

הקשר הסיסטמי של המחלות הפריודונטאליות. סקירת ספרות עדכנית.

פרופסור קרלוס נמקובסקי
המחלקה לפריודונטיה ושתלים דנטאליים
ביה"ס לרפואת שיניים ע"ש מוריס וגבריאלה גולדשגור
אוניברסיטת תל אביב

תקציר

מחלה פריודונטאלית הנה בתהליך זיהומי דלקתי המערב את הרקמות התומכות בשן ולפיכך- גורמת להרס העצם האלבאולרית וסיבי הליגמנט הפריודונטאלי וכתוצאה מכך לאובדן מנגנון התאחיזה של השן.

מחקרים רבים מדווחים על קשר בין מחלה פריודונטאלית כרונית, ומחלות לב וכלי דם, מחלות במערכת הנשימה, סוכרת, אוסטיאופורוזיס, סיבוכי לידה (לידה בטרם עט ובמשקל נמוך), ואפילו לאחרונה, סרטן הלב, תסמונת מטבולית, מחלות כליות כרוניות, דלקת מפרקים ריאומטית ומחלות ניווניות עצביות כגון מחלת אלצהיימר.

המאמר יסקור את המאפיינים של המחלות הפריודונטאליות ואת הקשר האפשרי בינה לבין מחלות סיסטמיות אחרות.

מחלה פריודונטאלית

מערכת תאחיזה של השיניים ללסת (פריודונטיום) מורכבת מ 3 רקמות שונות: הצמנטום המצפה את שטח פני השורש, הליגמנט הפריודונטאלי המורכב בעיקר מסיבי קולגן המחוברים לשורש ולעצם העוטפת את שורש השן. החניכיים מצפות את עצם הלסת ובאמצעות הצמדתן לשן מהוות מחסום לחדירת חיידקים.

מחלה פריודונטאלית הנה תוצאה של תהליכים דלקתיים ברקמות המקיפות את השיניים כתגובה להצטברות של רובד בקטריאלי בקרבה לחיבור בין החניכיים לשיניים. זיהום בקטריאלי זה מוביל להרס מנגנון התאחיזה של השן והינו הגורם העיקרי לאובדן שיניים במבוגרים מעל גיל 40 בעולם המערבי.

לפי דרגת חומרתן, ניתן לסווג את המחלות הפריודונטליות לשתי קטגוריות עיקריות:

גינגיביטיס ופריודונטיטיס (gingivitis –periodontitis) גינגיביטיס מצב דלקתי כרוני בחניכיים המוגבל לרקמה הרכה בלבד וללא פגיעה אמיתית במערכת התאחיזה של השן.

נמצא בשכיחות גבוהה של 50%-90% בקרב האוכלוסייה הבוגרת ברחבי העולם (75% בקרב האוכלוסייה הבוגרת בארה"ב).¹ מתבטאת בסימנים הקליניים לדלקת המקובלים: אודם, בצקת ברקמת החניכיים וגם דימום מהחניכיים בתגובה לגירוי מכני כמו צחצוח ואכילת דברים קשים.

גינגיביטיס יכול להישאר יציב לאורך זמן ממושך, או במקרים מסוימים יכול גם להתפתח לשלב של פריודונטיטיס. הדבר מותנה במאפיינים של המאכסן ובכמות וסוג החיידקים הפתוגנים במרווח בין החניכיים לשן (כיסים)² (היות ומדובר במחלה הפוגעת רק ברקמה הרכה, טיפול שמרני הכולל שיפור בגהות הפה וסילוק הרובד ומשקעים שנוצרו ע"ג השיניים יביא לריפוי המחלה.

במקרים רבים Gingivitis, שלא טופלה עלולה להתפתח ל- Periodontitis . פריודונטיטיס תהליך זיהומי דלקתי המערב גם את הרקמות התומכות בשן ולפיכך גורמת להרס העצם- האלבאולרית וסיבי הליגמנט הפריודונטאלי וכתוצאה מכך לאובדן מנגנון התאחיזה של השן.

