

UNIVERZITA KARLOVA
LÉKAŘSKÁ FAKULTA V PLZNI
STOMATOLOGICKÁ KLINIKA

**VÝZNAM ORÁLNÍHO ZDRAVÍ U PACIENTŮ
S KARDIOVASKULÁRNÍM ONEMOCNĚNÍM**

DISERTAČNÍ PRÁCE

Plzeň 2019

Miroslava Chalupová

Název	<i>Význam orálního zdraví u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním (Oral health in patients with cardiovascular diseases)</i>
Autor	<i>MDDr. Miroslava Chalupová</i>
Pracoviště	<i>Stomatologická klinika Lékařská fakulta Plzeň Univerzita Karlova</i>
Adresa pracoviště	<i>Alej Svobody 80, Plzeň 304 60</i>
Adresa fakulty	<i>Husova 3, Plzeň 305 06</i>
Školitel	<i>MUDr. Hana Hecová, Ph.D.</i>
Studijní program	<i>Stomatologie (P5104)</i>
Obor	<i>Stomatologie (5104V000)</i>
Rok vydání	<i>2019</i>
Místo vydání	<i>Plzeň</i>
Počet číslovaných stran	<i>107</i>
Počet obrázků	<i>31</i>
Počet tabulek	<i>29</i>
Počet grafů	<i>4</i>
Počet příloh	<i>0</i>
Počet citovaných pramenů	<i>133</i>

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Plzni, dne 12. června 2019

Miroslava Chalupová

Poděkování

Na tomto místě bych ráda poděkovala všem, kteří se podíleli na mém postgraduálním studiu a podporovali mě v průběhu přípravy disertační práce.

Především velmi děkuji své školitelce paní MUDr. Haně Hecové, Ph.D., která mě po celou dobu studia vedla správným směrem, a panu doc. Ing. Jaroslavu Hrabákovi, Ph.D., bez jehož cenných rad a výzkumného zázemí by se má práce nemohla rozvíjet. Velmi děkuji mému konzultantovi prof. MUDr. Janu Filipovskému, CSc. za jeho odborný náhled na problematiku kardiovaskulární soustavy.

Děkuji panu doc. MUDr. Antonínu Zichovi, CSc. přednostovi Stomatologické kliniky LF UK a FN v Plzni za všestrannou podporu po celou dobu mého postgraduálního studia. Poděkování patří i spolupracovníkům z konzervačního oddělení Stomatologické kliniky LF UK a FN v Plzni za spolupráci na klinické části studie a kolektivu Ústavu mikrobiologie, LF UK a FN v Plzni i všem pracovníkům Laboratoře antibiotické resistance a aplikací hmotnostní spektrometrie v mikrobiologii Biomedicínského centra LF UK v Plzni, kteří se podíleli na analýze vzorků experimentální části studie.

Poděkování za statistické zpracování výsledků patří panu Ing. Petru Markovi a panu Ing. Pavlu Liškovi. Panu prof. MUDr. Zdeňku Broukalovi, CSc. děkuji za pomoc s hodnocením získaných dat a za zapůjčení výsledků analýzy orálního zdraví z roku 2006.

Svým nejbližším děkuji za trpělivost a podporu při studiu.

Souhrn

Kardiovaskulární onemocnění představují jeden z nejčastějších zdravotních a celospolečenských problémů soudobé populace. Otázka vlivu orálního zdraví na vznik a rozvoj kardiovaskulárních onemocnění je často diskutovaná. Názory na tuto problematiku prošly dlouhodobým vývojem. V průběhu let bylo orální zdraví, jak výrazně přeceňováno, tak i podceňováno.

Tato práce shrnula základní poznatky o metastatické oportunní infekci orální etiologie a vyhodnotila stav dutiny ústní u souboru 187 pacientů Stomatologické kliniky LF UK a FN v Plzni, kteří byli v letech 2015–2018 vyšetřeni v rámci předoperačního vyšetření před plánovanou kardiochirurgickou operací. Experimentální část studie se věnovala průkazu orálních bakterií na degenerativně změněných srdečních chlopních u 41 pacientů operovaných na Kardiochirurgickém oddělení LF UK a FN Plzeň.

Shrnutí výsledků prospektivní epidemiologické studie 187 pacientů před plánovanou kardiochirurgickou operací přineslo informace o zanedbaném stavu chrupu těchto pacientů. Nadpoloviční většina pacientů (64,17 %) byla ohrožena metastatickou oportunní infekcí orální etiologie. Zásadním poznatkem celé studie bylo zjištění třináctidenního časového rozmezí mezi stomatologickým vyšetřením a kardiochirurgickou operací. Výsledky experimentální části studie potvrdily pomocí molekulárně genetických testů přítomnost genetické informace bakterií na vyjmutých degenerativně poškozených srdečních chlopních u 21 z jednačtyřiceti pacientů zařazených do této studie, mezi detekovanými bakteriemi byly nalezeny tři typicky orální patogeny.

Klinická studie odhalila velmi neuspokojivý stav chrupu pacientů před kardiochirurgickou operací a experimentální část práce potvrdila výskyt bakterií dutiny ústní na srdečních chlopních. Závěr práce poukazuje na nedostatečnou sanaci dutiny ústní a s tím spojené riziko metastatické oportunní infekce u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním. Orální zdraví by mělo být považováno za významný faktor ovlivňující zdraví celkové.

Summary

Cardiovascular diseases are some of the most common health and society problems in the present population. The question of influencing cardiovascular diseases by the state of oral health has been discussed for a long time. Opinions on this issue have undergone long-term development. The state of oral health influencing the overall health has been overestimated and underestimated over the years.

This thesis has summarized contemporary knowledge of the metastatic opportunistic infection of oral etiology and evaluated the state of oral health of 187 patients from the Department of Stomatology, Faculty of Medicine and University Hospital in Pilsen, Charles University, who were examined by a dentist as a part of the preoperative examinations before planned cardiac surgery in 2015–2018.

The experimental part of the study was focused on the detection of oral bacteria on pathologically changed heart valves from 41 patients operated on the Department of Cardiosurgery, Faculty of Medicine and University Hospital in Pilsen, Charles University.

The summary of the results of the prospective epidemiological study of 187 patients undergoing a planned cardiosurgical operation has brought information about the neglected state of oral health of these patients. More than half of the examined patients (64.17%) were at risk of metastatic opportunistic infection of oral etiology. One of the most important findings of the study was the time interval between dental examination and cardiac surgery, which was 13 days. The results of the experimental part of the study confirmed the presence of bacterial genetic information on extracted pathologically changed heart valves in 21 patients (of 41 patients) using molecular genetic tests, three typically oral pathogens were found among the detected bacteria. The clinical study revealed the very poor state of oral health in patients undergoing cardiac surgery and the experimental part of the study confirmed the occurrence of bacteria from the oral cavity on the heart valves.

The thesis emphasizes the insufficient state of oral health leading to a higher risk of metastatic opportunistic infection in patients with cardiovascular disease. Oral health should be considered an important factor affecting overall health.

1 Obsah

Prohlášení	3
Poděkování	4
Souhrn	5
Summary	6
1 Obsah	7
2 Úvod	8
3 Cíl práce	9
4 Použité zkratky	10
5 Teoretická část	12
5.1 Významná onemocnění kardiovaskulární soustavy	12
5.2 Anatomie a funkce kardiovaskulární soustavy	13
5.3 Patofyziologie kardiovaskulární soustavy	14
5.4 Vybraná kardiovaskulární onemocnění	16
5.4.1 Hypertenze	16
5.4.2 Ischemická choroba srdeční (infarkt myokardu)	17
5.4.3 Cerebrovaskulární onemocnění – cévní mozkové příhody	18
5.4.4 Srdeční selhání	19
5.4.5 Vrozené srdeční vady	20
5.4.6 Infekční endokarditida	20
5.5 Dutina ústní a její vliv na celková onemocnění	25
5.5.1 Anatomie a funkce dutiny ústní	25
5.5.2 Orální zdraví	27
5.5.3 Nejčastější onemocnění dutiny ústní	30
5.5.4 Preventivní opatření k udržení orálního zdraví	33
5.5.5 Mikrobiom dutiny ústní a systémová onemocnění	36
5.5.6 Metastatická oportunní infekce orální etiologie	38
5.6 Základní zásady stomatologického ošetřování pacientů s KVO	53
6 Experimentální část	59
6.1 Detekce orálních bakterií na degenerativně poškozených srdečních chlopních	59
7 Klinická část	67
7.1 Materiál	67
7.2 Metodika	68
7.3 Výsledky	73
7.4 Diskuse	87
7.5 Závěr	97
8 Literatura	98

2 Úvod

Pacientů ohrožených vznikem kardiovaskulárního onemocnění v západním civilizovaném světě neustále přibývá. Je známá celá řada vnitřních i vnějších rizikových faktorů, které ohrožují tyto potenciální pacienty kardiologických center. Otázka vlivu dutiny ústní na celková onemocnění není v posledních letech diskutována jen u pacientů před transplantační terapií, či u vysoce rizikových imunodeficitních stavů, ale velmi často bývá metastatická oportunní infekce orální etiologie diskutována jako rizikový faktor vzniku kardiovaskulárních obtíží. Zubní kaz a chronická parodontitida jsou nejčastějšími onemocněními dutiny ústní, postihující téměř celou současnou světovou populaci. Jejich vztah k celkovému zdraví by proto neměl být opomíjen. Onemocnění marginálního parodontu je v literatuře opakovaně uváděno jako další z rizikových faktorů vzniku aterosklerózy. Aterosklerotické změny v cévním řečišti jsou nejčastější příčinou kardiovaskulárních onemocnění, a ta jsou dle celosvětových statistických údajů příčinou jedné třetiny všech úmrtí.

Stav dutiny ústní a zejména prevence orálního zdraví může mít zásadní vliv na další rozvoj kardiovaskulárních onemocnění. Mezi nejvíce ohrožené pacienty ve skupině s kardiovaskulárním onemocněním patří pacienti s rizikem vzniku infekční endokarditidy. Na progresi tohoto vzácného, ale život ohrožujícího onemocnění, mají vliv i bakterie dutiny ústní kolující v krevním oběhu. Orální patogeny putující v cévním řečišti mohou potencovat i další z onemocnění srdce a cév. Z toho vyplývá, že stav orálního zdraví přímo ovlivňuje stav zdraví celkového.

3 Cíl práce

Kardiovaskulární onemocnění představuje jeden z nejčastějších zdravotních problémů soudobé populace a je nejčastější příčinou úmrtí ve vyspělých zemích. Otázka možného vlivu bakteriálních patogenů pocházejících z dutiny ústní na rozvoj kardiovaskulárních onemocnění je dlouhodobě diskutována. Názory na vliv orálního zdraví na stav kardiovaskulárního řečiště procházely dlouhodobým vývojem. V průběhu let bylo orální zdraví, jak výrazně přeceňováno, ale též i podceňováno.

Cílem této disertační práce s názvem *Význam orálního zdraví u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním* je shrnutí základních poznatků o metastatické oportunní infekci orální etiologie a vyhodnocení stavu dutiny ústní u souboru pacientů Stomatologické kliniky Lékařské Fakulty a Fakultní nemocnice v Plzni, Univerzity Karlovy, kteří byli v letech 2015–2018 vyšetřeni v rámci předoperačního vyšetření před plánovanou kardiochirurgickou operací.

Cílem klinické části studie bylo provést rozbor dat získaných z klinického a rentgenologického vyšetření a vyhodnotit stav orálního zdraví těchto pacientů. Experimentální část studie měla za cíl prokázat výskyt orálních bakterií na degenerativně změněných srdečních chlopních a tím poukázat na význam orálního zdraví jako jednoho z faktorů ovlivňujících stav kardiovaskulárního systému.

4 Použité zkratky

AAA	aneurysma břišní aorty
ACE	angiotenzin konvertující enzym
AIM	akutní infarkt myokardu
AHA	American heart Association
AP	angina pectoris
AT ₁	angiotensin 1
CMP	cévní mozková příhoda
CPI	community periodontal index
DM	diabetes mellitus
EKG	elektrokardiografie
HACEK	<i>Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella a Kingella</i>
HDL	high-density lipoprotein
ICAM-1	intercellular adhesion molecule 1
IE	infekční endokarditida
Ig	imunoglobulin
IL-1 β	interleukin 1 beta
IM	infarkt myokardu
INR	international normalized ratio
ICHS	ischemická choroba srdeční
KPE	index kaz – plomba – extrakce
KVO	kardiovaskulární onemocnění
LDL	low-density lipoprotein
NICE	National institute for health and clinical excellence
OPG	ortopantomogram
PBI	papillary bleeding index
PCI	perkutánní koronární intervence
PCR	polymerase chain reaction
PPM	pars per milion
RNA	ribonukleová kyselina
TNF- α	tumor necrosis factor alfa

TTE	transtorakální echokardiografie
VCAM-1	vascular cell adhesion protein 1
VSV	vrozené srdeční vady
WHO	Světová zdravotnická organizace

5 Teoretická část

5.1 Významná onemocnění kardiovaskulární soustavy

Kardiovaskulární onemocnění (KVO) jsou nejčastější příčinou úmrtí soudobé populace. Statistická data světové zdravotnické organizace z roku 2012 udávají, že ročně zemře na onemocnění srdce a cév zhruba 17,5 milionů lidí, což představuje 31 % všech úmrtí. KVO představují jeden z nejvýznamnějších zdravotnických i celospolečenských problémů současné doby. Ve světové populaci tvoří 80 % všech kardiovaskulárních onemocnění infarkt myokardu a cévní mozkové příhody, v České republice je to 71 %. Statistiky uvádějí, že ročně zemře v České republice na onemocnění srdce a cév téměř 53 000 obyvatel a KVO jsou tak příčinou 50 % všech úmrtí. Přestože se předčasná úmrtnost na nemoci oběhové soustavy od roku 1990 do roku 2012 snížila přibližně o 60 %, stále je v České republice dvakrát vyšší než v dalších 15 zemích Evropské unie. Předpokladem je, že v roce 2030 vzroste počet zemřelých z důvodu KVO ročně na 23,6 milionů obyvatel planety [Filipovský et al., 2012; MZČR, 2014; Staněk, 2014; WHO, 2017].

Světová zdravotnická organizace (WHO) definuje kardiovaskulární onemocnění jako skupinu onemocnění s poruchou funkce srdce a cév.

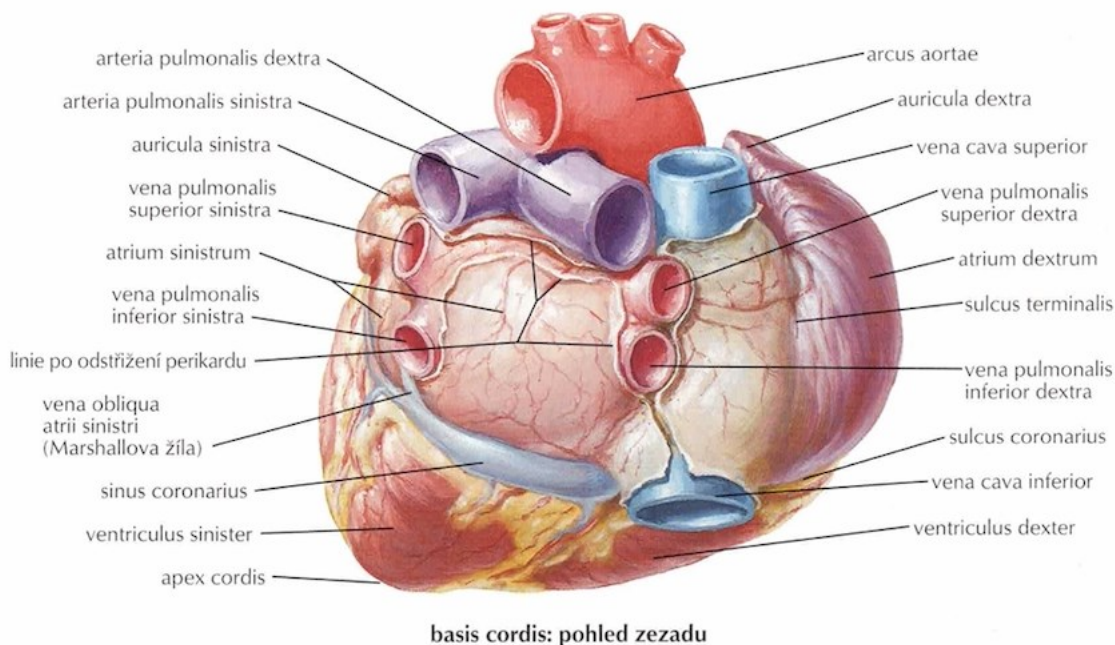
Mezi tato onemocnění WHO zahrnuje:

- hypertenzi (vysoký krevní tlak)
- ischemickou chorobu srdeční (infarkt myokardu)
- cerebrovaskulární onemocnění (mrtvice)
- onemocnění periferních cév
- srdeční selhání
- revmatické onemocnění srdce
- vrozené srdeční vady
- kardiomyopatie.

5.2 Anatomie a funkce kardiovaskulární soustavy

Oběhová soustava člověka slouží k transportu živin, plynů a odpadních látek v lidském těle a je poháněna srdcem. Lidské srdce je uloženo v mediastinu za sternem, hrotem je orientováno ventrolaterálně nalevo od střední čáry. Průměrná hmotnost srdce se pohybuje u mužů od 300 do 350 g, u žen o něco méně, mezi 250 až 300 g. Srdce je tvořeno příčně pruhovanou srdeční svalovinou, šířka srdeční stěny je největší v levé komoře, kde dosahuje až 14 mm. Lidské srdce se skládá ze dvou síní a dvou komor, které jsou odděleny srdečními chlopněmi, ty brání zpětnému toku krve. Trikuspidální chlopeň (valva atrioventricularis dextra seu tricuspidalis) se nachází mezi pravou síní a pravou komorou, pulmonální chlopeň (valva trunci pulmonalis) odděluje pravou komoru od plicnice. Mitrální chlopeň (valva atrioventricularis sinistra seu bicuspidalis seu mitralis) je mezi levou síní a levou komorou, aortální chlopeň (valva aortae) se nachází mezi levou komorou a aortou.

Do srdce je přiváděna odkysličená krev horní a dolní dutou žílou. Pravou síní je odkysličená krev přes trikuspidální chlopeň vháněna do pravé komory, ze které je během systoly pravé komory čerpána přes semilunární chlopeň do plicní tepny a dále do plic. Zde se krev okysličí a čtyřmi plicními žilami putuje do levé síně; skrz mitrální chlopeň v době systoly síní proudí krev do levé komory a odtud při systole komor přes aortální chlopeň do vzestupné aorty a dále do celého těla. Během systoly levé komory dochází k uzavěru mitrální chlopně, aby bylo zabráněno zpětnému toku okysličené krve. Výživu a okysličení srdce zajišťují dvě hlavní cévy – pravá srdeční tepna (arteria coronaria dextra) a levá srdeční tepna (arteria coronaria sinistra), které vycházejí z aorty a na povrchu srdce se větví v řídkém vazivu a tuku. Jedná se o koncové větve cév, které mezi sebou nemají žádné nebo jen minimální anastomózy (obrázek 5.2-1) [Čihák et al., 2002; Netter, 2003].



Obrázek 5.2-1 Srdce (basis cordis) (převzato z [Netter, 2003])

5.3 Patofyziologie kardiovaskulární soustavy

Společným ukazatelem téměř všech kardiovaskulárních onemocnění je ateroskleróza. Jedná se o chronické progresivní onemocnění cévní stěny charakterizované lokální kumulací lipidů, krevních buněk a fibrózní tkáně v intimě arterií. Jde o multifaktoriální onemocnění, které se vyvíjí jako chronický zánět. Nejčastěji postihuje střední a velké tepny. Proces aterogeneze postihuje tuniku internu arterií, kde dochází k ukládání lipidů, a to vede k vytváření aterosklerotického plátu. Zvýšení hladiny LDL cholesterolu způsobuje poškození endotelu, kde dochází k zachytávání a ukládání trombocytů. Dysfunkce endotelu je negativně ovlivňována také hyperglykemií a přítomností toxických látek (zejména nikotinu), na mechanické poškození tuniky interny má vliv i vysoký krevní tlak [Filipovský et al., 2012; Staněk, 2014].

Za rizikové faktory vzniku aterosklerózy jsou považovány:

- kouření
- hypertenze
- diabetes mellitus
- hypercholesterolemie

- výskyt kardiovaskulární nemoci v rodině
- sedavý způsob života
- obezita
- věk
- mužské pohlaví
- nadměrný příjem alkoholu.

Kouření, zejména cigaret, zvyšuje riziko vzniku aterosklerózy. Kouření zvyšuje tonus sympatiku a konstrikci koronárních tepen, s tím souvisí zvýšené riziko trombózy a možnost poškození funkce endotelu. Kouření je silným rizikovým faktorem zejména u mladých mužů, a to především pro jeho dlouhodobé působení. V České republice je mezi muži středního věku asi 30 % kuřáků, u pacientů s příjmovou diagnózou akutní koronární selhání je kuřáků 75 %.

Hypertenze a diabetes mellitus významně působí na vznik aterosklerózy. Hypertenze se vyskytuje asi u 40 % lidí středního věku a bývá velmi dobře kompenzována. Diabetes mellitus II. typu zvyšuje třikrát riziko koronární příhody. Zvýšená hladina LDL cholesterolu v krvi je společným znakem pacientů s aterosklerózou, i když se onemocnění může rozvíjet i u pacientů s normálními hladinami LDL cholesterolu. Metabolismus lipidů je složitý proces, který je ovlivněn jak genetickými, tak sociálními faktory [Čihák et al., 2002; Filipovský et al., 2012; MZČR, 2014; Staněk, 2014].

Jedinci v blízkém příbuzenském vztahu s nemocnými s aterosklerózou jsou vystaveni zvýšenému riziku vzniku tohoto onemocnění. Výskyt aterosklerózy se zvyšuje s věkem. Výskyt u mužů je mnohem vyšší než u žen až do věku 55 let. Významná ateroskleróza je u žen před menopauzou vzácná, neboť hladina estrogenu funguje jako protekce arterií. Po menopauze se výskyt aterosklerózy u žen rapidně zvyšuje.

Ani jeden z rizikových faktorů nedokáže sám o sobě aterosklerózu vyvolat, vždy je nutný multifaktoriální vliv. Významnou roli hraje i životní styl, sedavý způsob života, obezita a nadměrný příjem alkoholu [Fialová, 1995; Garcia et al., 2016; WHO, 2017].

5.4 Vybraná kardiovaskulární onemocnění

5.4.1 Hypertenze

Hypertenze je nejčastějším kardiovaskulárním onemocněním. Ve věku od 35 do 44 postihuje přibližně 20 % lidí světové populace, ve věkové skupině 55–64 let je to již 64 % jedinců. Optimální hodnota krevního tlaku je do 120 mmHg systolického tlaku krve a do 80 mmHg diastolického tlaku. Za hypertenzi je považována hodnota krevního tlaku nad 140/90 mmHg.

Etiologie hypertenze je v 95 % případů neznámá. Za rizikové faktory jsou považovány jednak genetické dispozice a poté zevní faktory, jako jsou obezita, konzumace alkoholu a chronický stres. Významná je i úloha soli, neboť krevní tlak stoupá úměrně s množstvím konzumace.

