

Utjecaj oralnog zdravlja na zdravlje mozga

Pavetić, Izidora

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:730092>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-02**



Repository / Repozitorij:

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





Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Izidora Pavetić

UTJECAJ ORALNOG ZDRAVLJA NA ZDRAVLJE MOZGA

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2024.

Rad je ostvaren na Katedri za neurologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

Mentor rada: prof. dr. sc. Arijana Lovrenčić-Huzjan, dr. med.,

Klinika za Neurologiju, KBC „Sestre milosrdnice“

Lektor hrvatskog jezika: Sonja Delimar, profesor hrvatskog jezika i književnosti, izvrstan savjetnik

Lektor engleskog jezika: Jasna Polanović, profesor engleskog i hrvatskog jezika i književnosti

Rad sadrži: 29 stranica

Rad je vlastito autorsko djelo, koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu su izvorni doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija odnosno propusta u navođenju njihova podrijetla.

Zahvala

Zahvaljujem svojoj mentorici, prof. dr. sc. Arijani Lovrenčić-Huzjan na svim savjetima i pomoći u izradi ovog rada.

Hvala kolegicama, suputnicama na putovanju zvanom studiranje – bez vas ne bih bila to što jesam.

Najveća hvala roditeljima i sestrama na podršci, strpljenju, ljubavi i ohrabrivanju, uz vas je sve bilo moguće. Hvala i mojim prijateljicama koje su me pratile tijekom cijeloga obrazovanja.

Hvala Ti na svemu!

UTJECAJ ORALNOG ZDRAVLJA NA ZDRAVLJE MOZGA

Sažetak

Istraživanja sve više povezuju parodontitis s moždanom patologijom Alzheimerove bolesti i moždanog udara, dovodeći do razvitka ideje o liječenju parodontitisa kao metodi prevencije navedenih bolesti. Parodontitis je kronična upala zubnog parodonta multifaktorijalne etiologije povezana s disbiotskim bakterijskim biofilmom. Ovakvo stanje usne šupljine dovodi do povišene razine sistemskih tjelesnih medijatora upale. Proinflamatorni citokini dovode do povećane propusnosti krvno-moždane barijere i neuroinflamacije. Neuroinflamacija je moždano stanje za koje se misli da se nalazi u podlozi demencija i dovodi do degeneracije neurona i njihovih sinapsi. Prisutnost bakterija parodontitisa i njihovih toksina u moždanom parenhimu pronađena je u *post mortem* analizi oboljelih od Alzheimerove bolesti. Također, stanje sistemne tjelesne upale dokazano dovodi do oštećenja endotela krvnih žila i ubrzavanja nastanka aterosklerotičnih promjena. Navedene promjene zahvaćaju i krvne žile moždane cirkulacije, povećavajući direktno, ali i indirektno rizik za nastanak moždanog udara.

Dostupni podaci još uvijek ne mogu sa sigurnošću potvrditi uzročnu povezanost između parodontitisa i moždane patologije. Nejasnim ostaje točan trenutak ulaska bakterija u mozak (s obzirom na to da bi to mogla biti karakteristika podmaklih stadija Alzheimerove bolesti), ali i točan način na koji štetno djeluju pojedini upalni citokini. Također, jasno je da oboljele nerijetko karakterizira manjak manualne koordinacije dovodeći do lošije oralne higijene i rezultirajući gingivitisom, a dugoročno i parodontitisom. Potrebna su dodatna randomizirana kontrolirana istraživanja s jasnim dijagnostičkim kriterijima. Kako je sistemna tjelesna upala dokazano povezana s aterosklerozom i moždanom patologijom, liječenje parodontitisa kao bolesti s velikom prevalencijom trebalo bi biti od zdravstvenog interesa u svrhu smanjenja sistemne tjelesne upale.

Ključne riječi: kronična upala; parodontitis; Alzheimerova bolest; moždani udar

THE IMPACT OF ORAL HEALTH ON BRAIN HEALTH

Summary

Research is increasingly linking periodontal disease with the brain pathology of Alzheimer's disease and stroke, leading to the development of the idea of periodontal treatment as a method of preventing these diseases. Periodontal disease is a chronic inflammation of the dental periodontium with a multifactorial etiology, associated with dysbiotic bacterial biofilm. This condition in the oral cavity leads to elevated levels of systemic mediators of inflammation. Pro-inflammatory cytokines lead to increased permeability of the blood-brain barrier and neuroinflammation. Neuroinflammation is a brain condition thought to underlie dementia leading to the degeneration of neurons and their synapses. The presence of periodontal bacteria and their toxins in the brain parenchyma was found in *post mortem* analyses of Alzheimer's disease patients. Additionally, a state of systemic inflammation has been proven to lead to endothelial damage of blood vessels and acceleration of atherosclerotic changes. These changes also affect the blood vessels of cerebral circulation, both directly and indirectly increasing the risk of stroke.

Available data still cannot confirm with certainty a causal relationship between periodontitis and brain pathology. The exact moment of bacterial entry into the brain remains unclear (as this could be a characteristic of advanced stages of Alzheimer's disease), as well as the exact way in which certain inflammatory cytokines act harmfully. Also, it is evident that affected individuals are often characterized by a lack of manual coordination leading to poor oral hygiene resulting in gingivitis and, in the long term, periodontitis. Further randomized controlled trials with clear diagnostic criteria are required. As systemic inflammation is proven to be associated with atherosclerosis and brain pathology, treating periodontitis as a high prevalence disease should be of public health interest to reduce systemic inflammation.

Key words: chronic inflammation; periodontal disease; Alzheimer's disease; stroke

Sadržaj

1.	UVOD.....	1
2.	POVEZANOST USNE ŠUPLJINE I MOZGA.....	3
2.1.	Mozak i upalni procesi	4
2.1.1.	Stanične komponente upale.....	4
2.2.	Posljedice kronične upale na moždano tkivo	6
2.3.	Parodontitis kao kronična upala	7
2.3.1.	Mikrobiologija parodontitisa.....	7
2.3.2.	Liječenje.....	8
2.4.	Demencije.....	10
2.4.1.	Alzheimerova bolest	10
2.5.	Povezanost Alzheimerove bolesti i parodontitisa	13
2.6.	Moždani udar.....	15
2.7.	Povezanost moždanog udara i parodontitisa	17
3.	RASPRAVA.....	19
4.	ZAKLJUČAK.....	23
5.	ŽIVOTOPIS AUTORA	25
6.	LITERATURA	27

Popis skraćenica

A. a. – Actinobacillus actinomycetemcomitans

AB – Alzheimerova bolest

APP – Amiloid- β prekursorski protein

A β – Amiloid- β peptid

B. b. – Borelia burgdorferi

B. f. – Bacteroides forsythus

CAL – gubitak zubnog pričvrstka (engl. *clinical attachment loss*)

C. r. – Campilobacter rectus

E. c. – Eikenella corodens

F. n. – Fusobacterium nucleatum

GDF-15 – faktor diferencijacije rasta – 15 (engl. *growth differentiation factor – 15*)

H. p. – Helicobacter pylori

hsCRP – visokoosjetljivi C-reaktivni protein (engl. *high-sensitivity C-reactive protein*)

IL-1 – interleukin 1

IL-6 – interleukin 6

IL-18 – interleukin 18

P. m. – Peptostreptococcus micros

P. g. – Porphyromonas gingivalis

P. i. – Prevotella intermedia

SŽS – Središnji živčani sustav

T. d. – Treponema denticola

TGF- β – transformirajući čimbenik rasta - β (engl. *transforming growth factor – β*)

TIA – tranzitorna ishemijska ataka

TL receptor – engl. *toll-like receptor*

TNF- α – tumorski faktor nekroze α (engl. *tumor necrosis factor – α*)

1. UVOD

Oralno zdravlje kao i utjecaj bilo kakve oralne patologije na mozak i njegovu funkciju predmet su rasprave posljednjih godina. Iako je ponajprije riječ o dva potpuno različita organska sustava, njihova međusobna blizina smisljeno nalaže da su mnogim mehanizmima povezani. Fokalni dio rasprave čini parodontitis čije su sistemne tjelesne posljedice već otprije poznate. Naime, istraživanja sve više povezuju kroničnu upalu parodontitisa s moždanom patologijom demencija i moždanog udara.