מעל 50% מהאוכלוסייה הבוגרת בעולם המערבי סובלת מפריודונטיטיס כרונית על דרגותיה (השונות) 1 אבחנתה של המחלות הפריודונטאליות איננה מתבצעת

תמיד בשלבים ההתחלתיים עקב הסימפטומים המינימאליים של המחלה והעובדה שבשונה לעששת, אינה מלווה בדרך כלל בכאב. בבדיקה קלינית, ניתן לאבחן בכיסים פריודונטאליים בין השן לבין הרקמות המקיפות אותה, נסיגת חניכיים ובשלבים המתקדמים גם עליית ניידות השיניים והפרשה מוגלתית מהכיסים. תהליך הרסני זה עלול להוביל בסופו של דבר לאבדן השן. בבדיקה רנטגנית ניתן לאבחן באובדן העצם התומכת של השיניים. למרות ההרס של הרקמות התומכות, ניתן היום לא רק לטפל ולרפא את המחלות הפריודונטאליות אלא גם לשחזר לפחות חלקית את הרקמות שנהרסו עקב המחלה.

מרבית החיידקים האחראיים על התפתחותן והחמרתן של המחלות הפריודונטאליות הנם גרם שליליים אנארוביים הנמצאים ברובד הדנטאלי, הקיים באופן תמידי על פני השן ובעיקר בכיסים, מתחת לשולי החניכיים. חיידקים אלה, כמו גם הטוקסינים שהם מפרישים, גורמים לתגובות זיהומיות דלקתיות ואימונולוגיות ברקמת החיבור סביב השן. - חומרת ההרס הפריודונטאלי וקצב התקדמותו תלויים באינטראקציות בין החיידקים ותוצריהם, לבין התגובות הדלקתיות אימונולוגיות של המאחסן, המושפעים על ידי פקטורים - סיסטמיים, גנטיים וסביבתיים התנהגותיים. עם התקדמות המחלה ניתן לצפות בהעמקה - נוספת של כיסי החניכיים, המהווה סביבה נוחה ומתאימה להצטברות של חיידקים פרו פתוגניים נוספים, המעצימים את התגובה הדלקתית ברקמות והריסתן עד לאובדן השן.

הקשר בין מחלות הפריודונטאליות למחלות מערכתיות

בשנים האחרונות קיימים דיווחים רבים על כך שבנוכחות מחלה פריודונטאלית, יתכן מעבר של חיידקים, טוקסינים מתכי דלקתיים מחלל הפה דרך זרם הדם לאיברים, היכול לסייע להתפתחות או החמרה של מחלות סיסטמיות דרך מנגנוני פעולה שונים.

על בסיס מחקרים אפידמיולוגיים ניתן להתרשם מהקשר הקיים בין מחלה פריודונטאלית כרונית, ומחלות לב וכלי דם, מחלות במערכת הנשימה, סוכרת, אוסטיאופורוזיס, סיבוכי לידה (לידה בטרם עט ובמשקל נמוך), ואפילו לאחרונה, סרטן הבלב, תסמונת מטבולית, מחלות כליות כרוניות, דלקת מפרקים ריאומטית ומחלות ניווניות עצביות כגון מחלת (אלצהיימר) 3,0 אחת התיאוריות הישנות שזכה להערכה מחדש לאחרונה, המנסה להסביר קשר זה הנה של המוקד הזיהומי " Focal infection theory המתארת מצב בו חיידקים שמקורם בזיהומיים (פריודונטליים, מהווים מקור לזיהומים שמתפתחים באזורים אחרים בגוף) 0 ידוע שחיידקים האחראים למחלה פריודונטאלית, וכן הרעלים שלהם, כגון אנזימים ציטוליטיים (cytolytic) ו- (LPS) lipopolysaccharides עלולים לחדור לזרם הדם דרך האפיתל הנגוע ומכוייב של כיס חניכיים. יתר על כן, בתוך רקמות החניכיים המודלקות מיוצרים מספר מתווכי דלקת כמו למשל, TNF- α , אינטרלוקין, IL-1 β (פרוסטגלנדין), E2 (PGE2) ואינטרפרון γ ; אשר יכולים להיכנס למחזור הדם ולתרום לנטל דלקתי מערכתי.

תוארו מספר מנגנונים אשר באמצעותם מחלה פריודונטאלית עלולה להשפיע על הבריאות (המערכתית) 6,7,8): א. זיהום גרורתי הנגרם על ידי טרנסלוקציה של חיידקים גראם שליליים מכיס חניכיים לזרם הדם.

ב. פציעה גרורתית, כגון נגעים בכלי הדם הנגרמים עקב כניסה לזרם הדם של רעלים מיקרוביאליים ומתווכים פרו דלקתיים.