Kardiovaskulární aparát reaguje na dlouhodobou hypertenzi reverzibilní přestavbou baroreceptorů, tím dochází k hypertrofii medie arterií a změnou uspořádání svalových vláken, následně dochází k zúžení lumen cév a dalšímu zvýšení cévního odporu [Guyton a Hall, 2006]. Trvalé zvýšení tlaku pak ústí v hypertrofii myokardu, ztluštění stěny komor a poruše diastolické funkce. Důsledky hypertenze lze rozdělit do dvou skupin, a to na důsledky hypertenzní a důsledky dané aterosklerózou, která k hypertenzi vede. Za hypertenzní důsledky se považují hypertrofie levé komory, srdeční selhání, nitromozkové nebo subarachnoidální krvácení, ledvinné selhání, hypertenzní retinopatie, hypertenzní krize nebo encefalopatie, maligní hypertenze a disekující aneurysma. Mezi aterosklerotické následky se řadí ischemická choroba srdeční (angina pectoris, infarkt myokardu a náhlá smrt), aterotrombotické mozkové příhody, aneurysma aorty a onemocnění periferních a renálních tepen [Filipovský et al., 2012].

Léčba hypertenze

Léčba hypertenze spočívá ve snížení rizika pozdějších symptomatických i asymptomatických důsledků, můžeme ji rozdělit na léčbu nefarmakologickou a farmakologickou. Nefarmakologická léčba spočívá v úpravě životního stylu, a to dodržováním určitých zásad jako je: snížení příjmu soli (na 5–6 g na den), optimální fyzická aktivita, omezení příjmu alkoholu (pod 30 g na den, u žen a mladých mužů pod 20 g na den), snížení hmotnosti, dostatečná relaxace a kvalitní spánek. Farmakologická

terapie spočívá v užívání antihypertenziv, která můžeme dle typu účinku rozdělit do pěti základních skupin: diuretika, betablokátory, inhibitory ACE, blokátory AT₁ receptorů (sartany) a blokátory kalciových kanálů. Další antihypertenziva jako například alfablokátory se dají používat pouze v kombinaci s léky z některé ze základních skupin [Fialová, 1995; Filipovský et al., 2012; Singh et al., 2002].

5.4.2 Ischemická choroba srdeční (infarkt myokardu)

Infarkt myokardu a cévní mozkové příhody tvoří 80 % všech úmrtí na kardiovaskulární onemocnění ve světové populaci a 71 % úmrtí na kardiovaskulární onemocnění v České republice [Staněk, 2014]. Ovlivňují tak nepřímo střední délku života. V západní Evropě se epidemie infarktu myokardu objevila v padesátých letech minulého století, její pokles můžeme sledovat až na začátku sedmdesátých let. V České republice, stejně jako v Polsku a Slovinsku je možno sledovat pokles až nyní [Staněk, 2014; WHO, 2017].

Patofyziologie ischemie

Ischemická choroba srdeční je definována jako akutní nebo chronická porucha funkce myokardu, která vzniká na podkladě onemocnění věnčitých tepen, což je v 99 % případů způsobeno koronární aterosklerózou. Tím je značně omezen přívod kyslíku k myokardu, a pokud potřeba převyšuje nabídku, dochází k ischemii. Tvorba potřebné energie je sice z části, ale ne zcela, nahrazena anaerobní glykolýzou. Její odpadní produkty zvyšují v buňkách hladinu laktátu, což ve svém důsledku vede k buněčné smrti. Po 20 minutách trvající ischemie nastává v některých buňkách reverzibilní poškození. Experimentální studie prokázaly, že po 40 minutách je již 70 % buněk nekrotických. Akutní infarkt myokardu bývá diagnostikován na základě symptomů, laboratorních změn (vzestup troponinů) a elektrokardiografického nálezu. Klinicky se projevuje jako klidová bolest lokalizovaná za horním sternem, která může vystřelovat do krku nebo jedné či obou paží. Bolest většinou trvá déle než 15 minut a nereaguje na podání nitroglycerinu. U starých osob a diabetiků nemusí být typické bolesti přítomny [Staněk, 2014]. U diabetiků se podstatně častěji vyskytuje nebolestivý průběh IM s atypickými příznaky, jako zmatenost, dušnost, nauzea či zvracení [Adámková, 2008].

Angina pectoris

Angina pectoris bývá rozdělována na stabilní a nestabilní. Stabilní angina pectoris, nebo též chronická námahová angina pectoris, se projevuje jako intermitentní ischemie. Jde tedy o situace, kdy je poptávka myokardu po kyslíku vyšší než přívod věnčitými tepnami. Tato ischemie se projeví bolestí a změnami na EKG. Klinicky se jedná o svíravé bolesti za horním sternem, které mohou vyzařovat do krku nebo obou předloktí. Bolest donutí pacienta se zastavit, po odpočinku či aplikaci nitrátů ustane do dvou minut [Staněk, 2014].

Léčba

Léčbu chronické stabilní anginy pectoris dělíme na chirurgickou a farmakologickou. Chirurgická terapie spočívá v revaskularizaci myokardu, dnes se jedná zejména o perkutánní koronární intervenci (PCI) a chirurgickou revaskularizaci, tzv. bypass.

PCI spočívá v zavedení dilatačního balonku do místa zúžené koronární tepny, jeho nafouknutí v místě zúžení a tím zvětšení lumen zúžené arterie. V současné době se do místa původního zúžení zavádí tzv. stent, který udržuje lumen cévy průchodné. Po PCI se dnes standardně ordinuje pacientovi duální antiagregační léčba, k trvalé antiagregační léčbě kyselinou acetylsalicylovou je přidáván clopidogrel nebo jiný další lék po dobu minimálně půl roku. Principem chirurgické revaskularizace je překlenutí zúženého místa žilou nebo tepnou pacienta – autologní bypass.

Farmakoterapie u pacientů s chronickou ischemickou chorobou srdeční dokáže snížit výskyt koronárních příhod i celkovou koronární mortalitu. K terapii se používají betablokáry, nitráty, blokátory kalciových kanálů, cytoprotektiva, statiny, inhibitory ACE, sartany a antitrombotika [Filipovský et al., 2012; Houba, 2012].

5.4.3 Cerebrovaskulární onemocnění – cévní mozkové příhody

Selhaní mozkového krevního oběhu patří ve většině vyspělých států na druhé až třetí místo mezi příčinami smrti. Incidence iktů (ischemických i hemoragických společně) je v České republice dvakrát vyšší než v jiných medicínsky vyspělých státech, pohybuje se okolo 300 případů na 100 000 obyvatel za rok. Ischemické ikty tvoří 80–85 % všech cévních mozkových příhod.

Za příčinu ischemického iktu je považován uzávěr či zúžení mozkové cévy se snížením průtoku krve a následná ischemizace části mozkové tkáně. Stejně jako u ostatních KVO je zde hlavní příčinou ateroskleróza, nejčastěji krčních nebo intrakraniálních tepen.

Při CMP dochází k náhlému rozvoji ložiskové neurologické symptomatiky. Projevuje se podle teritoria postižené mozkové tepny například slabostí až ochrnutím končetin či částí těla, poruchou citlivosti poloviny těla, poruchou symbolických funkcí (např. řeči, sluchu, hmatu), deviací hlavy a očních bulbů, pohledovou parézou, výpady zorného pole nebo diplopií. Může dojít k náhlé závratí nebo k náhlému pádu ve spojení s předchozími centrálními neurologickými příznaky či poruše koordinace [Staněk, 2014; Zeman, 2004].

Léčba

U pacientů s akutní cévní mozkovou příhodou je nutný neodkladný transport do nemocnice, nejlépe do komplexního cerebrovaskulárního centra [Staněk, 2014; Zeman, 2004].

5.4.4 Srdeční selhání

Srdeční selhání je dle fyziologie definováno jako neschopnost srdce čerpat krev za normálního tlaku v souladu s potřebami tkání. Ke klinické definici je nutná přítomnost symptomů, jako jsou dušnost, otok a únava. Srdeční selhání může být důsledkem onemocnění myokardu, srdečních chlopní nebo poruchy srdečního rytmu. Dysfunkce myokardu je nejčastěji způsobena ischemickou chorobou srdeční či hypertenzí [Staněk, 2014; WHO, 2017].

Srdeční selhání bývá klasifikováno ze dvou hledisek, a to buď jako srdeční selhání akutní a chronické nebo jako systolické a diastolické podle toho, která z funkcí je narušena zřetelněji. Hlavní příčinou chronického srdečního selhání je ztráta kontraktilní funkce při ICHS, u mladších jedinců může být příčinou dilatační kardiomyopatie. Nejčastěji se jedná o systolické srdeční selhání.

Léčba

Pacienti s chronickým srdečním selháním bývají kompenzováni farmakologicky, nefarmakologická terapie (úprava životního stylu) je v tomto případě pouze podpůrná. Z léčiv jsou užívány léky ovlivňující reakci renin – angiotenzin – aldosteron, mezi tyto

léky patří inhibitory ACE, blokátory AT₁ neboli sartany, antagonisté aldosteronu – spironolakton či epleron, betablokátory, diuretika a digoxin. Dalšími možnostmi léčby u některých pacientů jsou invazivní řešení v podobě implantovaného kardiostimulátoru či defibrilátoru a revaskularizace myokardu [Staněk, 2014].

5.4.5 Vrozené srdeční vady

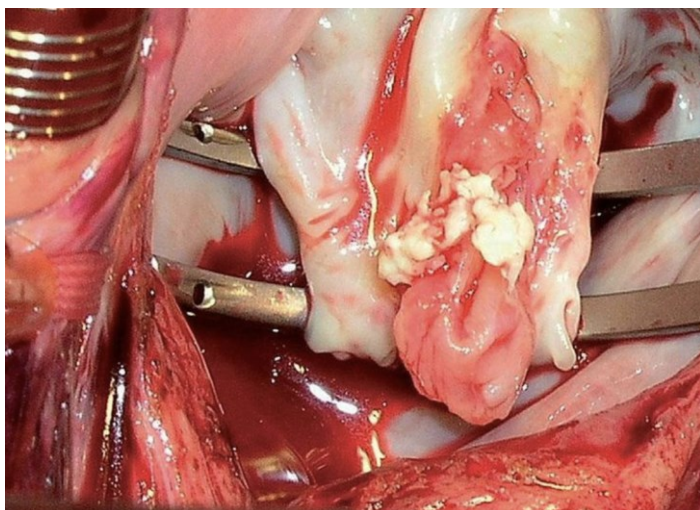
V České republice se ročně narodí 500–600 dětí s vrozenou srdeční vadou (VSV). Vzhledem k vysoké úrovni péče o tyto jedince je většina vrozených srdečních vad detekována již před narozením a ihned po porodu jsou předáni do specializovaných dětských kardiocenter. Velká většina vrozených srdečních vad je operována již v dětství. V dospělosti se tak můžeme setkat s pacienty s defektem septa síní, defektem septa komor, koarktací aorty a Fallotovou tetralogií, přičemž tyto vady byly většinou v dětství korigovány [Staněk, 2014].

5.4.6 Infekční endokarditida

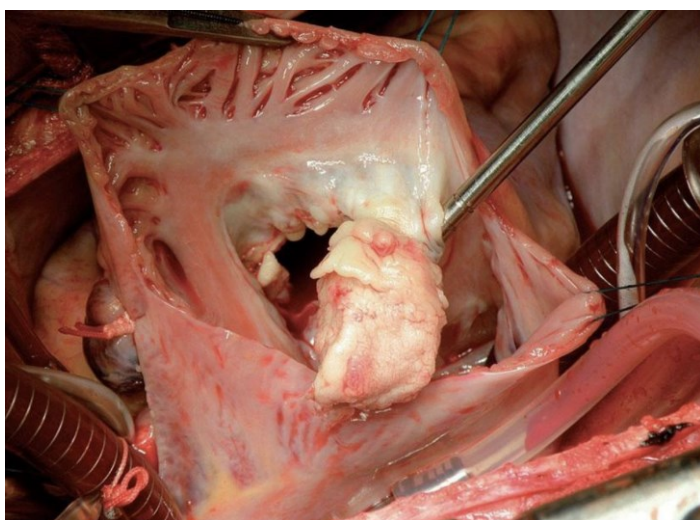
Infekční endokarditidu (IE) je možné definovat jako zánětlivé onemocnění vnitřní výstelky srdce, jehož původcem jsou různé mikrobiální druhy. Tento patologický proces bývá obvykle lokalizován na poškozených srdečních chlopních, může ale postihovat i nástěnný endokard nebo implantované srdeční náhrady (např. chlopní protézy či kardiostimulátory). Incidence IE se pohybuje v rozsahu 1,9–6,2 případů/100 000 obyvatel za rok. Smrtnost IE vyvolaná dobře citlivými streptokoky nepřesahuje 3 %, zatímco stafylokokové endokarditidy mají smrtnost 25–40 % a mykotické nad 80 % [Habib et al., 2015; Linhartová, 2016].

IE vzniká nejčastěji na primárně poškozené chlopni nebo u pacientů se sníženou imunitou. Nejvýznamnějším etiologickým faktorem je bakteriální infekce. Nejčastějšími původci jsou viridující streptokoky, koaguláza-negativní stafylokoky, bakterie skupiny HACEK (např. *Haemophilus parainfluenzae*, *H. aphrophilus*, *H. paraphrophilus*, *H. influenzae*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella corrodens*, *Kingella kingae* a *K. denitrificans*), dalším původcem bývá *Staphylococcus aureus*, dále enterokoky a gramnegativní bakterie. Mykotické infekce jsou méně častým původcem [Sharara et al., 2016].

Pro IE jsou typické vegetace, které představují shluky destiček, fibrinu, leukocytů, ale i bakterií ve vitální či avitální formě. Vegetace mohou být stabilní na srdečních chlopních, či mobilní kolující v krevním oběhu.



Obrázek 5.4-1 Vegetace na srdečních chlopních (převzato z Chirurgická léčba infekční endokarditidy [Novák, 2010])



Obrázek 5.4-2 Vegetace na srdečních chlopních (převzato z Chirurgická léčba infekční endokarditidy [Novák, 2010])

IE se může manifestovat jako akutní, rychle progredující, subakutní nebo chronické onemocnění s nespecifickými příznaky, jako je únava, slabost, bolesti hlavy, kloubů a svalů či nechutenství. V klinickém obraze je až u 90 % pacientů přítomna horečka, u 25 % pacientů nastávají embolické komplikace.

Diagnostika IE je založena na klinickém obraze, opakovaném mikrobiologickém vyšetření hemokultur a kardioechografií – nejčastěji transthorakální echokardiografií (TTE).

Nálezy na TTE při diagnóze IE zahrnují vegetace, abscesy, perforace cípů či ruptury závěsného aparátu a nově vzniklé dehiscence chlopenních protéz. Na základě opakovaných hemokultur je stanoven původce onemocnění a zahájena antibiotická terapie. Ke stanovení diagnózy jsou využívána tzv. Dukova kritéria (tabulka 5.4-1), jejichž modifikace umožňuje rozdělení IE do tří kategorií, a to potvrzená IE, možná IE a vyloučená IE, ty zobrazuje tabulka 5.4-2.

Tabulka 5.4-1 Modifikovaná Dukova kritéria (převzato z Doporučení ESC pro diagnostiku a léčbu infekční endokarditidy [Linhartová, 2016])

Modifikovaná Dukova kritéria
Velká kritéria
<p>Pozitivní hemokultury pro IE</p> <ul style="list-style-type: none"> - typické mikroorganismy konzistentní s IE ze 2 různých hemokultur: <i>Viridans streptococci</i>, <i>Streptococcus gallolyticus</i> (<i>Streptococcus bovis</i>), skupina HACEK, <i>Staphylococcus aureus</i> nebo komunitně získané enterokoky v nepřítomnosti primárního ložiska nebo - mikroorganismy konzistentní s IE z trvale pozitivních hemokultur: ≥ 2 pozitivní hemokultury z odběrů v rozmezí > 12 h nebo všechny 3 nebo většina z ≥ 4 separátních hemokultur (první poslední odběr v rozmezí ≥ 1 h) nebo - jediná pozitivní hemokultura <i>Coxiella burnetii</i> nebo titr protilátek IgG fáze I $> 1: 800$
Malá kritéria
<ul style="list-style-type: none"> - predispozice, např. predisponující srdeční onemocnění, nebo intravenózní abúzus drog - horečka, tj. teplota > 38 °C - vaskulární fenomény (včetně detekovaných pouze zobrazovaným): velké arteriální emboly, septické plicní infarkty, infekční (mykotické) aneurysma, intrakraniální krvácení, konjunktivální krvácení a Janewayovy léze - imunologické fenomény: glomerulonefritida, Oslerovy uzlíky, Rothovy skvrny a revmatoidní faktor - mikrobiologický průkaz: pozitivní hemokultura, která nesplňuje výše uvedenou

definici velkého kritéria nebo sérologický průkaz aktivní infekce organismem konzistentním s IE

Tabulka 5.4-2 Definice IE podle modifikovaných Dukových kritérií (převzato z Doporučení ESC pro diagnostiku a léčbu infekční endokarditidy [Linhartová, 2016])

Potvrzená IE
<p>Patologická kritéria</p> <ul style="list-style-type: none"> - mikroorganismy prokázané kultivačně nebo histologickým vyšetřením vegetace, embolizované vegetace nebo ze vzorku z intrakardiálního abscesu nebo - patologické léze, vegetace nebo intrakardiální absces potvrzené histologickým vyšetřením s průkazem aktivní endokarditidy - Klinická kritéria <ul style="list-style-type: none"> - 2 velká kritéria nebo - 1 velké kritérium a 3 malá kritéria nebo - 5 malých kritérií
Možná IE
<ul style="list-style-type: none"> - 1 velké kritérium a 1 malé kritérium nebo - 3 malá kritéria
Vyloučená IE
<ul style="list-style-type: none"> - Jednoznačná alternativní diagnóza nebo - vymizení příznaků svědčících pro IE při léčbě antibiotiky ≤ 4 dny nebo - bez patologické evidence IE při operaci nebo pitvě při léčbě antibiotiky ≤ 4 dny nebo - nesplňuje výše uvedená kritéria možné IE

Infekční endokarditida chlopenních protéz se rozděluje na časnou, do 12 měsíců, a pozdní. Největší riziko vzniku IE chlopenních protéz je do dvou měsíců od operace, kdy postupně dochází k epitelizaci biologické chlopně, což snižuje riziko uchycení patogenů na umělé srdeční chlopni. U časně endokarditidy chlopenních protéz je předpokládaným původcem nosokomiální infekce, k infekci dochází buď během operace nebo při časně pooperační

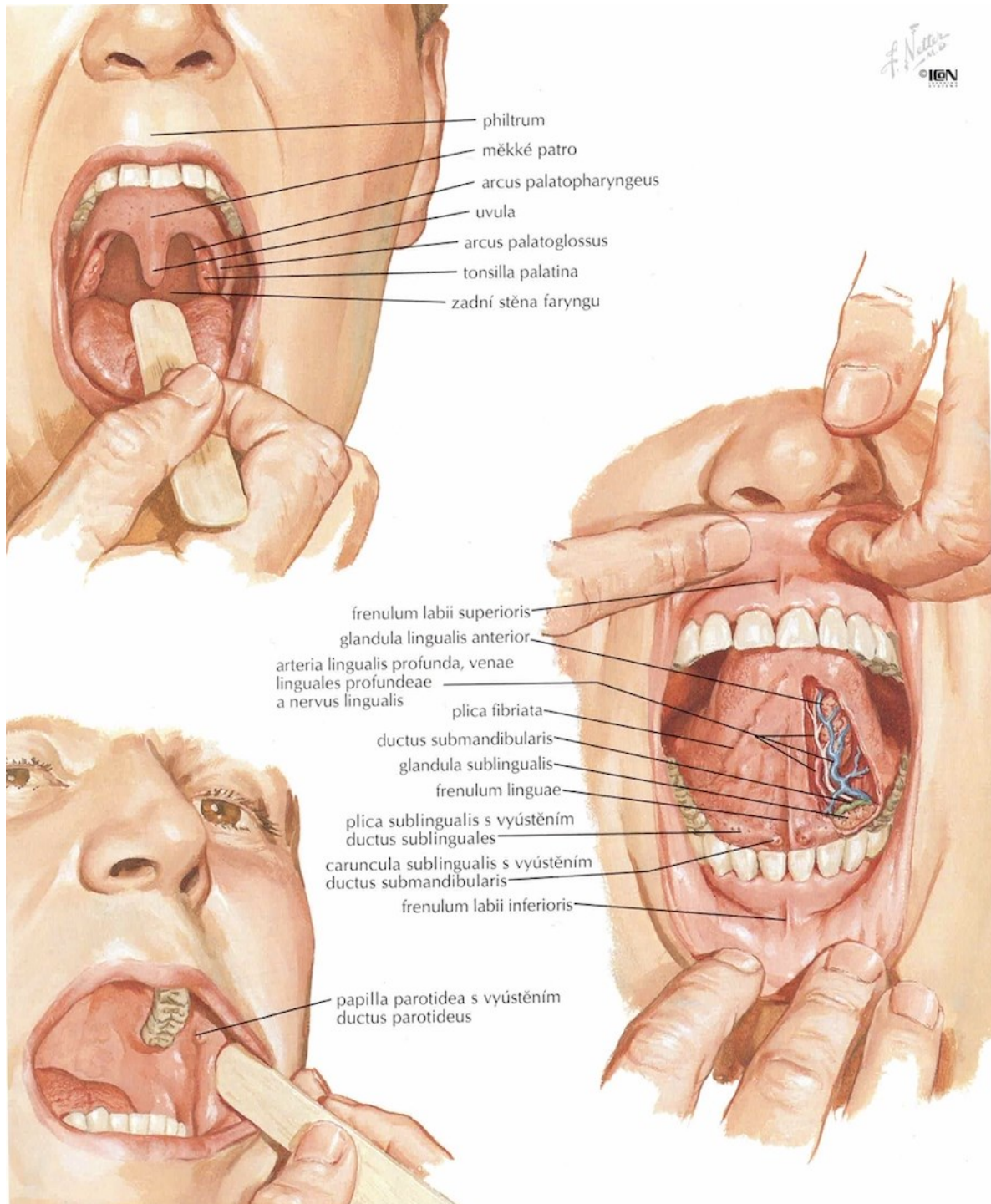
bakteriémii [Linhartová, 2016]. Původcem zvýšené bakteriémie mohou být i bakterie dutiny ústní. Uvádí se, že viridující streptokoky jsou až z 56 % původci rekurentní endokarditidy [Mansur et al., 2001b]. Samostatnou kategorií je IE postihující intravenózní narkomany [Linhartová, 2016].

Léčba

Léčba IE vychází z výsledků mikrobiologické detekce, nejčastěji z kultivačních výsledků odebraných hemokultur. Cílená antibiotická léčba je specifická proti původci IE, empirická léčba je doporučena pouze u závažných akutních stavů. Nejčastěji používaným léčivem jsou antibiotika penicilinové řady nebo amoxiciliny, které jsou podávány při bakteriémii způsobené streptokokovou infekcí. Pacienti s podezřením na IE by vždy měli být hospitalizováni ve specializovaném zařízení se zkušenými odborníky. Doporučené postupy pro léčbu IE jsou jasně definovány v doporučení pro diagnostiku a léčbu infekční endokarditidy z roku 2015. Pacienti po prodělané IE musí dodržovat preventivní opatření, která zahrnují přísnou kožní i ústní hygienu [Habib et al., 2015; Linhartová, 2016].

