



Αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στην περιοδοντίτιδα και τα χρόνια αναπνευστικά νοσήματα

Interactions between periodontitis and chronic respiratory diseases

Νικόλαος Ευθυμιάδης¹, Αννέτα Μπάκα²
¹Περιοδοντολόγος, Υποψήφιος Διδάκτορας,
Εργαστήριο Προληπτικής Οδοντιατρικής,
Περιοδοντολογίας και Βιολογίας Εμφυτευ-
μάτων, Οδοντιατρική Σχολή, Αριστοτέλειο
Πανεπιστήμιο, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα,
²Περιοδοντολόγος, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα

Nikolaos Efthymiadis¹, Annetta Mpaka²
¹Periodontist, Doctoral Candidate,
Department of Preventive Dentistry,
Periodontology and Implant Biology,
School of Dentistry, Aristotle University,
Thessaloniki, Greece,
²Periodontist, Thessaloniki, Greece

Περίληψη

Πληθώρα στοιχείων από μικροβιολογικές και επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν μία συσχέτιση ανάμεσα στην περιοδοντική νόσο ή τη φτωχή στοματική υγιεινή και στα αναπνευστικά νοσήματα, που περιλαμβάνουν τη νοσοκομειακή πνευμονία και τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Οι αναπνευστικές παθήσεις σχετίζονται με την εισρόφιση βακτηρίων από το στοματοφάρυγγα στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα. Η εισρόφιση αποτελεί συνηθισμένο φαινόμενο, ακόμα και σε υγιή άτομα. Ωστόσο, η συχνότητα εισρόφισης αυξάνεται σε καταστάσεις μειωμένης συνείδησης. Η ανεπάρκεια της άμυνας του ξενιστή για εξάλειψη των παθογόνων από τις επιφάνειες του βλεννογόνου, οδηγεί σε λοίμωξη και ιστική καταστροφή. Τα στοματικά μικρόβια μπορεί να απελευθερωθούν από τους οδοντικούς βιοϋμένες στις σιαλικές εκκρίσεις, οι οποίες εισροφώνται στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα. Επιπλέον, πολλές μελέτες τεκμηριώνουν την αποίκιση των δοντιών και του στοματικού βλεννογόνου από αναπνευστικά παθογόνα βακτήρια που μπορεί να προκαλέσουν πνευμονία σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (ασθενείς μονάδων εντατικής θεραπείας ή νοσοκομειακοί ασθενείς).

Σημαντικά ευρήματα από παρεμβατικές μελέτες επιβεβαιώνουν ότι η βελτίωση της στοματικής υγιεινής οδηγεί σε σημαντική μείωση της συχνότητας λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος. Κατά συνέπεια, η στοματική κοιλότητα μπορεί να λειτουργεί ως παρακαταθήκη μικροβίων για αναπνευστικές μολύνσεις και τελικά για αναπνευστικά νοσήματα.

Περιοδοντολογικά Ανάλεκτα 2009; 20:149-165

Λέξεις κλειδιά: περιοδοντική νόσος, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, πνευμονία, εισρόφιση

Abstract

Accumulative evidence from microbiological and epidemiological studies suggests an association between periodontal disease or poor oral hygiene and respiratory diseases, including nosocomial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease.

Respiratory diseases are related to aspiration of bacteria from the oropharyngeal region into the lower respiratory tract. Aspiration is a common phenomenon, even in healthy subjects. However, the frequency of aspiration increases in situations with impaired consciousness. Failure of the host defense to eliminate pathogens from the mucosal surfaces leads to infection and tissue breakdown. Oral bacteria can be released from dental biofilms into salivary secretions, which are then aspirated into the lower respiratory tract. Moreover, many studies document the colonization of teeth and oral mucosa by respiratory bacterial pathogens, which may cause pneumonia in high-risk patients (institutionalized individuals or patients admitted to intensive care units).

Important evidence from intervention trials confirms that improvement of oral hygiene leads to a significant reduction in the infection rates of the lower respiratory system. Thus, the oral cavity may serve as a microbial reservoir for respiratory infection and finally for respiratory diseases.

Analecta Periodontologica 2009; 20:149-165

Key words: periodontal disease, chronic obstructive pulmonary disease, pneumonia, aspiration

Εισαγωγή

Τις δύο τελευταίες δεκαετίες έχει τεκμηριωθεί η σχέση μεταξύ περιοδοντικής νόσου και αναπνευστικών νοσημάτων. Έναυσμα για τις συσχετίσεις αυτές έδωσε στα τέλη της δεκαετίας του 1980 η αναβίωση της θεωρίας της εστιακής λοίμωξης. Σύμφωνα με αυτή τη θεωρία, εστίες λοίμωξης όπως η περιοδοντίτιδα, μπορεί να οδηγήσουν σε δευτερογενείς λοιμώξεις σε απομακρυσμένες θέσεις του σώματος, καθώς τα παθογόνα βακτήρια από την πρώτη «εστία» εξαπλώνονται μέσω της αιματικής κυκλοφορίας (Billings 1912). Η θεωρία της εστιακής λοίμωξης ήταν πολύ δημοφιλής από τις αρχές του 20ου αιώνα στις Ηνωμένες Πολιτείες και το Ηνωμένο Βασίλειο. Οι υποστηρικτές αυτής της θεωρίας πραγματοποίησαν μαζικές εξαγωγές δοντιών και αμυγδαλών για τη βελτίωση της συστηματικής υγείας (Hunter 1900). Τις επόμενες δεκαετίες, η ελλιπής τεκμηρίωση οδήγησε σε απόρριψη του δόγματος, εκτός από τις περιπτώσεις βακτηριακής ενδοκαρδίτιδας σε ορισμένες ομάδες ασθενών που είναι σήμερα γνωστές ως ομάδες υψηλού κινδύνου.

Αρκετές μικροβιολογικές και επιδημιολογικές μελέτες προτείνουν τη συσχέτιση των οδοντικών βιοϋμένων και της φτωχής στοματικής υγιεινής με τα αναπνευστικά νοσήματα που περιλαμβάνουν τη νοσοκομειακή πνευμονία και τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Οι αναπνευστικές λοιμώξεις σχετίζονται με την εισρόφιση βακτηρίων από το στοματοφάρυγγα στο κατώτερο αναπνευστικό. Η ανεπάρκεια της άμυνας του ξενιστή για την εξάλειψη των παθογόνων από τον αναπνευστικό βλεννογόνο, οδηγεί σε πολλαπλασιασμό των μικροβίων και περιστασιακά, σε λοίμωξη και ιστική καταστροφή (Estes και Meduri 1995, Fagon 1996, Scannapieco και Mylotte 1996, Scannapieco 1999, Sethi και συν. 2000). Πολλές μελέτες επισημαίνουν την αποίκιση της στοματικής κοιλότητας από μικρόβια που μπορεί να προκαλέσουν πνευμονία σε ασθενείς υψηλού κινδύνου όπως οι ασθενείς μονάδων εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) ή οι νοσοκομειακοί ασθενείς (Scannapieco και συν. 1992, Fourrier και συν. 1998, Russell και συν. 1999). Σημαντικά ευρήματα από παρεμβατικές μελέτες επιβεβαιώνουν ότι η βελτίωση της στοματικής υγιεινής με μηχανικά μέσα και/ή στοματικά διαλύματα οδηγεί σε σημαντική μείωση της συχνότητας λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού (DeRiso και συν. 1996, Yoneyama και συν. 1996, Fourrier και συν. 2000). Έτσι, η στοματική κοιλότητα μπορεί να λειτουργεί ως μικροβιακή παρακαταθήκη για αναπνευστικές λοιμώξεις.

Οι αναπνευστικές παθήσεις είναι ευρέως διαδεδομένες και προκαλούν σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Για παράδειγμα, οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού αποτέλεσαν την τρίτη πιο κοινή αιτία θανάτου παγκοσμίως το 1990, ενώ η ΧΑΠ την έκτη (Petty και Weinmann 1997). Επιπλέον, καθώς η νοσοκομειακή πνευμονία αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου από νοσοκομειακές λοιμώξεις, απαιτείται η επιβολή νέων και σύγχρονων στρατηγικών πρόληψης στις οποίες θα πρέπει να περιλαμβάνεται και η στοματική υγιεινή, με σκοπό τη μείωση όχι μόνο του επιπολασμού και της θνησιμότητας της νόσου, αλλά και του ετήσιου κόστους διάγνωσης και θεραπείας.

Στόχος της παρούσας ανασκόπησης είναι (1) η εκτίμηση της σχέσης μεταξύ περιοδοντικής νόσου και αναπνευστικών νόσων, καθώς και του ρόλου των μικροβίων της στοματικής κοιλότητας, ειδικότερα των περιοπαθογόνων, στην παθογένεση των αναπνευστικών λοιμώξεων, (2) η παρουσίαση των πιθανών μηχανισμών

Introduction

During the last two decades, the relationship between periodontal disease and respiratory diseases has been documented. The tinderbox for these associations was the reevaluation of the theory of focal infection by the end of the 1980s. According to this theory, infections such as periodontal disease may lead to secondary infections at distant regions of the body as pathogenic bacteria from the first "focus" spread through the blood supply (Billings 1912). The theory of focal infection was very popular from the beginning of the 20th century in the United States and the United Kingdom. Supporters of this theory performed multiple teeth and tonsil extractions to improve systemic health (Hunter 1900). During the following decades, lack of documentation led to the rejection of the dogma, except for cases of bacterial endocarditis in certain populations of patients, known today as high-risk groups.

Several microbiological and epidemiological studies suggest the relation of dental biofilms and poor oral hygiene to respiratory diseases, including nosocomial pneumonia and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Respiratory infections are related to the aspiration of bacteria from the oropharyngeal region into the lower respiratory tract. An impaired host defense in eliminating pathogens from the respiratory mucosa leads to bacterial proliferation and, in some cases, to infection and tissue breakdown (Estes and Meduri 1995, Fagon 1996, Scannapieco and Mylotte 1996, Scannapieco 1999, Sethi et al. 2000). Many studies outline the colonization of the oral cavity by bacteria that may cause pneumonia in high-risk patients such as institutionalized individuals or patients admitted to intensive care units (ICU) (Scannapieco et al. 1992, Fourrier et al. 1998, Russell et al. 1999). Important evidence from intervention trials confirms that improvement of oral hygiene by mechanical means and/or by oral rinses results in a significant reduction of the infection rates of the lower respiratory system (DeRiso et al. 1996, Yoneyama et al. 1996, Fourrier et al. 2000). Thus, the oral cavity may serve as a bacterial reservoir for respiratory infection.

Respiratory diseases are widely prevalent and cause a significant rate of morbidity and mortality. For instance, lower respiratory infections were the third most common cause of death worldwide in 1990 and COPD was the sixth most common (Petty and Weinmann 1997). Moreover, since hospital-acquired pneumonia is the most frequent cause of death due to nosocomial infections, new strategies and prevention methods, in which oral hygiene should be included, need to be established to eliminate not only the prevalence and mortality of the disease, but also the annual direct cost of diagnosis and treatment.

The purpose of this review is to (1) evaluate the relationship between periodontitis and respiratory diseases, as well as the role of oral cavity bacteria, particularly of periopathogens, in the pathogenesis of respiratory infections; (2) present the potential mecha-

που εμπλέκονται στη διαδικασία της αναπνευστικής λοίμωξης και (3) η συζήτηση γενικών αρχών των αναπνευστικών νόσων και των παραγόντων που οδηγούν σε λοιμώξεις και ειδικότερα σε λοιμώξεις που σχετίζονται με την εισρόφηση, αφού αποτελούν σημαντικές παράμετρους για την καλύτερη κατανόηση αυτών των συσχετισμών.

Αναπνευστικά νοσήματα

Πνευμονία

Η πνευμονία σχετίζεται με ένα ευρύ φάσμα λοιμογόνων παραγόντων όπως τα βακτήρια, το μυκόπλασμα, οι μύκητες, τα παράσιτα και οι ιοί, που οδηγούν σε λοίμωξη του πνευμονικού παρεγχύματος. Η πνευμονία μπορεί να προκαλέσει το θάνατο, ιδιαίτερα ηλικιωμένων και ανοσοκατασταλμένων ασθενών (Garibaldi και συν. 1981, Bentley 1984) και είναι σημαντικό αίτιο νοσηρότητας και θνησιμότητας για ασθενείς κάθε ηλικίας. Η βακτηριακή πνευμονία που αποτελεί κοινή μορφή της νόσου, εμφανίζεται είτε ως πρωτοπαθής νόσος, είτε ως επιλοίμωξη σε υποκείμενη ιογενή πνευμονία. Στις αρχές του 20ου αιώνα η βακτηριακή πνευμονία θεωρούνταν σοβαρή και θανατηφόρα λοίμωξη, η οποία όμως μετατράπηκε σε ιάσιμη με την ευρεία χρήση των αντιμικροβιακών φαρμάκων. Ωστόσο, ο επιπολασμός της πνευμονίας αναμένεται να αυξηθεί εξαιτίας της ανάπτυξης ανθεκτικών μικροβιακών στελεχών (ανθεκτικοί στην πενικιλίνη πνευμονιόκοκκοι) (Levy 1998). Τέτοιου είδους λοιμώξεις είναι ιδιαίτερα συχνές στο νοσοκομειακό περιβάλλον. Περισσότερο από το 5% των νοσοκομειακών ασθενών αναπτύσσουν κάποια νοσοκομειακή λοίμωξη και η πνευμονία αποτελεί το 10-20% των περιστατικών αυτών (Cunha 1986, Towes 1986, Craven και συν. 1991, Wenzel και συν. 1991).

Η πνευμονία ταξινομείται σε κοινωνικά ή νοσοκομειακά αποκτώμενη και οι δύο μορφές διαφέρουν μεταξύ τους ως προς τους αιτιολογικούς λοιμογόνους παράγοντες. Η κοινωνικά αποκτώμενη πνευμονία σχετίζεται συνήθως με τα *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamidia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, καθώς επίσης και με ποικιλία αναερόβιων ειδών (Rosenthal και Tager 1975, Østergaard και Andersen 1993). Το φάσμα των μικροβίων της νοσοκομειακής πνευμονίας διαφοροποιείται αρκετά αφού περιλαμβάνει κατά Gram-αρνητικούς βάκιλους (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, και είδη *Serratia* και *Enterobacter*), ενώ ο *Staphylococcus aureus* είναι ο επικρατέστερος μικροοργανισμός (Rosenthal και Tager 1975, Bartlett και συν. 1986).