ג. דלקת גרורתית בשל התגובה החיסונית לחיידקים פרו פתוגניים והטוקסינים שלהם.

ד. אפשרות נוספת הנה שהחשיפה לחיידקים הנוכחיים בכיסי החניכיים במחלה

פריודונטאלית מתקדמת יכולה להוביל לפגיעה מולקולארית זמנית בתאי T , המווסתים תאים (אחרים של מערכת החיסון) 0 מחלה פריודונטאלית ומחלות לב וכלי דם טרשת עורקים היא הגורם העיקרי לכל המחלות לב וכלי דם (CVD במהלך העשורים האחרונים, התחזקה ההשאה שלדלקת תפקיד חשוב כגורם ישיר סיבתי ל atherogenesis ולכל השלבים של CVD זיהומים פריודונטאליים נמצאו בשכיחות גבוהה בקרב חולים עם CVD מחקרים קליניים הראו שאנשים הסובלים ממחלה פריודונטאלית הנם בסיכון כפול למחלת לב קורונרית לעומת אלה ללא מחלה פריודונטאלית. כמו כן, בין האנשים שסבלו מאוטם צרברו וסקולרי חריף נמצאה תדירות גבוהה יותר של זיהומים פריודונטאליים. - מדיווחים שונים נראה שמחלה פריודונטאלית חמורה מעלה ב 04-50 אחוז את הסיכון לפתח CVD (לאחר התאמה לגורמי סיכון אחרים). אחד המחקרים הראה ש 01 אחוז מהמתרפאים- שסבלו מ- CVD סבלו גם ממחלה פריודונטאלית בדרגת חומרה בינונית עד מתקדמת עם קורלציה מובהקת בין (CVD לבין פריודונטיטיס) 14 קיים קשר בין אובדן שיניים לטרשת עורקים כארוטית. מחלה פריודונטאלית, אבל לא עששת, . -מעלה את הסיכון לשבץ פי 0 -גברים בני 04 ומעלה, עם סימנים קליניים לדלקת חניכיים ממושטת, היו בסיכון גבוה פי 0.0 (ללקות במחלת לב איסכמית.) 11 למרות שמחקרים מעטים הראו שאין קשר בין CVD למלות פריודונטאליות בקרב אוכלוסיות גדולות שנבדקו, נמצא בכל זאת שבקרב גברים צעירים עם פריודונטיטיס, יש עלייה של 04-04 אחוז בסיכון לפתח CVD (15). מחקרים אפידמיולוגיים הראו שהקשר בין מחלות פריודונטאליות ל- CVD הוא חזק יותר בקרב גברים מאשר נשים. ביחד עם זאת, יש לקחת בחשבון שבקרב נשים חומרת המחלה הפריודונטאלית הייתה פחותה.

קשר סיבתי ישיר בין מחלות פריודונטאליות כרוניות ו CVD אינו מבוסס היטב, אך, מספר רב של מחקרים הציגו ראיות לכך שהמחלה הפריודונטאלית מעלה את רמת הדלקת המערכתית, כפי שהיא נמדדת על ידי C-reactive protein (CRP) ומרקרים ביולוגיים אחרים. בנוסף, הוכח שחשיפה מתמדת וממושכת לחיידקים או לרעלנים המאכלסים את כיסי החניכיים בנוכחות של מחלה פריודונטאלית יכולה להתחיל שינויים פתולוגיים בקירות של כלי הדם, ובכך לעודד טרשת עורקים בבני אדם בעלי נטייה טבעית לכך. בהקשר זה, יש מספיק נתונים המראים שלחיידקים פרו פתוגניים כגון P. Aggregatibacter actinomycetemcomitans, , P. intermedia-gingivalis יש יכולת לפלוש לתאי אפיתל והאנדותרל תוך התחמקות מסיקול ע"י נויטרופילים; בדרך זו החיידקים הנ"ל יכולים לחדור את מחסום האפיתל של רקמת החניכיים ולהתפשט במערכת דרך זרם הדם. בדרך זאת פתוגנים ממקור החניכיים יכולים להדביק ישירות את האנדותרל של כלי הדם, את טרשת העורקים והפלאק, ולעורר תגובה דלקתית הגורמת לחוסר יציבות הפלאק אשר יכול (להתנתק בקלות וכך לגרום לאוטם כלי דם במקומות רגישים) 3 אחד ההסברים לקשר שבין מחלה פריודונטאלית ל CVD ושבץ מבוסס על זיהומים שונים המשוטטים בדם וגורמים להתעבות דפנות כלי הדם באזורי הלב והמוח. זיהום פריודונטאלי יכול לעודד יצירת אטרומות באמצעות חדירה ישירה של החיידקים ורעלנים לזרם הדם אשר מוביל להתלכדות והדבקות הטסיות לדפנות כלי הדם ולהיווצרות אטרומות. נמצא ש- LPS של חיידקי P. gingivalis המוכר כאחד הגורמים האטיולוגיים למחלה הפריודונטאלית, משפעל מאקרופגים ותאים אחרים לשחרור של ציטוקינים (המשפיעים, בין היתר, גם על פעילות האנדותרל של כלי הדם) 13 תגובה הדלקתית, המתפתחת בתגובה לזיהום הפריודונטאלי, מהווה מוקד לחדירת תאי דלקת לזרם הדם ודרכו למערכת כולה. מאחר שלטרשת עורקים