5.5 Dutina ústní a její vliv na celková onemocnění

5.5.1 Anatomie a funkce dutiny ústní



Obrázek 5.5-1 Anatomie dutiny ústní (převzato z [Netter, 2003])

Dutina ústní je součástí trávicí soustavy a odděluje vnější a vnitřní prostředí člověka. Je vstupní branou a jednou z nejkompexnějších částí lidského těla (obrázek 5.5-1).

Anatomicky je dělena na ústní předsíň a vlastní dutinu ústní. Ústní štěrbina (rima oris), se skládá z horního a dolního rtu (labii oris), které se spojují v ústním koutku (anguli oris). Prostor před zubními oblouky, nazývaný vestibulum oris, je zevně ohraničen tvářemi a rty. Spodina dutiny ústní je tvořena kořenem jazyka a sliznicí překrývající svaly musculus geniohyoideus, m. mylohyoideus a přední břicho m. digastricus. Dutinu nosí a ústní odděluje tvrdé patro (pallatum durum), které přechází v patro měkké (pallatum molle). To shora ohraničuje vstup do hltanu a spolu s patrovými oblouky a kořenem jazyka vytváří hltanovou úžinu (istmus faucium). Na vrcholech alveolárních výběžků je při zachování kompletního chrupu u dospělého jedince fyziologicky přítomno 32 zubů a to řezáky (dentes incisivi), špičáky (dentes canini), zuby třenové (dentes premolares) a stoličky (dentes molares). Středem vlastní dutiny ústní je jazyk (lingua). Tři páry velkých slinných žláz zajišťují produkci sliny nezbytné k mastikaci. Glandula parotis je uložena v parotideomasterické krajině a její vývod (ductus parotideus) vyúsťuje v oblasti druhých horních molárů a přivádí do dutiny ústní zejména serózní slinu. Glandula submandibularis je seromucinozní žláza umístěná v trigonum submandibulare a společným vývodem s glandula sublingualis ústí do dutiny ústní pod jazykem v místě slizniční papily zvané caruncula sublingualis. Glandula sublingualis je seromucinozní žláza s převahou mucinózní složky. Za zvlhčování dutiny ústní jsou zodpovědné též malé slinné žlázy přítomné ve slizničním vazivu [Čihák et al., 2002].

Hlavní funkcí dutiny ústní je příjem potravy. Mechanicky je strava rozmělněna pomocí zubů a jazyka, slinné žlázy zajišťují zvlhčení sousta, což usnadňuje přesun potravy do dalších částí trávicího traktu. Zároveň je v dutině ústní zahájen chemický proces trávení. Amyláza obsažená ve slinách zahajuje štěpení škrobů na jednoduché cukry, které jsou dále zpracovány v dalších částech trávicí soustavy. Významnou funkcí dutiny ústní je artikulace řeči a smyslové vnímání, a to jak chuti, tak i teploty a struktury. Dutina ústní je zároveň vybavena obrannými imunitními mechanismy proti nežádoucím agens, vstupujícími do těla z vnějšího prostředí. Slina zde vytváří mechanickou i chemickou ochrannou bariéru, imunoglobulin A spolu s lysozymem a laktoferinem bojují zejména proti bakteriální a virové infekci. Dýchání nepatří mezi fyziologické funkce dutiny ústní, ale při zvýšené potřebě kyslíku je ho využíváno [Trojan, 2003].

Dutina ústní je extrémně diverzní a dynamický ekosystém lidského těla. Sliznice, tvořená keratinizujícím i nekeratinizujícím dlaždicobuněčným epitelem, povrch papil, jazyka a zubů vytvářejí záhyby a zákoutí, kde můžeme najít prostředí od zcela aerobního po zcela anaerobní. Různé druhy mikroorganismů společně tvoří mikrobiom dutiny ústní. Složení mikrobiomu je interindividuální a mění se cirkadiánně v závislosti na frekvenci a úrovni hygieny dutiny ústní a na frekvenci příjmu potravy a s tím spojené změny pH dutiny ústní. Ke změnám dochází i po antibiotické či imunosupresivní terapii, po jejichž užívání dochází k celkové změně složení lidského mikrobiomu [Dewhirst et al., 2010]. Díky svému specifickému prostředí je dutina ústní osídlena více než 700 bakteriálními druhy [Eickholz, 2013]. Lidské tělo se skládá z více než 10^{14} buněk, z toho však méně než 10 % jsou buňky lidské. Mikroorganismy zcela převládají nad buňkami lidského těla, na čemž se významně podílejí i bakterie dutiny ústní. Mnoho autorů potvrzuje, že skladba orálního mikrobiomu má vliv na celkové zdraví člověka [Cho a Blaser, 2012; Wade, 2010].

5.5.2 Orální zdraví

Orální zdraví neoddělitelně souvisí s celkovým zdravím a do velké míry odráží zdravotní stav člověka. Důležitý je osobní aktivní přístup k udržování zdravé dutiny ústní, ale také pravidelná profesionální péče. V současnosti se povědomí obyvatelstva o ústním zdraví neustále zlepšuje, a to vlivem lepší informovanosti veřejnosti a dostupností kvalitní stomatologické péče.

Základní informace v péči o dutinu ústní jsou pacientům předávány zubními lékaři během preventivních prohlídek, nadstavbové informace jsou dostupné u dentálních hygienistek. Důležitý je i aktivní přístup rodičů při předávání znalostí a zkušeností v péči o dutinu ústní svým potomkům.

Prvním předpokladem k udržení orálního zdraví je dodržování preventivních opatření, které představuje zejména dostatečná a pravidelná hygiena dutiny ústní a preventivní prohlídky u zubního lékaře. Principem je redukování množství zubního plaku z míst habituálně nečistých, zejména z fisur, aproximálních ploch a cervikálních oblastí zubů. K mechanické redukci plaku slouží celá škála pomůcek orální hygieny. Kromě mechanické očisty zubů, je možné využít i chemických prostředků k redukci plaku [Wolf a Rateitschak, 2005].

Zubní plak

Zubní povlak (plak, bakteriální biofilm) je tvořen vrstvami mikroorganismů, které v nadměrném množství působí patogenně. Tyto mikroorganismy mají vliv nejen na zdraví tvrdých zubních tkání a parodontu, ale působí též na ostatní části dutiny ústní i na celkové zdraví jedince.

Zubní plak je strukturovaný mikrobiální biofilm, který se tvoří na povrchu zubů, či jeho ekvivalentu v podobě zubní náhrady případně implantátu, okamžitě po jeho vyčištění. Jedná se o vysoce organizované společenství mikroorganismů, jehož tvorba je rozdělována do tří fází:

1. Tvorba pelikuly

Pelikula je vytvořena okamžitě po očištění zubů v tloušťce 0,1–1 μm , vzniká z proteinů a glykoproteinů ve slině. Ty jsou schopny se navázat na vápenaté a fosfátové ionty apatitu zubů.

2. Mikrobiální kolonizace

Prostřednictvím fyzikálních sil jsou bakterie spojovány s pelikulou, a to zejména díky extracelulárnímu glykokalyxu. Ten umožňuje nejen navázání bakterií na pelikulu, ale i navázání jedné bakterie na druhou. Bakterie, zejména pak grampozitivní koky, jsou vybaveny extracelulárními adheziny, které usnadňují jejich navázání na pelikulu. Streptokoky, zejména *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis* a *Streptococcus mitis* jsou považovány za první kolonizátory.

3. Sekundární kolonizace a zrání plaku

Postupným nasedáním dalších mikrobiálních druhů dochází k narůstání vrstvy plaku. Dalšími kolonizátory jsou kromě streptokoků i aktinomycety a veillonelly. Ty dohromady vytváří organizovaný biofilm a chovají se jako komplexní organismus, využívající primitivního cirkulačního systému k výměně informací a metabolických produktů. Jednotlivé mikrokolonie vzájemně využívají svůj potenciál k další maturaci. Po jednom týdnu začínají v plaku převládat tyčinky a filamenta, například *Fusobacterium nucleatum* či *Prevotella intermedia*, a postupným zráním plaku se mění jeho charakter z aerobního na anaerobní [Minčík, 2014].

Zásadním faktorem pro vznik bakteriálního biofilmu je kromě časového hlediska i dostatečné množství metabolizovatelných zdrojů energie pro dělení bakterií. Existují predilekční místa zvýšeného výskytu zubního plaku, ta jsou dána přirozeným charakterem prostředí, kde nedochází k samovolnému očišťování povrchu. Mezi tato místa patří fisury a jamky zubů, sklovinné zářezy a výběžky, krčková oblast a již kariésní povrch zubu, supragingivální i subgingivální zubní kámen, cementosklovinná hranice, furkace kořenů a stěsnání v zubních obloucích. Dále jsou mezi tato predilekční místa řazeny iatrogeně způsobené patologie, jako jsou převislé výplně a nevyhovující okraje protetických prací. Z těchto míst je obtížné až nemožné bakteriální biofilm odstranit. Bakterie, které jsou součástí biofilmu jsou až tisíckrát méně senzitivní k antimikrobiálním prostředkům než volné planktonické bakterie [Minčík, 2014; Wolf a Rateitschak, 2005].



Obrázek 5.5-2 Zubní kámen a zubní plak

5.5.3 Nejčastější onemocnění dutiny ústní

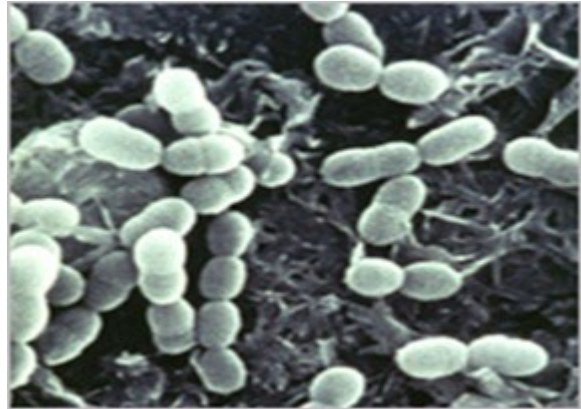
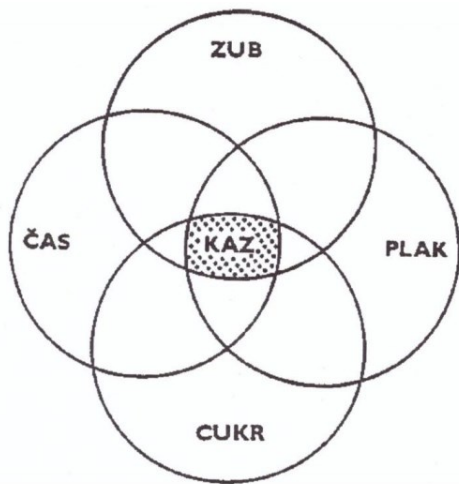
Zubní kaz

Zubní kaz představuje jedno z nejčastějších chronických onemocnění soudobé populace, neohrožuje pouze děti či adolescenty, ale i dospělého jedince po celou délku jeho života [Anusavice, 2002].

Etiologii zubního kazu definují dvě teorie: specifická a nespecifická plaková teorie. Podle původní Millerovy chemicko-parazitární teorie (1890) vzniká zubní kaz působením nespecifických orálních bakterií přeměňující cukry v kyseliny, které následně rozpouštějí hydroxyapatit ze skloviny [Broukal, 1977; Herschfeld, 1978]. Specifická plaková teorie udává, že za vznik zubního kazu jsou odpovědné jen určité konkrétní bakterie, například *Streptococcus mutans* či *Streptococcus sorbinus* [Loesche, 1992]. *S. mutans*, který byl v roce 1924 detekován Clarkem, je obecně považován za hlavní kariogenní patogen [Aas et al., 2008]. *S. mutans* je schopen adherovat na hladký povrch zubů a vytváří tak první vrstvu bakterií nasedajících na pelikulu zubů. Další ze streptokoků jsou např. *S. mitis*, *S. anginosus* a *S. salivarius*, dále enterokoky, laktobacily a aktinomycety, které také patří mezi kariogenní bakterie. Studie na zvířatech potvrdily přenositelnost zubního kazu mezi jedinci s výskytem zubního kazu a jedinci ze sterilního prostředí. Přibližně 40 % bakterií přítomných v kariesní lézi jsou nekultivovatelné bakterie [Aas et al., 2008; Colombo a Tanner, 2019].

Další výzkumy odhalily, že stravovací návyky ovlivňují výskyt zubního kazu a že vyšší příjem fermentovatelných cukrů, zejména sacharózy, zvyšuje jeho výskyt. Na vznik zubního kazu má určitý vliv i kvalita skloviny a podstatný je i čas, po který jednotlivé faktory spolu působí (obrázek 5.5-3 a 5.4-4).

Progrese zubního kazu směrem ke dřeňové dutině vede k onemocnění zubní pulpy. V případě gangrény zubní dřeně dochází ke změně prostředí z aerobního na anaerobní a tím ke změnám ve složení mikrobiomu. Bakterie vycházející z kořenového kanálku vedou ke vzniku periapikálních ložisek, která jsou příčinou dalších zdravotních komplikací.



Obrázek 5.5-3 Schéma zubní kaz (převzato z *Prevence ve stomatologii* [Kilian, 1999] a *S. mutans* (zapůjčeno od dr. Hecové)



Obrázek 5.5-4 Kariésně destruovaný chrup

Parodontopatie

Termín parodontopatie, či onemocnění parodontu, je velmi široký a zahrnuje celou škálu onemocnění postihující gingivu a závěsný aparát zubu. Společně se zubním kazem představují jedno z nejčastějších onemocnění současné populace. Prevalence parodontopatií je 11,2 %, a přibližně 743 milionů lidí trpí některou z jejích forem [Tonetti et al., 2017].

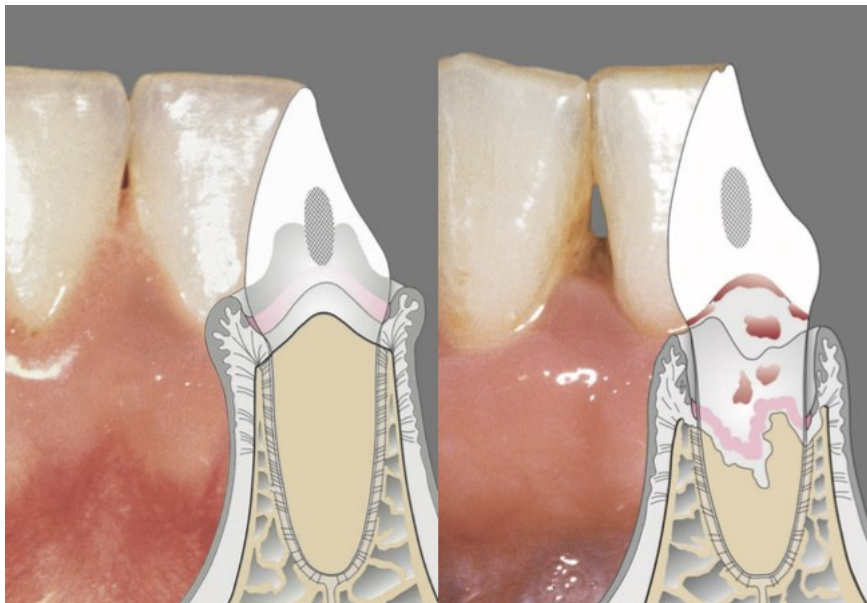
Parodontitida patří do skupiny chronických nenakažlivých nemocí jako například KVO, DM či chronické respirační onemocnění, a sdílí s nimi rizikové faktory – např. kouření [Bartova et al., 2014; Ezzati a Riboli, 2012; Jin et al., 2016; Sheiham a Watt, 2000]. U pacientů starších 25 let je považována za hlavní příčinu ztráty zubů. Stěžejním etiologickým faktorem parodontitidy je přítomnost bakteriálního biofilmu, s jehož přítomností souvisí nedostatečná hygiena dutiny ústní. Vlivem působení bakteriálního plaku a bakteriálních toxinů dochází v místě junkčního epitelu, na dně gingiválního sulku, ke vzniku zánětlivé reakce.

Postupnou progresí zánětlivé reakce dojde k vytvoření parodontálního chobotu. Nejedná se o klasické infekční onemocnění, jelikož progresi onemocnění je způsobena deregulovanou zánětlivou odpovědí na mikroorganismy a jejich produkty [Eickholz, 2013].

Pokud není produkce sulkulární tekutiny dostatečná, dochází k nasedání potenciálně patogenních parodontálních bakterií (např. *Prevotella* sp., *Porphyromonas* sp., *Fusobacterium* sp.) na první vrstvu streptokoků a aktinomycet adherujících na povrch cementosklovinné hranice. Postupným prohlubováním parodontálního chobotu dochází ke změně prostředí z aerobního na anaerobní a nasedání dalších patogenů. Následkem je úbytek attachmentu mezi povrchem kořene zubu, gingivou a alveolární kostí, která vlivem zánětlivého procesu resorbuje. Jedná se o ireverzibilní ale preventabilní onemocnění, u kterého mají určitý vliv i imunologické faktory [Wolf a Rateitschak, 2005].

Stejně jako u vzniku zubního kazu se i u vzniku parodontitidy udávají dvě teorie, a to specifická a nespecifická plaková teorie. Obě teorie jsou podpořeny řadou studií, které došly k závěru, že klíčovým patogenem pro vznik parodontitidy je bakterie *Porphyromonas gingivalis*, která dokáže mít i ve velmi malém počtu destruktivní účinky na tkáň parodontu. Dalšími významnými parodontálními patogeny jsou *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* a *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*.

Klinickými příznaky chronické parodontitidy v aktivním stavu jsou: krvácení při sondáži parodontálního chobotu, hloubka parodontálního chobotu více jak tři milimetry nebo klinická ztráta attachmentu $\geq 1\text{mm}$ (obrázek 5.5-5) [Caton et al., 2018].



Obrázek 5.5-5 *Gingivitis a periodontitis (převzato z Periodontology [Wolf a Rateitschak, 2005])*

5.5.4 Preventivní opatření k udržení orálního zdraví

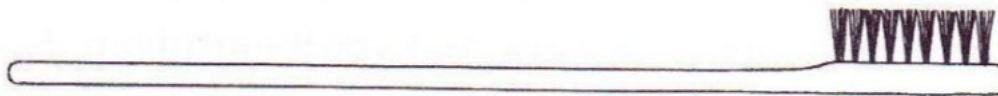
Zubní kaz a parodontopatie představují nejčastější onemocnění dutiny ústní, jež postihují většinu soudobé populace. Jedná se o preventabilní onemocnění, kde je zásadním a klíčovým preventivním opatřením redukce bakteriálního biofilmu. K jeho regulaci slouží celá řada dentálních pomůcek a technik jejich použití.

I. Mechanické prostředky orální hygieny

Zubní kartáček

Po staletí byl zubní kartáček využíván k odstranění zbytků potravy a bakteriálního plaku ze snadno přístupných plošek zubů (orální, okluzální a bukální). Charakter ideálního zubního kartáčku byl nesčetněkrát diskutován jak odborným, tak neodborným publikem, a měněn na základě inovativních nápadů uživatelů i výrobců. Zubní kartáčky můžeme dělit na manuální a elektrické. Odborníci, zabývající se prevencí ve stomatologii, doporučují manuální zubní kartáček o maximální velikosti 2,5 cm pro dospělé a 1,5 cm pro děti. Štětiny by neměly překročit délku 11 mm a jejich snopce by měly být od sebe dostatečně

vzdáleny alespoň na délku dvou milimetrů (obrázek 5.6-6 a 5.5-7). Tvrdost kartáčku je dána průměrem jednotlivých štětin a dělí se na měkké, střední a tvrdé, doporučované jsou měkké či středně měkké kartáčky [Kilian, 1999].



Obrázek 5.5-6 Zubní kartáček (převzato z *Prevence ve stomatologii* [Kilian, 1999])

Elektrické kartáčky jsou děleny na rotační a sonické, ty se liší charakterem a razancí pohybu a tvrdostí štětin. Elektrické zubní kartáčky jsou doporučovány zejména pro jedince s hendikepem jemné motoriky, kdy nelze docílit dostatečné hygieny manuálním kartáčkem.



Obrázek 5.5-7 Detail na zaoblená vlákna zubního kartáčku (převzato z *Periodontology* [Wolf a Rateitschak, 2005])

Obrázek 5.5-8 Mezizubní kartáček (převzato z *Periodontology* [Wolf a Rateitschak, 2005])

Mezizubní kartáček

Klasický zubní kartáček neumožňuje vyčištění aproximálních ploch zubů. K čištění těchto prostor je v distálních úsecích chrupu doporučován mezizubní kartáček (obrázek 5.5-8). Jeho optimální velikost nelze paušalizovat a musí být zvolen individuálně u každého pacienta i mezizubního prostoru.

Zubní nit

Zubní nit slouží k redukci množství plaku zejména u aproximálních ploch frontální zubů a v bodech kontaktu u zubů distálních úseků. Způsob použití je individualizován

u jednotlivých pacientů. Pokud není zubní nit adekvátně používána, může snadno dojít k poškození gingivy.

Další doplňkové prostředky

K další individualizované péči, zejména o již poškozený chrup, lze využít dalších pomůcek orální hygieny. Mezi tyto nadstandartní pomůcky patří jednosvazkový kartáček, floss-pick, dřevěné či plastové párátko, superfloss a škrabka na jazyk.

II. Chemické prostředky orální hygieny

Zubní pasty

Zubní pasty jsou dnes běžnou součástí ústní hygieny a svými chemickými vlastnostmi potencují účinek mechanické očisty. Zubní pasty běžně obsahují fluoridové ionty, které se podílejí na remineralizaci iniciálních kazivých lézí. Obsah fluoridů v pastě pro dospělé je 1500 ppm, dětské zubní pasty mají obsah snížený podle věku dítěte.