Η προσκόλληση των βακτηρίων στο βλεννογόνο του στοματοφάρυγγα γίνεται με μεσολάβηση ειδικών δομών στη μικροβιακή επιφάνεια που ονομάζονται συγκολλητίνες, και οι οποίες συνδέονται με ειδικούς υποδοχείς στην επιφάνεια των κυττάρων του ξενιστή. Στην περίπτωση του *H. influenzae*, οι συγκολλητίνες (κροσσοί και μη ινώδεις πρωτεΐνες) εμφανίζουν ειδικότητες που περιλαμβάνουν τη δράση λεκτίνης και τις αλληλεπιδράσεις πρωτεΐνης-πρωτεΐνης σε γλυκοπρωτεΐνες ή γλυκολιπίδια.

Μετά την προσκόλληση στο βλεννογόνο του ξενιστή, τα μικρόβια πολλαπλασιάζονται και αποικίζουν το ανώτερο αναπνευστικό. Τα μικρόβια αυτά μπορεί κατόπιν να εισροφηθούν στο κατώτερο αναπνευστικό και να προκαλέσουν αναπνευστική λοίμωξη. Η εισρόφηση θεωρείται αρκετά συχνό φαινόμενο, ακόμα

nisms involved in the process of respiratory infection; and (3) discuss general aspects of respiratory diseases and of factors that lead to infections, especially to infections that are related to aspiration, because they are all important parameters for a better understanding of these associations.

Respiratory diseases

Pneumonia

Pneumonia is related to a wide variety of infectious factors, such as bacteria, mycoplasma, fungi, parasites, and viruses, resulting in infection of the pulmonary parenchyma. Pneumonia may cause death, especially in elderly and immunocompromised patients (Garibaldi et al. 1981, Bentley 1984) and it is a significant cause of morbidity and mortality in patients of all ages. Bacterial pneumonia is a common form of the disease, which arises de novo or as a superinfection of an underlying viral pneumonia. At the beginning of the 20th century, bacterial pneumonia was thought to be a severe and fatal infection, although it became treatable after the widespread use of antimicrobial agents. However, the prevalence of pneumonia is about to increase because of the development of antibiotic-resistant bacterial strains (penicillin-resistant pneumococci) (Levy 1998). Infections of this kind often occur in the hospital environment. More than 5% of hospitalized patients develop a nosocomial infection, and pneumonia accounts for 10-20% of these cases (Cunha 1986, Towes 1986, Craven et al. 1991, Wenzel et al. 1991).

Pneumonia is classified as community-acquired or hospital-acquired (nosocomial) and the two types differ in their causative agents. Community-acquired pneumonia is usually associated with *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, and a variety of anaerobic species (Rosenthal and Tager 1975, Østergaard and Andersen 1993). The spectrum of bacteria for nosocomial pneumonia differs greatly, as it includes Gram-negative bacilli (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia* and *Enterobacter* species); *Staphylococcus aureus* is the most prevalent microorganism (Rosenthal and Tager 1975, Bartlett et al. 1986).

The adhesion of bacteria to oropharyngeal mucosal surfaces is usually mediated by specialized bacterial surface structures called adhesins, which bind to specific receptors on the cell surfaces of the host. In the case of *H. influenzae*, adhesins (fimbriae and non-fimbrial proteins) present a number of specificities, including lectin activities and glycoprotein or glycolipid protein-protein interactions.

Once bound to the host surface, the bacteria multiply and colonize the upper airway. These bacteria can then be aspirated into the lower airway and cause respiratory infection. Aspiration is considered a common phenomenon, even in healthy subjects, although

και σε υγιή άτομα, αν και η συχνότητα εισρόφησης αυξάνεται σε ασθενείς με επεμβατικές ιατρικές συσκευές όπως οι ενδοτραχειακοί σωλήνες (Huxley και συν. 1978, Kollef 1999). Μετά την εισρόφηση, τα μικρόβια προσκολλώνται στην επιφάνεια του βλεννογόνου των βρόγχων και των κυψελίδων και η επακόλουθη μετάδοση σήματος στα επιθηλιακά κύτταρα γίνεται είτε μέσω των υποδοχέων σύνδεσης (Svanborg και συν. 1996), είτε με απελευθέρωση διαλυτών, βιοενεργών μορίων όπως οι λιποπολυσακχαρίτες, που ενεργοποιούν τη διεργασία της λοίμωξης.

ΧΑΠ

Η ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από μερικώς αναστρέψιμη και προοδευτική απώλεια ροής αέρα, ως αποτέλεσμα χρόνιας βρογχίτιδας και/ή εμφυσήματος (Ingram 1994). Η χρόνια βρογχίτιδα χαρακτηρίζεται από καταστροφή των μικρών αεροφόρων οδών, ενώ το εμφύσημα από διεύρυνση των αεροφόρων κοιλοτήτων και καταστροφή των κυψελιδικών διαφραγμάτων. Στη χρόνια βρογχίτιδα ο ερεθισμός των βρογχικών αεραγωγών οδηγεί σε αύξηση της αναλογίας των βλεννοεκκριτικών κυττάρων στο επιθήλιο των αεροφόρων οδών, με αποτέλεσμα την αυξημένη έκκριση τραχειοβρογχικής βλέννας, ικανής για την εμφάνιση παραγωγικού βήχα διάρκειας τουλάχιστον τριών μηνών το χρόνο (Society 1995).

Οι σύνθετες χρόνιες παθήσεις, όπως η ΧΑΠ, προκαλούνται από πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στους περιβαλλοντικούς παράγοντες και τη γενετική ευαισθησία του ατόμου. Κύρια αιτία της ΧΑΠ αποτελεί το χρόνιο κάπνισμα τσιγάρου, καθώς και η παρατεταμένη έκθεση σε τοξικούς ατμοσφαιρικούς ρύπους όπως η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα. Επιπλέον, τα γονίδια της α_1 -αντιθρυψίνης με ελαττωματική αντιπρωτεολυτική δράση, της α_1 -αντιχυμοθρυψίνης, της α_2 -μακροσφαιρίνης, της πρωτεΐνης δέσμευσης της βιταμίνης D και των αντιγόνων ομάδων αίματος, έχουν επίσης συσχετιστεί με την εκδήλωση της ΧΑΠ (Sandford και συν. 1997).

Η φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στη παθογένεια της ΧΑΠ (Barnes 2000). Οι ιστολογικές μελέτες αναφέρουν φλεγμονώδη διήθηση του περιβρογχικού χώρου από μακροφάγα και T-λεμφοκύτταρα, κυρίως CD8+ κυτταροτοξικά T-κύτταρα. Τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα μεταναστεύουν στο βρογχοκυψελιδικό χώρο και ο αριθμός τους αυξάνεται στα βρογχοκυψελιδικά υγρά και στις αποχρέμψεις (Pesci και συν. 1998). Τα υγρά αυτά περιέχουν επίσης αυξημένα επίπεδα μεσολαβητών της φλεγμονής, όπως το λευκοτριένιο B₄, ο ογκονεκρωτικός παράγοντας (TNF)- α και η ιντερλευκίνη (IL)-8 (Barnes 2000). Η έκκριση αυτών των μεσολαβητών οδηγεί στη συκέντρωση φαγοκυττάρων και τη σύνθεση πρωτεολυτικών ενζύμων, όπως η ελαστάση και οι μεταλλοπρωτεϊνάσες. Σε φυσιολογικές συνθήκες, η απελευθέρωση αντιπρωτεϊνών εξουδετερώνει τη δράση των πρωτεολυτικών ενζύμων. Στους καπνιστές όμως, η σύνθεση αντιπρωτεϊνών δεν είναι επαρκής, με αποτέλεσμα τα πρωτεολυτικά ένζυμα να αποδομούν την ελαστίνη και το κολλαγόνο του πνευμονικού παρεγχύματος, οδηγώντας στο εμφύσημα. Τέλος, οι φλεγμονώδεις κυτοκίνες και τα ένζυμα ενεργοποιούν τα βλεννοεκκριτικά κύτταρα για παραγωγή βλέννας, ενώ τα κυτταροτοξικά T-κύτταρα επάγουν απόπτωση και ασκούν διάφορες κυτταροτοξικές δράσεις στα επιθηλιακά κυψελιδικά κύτταρα.

Σημαντικό στοιχείο στην εξέλιξη της ΧΑΠ φαίνεται ότι αποτελούν οι περιοδικές εξάρσεις που γίνονται εμφανείς με βήχα, αυξημένη παραγωγή αποχρέμσεων και δύσπνοια. Η συχνότητα

the frequency of aspiration is elevated in patients who have invasive medical devices, such as endotracheal tubes (Huxley et al. 1978, Kollef 1999). After aspiration, bacteria adhere to the bronchial or alveolar mucosal surfaces, and the subsequent signal transduction to the epithelial cells occurs either via the adhesion receptors (Svanborg et al. 1996) or through the release of soluble, biologically active molecules, such as lipopolysaccharides, which initiate the process of infection.

COPD

COPD is characterized by progressive and partially reversible loss of airflow as a result of chronic bronchitis and/or emphysema (Ingram 1994). Chronic bronchitis is characterized by destruction of small airways, whereas emphysema is associated with distention of air spaces and destruction of the alveolar septa. In chronic bronchitis, the irritation of the bronchial airways leads to an increase in the proportion of mucus-secreting cells within the airway mucosal epithelium, which results in excessive tracheobronchial mucous secretion, sufficient to cause cough with expectoration for at least three months of the year (Society 1995).

Complex chronic diseases, such as COPD, are caused by complicated interactions between environmental and genetic factors. The major cause of COPD is prolonged cigarette smoking, as well as chronic exposure to toxic atmospheric pollutants, such as exposure to secondhand smoke. Moreover, genes for α_1 -antitrypsin with deficient antiproteolytic function, α_1 -antichymotrypsin, α_2 -macroglobulin, vitamin D-binding protein and blood group antigens, have also been associated with the development of COPD (Sandford et al. 1997).

Inflammation holds a significant role in the pathogenesis of COPD (Barnes 2000). Histological studies have revealed an inflammatory infiltrate of the peribronchial space with macrophages and T-lymphocytes, mostly CD8+ cytotoxic T-cells. Macrophages and polymorphonuclear neutrophils migrate into the bronchoalveolar space and their numbers are increased in bronchoalveolar fluids and sputum (Pesci et al. 1998). These fluids contain high levels of inflammatory mediators such as leukotriene B₄, tumor necrosis factor (TNF)- α , and interleukin (IL)-8 (Barnes 2000). The release of these mediators leads to recruitment of phagocytes and production of proteolytic enzymes such as elastase and matrix metalloproteinases. Under normal conditions, antiproteases are released to counteract the effect of proteolytic enzymes. In smokers, antiproteases are not released in abundance and as a result proteolytic enzymes can break down the elastin and collagen of the lung parenchyma, leading to emphysema. Finally, the inflammatory cytokines and enzymes stimulate mucus-secreting cells to release mucin, while cytotoxic T-cells induce apoptosis and other cytotoxic effects in alveolar epithelial cells.

An important element in the progression of COPD seems to be periodic exacerbation, which is depicted by cough, increased sputum production, and dysp-

των εξάρσεων διαφοροποιείται μεταξύ των ασθενών και οδηγεί στη θνησιμότητα σε ορισμένες περιπτώσεις. Κάποια περιστατικά ΧΑΠ σχετίζονται με ιογενή λοίμωξη, αλλά η πλειονότητα συνδέεται με βακτηριακές λοιμώξεις από *S. pneumoniae*, *H. influenzae* και *Moraxella catarrhalis* (Murphy και Sethi 1992, Sethi και συν. 2000). Κατά τη διάρκεια των περιοδικών εξάρσεων, παρατηρούνται αυξημένα επίπεδα χημειοτακτικής μονοκυτταρικής πρωτεΐνης-1 (συγκέντρωση μονοκύτταρων και μακροφάγων), TNF-α (πολυδιάστατη προφλεγμονώδης δράση), IL-6 (διέγερση δραστηριότητας και πολλαπλασιασμού Β- και Τ-κυττάρων) και IL-8 (συγκέντρωση ουδετερόφιλων) στις αποχρέμψεις (Bhowmik και συν. 2000, Sethi και συν. 2000). Συνεπώς, οι κυτοκίνες και οι μεσολαβητές της φλεγμονής οδηγούν στη συγκέντρωση μακροφάγων και ουδετερόφιλων σε περιφερικές αεροφόρους οδούς και ενεργοποιούν φλεγμονώδεις διαδικασίες που περιλαμβάνουν την παραγωγή πρωτεολυτικών ενζύμων και τοξικών ελεύθερων ριζών οξυγόνου από το πνευμονικό παρέγχυμα, προκαλώντας ιστική καταστροφή και κατόπιν εμφύσημα. Επιπλέον, οι IL-6 και IL-8 απελευθερώνονται από τα αναπνευστικά επιθηλιακά κύτταρα μετά από λοίμωξη από παθογόνα όπως τα *S. pneumoniae* και *H. influenzae* (Hedges και συν. 1995, Hakansson και συν. 1996, Khair και συν. 1996).

Παθογένεια και παράγοντες επικινδυνότητας των πνευμονικών νοσημάτων

Ο πνεύμονας αποτελείται από αναρίθμητες μονάδες που σχηματίζονται από προοδευτικές διακλαδώσεις των αεραγωγών. Κάθε τελική αναπνευστική μονάδα καλύπτεται από επιθηλιακά κύτταρα που βρίσκονται σε άμεση επαφή με τα τριχοειδή, ώστε να επιτρέπεται η ανταλλαγή των αερίων. Σε υγιή άτομα, το κατώτερο αναπνευστικό είναι στείρο μικροβίων, παρά το γεγονός ότι οι εκκρίσεις των ανώτερων αεραγωγών είναι επιμολυσμένες με μικρόβια από τη στοματική ή τη ρινική κοιλότητα (Laurenzi και συν. 1961, Cabello και συν. 1997). Η λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού πραγματοποιείται με τέσσερις πιθανούς τρόπους: εισρόφηση στοματοφαρυγγικού περιεχομένου, εισπνοή μολυσματικών αερολυμάτων, επέκταση λοίμωξης από παρακείμενες θέσεις και αιματογενής διασπορά εξωπνευμονικών λοιμώξεων (Fiddian-Green και Baker 1991). Η εισρόφηση στοματοφαρυγγικού περιεχομένου φαίνεται ότι είναι η πιο συχνή οδός μόλυνσης, καθώς η αποίκιση παθογόνων στις επιφάνειες του στόματος και του φαρυγγικού βλεννογόνου πριν από την εισρόφηση είναι συνηθισμένο φαινόμενο (Bonten και συν. 1994).