Trenutno je u Hrvatskoj oko 90 tisuća oboljelih od demencije, dok je moždani udar treći uzrok smrtnosti u svijetu, a prvi uzrok smrtnosti u Hrvatskoj (1). S obzirom na to da parodontitis kao i demencija te moždani udar čine bolesti s velikom prevalencijom, niti najmanja uzročno-posljedična povezanost ne bi trebala biti zanemarena. Ako je parodontitis jedan od faktora koji pridonosi razvitku i nastanku ovih bolesti, osobe oboljele od parodontitisa mogle bi biti pod većim rizikom od moždanog udara te posebice od Alzheimerove demencije. Prema tome, liječenje parodontitisa potencijalno predstavlja novi put prevencije i usporavanja napretka ovih bolesti. U Hrvatskoj se velik broj resursa zdravstvenog sustava troši na liječenje i skrb bolesnika s demencijom i posljedicama moždanog udara. Na ovaj način prevencijom nastanka navedenih bolesti liječenjem parodontitisa zagušenost zdravstvenog sustava mogla bi se smanjiti ostavljajući više prostora za napredak u drugim aspektima zdravstva.

Svrha ovog rada sumacija je dosadašnjih istraživanja u području povezanosti parodontitisa s Alzheimerovom bolešću i moždanim udarom, ali i proučavanje učinkovitost liječenja parodontitisa kao jedne od metoda prevencije nastanka i napredovanja ovih bolesti.

2. POVEZANOST USNE ŠUPLJINE I MOZGA

2.1. Mozak i upalni procesi

Mozak ima endogeni imunološki sustav koordiniran imunokompetentnim stanicama. Neuroinflamacija tj. upala povezana sa središnjim živčanim sustavom razlikuje se od one na periferiji. Mozak u svojoj strukturi ne sadrži vlakna za bol, što znači da je prepoznavanje karakterističnih znakova upale poprilično otežano te upala kao takva često ostaje neprepoznata. Također, važno je naglasiti postojanje krvno-moždane barijere. Krvno-moždana barijera podrazumijeva tijesan spoj kapilara unutar središnjeg živčanog sustava (SŽS) te predstavlja selektivno propusnu granicu u odnosu na upalne stanice, patogene i neke makromolekule prema subarahnoidalnom prostoru. Njena je uloga upravo zaštita neurona od ozljeda povezanih s upalom.

2.1.1. Stanične komponente upale

Mozak osim neurona u svojoj građi sadrži i glija stanice. Glija stanice podrazumijevaju mikroglialne i makroglialne (ependimalne stanice, astrocite, oligodendrocite) stanice. Glavnu ulogu u imunološkoj obrani mozga, kao i u samoj homeostazi i funkciji, imaju upravo mikroglialne stanice i astrociti.

2.1.1.1. Mikroglija

Mikroglialne stanice su imunokompetentne stanice koje štite neurone kako bi njihova funkcija ostala očuvana. Osim toga, one upravljaju endogenim imunološkim odgovorom SŽS-a. Mikroglialne stanice su specijalizirani makrofazi s mogućnošću ekspresije MHC II molekula, proupalnih citokina, kemokina, reaktivnih spojeva kisika i komponenti komplementa. Poput makrofaga imaju ulogu fagocitoze, a ovisno o stanju koje ih je aktiviralo, mogu imati neuroprotektivan kao i neurotoksičan učinak.

2.1.1.2. Astrociti

Astrociti su najučestalije stanice u mozgu karakterističnog zvjezdolikog oblika. Njihova funkcija nije još u potpunosti poznata, ali zna se da čine osnovnu strukturalnu potporu neuronima kao i njihovim sinapsma te upravljaju prijenosom hranjivih tvari iz kapilara u živčano tkivo. Smatra se da imaju glavnu ulogu u funkcioniranju mozga. U slučaju ozljede moždanog tkiva astrociti stvaraju glijalni ožiljak kao dio procesa cijeljenja. Osim toga, izlučuju mnoge proupalne molekule poput interleukina, prostaglandina, leukotriena i sl (2).

2.2 Posljedice kronične upale na moždano tkivo

Upala je odgovor živog tkiva na vanjske ili unutarnje štetne podražaje, što znači da prioritetno ima zaštitnu ulogu. S druge strane, kada je u pitanju moždano tkivo, ona ima dvostruku funkciju. Tijekom akutne faze upalnog odgovora njena uloga je zaštitna, dok tijekom kroničnog oblika ona postaje štetna (3).

Danas je poznato da upala i njeni putovi imaju uzročno-posljedičnu ulogu u vaskularnom zdravlju mozga. Različite upalne kaskade imaju različite uloge ovisno o stanju cerebrovaskularne ozljede. Posljedice povećanog sistemnog upalnog odgovora na zdravlje mozga postaju fokusom pristupa liječenja u smislu očuvanja moždanog zdravlja eliminacijom primarnog upalnog uzroka. Kronično oštećenje mikrocirkulacije mozga sve se više smatra inicijalnim pokretačem kognitivnog oštećenja i demencije, ali i povećanog rizika od moždanog udara. Sterilne sistemne upalne promjene poput hipertenzije, dijabetesa i pretilosti povezane su s direktnom ozljedom moždanih krvnih žila. Prema zadnjim istraživanjima, povećane vrijednosti visokoosjetljivog C-reaktivnog proteina (hsCRP-a) u srednjoj životnoj dobi povezane su s opadanjem strukturalnog integriteta bijele tvari u mozgu. Osim toga, faktor diferencijacije rasta-15 (GDF-15) je molekula koja nastaje kao posljedica ozljede. Spada u grupu transformirajućeg čimbenika rasta beta (TGF-beta) i regulira brojne upalne putove. Povišene vrijednosti GDF-15 povezane su s povećanim rizikom od demencije, manjim volumenom hipokampusa i povećanim volumenima bijele tvari. Također, citokin interleukin-18 (IL-18) povezuje se s povećanim rizikom od cerebralnih mikrokrvarenja karakterističnih za kroničnu ozljedu malih krvnih žila u mozgu. Vrijednosti ovog citokina bit će povišene u slučaju kardiovaskularne bolesti kao i ishemijskog moždanog udara. Kronični upalni odgovor osim neposrednog lošeg učinka na moždanu cirkulaciju i moždano tkivo remeti normalne puteve homeostaze. Poremećaj homeostaze može se odraziti na važne matične stanice u bijeloj tvari, uključujući progenitorne stanice oligodendrocita. Kronična sustavna upala smatra se temeljem vaskularnih čimbenika koji povećavaju rizik od moždanog udara. Također, kao pretpostavka ne smije se isključiti mogućnost da akumulacija infekcija tijekom života, kao i recentne infekcije, mogu dodatno povećati rizik od moždanog udara (4).