זיקה חזקה לדלקת, הרי שעלייה סיסטמית ברמת המרקרים לדלקת, למשל CRP, יכולה לנבא התפתחות CVD. (14) עבודות הראו שרמתו של CRP עולה בנוכחות מחלה פריודונטלית ויורדת לאחר טיפול מוצלח. מחקרים שבדקו את השפעת הטיפול הפריודונטלי על סמנים של CVD דיווחו על שיפור במדדים הדלקתיים סיסטמיים או במדדים תת קליניים של CVD - - לאחר טיפול פריודונטלי (10). ביחד עם זאת, יש להדגיש שאין כל הוכחה שטיפול או מניעת מחלה פריודונטלית יכול להוביל לירידה בשכיחות ה. CVD מחלה פריודונטלית וסוכרת מחלות פריודונטליות וסוכרת, מתאפיינות בתגובה דלקתית מוגברת. סוכרת לא מאוזנת מגדילה את שכיחות המחלה הפריודונטלית וחומרתה בייחוד אצל מעשנים. מחקרים מראים שלחולה סוכרתי סיכוי גדול יותר לחלות במחלה פריודונטלית מתקדמת ולאבד שיניים עקב (כך) (10,10) מחלה פריודונטלית כרונית הנה בעלת השפעה משמעותית על איזון המטבולי של מחלת הסוכרת. מספר מחקרים מראים כי לחולים פריודונטליים ריכוז גבוה יותר של סמנים לדלקת בסרום כמו CRP, IL-6 ו פיברינוגן מאשר בחולים ללא מחלה פריודונטלית. בנוכחות של מחלה פריודונטלית, הבקרה המטבולית של הסוכרת קשה יותר עקב המאגר קבוע של חיידקים אנארוביים גראם שליליים הנמצאים בכיסי החניכיים בעל השפעה גם סיסטמית. דלקת מערכתית, מגדילה את ההתנגדות לאינסולין, תהליך המקשה על השליטה של רמת הסוכר בדם. טיפול פריודונטלי מוצלח, יוביל להפחתת הדלקת ברקמות החניכיים ועשוי לסייע גם בהפחתה של עומס הדלקתי מערכתית, ובכך לשפר את השליטה הגליקמית של המטופל הסוכרתי.

הקשר בין מחלת הסוכרת למחלת חניכיים נבדק רבות, וכיום ידוע שקשרי הגומלין בין שתי המחלות הינם דו סטריים. מספר מחקרים מרמזים על כך שמחלת חניכיים יכולה מקשה על- האיזון הסוכרתי. ההשערה היא שהחיידקים ותוצריהם מחלל הפה חודרים אל מחזור הדם, מגדילים את עמידות התאים לאינסולין וכך מעלים את רמת הסוכר בדם ופוגעים באיזון המטבולי של החולה הסוכרתי. מחקרים נוספים מצאו שטיפול מוצלח במחלה הפריודונטלית יכול להשפיע לטובה על האיזון הסוכרתי כפי שבא לידי ביטוי בהפחתת ערכי HbA1c (15). מחלות פריודונטליות ואוסטיאופורוזיס