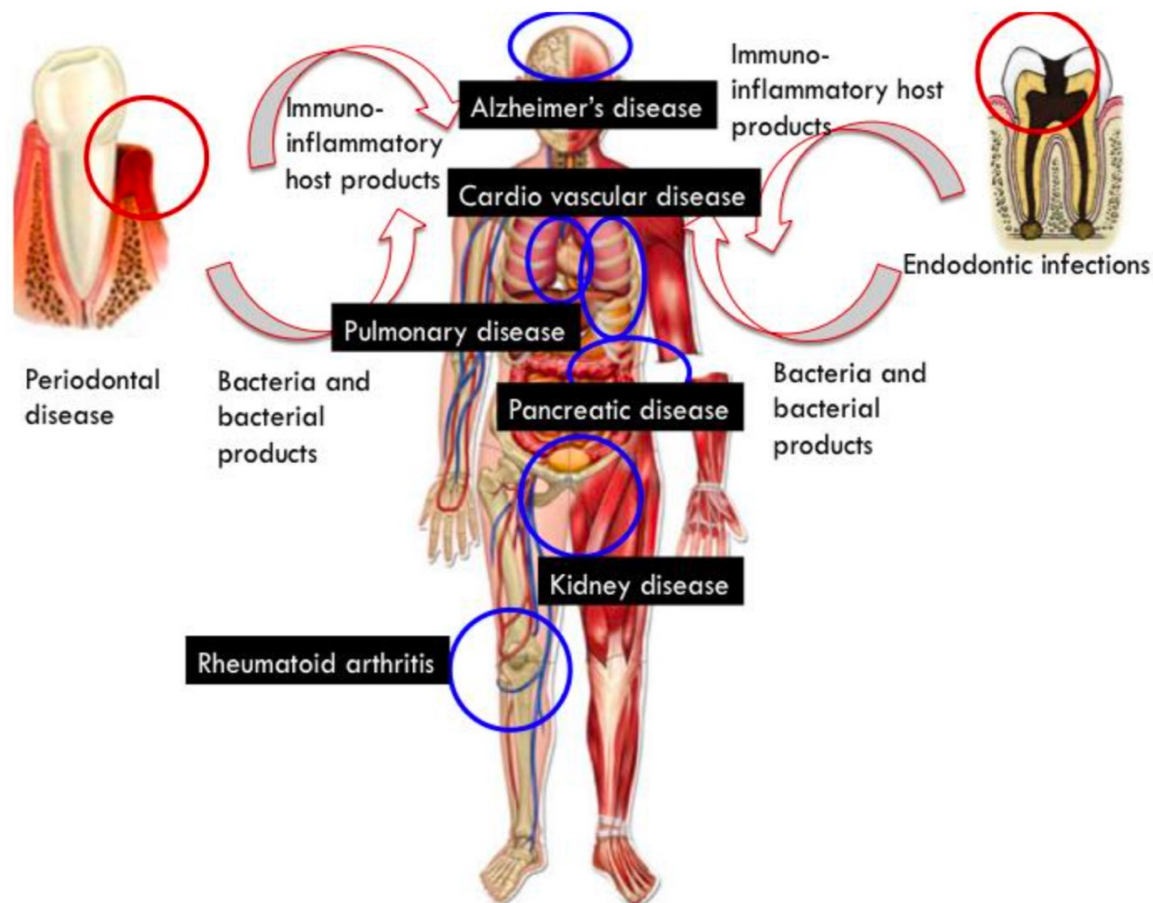
Ústní vody

Ústní vody bývají používány po mechanické očištění zubů, kdy jednak redukují množství nově se tvořícího plaku a jednak zvyšují hladinu fluoridových iontů ve slinách. Záleží na jejich specifickém složení, avšak zůstávají pouze podpůrným prostředkem v udržení orálního zdraví a nenahrazují mechanickou očištění. Jedinou prokázanou látkou schopnou redukovat zubní plak chemicky, je roztok bis-biuganidu chlorhexidinu [Wolf a Rateitschak, 2005]. Dlouhodobé používání ústních vod není doporučeno.

Irrigátory

Irrigátory stojí na pomezí mechanických a chemických prostředků orální hygieny. Slouží jednak k mechanickému odstranění materia alba a zároveň obsahují ústní vody, které působí antisepticky a kariopreventivně.

5.5.5 Mikrobiom dutiny ústní a systémová onemocnění



Obrázek 5.5-9 Vztah orálního a celkového zdraví (převzato z *From focal sepsis to periodontal medicine* [Kumar, 2017])

Mikrobiom dutiny ústní se začíná vytvářet během několika minut po porodu a představuje stabilní multibakteriální systém, který je zapojen do udržení dynamické rovnováhy imunitního systému (obrázek 5.5-9).

Bakterie dutiny ústní jsou schopné vstoupit do krevního oběhu jednak při invazivním stomatologickém ošetření, jakým je např. extrakce zubu, subgingivální ošetření parodontu, aplikace intraligamentární anestezie či instrumentace přes foramen apicale při endodontickém ošetření, ale i při běžných denních činnostech jako je mastikace či provádění orální hygieny. *Streptococcus mutans* patří do skupiny viridujících streptokoků a je schopen se přes zánětlivou a ulcerózní gingivu dostat do krevního oběhu a usadit se na degenerativně poškozených tkáních srdce [Nakano et al., 2008].

Parodontální patogeny obklopující gingivální sulkus či parodontální chobot, produkují virulentní faktory jako lipopolysacharidy, cytotoxické metabolity a imunoreaktivní molekuly. Tyto produkty jsou schopné vyvolat zánětlivou reakci ve vzdáleném orgánu díky transportu krevním řečištěm z místa svého primárního působení. Mnohé epidemiologické studie potvrdily, že onemocnění parodontu může u vybraných etnických skupin způsobovat nízkou porodní váhu novorozenců či předčasný porod [Jeffcoat et al., 2001; López et al., 2002; Offenbacher et al., 1996]. Aspirace parodontálních patogenů někdy vedou až k infekci respiračního traktu. *Helicobacter pylori*, který bývá příležitostně identifikován ve vzorcích zubního plaku, může dokonce vést ke vzniku chronické gastritidy až peptických vředů [Dowsett a Kowolik, 2003]. Některé studie uvádějí, že bakteriémie vzniklá při čištění zubů představuje díky své frekvenci vyšší hrozbu než jednoduchá extrakce zubu [Mougeot et al., 2015]. Závěrem studie Lockarta et al. z roku 2009 bylo, že onemocnění gingivy signifikantně zvyšuje hladinu bakteriémie patogenů spojených se vznikem IE po čištění zubů; naopak závažnost postižení parodontu zubu nekorespondovala s hladinou bakteriémie po extrakční terapii [Lockhart et al., 2009].

Mikroorganismy dutiny ústní mají zásadní vliv na vznik a rozvoj onemocnění v dutině ústní a potenciálně i na rozvoj celkových onemocnění organismu [Kumar, 2017]. Chronická parodontitida je nyní považována za jeden z rizikových faktorů vzniku kardiovaskulárních onemocnění. Markery zánětu jsou pro parodontitidu shodné jako pro jiná chronická systémová onemocnění (např. diabetes mellitus, chronická obstrukční plicní nemoc či hypertenze) [Bartova et al., 2014; Beck a Offenbacher, 2001; Beck et al., 1999; Cardoso et al., 2018]. Bylo stanoveno, že parodontální patogeny, jejich antigeny, endotoxiny a zánětlivé cytokiny jsou schopny ovlivňovat tvorbu aterosklerotických plátů a přispívat tím k aterogenezi [Beck et al., 1996]. Například autoři Haraszthy et al. či Cairo et al. v roce 2004 prokázali výskyt parodontálních patogenů v aterosklerotických plátech po endarterektomii pomocí specifické PCR [Cairo et al., 2004; Haraszthy et al., 2000]. Opačný výsledek výzkumu se ukázal u 33 pacientů postižených chronickou parodontitidou při vyšetřování aterosklerotických plátů po endarterektomii karotických tepen, kdy shodnou metodou nedetekovali žádný z hledaných patogenů (*T. forsythia*, *P. gingivalis*, *T. denticola*, *P. intermedia* a *A. actinomycetemcomitans*) [Aimetti et al., 2007; Romano et al., 2007].

5.5.6 Metastatická oportunní infekce orální etiologie

Definice

Metastatická oportunní infekce je definována jako druh onemocnění, při kterém vzniká z primárního infekčního ložiska chronické onemocnění ve vzdáleném orgánu nebo tkáni. V publikaci z roku 1951 byla shrnuta fokální infekce pod tyto tři body: (1) obsahuje patogenní mikroorganismy, (2) může se vyskytovat kdekoli v těle, (3) obvykle nevykazuje známky klinické manifestace [Easlick, 1951].

Historie

První zprávy o možném vzdáleném působení zkažených, bolestivých nebo rozpadlých zubů lze sledovat již od dob starověkého Egypta, Mezopotámie a starověkého Řecka i Říma. O spojení bolesti zubů s ženským reprodukčním systémem se zmiňuje jeden z nejstarších lékařských papyrů z roku 2100 př.n.l. Obdobnou teorii uznávali i ve starověkém Řecku, kde přibližně 400 let před naším letopočtem poukazyval Hippokrates na nutnost extrakce zubů při onemocnění revmatoidní artritidou [Vieira a Caramelli, 2009].

Vědecký podklad této problematiky je spjat s objevením mikroskopu (Leeuwenhoek, 1683) a rozvojem mikrobiologie v 19. století [Porter, 1976]. Názory na dentální fokální infekci prošly složitým vývojem a ani dnes nejsou zcela jednotné. Počátek minulého století poznamenala éra radikálních extrakcí. Mnohočetné extrakce a tonzilektomie byly prováděny ve víře, že po odstranění infekčních ložisek dojde k uzdravení pacienta.

V polovině 17. století se v dostupné literatuře vyskytuje pouze několik zmínek o vztahu dutiny ústní k systémovým onemocněním. Zlomový okamžik nastává až v roce 1676, kdy po objevení mikroskopu, dostal svět mikroorganismů zcela nový rozměr. V roce 1778 publikuje John Hunter, chirurg královského veličenstva Anglie, článek, kde upozorňuje na význam onemocnění zubů nejen při nemoci zubů samotných, ale i při onemocnění struktur s nimi spojených.

Roku 1801 vydává Benjamin Rush, jeden z nejznámějších lékařů Ameriky té doby, článek, kde propaguje extrakci každého zubu s kazem či jiným zubním onemocněním jako léčbu celkových nemocí, zejména nemocí nervového systému [Billings, 1914].

O 40 let později, v roce 1840, se objevuje v americké učebnici definice orální fokální infekce jako lokalizované nebo generalizované infekce způsobené diseminací

mikroorganismů nebo jejich toxických produktů v lidském těle. Již v té době autor upozorňuje, že by infekce měla být nazývána metastatickou [Vieira a Caramelli, 2009].

Poté, co se Willoughby D. Miller dozvěděl o Kochových postulátech, nabyl přesvědčení, že dutina ústní je ložiskem infekce šířící se dále do celého lidského těla. Na toto téma vydal roku 1891 sérii článků – ‘The human Mouth as a Focus of Infection’ [Miller, 1891].

Další z řady podporovatelů teorie o fokální infekci byl anglický lékař William Hunter, působící na London Fever Hospital, který na počátku 20. století upozorňuje na souvislost orální sepse a infekčního onemocnění dásní s celkovými chorobami. Roku 1900 jako první zmínil několik systémových onemocnění (například empyém, nefritidu, perinefritický absces, cholecystitidu, anemii či endokarditidu), jenž nezdá se pocházely ze zubní infekce a do ložiska svého působení se bakterie zubního původu dostaly krevní cestou. Ve své další publikaci uveřejňuje možné způsoby šíření orální infekce do celého těla a ve stejném článku uvádí, že není část těla, do které by se lékař díval častěji, nežli do úst [Cotti et al., 2011; Vieira a Caramelli, 2009]. Od roku 1930 propagují Cecil a Miner teorii radikálních extrakcí k udržení vztahu mezi zdravým celkovým a orálním. Tvrdí, že chronická periodontitida je nejčastější zubní příčinou celkového onemocnění. Po vyhodnocení klinické studie, kde 200 pacientům s revmatoidní artritidou byly provedeny mnohočetné extrakce a tonsilektomie bez ovlivnění onemocnění, mění svůj názor a připisují chronické periodontitidě bezvýznamný vliv [Cecil a Angevine, 1938; Vieira a Caramelli, 2009].

Roku 1944 přináší Appleton sdělení o třech hlavních způsobech šíření orální infekce do lidského organismu. V jeho případě to jsou:

- 1) bakteriální metastatická infekce šířící se z ložiska krevní nebo lymfatickou cestou;
- 2) difuze bakteriálních metabolitů z krve nebo lymfy do vzdálených částí těla;
- 3) senzibilizace tkání produkty bakteriální autolýzy, ve smyslu alergické reakce a jejich následné šíření krví či lymfou.

Miller přichází stejného roku s teorií o původu a šíření infekce z dutiny ústní do celého lidského těla:

- 1) krevním a lymfatickým řečištěm;
- 2) přímým šířením tkáněmi;
- 3) kontinuálně gastrointestinálním a dýchacím traktem polykáním a aspirací infikovaného materiálu.

Roku 1950 shledává Miller onemocnění parodontu za nejvýznamnější zdroj fokální infekce v dutině ústní. Svůj závěr odůvodňoval tak, že pokud zvažujeme všechny plochy parodontálních chobotů, je jejich povrch významnější než velikost periapikálního abscesu, z něhož je absorpce dvacetkrát nižší. Dále, že je absorpce z gingiválního sulku díky krevní a lymfatické cirkulaci mnohonásobně rychlejší než z ložiska periapikálního abscesu, zejména když je tento ohraničený kondenzovanou kostí. Jako významné také uvádí, že rezistence k bakteriálnímu růstu je v gingiválním sulku mnohem nižší než kdekoli jinde v dutině ústní [Vieira a Caramelli, 2009].

Souvislostí mezi přechodnou bakteriemií po extrakcích zubů a výskytem bakteriální endokarditidy se v historii dále zbývali například Okell a Elliott (1935), Fish a MacLean (1936), Feldman a Trace (1938) a Rhoads (1948). Jejich studie ukazují, že hladina bakteriémie byla vyšší po extrakci zubů s diagnostikovanou parodontitis než u zubů se zdravým parodontem [Feldman a Trace, 1938; Fish a MacLean, 1936; Geiger, 1942; Okell a Elliott, 1935; Rhoads, 1948].

Užívání antibiotické profylaxe před i po extrakci zubu či při ošetření parodontu bylo doporučováno mnoha odborníky již od roku 1940. Toto opatření mělo za úkol snížit hladinu přechodné bakteriémie a snížit incidenci subakutní bakteriální endokarditidy [Hageman, 1940; Paquin Jr, 1941; Rhoads, 1948].

Současný stav problematiky

Po éře radikálních extrakcí bylo téma metastatické oportunní infekce opomíjeno, dnes se její význam dostává opět do popředí, a to zejména v souvislosti s rozvojem chirurgických oborů, nejvýznamněji kardiouchirurgie a transplantologie, kde vzdálené infekční ložisko může znehodnotit výsledek operace [Cotti et al., 2011; Helenius-Hietala et al., 2013].

Důvodem, proč je orální fokální infekci věnována taková pozornost, je selektivní tkáňový či orgánový tropismus určitých mikrobiálních druhů osídlujících dutinu ústní vůči specifickým cílovým tkáním. Tyto mikroorganismy jsou schopné adherovat k patologicky změněné tkáni, například endokardu, a podílet se na jeho degenerativních změnách [Broukal et al., 2003].

Dutina ústní je osídlena velkým množstvím mikrobiálních druhů. V mikrobiomu dutiny ústní rozlišujeme více než 700 bakteriálních druhů, z nich přibližně 49 % bylo oficiálně pojmenováno, 17 % bakteriálních druhů není pojmenovaných (ale jsou kultivovatelné).

Zbylých 34 % je známo pouze jako nekultivovatelné fylotypy [Eickholz, 2013]. Mikroorganismy se zde nacházejí jak ve volné – planktonické formě, tak ve formě zubního plaku na povrchu zubů, případně na povrchu zubních náhrad. Tyto mikroorganismy jsou v přímém kontaktu s hostitelskou tkání a výsledkem jejich působení je rozvoj zubního kazu a onemocnění parodontu. Oba tyto patologické procesy jsou základem pro vznik ložisek fokální infekce v dutině ústní.

Zubní kaz vede při progresi k zánětu, později ke gangréně zubní pulpy. V primárním stadiu se intraradikulárně nachází široké spektrum bakterií z devíti bakteriálních kmenů, jmenovitě například Firmicutes, Bacteroidetes, Fusobacteria, Actinobacteria, Proteobacteria, Spirochaetes, Synergistes [Siqueira a Rocas, 2008]. Díky molekulárně genetickým metodám mohou být detekovány další nekultivovatelné bakterie. Například parodontální patogen *Tannerella forsythia* byl detekován v systému endodontu až při použití PCR. Tento patogen se typicky vyskytuje u apikální periodontitidy či u submukozních abscesů [Foschi et al., 2005; Siqueira a Rocas, 2008; Vianna et al., 2008]. Orální patogeny pak přechází kořenovým systémem do hlubších struktur a do cévního řečiště, kde zvyšují hladinu bakteriémie a mohou se usazovat na cílových orgánech. *Streptococcus mutans* patří do skupiny viridujících streptokoků a je schopen se přes zánětlivou a ulcerózní gingivu dostat do krevního oběhu a usadit se na degenerativně poškozených tkáních srdce. Může pak být přímým původcem IE. Uvádí se, že viridující streptokoky jsou až z 56 % původci rekurentní endokarditidy [Mansur et al., 2001b].

Obdobným způsobem do krevního oběhu pronikají i parodontální patogeny. Nejen bakterie samotné, ale i toxiny parodontálních patogenů mohou být z parodontálních chobotů diseminovány krevním oběhem a mohou se usadit v degenerativně postižených orgánech či tkáních. Tímto mechanismem dochází k progresi systémových onemocnění jako například diabetes mellitus, revmatoidní artritidy a aterosklerózy, jež je hlavním rizikovým faktorem všech kardiovaskulárních onemocnění [Bartova et al., 2014].

Mechanismy šíření metastatické oportunní infekce orální etiologie

Podle současných poznatků mohou bakterie vzdálené tkáně a orgány ovlivňovat třemi způsoby, a to formou metastatické infekce, imunomodulačním, imunotoxickým působením a metastatickým působením bakteriálních toxinů.

V případě metastatické infekce jde o přímé šíření ústních mikroorganismů krevním oběhem. Tímto mechanismem může vznikat infekční endokarditida, vaskulitida cévních protéz, zánět lůžka chlopenního nebo cévního xenoplantátu. Dlouhodobým působením mikrobiálních produktů zejména v oblasti parodontu dochází ke změnám chování imunitního systému a imunitní odpověď se obrací na buňky těla vlastní. Takto se mikroorganismy dutiny ústní mohou podílet na vzniku myokarditidy, artritidy či glomerulonefritidy. Metastaticky působícím toxinům pak bývá připisován vznik některých typů neuralgií.

Přímé metastatické působení

Metastatické působení orálních patogenů je nejvíce prozkoumanou oblastí orální fokální infekce. Bakteriémie nevzniká pouze po invazivních stomatologických výkonech, ale i po běžné každodenní hygieně dutiny ústní a při mastikaci. Takto vzniklá bakteriémie je u zdravého jedince do několika minut eliminována funkčním retikuloendoteliálním systémem. Pokud je imunita oslabena, či je již přítomné degenerativní onemocnění srdečních chlopní, může vést zvýšení hladiny bakteriémie k progresi onemocnění. Kromě IE tímto mechanismem může vznikat i onemocnění kardiovaskulární soustavy, plicní infekce, infekce chlopenních či jiných protéz či absces mozku. Bakteriémie roste se stupněm postižení gingivy. Je tedy v korelaci se stavem ústní hygieny [Lockhart et al., 2008].

Cílem mikroorganismů je dosažení ideálního prostředí s dostatečným přísunem živin pro růst a s minimálním množstvím konkurenčních bakterií, a proto se uskupují do strukturovaného biofilmu. Výskyt některých bakterií je natolik jedinečný, že jejich nález v jiné části organismu je považován za patologický. Například *Prevotella* sp. a *Porphyromonas* sp. se typicky vyskytují v dutině ústní a urogenitálním traktu, *Agragattibacter actinomycetemcomitans* je kapnofilní bakterií nacházející se pouze v parodontálních chobotech [Albert a Inman, 1999]. Detekce těchto bakterií v jiných tkáních svědčí o jejich metastatickém rozsevu.

Transientní bakteriémie je velmi dobře známá po invazivních stomatologických výkonech. Procentuální výskyt bakteriémie po extrakcích zubů je v literatuře udáván od 0–100 %, po operaci parodontu je to 36–88 %, po scalingu a root planingu 8–80 %, po nasazení matrice či klínku 9–32 % a po endodontickém ošetření 0–20 %. Průměrné trvání bakteriémie po extrakci zubu je 10 minut, některé studie však uvádějí dobu bakteriémie až 90 hodin u určitých jedinců [Lockhart a Durack, 1999]. Bakteriémie po běžných denní činnostech se vyskytuje od 15 % do 68 % po čištění zubů, po použití dřevěných párátek mezi 20–40 %, u vodních irigátorů mezi 7–50 %, při mastikaci narůstá od 7 % do 51 % [Forner et al., 2006]. Široký procentuální rozdíl může být dán různými metodami detekce bakterií v krevním oběhu; od kultivace, standartní mikrobiologické metody, až po molekulárně genetické metody detekce, dnes nejčastěji specifická PCR. Existují studie porovnávající hladinu bakteriémie při opracování kořenového systému, kdy při instrumentaci přes foramen apicale dochází k incidenci bakteriémie v 15 %. Tato bakteriémie netrvá déle než 10 minut a mikroorganismy v krevním oběhu jsou okamžitě fagocytovány [Bender et al., 1984].

Před více než 30 lety bylo popsáno, že gramnegativní bakterie orální etiologie vyplavené do krevního oběhu po invazivním stomatologickém ošetření mohou způsobit IE. Za hlavní etiologický faktor byly považovány bakterie: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Eikenella corrodens*, *Streptococcus* species, *Capnocytophaga*, *Neisseria*, a *Lactobacillus* [Barco, 1991]. *Streptococcus sanguis* a *mutans* jsou pak jedni z nejvýznamnějších viridujících streptokoků spojovaných s výskytem IE [Herzberg a Meyer, 1996].

Mechanismus

U generalizované parodontitidy může mít plocha parodontálních chobotů obsah 8–20 cm² [Hujoel et al., 2001]. Porovnání plochy parodontálních chobotů a periapikálního ložiska uvedl již v roce 1950 Miller ve své teorii o fokální infekci, kdy shodně uvedl, že rozsah této plochy umožňuje bakteriím parodontálních chobotů průnik do krevního oběhu a tím se hladina bakteriémie zvyšuje [Vieira a Caramelli, 2009].

Okolí parodontálních chobotů je osídleno velkým množstvím fagocytů, které sami o sobě mohou přispívat k transportu bakterií. *Porphyromonas gingivalis*, která je schopná přežít uvnitř fagocytů a spolu s nimi být přenesena do vzdálených orgánů. Tento fakt potvrdila in vitro studie, kde *P. gingivalis* pocházející z aterosklerotických plátů byla schopna 24 hodinového přežití uvnitř dendritické buňky [Carrion et al., 2012]. Autoři Kholy et al. tím

rozšiřují možnost přímého metastatického působení parodontálních patogenů na kardiovaskulární soustavu [Kholy et al., 2015].