2.2. Parodontitis kao kronična upala

Zubni parodont sastoji se od gingive, periodontalnog ligamenta, cementa korijena i alveolarne kosti (5). Sukladno tome, pojam parodontitisa podrazumijeva kroničnu upalu navedenih tkiva. Riječ je o multifaktorijalnoj bolesti povezanoj s disbiotskim biofilmom karakterističnoj po progresivnoj destrukciji potpornog aparata zuba. Kliničke karakteristike navedene bolesti podrazumijevaju primarno gubitak zubnog pričvrstka (CAL – *clinical attachment loss*) kao i gubitak razine alveolarne kosti, ali i prisutnost parodontnih džepova te krvarenja gingive. Prag gubitka pričvrstka koji se klinički koristi pri identifikaciji parodontitisa podrazumijeva aproksimalni gubitak u iznosu većem od 2 ili 3 milimetra kod 2 ili više nesusjednih zuba. Također, pomoću radiološke analize utvrđuje se gubitak razine alveolarne kosti. Za dijagnosticiranje potreban je i udio mjesta koja krvare prilikom sondiranja kao i broj zuba s dubinom sondiranja preko praga od obično 4 ili 6 milimetara te zubi s gubitkom pričvrstka od 3 do 5 milimetara ili više. Ovisno o stanju bolesti prilikom prvog pregleda, pojedinačne slučajeve opisujemo stadijem i razredom bolesti. Stadij podrazumijeva težinu bolesti (opseg i distribuciju bolesti u denticiji) te očekivanu složenost njezina liječenja. Razred s druge strane pruža saznanja o biološkim značajkama bolesti kao što su napredovanje, procjena rizika za daljnje napredovanje, analiza mogućih loših ishoda liječenja i procjena rizika kojim bolest može loše utjecati na zdravlje pacijenta (6). Važno je napomenuti kako pacijenti koji boluju od dijabetesa ili puše imaju veći rizik za razvoj parodontitisa, kao i pacijenti koji za njega imaju genetsku predispoziciju (5).

2.3.1. Mikrobiologija parodontitisa

Parodontne bolesti imaju pojedine osobine zajedničke svim drugim infektivnim bolestima, dok ih s druge strane određen broj karakteristika čini prilično različitim. Glavni je razlog upravo taj da je zub kao mineralizirana struktura dijelom izložen vanjskoj okolini, a drugim se dijelom nalazi unutar vezivnih tkiva. Različito od vanjske površine većine ostalih dijelova tijela, vanjski se slojevi zuba ne „odbacuju“ pa je sukladno tome omogućeno naseljavanje mikroorganizama (5). Svakom parodontitisu prethodi gingivitis, a obje bolesti uzrokovane su supragingivnim i subgingivnim mikrobnim plakom koji ima svojstva biofilma. Potencijalni parodontni patogeni su: *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (A. a.),

Porphyromonas gingivalis (P. g.), *Prevotella intermedia* (P. i.), *Bacteroides forsythus* (B. f.), *Peptostreptococcus micros* (P. m.), *Campylobacter rectus* (C. r.), *Eikenella corrodens* (E. c.), *Fusobacterium nucleatum* (F. n.), *Treponema denticola* (T. d.), različite *Enterobacteriaceae*, enterokoki i stafilokoki (7). Povezanost navedenih bakterija unutar biofilma nije nasumična već postoje specifične veze između bakterijskih vrsta. *A. actinomycetemcomitans* je malen, nepokretan gram-negativni štapić koji stvara male zvjezdolike kolonije ukoliko se uzgaja na krvnom agaru. Ova vrsta prva je prepoznata kao mogući parodontni patogen zbog sve veće učestalosti prepoznavanja u lezijama lokaliziranog juvenilnog parodontitisa. Bakterija luči leukotoksin i citoletalni rastegnuti toksin koji su prepoznati kao potencijalno štetni metaboliti, a u eksperimentalnih životinja dovode do razvoja bolesti. Drugi intenzivno istraživani parodontni patogen, *P. gingivalis*, specifičan je po kolonijama smeđe do crne boje. Riječ je o gram-negativnom, anaerobnom, nepokretnom štapiću. Kod pacijenata s različitim oblicima parodontitisa pokazalo se da ova bakterija potiče pojačan lokalni, ali i sustavni imunski odgovor. *In vitro* istraživanja pokazala su da *A. a.* i *P. g.* mogu ući u ljudske stanice gingivalnog epitela. Treći patogen oko kojeg postoji konsenzus, *B. forsythus* vrsta je koju je poprilično teško uzgojiti. U pitanju je gram-negativan, anaeroban, vretenast organizam. Osobe koje u flori usne šupljine imaju *B. f.* imaju veći rizik od gubitka alveolarne kosti, pričvrstka i zuba u odnosu na one kod kojih bakterija nije detektirana.

Mikrobiologija parodontitisa iznimno je kompleksna te je jasno da svi patogeni nisu još uvijek u potpunosti identificirani. Mikroorganizmi uloženi u glikokaliks i pričvršćeni za čvrstu podlogu čine biofilm. Ovakav način bakterijske organizacije kolonizatorima pruža brojne prednosti u smislu zaštite od suparničkih mikroorganizama ili mehanizama obrane domaćina. Doprinos svakog parodontnog patogena u razvoju parodontitisa nije još u potpunosti razjašnjen te su u tom području svakako potrebna dodatna istraživanja (5).

2.3.2. Liječenje

Ciljevi u liječenju parodontitisa temelje se na smanjenju ili nestanku gingivitisa (očituje se u krvarenju pri sondiranju), smanjenju sondirane dubine džepova, uklanjanju ili otvaranju izloženih furkacija te na kraju zadovoljavajućom estetikom i funkcijom. Inicijalna terapija podrazumijeva uklanjanje i kontrolu biofilma, a osim liječenja u ordinaciji uključuje i usmjeravanje pacijenta na mjere oralne higijene. Stomatolog u ovoj fazi liječenja treba ukloniti

sve supragingivne naslage, a struganjem i poliranjem korjenova eliminirati one smještene subgingivno. Potrebno je očistiti sve karijese te izraditi ispune, provesti endodontska liječenja ili u krajnjem slučaju ekstrahirati zube s dugoročno lošom prognozom. Nakon 4 do 6 tjedana od provedene kauzalne terapije, slijedi reevaluacija bolesnika te sukladno tome planiranje daljnjeg nastavka liječenja. Pacijentove mjere održavanja oralne higijene igraju veliku ulogu u odluci i izboru korektivnih mjera. Ukoliko su rezultati zadovoljavajući, a bolest pod kontrolom, potrebno je eventualno ekstrahirati zube koji se ne mogu zadržati, a područja denticije u kojima se upalne lezije nisu izliječile podvrgnuti parodontnoj kirurgiji. Na kraju, potrebno je pacijentu omogućiti konačno restorativno i protetsko liječenje kako bi funkcija stomatognatog sustava bila ponovno omogućena. Niti jedno protetsko rješenje kod ovakvih bolesnika nije kontraindicirano, no važno je naglasiti kako implantološka rješenja estetskih i funkcionalnih problema dolaze u obzir tek nakon što su dentalne infekcije stavljene pod kontrolu.