יכול להיות קשר בין האוסטיאופורוזיס לאובדן עצם בלסת ואפילו להחמרתן של מחלות פריודונטליות, אך עדיין אין הוכחות ברורות וחד משמעיות לקיום קשר בין מחלות (פריודונטליות להתפתחות של אוסטיאופורוזיס) (10,10) מספר מחקרים הראו כי לשינויי העצם באוסטיאופורוזיס יש קשר לאובדן תאחיזה פריודונטלית, אובדן שיניים, וצמצום המימדים של הרכסים האלבאולריים (54). על בסיס ממצאים אלה, ניתן להבין כי אוסטיאופורוזיס יכול להיות גורם סיכון להתפתחות של מחלה פריודונטלית. אוסטיאופורוזיס ומחלה פריודונטלית הן מחלות הגורמות לספיגת עצם ויש להן גורמים אטיולוגיים וסיכון משותפים) כגון מין, עישון סיגריות, צריכת אלכוהול, מחלות מערכתית ותורשה) אשר יכולים להשפיע או לווסת על 5 המחלות. ביחד עם זאת, יש לציין את חסר ראיות מוחלטות בנוגע לקשר בין השניים.

מחלות פריודונטליות וסיבוכים בלידה

(קיים קשר סטטיסטי בין מחלה פריודונטלית בנשים בהריון וסיבוכים שונים בלידה) (51) במחקר מבוקר שכלל מעקב של 355 נשים בהריון בברזיל נמצא שמחלה פריודונטלית הנה גורם סיכון ללידה בטרם עט, (preterm birth) (במשקל נמוך) (low birth weight) (וקריאת הממברנה לפני הלידה) (prelabor rupture of membranes) (55) לקשר בין מחלה פריודונטלית

כרונית לבין סיבוכים בלידה הוא שחיידקים פרו פתוגניים- חודרים למחזור הדם של האישה בהריון עוברים את המחסום הפלצנטארי וגורמים לזיהום תוך רחמי. יתר על כן, החיידקים הפתוגניים מסוגלים להתחמק מנגנוני הגנה החיסונית התאית, לגרום לייצור מוגבר של ציטוקינים פרו דלקתיים, ולשחרור של אנדוטוקסינים, כמו LPS, או מתווכים דלקתיים של האישה, ועל ידי כך לפגוע במהלך התקין של ההריון.

טיפול בחניכיים בנשים בהריון שסבלו ממחלה פריודונטאלית הביא לירידה בלידות

מוקדמות (ובמשקל נמוך) 53 מחלות פריודונטאליות וזיהומים בדרכי הנשימה רובד בקטריאלי דנטאלי עשוי להוות מקור או המאגר של פתוגנים פוטנציאליים בדרכי הנשימה, בעיקר בחולים מאושפזים ביחידות לטיפול נמרץ, שבהם ניתן פחות תשומת לב לגהות הפה. חיידקים אוראליים, היגינית פה ירודה ומחלה פריודונטאלית עלולים לסייע להתפתחות ומהלך של זיהומים שונים בדרכי הנשימה.

חיידקים אוראליים כמו למשל *A.a., Actinomyces israelii, Capnocytophaga spp., Eikenella corrodens and P. intermedia,* יכולים בקלות לחדור לתוך מערכת הנשימה העליונה והריאות ולגרום לזיהום (50). ציטוקינים ואנזימים המשוחררים מרקמות החניכיים עלולים לשנות את האפיתל הנשימה ולעודד זיהום על ידי פתוגנים פוטנציאליים. קיימות ראיות מספיקות התומכות בקשר בין היגינית הפה ירודה ומחלה פריודונטאלית לבין סיכון מוגבר של דלקת ריאות, בעיקר בחולים מאושפזים ומוסדיים. אצל מטופלים אלה שיפור (50). היגינית הפה ושטיפות חיטוי יכול להפחית את שכיחות דלקת ריאות עד 04%

מחלות פריודונטאליות ודלקת פרקים ריאומטית

רמות גבוהות של נוגדני חיידקים המאכלסים את כסי החניכיים ואפילו חיידקים פרו- פתוגנים נמצאו בנוזל סינוביאלי של חולים עם דלקת מפרקים ריאומטית. קיימות עדויות לכך ש *gingivalis P.* מעורב בהגברת התגובות האוטואימוניות גורם אטיולוגי של דלקת מפרקים ריאומטית באנשים בעלי נטייה גנטית (50,55). מחקרים קליניים הראו קשר אפשרי בין מחלה פריודונטאלית ואובדן שיניים ודלקת פרקים ריאומטית, ההשערות היא שהמחלה הפריודונטאלית יכולה להיות גורם סיבתי בפתוגנזה של דלקת פרקים ריאומטית וגם להיפך.

