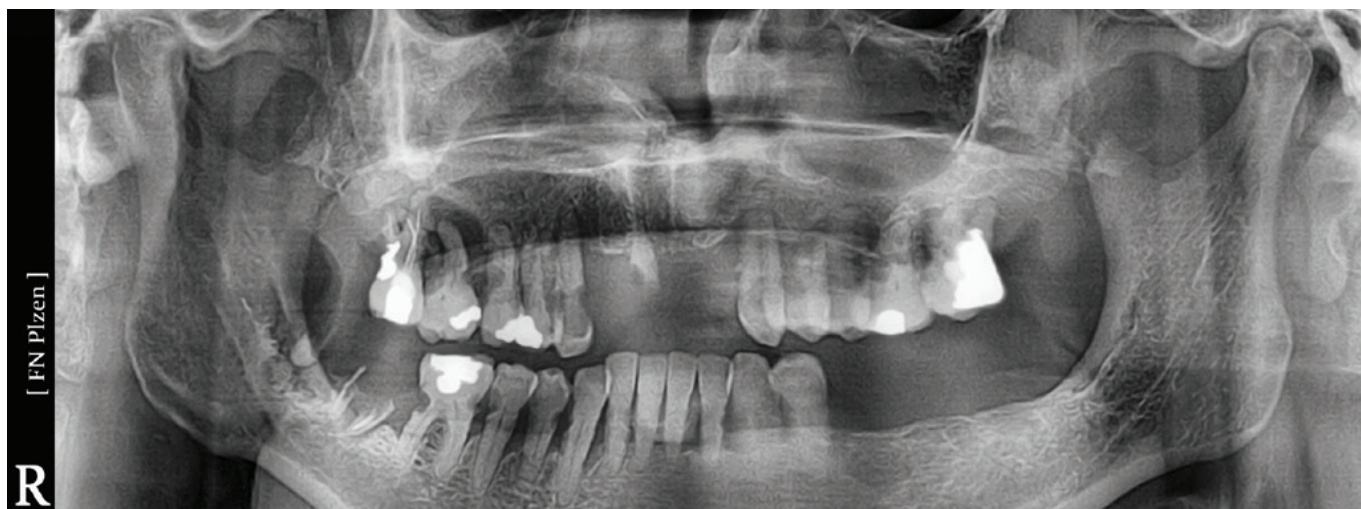
ZÁVĚR

Klinická studie probíhající na Stomatologické klinice LF UK a FN Plzeň v letech 2015 až 2018 vyhodnotila stav chrupu a ústní dutiny pacientů před plánovanou kardiochirurgickou operací. Výsledky klinického a rentgenologického vyšetření pacientů průměrného věku 69 let odhalily velmi neuspokojivý stav jejich ústní dutiny.

Pacienti se sanovaným chrupem bez dalších patologických nálezů se v klinickém souboru vyskytovali zcela ojediněle. Značnou část sanovaných mužů a žen tvořili pacienti bezzubí, ošetření celkovými snímatelnými

Obr. 2
OPG pacienta, kde byly indikovány všechny přítomné zuby k extrakci

Fig. 2
OPG of the patient, where all teeth present were initiated for extraction



protézami. Probandi, jejichž stav ústní dutiny byl považován za zdroj metastatické oportunní infekce, představovali nadpoloviční většinu všech vyšetřených pacientů (64,17 %). Závěry studie poukazují na nedostatečnou sanaci ústní dutiny a s ní spojenou prevenci metastatické oportunní infekce u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, kteří představují vysoce rizikovou skupinu.

Tato disertační práce vznikla za podpory grantu. Experimentální část studie byla podpořena Výzkumným fondem

Karlovy Univerzity – PROGRES (projektové číslo Q39), Národním programem udržitelnosti LO 1503 podporovaným Ministerstvem školství, tělovýchovy a sportu ČR a projektem Fakultní nemocnice Plzeň FNP1, 00669806).

MDDr. Miroslava Chalupová, Ph.D.
Stomatologická klinika LF UK a FN
Alej Svobody 80
323 60 Plzeň
e-mail: chalupova.mirka@gmail.com

LITERATURA

1. World Health Organization.

Cardiovascular diseases. [cit. 25.3.2020]. Dostupné z: https://www.who.int/health-topics/cardiovascular-diseases/#tab=tab_1.