Η εισρόφηση στοματοφαρυγγικού περιεχομένου είναι αρκετά συχνή, ακόμα και σε υγιή άτομα. Περισσότερο από το 50% του υγιούς πληθυσμού εισροφά στοματοφαρυγγικές εκκρίσεις στη διάρκεια του ύπνου. Ωστόσο, η εισρόφηση παρατηρείται συχνότερα σε καταστάσεις μειωμένης συνείδησης, που περιλαμβάνουν τον αλκοολισμό, τη χρήση ναρκωτικών, την επιληψία, τις χρόνιες διαταραχές κατάποσης και τις μηχανικές παρεμβάσεις (Megran και Chow 1986, Elpern και συν. 1994). Τα άτομα των ομάδων αυτών εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά μικροβιακής πνευμονίας σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (Finegold 1991).

Ο πνεύμονας προστατεύεται από την εισρόφηση με μηχανισμούς του νευρικού συστήματος που έχουν τον έλεγχο του συντονισμού της κατάποσης και της αναπνοής. Η νευρολογική έρευνα έδειξε ότι ο συγχρονισμός της αναπνοής και της κατάπο-

nea. The frequency of deterioration differs among the population and leads to mortality in certain instances. Some COPD cases are related to viral infection, but the majority are associated with bacterial infection by *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, and *Moraxella catarrhalis* (Murphy and Sethi 1992, Sethi et al. 2000). During periodic exacerbations, elevated levels of monocyte chemoattractant protein-1 (monocyte and macrophage recruitment), TNF-α (multifactorial proinflammatory activity), IL-6 (stimulation of B-cell and T-cell activation and proliferation), and IL-8 (neutrophil recruitment) are observed in the sputum (Bhowmik et al. 2000, Sethi et al. 2000). Therefore, cytokines and inflammatory mediators lead to the recruitment of macrophages and neutrophils in peripheral airways and activate inflammatory processes, which include the production of proteolytic enzymes and toxic oxygen radicals from lung parenchyma that cause tissue breakdown and subsequent emphysema. Moreover, IL-6 and IL-8 are released from respiratory epithelial cells following infection by pathogens such as *S. pneumoniae* and *H. influenzae* (Hedges et al. 1995, Hakansson et al. 1996, Khair et al. 1996).

Pathogenesis and risk factors for respiratory diseases

The lung is composed of numerous units, formed by the progressive branching of the airways. Each terminal respiratory unit is lined by epithelial cells in close proximity to the capillaries, which permits the exchange of gases. In healthy individuals, the lower respiratory airways are sterile, despite the fact that the secretions of the upper airways are contaminated with microorganisms seeded from the oral and nasal surfaces (Laurenzi et al. 1961, Cabello et al. 1997). Infection of the lower respiratory tract is accomplished by four possible routes: aspiration of oropharyngeal contents, inhalation of infectious aerosols, spread of infection from contiguous sites, and hematogenous spread from extrapulmonary sites of infection (Fiddian-Green and Baker 1991). Aspiration of oropharyngeal contents seems to be the more usual route of infection because colonization of pathogens on the surfaces of the oral cavity and on the pharyngeal mucosa before aspiration is a common phenomenon (Bonten et al. 1994).

Aspiration of oropharyngeal contents is frequent, even in healthy individuals. More than 50% of healthy individuals aspirate oropharyngeal secretions during sleep. However, aspiration occurs more frequently in situations of impaired consciousness, including alcoholism, addiction to drugs, epilepsy, and chronic swallowing disorders or mechanical interventions (Megran and Chow 1986, Elpern et al. 1994). Individuals in these groups tend to have a greater incidence of bacterial pneumonia compared with the rest of the population (Finegold 1991).

The lung is protected from aspiration by mechanisms of the neurological system, which tend to synchronize swallowing and breathing. Neurological research has revealed that the timing of respiration and

σης δεν είναι τυχαίος. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει την ύπαρξη ενός υποκείμενου, καλά συντονισμένου μηχανισμού διαχωρισμού αυτών των δύο λειτουργιών, με σκοπό την πρόληψη της εισρόφησης (Broussard και Altsschuler 2000). Ωστόσο, σε ορισμένες νευρολογικές καταστάσεις όπως είναι το εγκεφαλικό επεισόδιο ή η νόσος Parkinson, η κατάποση διαταράσσεται συχνά. Επιπλέον, σοβαρές καταστάσεις παρατηρούνται σε περιπτώσεις ηλικιωμένων που αδυνατούν να διατραφούν μόνοι και η τροφή εισάγεται στο στόμα τους σε απρόσμενες στιγμές. Η εισρόφηση αποτελεί ένα ιδιαίτερο θέμα στις μειονεκτικές νευρολογικές καταστάσεις και τέτοια περιστατικά απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση όσον αφορά στην παθογένεια της πνευμονίας.

Η στειρότητα του κατώτερου αναπνευστικού επιτυγχάνεται με το αντανακλαστικό του βήχα, τις τραχειοβρογχικές εκκρίσεις, τη μεταφορά εισπνεόμενων μικροβίων και σωματιδίων από το κατώτερο αναπνευστικό στο στοματοφάρυγγα με την κυματοειδή κίνηση του κροσσώτου επιθηλίου και άλλους παράγοντες της ανοσολογικής άμυνας (Donowitz και Mandell 2000). Η ικανότητα του πνεύμονα να απομακρύνει ανεπιθύμητο υλικό αναφέρεται ως πνευμονική κάθαρση και έχει ιδιαίτερη βαρύτητα για την προστασία του πνεύμονα από τις λοιμώξεις.

Η πνευμονική κάθαρση εξαρτάται πρωτίστως από το διάφραγμα και από τη συντονισμένη συμμετοχή του υπεζωκότα. Ακόμη και οι μικρότερες διακλαδώσεις των αεροφόρων οδών έχουν την ικανότητα να ωθούνται προς τα πίσω, έτσι ώστε ολόκληρο το όργανο συμμετέχει στη διαδικασία (Burrows και συν. 1988, Burrows 1990, Thurlbeck 1990, Fagon 1996). Στη χρόνια πνευμονική νόσο η φθορά παρατηρείται στις μεγάλες αεροφόρους οδούς, στους μικρούς αεραγωγούς και στις κυψελίδες. Η καταστροφή αυτή σχετίζεται κυρίως με το κάπνισμα, αν και το κάπνισμα δεν προκαλεί πάντα την ίδια μορφή βλάβης. Η παγίδευση αέρα στις κυψελίδες (εμφύσημα) είναι αποτέλεσμα μη αναστρέψιμης βλάβης όπου οι κυψελίδες διογκώνονται σταδιακά και χάνουν την ικανότητα πλήρους εκκένωσης του περιεχομένου τους, με αποτέλεσμα τον υψηλό υπολειμματικό όγκο μετά την εκπνοή. Σε βλάβη των μεγαλύτερων αεραγωγών που σχετίζεται με το κάπνισμα, παρατηρείται απώλεια της κινητικότητας των κροσσών, που θεωρείται ιδιαίτερα σημαντική για την πνευμονική κάθαρση. Στην περίπτωση αυτή, ο ασθενής εμφανίζει χρόνια βρογχίτιδα με έντονες αποχρέμψεις τις πρωινές ώρες. Οι ασθενείς εκδηλώνουν συνήθως κλινικά συμπτώματα και των δύο τύπων πνευμονικής βλάβης. Η χρόνια βρογχίτιδα και το εμφύσημα, ή στοιχεία και των δύο νόσων σχηματίζουν ένα κλινικό φάσμα που αναφέρεται ως ΧΑΠ. Οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για πνευμονική λοίμωξη, αφού παρακωλύεται ο μηχανισμός πνευμονικής κάθαρσης (Burrows και συν. 1988, Fagon 1996). Το κάπνισμα προκαλεί οξύτερες επιπτώσεις που αυξάνουν τον κίνδυνο πνευμονικής λοίμωξης. Η πιο σημαντική παρενέργεια του καπνίσματος στην ΧΑΠ είναι η καταστολή του βήχα, στον οποίο στηρίζεται η πνευμονική κάθαρση (Mullen και συν. 1986).

Οι ανοσολογικοί μηχανισμοί (κυτταροεξαρτώμενη ανοσολογική απάντηση, χυμική ανοσολογική απάντηση) και άλλοι αμυντικοί παράγοντες που περιέχονται σε ορισμένες εκκρίσεις, όπως οι πρωτεΐνες (φιμπρονεκτίνη), το συμπλήρωμα και οι ανοσοσφαιρίνες, παίζουν επίσης ζωτικό ρόλο στην άμυνα του αναπνευστικού συστήματος. Επιπλέον, οι πνεύμονες είναι εφοδιασμένοι με ένα πλούσιο δίκτυο φαγοκυττάρων με σκοπό την απομάκρυνση των παθογόνων μικροοργανισμών.

swallowing is nonrandom. This finding implies the existence of a finely tuned underlying mechanism to keep these two functions separated to avoid aspiration (Broussard and Altsschuler 2000). However, in certain neurological conditions, such as ischemic stroke or Parkinson disease, swallowing is often disordered. Moreover, serious situations occur in cases of the elderly who are unable to feed themselves when food is placed into their mouth at unexpected times. Aspiration is a special issue in compromised neurological situations and such cases demand further research concerning the pathogenesis of pneumonia.

Sterility of the lower respiratory tract is maintained with intact cough reflexes, tracheobronchial secretions, transport of inhaled microorganisms and material from the lower respiratory tract to the oropharyngeal region by the movement of the ciliated epithelium, and other immune defense factors (Donowitz and Mandell 2000). The ability of the lung to remove unwanted material is referred to as lung clearance and is of major importance for the protection of the lung from infection.

Lung clearance depends in the first place on the diaphragm and the synchronized compliance of the pleura. Even the smaller branches of the lung airways have the ability to spring back, so that the whole organ participates in the process (Burrows et al. 1988, Burrows et al. 1990, Thurlbeck 1990, Fagon 1996). In chronic lung disease, damage is observed in large air tubes, small airways, and alveoli. This form of damage is primarily related to cigarette smoking, even though smoking does not always provoke the same type of destruction. Air trapping in alveoli (emphysema) is the result of irreversible damage, during which alveoli are progressively enlarged and lose the capacity to fully discharge their contents, resulting in high residual volume after expiration. Where smoking-related damage occurs in larger airways, loss of waving cilia action is observed, which seems to be of great importance for lung clearance. In these cases, patients exhibit chronic bronchitis, with high-level production of sputum in the morning. Usually patients exhibit clinical features of both types of lung damage. Chronic bronchitis and emphysema, or elements of each, make up a clinical spectrum that is referred to as COPD. Patients with COPD are at high risk for respiratory infection as a result of obstruction of the lung clearance mechanism (Burrows et al. 1988, Fagon 1996). Cigarette smoking provokes more acute effects, which increase the risk of lung infection. The most important adverse effect of smoking on COPD is cough suppression, upon which lung clearance depends (Mullen et al. 1986).

The immunological mechanisms (cell-mediated immune response, humoral immune response) and other defense factors found in certain secretions, including proteins (fibronectin), complement, and immunoglobins, also play a vital role in the defense of the respiratory system. In addition, a rich network of phagocytes is present in the lungs to remove pathogenic microorganisms.

Πιθανοί μηχανισμοί δράσης των στοματικών μικροβίων στην παθογένεση των αναπνευστικών νόσων

Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για περιγράψουν τον τρόπο συμμετοχής των μικροβίων του στόματος στην παθογένεση της αναπνευστικής λοίμωξης: (α) παθογόνα μικρόβια όπως τα *Porphyromonas gingivalis* και *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* μπορεί να εισροφηθούν στους πνεύμονες και να προκαλέσουν λοίμωξη, (β) ένζυμα που σχετίζονται με την περιοδοντική νόσο μπορούν να τροποποιήσουν το βλεννογόνο και να προάγουν την προσκόλληση και αποίκιση των αναπνευστικών παθογόνων μικροβίων, (γ) ένζυμα που σχετίζονται με την περιοδοντίτιδα μπορούν να καταστρέψουν τον επίκτητο σιαλικό υμένα, διευκολύνοντας την προσκόλληση των αναπνευστικών παθογόνων στα επιθηλιακά κύτταρα και (δ) κυτοκίνες του περιοδοντίου μπορούν να διευκολύνουν τη λοίμωξη του αναπνευστικού επιθηλίου από παθογόνα αναπνευστικά μικρόβια.

Εισρόφηση παθογόνων βακτηρίων

Η εισρόφηση του περιεχόμενου της στοματικής κοιλότητας αποτελεί την ισχυρότερη συσχέτιση ανάμεσα στις περιοδοντικές νόσους και στις αναπνευστικές λοιμώξεις. Το μικροβιακό φορτίο του σάλιου διαφέρει ανάμεσα στα άτομα, ενώ η παρουσία υψηλών ποσοστών διαφόρων μικροβιακών ειδών γεννά υποψίες για άμεση μικροβιακή μεταφορά στις αεροφόρους οδούς. Σε μελέτη του 1968, οι Potter και συν. παρατήρησαν την παρουσία μολυσμένων δοντιών σε ποσοστό 25% των ασθενών με πιθανή αναπνευστική πάθηση, ενώ σε πληθυσμό υγιών μαρτύρων το αντίστοιχο ποσοστό ήταν 7,5%.