טיפול פריודונטאלי מוצלח שיפר את הסימנים וסימפטומים אצל חולים בדלקת פרקים.

לסיכום, למחלה פריודונטאלית יכול להיות תפקיד סיבתי ישיר באתחול ובשמירת התגובה הדלקתית החיסונית בדלקת פרקים ריאומטית; עם זאת, כוחו של קשר עדיין לא ברור.

מחלות פריודונטאליות וסרטן הלב

לזיהומים נגיפיים שונים נמצא קשר לסרטן, ביחד עם זאת, חיידקים שונים יכולים לעורר או לעודד צמיחת תאית לא נורמאלית על ידי התחמקות ממערכת החיסונית או דיכוי אפופטוזיס.

מכיוון שמחלות הפריודונטאליות הן זיהומים חיידקיים כרוניים אוראליים, חוקרים אחדים הציעו שהקשר בין מחלות חניכיים וסרטן הלב האפשרי. פריודונטיטיס כרונית עלולה לעודד סרטן הלב באמצעות דלקת מערכתית או לחילופין, באמצעות ייצור מוגבר של קרצינוגנים, כמו *nitrosamines*.

nitrosamines וחומציות בקיבה הוצעו כגורמים חשובים בהתפתחות סרטן הלב (50). אובדן השיניים המתרחש עקב היגינה אוראלית ירודה עלול להוות סמן לפלורה של מערכת העיכול מזיקה יותר, וכתוצאה מכך בעלת *nitrosation* אנדוגני מוגבר. למעשה, היווצרות אנדוגני של *nitrosamines* בחלל הפה אצל אנשים בעלי

היגיינה אוראלית ירודה הנה עקב רמות גבוהות של חיידקי הפה בנוכחות ניטראט, לרבות ההליקובקטור פילורי, חיידק הנחשד כקשור להתפתחות סרטן הבלב.

מחלות פריודונטאליות ותסמונת מטבולית

למרות שבחולים עם תסמונת מטבולית נמצא מצב חניכיים ירוד ומחלה פריודונטאלית כרונית נקשרה עם תסמונת מטבולית, ללא קשר עם גורמי סיכון אחרים, יש צורך במחקרים נוספים כדי לאשר ולהבין את המהות של הקשר הזה, ביחד עם זאת, לאנשים הסובלים מתסמונת (מטבולית מומלץ לעבור בדיקת חניכיים) 50

מחלות פריודונטאליות ומחלת כליות כרונית

גורמי הסיכון המקובלים למחלת כליות כרונית כוללים גיל מעל 60, סוכרת, שליטה גליקמית לא טובה, השמנה יתר, macroalbuminuria, עישון, רמה גבוהה בסרום של CRP, רמת כולסטרול גבוהה, רמות נמוכות של HDL, גזע, מוצא אתנית, ועוני. גורמי סיכון מקובלים פחות, אך, שעלולים לסייע בהתפתחות או החמרת מחלת כליות כרונית כוללים מחלה (פריודונטאלית ורמת ההשכלה) 34,31

מחלות פריודונטאליות ומחלת אלצהיימר

לאלצהיימר גורמים אטיולוגיה רבים כולל גורמים מזהמים וגורמי סיכון הקשורים לכלי הדם.

גם לדלקת ככל הנראה תפקיד בפתופיזיולוגיה של מחלת אלצהיימר. פתוגנים מסוימים עלולים להאיץ את התגובה הדלקתית ולגרום לעלייה בחמצון, תוך כדי גרימת תגובות דלקתיות עם נזק חמצוני ופציעות בכלי הדם. לאור הפתופיזיולוגיה של המחלה הפריודונטאלית הכרונית, אין זה מפתיע כי היא עלולה להיות בעלת השפעות משמעותיות במוח (13). מצב ירוד בבריאות הפה נמצא בחולי אלצהיימר. עם זאת, יש לציין, כי התקדמות של דמנציה מלווה בחוסר הדרגתי לבצע טיפול עצמי, כולל היגיינת פה נאותה, בשל הזנחה עצמית וירידה קוגניטיבית בכישורים מוטוריים. הוצעו שני מנגנונים אשר יכולים להסביר את ההתקדמות מחלת אלצהיימר עקב מחלה פריודונטאלית: חיידקי ודלקתי.