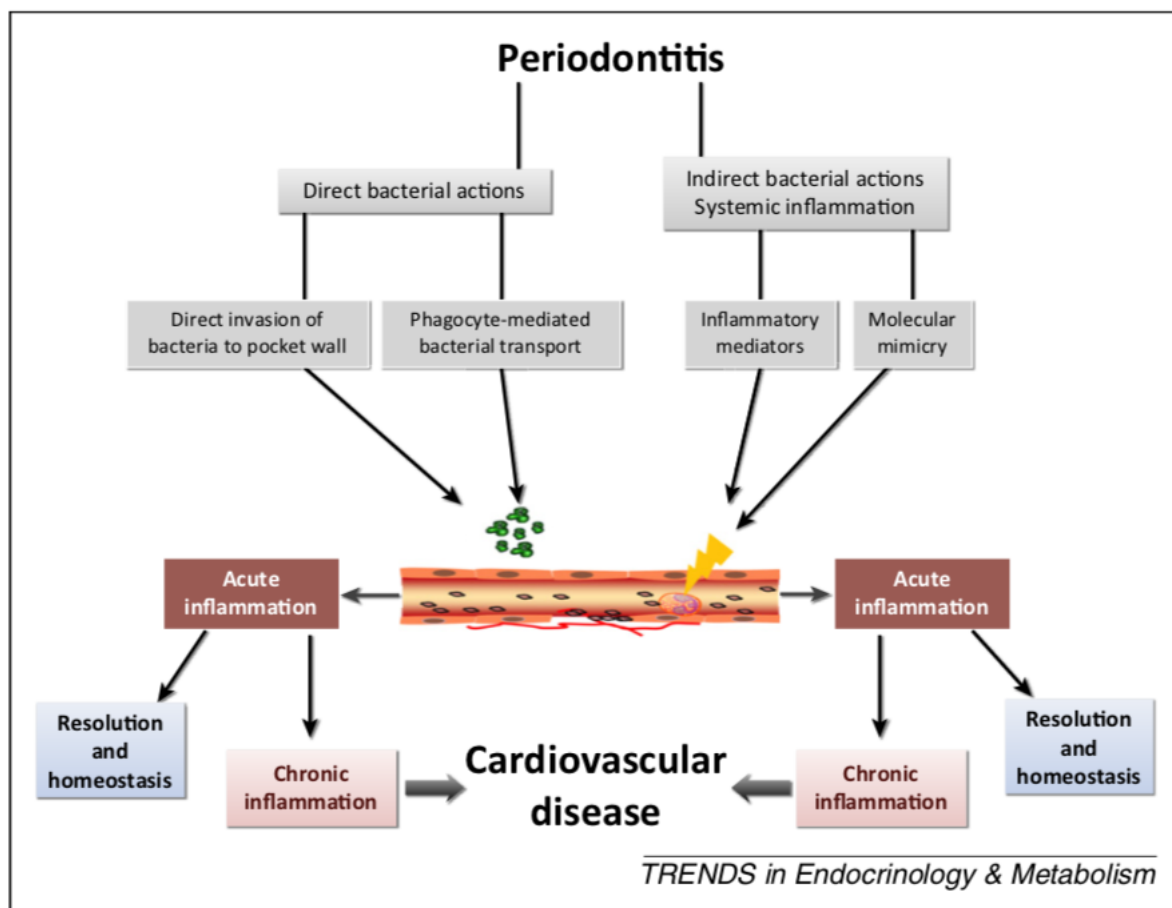


Figure 1. Proposed mechanisms linking periodontitis and cardiovascular disease (CVD). The illustration shows vascular injury or infection that induces inflammation of the large vessel wall initiating the atherogenic process. In the presence of functioning resolution of inflammation programs, natural mediators of resolution mediate rapid and complete healing and return to homeostasis. Failure of complete resolution leads to chronic inflammation, with the accumulation of macrophages in the tunica intima, lipid (low-density lipoprotein – LDL) accumulation, and the formation of foam cells that, with time and persistent inflammation, form the atherosclerotic lesion.

Obrázek 5.5-10 Mechanismus spojující periodontitidu s KVO (převzato z *Oral infections a cardiovascular disease* [Kholy et al., 2015])

Kariogenní patogen *Streptococcus mutans* je schopen se z povrchového biofilmu dostat přes zánětlivou a ulcerózní gingivu do krevního oběhu a usadit se na degenerativně poškozených tkáních srdce. *S. mutans* společně se *Streptococcus sanguinis* jsou jedni z nejčastěji citovaných viridujících streptokoků, které se podílejí na vzniku IE. Bylo

zmíněno, že viridující streptokoky jsou až z 56 % původci rekurentní endokarditidy [Mansur et al., 2001a]. Nakano et al. studovali povrchové antigeny *S. mutans* a jeho schopnost adheze nejen na tvrdých zubních tkáních, ale i na povrchu srdečních chlopních. Autoři projektu došli k závěru, že *S. mutans* je schopen adheze ke kolagenu I. typu a k lamininu, což může být rozhodující faktor při vzniku IE [Nakano et al., 2006; Nemoto et al., 2008].

Trvání běžné bakteriémie po stomatologických výkonech je velmi krátké, obvykle bývá hladina bakteriémie detekovatelná do 10 minut po extrakci zubu. Doba bakteriémie reflektuje množství bakterií vstupující do krevního oběhu, není však zcela jasné, zda má doba trvání vliv na usazení bakterií ve vzdálených orgánech [Lockhart a Durack, 1999]. Autoři Tomas et al. ve svém článku tvrdí, že každodenní orální aktivity (čištění zubů, interdentální hygiena), představují vyšší riziko díky kumulativní expozici než invazivní stomatologický výkon. Uvádějí, že vyšší riziko představuje akumulace plaku a zánět gingivy při čištění zubů než při mastikaci [Tomas et al., 2012].

Imunomodulační působení

Podle imunomodulační teorie je ložisko metastatické oportunní infekce považováno za patologický autoimunitní proces působící změny na cílovém orgánu. Takto může například metastatická infekce orální etiologie působit na pohybovou soustavu, kdy vzniká revmatoidní artritida či myalgie, na nervový systém vznikem neuralgií, na kardiovaskulární systém vznikem myokarditid, endokarditid, perikarditid či tromboflebitid, na vylučovací systém vznikem nefritid, uretritid či cystitid, na zrakový systém vznikem uveitid, konjunktivitid, keratitid, vředů rohovky či zánětu duhovky; dále takto může působit na kožní soustavu, krvetvorbu a trávicí trakt vznikem peptických vředů či apendicitid [Somma et al., 2010, 2011]. Někteří autoři dokonce uvažovali o fokální infekci jako původci rakoviny či jiných systémových onemocnění [Lorber, 1999].

Dutina ústní je vystavena neustálému kontaktu s bakteriemi, má proto dostatečně vyvinuté obranné mechanismy, jak fyzikální, tak imunitní. Imunitní odpověď vede k vzniku antimikrobiálních peptidů, které slouží k primární odpovědi na bakteriální infekci. Grampozitivní i gramnegativní bakterie zubního plaku obsahují strukturální a sekreční komponenty jako jsou peptidoglykany, polysacharidy, proteiny, lipidy, lipopolysacharidy a lipoproteiny, díky nimž jsou schopné přímo poškozovat tkáň parodontu nebo stimulovat imunitní systém [Madianos et al., 2005].

Imunitní odpověď ve svém důsledku vede k další destrukci tkání parodontu. Vzniklé imunokomplexy mohou působit jak lokálně, tak i dále putovat krevním oběhem [Chung et al., 2003]. Neustálá produkce protilátek proti chronickému dráždění vede k syntéze těchto imunokomplexů, které se mohou usadit na kterémkoli orgánu s vaskulární strukturou, například v synoviálních kloubech, cévnatce očí či v glomerulech ledvin. In vitro experimentální studie potvrdily, že buňky juncčního epitelu aktivované *Porphyromonas gingivalis* produkují TNF- α a IL-1 β a exprimují povrchové molekuly ICAM-1 a VCAM-1 [Wang et al., 1999]. Imunitní odpověď se pak obrací proti obdobným antigenům vlastních tkání.

Diagnostika původce daného onemocnění a jeho původ v ložiskové infekci v dutině ústní je velmi obtížně průkazný i přes využití moderních molekulárně genetických metod. Imunomodulační působení orálních bakterií však nelze vyloučit [Racz et al., 2014].

Metastatické působení bakteriálních toxinů

Působení bakteriálních toxinů je nejméně prozkoumanou oblastí působení ložiskové infekce. Orální bakterie totiž nejsou typickými producenty extracelulárních toxinů, v jejich buněčné stěně se nacházejí lipopolysacharidy, peptidoglykany a endotoxiny, které mohou působit toxicky po odúmrťi buňky. Bakteriální toxiny mohou být původci toxických poškození neuronů, což se klinicky projevuje bolestí či parézou nejčastěji lícního nervu. Toto tvrzení podporuje teorie o postupu bakteriálních toxinů po axonech senzitivních i motorických nervů centrálním směrem. Je ověřena souvislost chronické periodontitidy a neuralgie nervus trigeminus [Keller et al., 2012]. Lipopolysacharidy bakteriálních stěn se pak mohou uplatnit jako pyrexiny u vzniku idiopatických subfebrilií. Bakterie parodontálních chobotů bývají dávány i do souvislosti se vznikem Alzheimerovy choroby [Gendron et al., 2000; Wu a Nakanishi, 2014].

Metastatické působení bakteriálních toxinů je velmi obtížně prokazatelné, i když jsou dnes k dispozici moderní molekulárně genetické a imunologické metody. Klinická praxe však ukazuje, že při eradikaci ložiskové infekce v dutině ústní může dojít ke zmírnění patologických procesů [Broukal et al., 2003].

Zdroje ložiskové infekce v dutině ústní

Za zdroje ložiskové infekce v dutině ústní jsou na základě klinického a rentgenologického vyšetření považovány:

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

Selhání postendodontického ošetření je považováno za hlavní příčinu selhání ošetření kořenových kanálků [Salehrabi a Rotstein, 2004]. Koronární leakage umožní průnik bakterií podél výplně kořenových kanálků, a to vede k rozvoji periapikální léze a prostupu bakterií do krevního oběhu. U zubů nekrotických či gangrenózních je vytvořena přímá komunikační dráha mezi bakteriemi dutiny ústní a cévním řečištěm v periodonciu.

Časný vznik onemocnění zubní dřeně hrozí u zubů s kazy v těsné blízkosti pulpy, kdy záhy nastává průnik bakterií do periodoncia. Adekvátně endodonticky ošetřené zuby bez periapikálních projasnění nejsou považovány za zdroje metastatické oportunní infekce.

Semiretinované zuby, nejčastěji zuby moudrosti u dospělého jedince, vytvářející komunikaci mezi dutinou ústní a alveolární kostí, kde při infekci perikoronia může docházet k přenosu bakterií do krevního oběhu, jsou za ložiskovou infekci považovány. Klinické zkušenosti napovídají, že výskyt akutní exacerbace chronického dentitia difficilis se často opakuje. To nevede pouze ke zvýšení hladiny bakteriémie, ale i k dalším obtížím pacienta, jako je bolest, otok a omezení příjmu potravy.

Slizniční ulcerace umožňují průnik bakterií dutiny ústní do krevního oběhu. *Streptococcus mutans* patřící do skupiny viridujících streptokoků a je schopen se přes zánětlivou a ulcerózní gingivu dostat do krevního oběhu a usadit se na degenerativně poškozených tkáních srdce [Mansur et al., 2001].

Antibiotická profylaxe

Antibiotická profylaxe, stejně jako metastatická oportunní infekce sama, prošla složitým vývojem a její indikace, typ a množství se mnohokrát v historii změnily. Již od roku 1940 bylo mnoha odborníky doporučeno užívání antibiotické profylaxe před i po extrakci zubu či ošetření parodontu. Toto opatření mělo za úkol snížit hladinu přechodné bakteriémie a snížit incidenci subakutní bakteriální endokarditidy. Z počátku byly jako antibiotická profylaxe používány sulfonamidy. Penicilin začal být ve stomatologii používán nejprve jako ústní voda, až následně jako lék, kdy se stal velmi významným ve strategii léčby onemocnění parodontu. Doporučovalo se užívání antibiotické profylaxe před odstraňováním ložiska infekce [Rhoads, 1948]. Podávání antibiotické profylaxe procházelo dlouhodobým vývojem pod vedením American heart Association (AHA), kdy bylo postupně měněno dávkování i indikace, od vysokých dávek procain-penicilinu po chloramfenikol. Vývoj antibiotické profylaxe doporučené AHA udává obrázek 5.5-11 [Taubert a Wilson, 2017]. V roce 1997 došlo k rozdělení pacientů podle stupně rizika vzniku IE. A v téže roce bylo vydáno doporučení tzv. „one shot“, tedy jednotlivé dávky před invazivním výkonem, cestou perorálního podání.

Tabulka 5.5-1 uvádí indikační šíři podání antibiotické profylaxe užívanou do roku 2015, kdy u pacientů se středním rizikem již od roku 2007 není antibiotická profylaxe považována za nutnou [Ščigel, 2010]. Evropská kardiologická společnost uznává stejná doporučení jako AHA a jejími doporučeními se řídí i Česká kardiologická společnost [Linhartová, 2016].

Table 1 American Heart Association antibiotic regimens for IE prophylaxis before dental procedures, 1955–2007

Year*	Primary regimens for dental procedures†
1955 ⁶	Aqueous penicillin 600 000 U and procaine penicillin 600 000 U in oil containing 2% aluminium monostearate administered intramuscularly 30 min before the operative procedure.
1957 ⁷	For 2 days before surgery, penicillin 200 000–250 000 U by mouth four times per day. On day of surgery, penicillin 200 000–250 000 U by mouth four times per day and aqueous penicillin 600 000 U with procaine penicillin 600 000 U intramuscularly 30–60 min before surgery. For 2 days after, 200 000–250 000 U by mouth four times per day.
1960 ⁸	<i>Step I:</i> prophylaxis 2 days before surgery with procaine penicillin 600 000 U intramuscularly on each day. <i>Step II:</i> day of surgery—procaine penicillin 600 000 U intramuscularly supplemented by crystalline penicillin 600 000 U intramuscularly 1 hour before surgical procedure. <i>Step III:</i> for 2 days after surgery—procaine penicillin 600 000 U intramuscularly each day.
1965 ⁹	Day of procedure: procaine penicillin 600 000 U, supplemented by crystalline penicillin 600 000 U intramuscularly 1–2 hours before the procedure. For 2 days after procedure: procaine penicillin 600 000 U intramuscularly each day.
1972 ¹⁰	Procaine penicillin G 600 000 U mixed with crystalline penicillin G 200 000 U intramuscularly 1 hour before procedure and once daily for the 2 days after the procedure.
1977 ¹¹	Aqueous crystalline penicillin G (1 000 000 U intramuscularly) mixed with procaine penicillin G (600 000 U intramuscularly) 30 min to 1 hour before procedure and then penicillin V 500 mg orally every 6 hours for eight doses.
1984 ¹²	Penicillin V 2 g orally 1 hour before; then, 1 g 6 hours after initial dose
1990 ¹³	Amoxicillin 3 g orally 1 hour before procedure; then, 1.5 g 6 hours after initial dose
1997 ¹⁴	Amoxicillin 2 g orally 1 hour before procedure
2007 ¹⁵	Amoxicillin 2 g orally 30 min to 1 hour before procedure

*Reference number follows year.
†Regimens listed are for adults and represented the initial regimen listed in each version of the recommendations.
IE, infective endocarditis.

Obrázek 5.5-11 Vývoj antibiotické profylaxe (převzato z Is endocarditis prophylaxis for dental procedures necessary? [Taubert a Wilson, 2017])

Tabulka 5.5-1 Indikace antibiotické profylaxe (převzato z Repetitorium klinické farmakologie pro praxi zubního lékaře, [Ščigel, 2010])

Indikace antibiotické profylaxe	
Vysoké riziko ¹	Střední riziko ²
Prodělaná IE	Revmatická srdeční choroba
Umělá srdeční chlopeč	Ductus arteriosus patens

Specifické stavy spojené s kongenitálními malformacemi: – inoperabilní či nekompletně vyřešená vrozená cyanotická vada – 6 měsíců od ošetření vrozené srdeční vady protetickým materiálem aplikovaným chirurgicky či katetrizačně	Koarktace aorty
	Bikuspidální nebo kalcifikovaná aortální chlopeč
	Hypertrofická kardiomyopatie
	Prolaps mitrální chlopeč bez ohledu na regurgitace
	Kawasakiho nemoc s postižením chlopní
	Stenózy: mitrální, pulmonální
	Vady trikuspidální chlopeč
Aortální regurgitace nebo stenóza	
Stav po transplantaci srdce, kde se vyvine chloppenní vada	6 měsíců od operace srdce

Pozn.: ¹ atb profylaxe se považuje za nezbytnou

² atb profylaxe není nutná (až do r. 2007 zde AHA profylaxi doporučovala)

Antibiotická profylaxe je dle současných doporučení indikována pouze u pacientů s nejvyšším rizikem vzniku IE, a to jsou:

- pacienti s jakoukoli chloppenní protézou, včetně katetrizačně implantované, nebo ti u nichž byl použit jakýkoli protetický materiál k plastice srdeční chlopeč
- pacienti po prodělané IE
- pacienti s VSV:
 - jakákoli cyanotická vada
 - jakýkoli typ VSV korigovaný chirurgicky nebo katetrizačně do šesti měsíců od výkonu, nebo celoživotně pokud zůstává reziduální zkrat nebo chloppenní regurgitace.

Dávkování antibiotické profylaxe uvádí tabulka 5.5-2.

Tabulka 5.5-2 Antibiotická profylaxe (převzato z Doporučení ESC pro diagnostiku a léčbu infekční endokarditidy, 2015 [Linhartová, 2016])

Situace	Antibiotikum	Jedna dávka 30–60 min. před výkonem	
		Dospělý	Dítě
Bez alergie na penicilin či amoxicilin	Amoxicilin nebo ampicilin ¹	2 g p.o. či i.v.	50 mg/kg p.o. či i.v.
Alergie na penicilin nebo ampicilin	Clindamycin	600 mg p.o. nebo i.v.	20 mg/kg p.o. nebo i.v.

Pozn.: ¹ Alternativně cefalexin 2 g i.v. dospělým nebo 50 mg/kg i.v. dětem, cefazolin nebo ceftriaxon 1 g i.v. u dospělých nebo 50 mg/kg i.v. dětem.

Naopak francouzská kardiologie má oproti evropským a americkým doporučením upravenou dávku antibiotické profylaxe a zúženou indikační šíři (Francouzská kardiologická společnost doporučuje perorální podání 3 g amoxicilinu perorálně 1 hodinu před plánovaným výkonem u pacientů s chlopenní protézou, u pacientů s inoperabilní cyanotickou kongenitální srdeční vadou a pulmonálně systémovým shuntem a u pacientů po prodělané IE). Antibiotickou profylaxi nedoporučuje NICE (obrázek 5.5-12) [Taubert a Wilson, 2017].

Table 2 Summary of organisational recommendations for prophylaxis for dental procedures with risk of gingival or mucosal trauma in patients with the highest incidence of IE and/or highest risk of adverse outcome from IE

Organisation (reference #)	Prophylaxis recommended*	Cardiac conditions
AHA ¹⁵	Amoxicillin 2 g orally 30–60 min before the procedure	Prosthetic cardiac valve or prosthetic material used for cardiac valve repair Previous IE Congenital heart disease (CHD) – Unrepaired cyanotic CHD, including palliative shunts and conduits – Completely repaired congenital heart defect with prosthetic material or device, whether placed by surgery or by catheter intervention, during the first 6 months after the procedure – Repaired CHD with residual defects at the site or adjacent to the site of a prosthetic patch or prosthetic device (which inhibit endothelialisation) Cardiac transplantation recipients who develop cardiac valvulopathy
ESC ¹⁷	Amoxicillin or ampicillin 2 g orally or intravenously 30–60 min before the procedure	Prosthetic valve or prosthetic material used for cardiac valve repair Previous IE CHD, in particular, complex cyanotic heart disease and postoperative palliative shunts, conduits or other prostheses. After surgical repair with no residual defects, prophylaxis for the first 6 months after the procedure until endothelialisation of the prosthetic material occurs.
French ¹⁸	3 g amoxicillin orally in the hour before the procedure	Valvar prostheses (mechanical, homograft or bioprosthetic) Non-operated cyanotic CHD and pulmonary–systemic shunts Previous IE
NICE ¹⁹	None	None

* First choice, adult doses listed. For paediatric doses or alternative medications, see references.

AHA, American Heart Association; IE, infective endocarditis; NICE, National Institute for Health and Care Excellence.

Obrázek 5.5-12- Indikace antibiotické profylaxe jednotlivých kardiologických společností (převzato z Is endocarditis prophylaxis for dental procedures necessary? [Taubert a Wilson, 2017])

Nová doporučení Evropské společnosti pro kardiologii pro léčbu a diagnostiku IE z roku 2015 ještě více zužují indikační šíři antibiotické profylaxe u stomatologických výkonů. Dříve bylo nutné podání profylaxe při těchto stomatologických výkonech: extrakce, incize, subgingivální protetická preparace, periapikální chirurgie, zavedení implantátu, intraligamentární anestezie a odstraňování zubního kamene spojené s krvácením [Ščigel, 2010].

Nová doporučení indikují antibiotickou profylaxi pouze u výkonů zahrnujících manipulaci s gingivální nebo periapikální oblastí zubu nebo při perforaci ústní sliznice (včetně odstraňování zubního kamene a výkonů v zubním kanálku) [Linhartová, 2016]. Indikační kritéria nejsou pro stomatology zcela jasně definována, proto je vhodné akceptovat doporučení předchozí verze. Předpokládanými důvody pro přijetí nových opatření může vycházet z řady studií, které prokazují výskyt transientní bakteriemie po neinvazivních stomatologických výkonech, jako jsou běžná orální hygiena a mastikace. Dalším předpokladem je, že antibiotická profylaxe může zabránit pouze malému počtu případů vzniku IE a riziko nežádoucích účinků po podání antibiotika převyšuje jeho účinek [Ščigel, 2010]. Nemělo by být opomíjeno ani rostoucí tempo antibiotické rezistence, proto jsou jako antibiotická profylaxe používána antibiotika penicilinové řady v jednotlivé dávce 30 až 60 minut před ošetřením, jednotlivé druhy používaných antibiotik společně s jejich dávkováním uvádí tabulka 5.5-2. Antibiotická profylaxe se již nedoporučuje pacientům se středním rizikem IE, to znamená s jakoukoli formou vady na nativní chlopni, včetně bikuspidální aortální chlopně, prolapsu mitrální chlopně a kalcifikované aortální stenózy, viz tabulka 5.5-1.

5.6 Základní zásady stomatologického ošetřování pacientů s KVO

Hypertenze

Zubní lékař se setkává s pacienty s hypertenzí téměř denně. Při stomatologickém ošetřování pacienta s diagnostikovanou hypertenzí je vhodné znát aktuální hodnotu krevního tlaku. Je žádoucí se nemocného s léčenou hypertenzí zeptat, jaká je jeho obvyklá hodnota TK při kontrolách u lékaře. Při měření před stomatologickým výkonem je pravděpodobné, že dotyčný bude mít hodnotu systolického TK vyšší zhruba o 20–30 mm Hg. Pokud se přitom nemocný cítí dobře, je to fyziologická reakce na stres. Měření TK během výkonu má smysl pouze tehdy, je-li nemocnému celkově nevolno. Potenciálně závažným příznakem je pokles systolického TK (kolem 100 mm Hg) nebo naopak vzestup (např. na 200 mm Hg a více). V takovém případě je nutné zvážit přerušení výkonu a zajištění akutní péče [Ohkubo et al., 2005].

U pacientů kompenzovaných antihypertenzivy se mohou v dutině ústní nacházet různé, zejména slizniční změny. Při užívání diuretik může u pacientů docházet k pocitu sucha v ústech. Po užívání thiazidů (diuretika) se na sliznici mohou objevit lichenoidní reakce; u pacientů s tímto nálezem by měla být zvážena změna medikace a pacient by měl být pravidelně dispenzarizován. Při užívání neselektivních betablokátorů může docházet ke změnám chuti, což pacienta omezuje v běžném životě. V tomto případě je vhodné konzultovat změnu skupiny antihypertenziv s ošetřujícím lékařem. Mezi vedlejšími účinky ACE inhibitorů bývá uváděn kašel a ztráta chuti. Angioedém rtů, obličeje nebo jazyka je vzácný nežádoucí účinek po užívání ACE inhibitorů, zubní lékař se s ním v běžné praxi nesetká [Viktorinová, 2009]. Blokátory vápenatých kanálů, zejména nifedipin, mohou způsobit hyperplazii gingivy. Léky navozená hyperplazie gingivy vytváří nepravé paradontální choboty, čímž vzniká retenční místo pro plak. Léky indukovaná hyperplazie gingivy se často mění v zánětlivou, která může bez adekvátní terapie progredovat až v paradontitidu. Hygienická preventivní opatření a sanace chrupu se u těchto pacientů zásadně neliší od pacientů celkově zdravých [Filipovský et al., 2012; Houba, 2012; Staněk, 2014; Ščigel, 2010].