Στη στοματική κοιλότητα τα μικρόβια μεταφέρονται από τους οδοντικούς βιοϋμένες στο σάλιο, το οποίο κατόπιν εισροφάται στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα προκαλώντας πνευμονία. Σοβαρές αναερόβιες αναπνευστικές νόσοι αναπτύσσονται από εισρόφηση στοματικών μικροβίων, ιδιαίτερα σε ασθενείς με περιοδοντική νόσο (Schreiner 1979, Donowitz και Mandell 2000, Finegold 1991). Ερευνητές έχουν υπολογίσει ότι το 30-40% των περιστατικών πνευμονίας από εισρόφηση, νεκρωτικής πνευμονίας και πνευμονικών αποστημάτων σχετίζονται με αναερόβια μικρόβια (Brook και Frazier 1993). Ένα ευρύ φάσμα αναερόβιων βακτηρίων έχει απομονωθεί από πνευμονικό υγρό σε περιπτώσεις με αναπνευστική λοίμωξη, που περιλαμβάνουν τα *P. gingivalis*, *Campylobacter gracilis*, *Bacteroides oralis*, *Bacteroides buccae*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium necrophorum*, *A. actinomycetemcomitans*, και είδη *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, και *Actinomyces* (Joshi και συν. 1991, Zijlstra και συν. 1992, Lorenz και Weiss 1994, Morris και Sewell 1994, Yuan και συν. 1994, Chen και συν. 1995). Τα περισσότερα από τα μικροβιακά αυτά είδη εμπλέκονται επίσης και στην παθογένεση των περιοδοντικών νοσημάτων (Slots και Rams 1992, Moore και Moore 1994), ενώ ο *Streptococcus viridans*, ο οποίος δε σχετίζεται με την περιοδοντική νόσο, εμπλέκεται στην εμφάνιση και/ή στην εξέλιξη της πνευμονίας (Mahomed et al. 1992, Marrie 1993, Shinzato και Saito 1994). Οι Torres και συν. (1996) ανέφεραν ότι ο *S. viridans* ήταν ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας για την ανάπτυξη πνευμονίας στο 4% των ασθενών με ΧΑΠ. Στα περιστατικά αυτά, έχει παρατηρηθεί μικροβιακή αποίκιση των ανώτερων αεροφόρων οδών από μη περιοπαθογόνα μικρόβια, όπως οι στρεπτόκοκκοι Ωστόσο, αναερόβια μικρόβια στοματι-

Possible mechanisms of oral bacterial action in the pathogenesis of respiratory diseases

Several mechanisms can be proposed to describe the way that oral bacteria participate in the pathogenesis of respiratory infection: (a) pathogenic bacteria, such as *Porphyromonas gingivalis* and *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, can be aspirated into the lungs and cause infection; (b) enzymes related to periodontal disease can modify the mucosal surfaces and therefore promote the adherence and colonization of pulmonary pathogenic bacteria; (c) enzymes associated with periodontitis can damage the acquired sialic pellicle, resulting in easier adherence of respiratory pathogens to epithelial cells; and (d) cytokines derived from the periodontal tissues can facilitate infection of the respiratory epithelium from pulmonary pathogenic bacteria.

Aspiration of pathogenic bacteria

The aspiration of the content of the oral cavity represents the strongest association between periodontal diseases and pulmonary infections. The bacterial load of saliva differs among patients, and the presence of high levels of several microbial species has generated serious consideration of direct bacterial transmission to the pulmonary tract. In a 1968 study, Potter et al. observed the presence of contaminated teeth in 25% of patients with possible respiratory disease, whereas in a population of healthy controls, the respective percentage was 7.5%.

Inside the oral cavity, bacteria are transferred from the dental biofilms to saliva, which is then aspirated into the lower pulmonary system, causing pneumonia. Serious anaerobic respiratory diseases are initiated by aspiration of oral bacteria, primarily in patients with periodontal disease (Schreiner 1979, Donowitz and Mandell 2000, Finegold 1991). Researchers have estimated that 30 to 40% of aspiration pneumonia, necrotizing pneumonia, and pulmonary abscesses cases are related to anaerobic bacteria (Brook and Frazier 1993). A wide spectrum of anaerobic bacteria has been isolated from the pulmonary fluid in cases of respiratory disease, including *P. gingivalis*, *Campylobacter gracilis*, *Bacteroides oralis*, *Bacteroides buccae*, *Eikenella corrodens*, *Fusobacterium nucleatum*, *Fusobacterium necrophorum*, *A. actinomycetemcomitans*, and *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, and *Actinomyces* species (Joshi et al. 1991, Zijlstra et al. 1992, Lorenz and Weiss 1994, Morris and Sewell 1994, Yuan et al. 1994, Chen et al. 1995). Most of these species are also implicated in the pathogenesis of periodontal diseases (Slots and Rams 1992, Moore and Moore 1994), whereas *Streptococcus viridans*, which is not considered to be relevant to periodontal disease, is involved in the initiation and/or progression of pneumonia (Mahomed et al. 1992, Marrie 1993, Shinzato and Saito 1994). Torres et al. (1996) reported that *S. viridans* was the main causative factor of pneumonia in 4% of patients with COPD. In these cases, bacterial colonization of the upper respiratory tract from nonperiodontal pathogens, such as Streptococci, has been observed. However, an-

κής προέλευσης έχουν απομονωθεί από το 17% των ασθενών με ΧΑΠ, με ειδική τεχνική αναρρόφησης μέσω της τραχείας, για να μην επιμολυνθούν τα δείγματα από στοματοφαρυγγικές εκκρίσεις (Haas και συν. 1977). Σε μελέτες με πειραματόζωα διαπιστώθηκε φλεγμονώδης διεργασία σε πνεύμονες ινδικών χοιριδίων μετά από ενοφθαλμισμό αναερόβιων στοματικών μικροβίων, όπως ο *P. gingivalis* (Nelson και συν. 1986). Επίσης, παρατηρήθηκε θετική συσχέτιση μεταξύ συστηματικής ανοσολογικής απόκρισης σε περιοπαθογόνα είδη *Prevotella* και νοσοκομειακής πνευμονίας σχετιζόμενης με μηχανική αναπνευστική υποστήριξη (Bonten και συν. 1996, Grollier και συν. 1996).

Η κατάσταση περιπλέκεται στις περιπτώσεις νοσοκομειακών και/ή κληνίων ασθενών σε ΜΕΘ. Συνήθως, οι ασθενείς αυτοί έχουν φτωχή ή και ανύπαρκτη στοματική υγιεινή, γεγονός που οδηγεί όχι μόνο στην αύξηση της μάζας, αλλά και της πολυπλοκότητας των οδοντικών μικροβιακών βιοϋμένων. Η πολυπλοκότητα αυτή μπορεί να προάγει αλληλεπιδράσεις μεταξύ εγχώριων περιοδοντικών μικροβίων και αναπνευστικών παθογόνων που περιλαμβάνουν το *P. aeruginosa* και εντερικούς βάκιλλους (Komiyama και συν. 1987). Έτσι, οι διαμικροβιακές αλληλεπιδράσεις μπορεί τελικά να οδηγήσουν στην αποίκιση των οδοντικών βιοϋμένων από αναπνευστικά παθογόνα. Οι οδοντικοί βιοϋμένες θεωρούνται ότι αποτελούν μία σημαντική παρακαταθήκη αναπνευστικών παθογόνων, που διαχετεύονται στο σάλιο και οδηγούν σε πνευμονική λοίμωξη μετά από πιθανή εισρόφιση.

Αρκετές μελέτες συσχέτισης έχουν διερευνήσει τις επιδράσεις της περιοδοντικής νόσου και της φτωχής στοματικής υγιεινής στις αναπνευστικές νόσους (Πίνακας 1). Οι Scannapieco και συν. (1992) ανίχνευσαν αναπνευστικά παθογόνα στο 65% των ασθενών σε ΜΕΘ και στο 16% των υγιών μαρτύρων που εξετάστηκαν σε οδοντιατρείο. Σε άλλη μελέτη, ο σχετικός κίνδυνος για εκδήλωση πνευμονίας σε ασθενείς ΜΕΘ αυξήθηκε 9,6 φορές όταν διαπιστώθηκε αποίκιση των οδοντικών βιοϋμένων από αναπνευστικά παθογόνα τις 5 πρώτες ημέρες της περίθαλψης και τα παθογόνα που προκάλεσαν πνευμονία είχαν προηγουμένως απομονωθεί από τους οδοντικούς βιοϋμένες (Fourrier et al. 1998).

Σημαντικά ευρήματα προκύπτουν από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε οίκους ευγηρίας ή σε άλλους χώρους διαμονής ηλικιωμένων. Σε μελέτη συσχέτισης διαπιστώθηκε ότι το 27% των ενόδοντων νοσηλεύομενων ασθενών και το 19% των ενόδοντων μόνιμων τροφίμων εμφάνισαν πνευμονία, ενώ μόνο το 5% των νωδών ασθενών εμφάνισε την ίδια νόσο (Terpenning και συν. 1993). Ο αυξημένος κίνδυνος για αναπνευστικές νόσους σε ενόδοντες τροφίμους οίκων ευγηρίας επιβεβαιώθηκε και από άλλη ερευνητική ομάδα (Mojon και συν. 1997) ενώ έχουν διατυπωθεί και συσχετίσεις μεταξύ πνευμονίας, δείκτη τερηδόνας και συχνότητας βουρτσίσματος των δοντιών (Langmore και συν. 1998). Επιπλέον, η παρουσία υψηλών ποσοστών Gram-αρνητικών και αναπνευστικών παθογόνων μικροβίων στους οδοντικούς βιοϋμένες ηλικιωμένων ενοίκων που ζουν σε οίκους ευγηρίας σε σχέση με αντίστοιχα άτομα της ίδιας ηλικίας που ζουν μόνοι, υποδεικνύουν τη σχέση των οδοντικών μικροβιακών βιοϋμένων με τις αναπνευστικές παθήσεις (Preston και συν. 1999, Russell και συν. 1999). Αυξημένος κίνδυνος για πνευμονία διαπιστώθηκε σε ενόδοντες ασθενείς που παρουσίαζαν ταυτόχρονα τερηδονικές βλάβες, το περιοπαθογόνο *P. gingivalis* στους οδοντικούς μικροβιακούς βιοϋμένες και το αναπνευστικό παθογόνο *S. aureus* στο

aerobic bacteria originating from the oral cavity have been isolated from 17% of COPD patients by using a suction technique through the trachea to avoid sample contamination from the oral and pharyngeal secretions (Haas et al. 1977). In animal experiments, pulmonary inflammation has been reported in guinea pigs after transfer of oral bacteria, such as *P. gingivalis* (Nelson et al. 1986). In addition, a positive association was observed between the systemic immunological response against *Prevotella* periopathogenic species and the nosocomial pneumonia related to mechanical respiratory support (Bonten et al. 1996, Grollier et al. 1996).

The situation becomes more complicated in cases of nosocomial and/or bedbound patients in ICU. Usually, these patients have poor or even no oral hygiene, which leads to an increase in not only the amount, but also the complexity of microbial dental biofilms. This complexity may promote interactions between indigenous periodontal bacteria and respiratory pathogens, including *P. aeruginosa* and enteric bacilli (Komiyama et al. 1987). Thus, interbacterial interactions may eventually lead to colonization of dental biofilms by respiratory pathogens. Dental biofilms are considered to be an important reservoir of respiratory pathogens, which are transferred to saliva and can lead to respiratory disease after possible aspiration.

Several correlation studies have investigated the effects of periodontal disease and poor oral health on respiratory conditions (Table 1). Scannapieco et al. (1992) traced respiratory pathogenic bacteria in 65% of patients in ICU and in 16% of healthy controls examined in a dental office. In another study, the relevant risk for the incidence of pneumonia in ICU patients was increased 9.6-fold when colonization of dental biofilms by respiratory pathogens was observed during the first 5 days of hospitalization and pathogens causing pneumonia had been previously isolated from dental biofilms (Fourrier et al. 1998).

Important findings have been derived from studies in nursing homes or other residences for elderly people. A correlation study found that 27% of the dentate inpatients and 19% of the dentate long-term care patients developed pneumonia, whereas the same disease occurred in only 5% of edentulous patients (Terpenning et al. 1993). An increased risk for respiratory disease in dentate inmates was verified by another research group (Mojon et al. 1997), and correlations between pneumonia, decay index, and frequency of tooth brushing have been proposed (Langmore et al. 1998). In addition, the presence of high levels of Gram-negative and respiratory pathogenic bacteria in dental biofilms of elderly patients in nursing homes, compared with matched populations of the same age who live alone, indicates the relationship between dental microbial biofilms and respiratory diseases (Preston et al. 1999, Russell et al. 1999). An increased risk for pneumonia in dentate patients with dental decay, isolation of the periodontal pathogen *P. gingivalis* from the dental microbial biofilms, and presence of the respiratory pathogen *S. aureus* in saliva was also

Πίνακας 1. Επιδημιολογική συσχέτιση μεταξύ περιοδοντικών παραμέτρων και αναπνευστικών νόσων

Δημοσίευση	Πληθυσμός μελέτης	Περιοδοντική εκτίμηση	Επίπτωση	Αποτελέσματα
Scannapieco και συν. 1992	34 ασθενείς ΜΕΘ 25 μάρτυρες	Μικροβιολογική καλλιέργεια, PI	Αναπνευστικά παθογόνα	Αναπνευστικά παθογόνα στο 65% ασθενών ΜΕΘ και 16% μαρτύρων
Terpenning και συν. 1993	134 γηριατρικοί ασθενείς	Περιοδοντική νόσος, τερηδόνα, ξηροστομία	Πνευμονία από εισρόφιση	Πνευμονία στο 27% ενόδοντων ασθενών, 19% ενόδοντων μόνιμων τροφίμων, και 5% νοδών ασθενών
Mojon και συν. 1997	302 μόνιμοι τρόφιμοι	CPITN, PI, τερηδόνα	Αναπνευστική λοίμωξη	Οι ενόδοντες είχαν υψηλότερο κίνδυνο για αναπνευστική λοίμωξη (RR = 1,7)
Fourrier και συν. 1998	57 ασθενείς ΜΕΘ	PI, τερηδόνα, μικροβιολογική καλλιέργεια	Νοσοκομειακή πνευμονία	Αποίκιση οδοντικών βιοϋμένων σχετίστηκε με νοσοκομειακή πνευμονία (RR = 9,6)
Hayes και συν. 1998	261 με ΧΑΠ 1.118 χωρίς ΧΑΠ	Απώλεια οστού, PI, τρυγία, τερηδόνα	ΧΑΠ	Άτομα με τη χειρότερη απώλεια οστού είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για ΧΑΠ (OR = 1,8)
Langmore και συν. 1998	189 γηριατρικοί ασθενείς	Περιοδοντική νόσος, τερηδόνα, PI	Πνευμονία	Η εξάρτηση για στοματική φροντίδα συσχετίστηκε με πνευμονία (RR = 2,8)
Scannapieco και συν. 1998	77 με ΧΑΠ 23.731 χωρίς ΧΑΠ	OHI, PI	ΧΑΠ	Άτομα με τη μέγιστη τιμή OHI είχαν υψηλότερο κίνδυνο για ΧΑΠ (OR = 4,5)
Preston και συν. 1999	28 γηριατρικοί ασθενείς ΜΕΘ	Μικροβιολογική καλλιέργεια	Αναπνευστική ή καρδιακή νόσος	Ενδοστοματικοί Gram-αρνητικοί βάκτιλοι παρόντες στο 43% των ασθενών
Russell και συν. 1999	28 τρόφιμοι 30 μάρτυρες	Μικροβιολογική καλλιέργεια, PI	Ιστορικό αναπνευστικής νόσου	Αναπνευστικά παθογόνα παρόντα στο 14% των τροφίμων και στο 0% των μαρτύρων
Garcia και συν. 2001	279 με ΧΑΠ 833 χωρίς ΧΑΠ	Απώλεια οστού, ΒΘ	ΧΑΠ	Άτομα με τη χειρότερη απώλεια οστού είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για ΧΑΠ (OR = 1,75)
Scannapieco και Ho 2001	810 με ΧΑΠ 12.982 χωρίς ΧΑΠ	ΒΘ, αιμορραγία ούλων, κλινική απώλεια πρόσφυσης	ΧΑΠ	Άτομα με απώλεια πρόσφυσης ≥ 3 mm είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο για ΧΑΠ (OR = 1,45)
Terpenning και συν. 2001	50 με πνευμονία 308 χωρίς πνευμονία	PI, αριθμός δοντιών, μικροβιολογική καλλιέργεια	Πνευμονία από εισρόφιση	Παράγοντες κινδύνου πνευμονίας: <i>S. aureus</i> (OR = 7,4), <i>P. gingivalis</i> (OR = 4,2)

ΒΘ: βάθος θυλάκου, ΜΕΘ: μονάδα εντατικής θεραπείας, ΧΑΠ: χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, CPITN: δείκτης περιοδοντικών θεραπευτικών αναγκών κοινότητας, OHI: δείκτης στοματικής υγιεινής, OR: αναλογία σχετικών πιθανοτήτων, PI: δείκτης πλάκας, RR: σχετικός κίνδυνος.