במנגנון הראשון, מספר חיידקים פרו פתוגנים כגון T. denticola - עלולים להתפשט אל המוח דרך נתיבים עצביים תוך ניצול הענפים של העצב הטריגמינוס; המנגנון השני מתבסס על העובדה שמולקולות דלקתיות הנגזרות מרקמות החניכיים (כלומר - β IL, IL-6, IL8, TNF- α 1 ו-CRP). (, מגדילות את רמת הדלקת במוח) 35 יתר על כן, מספר מחקרים מצאו קשר בין וריאציות בגן IL-1 גם במחלה פריודונטאלית וגם באלצהיימר. ביחד עם זאת, יש לציין שהקשר בין מחלה פריודונטאלית לאלצהיימר מוצע רק ממצאים על בסיס ממצאים עקיפים בלבד.

סיכום

למרות שהקשר הנסיבתי בין מחלות פריודונטאליות למחלות סיסטמיות אחרות איננו תמיד ברור, קיים קשר סטטיסטי בין המצבים הנ"ל. אבחנה ובמידת הצורך טיפול במחלה הפריודונטאלית מומלצים לאוכלוסיה כולה, אך, בעיקר לחולים ממחלות סיסטמיות שונות שנסקרו במאמר.

1. Burt B. (2005). Position paper: epidemiology of periodontal diseases. *J Periodontol.* 76(8):1406-19
2. Cobb CM. (2008). Microbes, inflammation, scaling and root planing, and the periodontal condition. *J Dent Hyg.* 82 Suppl 3:4-9
3. Pizzo G, Guiglia R, Lo Russo L, Campisi G. (2010) Dentistry and internal medicine: from the focal infection theory to the periodontal medicine concept. *Eur J Intern Med.* Dec;21(6):496-502.
4. Fisher MA, Borgnakke WS, Taylor GW. (2010) Periodontal disease as a risk marker in coronary heart disease and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* Nov;19(6):519-26.
5. Somma F, Castagnola R, Bollino D, Marigo L. (2010) Oral inflammatory process and general health. Part 1: The focal infection and the oral inflammatory lesion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* Dec;14(12):1085-95.
6. Teles R, Wang CY (2011) Mechanisms involved in the association between periodontal diseases and cardiovascular disease. *Oral Dis.* Jan 11. doi: 10.1111/j.1601-0825.2010.01784.x. [Epub ahead of print].
7. Moutsopoulos NM, Madianos PN. (2006) Low-grade inflammation in chronic infectious diseases: paradigm of periodontal infections. *Ann N Y Acad Sci.* Nov;1088:251-64.
8. Bronstein-Sitton N, Cohen-Daniel L, Vaknin I, Ezernitchi AV, Leshem B, Halabi A, Hour-Hadad Y, Greenbaum E, Zakay-Rones Z, Shapira L, Baniyash M. (2003) Sustained exposure to bacterial antigen induces interferon-gamma-dependent T cell receptor zeta down-regulation and impaired T cell function. *Nat Immunol.* Oct;4(10):957-64.
9. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. (2000) Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev;*13:547–58.
10. Lam OL, Zhang W, Samaranayake LP, Li LS, McGrath C. (2010) A systematic review of the effectiveness of oral health promotion activities among patients with cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* Dec 20. doi: 10.1016 [Epub ahead of print].
11. Loesche WJ, Lopatin DE. (1998) Interactions between periodontal disease, medical diseases and immunity in the older individual. *Periodontol 2000.* Feb;16:80-105.
12. Armitage GC. (2000) Periodontal infections and cardiovascular disease--how strong is the association? *Oral Dis.* Nov;6(6):335-50.
13. Shapira L, Ayalon S, Brenner T. (2002). Effects of *P. gingivalis* on the central nervous system :activation of glial cells and exacerbation of experimental autoimmune encephalomyelitis. *J. Periodontology, 73:511-516* .