Po završetku navedenih postupaka pacijent se mora uključiti u sustav „recalla“ tj. dogovorenih pregleda i redovitih kontrola. Za većinu su pacijenata najučinkovitiji program sprječavanja recidiva kontrolni pregledi svaka 3 mjeseca, iako je u ovom slučaju potrebna individualna procjena pacijenta od strane doktora dentalne medicine (5).

2.4. Demencije

Demencija je sindrom karakterističan po kroničnom progresivnom gubitku kognitivne funkcije, poremećajima u ponašanju te nedostacima u sposobnostima prilagodbe u svakodnevnim životnim okolnostima. Ovisno o tipu demencije, razlikujemo Alzheimerovu bolest (AB), cerebrovaskularnu demenciju, miješanu demenciju, demenciju Lewyjevih tjelešaca, frontotemporalnu demenciju i druge (8).

2.4.1. Alzheimerova bolest

Najčešći oblik demencije upravo je Alzheimerova bolest koja čini oko 60 % svih slučajeva demencije. Dr. Alois Alzheimer prvi je opisao slučaj ove bolesti koja je kasnije i nazvana po njemu. Rizični čimbenici poput prethodne ozljede mozga, niske mentalne sposobnosti u ranijoj životnoj dobi, vaskularne bolesti, pušenja i drugih nisu razjašnjeni kao primarni uzročnici ove bolesti ili da sami po sebi pridonose njezinu razvitku. Smatra se da je AB kompleksna bolest koja nastaje zbog međudjelovanja nekoliko gena i rizika okoliša (9).

2.4.1.1. Patofiziologija Alzheimerove bolesti

Patognomonične moždane lezije AB uključuju mikroskopske senilne plakove, neurofibrilarne čvoriće, upalu uz degeneraciju neurona i njihovih sinapsi. Gubitak neurona u hipokampusu, entorinalnom i temporoparijetalnom korteksu rezultira moždanom atrofijom. Ekstracelularni senilni plakovi rezultat su nakupljanja amiloid- β peptida (A β), a okruženi su distrofičnim neuronima, reaktivnim astrocitima i aktiviranim glija stanicama. Neurofibrilarni čvorići predstavljaju nakupine filamenata čija je glavna komponenta hiperfosforilirani tau protein. Tri su glavne hipoteze razvitka bolesti: amiloidna, inflamatorna i patogenima posredovana bolest. U amiloidnoj hipotezi centralni problem predstavlja nakupljanje amiloid- β peptida. Razlikuje se genetski oblik u kojem je neuronska degeneracija posljedica povećane produkcije peptida, dok je u sporadičnom obliku bolest posljedica njegova nedovoljnog i neispravnog uklanjanja. Inflamatorna hipoteza podrazumijeva upalom uzrokovanu patologiju mozga. Upala može poremetiti propusnost krvno-moždane barijere, čime se olakšava put ulaska

citokinima, mikroorganizmima i njihovim produktima u moždano tkivo. Posljednja, patogenima posredovana hipoteza povezana je s upalnom. Prema ovoj hipotezi bolest je posljedica mikroorganizama koji iniciraju procese AB (10).

Promijenjen metabolizam i ukupna razina A β peptida prva je točka kaskade koja na kraju rezultira neurodegeneracijom. Amiloid- β peptid je protein koji nastaje kao produkt uobičajenog metabolizma svake stanice, a nastaje od transmembranskog amiloid- β prekursorskog proteina (APP-a). Enzimi zaslužni za amiloidogenu transformaciju su β - i γ -sekretaza, s tim da postoji i neamiloidogeni put koji umjesto β -sekretaze sadrži α -sekretazu. U normalnim uvjetima A β peptid se razgrađuje i uklanja iz moždanih stanica. Postupno formiranje difuznih plakova u mozgu dovodi do upalnog odgovora uz aktivaciju mikroglije i astrocita. Promjene metabolizma iona te oksidativna oštećenja dovode do promjena aktivnosti kinaza i fosfataza, što dovodi do hiperfosforilacije proteina tau. Protein tau normalan je protein građe aksona neurona. Vežanjem na mikrotubule potiče njihovo međusobno umrežavanje i stabilnost. Ukoliko nastupi njegova hiperfosforilacija, rezultat procesa degradacija je mikrotubula i njegovo nakupljanje unutar stanice. Dalje, s obzirom na novonastali strukturalni poremećaj, transport unutar aksona više nije u homeostazi, što dovodi do smetnji u njegovoj sinaptičkoj funkciji i selektivne smrti neurona. Posljedica navedene kaskade svih promjena pojava je prvih simptoma i znakova demencije (9).

Simptomatski, stadiji razvoja AB mogu se podijeliti na rani (blagi ili početni) stadij, umjereni (srednji) te kasni (teški) stadij. Pretklinička faza podrazumijeva početak mikroskopskih promjena u mozgu bez kliničkih znakova bolesti. U ranom stadiju osoba se čini zdravom, iako ima sve više problema u svakodnevnom funkcioniranju. Problemi sežu u rasponu od gubitka kratkotrajnog pamćenja pa sve do teškog rasuđivanja i donošenja loših odluka. Normalna svakodnevna rutina počinje zahtijevati više vremena, dolazi do problema oko upravljanja novcem, zaboravljanja nedavno naučenih informacija. Nagle promjene osobnosti i raspoloženja, kao i povišena anksioznost i agresija također se očituju u ovom stadiju. Rani stadij najčešće je faza u kojoj se AB dijagnosticira. U umjerenom stadiju, nadzor i njega bolesnika postaju nužni. Simptomi uključuju izrazit gubitak dugoročnog pamćenja poput povijesti vlastitog života te problema u prepoznavanju vlastitih članova obitelji i prijatelja. Javljaju se poteškoće s pričanjem, čitanjem i pisanjem. Paranoja, halucinacije i deluzije nisu rijetkost, a svakodnevne radnje (poput oblačenja) postaju sve teže. Bolesnici često odlutaju i lako se izgube, pogotovo u kasno popodne ili navečer. Kada dođe do kasnog stadija, bolesnici nisu više u mogućnosti komunicirati te u potpunosti ovise o drugima. Nisu svjesni svog okruženja, gube

na tjelesnoj težini, dolazi do inkontinencije i epileptičkih napadaja. Zbog nemogućnosti gutanja dolazi do aspiracije, što rezultira pneumonijom, čestim uzrokom smrti oboljelih od AB (11).

Trenutno ne postoji efektivan način liječenja, iako je FDA odobrila pojedine lijekove koji mogu pomoći u kontroli bolesti. Većina tih lijekova funkcionira najbolje u ranom ili srednjem stadiju, dok bolest kao takva i dalje ostaje neizlječivom (12).

2.5. Povezanost Alzheimerove bolesti i parodontitisa

U Alzheimerovoj bolesti prve patološke promjene nastaju desetljećima prije pojave kliničkih znakova demencije. Pretpostavka parodontitisa kao rizičnog faktora za nastanak AB zadnjih godina sve je aktualnija otkako je poznato da više od 50 sistemskih bolesti ima neku poveznicu s usnom šupljinom. Poveznica bi se mogla objasniti širenjem upalnih i infektivnih agenasa migracijom iz usne šupljine u mozak, s obzirom na to da parodontopatogeni otpuštaju medijatore upale i toksine koji ulaze u krvotok i sudjeluju u sistemske upali. Oralni patogeni nađeni u SŽS-u i povezani s kognitivnim oštećenjem su spirohete (*Treponema*), *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Helicobacter pylori* (H. p.) i *Borrelia burgdorferi* (B. b.). *P. gingivalis* kao ključni patogen parodontitisa značajno je prepoznat u moždanom tkivu *post mortem* ljudi oboljelih od AB. U mišjim modelima infekcija *P. gingivalisom* rezultira kolonizacijom mozga te posljedično povećanom produkcijom amiloidnih plakova (13).