Table 1. Epidemiological association between periodontal parameters and respiratory diseases

Reference	Study population	Periodontal assessment	Outcome	Results
Scannapieco et al. 1992	34 ICU patients 25 controls	Microbiological culture, PI	Respiratory pathogens	Respiratory pathogens in 65% of ICU patients and 16% of controls
Terpenning et al. 1993	134 geriatric patients	Periodontal disease, decay, xerostomia	Aspiration pneumonia	Pneumonia at 27% of dentate inpatients, 19% of dentate long-term care patients, and 5% of edentulous patients
Mojon et al. 1997	302 long-term care patients	CPITN, PI, decay	Respiratory infection	Dentate subjects had a higher risk for respiratory infection (RR = 1.7)
Fourrier et al. 1998	57 ICU patients	PI, decay, microbiological culture	Nosocomial pneumonia	Dental biofilm colonization was associated with pneumonia (RR = 9.6)
Hayes et al. 1998	261 COPD 1,118 non-COPD	Bone loss, PI, calculus, decay	COPD	Subjects with the worst bone loss had a higher risk for COPD (OR = 1.8)
Langmore et al. 1998	189 geriatric patients	Periodontal disease, decay, PI	Pneumonia	Dependency for oral care was associated with pneumonia (RR = 2.8)
Scannapieco et al. 1998	77 COPD 23,731 non-COPD	OHI, PI	COPD	Subjects with maximum OHI value had a higher risk for COPD (OR = 4.5)
Preston et al. 1999	28 geriatric ICU patients	Microbiological culture	Respiratory or cardiac disease	Intraoral Gram-negative bacilli present in 43% of patients
Russell et al. 1999	28 inmates 30 controls	Microbiological culture, PI	History of respiratory disease	Respiratory pathogens present in 14% of inmates and 0% of controls
Garcia et al. 2001	279 COPD 833 non-COPD	Bone loss, PD	COPD	Subjects with the worst bone loss had a higher risk for COPD (OR = 1.75)
Scannapieco and Ho 2001	810 COPD 12,982 non-COPD	PD, gingival bleeding, clinical attachment loss	COPD	Subjects with attachment loss ≥ 3 mm had a higher risk for COPD (OR = 1.45)
Terpenning et al. 2001	50 with pneumonia 308 without pneumonia	PI, number of teeth, microbiological culture	Aspiration pneumonia	Risk factors for pneumonia: <i>S. aureus</i> (OR = 7.4), <i>P. gingivalis</i> (OR = 4.2)

COPD: chronic obstructive pulmonary disease, CPITN: community periodontal index of treatment needs, ICU: intensive care unit, OHI: oral hygiene index, OR: odds ratio, PD: pocket depth, PI: plaque index, RR: relative risk.

σάλιο (Terpenning και συν. 2001).

Η ανεπαρκής στοματική υγιεινή και η περιοδοντίτιδα συνδέεται και με άλλα αναπνευστικά νοσήματα που περιλαμβάνουν τη ΧΑΠ. Αν και υπάρχουν ελάχιστες εργασίες στη βιβλιογραφία που υποστηρίζουν την πρόταση ότι η περιοδοντική νόσος επηρεάζει την παθοφυσιολογία της ΧΑΠ, μερικές μελέτες υποδεικνύουν τη στατιστική συσχέτιση των δύο νοσημάτων. Προκειμένου να εκτιμηθεί η σχέση αυτή, οι Scannapieco και συν. (1998) ανέλυσαν στοιχεία από την Εθνική Μελέτη Υγείας και Διατροφής των ΗΠΑ (NHANES I). Από το συνολικό δείγμα (23.808), τα 386 άτομα που ανέφεραν κάποιου είδους αναπνευστική πάθηση κατηγοριοποιήθηκαν ως ακολούθως: ΧΑΠ (χρόνια βρογχίτιδα ή εμφύσημα), οξεία αναπνευστική νόσος (γριπώδης συνδρομή, πνευμονία, οξεία βρογχίτιδα) ή κανένα αναπνευστικό νόσημα. Η φτωχή στοματική υγιεινή και το κάπνισμα εμφάνισαν σημαντική συσχέτιση με τα χρόνια αναπνευστικά νοσήματα ενώ οι ασθενείς με φτωχή στοματική υγιεινή παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο για χρόνια αναπνευστικά νοσήματα με αναλογία σχετικών πιθανοτήτων (OR) 4,5 (95% CI 1,06-18,99) συγκριτικά με τα άτομα που εφαρμόζαν ικανοποιητική στοματική υγιεινή.

Οι Hayes και συν. (1998) συμπέραναν επίσης ότι η περιοδοντική νόσος σε πληθυσμό ενήλικων ανδρών που εκτιμήθηκε με ακτινογραφική απώλεια οστού, αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για τη ΧΑΠ. Τρία χρόνια αργότερα, η επέκταση της ίδιας μελέτης αποκάλυψε ότι η άσχημη περιοδοντική κατάσταση στην αρχή της μελέτης ενέχει μεγαλύτερο κίνδυνο για ανάπτυξη ΧΑΠ, ενώ η επιδείνωσή της αυξάνει τον κίνδυνο για ΧΑΠ σε καπνιστές, αλλά όχι σε μη καπνιστές (Garcia και συν. 2001). Με σκοπό να επιβεβαιώσουν αυτά τα αποτελέσματα, οι Scannapieco και Ho (2001) ανέλυσαν δεδομένα από 13.792 άτομα >20 ετών με 6 τουλάχιστον φυσικά δόντια που συμμετείχαν στη μελέτη NHANES III (1988-1994). Ασθενείς με ΧΑΠ εμφάνισαν μεγαλύτερη απώλεια πρόσφυσης σε σχέση με υγιείς μάρτυρες, ενώ ο κίνδυνος για ΧΑΠ ήταν σημαντικά αυξημένος, όταν η μέση απώλεια πρόσφυσης ήταν ≥ 3 mm (OR 1,45 με 95% CI 1,02-2,05). Επίσης, το επίπεδο της πνευμονικής λειτουργίας φάνηκε ότι μειώνεται με την αύξηση της απώλειας πρόσφυσης.

Τα ευρήματα που προκύπτουν από τις μελέτες συσχέτισης προτείνουν ουσιαστικά, ότι η βελτίωση της στοματικής υγιεινής θα μπορούσε να οδηγήσει στη μείωση ή και εξάλειψη των αναπνευστικών παθογόνων μικροβίων με αποτέλεσμα την πρόληψη των πνευμονικών νόσων στις ομάδες υψηλού κινδύνου όπως οι νοσοκομειακοί ασθενείς. Η υπόθεση αυτή διερευνήθηκε από αρκετές παρεμβατικές μελέτες (Πίνακας 2). Σε μια ομάδα 295 παιδιών με χρόνια πνευμονία (172 παιδιά στην πειραματική ομάδα και 123 στην ομάδα ελέγχου), διαπιστώθηκε ότι τα παιδιά που εφαρμόσαν ένα συστηματικό πρόγραμμα καθαρισμού της στοματικής κοιλότητας, εμφάνισαν 1,7 φορές λιγότερες οξείες φάσεις της νόσου, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου που δεν ακολούθησε οδηγίες στοματικής υγιεινής (Kuriakona 1977). Σε προοπτική, τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη, οι DeRiso και συν. (1996) μελέτησαν την επίδραση της στοματοφαρυγγικής απολύμανσης σε ασθενείς ΜΕΘ που δέχτηκαν μηχανική αναπνευστική υποστήριξη μετά από καρδιοχειρουργικές επεμβάσεις. Στην πειραματική ομάδα χρησιμοποιήθηκαν πλύσεις χλωρεξιδίνης 0.12%, δύο φορές ημερησίως. Η τοπική έκθεση στο αντισηπτικό οδήγησε σε 69% μείωση της συχνότητας των αναπνευστικών λοιμώξεων.

described (Terpenning et al. 2001).

Inadequate oral hygiene and periodontitis are also associated with other respiratory diseases, including COPD. Even though only a few publications in the literature support the proposition that periodontal disease affects the pathophysiology of COPD, some studies indicate the statistical correlation between these two diseases. To evaluate this relation, Scannapieco et al. (1998) analyzed data from the National Health and Nutrition Examination Survey I (NHANES I). From the total sample (23,808), 386 individuals reported some kind of respiratory condition and were categorized as follows: COPD (chronic bronchitis or emphysema), acute respiratory disease (influenza, pneumonia, acute bronchitis), or no respiratory disease. Poor oral hygiene and smoking were significantly correlated to chronic respiratory diseases, and patients with poor oral hygiene had an increased risk for chronic respiratory diseases with an odds ratio (OR) of 4.5 (95% CI 1.06-18.99) in comparison with individuals who practiced adequate oral hygiene.

Hayes et al. (1998) also concluded that periodontal disease in an adult male population evaluated by radiographic bone loss represents an independent risk factor for COPD. Three years later, an expansion of the same study revealed that poor periodontal condition at baseline bears greater risk for COPD, and its aggravation increases the risk for COPD in smokers, but not in nonsmokers (Garcia et al. 2001). To verify these results, Scannapieco and Ho (2001) analyzed data from 13,792 people >20 years old with at least 6 teeth present who participated in NHANES III (1988-1994). Patients with COPD had greater attachment loss compared with healthy controls, and the risk for COPD was significantly increased when the mean attachment loss was ≥ 2 mm (OR 1.35, 95% CI 1.07-1.71). In addition, the level of pulmonary function appeared to decrease as attachment loss increased.

The findings from these correlation studies suggest that the improvement of oral hygiene could lead to the reduction and/or elimination of pulmonary pathogenic bacteria, resulting in the prevention of respiratory diseases in high-risk groups, such as hospitalized patients. This hypothesis has been investigated in several intervention studies (Table 2). In a group of 295 children with chronic pneumonia (172 children in the experimental group and 123 in the control group), children who followed a systematic program of oral cavity disinfection showed 1.7 times less acute disease phases, compared with the control group, which was not provided with any specific oral hygiene instructions (Kuriakona 1977). In a prospective, randomized, controlled clinical trial, DeRiso et al. (1996) investigated the effect of oropharyngeal decontamination in ICU patients who received mechanical respiratory support after heart surgery. Mouth rinses of 0.12% chlorhexidine were used twice daily in the experimental group. The topical exposure to the antiseptic agent resulted in a 69% reduction in the frequency of respiratory infections.

Πίνακας 2. Μελέτες επίδρασης της στοματικής φροντίδας στη μείωση του κινδύνου για πνευμονικές νόσους

Δημοσίευση	Ασθενείς	Πληθυσμός (ΣΦ/μάρτυρες)	Στοματική υγιεινή	Επίπτωση	Αποτελέσματα
DeRiso και συν. 1996	ΜΕΘ	173/180	CHX (Δ) 0.12%, 2x/24h	ΝΑΛ	69% λιγότερες ΝΑΛ στην ομάδα ΣΦ (5/173 έναντι 17/180, p <0,05)
Yoneyama και συν. 1996	Ηλικιωμένοι κληήρεις	46	ΕΚΔ 1x/24h, PVI 1%	ΑΛ	Η ΣΦ μπορεί να φανεί χρήσιμη στην πρόληψη ΑΛ
Fourrier και συν. 2000	ΜΕΘ	30/30	CHX (Γ) 0.2%, 3x/24h	ΝΑΛ	Η ΣΦ μπορεί να μειώνει τη συχνότητα ΝΑΛ
Bergmans και συν. 2001	ΜΕΘ	87/61/78	Τοπική αντιμικροβιακή προφύλαξη	Πνευμονία	Τα αντιμικροβιακά μείωσαν τη στοματοφαρυγγική αποίκιση και την πνευμονία
Genuit και συν. 2001	ΜΕΘ	56/39/39	CHX (Δ) 0.12%, 2x/24h	Πνευμονία	Η ΣΦ μείωσε τη συχνότητα πνευμονίας
Yoneyama και συν. 2002	Ηλικιωμένοι κληήρεις	184/182	Βούρτσισμα μετά το γεύμα, ΕΚΔ 1x/εβδομάδα	Πνευμονία	Οι μάρτυρες είχαν αυξημένη πιθανότητα για πνευμονία (RR 1,67 με 95% CI 1,0-2,7)

ΕΚΔ: επαγγελματικός καθαρισμός δοντιών, ΜΕΘ: μονάδα εντατικής θεραπείας, (Ν)ΑΛ: νοσοκομειακή αναπνευστική λοίμωξη, ΣΦ: στοματική φροντίδα, CHX (Δ-Γ): χλωρεξιδίνη (διάλυμα-γέλη), PVI: διάλυμα ιωδιούχου ποβιδόνης, RR: σχετικός κίνδυνος.