Ischemická choroba srdeční (infarkt myokardu)

Příčinou akutního infarktu myokardu (AIM) je náhlé omezení průtoku věnčitých tepen,

k tomu v 99 % případů dochází při ruptuře aterosklerotického plátu v některé z nich. AIM bývá diagnostikován na základě symptomů, laboratorních změn (vzestup troponinů) a elektrokardiografického nálezu. Klinicky se projevuje jako klidová bolest lokalizovaná za horním sternem, která může vystřelovat do krku nebo jedné či obou paží. Bolest většinou trvá déle než 15 minut a nereaguje na podání nitrátů ve spreji. U starých osob a diabetiků nemusí být přítomny typické bolesti. Záchvatovitá vystřelující bolest je hlavním příznakem akutní pulpity, což může ošetřujícího zmást v určení diagnózy, zejména pokud bolest atypicky vystřeluje do krku. Záměna infarktu myokardu s pulpitou je sice velmi raritní, ale v literatuře již byla několikrát popsána [Franco et al., 2006; Jalali et al., 2014].

Při stomatologickém ošetření dochází ke zvýšenému stresu a vyplavení adrenalinu do krevního oběhu. Tím se zvyšuje srdeční frekvence a vazokonstrikce periferních cév, což přispívá ke zvýšené pravděpodobnosti výskytu AIM na stomatologickém křesle. Pokud u pacienta dojde k akutní koronární příhodě, je namístě zajistit převoz pacienta rychlou záchrannou službou do zdravotnického zařízení s možností koronární intervence a zahájit předhospitalizační přípravu. Ta spočívá ve včasném zajištění žilního přístupu a nejlépe intravenózním podáním fentanylu k tlumení bolesti. Doporučovanou alternativou je podání Dolsinu subkutánně v dávce 50–100 mg. Psychické napětí je možné tlumit diazepamem, současně by měla být podána kyselina acetylsalicylová perorálně v dávce 200–300 mg nebo intravenózně v dávce 500 mg. Může být aplikován i heparin (5000 jednotek i.v.) viz tabulka 5.6-1.

Tabulka 5.6-1 Základní algoritmus při prvním kontaktu s nemocným s akutním koronárním syndromem [Staněk, 2014]

Analgosedace	Fentanyl i.v., diazepam v případě potřeby
Antiagregace	Kys. acetylsalicylová 200-300 mg p.o., event. 500 mg i.v., Clopidogral 600 mg p.o., event. Ticagrelor 180 mg p.o.
Antikoaguace	Heparin 5000 j. i.v.
Perorální betablokátor u pacientů s tachykardií nebo hypertenzí bez projevů srdeční slabosti	
Inhalace kyslíku při dušnosti	

Chronická porucha prokrvení myokardu se projevuje jako angina pectoris (AP), vzniká při přechodné nedostatečnosti zásobení srdce kyslíkem. Příčinou bývá zúžené či neprůchodné lumen cév. Klinicky se projevuje bolestí za sternem. Anginu pectoris můžeme rozdělit na stabilní a nestabilní. Stabilní AP se projevuje bolestí v době zvýšené srdeční aktivity, po odeznění zátěže bolest ustupuje. U nestabilní AP není bolest vázaná na zvýšenou zátěž a je déletrvajíc. Pacienti s diagnostikovanou AP bývají vybaveni nitrátovým sprejem, který v době ataků aplikují pod jazyk. Tento postup je doporučen i při záchvatech AP během stomatologického ošetření. Zvýšená pravděpodobnost výskytu je dána zvýšeným stresem během ošetření. V případě výskytu je doporučeno přerušit stomatologický výkon, zklidnit pacienta a aplikovat 1–2 dávky nitrátového spreje pod jazyk (podány mohou být až tři dávky každých 15 minut). *Cave! Při opakovaných vyšších dávkách nitropreparátů může dojít k poklesu krevního tlaku.* V případě zlepšení situace je možné v ošetření pokračovat, při přetrvávajících obtížích je nutný transport pacienta do nemocničního zařízení [Houba, 2012; Chaudhry et al., 2016; Ščigel, 2010].

Pacienti po prodělaném IM bývají v péči internisty, který obvykle ordinuje antiagregační léčbu, případně antikoagulační, pokud je k ní další indikace. Úspěšně je po invazivním řešení IM, pomocí lékových či kovových stentů, využíváno duální antiagregační léčby, a to po dobu od tří do 12 měsíců. Nejrozšířenější antiagregačním lékem je kyselina acetylsalicylová, která bývá při duální léčbě doplněna clopidogrolem. U těchto pacientů by se měl zubní lékař vyvarovat invazivních stomatologických výkonů do minimálně šesti měsíců od prodělaného IM. Zubní lékař by měl z anamnézy vždy zjistit, kdy IM proběhl a jakou medikaci pacient užívá. Invazivní stomatologické výkony, jako jednoduché extrakce, lze provádět beze změny medikace. U mnohočetných a komplikovaných chirurgických výkonů v dutině ústní je vhodné situaci konzultovat s internistou.

Cerebrovaskulární onemocnění – cévní mozkové příhody

Pokud se zubní lékař setká s pacienty s akutní cévní mozkovou příhodou, je nejvhodnějším postupem jeho neodkladný transport do nemocnice, nejlépe do komplexního cerebrovaskulárního centra.

Po prodělaném iktu bývá jako prevence další ataky krom úpravy životního stylu nasazena i farmakologická léčba – antiagregační, v individuálních indikacích pak léčba antikoagulační. Nejčastěji bývá podávána kyselina acetylsalicylová v dávce 100 mg/den. Lékem volby při antikoagulační léčbě je warfarin, nově se využívá přímých inhibitorů

trombinu – gantrany a přímých inhibitorů Xa plazmatického faktoru – xabany. Běžné invazivní stomatologické výkony lze provádět do INR 2-3, při řádném zajištění extrakční rány, doporučena je pevná sutura společně s užitím lokálních hemostatik (např. želatinová nebo kolagenová pěna či oxycelulóza). U nových aktivoagulancií není před výkonem nutné laboratorně ověřovat hemokoagulační parametry. Rozsáhlejší stomatochirurgické výkony je vhodné konzultovat s internistou či hematologem a odeslat pacienta na vyšší pracoviště [Houba, 2012].

Srdeční selhání

Zubní lékař by měl při ošetřování pacientů s chronickým srdečním selháním dbát zvýšené opatrnosti, nicméně adekvátní a řádná sanace u těchto pacientů je více než namístě. Tito pacienti by měli být bráni jako potenciální adepti kardiochirurgické operace, proto by u nich měla být eliminována veškerá zánětlivá ložiska v dutině ústní s dostatečným časovým předstihem.

Pokud se zubní lékař setká s pacientem s implantovaným kardiostimulátorem či defibrilátorem, nemusí se obávat použití elektrických apexlokátorů či ultrazvukových scalerů. Studie z roku 2014 a 2015 neudávají žádnou interferenci těchto přístrojů s defibrilátory či kardiostimulátory [Idzahi et al., 2014; Lahor-Soler et al., 2015; Maiorana et al., 2013]. Pokud je během stomatologického ošetření nutné použití elektrokauterů, doporučuje se používat bipolární zařízení v nejkratším možném čase, elektrody by měly být umístěny v nejdelší možné vzdálenosti od implantovaného zařízení [Tom, 2016].

V případě, že se zubní lékař setká s pacientem s jakoukoli chlopenní protézou, včetně katetrizačně implantované, měl by zvažovat antibiotickou profylaxi pouze u dentálních výkonů, které vyžadují manipulaci s gingivální nebo periapikální oblastí zubu nebo u výkonů perforujících sliznici dutiny ústní [Habib et al., 2015; Linhartová, 2016]. Mezi tyto výkony jsou řazeny extrakce zubů, incize, subgingivální protetická preparace, periapikální chirurgie, zavedení implantátu, intraligamentární anestezie a odstranění zubního kamene spojené s krvácením. Schéma dávkování antibiotické profylaxe je uvedeno v tabulce 5.5-2 [Habib et al., 2015; Ščigel, 2010]. Před invazivními stomatologickými výkony je nutné znát aktuální hemokoagulační hodnoty ošetřovaných pacientů.

Vrozené srdeční vady

Velká většina vrozených srdečních vad je již v dětství operována. V dospělosti se můžeme setkat s pacienty s defektem septa síní, defektem septa komor, koarktací aorty a Fallotovou tetralogií, přičemž tyto vady byly většinou v dětství korigovány.

U pacientů s jakoukoli cyanotickou VSV by mělo být u indikovaných zubních výkonů zvažováno podání antibiotické profylaxe. Totéž platí u pacientů s jakýkoli typem VSV korigovaným chirurgicky nebo katetrizačně protetickým materiálem do šesti měsíců od výkonu nebo celoživotně, pokud zůstává reziduální zkrat nebo chlopenní regurgitace. U ostatních forem chlopenních vad nebo VSV se antibiotická profylaxe nedoporučuje [Linhartová, 2016]. Schéma antibiotické profylaxe dle doporučení České kardiologické společnosti je viz tabulka 5.5-2.

Infekční endokarditida

Pacientům po prodělané infekční endokarditidě je ošetřujícími kardiology doporučováno dodržování všech opatření zabraňující vzniku bakteriémie v krevním oběhu, zvláštní důraz je pak kladen na hygienu kožní a dutiny ústní.

Pokud stomatolog ošetřuje pacienta s IE v anamnéze, měl by se řídit doporučeními České kardiologické společnosti a při nutnosti invazivního stomatologického výkonu podat antibiotickou profylaxi. Přestože doporučení o podání profylaxe z roku 2015 nejsou zcela striktní a považují antibiotickou profylaxi pouze za vhodnou, je i z forenzního hlediska stomatologům doporučeno antibiotickou profylaxi používat. Antibiotická profylaxe je indikována pouze u pacientů s nejvyšším rizikem vzniku IE, to jsou:

- pacienti s jakoukoli chlopenní protézou, včetně katetrizačně implantované, nebo ti, u nichž byl použit jakýkoli protetický materiál k plastice srdeční chlopně
- pacienti po prodělané IE
- pacienti s VSV:
 - jakákoli cyanotická vada
 - jakýkoli typ VSV korigovaný chirurgicky nebo katetrizačně do šesti měsíců od výkonu, nebo celoživotně, pokud zůstává reziduální zkrat nebo chlopenní regurgitace.

Dávkování antibiotické profylaxe je uvedeno v tabulce 5.5-2. Pacienti po prodělení IE musí dodržovat řádnou hygienu dutiny ústní a pravidelně podstupovat preventivní prohlídky u zubního lékaře.

6 Experimentální část

6.1 Detekce orálních bakterií na degenerativně poškozených srdečních chlopních

Cíle

Hypotézou pro experimentální část studie byla přítomnost živých orálních bakterií na degenerativně poškozených srdečních chlopních. Hypotéza byla v průběhu studie a ověření metodiky upravena na přítomnost genetické informace orálních bakterií na degenerativně změněných srdečních chlopních.

Ověření metodiky

Výrobce kitu Ultra Deep Microbiome Prep (Molzym, GmbH & Co KG, Bremen, SRN) v návodu k použití udává, že daný kit detekuje viabilní bakterie a je schopen odstranit DNA lidských buněk i mrtvých bakterií. V návodu k použití výrobce také udává, že kit dokáže detekovat a identifikovat bakterie, které jsou životaschopné, ale není možné je kultivovat.

Otázka viability bakterií je velmi komplikované téma a ani přední mikrobiologové nejsou v její definici jednotní. Bakterie jsou schopny přebývat ve sporulujících formách při nevhodných podmínkách k jejich růstu. Pokud dojde ke změně prostředí a bakterie je schopná se v něm dělit, začne se množit a je možné ji kultivovat [Oliver, 2005].

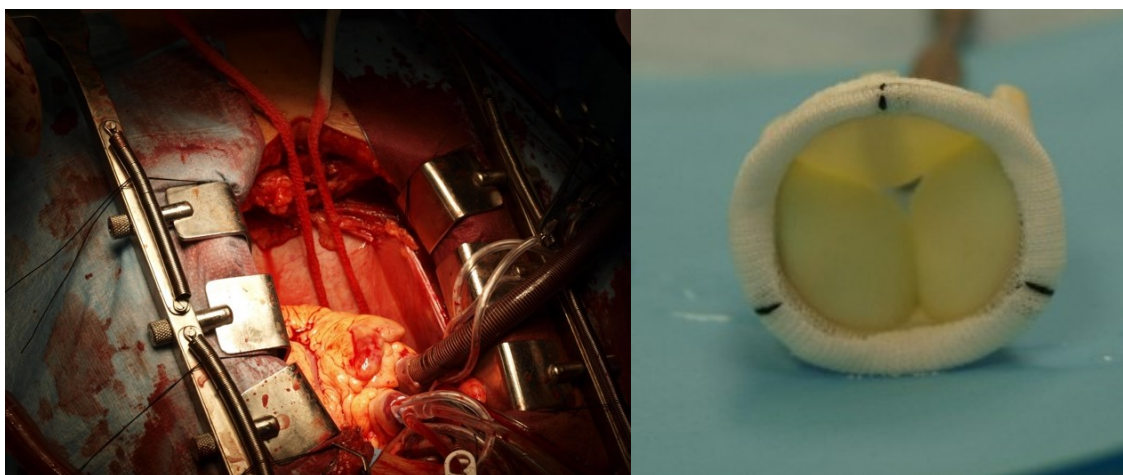
Pro ověření kitu byly použity živé bakterie *Escherichia coli*. Vzorky byly postupně ředěny na koncentrace 1×10^{-3} a 1×10^{-6} a rozděleny do dvou zkumavek. Polovina vzorků byla zahřáta nad 70 °C a tím byly bakterie usmrceny. Neschopnost bakterií se dělit byla ověřena kultivací, kdy po třech dnech aerobní kultivace nebyly zjištěny žádné kolonie.

Byla provedena klasická PCR detekce za užití ověřovaného kitu a vzorků živých a usmrcených bakterií *E. coli*. Po odečtení výsledků bylo zjištěno, že kit detekoval bakterie jak u vzorků živých, tak i usmrcených bakterií, bez závislosti na koncentraci v daném vzorku. Na základě tohoto ověření byla upravena hypotéza experimentu.

Materiál

Soubor pacientů

Do studie bylo zařazeno 41 náhodně vybraných pacientů odeslaných na Kardiochirurgické oddělení, Fakultní nemocnice v Plzni. Všechna jejich předoperační vyšetření proběhla před plánovanou hospitalizací, včetně stomatologického vyšetření, které bylo ve většině případů provedeno standardním postupem u praktického zubního lékaře. Žádný z pacientů nebyl před plánovanou operací léčen antibiotickou terapií. Studie byla schválena Etickou komisí LF UK a FN v Plzni. Ze 41 pacientů zařazených do studie bylo 11 žen a 30 mužů. Nejčastější indikací ke kardiochirurgické operaci byla diagnóza aortální stenózy u 30 pacientů (73,17 %), u tří se jednalo insuficienci aortální chlopně (7,32 %), u 2 pacientů byla diagnóza bikuspidální aortální chlopně (4,88 %) a u šesti pacientů byla přítomna kombinovaná vada (14, 63 %). Žádný z pacientů zařazených do studie neměl implantovanou umělou srdeční chlopně, v posledním měsíci před operací nepodstoupil antibiotickou terapii a neprodělal infekční endokarditidu. Průměrný věk pacientů byl 69 let (71 let u žen a 68 u mužů). Žádný z pacientů nezemřel v přímém následku kardiochirurgické operace. Obrázek 6.1-1 a 6.1-2 zachycuje kardiochirurgickou operaci srdce a implantovanou biologickou umělou srdeční chlopně.



Obrázek 6.1-1 Kardiochirurgická operace

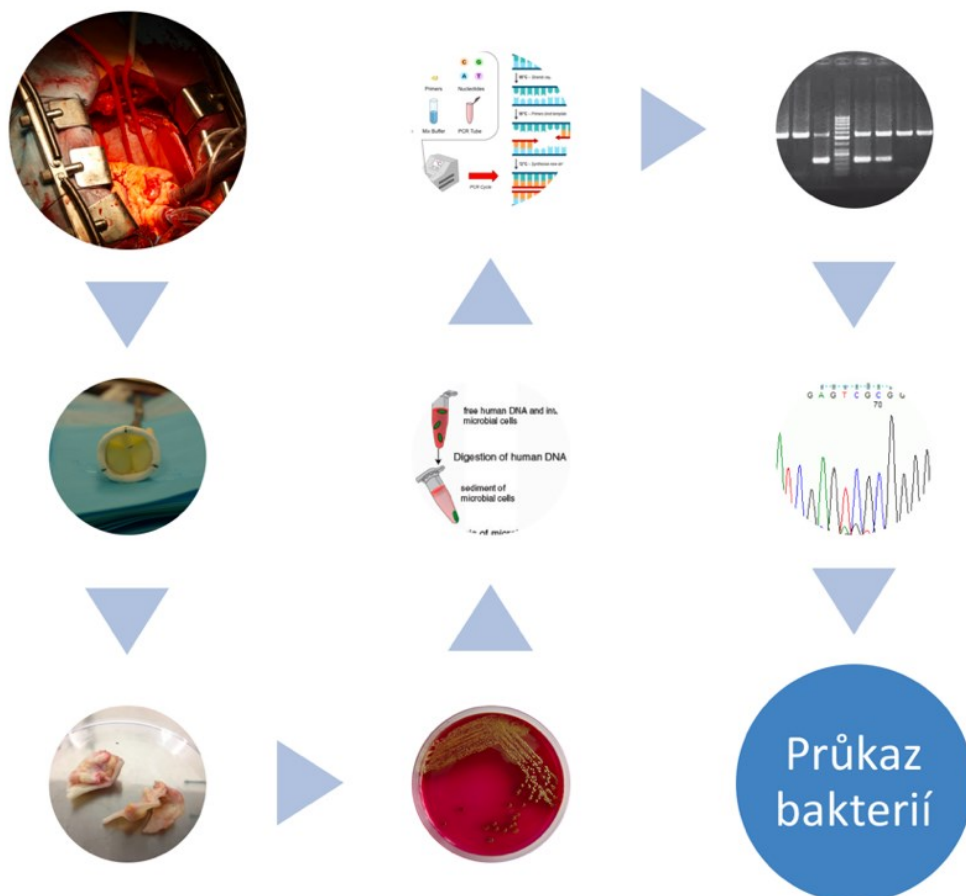
Obrázek 6.1-2 Umělá srdeční chlopně

Klinický vzorek

Patologicky změněné srdeční chlopně odebrané kardiochirurgem během operace byly okamžitě odeslány v suché sterilní nádobě k dalšímu zpracování na Ústav mikrobiologie,

LF UK a FN v Plzni. Všechny srdeční chlopně vykazovaly známky kalcifikace, jejich okraje byly zesílené a na některých se nacházely kalcifikované uzlíky.

Metodika



Obrázek 6.1-3 Schéma metodiky

První část byla zpracována kultivačně a druhá pomocí molekulárně genetických metod (obrázek 6.1-3). Vzorčky srdečních chlopní byly rozděleny na dvě části (obrázek 6.1-4). Část určená ke kultivační metodě byla homogenizována ve sterilním hmoždíři a vzorek byl inokulován na Columbijský agar, Shaedlerův agar a tekutý Wilkinsův – Chalgrenův bujón. Vzorčky byly kultivovány na základě doporučení Clinical Microbiology Procedures Handbook za aerobních i anaerobních podmínek po dobu sedmi dnů při teplotě 37 °C. [Isenberg, 2007]

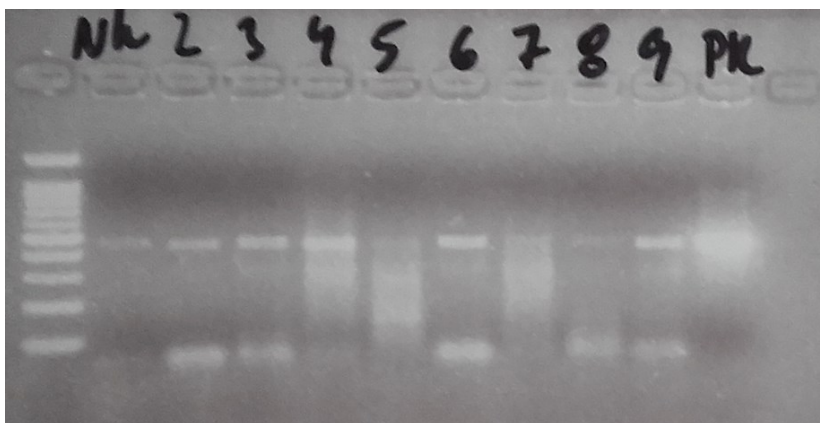
Druhá část vzorku byla použita pro PCR detekci. Vzorek byl zpracován podle doporučení výrobce detekčního kitu. Byl sterilními nůžkami rozstříhán na části o velikosti 5×5 mm, ty

byly opět homogenizovány ve sterilním hmoždíři a veškerá bakteriální DNA byla extrahována pomocí kitu Ultra-Deep Microbiome Prep (Molzym). Oba tyto procesy proběhly okamžitě po převzetí vzorku. V první fázi zpracování vzorku není povoleno jeho zmražení, to je výrobcem povoleno až v další části zpracování.

Další zpracování vzorku probíhalo podle návodu výrobce. 16S ribosomální RNA byla amplifikována pomocí kitu Master mix 16S Complete kit (Molzym), jako negativní kontrola byla použita DNA-free destilovaná voda, jako pozitivní kontrola byla použita kultura *E. coli*, a to po celou dobu izolace i zpracování. PCR produkt byl následně podroben elektroforéze ve 2% agarosovém gelu a vizualizován pomocí UV světla (obrázek 6.1-5). Vzorky s pozitivními PCR produkty byly dále sekvenovány pomocí sekvenátoru ABI 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystem), pro tuto metodu byly použity dva sekvenační primery specifické pro grampozitivní a gramnegativní bakterie. Díky tomu mohlo být detekováno široké spektrum bakterií v jednom vzorku za použití Sangerovy sekvenační techniky. Získané sekvence byly následně analyzovány pomocí BioEdit softwaru za použití GenBank, genomové banky (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>). Za detekovanou bakterii byla považována pouze ta, která měla stoprocentní nukleotidovou shodu s databází.



Obrázek 6.1-4 Vzorek patologicky změněné srdeční chlopně



Obrázek 6.1-5 Vizualizace PCR produktů pod UV světlem

Výsledky

Standardní mikrobiologickou metodou, aerobní i anaerobní kultivací, nebyly bakterie v žádném ze vzorků detekovány. Přítomnost bakteriální DNA byla stanovena metodou PCR u 21 vzorků (n=41). Grampozitivní bakterie byly nalezeny ve 20 vzorcích srdečních chlopní, gramnegativní bakterie byla nalezena pouze na jedné srdeční chlopni. *Propionibacterium acnes* byla nejčastěji detekovanou bakterií (n=11, 52,38 % ze vzorků s pozitivní detekcí), dalšími detekovanými bakteriemi byly *Staphylococcus* sp. (n=9, 42,86 %), *Streptococcus* sp. (n=1, 4,76 %), *Streptococcus sanguinis* (n=4, 19,05 %), *Streptococcus oralis* (n=1, 4,76 %), *Carnobacterium* (n=1, 4,76 %), *Bacillus* sp. (n=2, 9,52 %) a *Bergeyella* sp. (n=1, 4,76 %). Z těchto bakterií je grampozitivní pouze *Bergeyella* (tabulka 6.1-1). U celkem devíti vzorků byly detekovány více než dvě bakterie; viz tabulka 6.1-2 a graf 6.1-1 *P. acnes* byl však detekován kitem pro gramnegativní bakterie, přestože patří mezi bakterie grampozitivní. S ohledem na klinickou diagnózu pacientů byla bakteriální DNA nalezena u 16 pacientů s aortální stenózou (53,33 %), u jednoho pacienta s bikuspidální aortální chlopní (50 %), u jednoho pacienta s insuficiencí aortální chlopně (33,33 %) a u tří pacientů (50 %) s kombinovanou vadou.