Kako parodontitis obiluje mnoštvom bakterija, organizam domaćina reagira povećanim lokalnim upalnim infiltratom te visokom razinom proupalnih citokina (interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), tumorski faktor nekroze alfa (TNF- α)). Ozljeda parodontnih tkiva omogućuje direktan ulazak bakterijama i citokinima u cirkulaciju, pogoršavajući već postojeće upalne procese u tijelu (na primjer inicijalnu upalu jetre). Sukladno tome, posljedično povećane razine C-reaktivnog proteina povećavaju rizik od kardiovaskularne bolesti. Ulazak bakterijskih i upalnih molekula u mozak moguć je na više načina. Prirodna područja povećane propusnosti krvno-moždane barijere (cirkumventrikularni organ) i fenestrirane moždane kapilare predstavljaju slabe točke. Također, ulazak je moguć i preko specijaliziranih transporterskih molekula. Nakon ulaska infektivnih agenasa u moždano tkivo dolazi do aktivacije leptomeningealnih i endotelnih stanica. Leptomeningealne stanice odgovaraju na periferne upalne molekule, uključujući i bakterijske lipopolisaharide. Na ovaj način periferni upalni signal prenesen je u mozak i amplificiran rezultirajući moždanom upalom.

Kao što je ranije navedeno, patogeni, njihovi lipopolisaharidi i ostali faktori virulencije za ulazak u mozak mogu upotrijebiti transportne molekule korištenjem sličnih strategija poput inflamatornih molekula. *Pseudomonas gingivalis* za transport koristi *toll-like* receptore (TL) tipa 4 i 2. Lipopolisaharidi vezanjem na MD2 antigen (poznat i kao limfocitni antigen 96) stvaraju kompleks koji za transport također koristi TL receptore. Na ovaj način dolazi do pojačavanja prijenosa upalnih signala, a kronična stimulacija neuronskih završetaka može

rezultirati oštećenjem neurona te pojačanom aktivacijom glije i astrocita. Ovi procesi pridonose neuroinflamaciji čime dolazi do neurodegeneracije i pogoršavanja patologije AB. Osim *P. gingivalisa*, spirohete iz usne šupljine (uključujući *T. denticolu*) pronađene su u likvoru, tkivu mozga, trigeminalnom gangliju i ponsu.

Kako je upala patogenetski uključena u AB, smisleno je da ona može pridonijeti pogoršanju ili inicirati samu bolesti. Nekoliko istraživanja na životinjama ukazuje upravo na to da upala i bakterijski produkti prethode AB. Parodontitis bi, lokaliziranom kao i sistemskom upalom, ali i velikim bakterijskim teretom, mogao inicirati ili pojačati patološke puteve dovodeći do pojačane upale u mozgu (10). Sedam puta veća količina oralnih bakterija nađena je u moždanom tkivu pacijenata koji boluju od AB u odnosu na kontrolnu skupinu (13). Također, važno je istaknuti kako sistemska izloženost oralnim patogenima može biti rezultat četkanja zubi, čišćenja koncem ili žvakanja uzrokujući krvarenje te time olakšavajući put ulaska u cirkulaciju (14).

2.6. Moždani udar

Pojam moždanog udara odnosi se na neurološku disfunkciju čija se klinička slika razvija brzo, a podrazumijeva znakove žarišnih ili sveukupnih poremećaja SŽS-a. Poremećaji traju duže od 24 sata ili rezultiraju bolesnikovom smrću, dok je vaskularno podrijetlo jedini očiti uzrok. Bolest je heterogena, brojnih i različitih čimbenika rizika kao i mehanizama koji dovode do njezina nastanka (15). Danas razlikujemo dvije glavne vrste moždanog udara: ishemijski i hemoragijski. Kao što im to i sama imena govore, ishemijski moždani udar nastaje kao posljedica prestanka moždane cirkulacije zbog embolusa, dok hemoragijski podrazumijeva moždano krvarenje (16). Subarahnoidalno krvarenje i intracerebralno krvarenje pojave su uključene u hemoragijski tip, dok cerebralna embolija i cerebralni infarkt pripadaju ishemijskom tipu moždanog udara (17). Statistički, oko 80 % moždanih udara ishemijskog je tipa, dok manji broj slučajeva zauzima hemoragijski. Također, ovakvim kliničkim slikama kao znak upozorenja mogu prethoditi tranzitorne ishemijske atake (TIA ili tzv. mini-moždani udar). Ova pojava u principu isto je što i moždani udar, ali je simptomatologija kraćeg trajanja od 24 sata i moždana krvna žila ostaje prolazno začepljena. Osobe čija medicinska anamneza sadrži bolesti poput hipertenzije, nepravilnog rada srca, dijabetesa ili visokih razina kolesterola pod povećanim su rizikom od ove bolesti. Nakon šezdesete godine života, sa svakim desetljećem rizik moždanog udara raste za 10 %. U generativnoj dobi podložniji su mu muškarci, dok nakon menopauze rizik se povećava u ženskoj populaciji. Loše i nezdrave životne navike poput pušenja, nezdrave prehrane, konzumacije alkohola ili droga uvelike pridonose i pogoršavaju rizik njegova nastanka. Također, obiteljska anamneza iznimno je važna s obzirom na to da su djeca oboljelih zbog genetske predispozicije pod povećanim rizikom.

Posljedično oštećenje mozga teško je predvidivo, a sukladno dijelu mozga koji je pogođen i tome koja je njegova primarna funkcija, posljedice mogu biti od tjelesnog invaliditeta do promjena u načinu razmišljanja. Ključni faktor za težinu posljedica, ali i potencijalno letalni ishod, isključivo je vrijeme. Brzina reakcije okoline, prepoznavanje simptoma, pravilna dijagnoza i adekvatna liječnička pomoć igraju veliku ulogu u kasnijoj kvaliteti života bolesnika. Glavni simptomi su otežan, nerazumljiv ili nesuvisao govor te asimetrija lica i gubitak koordinacije udova (jedna strana lica i ruka su slabe i bez mišićnog tonusa). U Hrvatskoj kratica G.R.O.M. koristi se za olakšano i brzo prepoznavanje simptomatologije moždanog udara (G kao govor, R kao ruke, O kao oduzetost jedne strane lica i M kao minute unutar kojih je potrebno odmah nazvati brzu pomoć).

Liječenje moždanog udara ovisi isključivo o njegovu tipu. U slučaju ishemijskog, terapija je tromboliza (uključuje lijekove za fibrinolizu već postojećeg ugruška), ali i antiagregacijski lijekovi za sprječavanje nastanka novih ugrušaka. Ugrušci se mogu ukloniti i endovaskularnim putem mehaničkom trombektomijom. Zahvat se provodi ulaskom u krvnu žilu pomoću katetera kojim se onda mehanički uklanja krvni ugrušak. Navedena metoda u Hrvatskoj je dostupna u KBC-u Zagreb, KBC-u „Sestre milosrdnice“, KBC-u Split te u KBC-u Rijeka. Hemoragijski moždani udar, s druge strane, zahtijeva potpuno drugačiji pristup. U ovom slučaju cilj je zaustaviti i smanjiti moždano krvarenje liječenjem antihipertenzivima, a u pojedinim slučajevima operativnim zahvatom zaustaviti krvarenje ili smanjiti pritisak na mozak (16).