Table 2. Studies on the effect of oral hygiene care in the reduction of risk for respiratory diseases

Reference	Patients	Population (OC/controls)	Oral hygiene care	Outcome	Results
DeRiso et al. 1996	ICU	173/180	0.12% CHX (R), 2x/24h	NRI	69% less common NRI in the OC group (5/173 vs 17/180, p <0.05)
Yoneyama et al. 1996	Bedbound elderly	46	PDC 1x/24h, PVI 1%	RI	OC may be useful in elderly patients to prevent RI
Fourrier et al. 2000	ICU	30/30	0.2% CHX (G), 3x/24h	NRI	OC may reduce the incidence of NRI
Bergmans et al. 2001	ICU	87/61/78	Topical antimicrobial prophylaxis	Pneumonia	Antimicrobial agents prevented colonization of the oropharynx and incidence of pneumonia
Genuit et al. 2001	ICU	56/39/39	0.12% CHX (R), 2x/24h	Pneumonia	OC reduced the incidence of pneumonia
Yoneyama et al. 2002	Bedbound elderly	184/182	Tooth brushing after each meal, PDC 1x/week	Pneumonia	Control patients had an increased risk for pneumonia (RR 1.67, 95% CI 1.0-2.7)

CHX (R-G): chlorhexidine (rinse-gel), ICU: intensive care unit, (N)RI: nosocomial respiratory infection, OC: oral care, PDC: professional dental cleaning, PVI: povidone iodine rinse, RR: relative risk.

Σε παρόμοια αποτελέσματα κατέληξαν και άλλες ερευνητικές ομάδες (Fourrier και συν. 2000, Bergmans και συν. 2001, Genuit και συν. 2001) που ακολούθησαν διαφορετικά κλινικά πρωτόκολλα (Πίνακας 2). Σε προοπτική μελέτη οι Bergmans και συν. (2001) διερεύνησαν τη χρήση αντιμικροβιακών φαρμάκων σε ασθενείς ΜΕΘ. Η πειραματική ομάδα αντιμετωπίστηκε με παυσίπονο που περιείχε 2% γενταμικίνη/κολαστίνη/βανκομυκίνη ανά ωρο, στη δεύτερη ομάδα με το εικονικό σκεύασμα χορηγήθηκε παυσίπονο χωρίς αντιμικροβιακό φάρμακο, ενώ η ομάδα ελέγχου δεν έλαβε καμία φαρμακευτική αγωγή. Η συμπληρωματική χορήγηση του αντιβιοτικού σκευάσματος όχι μόνο απέτρεψε τη μικροβιακή αποίκιση της στοματοφαρυγγικής περιοχής (10% στην πειραματική ομάδα έναντι 59% της ομάδας με το εικονικό σκεύασμα, p <0,00001 και έναντι 63% της ομάδας ελέγχου, p <0,00001), αλλά μείωσε και τα ποσοστά πνευμονίας. Σε άλλη παρεμβατική μελέτη, οι Yoneyama και συν. (2002) εκτίμησαν την επίδραση της στοματικής φροντίδας στη συχνότητα της πνευμονίας σε κληήρεις ηλικιωμένους ασθενείς. Τα μέτρα φροντίδας περιλάμβαναν καθημερινό βούρτσισμα δοντιών από νοσηλευτές, εβδομαδιαίο επαγγελματικό καθαρισμό και συμπληρωματική χρήση ιωδιούχου ποβιδόνης. Μετά από δύο χρόνια, ο σχετικός κίνδυνος για πνευμονία στην ομάδα ελέγχου ήταν 1,67 φορές υψηλότερος σε σχέση με την πειραματική ομάδα.

Similar results were also presented by other research teams (Fourrier et al. 2000, Bergmans et al. 2001, Genuit et al. 2001) who used different clinical protocols (Table 2). In a prospective study, Bergmans et al. (2001) investigated the use of antimicrobial agents in ICU patients. The experimental group was treated with analgesics containing 2% gentamicin/colastine/vancomycin every 6 hours, the placebo group was treated with analgesics without the antimicrobial agents, and the control group did not receive any pharmacological treatment. The adjunctive use of the antimicrobial agent not only prevented bacterial colonization of the oral and pharyngeal region (10% in the experimental group versus 59% in the placebo group, p <0.00001 and versus 63% in the control group, p <0.00001), but reduced the incidence of pneumonia as well. In another intervention study, Yoneyama et al. (2002) evaluated the effects of oral care on the frequency of pneumonia in bedfast elderly patients. Measures of oral care included daily tooth brushing by nurses, professional cleaning once a week, and the adjunctive use of povidone-iodine. Two years later, the observed relevant risk for pneumonia in the control group was 1.67-fold higher than that of the experimental group.

Τροποποίηση των βλεννογόνιων επιφανειών από ένζυμα που σχετίζονται με την περιοδοντική νόσο

Πολλές in vitro μελέτες έχουν αποδείξει ότι τα παθογόνα βακτήρια του αναπνευστικού συστήματος όπως το *P. aeruginosa*, προσκολλώνται ευκολότερα σε στοματικά επιθηλιακά κύτταρα που προέρχονται από ασθενείς που έχουν αποικιστεί από αναπνευστικά μικρόβια, σε σχέση με κύτταρα που προέρχονται από μη αποικισμένα άτομα (Johanson και συν. 1972, Johanson και συν. 1980). Οι Woods και συν. (1981) ανέφεραν ότι τα επιθηλιακά παρειικά κύτταρα από ασθενείς σε κρίσιμες κατάστασεις υγείας που είχαν αποικιστεί από *P. aeruginosa*, προσκόλλησαν σημαντικά περισσότερα μικρόβια *P. aeruginosa* στη διάρκεια in vitro επώασης. Η επεξεργασία με θρυψίνη των επιθηλιακών κυττάρων ασθενών που δεν είχαν αποικιστεί από παθογόνα βακτήρια του αναπνευστικού, οδήγησε σε αυξημένη προσκόλληση των μικροβίων αυτών στα επιθηλιακά κύτταρα. Τα αποτελέσματα αυτά υποδεικνύουν ότι οι τροποποιήσεις των βλεννογόνων, όπως η απομάκρυνση της φμπρονεκτίνης από την επιθηλιακή επιφάνεια, οδηγεί σε αυξημένη προσκόλληση των αναπνευστικών παθογόνων. Οι Abraham και συν. (1983) αποκάλυψαν με την τεχνική του ανοσοφθορισμού ότι μόνο τα παρειικά επιθηλιακά κύτταρα με μικρές ποσότητες επιφανειακής φμπρονεκτίνης αλληλεπιδρούν με Gram-αρνητικά μικρόβια. Η απομάκρυνση της φμπρονεκτίνης με έκθεση σε πρωτεάσες, ίσως αποκαλύπτει υποδοχείς προσκόλλησης στο στοματικό βλεννογόνο (Gibbons et al. 1990).

Η υδρολυτική δράση των σιαλικών ενζύμων σχετίζεται όχι μόνο με την περιοδοντική κατάσταση, αλλά και με τα επίπεδα στοματικής υγιεινής. Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι η ικανότητα του σάλιου να αποδομεί φμπρονεκτίνη με τη βοήθεια ενζύμων σχετίζεται με τη στοματική υγιεινή (Gibbons και Etherden 1986). Τα σιαλικά ένζυμα προέρχονται από μικρόβια ή ουδετερόφιλα που εισέρχονται στο στόμα από τους περιοδοντικούς θυλάκους (Nakamura και Slots 1983, Zambon et al. 1985, Wikström και Linde 1986, Loesche et al. 1987). Η πρωτεολυτική δράση τροποποιεί το στοματικό βλεννογόνο και αποκαλύπτει υποδοχείς για προσκόλληση των Gram-αρνητικών μικροβίων στην επιθηλιακή επιφάνεια. Με αυτόν τον τρόπο, τα αναπνευστικά παθογόνα μπορεί να προσκολλώνται και να αποικίζουν το στοματικό περιβάλλον (Quinn et al. 1994, Weinmeister και Dal Nogare 1994).

Αποδόμηση των σιαλικών υμένων από ένζυμα που σχετίζονται με την περιοδοντική νόσο

Οι σιαλικές βλεννίνες μπορούν να συγκολλήσουν διάφορα είδη στοματικών βακτηρίων και να επηρεάσουν τη μικροβιακή αποίκηση μέσω αλληλεπιδράσεων με τις επιφανειακές μικροβιακές συγκολλητίνες. Τα σιαλικά συστατικά, που περιλαμβάνουν τις βλεννίνες, σχηματίζουν υμένες στις επιφάνειες των αναπνευστικών παθογόνων όπως τα *P. aeruginosa*, *M. catarrhalis*, και *H. influenza* με σκοπό την απομάκρυνσή τους από τη στοματική κοιλότητα (Komiyama et al. 1989, Reddy et al. 1997). Οι ασθενείς με ΧΑΠ και φτωχή στοματική υγιεινή μπορεί να έχουν αυξημένα επίπεδα υδρολυτικών σιαλικών ενζύμων που επηρεάζουν τη δράση των βλεννινών στα αναπνευστικά παθογόνα.

Τα ένζυμα μπορεί επίσης να αποδομούν τους σιαλικούς υμένες που σχηματίζονται στις βλεννογόνιες επιφάνειες, πιθανά αποκαλύπτοντας υποδοχείς προσκόλλησης για τα αναπνευστικά παθογόνα. Αρκετές μελέτες προτείνουν ότι πολλά στοματικά μικρό-

Modification of the mucosal surfaces by enzymes related to periodontal disease

Many in vitro studies have demonstrated that pathogenic bacteria of the respiratory system, such as *P. aeruginosa*, adhere more easily to oral epithelial cells derived from patients who have been colonized by respiratory bacteria rather than to cells from non-colonized individuals (Johanson et al. 1972, Johanson et al. 1980). Woods et al. (1981) reported that epithelial buccal cells from patients in critical health conditions who were colonized by *P. aeruginosa* attached significantly more *P. aeruginosa* organisms during in vitro incubation. Trypsinization of buccal epithelial cells from patients who had not been colonized by pathogenic bacteria of the pulmonary system led to increased adhesion of those pathogens on the epithelial cells. These results suggest that modifications of the mucosa, such as removal of fibronectin from the epithelial surface, lead to increased adhesion of the pulmonary pathogens. Abraham et al. (1983), using an immunofluorescence assay, discovered that only buccal epithelial cells with smaller amounts of surface fibronectin interact with Gram-negative microorganisms. Fibronectin removal, by exposure to proteases, may uncover adherence receptors toward the oral mucosa (Gibbons et al. 1990).

The hydrolytic action of salivary enzymes is related not only to the periodontal condition of patients, but also to their level of oral hygiene. Various studies have shown that the ability of saliva to degrade fibronectin with enzymes is related to oral hygiene (Gibbons and Etherden 1986). Salivary enzymes derive from bacteria or neutrophils which enter the oral cavity through the periodontal pockets (Nakamura and Slots 1983, Zambon et al. 1985, Wikström and Linde 1986, Loesche et al. 1987). The proteolytic action modifies the oral mucosa and uncovers receptors for adherence of Gram-negative bacteria to the epithelial surface. In this way, respiratory pathogens may attach and colonize the oral environment (Quinn et al. 1994, Weinmeister and Dal Nogare 1994).

Degradation of sialic pellicles by enzymes associated with periodontal disease

Salivary mucins can agglutinate various species of oral bacteria and may modulate microbial colonization through specific interactions with bacterial surface adhesins. Salivary molecules, including mucins, form pellicles on the surface of respiratory pathogens such as *P. aeruginosa*, *M. catarrhalis*, and *H. influenza*, resulting in their clearance from the oral cavity (Komiyama et al. 1989, Reddy et al. 1997). Patients who have COPD and poor oral hygiene could present increased levels of hydrolytic salivary enzymes that affect the influence of mucins on respiratory pathogens.

Enzymes may also degrade the salivary pellicles formed on mucosal surfaces, possibly exposing adhesion receptors for respiratory pathogens. Several studies suggest that many oral bacteria are capable of

βια μπορούν να αποδομήσουν σιαλικά συστατικά (Scannapieco 1994). Η ανεπαρκής στοματική υγιεινή αυξάνει τη συσσώρευση των μικροβιακών βιοϋμένων και τα επίπεδα των σιαλικών ενζύμων. Η υδρολυτική δράση αυτών των ενζύμων καταστρέφει τις προστατευτικές εκκρίσεις του ξενιστή και αποδυναμώνει την έμφυτη ανοσολογική απάντηση κατά των αναπνευστικών παθογόνων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Τροποποίηση του αναπνευστικού επιθηλίου από τις κυτοκίνες

Η περιδοντίτιδα είναι χρόνια φλεγμονώδης πάθηση που προκαλείται από παθογόνα μικρόβια των οδοντικών βιοϋμένων. Τα προχωρημένα στάδια των περιδοντικών νόσων συνδέονται με προοδευτική απώλεια φατνιακού οστού και συνδετικού ιστού. Κυτοκίνες που περιλαμβάνουν τις IL-1, IL-6, IL-8 και τον TNF-α, παράγονται από τα επιθηλιακά και ενδοθηλιακά κύτταρα, τις ινοβλάστες, τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα, ως αποτέλεσμα της τοπικής φλεγμονώδους απάντησης στα περιδοντικά παθογόνα μικρόβια.

Ένας πιθανός μηχανισμός που έχει προταθεί για να εξηγήσει την τοπική καταστροφή ιστών στη ΧΑΠ, εμπλέκει την προσκόλληση παθογόνων στα αναπνευστικά επιθηλιακά κύτταρα, την απελευθέρωση κυτοκινών από το αναπνευστικό επιθήλιο, τη διήθηση από ουδετερόφιλα και την απελευθέρωση πρωτεολυτικών ενζύμων που προκαλούν τοπική βλάβη (Khair και συν. 1996). Ο μηχανισμός αυτός έχει μελετηθεί για παθογόνα όπως τα *H. influenzae* και *S. pneumoniae*, που προσκολλώνται σε βλεννογόνιους υποδοχείς και προάγουν την παραγωγή κυτοκινών (Hakansson και συν. 1996). Τα στοματικά μικρόβια μπορούν επίσης να προσκολληθούν στο αναπνευστικό επιθήλιο που καλύπτει βλεννογόνιες επιφάνειες παρακείμενες στη στοματική κοιλότητα. Η προσκόλληση των στοματικών μικροβίων μπορεί επίσης να προκαλεί την παραγωγή κυτοκινών από το αναπνευστικό επιθήλιο.