2. Carrizales-Sepúlveda EF, Ordaz-Farías A, Vera-Pineda R, Flores-Ramírez R.

Periodontal disease, Systemic inflammation and the risk of cardiovascular disease. *heart Lung Circ.* 2018; 27(11): 1327–1334.

3. Eickholz P.

Parodontologie od A do Z: základy pro praxi. 1. vydání. Praha: Quintessenz, 2013.

4. Cho I, Blaser MJ.

The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genetics.* 2012; 13: 260.

5. Wade W.

New aspects and new concepts of maintaining “microbiological” health. *J Dent.* 2010; 38: S21–S25.

6. Nakano K, Nomura R, Nemoto H, Lapirattanakul J, Taniguchi N, Gronroos L, Alaluusua S, Ooshima T.

Protein antigen in serotype k *Streptococcus mutans* clinical isolates. *J Dent Res.* 2008; 87: 964–968.

7. Kumar PS.

From focal sepsis to periodontal medicine: a century of exploring the role of the oral microbiome in systemic disease. *J Physiol.* 2017; 595: 465–476.

8. Mougeot FKB, Saunders SE, Brennan MT, Lockhart PB.

Associations between bacteremia from oral sources and distant-site infections: tooth brushing versus single tooth extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015; 119: 430–435.

9. Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S.

Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol.* 1996; 67: 1123–1137.

10. Cairo F, Gaeta C, Dorigo W, Oggioni M, Pratesi C, Pini Prato G, Pozzi G.

Periodontal pathogens in atheromatous plaques. A controlled clinical and laboratory trial. *J Periodont Res.* 2004; 39: 442–446.

11. Haraszthy V, Zambon J, Trevisan M, Zeid M, Genco R.

Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodont.* 2000; 71: 1554–1560.

12. Porter JR.

Antony van Leeuwenhoek. tercentenary of his discovery of bacteria. *Bacteriol Rev.* 1976; 40: 260–269.

13. Cecil RL, Angevine DM.

Clinical and experimental observations on focal infection, with an analysis of 200 cases of rheumatoid arthritis. *Ann Inter Med.* 1938; 12: 577–584.

14. Vieira C, Caramelli B.

The history of dentistry and medicine relationship: could the mouth finally return to the body? *Oral Dis.* 2009; 15: 538–546.

15. Cotti E, Dessi C, Piras A, Mercuro G.

Can a chronic dental infection be considered a cause of cardiovascular disease? A review of the literature. *Int J Cardiol.* 2011; 148: 4–10.

16. Helenius-Hietala J, Aberg F, Meurman JH, Isoniemi H.

Increased infection risk postliver transplant without pretransplant dental treatment. *Oral Dis.* 2013; 19: 271–278.

17. Broukal Z, Staňková H, Jedličková A, Dušková J, Táborský J.

Fokální infekce odontogenního původu – současný pohled. *Zdravotnické noviny: Léč Listy.* 2003; 29.

18. Mansur AJ, Dal Bó CM, Fukushima JT, Issa VS, Grinberg M, Pomerantzeff PM.

Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during the long-term follow-up after infective endocarditis. *Amer Heart J.* 2001; 141: 78–86.

19. Bartova J, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Mysak J, Prochazkova J, Duskova J, Janatova T, Podzimek S.

Periodontitis as a risk factor of atherosclerosis. *J Immunol Res.* 2014; 2014: 636893.

20. Isenberg HD.

Clinical microbiology procedures handbook, American Society of Microbiology, 2. vydání. Chicago: 1992.

21. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple IL, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti MS.

A new classification scheme for periodontal and periimplant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *J Periodontol.* 2018; 89: S1–S8.

22. American Academy of Periodontology Task Force report on the update to the 1999 classification of periodontal diseases and conditions. *J Periodontol.* 2015; 86: 835–838.

23. Broukal Z, Krejsa O, Mrklas L, Mazánková V, Pázlerová V.

Analýza orálního zdraví vybraných věkových skupin obyvatel České republiky 2003. VÚS a ÚZIS Praha 2004.

24. Deppe H, Auer-Bahrs J, Kolk A, Hall D, Wagenpfeil S.

Need for dental treatment following cardiac valve surgery: a clinical study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2007; 35: 293–301.

25. Šimůnek P, Broukal Z, Staňková H.

Stav chrupu a potřeba ošetření pacientů s kardiologickým rizikem fokální infekce odontogenního původu. *Čes Stomatol.* 2004, 6, s. 254–260.