2.7. Povezanost moždanog udara i parodontitisa

Ishemijski moždani udar uzrokovan je najčešće aterosklerotskim promjenama bilo izravno zahvaćenih moždanih krvnih žila ili rupturom istoimenog plaka u sistemskoj cirkulaciji. Ateroskleroza je posljedica reakcije krvnih žila na brojne štetne supstance, a povišene vrijednosti faktora upale u cirkulaciji pogoršavaju i ubrzavaju njeno napredovanje (18). Oštećenje endotela krvnih žila inicijalni je proces kojim započinje ova bolest. Kako površina stjenki više nije glatka, dolazi do priljublivanja leukocita (pogotovo monocita) koji ulaze u stijenku arterija. Nakon transformacije u makrofage dolazi do pojačanog ulaska oksidiranih LDL čestica i pretrpavanja kolesterolom. Takve stanice nazivaju se „pjenastim“ stanicama zbog svog karakterističnog izgleda pod mikroskopom. Nadalje, makrofazi se nakon fagocitoze LDL čestica aktiviraju te počinju lučiti brojne proupalne molekule. Kasnijim napredovanjem navedenih procesa dolazi do stvaranja tzv. masnih pruga koje se smatraju ranim stupnjem razvitka ateroskleroze, a sama je bolest u ovoj fazi još uvijek reverzibilna. Međutim, ako ne dolazi do promjena i prestanka dosadašnjih destruktivnih procesa, masne će se nakupine povećavati. Raspadom pjenastih stanica iz njih izlaze tvari koje djeluju na glatke mišiće krvnih žila potičući njihovo umnažanje. Dolazi i do formacije veziva koje počinje prekrivati masno središte nakupine. Aterosklerotična nakupina u ovoj fazi sužava promjer krvne žile, što posljedično rezultira smanjenom prokrvljenošću i manjkavom oksigenacijom tkiva čija je opskrba zadaća te žile. Najveći problemi ipak nastaju ukoliko dođe do rupture navedene vezivne kape i formacije embolusa. Za pojedinca u ovoj fazi posljedice mogu biti fatalne (19).

Upala ima značajnu ulogu u napredovanju aterosklerotskih lezija. Kako je ranije već opisano, kronična upala parodonta dovodi do povišenih razina proinflammatoryh molekula (IL-1, TNF- α i C-reaktivnog proteina) za koje se navodi da pogoršavaju ateroskleroza olakšavanjem taloženja kolesterola na stjenkama krvnih žila. Također, povećan oksidativni stres i proteolitičke aktivnosti krvnih žila uzrokovane parodontitisom mogu rezultirati rupturom već postojećih aterosklerotskih lezija (18). Kisikovi slobodni radikali također imaju i funkciju signalnih molekula. Uz to, aktivacijom transkripcijskih sustava dolazi do sve većeg broja adhezijskih molekula na membranama endotelnih stanica. Adhezijske molekule dodatno olakšavaju prijanjanje monocita uz stijenke krvnih žila (20).

Prema istraživanju Desvarieux i sur. parodontitis ubrzava procese karotidne ateroskleroze i incidenciju moždanog udara. Istraživanje je uključivalo 711 ispitanika. U osoba kojima je nedostajalo do 9 zubi, udio od 45 % ispitanika imao je prisutan arterijski plak. S druge

strane, kod ispitanika kojima je u denticiji nedostajalo više od 10 zubi, prevalencija karotidnog plaka iznosila je 60 %. Prevalencija plaka pokazuje značajno povećanje i dostiže svoj vrhunac u osoba kojima nedostaje 10 do 19 zubi u usporedbi s onima kojima nedostaje 9. Ovaj subklinički obrazac sličan je nedavno primijećenom obrascu za krajnju točku kliničkog moždanog udara. Kada osoba zbog parodontitisa izgubi zube, kumulativni efekt nestaje, ali sistemske posljedice djelomično ostaju (21).

Od navedenih procesa nisu izolirane krvne žile mozga rezultirajući direktnom, ali i indirektnom vezom između parodontitisa i moždanog udara (18). S obzirom na to da parodontopatogeni ulaze u cirkulaciju, nedavna istraživanja otkrila su prisutnost 16s rRNA oralnih mikroorganizama u aterosklerotskom plaku, uključujući *P. gingivalis* i *A. actinomycetemcomitans* (22).

3. RASPRAVA

Sveukupna složenost organskih sustava ljudskog organizma, ali i njihova jedinstvenost, jasno nalaže kako su međusobno povezani. Usna šupljina kao dio probavnog, a mozak kao dio središnjeg živčanog sustava, poprilično su različiti. Osnovnu razliku primarno čine mikroorganizmi koji su normalan dio flore usne šupljine, dok je mozak od njih i njihovih produkata zaštićen mnogim mehanizmima. Usna šupljina rijetko se smatra visokoinfektivnim okolišem, što ona zapravo i jest. Unosom hrane svakodnevno čini prvu liniju obrane od alergena, mikroorganizama i raznih patogena, s obzirom na to da kao takva čini svojevrsni ulaz u unutrašnjost organizma. Integritet sluznice, imunološke komponente sline i okus samo su neki od faktora ključnih za pravilnu zaštitu cijelog organizma i zaštitu od unosa štetnih tvari. Nadalje, bilo kakvi poremećaji homeostaze usne šupljine predstavljaju direktnu ugrozu cijelom organizmu. Izrazito patogena flora usne šupljine kod oboljelih od parodontitisa ruši fiziološku ravnotežu te se upravo zbog toga povezuje s brojnim sistemskim bolestima. Ozljede parodontnog tkiva u obliku mikroulceracija, a uz njih i povećan subgingivni prostor, čine dva glavna faktora koji opterećenje organizma upalom uvelike olakšavaju (23).

Iako literatura teži potvrdi povezanosti parodontitisa s Alzheimerovom bolešću i moždanim udarom, istraživanja još uvijek ostaju nedorečena.

Životinjski modeli koji prikazuju puteve i načine ulaska jedne ili više bakterija u moždano tkivo te njihov utjecaj na patologiju AB čine samo nekoliko studija kojima bi se mogla potvrditi njihova biološka povezanost (10). Jasan sastav oralne mikroflore oboljelih od AB još uvijek je nepoznat, kao i povezanost težine parodontitisa s težinom AB i obratno (13). Nejasno je kako bakterije i njihovi produkti uspiju nadvladati imunološki sustav i obranu mikroglije koja štiti mozak od takvih invazija. Nedostatni su i podaci koji bi potvrdili točno vrijeme ulaska bakterija u mozak, s obzirom na to da bi taj fenomen mogao biti karakteristika tek kasnih stadija AB. Pojedina istraživanja sugeriraju kako zapravo cjeloživotni nekontrolirani ili loše kontrolirani parodontitis kao kronična upala koja dovodi do stanja povećane upale u središnjem živčanom sustavu, ali i bakterijske invazije, imaju ključnu ulogu. Zbog kronične iritacije dolazi do povećane produkcije amiloid- β peptida, narušavanja fiziološke ravnoteže i inicijalne patologije karakteristične za AB. Promjene bi mogle biti u početku male i beznačajne, ali dugoročno i kumulativnim efektom pridonijeti razvitku kliničkih simptoma bolesti. Ako je bakterijska invazija karakteristika poodmaklog stadija bolesti, kada integritet krvno-moždane barijere nije u potpunosti očuvan, dolazi do izrazite neuroinflamacije. Teško je razlučiti može li se parodontitis smatrati uzročnikom ili tek samo dodatnim faktorom kaskade AB koja pridonosi bržem napretku njene patologije u odnosu na oboljele bez parodontitisa (24). Nema

mного dokaza prema kojima je upala centralni dio patologije AB ili ona samo pridonosi njenom napretku. Mozak je ključan organ ljudskog organizma pa je jasno kako je upravo i najbolje zaštićen od bilo kakve vanjske kontaminacije. Mikroglija i astrociti kao sudionici upalnog procesa imaju istovremeno neuroprotektivan i neurodestruktivan učinak pa je i njih teško jasno svrstati u sam proces razvitka bolesti (2).