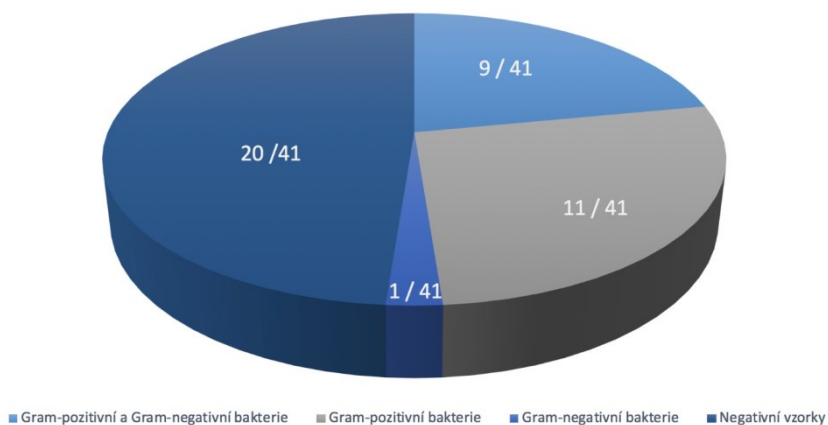
Tabulka 6.1-1 Počet vzorků s detekovanými bakteriemi

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

Tabulka 6.1-2 Směsné kultury

Detekované bakterie		Počet
<i>Carnobacterium</i> sp.	<i>Propionibacterium acnes</i>	1
<i>Streptococcus sanguinis</i>	<i>Propionibacterium acnes</i>	1
<i>Staphylococcus</i> sp.	<i>Propionibacterium acnes</i>	6
<i>Bacillus</i> sp.	<i>Bergeyella</i> sp.	1

Vorky srdečních chlopní (n=41)



Graf 6.1-1 Rozložení bakteriálních kultur u vzorků

Diskuse

Ačkoli je v současné době téma metastatické oportunní infekce v literatuře diskutováno a mnozí autoři upozorňují na významně vyšší riziko kardiovaskulárních onemocnění u pacientů s onemocněním parodontu, tato studie se jako jedna z mála zaměřila na detekci všech bakteriálních druhů přítomných na degenerativně změněných srdečních chlopních, nikoli pouze na detekci konkrétních vybraných bakterií [Tonetti et al., 2017].

Studie autorů z roku 2011 potvrzuje výskyt parodontálních patogenů v aterosklerotických plátech ve vzorcích po endarterektomii. Nejčastěji detekovaným patogenem byl *Porphyromonas gingivalis* (78,57 %; 33 z 42), následovaný *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (dříve *Actinobacillus actinomycetemcomitans*) (66,67 %; 28 z 42), *Tannerella forsythia* (61,90 %; 26 z 42), *Eikenella corrodens* (54,76 %; 23 z 42), *Fusobacterium nucleatum* (50,00 %; 21 z 42), a *Campylobacter rectus* (9,52 %; 4 ze 42) [Figuro et al., 2011]. Ke zcela odlišným závěrům pak došli jiní autoři, kteří nedetekovali parodontální patogeny v žádném ze vzorků aterosklerotických plátů u skupiny pacientů po endarterektomii [Aimetti et al., 2007; Cairo et al., 2004; Romano et al., 2007].

Studie dalších autorů potvrzují pouze sporadický výskyt parodontálních patogenů na srdečních chlopních, za použití standardních PCR metod [Nakano et al., 2006; Oliveira et al., 2015; Radwan-Oczko et al., 2014]. Ve studii japonských autorů je uvedeno, že nejčastěji detekovaným bakteriálním druhem byl *S. mutans* (u 42,7 % pacientů), *A. actinomycetemcomitans* byl druhým nejčastějším patogenem (35,0 %). Ostatní druhy, jako *S. sanguinis*, *P. gingivalis*, a *T. denticola* byly detekovány pouze u 15 do 20 % pacientů, ostatní patogeny (*S. sobrinus*, *S. salivarius*, *S. oralis*, *S. gordonii*, *P. ntermedia*, *T. forsythia*, a *C. rectus*) byly nalezeny pouze ve velmi nízkých frekvencích [Nakano et al., 2009]. Ve všech uvedených studiích byla k detekci patogenů použita metoda specifické PCR. V naší studii jsme detekovali „univerzální“ bakteriální genetickou informaci (gen pro 16sRNA). Přestože bylo tvrzení výrobců detekčního kitu o detekci viabilní bakterií vyloučeno, zůstává vyšetření velmi širokospektré. Nelze však vyloučit kontaminaci degenerativně změněných srdečních chlopní již mrtvými bakteriemi kolujícími v krevním oběhu.

Nejčastěji detekovanou bakterií v naší studii byly *Propionibacterium acnes* (52,38 %) a *Staphylococcus species* (42,86 %), následovaný *Streptococcus sanguinis* (19,05 %), *Bacillus sp.* (9,52 %), *Streptococcus species* (4,76 %), *Streptococcus oralis* (4,76 %)

a *Carnobacterium*. *P. acnes* je kožní komenzál, který je obvykle považován za kontaminaci. Může však příležitostně způsobovat závažné infekce včetně infekční endokarditidy. Vzhledem k faktu, že žádný z pacientů nevykazoval klinické známky přítomnosti infekční endokarditidy, můžeme se domnívat, že došlo ke kontaminaci vzorků v průběhu ošetření či následném zpracování. Tuto teorii by potvrzoval i způsob detekce, jelikož *P. acnes* byl detekován pomocí G- sekvenčních primerů, i když patří do skupiny grampozitivních bakterií. Existuje několik článků, které popisují vztah mezi *P. acnes* a infekční endokarditidou [Guio et al., 2009; List et al., 2009; Pozo et al., 2012; Santo et al., 2014]. *Bergeyella zoohelcum* je v literatuře zmiňována jako ojedinělý původce infekční endokarditidy. Zůstává tedy otázkou, zde by se v případě rozmnožení této bakterie nevyskytla u daného pacienta komplikace infekční endokarditidou [Chen et al., 2017]. Přestože nebyl výskyt typicky orální bakterií na srdečních chlopních nijak vysoký, shoduje se s dalšími autory, kteří potvrzují převládající výskyt viridujících streptokoků nad parodontálními patogeny [Nakano et al., 2009].

Závěr

Výsledky naší studie ukazují relativně vysoký počet bakterií detekovaných na degenerativně změněných srdečních chlopních u pacientů před plánovanou kardiochirurgickou operací (21 pozitivních vzorků z jednačtyřiceti). Byl však potvrzen pouze výskyt bakteriální DNA, a to pomocí molekulárně genetických metod. Klasické kultivační metody, jak aerobní, tak anaerobní, výskyt životaschopných bakterií nepotvrdily.

Podpora

Tato studie byla podpořena Výzkumným fondem Karlovy Univerzity – PROGRES (projektové číslo Q39), Národním programem udržitelnosti LO 1503 podporovaný Ministerstvem školství, tělovýchovy a sportu České republiky a projektem Fakultní nemocnice Plzeň (FNPI, 00669806).

7 Klinická část

7.1 Materiál

V prospektivní epidemiologické studii probíhající v letech 2015–2018 na Stomatologické klinice LF UK a FN Plzeň, bylo vyšetřeno celkem 216 dospělých pacientů před plánovanou kardiochirurgickou operací. Dvacet devět pacientů bylo ze studie vyřazeno, 16 pacientů nespadlo do kategorie před kardiochirurgickou operací a 13 pacientů bylo vyšetřeno až po proběhlé kardiochirurgické operaci, proto byli ze studie vyloučeni. Celkem bylo do studie zařazeno 187 pacientů, z toho 121 mužů a 66 žen. Průměrný věk vyšetřených pacientů byl 69 let (tabulka 7.1-1). Pacienti byli rozděleni podle doporučení WHO Oral health surveys: basic methods do věkových kategorií pro dospělé 35–44 let a 65–74 let, k těmto kategoriím byly přidány věkové skupiny 18–34 let, 45–64 let a 75 a více let [Petersen et al., 2013]. Věkové rozložení zobrazuje tabulka 7.1-2, ze které je patrné, že největší počet vyšetřených pacientů spadal do věkové skupiny 65–74 let, kde bylo 55 mužů a 24 žen. Druhou nejpočetnější věkovou skupinou byla kategorie 75+ let, ve které byl vyšetřen téměř shodný počet mužů i žen (31 mužů a 32 žen).

Tabulka 7.1-1 Průměrný věk

Pohlaví	Počet	Průměrný věk
muž	121	67
žena	66	71
celkem	187	69

Tabulka 7.1-2 Věkové skupiny

Věková skupina	Muž	Žena	Celkem
18–34	2	1	3
35–44	4	3	7
45–64	29	6	35
65–74	55	24	79
75+	31	32	63
celkem	121	66	187

7.2 Metodika

Všichni pacienti zařazení do studie byli odesláni na Stomatologickou kliniku z Kardiologické kliniky LF UK a FN v Plzni, nebo z Kardiochirurgického oddělení LF UK a FN Plzeň. Byli vyšetřeni na základě aktuální žádanky s uvedenou základní diagnózou celkového onemocnění.

Všem pacientům byla odebrána základní stomatologická anamnéza, včetně všech nynějších onemocnění, aktuální farmakoterapie a alergické anamnézy. Rodinné, sociální a pracovní anamnéze nebyla věnována další pozornost. U hospitalizovaných pacientů byly údaje získané od pacientů porovnány a doplněny z dodaného chorobopisu.

Následně tito pacienti podstoupili komplexní stomatologické vyšetření včetně rentgenologického. Každému pacientovi byl zhotoven a vyhodnocen panoramatický rentgenový snímek, který byl v případě potřeby doplněn o snímky intraorální. Vždy byl vyšetřen parodont a zhodnocena vitalita zubů pomocí chladového testu.

Pacienti byli vyšetřováni v rukavicích za standartních podmínek, stomatolog vždy vyšetřoval v roušce a rukavicích. Před zahájením studie byla provedena kalibrace vyšetřujícího, kdy bylo shodným způsobem vyšetřeno deset náhodných pacientů, kteří byli po týdnu znovu vyšetřeni a výsledky byly vzájemně porovnány. Po zhodnocení jednotlivých vyšetření nebyly zaznamenány významné rozdíly.

Během klinického vyšetření byla věnována zvýšená pozornost nálezům definovaných jako zdroje metastatické oportunní infekce orální etiologie, mezi které řadíme:

- nevitální neošetřené zuby, zejména s gangrenózní a nekrotickou pulpou
- zuby s kazem zasahujícím do těsné blízkosti dřeně, kdy může v blízké době dojít ke ztrátě vitality
- neléčenou gingivitidu a parodontitidu
- zuby s hlubokým postižením parodontu včetně furkačních postižení
- parodontální absces či chronickou píštěl
- radices relictæ
- chronické dentitio difficilis
- slizniční ulcerace
- kostní cysty (např. radikulární či folikulární)
- záněty slinných žláz

- regionální lymfadenitidy
- osteomyelitidy a stomatitidy [Deppe et al., 2007].

Součástí klinického vyšetření bylo zhodnocení stavu parodontu pomocí indexů PBI, měření hloubky parodontálních chobotů u jednotlivých zubů a vyhodnocení stupně viklavosti. Indexu PBI je využíváno pro určení stupně krvácení na svazích mezizubní papily. Ve stomatologických praxích je často používán pro názornost a ke zhodnocení úspěšnosti léčby gingivitidy. Index je dělen do pěti stupňů a k jeho měření byla použita WHO sonda (obrázek 7.2-1 a tabulka 7.2-1). Přibližně po 20 vteřinách od vyšetření daného



Obrázek 7.2-1 Typy parodontálních sond (převzato z [Wolf a Rateitschak, 2005])

kvadrantu byly odečteny výsledky. Při vyšetření všech pacientů bylo postupováno jednotně, lehkým plynulým pohybem byly sondovány meziální a distální svahy jednotlivých papil vestibulárně u prvního a třetího kvadrantu a orálně u druhého a čtvrtého kvadrantu. Za lokalizovanou gingivitu byl považován stav, kdy bylo zánětlivým procesem postiženo méně než 30 % z vyšetřovaných papil. Pokud bylo postiženo více než 30 %, byl zánět považován za difuzní či generalizovaný [Caton et al., 2018; Periodontology, 2015].

Tabulka 7.2-1 Papilla bleeding index

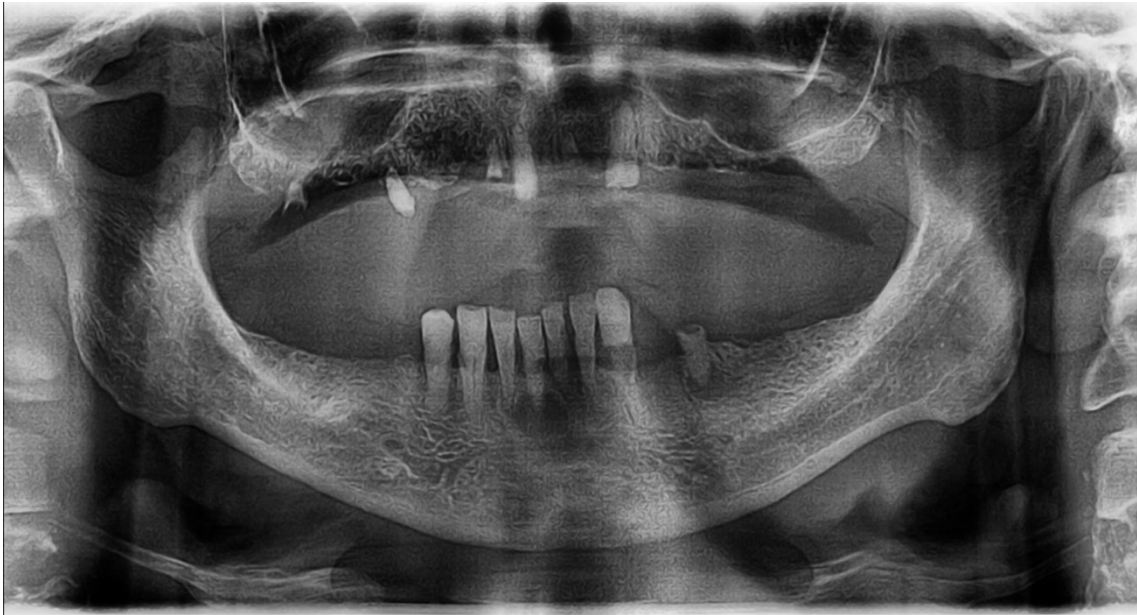
PBI	
0	bez krvácení
1	bodovité krvácení
2	lineární krvácení
3	krvácení vyplní mezizubní prostor
4	profuzní krvácení ihned po sondáži

WHO parodontální sondou byly měřeny hloubky parodontálních chobotů u jednotlivých zubů. Hodnoty měření byly převedeny na index CPI (community periodontal index, tabulka 7.2-2) pro možnosti statistického porovnání. U hodnot CPI 1-2 je vyžadováno stomatologické ošetření s odstraněním zubního kamene a nánosů plaku, odstranění iatrogenního dráždění, instruktáž a motivace k řádné orální hygieně. Hodnoty CPI 3-4 znamenají závažné postižení parodontu, kdy je vhodná komplexní sanace pod vedením specialisty – parodontologa.

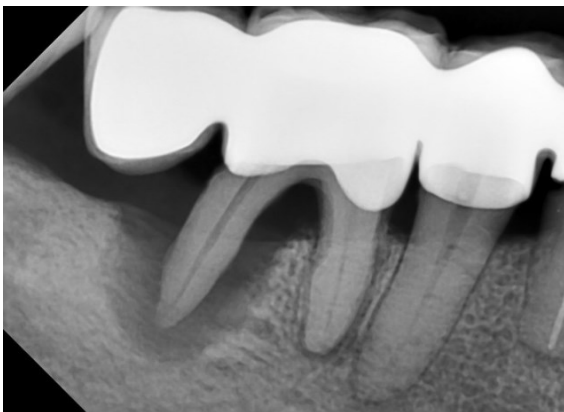
Tabulka 7.2-2 Community periodontal index

CPI	
0	bez krvácení, bez přítomnosti zubního kamene
1	krvácení při sondáži, bez přítomnosti zubního kamene
2	krvácení při sondáži, přítomnost zubního kamene či iatrogenního dráždění
3	parodontální choboty od 3,5 mm do 5,5 mm
4	parodontální choboty od 5,5 mm

Na ortopantomogramu byly hodnoceny kostní struktury, měkké tkáně a zuby. Největší pozornost byla věnována patologickým ložiskům orální fokální infekce, tedy zubům s hlubokým postižením parodontu, semiretinovaným zubům, radices relictæ, kostním cystám, endodonticky ošetřeným zubům či zubům s periapikálním projasněním. U zubů s podezřením periapikálního ložiska byl běžně zhotovován intraorální rentgenový snímek v apikální projekci. Na obrázcích 7.2-2, 7.2-3 a 7.2-4 je uveden příklad ortopantomogramu a intraorálních snímků u různých pacientů před plánovanou kardiochirurgickou operací.



Obrázek 7.2-2 Ortopantomogram pacienta před kardiochirurgickou operací)



Obrázek 7.2-3 Intraorální rentgen (zub 46 s pulpoparodontální lézí)



Obrázek 7.2-4 Intraorální rentgen (endodonticky ošetřený zub 12 s periapikálním projasněním)

Veškeré zjištěné údaje byly zaznamenány do zdravotnické dokumentace a do zubního kříže. Vyšetřený pacient byl s lékařskou zprávou a závěrem stomatologického ošetření odeslán k potřebné sanaci.

Ze záznamů v zubním kříži byl vypočten index KPE, který představuje hodnotu součtu zubů s kazem, výplní a zubů extrahovaných, tedy hodnot 1,2,3,4,5 (tabulka 7.2-3).

Tabulka 7.2-3 Index KPE

KPE	
0	zub bez kazu a výplně
1	zub s kazem
2	zub s kazem a výplní
3	zub s výplní
4	zub extrahovaný pro kaz
5	zub extrahovaný z jiných příčin
6	zub s pečetí
7	zub s korunkou
8	neprořezaný zub
9	nehodnocený zub

Získaná data byla zpracována základními statistickými metodami a porovnána s celonárodní analýzou orálního zdraví z let 2003 a 2006. [Broukal et al., 2004]

7.3 Výsledky

Počet zubů a index KPE

Kompletní chrup byl zjištěn pouze u 12 pacientů (6,42 %). Průměrný počet zubů u pacientů celého souboru byl 11,26 zubů, medián byl 10,00 zubů. Počty zubů u pacientů v jednotlivých věkových skupinách uvádí tabulka 7.3-1. Nejvyšší počet bezzubých pacientů (27) byl vyšetřen ve skupině 75+ let, následovala skupina 65-74 let, kde bylo celkem 19 bezzubých pacientů. Podíl pacientů s alespoň 20 zuby udává tabulka 7.3-2, více než 20 zubů mělo v celém souboru pouze 44 pacientů (23,53 %). Hodnota indexu KPE byla v celém souboru 21,05. Průměrné KPE na 1 zub bylo 0,66 (tabulka 7.3-3).

Tabulka 7.3-1 Počty zubů u pacientů v jednotlivých věkových skupinách

Počet zubů	Věková skupina					celkem
	18–34	35–44	45–64	65–74	75+	
0			2	19	27	48
1				2	2	4
2				3	1	4
3			1	3	2	6
4			2	4	3	9
5				1	1	2
6			4	3	1	8
7				4	1	5
8				4		4
9				2		2
10			2	3	1	6
11			1		2	3
12			1		2	3
13			1	2		3
14			1	1		2
15		1	3	1	2	7
16			1	1	3	5
17			1	2	2	5
18			4	5		9
19			1	4	3	8
21			1	1	2	4
22		1	2	4	2	9

23				1		1
24			2	1	3	6
25		2			2	4
26		1	2	2		5
27				3		3
28				3	1	4
29			1			1
30		1	1			2
31	2	1	1			4
32	1					1
Celkový součet	3	7	35	79	63	187

Tabulka 7.3-2 Podíl pacientů s alespoň 20 zuby v jednotlivých věkových skupinách v závislosti na pohlaví

Věková skupina	Pohlaví	celkem	%
18–34	muž	2	
	žena	1	
18–34 celkem		3	100,00 %
35–44	muž	3	
	žena	3	
35–44 celkem		6	85,71 %
45–64	muž	9	
	žena	1	
45–64 celkem		10	28,57 %
65–74	muž	10	
	žena	5	
65–74 celkem		15	18,99 %
75+	muž	7	
	žena	3	
75+ celkem		10	15,87 %
celkem		44	23,53 %

Tabulka 7.3-3 KPE v závislosti na věku a pohlaví

Věková skupina	Pohlaví	KPE
18–34	muž	1,50
	žena	20,00
18–34 celkem		7,67
35–44	muž	11,50
	žena	14,67
35–44 celkem		12,86
45–64	muž	19,34
	žena	19,33
45–64 celkem		19,34
65–74	muž	21,65
	žena	22,08
65–74 celkem		21,78
75+	muž	21,42
	žena	23,78
75+ celkem		22,62
celkem		21,05

Endodonticky ošetřené zuby

Počet endodonticky ošetřených zubů v jednotlivých věkových skupinách v závislosti na pohlaví uvádí tabulka 7.3-4. Stomatologické vyšetření zjistilo celkem 218 endodonticky ošetřených zubů u všech pacientů souboru. Největší počet endodonticky ošetřených zubů byl ve věkové skupině 65–74 let, a to 97 zubů (44,50 %). Alespoň jeden endodonticky ošetřený zub mělo 75 pacientů (40,11 %).

Tabulka 7.3-4 Počet endodonticky ošetřených zubů v jednotlivých věkových skupinách v závislosti na pohlaví

Věková skupina	Pohlaví	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	Celkový součet
18–34	muž	0										0
	žena	0										0
18–34 celkem		0										0
35–44	muž	0										0
	žena	0						6				6
35–44 celkem		0						6				6
45–64	muž	0	2	6	9	8						25
	žena	0		2		8		6				16
45–64 celkem		0	2	8	9	16		6				41
65–74	muž	0	13	6	12	4	5	6	21			67
	žena	0	4	6	6	4	10					30
65–74 celkem		0	17	12	18	8	15	6	21			97
75+	muž	0	5	8				12			9	34
	žena	0	2	4		8	10			16		40
75+ celkem		0	7	12		8	10	12		16	9	74
Celkový součet		0	26	32	27	32	25	30	21	16	9	218

Stupeň zánětu gingivy

udává stupeň postižení gingivy v jednotlivých věkových skupinách. Difuzní zánět gingivy byl shledán u 41,71 % všech pacientů. Do skupiny nevyhodnotitelný stav bylo zařazeno 63 vyšetřovaných pacientů (33,69 %), jednalo se buď o pacienty bezzubé nebo se samostatně se vyskytujícími zuby, u kterých nelze měřit index PBI. Tabulka 7.3-6 zobrazuje stupeň zánětlivého postižení gingivy v závislosti na pohlaví, kde je patrný téměř 13% rozdíl mezi muži a ženami u difuzního postižení gingivy. Absolutní počty pacientů s lokalizovaným či difuzním zánětem gingivy jsou uvedeny v tabulce 7.3-7, a to dle pohlaví a věkových skupin.