14. Gomes-Filho IS, Freitas Coelho JM, Seixas da Cruz S, Passos JS, Teixeira de Freitas CO, Aragão Farias NS, Amorim da Silva R, Silva Pereira MN, Lima TL, Barreto ML (2010) Chronic Periodontitis and C-reactive Protein Levels. *J Periodontol.* Dec 28. [Epub ahead of print].
15. Mealey BL, Rose LF. (2008) Diabetes mellitus and inflammatory periodontal diseases. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* Apr;15(2):135-41.
16. Chen L, Wei B, Li J, Liu F, Xuan D, Xie B, Zhang J. (2010) Association of periodontal parameters with metabolic level and systemic inflammatory markers in patients with type 2 diabetes. *J Periodontol.* Mar;81(3):364-71.
17. Grossi SG, Skrepcinski FB, DeCaro T, Robertson DC, Ho AW, Dunford RG, Genco RJ. (1997) Treatment of periodontal disease in diabetics reduces glycated hemoglobin. *J Periodontol.*, 68(8):713-9.
18. Megson E, Kapellas K, Bartold PM. (2010) Relationship between periodontal disease and osteoporosis. *Int J Evid Based Healthc.* Sep;8(3):129-39.
19. Al Habashneh R, Alchalabi H, Khader YS, Hazza'a AM, Odat Z, Johnson GK. (2010) Association between periodontal disease and osteoporosis in postmenopausal women in Jordan. *J Periodontol.* Nov;81(11):1613-21.
20. Brennan RM, Genco RJ, Hovey KM, Trevisan M, Wactawski-Wende J. (2007) Clinical attachment loss, systemic bone density, and subgingival calculus in postmenopausal women. *J Periodontol*;78:2104–11.
21. Matevosyan NR. (2011) Periodontal disease and perinatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet.* Apr;283(4):675-86.
22. Vogt M, Sallum AW, Cecatti JG, Morais SS. (2010) Periodontal disease and some adverse perinatal outcomes in a cohort of low risk pregnant women. *Reprod Health.* Nov 3;7:29.
23. Lopez NJ, Da Silva I, Ipinza J, Gutierrez J (2005). Periodontal therapy reduces the rate of preterm low birth weight in women with pregnancy-associated gingivitis. *J Periodontol.*, 76(11) Suppl 5 100-03 .
24. Scannapieco FA. (2006) Pneumonia in nonambulatory patients. The role of oral bacteria and oral hygiene. *J Am Dent Assoc*;137 Suppl:21S–5S.
25. Tantipong H, Morkchareonpong C, Jaiyindee S, Thamlikitkul V. (2008) Randomized controlled trial and meta-analysis of oral decontamination with 2% chlorhexidine solution for the prevention

- of ventilator-associated pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol*;29:131–6.
26. Pischon N, Pischon T, Kroger J, Gulmez E, Kleber BM, Bernimoulin JP, et al. (2008) Association among rheumatoid arthritis, oral hygiene, and periodontitis. *J Periodontol*;79:979–86.
27. de Pablo P, Chapple IL, Buckley CD, Dietrich T. (2009) Periodontitis in systemic rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol*;5:218–24.
28. Abnet CC, Kamangar F, Dawsey SM, Stolzenberg-Solomon RZ, Albanes D, Pietinen P, et al. (2005) Tooth loss is associated with increased risk of gastric non-cardia adenocarcinoma in a cohort of Finnish smokers. *Scand J Gastroenterol*;40:681–7.
29. Bullon P, Morillo JM, Ramirez-Tortosa MC, Quiles JL, Newman HN, Battino M. (2009) Metabolic syndrome and periodontitis: is oxidative stress a common link? *J Dent Res*;69:248–53.
30. Fisher MA, Taylor GW, Shelton BJ, Jamerson KA, Rahman M, Ojo AO, et al. (2008) Periodontal disease and other nontraditional risk factors for CKD. *Am J Kidney Dis*;51:45–52.
31. Davidovich E, Schwarz Z, Davidovitch M, Eidelman E, Bimstein E. (2005) Oral findings and periodontal status in children, adolescents and young adults suffering from renal failure. *J Clin Periodontol*;32:1076–82.
32. Kamer AR, Dasanayake AP, Craig RG, Glodzik-Sobanska L, Bry M, de Leon MJ. (2008) Alzheimer's disease and peripheral infections: the possible contribution from periodontal infections, model and hypothesis. *J Alzheimers Dis*;13:437–49.____