Moždani udar i početak parodontitisa dijele veliki broj faktora rizika. Pušenje, dijabetes, dob i spol zajedničke su komponente obiju bolesti. Stoga, potrebno je razlučiti može li se parodontitis smatrati zasebnim rizikom nastanka moždanog udara. Parodontitis i podložnost organizma moždanom udaru mogli bi se prema tome razvijati zasebno i bez međusobnog utjecaja ili razvitak parodontitisa uz faktore rizika (na primjer dijabetesa) zaista dovodi do stanja povećanog rizika za nastanak moždanog udara. Sistemska tjelesna upala uzrokovana parodontitisom mogla bi igrati glavnu ulogu u aterosklerozi i patofiziologiji moždanih ishemija. Jasni dokazi o direktnoj uzročnosti trenutno ne postoje, ali ovakva indirektna veza svakako nije zanemariva (18). Istraživanja pokazuju kako zbrojni učinak više kroničnih upalnih stanja i njihovo sinergističko djelovanje mogu povećati rizik nastanka ateroskleroze i moždanog udara. Prema navedenom, parodontitis nije nezavisni faktor predviđanja rizika moždanog udara (23). Upalni medijatori čije razine su povišene imaju različite diferencijalne uloge u patologiji razvitka upale, međutim jasni mehanizmi i ciljni receptori pojedinih citokina još nisu u potpunosti razjašnjeni. Prema tome, potrebno je dodatno razumijevanje specifičnih uloga signalnih upalnih molekula i njihovih mehanizama sudjelovanja u različitom spektru moždanih inzulta (4).

Prema istraživanju Radujkovića i sur. osobe s moždanim udarom imale su bolje rezultate upitnika za određivanje kvalitete života povezane s oralnim zdravljem u odnosu na kontrolnu skupinu. Plak indeks također je bio viši u oboljelih, dok je indeks krvarenja gingive imao više rezultate u kontrolnoj skupini. Parodontitisom uzrokovan gubitak zuba uz ograničenja oralne higijene još uvijek predstavlja prepreku za potpuno razumijevanje rezultata prikazanih ključnim kriterijima kao specifičnosti povezanosti parodontitisa i moždanog udara (23).

Problem pojedinih istraživanja predstavljaju različiti kriteriji potvrđivanja dijagnoze parodontitisa. U nekima parodontitis predstavlja isključivo broj zuba koji nedostaju, dok se u drugima dijagnoza temelji na samoprocjeni pacijenta (18). Takva istraživanja teško je smatrati relevantnim s obzirom na to da zubi mogu nedostajati zbog drugih razloga. Gubitak zuba zbog traume, planirane ekstrakcije kao dio ortodontske terapije ili stanja poput hipodoncija nisu povezana s parodontitisom, a dovode do manjeg broja zubi u zubnom nizu. Jasna dijagnoza

parodontitisa može biti potvrđena isključivo uključivanjem podataka o dubini prisutnih džepova, gubitku pričvrstka, krvarenju pri sondiranju i vrijednostima plak indeksa (13). Konkretna istraživanja povezanosti parodontitisa s moždanom patologijom nisu poznata, s obzirom na to da su većinom formirana iz drugih razloga te je parodontna bolest dodana naknadno tijekom sekundarnih analiza. Bez ciljanih istraživanja i jasnih kliničkih kriterija uključivanja u njih poveznice direktnog utjecaja usne šupljine na mozak ostaju teško definirane. Također, nedovoljna interakcija između liječnika specijalista i doktora dentalne medicine predstavlja problem te otvara prostor dodatnim greškama i u dijagnostici, ali i u praćenju bolesnika (10).

Demenciju kao i moždani udar nerijetko karakterizira manjak manualne koordinacije, što održavanje oralne higijene čini svojevrsnim izazovom. Nema konkretnih dokaza prema kojima parodontitis i loša oralna higijena uzrokuju demenciju i moždani udar, dok je jasno da manjak koordinacije i manualne spretnosti zasigurno rezultira lošom oralnom higijenom. Loša oralna higijena ključni je i osnovni faktor kaskade početka razvitka gingivitisa, pa dugoročno i parodontitisa. Fiziološki starenjem dolazi do smanjenja salivacije što direktno utječe na oralno zdravlje, ali i manjak kolinergične aktivnosti oboljelih od AB također kompromitira funkciju žlijezda slinovnica (14). Osobe s uznapredovalim oblikom AB ili koje pate od teških posljedica moždanog udara isključivo ovise o brizi drugih, što oralnu higijenu čini izrazito zahtjevnom i teško ostvarivom. Manjak kooperabilnosti oboljelih osoba rezultira lošim oralnim statusom, što se automatski odražava i na same prehrambene navike zbog nemogućnosti žvakanja krute hrane (25).

4. ZAKLJUČAK

Liječenje parodontitisa još uvijek nije izravno dokazano kao jedan od temeljnih načina prevencije demencija i moždanog udara. Ne postoji jasan zaključak o njihovoj međusobnoj povezanosti s obzirom na to da dosadašnja istraživanja uključuju malen uzorak ljudi, a imaju i nejasne kriterije uključivanja u eksperimente i isključivanja iz njih (25). Dokaz o međudjelovanju između kroničnih upalnih stanja kao posljedica infekcija ističe parodontitis kao potencijalni faktor koji doprinosi nastanku moždane patologije (23). Parodontitis predstavlja bolest s velikom prevalencijom u populaciji, a prema randomiziranim kontroliranim pokusima stomatološki tretman parodontitisa poboljšava stanje sustavne tjelesne upale, poboljšava razinu lipida u krvi i endotelnu funkciju krvnih žila. Prema tome, u cilju smanjenja sustavne tjelesne upale oralna higijena i redovita stomatološka skrb smanjuju rizik od navedenih bolesti (26). Ovakvi rezultati postavljaju mnoga dodatna pitanja težeći potvrdi hipoteze o vezi između parodontitisa i moždane patologije uzrokovane kroničnom upalom. Međutim, za kliničku potvrdu poveznice ovih bolesti potrebna su dodatna randomizirana prospektivna kontrolirana istraživanja (18, 25, 27, 28). Idealna skupina ljudi za uključivanje u istraživanje osobe su koje boluju od Downovog sindroma s obzirom na to da imaju povećan rizik za Alzheimerovu bolest. Oko četrdesete godine života većina ima patologiju specifičnu za AB, 30 % onih iznad tridesete ima demenciju, a često prije moždane patologije imaju izražen parodontitis (10). Potrebno je istražiti povezanost parodontitisa s AB i rizikom od moždanog udara, povezanost parodontitisa i povećane sistemne tjelesne upale te povezanost povećanog upalnog odgovora s napredovanjem demencije, ali i s nastankom aterosklerotskog plaka krvnih žila.