Επιπλέον, οι κυτοκίνες των στοματικών ιστών, μέσω του υγρού της ουλοδοντικής σχισμής και του σάλιου, μπορεί να εισροφηθούν και να έρθουν σε επαφή με το αναπνευστικό επιθήλιο. Τα διεγερμένα από τις κυτοκίνες επιθηλιακά κύτταρα, εκφράζουν διάφορους μεσολαβητές που προσελκύουν φλεγμονώδη κύτταρα όπως τα ουδετερόφιλα. Στη συνέχεια, τα κύτταρα αυτά απελευθερώνουν ένζυμα προκαλώντας καταστροφή του επιθηλίου που γίνεται ευπαθές στην αποίκιση από αναπνευστικά παθογόνα (Birkedal-Hansen 1993, Tatakis 1993, Brook και συν. 1995).

Συμπεράσματα

Τα διαθέσιμα στοιχεία υποδεικνύουν ότι η παρουσία στοματικών μικροβίων μπορεί να οδηγήσει σε πνευμονική λοίμωξη μέσω εισρόφησης στους πνεύμονες. Η αναπνευστική λοίμωξη από αναερόβια βακτήρια παρατηρείται μετά από εισρόφηση περιεχομένου της στοματικής κοιλότητας, ειδικότερα σε περιδοντικούς ασθενείς. Η στοματική κοιλότητα ίσως επηρεάζει τη στοματοφαρυγγική αποίκιση από παθογόνα και οι οδοντικοί βιοϋμένες μπορεί να λειτουργούν ως παρακαταθήκη μικροβίων σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με φτωχή στοματική υγιεινή.

Επιπλέον, έχει εδραιωθεί ότι τα στοματικά μικρόβια έχουν την ικανότητα να βλάπτουν επιθηλιακά κύτταρα του αναπνευστικού συστήματος. Οι στρεπτόκοκκοι φαίνεται ότι είναι τα πιο κυτταροτοξικά είδη. Ένας εξηγηματικός μηχανισμός αυτής της καταστροφής μπορεί να είναι η άμεση δράση των βακτηριακών προϊόντων στη διαπερατότητα της επιθηλιακής κυτταρικής

degrading salivary components (Scannapieco 1994). Insufficient oral hygiene increases microbial biofilm accumulation and, subsequently, the levels of salivary enzymes. The hydrolytic action of these enzymes damages the protective secretions of the host and diminishes the innate immune response against respiratory pathogens in high-risk patients.

Modification of the respiratory epithelium by cytokines

Periodontitis is a chronic inflammatory disease caused by microbial pathogens residing in dental biofilms. Advanced stages of periodontal diseases are associated with progressive loss of alveolar bone and connective tissue. Cytokines, including IL-1, IL-6, IL-8, and TNF-α, are produced from epithelial cells, endothelial cells, fibroblasts, macrophages, and neutrophils as a result of the local inflammatory response to periodontal microbial pathogens.

A possible mechanism that has been proposed to explain the local tissue damage in COPD involves binding of pathogens on respiratory epithelial cells, cytokine release from the respiratory epithelium, infiltration with neutrophils and subsequent release of proteolytic enzymes that cause local destruction (Khair et al. 1996). This mechanism has been studied for pathogens such as *H. influenzae* and *S. pneumoniae*, which adhere to mucosal receptors and are capable of inducing cytokine production (Hakansson et al. 1996). Oral bacteria may also attach to the respiratory epithelium lining mucosal surfaces adjacent to the oral cavity. Adhesion of oral bacteria may also trigger cytokine production from the respiratory epithelium.

In addition, cytokines deriving from oral tissues through the gingival crevicular fluid and saliva may be aspirated and reach the respiratory epithelium. Cytokine-stimulated epithelial cells express various inflammatory mediators that attract inflammatory cells such as neutrophils. In turn, these cells release hydrolytic enzymes, causing damage to the epithelium, which becomes susceptible to colonization by respiratory pathogens (Birkedal-Hansen 1993, Tatakis 1993, Brook et al. 1995).

Conclusions

Available evidence suggests that the presence of oral microbiota can lead to pulmonary infection through aspiration toward the lungs. Pulmonary infection with anaerobic bacteria takes place after aspiration of oral components, especially in periodontal patients. The oral cavity may affect oropharyngeal colonization by pathogens, and dental microbial biofilms could act as a microbial reservoir in high-risk patients with poor oral hygiene.

Moreover, it has been established that oral bacteria have the ability to damage the epithelial cells of the respiratory system. Streptococci seem to be the most cytotoxic species. One explanatory mechanism for this damage may be the direct effect of bacterial products on the permeability of the epithelial cell membrane.

μεμβράνης. Εναλλακτικά, τα στοματικά μικρόβια μπορεί να επάγουν την απόπτωση των αναπνευστικών επιθηλιακών κυττάρων. Η προσκόλληση των αναπνευστικών παθογόνων επηρεάζεται από την παρουσία περιοδοντικών παθογόνων βακτηρίων όπως ο *P. gingivalis*, με την αποκάλυψη υποδοχέων προσκόλλησης από πρωτεάσες μικροβιακής προέλευσης. Επιπρόσθετα, προφλεγμονώδεις κυτοκίνες απελευθερώνονται στη στοματική κοιλότητα, ως αποτέλεσμα τοπικής λοίμωξης από βακτήρια όπως ο *A. actinomycetemcomitans*. Οι κυτοκίνες αυτές προωθούνται με εισρόφηση στο αναπνευστικό επιθήλιο όπου πυροδοτούν την απελευθέρωση άλλων κυτοκινών από το αναπνευστικό επιθήλιο και την προσέλκυση ουδετερόφιλων. Έτσι, η αλυσιδωτή αντίδραση που εδραιώνεται μπορεί να εξηγήσει τη σχέση μεταξύ περιοδοντικών νοσημάτων και ΧΑΠ.

Η αποτελεσματική στοματική υγιεινή μπορεί να μειώσει τη μικροβιακή εισρόφηση στο κατώτερο αναπνευστικό, παρεμποδίζοντας όχι μόνο την έναρξη, αλλά και την εξέλιξη της εστιακής αναπνευστικής λοίμωξης σε άτομα υψηλού κινδύνου. Ωστόσο, ο ρόλος της περιοδοντίτιδας στην εκδήλωση αναπνευστικών νόσων δεν έχει πλήρως κατανοηθεί και διάφορες μελέτες δεν κατάφεραν να αποδείξουν ικανοποιητικά τη σχέση μεταξύ των δύο παθήσεων. Όμως, η τεκμηρίωση αυτής της συσχέτισης ενισχύεται και ο ρόλος της περιοδοντικής θεραπείας στη μείωση του κινδύνου για αναπνευστικές νόσους μπορεί να αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα βελτίωσης της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Δηλώσεις/Ευχαριστίες

Οι συγγραφείς δηλώνουν ότι δεν υπάρχουν οικονομικές ή άλλες αντιθέσεις συμφερόντων σε σχέση με την παρούσα δημοσίευση.

Alternatively, oral bacteria may induce apoptosis of the respiratory epithelial cells. The adhesion of respiratory pathogens is affected by the presence of periodontal bacteria such as *P. gingivalis* through the uncovering of adhesion receptors from bacteria-derived proteases. Moreover, proinflammatory cytokines are released toward the oral cavity as a result of local infection from bacteria, such as *A. actinomycetemcomitans*. These cytokines are transferred to the respiratory epithelium by aspiration, where they in turn trigger the release of various cytokines from the respiratory epithelial cells and the attraction of neutrophils. Thus, the chain reaction that is established may explain the association between periodontal diseases and COPD.

Adequate oral hygiene can decrease bacterial aspiration into the lower respiratory system, preventing not only the initiation, but also spread of focal respiratory infection in high-risk patients. However, the role of periodontitis in the occurrence of respiratory diseases is not completely understood, and various studies have failed to adequately prove the relationship between the two conditions. Nevertheless, evidence of this association is increasing, and the role of periodontal treatment in reducing the risk for respiratory disease could represent a substantial factor in improving patients' quality of life.

Acknowledgments

The authors declare that there are no financial or other conflicts of interest related to this publication.

Βιβλιογραφία - References

- Abraham, S., Beachey, E. & Simpson, W. (1983) Adherence of *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas Aeruginosa* to fibronectin-coated and uncoated epithelial cells. *Infection and Immunity* **41**, 1261-1268.
- Barnes, P. (2000) Chronic obstructive pulmonary disease. *The New England Journal of Medicine* **343**, 269-280.
- Bartlett, J., O'Keefe, P. & Tally, F. (1986) Bacteriology of hospital acquired pneumonia. *Archives of Internal Medicine* **146**, 868-871.
- Bentley, D. (1984) Bacterial pneumonia in the elderly: clinical features, diagnosis, etiology and treatment. *The Gerontologist* **30**, 297-307.
- Bergmans, D. C., Bonten, M. J. & Gaillard, C.A. (2001) Prevention of ventilator-associated pneumonia by oral decontamination. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **164**, 382-388.
- Bhowmik, A., Seemungal, T., Sapsford, R. & Wedzicha, J. (2000) Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung infection changes in COPD exacerbations. *Thorax* **55**, 114-120.
- Billings, F. A. (1912) Chronic focal infections and their etiologic relations to arthritis and nephritis. *Archives of Internal Medicine* **9**, 484-498.
- Birkedal-Hansen, H. (1993) Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *Journal of Periodontal Research* **28**, 500-510.
- Bonten, M., Bergmans, D. & Ambergen A. (1996) Risk factors for pneumonia, and colonization of respiratory tract and stomach in mechanical ventilated ICU patients. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **154**, 1339-1346.
- Bonten, M., Gaillard, C. & Tiel, F. (1994) The stomach is not a source of colonization of the upper respiratory tract and pneumonia in ICU patients. *Chest* **105**, 878-884.
- Brook, I & Frazier E. (1993) Aerobic and anaerobic microbiology of emphysema. A retrospective review in two military hospitals. *Chest* **103**, 1502-1507.
- Brook, I., Yocum, P. & Foote, P. A. J. (1995) Changes in the core tonsillar bacteriology of recurrent tonsillitis: 1977-1993. *Clinical Infectious Disease* **21**, 171-176.
- Broussard, D. L. & Altsschuler, S. M. (2000) Central integration of swallow and airway-protective reflexes. *American Journal of Medicine* **108** (Suppl. 4A), 62-67.
- Burrows, B., Knudson, R. J., Cline, M. G. & Lebowitz, M. D. (1988) A reexamination of risk factors for ventilation impairment. *The American Review of Respiratory Diseases* **138**, 829-836.
- Burrows, B. (1990) Airways obstructive diseases: Pathogenetic mechanisms and natural histories of disorders. *The Medical Clinics of North America* **74**, 547-559.
- Cabello, H., Torres, A. & Celis, R. (1997) Bacterial colonization of distal airways in healthy subjects and chronic lung disease: a bronchoscopic study. *The European Respiratory Journal* **10**, 1137-1144.
- Chen, A. C., Liu, C. C. & Yao, W. J. (1995) *Actinobacillus actinomycetemcomitans* pneumonia with chest wall and subphrenic abscess. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* **27**, 289-290.
- Craven, D., Steger, K. & Barber, T. (1991) Preventing nosocomial pneumonia: state of the art and perspective for the 1990s. *American Journal of Medicine* **91**, 44S-53S.
- Cunha, B. (1986) Hospital-acquired pneumonias, clinical diagnosis and treatment. *Hospital Physics* **22**, 12-17.
- DeRiso, A. J., Ladowski, J. S., Dillon, T., Justice, J. & Peterson A. C. (1996) Chlorhexidine gluconate 0.12% oral rinse reduces the incidence of oral nosocomial respiratory infection and nonprophylactic systemic antibiotic use in patients undergoing heart surgery. *Chest* **109**, 1556-1561.
- Donowitz, G. R. & Mandell, G. L. (2000) Acute pneumonia, *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Editors: Mandell, G. L., Bennet, J. E. & Dolin, R., 5th edition, Churchill Livingstone, New York, USA, pp. 717-743.
- Elpern, E., Scott, M., Petro, L. & Ries, M. (1994) Pulmonary aspiration in mechanically ventilated patients with tracheostomies. *Chest* **105**, 563-566.
- Estes, R. & Meduri, G. (1995) The pathogenesis of ventilator-associated pneumonia: Mechanisms of bacterial translocation and airway inoculation. *Intensive Care Medicine* **21**, 365-383.
- Fagon, J. (1996) Severe exacerbation of COPD patients: The role of pulmonary infection. *Respiratory Infection* **11**, 109-118.
- Fidian-Green, R. & Baker, S. (1991) Nosocomial pneumonia in the critical care: product of aspiration or translocation? *Critical Care Medicine* **19**, 793-799.
- Finegold, S. (1991) Aspiration pneumonia. *Review of the Infectious Diseases* **13**, 737-742.
- Fourrier, F., Duvivier, B., Boutigny, H., Roussel-Delvallez, M. & Chopin, C. (1998) Colonization of dental plaque: A source of nosocomial infection in intensive care unit patients. *Critical Care Medicine* **26**, 301-308.
- Fourrier, F., Cau-Pottier, E., Boutigny, H., Roussel-Delvallez, M., Jourdain, M. & Chopin, C. (2000) Effects of dental plaque antiseptic decontamination on bacterial colonization and nosocomial infections in critically ill patients. *Intensive Care Medicine* **26**, 1239-1247.
- Garibaldi, R., Brodine, S. & Matsumiya, S. (1981) Infections among patients in nursing homes: policies, prevalence and problems. *The New England Journal of Medicine* **305**, 731-735.
- Garcia, R. I., Nunn, M. E. & Vokonas, P. (2001) Epidemiologic associations between periodontal disease and COPD. *Annals of Periodontology* **6**, 71-77.
- Genuit, T., Bochicchio, G., Napolitano, L. M., McCarter, R. J. & Rogham, M. C. (2001) Prophylactic chlorhexidine oral rinse decreases ventilator-associated pneumonia in surgical ICU patients. *Surgical Infections* **2**, 5-18.
- Gibbons, R. & Etherden, I. (1986) Fibronectin-degrading enzymes in saliva and their relation to oral cleanliness. *Journal of Periodontal Research* **21**, 386-395.
- Gibbons, R., Hay, D., Childs, W. & Davis, G. (1990) Role of cryptic receptors (cryptitopes) in bacterial adhesion to oral surfaces. *Archives of Oral Biology* **35**, 107-114.
- Grollier, G., Dore, P. & Robert, R. (1996) Antibody response to *Prevotella* spp. in patients with ventilator-associated pneumonia. *Clinical Diagnostic Laboratory Immunology* **3**, 61-65.
- Haas, H., Morris, J. F. & Samson, S. (1977) Bacterial flora of the respiratory tract in chronic bronchitis: comparison of transtracheal, fiberbronchoscopic and oropharyngeal sampling methods. *The American Review of Respiratory Disease* **116**, 41-47.
- Hakansson, A., Carlstedt, I., Davies, J., Mossberg, A., Sabharwal, H. & Svanborg, C. (1996) Aspects of the interaction of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* with