Izuzev parodontne bolesti, svaki zahvat koji stomatolog provodi u usnoj šupljini mora biti savjestan i u skladu s pravilima struke. Iako su jasno odvojeni anatomskim strukturama, blizina usne šupljine kao područja rada stomatologa i mozga iznimno je mala. Prema tome, svaki nepravilno proveden zahvat predstavlja potencijalnu ugrozu najvažnijem ljudskom organu.

Parodontitis predstavlja velik javnozdravstveni problem. Osobe koje istovremeno boluju od demencije ili posljedica moždanog udara i parodontitisa čine poprilično ranjiv dio populacije. Riječ je o bolesti koja se pomoću oralne higijene i preventivnih stomatoloških pregleda lako prevenira, što znači da jednostavna radnja pranja zubi potencijalno može prevenirati i usporiti napredak životno ugrožavajuće moždane patologije. Međusobna suradnja liječnika koji nadzire primarnu bolest i stomatologa, kao i edukacija ljudi koji brinu o oboljelima, izrazito je važna za očuvanje kompletne oralne funkcije, a time i poboljšanja kvalitete života.

5. ŽIVOTOPIS AUTORA

Izidora Pavetić rođena je 8. 8. 1999. godine u Zagrebu. 2018. godine upisuje integrirani preddiplomski i diplomski studij Dentalne medicine na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. U sklopu fakultetskih aktivnosti članica je Studenske sekcije za Restaurativnu dentalnu medicinu i endodonciju. Sudjeluje u organizaciji Simpozija studenata dentalne medicine u sklopu kojih sama organizira i vodi radionice. Tijekom studiranja sudjeluje na raznim tečajevima i kongresima iz područja dentalne medicine.

6. LITERATURA

1. Demarin V. Moždani udar - smjernice u dijagnostici i terapiji. *Acta Clin Croat.* 2002;41(3):9–10.
2. Tuppo EE, Arias HR. The role of inflammation in Alzheimer's disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2005;37(2):289–305.
3. Kinney JW, Bemiller SM, Murtishaw AS, Leisgang AM, Salazar AM, Lamb BT. Inflammation as a central mechanism in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement Transl Res Clin Interv.* 2018;4(1):575–590.
4. Mun KT, Hinman JD. Inflammation and the Link to Vascular Brain Health: Timing Is Brain. *Stroke.* 2022;53(2):427–436.
5. Lindhe J, Karring T, Lang NP. *Klinička parodontologija i dentalna implantologija.* 4. izd. Zagreb: Nakladni zavod Globus; 2008. 1072p
6. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, i ostali. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Periodontol.* 2018;89(1):173–182.
7. Aurer A, Plančak D. Sustavna protumikrobna terapija parodontnih bolesti. *Acta Stomatol Croat.* 2004;38(1):57-65.
8. Sclan SG. Behavioural and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD). *Soc Psihijatr.* 2019;47(3):275–282.
9. Malnar M, Košiček M, Hećimović S. Alzheimerova bolest: od molekularnog mehanizma do rane dijagnoze. *Med Flum.* 2009;45(3):234–243.
10. Kamer AR, Craig RG, Niederman R, Fortea J, De Leon MJ. Periodontal disease as a possible cause for Alzheimer's disease. *Periodontol 2000.* 2020;83(1):242–271.
11. National Institute on Aging [Internet]. 2022 [citirano 27. svibnja 2024.]. What Are the Signs of Alzheimer's Disease? Dostupno na: <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-symptoms-and-diagnosis/what-are-signs-alzheimers-disease>
12. National Institute on Aging [Internet]. 2023 [citirano 27. svibnja 2024.]. How Is Alzheimer's Disease Treated? Dostupno na: <https://www.nia.nih.gov/health/alzheimers-treatment/how-alzheimers-disease-treated>
13. Borsa L, Dubois M, Sacco G, Lupi L. Analysis the Link between Periodontal Diseases and Alzheimer's Disease: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(17):9312.
14. Sadrameli M, Bathini P, Alberi L. Linking mechanisms of periodontitis to Alzheimer's disease. *Curr Opin Neurol.* 2020;33(2):230–8.
15. Lovrenčić-Huzjan A. Migrena i moždani udar. *Medicus.* 2021;30(1 Migrena):99–104.
16. Hrvatsko društvo za prevenciju moždanog udara [Internet]. 2023. [citirano 3. lipnja 2024.]. O moždanom udaru. Dostupno na: <https://www.mozdaniudar.hr/o-mozdanom-udaru/o-mozdanom-udaru-74/74>

17. Sučić M. Lipidi i moždani udar. *Medicus*. 2001;10(1):49–54.
18. Cho MJ, Kim YS, Park EY, Kim EK. Association between Periodontal Health and Stroke: Results from the 2013–2015 Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). *J Dent Sci*. 2021;16(1):268–74.
19. Reiner Ž. Ateroskleroza – bolest od koje umire svaki drugi Hrvat. *Rad Zavoda Za Znan Umjetnički Rad U Požegi*. 2012;(1.):169–174.
20. Trkanjec Z. Ateroskleroza i upala. *Acta Clin Croat*. 2002;41(3):18–20.
21. Desvarieux M, Demmer RT, Rundek T, Boden-Albala B, Jacobs DR, Papapanou PN, i ostali. Relationship Between Periodontal Disease, Tooth Loss, and Carotid Artery Plaque: The Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST). *Stroke*. 2003;34(9):2120–2125.
22. Kozarov EV, Dorn BR, Shelburne CE, Dunn WA, Progulski-Fox A. Human atherosclerotic plaque contains viable invasive *Actinobacillus actinomycetemcomitans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(3):17-18.
23. Radujković V, Lovrenčić-Huzjan A, Puhar I. Periodontal Disease in Patients with Ischemic Stroke – an Exploratory Study. *Acta Stomatol Croat*. 2024;58(2):110-122.
24. Anderson P [Internet]. 2019. [citirano 7. lipnja 2024.]. Gum Disease Bacteria a Novel Treatment Target for Alzheimer's? Dostupno na: <https://www.medscape.com/viewarticle/915878>
25. Daly B, Thompsell A, Sharpling J, Rooney YM, Hillman L, Wanyonyi KL, i ostali. Evidence summary: the relationship between oral health and dementia. *Br Dent J*. 2017;223(11):846–853.
26. Sen S, Giamberardino LD, Moss K, Morelli T, Rosamond WD, Gottesman RF, i ostali. Periodontal Disease, Regular Dental Care Use, and Incident Ischemic Stroke. *Stroke*. 2018;49(2):355–362.
27. Fagundes NCF, Almeida APCPSC, Vilhena KFB, Magno MB, Maia LC, Lima RR. Periodontitis As A Risk Factor For Stroke: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Vasc Health Risk Manag*. 2019;15:519–532.
28. Sen S, Mascari R [Internet]. Exploring the periodontal disease—ischemic stroke link. *J Periodontol* 2020. [citirano 14. lipnja 2024.]. Dostupno na: <https://aap.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/JPER.20-0138>