- human respiratory tract mucosa. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **154**, 187-191.
- Hayes, C., Sparrow, D., Cohen, M., Vokonas, P. & Garcia, R. I. (1998) Periodontal disease and pulmonary function: The VA longitudinal study. *Annals of Periodontology* **3**, 257-261.
- Hedges, S., Agace, W. & Svanborg, C. (1995) Epithelial cytokine responses and mucosal cytokine networks. *Trends in Microbiology* **3**, 266-270.
- Hunter, N. (1900) Oral sepsis as a cause of disease. *British Medical Journal* **1**, 215-216.
- Huxley, E., Viroslav, J., Gray, W. & Pierce, A. (1978) Pharyngeal aspiration in normal adults and patients with depressed consciousness. *American Journal of Medicine* **64**, 564-568.
- Ingram, R. (1994) Chronic bronchitis, emphysema and airways obstruction. *Harrison's Principles of internal medicine*. Editors: Isselbacher, K. J., Braunwald, E., Wilson, J. D., Martin, J. B., Fauci, A. S. & Kasper, D. L., McGraw-Hill, New York, USA, pp. 1197-1206.
- Johanson, W., Pierce, A., Sanford, A. & Thomas, J. (1972) Nosocomial respiratory infections with gram negative bacilli: The significance of colonization of the respiratory tract. *Annals of Internal Medicine* **77**, 701-706.
- Johanson, W., Higuchi, J., Chaudhuri, T. & Woods, D. (1980) Bacterial adherence to epithelial cells in bacillary colonization of the respiratory tract. *The American Review of Respiratory Disease* **121**, 55-63.
- Joshi, N., O'Bryan, T. & Appelbaum, P. (1991) Pleuropulmonary infections caused by *Eikenella corrodens*. *Reviews of Infectious Diseases* **13**, 1207-1212.
- Khair, O., Davies, R. & Devalia, J. (1996) Bacterial induced release of inflammatory mediators by bronchial epithelial cells. *The European Respiratory Journal* **9**, 1913-1922.
- Kollef, M. (1999) The prevention of ventilation-associated pneumonia. *The New England Journal of Medicine* **340**, 627-634.
- Komiyama, K., Habbick, B. F. & Gibbons, R. J. (1987) Interbacterial adhesion between *Pseudomonas aeruginosa* and indigenous oral bacteria isolated from patients with cystic fibrosis. *Canadian Journal of Microbiology* **33**, 27-32.
- Komiyama, K., Habbick, B. F. & Tumber, S. K. (1989) Whole, submandibular, and parotid saliva-mediated aggregation of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *Infection and Immunity* **57**, 1299-1304.
- Kuriakona, N. V. (1977) Effect of oral cavity sanitation on the activity of the course of chronic pneumonia in children (in Russian). *Stomatologia* **56**, 94-95.
- Langmore, S. E., Terpenning, M. S. & Schork, A. (1998) Predictors of aspiration pneumonia: How important is dysphagia. *Dysphagia* **13**, 69-81.
- Laurenzi, G., Potter, R. & Hass, E. (1961) Bacteriologic flora of the lower respiratory tract. *The New England Journal of Medicine* **265**, 1273-1278.
- Levy, S. (1998) The challenge of antibiotic resistance. *Scientific American* **278**, 46-53.
- Loesche, W., Syed, S. & Stoll, J. (1987) Trypsin-like activity in subgingival plaque. A diagnostic marker for spirochetes and periodontal disease. *Journal of Periodontology* **58**, 266-273.
- Lorenz, K. A. & Weiss, P. J. (1994) Capnocytophageal pneumonia in a healthy man. *The Western Journal of Medicine* **160**, 79-80.
- Mahomed, A., Feldman, C. & Smith, C. (1992) Does primary *Streptococcus viridans* pneumonia exist? *South African Medical Journal* **82**, 432-434.
- Marrie, T. J. (1993) Bacteremic community-acquired pneumonia due to viridians group streptococci. *Clinical and Investigation Medicine* **16**, 38-44.
- Megran, D. & Chow, A. (1986) Bacterial aspiration and anaerobic pleuropulmonary infections. *Respiratory infections*. Editors: Sande, M. A., Hudson, L. D. & Root, R. K., Churchill Livingstone, New York, USA, pp. 269-292.
- Mojon, P., Budtz-Jørgensen, E., Michel, J. P. & Limeback, H. (1997) Oral health and history of respiratory tract infection in frail institutionalised elders. *Gerodontology* **14**, 9-16.
- Moore, W. E. C. & Moore, L. V. H. (1994) The bacteria of periodontal disease. *Periodontology 2000* **5**, 66-77.
- Morris, J. E. & Sewell, D. L. (1994) Necrotizing pneumonia caused by mixed infection with *Actinobacillus actinomyces-temcomitans* and *Actinomyces israelii*: Case report and review. *Clinical Infectious Diseases* **180**, 450-452.
- Mullen, J., Wiggs, B. R., Wright, J., Hogg, J. & Pare, P. D. (1986) Nonspecific airway reactivity in cigarette smokers. Relationship to airway pathology and baseline lung function. *The American Review of Respiratory Disease* **133**, 120-125.
- Murphy, T. & Sethi, S. (1992) Bacterial infection in COPD. *The American Review of Respiratory Disease* **146**, 1067-1083.
- Nakamura, M. & Slots, J. (1983) Salivary enzymes. Origin and relationship to periodontal disease. *Journal of Periodontal Research* **18**, 559-569.
- Nelson, S., Laughon, B. E. & Summer W. R. (1986) Characterization of the pulmonary inflammatory response to an anaerobic bacterial challenge. *The American Review of Respiratory Disease* **133**, 212-217.
- Østergaard, L. & Andersen P. (1993) Etiology of community acquired pneumonia. Evaluation by transtracheal aspiration, blood culture or serology. *Chest* **104**, 1400-1407.
- Pesci, A., Balbi, B. & Majori, M. (1998) Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with COPD. *The European Respiratory Journal* **12**, 380-386.
- Petty, T. L. & Weinmann, G. G. (1997) Building a national strategy for the prevention and management of and research in chronic obstructive pulmonary disease. *The Journal of American Medical Association* **277**, 246-253.
- Potter, R. T., Rotman, F., Fernández, F., McNeill, T. M. & Chamberlain, J. M. (1968) The bacteriology of the lower respiratory tract. *The American Review of Respiratory Disease* **97**, 1051-1061.
- Preston, A. J., Gosney, M. A., Noon, S & Martin, M. V. (1999) Oral flora of elderly patients following acute medical admission. *Gerontology* **45**, 49-52.
- Quinn, M., Miller, V. & Dal Nogare, A. (1994) Increase salivary xglucosidase activity during critical illness. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **150**, 179-183.
- Reddy, M. S., Murphy, T. F., Faden, H. S. & Berstein, J. M. (1997) Middle ear mucin glycoprotein: purification and interaction with nontypable *Haemophilus influenzae* and *Moraxella catarrhalis*. *Otolaryngology, Head and Neck Surgery* **116**, 175-180.
- Rosenthal, S. & Tager, I. (1975) Prevalence of gram-negative rods in the normal pharyngeal flora. *Annals of Internal Medicine* **83**, 355-357.
- Russell, S. L., Boylan, R. L., Kaslick, R. S., Scannapieco, F. A. & Katz, R. V. (1999) Respiratory pathogen colonization of the dental plaque of institutionalised elders. *Special Care in Dentistry* **19**, 128-134.
- Sandford, A., Weir, T. & Pare, P. (1997) Genetic risk factors for COPD. *The European Respiratory Journal* **10**, 1380-1391.
- Scannapieco, F. A., Stewart, E. M. & Mylotte, J. (1992) Colonization of dental plaque by respiratory pathogens in medical

- intensive care patients. *Critical Care Medicine* **20**, 740-745.
- Scannapieco, F. A. (1994) Saliva-bacterium interactions in oral microbial ecology. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* **5**, 203-248.
- Scannapieco, F. A. & Mylotte, J. (1996) Relationships between periodontal disease and bacterial pneumonia. *J Periodontology* **67** (Suppl.), 1114-1122.
- Scannapieco, F. A., Papandonatos, G. D. & Dunford, R. G. (1998) Association between oral conditions and respiratory disease in a national sample survey population. *Annals of Periodontology* **3**, 251-256.
- Scannapieco, F. A. (1999) Role of oral bacteria in respiratory infection. *Journal of Periodontology* **70**, 793-802.
- Scannapieco, F. A. & Ho, A. W. (2001) Potential associations between chronic respiratory disease and periodontal disease: Analysis of NHANES III. *Journal of Periodontology* **72**, 50-56.
- Scannapieco, F. A., Wang, B. & Shiau, H. (2001) Oral bacteria and respiratory infection: Effects on respiratory pathogen adhesion and epithelial cell proinflammatory cytokine production. *Annals of Periodontology* **6**, 78-86.
- Schreiner, A. (1979) Anaerobic pulmonary infections. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* **19** (Suppl.), 77-79.
- Sethi, S. (2000) Infectious etiology of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Chest* **117** (Suppl. 2), 380-385.
- Sethi, S., Muscarella, K., Evans, N., Klingman, K., Grant, B. & Murphy, T. (2000) Airway inflammation and etiology of acute exacerbation of chronic bronchitis. *Chest* **118**, 1557-1565.
- Shinzato, T. & Saito, A. (1994) A mechanism of pathogenicity of *Streptococcus milleri* group in pulmonary infection: synergy with an anaerobe. *Journal of Medical Microbiology* **40**, 118-123.
- Slots, J. & Rams, T. E. (1992) Microbiology of periodontal disease. *Contemporary oral microbiology and immunology*. Editors: Slots, J. & Taubman, M. A., Mosby-Year Book Inc., St. Louis, USA, pp. 425-443.
- Society, A. (1995) Standards for the diagnosis and care of patients with COPD. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **152**, 77-121.
- Svanborg, C., Hedlund, M. & Connell, H. (1996) Bacterial adherence and mucosal cytokine responses. Receptors and transmembrane signaling. *Annals of the New York Academy of Sciences* **797**, 177-190.
- Tatakis, D. N. (1993) Interleukin-1 and bone metabolism: a review. *Journal of Periodontology* **64**, 416-431.
- Terpenning, M., Bretz, W., Lopatin, D., Langmore, S., Dominguez, B. & Loesche W. (1993) Bacterial colonization of saliva and plaque in the elderly. *Clinical Infectious Diseases* **16** (Suppl. 4), S314-S316.
- Terpenning, M., Taylor, G. W., Lopatin, D., Kerr, C. K., Dominguez, B. & Loesche W. (2001) Aspiration pneumonia: Dental and oral risk factors in an older veteran population. *Journal of the American Geriatrics Society* **49**, 557-563.
- Thurlbeck, W. M. (1990) Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics in Chest Medicine* **11**, 389-403.
- Toews, G. (1986) Nosocomial pneumonia. *American Journal of Medical Sciences* **291**, 355-367.
- Torres, A., Dorca, J. & Zalacain, R. (1996) Community-acquired pneumonia in chronic obstructive pulmonary disease: a Spanish multicenter study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **154**, 1456-1461.
- Weinmeister, K. & Dal Nogare, A. (1994) Buccal cell carbohydrates are altered during critical illness. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* **150**, 131-134.
- Wenzel, R. P. (1991) Epidemiology of hospital acquired infection. *Manual of clinical microbiology*. Editors: Balows, A., Hausler, W. J. Jr., Herrmann, K. L., Isenberg, H. D. & Shadomy H. J., 5th edition, American Society for Microbiology, Washington, D.C., USA, pp. 147-150.
- Wikström, M. & Linde, A. (1986) Ability of oral bacteria to degrade fibronectin. *Infection and Immunity* **51**, 707-711.
- Woods, D., Straus, D., Johanson, W. & Bass, J. (1981) Role of fibronectin in the prevention of adherence of *Pseudomonas Aeruginosa* to buccal cells. *The Journal of Infectious Diseases* **143**, 784-790.
- Yoneyama, T., Hashimoto, K. & Fukuda, H. (1996) Oral hygiene reduces respiratory infections in elderly bed-bound nursing home patients. *Archives of Gerontology and Geriatrics* **22**, 11-19.
- Yoneyama, T., Yoshida, M. & Ohru, T. (2002) Oral care reduces pneumonia in older patients in nursing homes. *Journal of American Geriatric Society* **50**, 430-433.
- Yuan, A., Luh, K. T. & Yang P. C. (1994) *Actinobacillus actinomycescomitans* pneumonia with possible septic embolization. *Chest* **105**, 646.
- Zambon, L., Nakamura, M. & Slots, J. (1985) Effect of periodontal therapy on salivary enzyme activity. *Journal of Periodontal Research* **20**, 652-659.
- Zijlstra, E., Swart, G., Godfroy, F. & Degener, J. (1992) Pericarditis, pneumonia and brain abscess due to a combined *Actinomyces-Actinobacillus actinomycescomitans* infection. *Journal of Infection* **25**, 83-87.

Επικοινωνία: Νικόλαος Ευθυμιάδης, Αγίας Σοφίας 10, 546 22 Θεσσαλονίκη, Τηλ.: 2310-253530, Fax: 2310-256839, e-mail: nefthim@hotmail.com

Correspondence: Dr. Nikolaos Efthymiadis, 10 Agias Sofias Street, 546 22, Thessaloniki, Tel.: +30 2310-253530, Fax: +30 2310-256839, e-mail: nefthim@hotmail.com