Tabulka 7.3-5 Stupeň zánětlivého poškození gingivy v závislosti na věku

Věková skupina	Difuzní zánět	Lokalizovaný zánět	Nevyhodnotitelný stav
18–34	1,60 %	0,00 %	0,00 %
35–44	3,74 %	0,00 %	0,00 %
45–64	11,76 %	5,35 %	1,60 %
65–74	16,04 %	11,23 %	14,97 %
75+	8,56 %	8,02 %	17,11 %
celkem	41,71 %	24,60 %	33,69 %

Tabulka 7.3-6 Stupeň zánětlivého poškození gingivy v závislosti na pohlaví

Pohlaví	Difuzní zánět	Lokalizovaný zánět	Nevyhodnotitelný stav
muž	46,28 %	22,31 %	31,40 %
žena	33,33 %	28,79 %	37,88 %
celkem	41,71 %	24,60 %	33,69 %

Tabulka 7.3-7 Absolutní počty pacientů se zánětlivým poškozením gingivy v závislosti na věkové skupině a pohlaví

Věková skupina	Pohlaví	Difuzní zánět	Lokalizovaný zánět	Nevyhodnotitelný stav	celkem
18–34	muž	2			2
	žena	1			1
35–44	muž	4			4
	žena	3			3
45–64	muž	18	8	3	29
	žena	4	2		6
65–74	muž	21	12	22	55
	žena	9	9	6	24
75+	muž	11	7	13	31
	žena	5	8	19	32
celkem		78	46	63	187

CPI

Přítomnost parodontálních chobotů byla zjištěna u pacientů od věkové skupiny 35–44 let dále. Tabulka 7.3-8 udává počty vyšetřených pacientů podle věkových skupin s výskytem CPI 3–4 v jednotlivých sextantech.

Tabulka 7.3-8 Výskyt CPI 3-4 v jednotlivých sextantech dle věkových skupin

Věková skupina	S1	S2	S3	S4	S5	S6
18–34	0	0	0	0	0	0
35–44	2	2	2	4	3	5
45–64	12	7	13	14	15	17
65–74	23	24	29	22	30	26
75+	20	11	12	10	14	11
celkem	57	44	56	50	62	59

Tabulka 7.3-9 uvádí procentuální podíl pacientů jednotlivých věkových skupin u hodnot CPI 1–2 a CPI 3–4. U 59,89 % pacientů byl zjištěn výskyt parodontálních chobotů v rozsahu 3,5 mm a více. Tabulka 7.3-10 ukazuje procentuální podíl pacientů s hodnotami CP 1–2 a CPI 3–4 v závislosti na věkových skupinách a pohlaví.

Tabulka 7.3-9 CPI dle věkových skupin

Věková skupina	CPI 1–2	CPI 3–4
18–34	100,00 %	0,00 %
35–44	28,57 %	71,43 %
45–64	22,86 %	77,14 %
65–74	35,44 %	64,56 %
75+	53,97 %	46,03 %
celkem	40,11 %	59,89 %

Tabulka 7.3-10 CPI dle věkových skupin a pohlaví

Věková skupina	pohlaví	CPI 1–2	CPI 3–4
18–34	muž	100,00 %	0,00 %
	žena	100,00 %	0,00 %
35–44	muž	50,00 %	50,00 %
	žena	0,00 %	100,00 %
45–64	muž	17,24 %	82,76 %
	žena	50,00 %	50,00 %
65–74	muž	36,36 %	63,64 %
	žena	33,33 %	66,67 %
75+	muž	35,48 %	64,52 %
	žena	71,88 %	28,13 %
celkem		40,11 %	59,89 %

Extrakce

Na základě klinického a rentgenologického vyšetření bylo pro možný zdroj metastatické oportunní infekce orální etiologie indikováno k extrakcím celkem 399 zubů u 83 pacientů, u mužů bylo indikováno k extrakci 290 zubů, u žen 109. Průměrně bylo u 1 pacienta z celého souboru indikováno k extrakci 2,13 zubů. U pacientů, u kterých byla indikována alespoň jedna extrakce, bylo průměrně extrahováno 4,81 zubů. Extrakční terapie bylo nejvíce zapotřebí u věkové skupiny 65–74 let, a to u 41 pacientů ze 79 (51,90 %). Tabulka 7.3-11 ukazuje potřebu extrakce u pacientů jednotlivých věkových skupin v závislosti na pohlaví. Tabulka 7.3-12 udává počet extrahovaných zubů v jednotlivých skupinách. Nejvíce zubů indikovaných k extrakci (21) bylo u 62letého muže. Celkem u 44,39 % pacientů byla nutná extrakční terapie (tabulka 7.3-13 a graf 7.3-1). Zuby indikované k extrakci představovaly 18,95 % zubů z celkového počtu zubů všech pacientů. Tabulka 7.3-14 porovnává stav jednotlivých zubů podle věkových kategorií, a to kdy byl zub endodonticky ošetřený, zub s chronickou periodontitidou nebo kdy byl tento zub indikován k extrakci. Nejčastěji byl k extrakcím indikován zub 23 (19) a shodně zuby 16 a 27 (17). K extrakcím byly indikovány všechny radices relictæ, u 39 pacientů (20,86 %) byl přítomen alespoň jeden radix relictæ v dutině ústní (tabulka 7.3-17).

Tabulka 7.3-11 Potřeba extrakce v jednotlivých věkových skupinách v závislosti na pohlaví

Věková skupina	Pohlaví		Potřeba extrakce	
	muž	žena	počet	procento
18–34	muž		0	0,00 %
	žena		1	1,20 %
18–34 celkem			1	1,20 %
35–44	muž		1	1,20 %
	žena		2	2,41 %
35–44 celkem			3	3,61 %
45–64	muž		17	20,48 %
	žena		3	3,61 %
45–64 celkem			20	24,10 %
65–74	muž		30	36,14 %
	žena		11	13,25 %
65–74 celkem			41	49,40 %
75+	muž		10	12,05 %
	žena		8	9,64 %
75+ celkem			18	21,69 %
Celkový součet			83	100,00 %

Tabulka 7.3-12 Počet extrahovaných zubů v jednotlivých věkových skupinách v závislosti na pohlaví

Věková skupina	Počet pacientů		EX 0 zubů		EX 1-2 zubů		EX 3-5 zubů		EX 5+ zubů	
	muž	žena	muž	žena	muž	žena	muž	žena	muž	žena
18-34	2	1	2	0	0	0	0	0	0	1
35-44	4	3	3	1	0	0	0	0	1	2
45-64	29	6	12	3	3	1	7	1	7	1
65-74	55	24	25	13	13	5	11	5	6	1
75+	31	32	21	24	3	5	5	1	2	2
Celkový součet	121	66	63	41	19	11	23	7	16	7

Pozn.: EX – k extrakci indikováno

Tabulka 7.3-13 Potřeba extrakce u jednotlivých věkových skupin

Věková skupina	celkem
18–34	33,33 %
35–44	42,86 %
45–64	57,14 %
65–74	51,90 %
75+	28,57 %
celkem	44,39 %



Graf 7.3-1 Potřeba extrakční terapie v jednotlivých věkových skupinách

Tabulka 7.3-14 Stav jednotlivých zubů ve věkových kategoriích

Věk. sk.		1 1 1 1 1 1 1 1 2 2 2 2 2 2 2 2 4 4 4 4 4 4 4 4 3 3 3 3 3 3 3 3																																
		8 7 6 5 4 3 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8 8 7 6 5 4 3 2 1 1 2 3 4 5 6 7 8																																
18-34	EN	0	0	0	0	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	
	EX	1	0	1	1	1	0	1	1	1	0	0	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1
	PA	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
35-44	EN	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	
	EX	0	0	3	2	2	0	0	1	1	0	0	0	2	2	3	1	0	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
	PA	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45-64	EN	0	2	0	3	3	2	0	1	2	1	2	2	1	2	1	0	0	4	4	1	4	2	1	0	0	1	3	0	1	2	1	0	
	EX	1	3	5	2	4	3	3	2	3	2	4	5	3	6	6	2	3	3	5	6	5	5	8	6	5	6	3	6	7	5	2	2	
	PA	0	1	3	0	1	2	1	1	1	0	2	2	1	1	0	0	0	1	2	2	2	0	2	1	0	1	1	2	2	3	2	0	
65-74	EN	0	1	6	5	1	7	3	4	2	4	4	3	2	3	2	0	0	4	2	7	2	5	2	0	0	1	4	3	8	2	4	0	
	EX	3	5	5	4	3	6	6	7	5	4	11	7	6	5	5	1	5	6	2	6	3	3	5	5	5	7	4	4	7	10	4	4	
	PA	1	0	1	0	1	0	3	1	1	2	4	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	2	0	1	3	3	2	3	2	2	
75+	EN	0	0	2	1	0	2	5	3	4	4	4	1	0	2	0	0	1	3	1	6	3	4	0	1	0	1	3	3	7	4	3	0	
	EX	0	3	3	5	0	5	3	3	4	3	4	2	0	1	3	1	3	3	1	2	1	0	1	1	3	3	0	2	1	2	3	1	
	PA	0	1	0	2	0	1	2	1	1	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	1	1	1	1	0	0	2	0	1	1

Pozn.: EN – endodonticky ošetřený zub

EX – zub indikovaný k extrakci

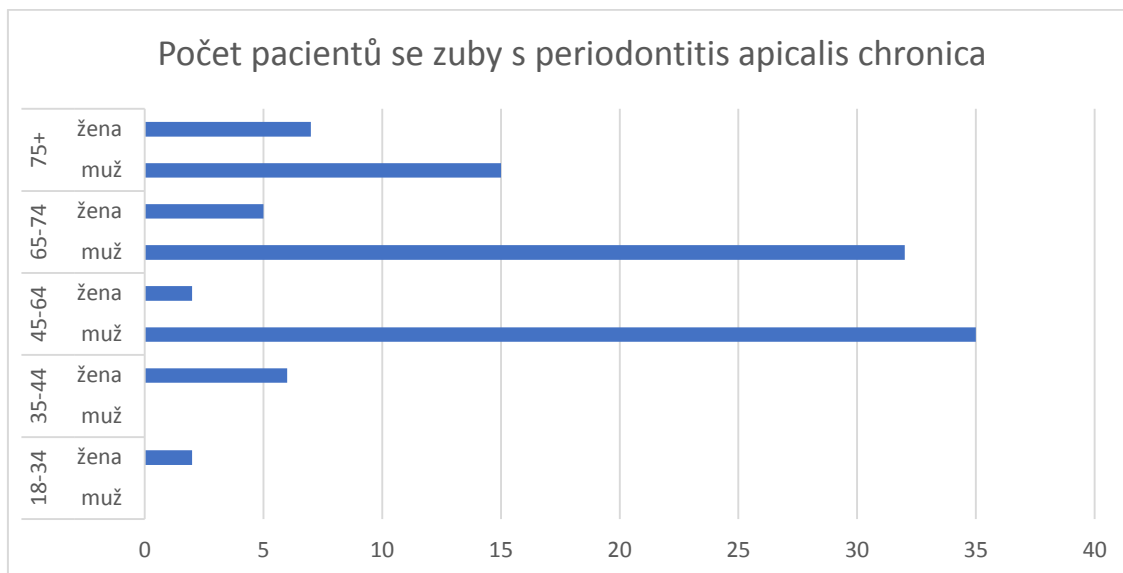
PA – zub s chronickou apikální periodontitidou

Periodontitis apicalis chronica

Zubů s periapikálním projasněním bylo při rentgenologickém vyšetření nalezeno celkem 104, největší podíl zubů s periapikálním ložiskem byl shodně ve věkové skupině 45–64 let a 65–74 let (35,58 %), výskyt vždy převládá u mužů (tabulka 7.3-15 a graf 7.3-2). Frekvenci výskytu chronické apikální periodontitidy u jednotlivých zubů zobrazuje tabulka 7.3-14, u zubu 23 byla chronická apikální periodontitida zjištěna sedmkrát.

Tabulka 7.3-15 Počet zubů s periapikálním ložiskem dle věkových skupin a pohlaví

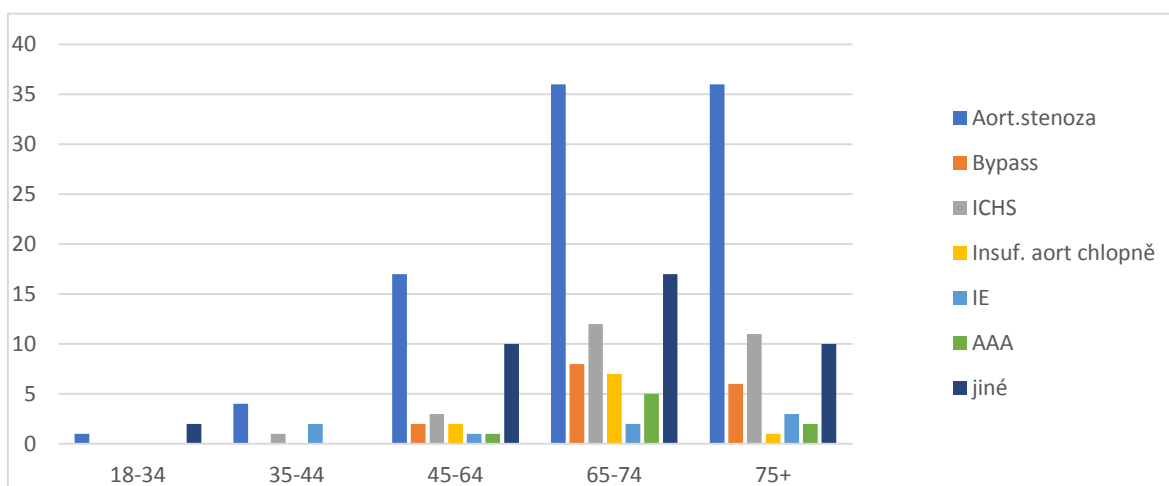
Věková skupina	Pohlaví	Počet	%
18–34	muž	0	0,00 %
	žena	2	1,92 %
18–34 celkem		2	1,92 %
35–44	muž	0	0,00 %
	žena	6	5,77 %
35–44 celkem		6	5,77 %
45–64	muž	35	33,65 %
	žena	2	1,92 %
45–64 celkem		37	35,58 %
65–74	muž	32	30,77 %
	žena	5	4,81 %
65–74 celkem		37	35,58 %
75+	muž	15	14,42 %
	žena	7	6,73 %
75+ celkem		22	21,15 %
celkem		104	100,00 %



Graf 7.3-2 Počet pacientů se zuby s periodontitis apicalis chronica v jednotlivých věkových skupinách v závislosti na pohlaví

Základní diagnóza

Základní diagnózy pacientů byly rozděleny do 7 skupin, a to na diagnózu aortální stenózy, indikaci k ošetření bypassem koronárních tepen, diagnózu ischemické choroby srdeční, diagnózu insuficience aortální chlopně, diagnózu infekční endokarditidy, diagnózu aneurysmatu břišní aorty a jiné dále nespecifikované diagnózy. Nejvíce pacientů bylo k vyšetření odesláno se základní diagnózou stenóza aortální chlopně (46,53 %), další přehled uvádí tabulka 7.3-16 a graf 7.3-3, u několika pacientů byly uvedeny dvě základní diagnózy. U pacientů se základní diagnózou aortální stenózy (94) byla doporučena extrakce alespoň jednoho zubu u 45 z nich (47,87 %), 26 pacientů této skupiny bylo bezzubých.



Graf 7.3-3 Počet pacientů s jednotlivými diagnózami ve věkových skupinách

Tabulka 7.3-16 Základní diagnózy v závislosti na věkové skupině a pohlaví

Věková skupina	Pohlaví	Aortální stenóza	Bypass	ICHS	Insuficience aortální chlopně	IE	AAA	Jiná dg.
18–34	muž	1						1
	žena							1
18–34 celkem		1						2
35–44	muž	2				2		
	žena	2		1				
35–44 celkem		4		1		2		
45–64	muž	15	2	3	2		1	7
	žena	2				1		3
45–64 celkem		17	2	3	2	1	1	10
65–74	muž	23	6	11	6	1	4	11
	žena	13	2	1	1	1	1	6
65–74 celkem		36	8	12	7	2	5	17
75+	muž	15	3	7	1	1	2	6
	žena	21	3	4		2		4
75+ celkem		36	6	11	1	3	2	10
celkem		94	16	27	10	8	8	39
celkem (%)		46,53 %	7,92 %	13,37 %	4,95 %	3,96 %	3,96 %	19,31 %

Časový rozdíl mezi vyšetřením a kardiochirurgickou operací

Ze získaných údajů byl u náhodně vybraného vzorku pacientů vypočten medián počtu dnů mezi datem vyšetření a kardiochirurgickou operací, zjištěný medián byl **13** dnů.

Ložisko metastatické oportunní infekce v dutině ústní

Pokud byl u pacientů nalezen během klinického a rentgenologického vyšetření minimálně jeden ze zdrojů metastatické oportunní infekce orální etiologie (viz Metodika), nebyl pacient uznán schopným operace a byla doporučena adekvátní sanace ložiskové infekce. Celkem u 120 pacientů (64,17 %) byl nález v dutině ústní považována za možný zdroj metastatické oportunní infekce orální etiologie. Počty pacientů v jednotlivých diagnostických skupinách udává tabulka 7.3-17. U 55 pacientů (29,41 %) byl chrup považovaný za sanovaný, značnou část těchto pacientů tvořili pacienti s oběma bezzubými čelistmi (48; 25,76 %).

Tabulka 7.3-17 Frekvence zubních diagnóz u jednotlivých věkových skupin

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

7.4 Diskuse

Kardiovaskulární onemocnění představují jeden z nejzávažnějších zdravotních problémů soudobé populace a jsou nejčastější příčinou úmrtí. Otázka možného vlivu bakteriálních patogenů pocházejících z dutiny ústní na rozvoj kardiovaskulárních onemocnění je vnímána kardiologickou i kardiochirurgickou společností jako závažná problematika.

V posledních desetiletích jsou jí věnovány mnohé studie, které využívají dnes dobře dostupných molekulárně genetických metod k detekci orálních patogenů mimo své primární působiště, ať už na srdečních chlopních, aterosklerotických plátech nebo jiných vzdálených orgánech.

Studie zaměřené na vyhodnocení stavu chrupu jsou málo časně. Prospektivní studie provedená na Stomatologické klinice LF UK a FN Plzeň vyhodnotila stav chrupu a možnosti případné stomatologické sanace u 187 pacientů před plánovanou kardiochirurgickou operací.

Největší část vyšetřovaných pacientů tvořili pacienti se základní diagnózou aortální stenózy (46,53 %), nejméně pacientů mělo základní diagnózu infekční endokarditidy (3,96 %) a aneurysmatu břišní aorty (3,96 %). Průměrný věk vyšetřených pacientů byl 69 let, což se shoduje s obdobnými studiemi provedenými v letech 2001-2003 v České republice a v roce 2002 ve Spolkové republice Německo [Deppe et al., 2007; Šimůnek et al., 2004].

Do naší klinické studie bylo zařazeno celkem 187 pacientů, z toho 121 mužů a 66 žen. Průměrný věk vyšetřených pacientů byl 69 let, což odpovídá průměrnému věku pacientů podstupujících kardiochirurgickou operaci [Deppe et al., 2007; Karel a Skalická, 2009]. Pacienti byli rozděleni podle doporučení WHO Oral health surveys do věkových kategorií pro dospělé 35–44 let a 65–74 let, aby bylo možné jednotlivé skupiny pacientů porovnat s výsledky celonárodní analýzy orálního zdraví provedené v roce 2003 a 2006 [Broukal et al., 2004; Petersen et al., 2013]. Novější celonárodní studie, se kterými by bylo možné porovnat naše šetření, nejsou dostupné. Aby mohl být soubor kompletně vyhodnocen, přidali jsme k doporučeným kategoriím další věkové skupiny, a to 18–34 let, 45–64 let a 75 a více let.

Průměrný počet zubů na jednoho pacienta ze všech věkových skupin byl 11,26 zubu, medián byl 10,00 zubů. Studie autorů Deppe et al. z roku 2002 uvádí průměrný počet zubů

u jednoho pacienta ošetřeného před kardiochirurgickou operací 7,98 zubů [Deppe et al., 2007].

Autoři Šimůnek et. al. vyšetřili v letech 2001–2003 celkem 324 pacientů s rizikem fokální infekce, z toho 132 pacientů před kardiochirurgickým zákrokem. Ve svém souboru pacientů s průměrným věkem 65,6 let uvádí u 38,9 % z nich diagnózu periodontitis chronica, v našem souboru trpělo onemocněním parodontu 58,98 % pacientů [Šimůnek et al., 2004]. Deppe at al. ve své práci uvádí, že 62,5 % pacientů průměrného věku 66,5 let sanovaných před kardiochirurgickou operací potřebovalo sanaci parodontu. Tyto údaje německých autorů se velmi podobají závěrům našeho šetření, liší se však u počtu indikovaných extrakcí. Deppe at al. ve své studii indikovali u 43 pacientů (53,75 %) celkem 121 zubů k extrakci. V našem souboru byla extrakční terapie indikována u 44,39 % pacientů, kde k extrakcím bylo indikováno 399 zubů. Přestože potřeba extrakční terapie u námi vyšetřovaného souboru značně převyšuje tuto potřebu u běžné populace (výsledky analýzy orálního zdraví z roku 2006 udávají ve věkové skupině 65–74 let potřebu extrakce pouze u 16,6 % obyvatel), výsledky vyšetření u pacientů Spolkové republiky Německo jsou ještě o 10 % vyšší než výsledky naší studie u obdobné skupiny pacientů [Deppe et al., 2007].

Nejvíce zubů indikovaných k extrakci z celého souboru bylo u 62letého muže, a to 21 zubů (obrázek 7.4-1). U jedné pacientky z věkové skupiny našeho souboru 18-34 let bylo indikováno k extrakci 17 kariésně destruovaných zubů. Tento destruovaný chrup je zobrazen na panaoramatickém snímku (obrázek 7.4-2).



Obrázek 7.4-1 OPG pacienta, kde byly indikovány všechny zuby k extrakci



Obrázek 7.4-2 OPG pacientky před kardiochirurgickou operací

V souboru autorů Šimůnek et al. byla pouze u 4,9 % pacientů zjištěna diagnóza radix relictata [Šimůnek et al., 2004]. V našem souboru to bylo u 39 (20,86 %) pacientů. Významný rozdíl u obdobného souboru může poukazovat na zhoršení stavu dutiny ústní u pacientů této rizikové skupiny. Deppe et al. ve svém souboru přímo diagnózu radix relictata neuvádí. Naše studie se se studií Šimůnka et al. rozchází i v počtech pacientů s bezzubými čelistmi, kdy v naší studii bylo 48 pacientů bezzubých (25,67 %), v jejich studii to bylo jen 9,3 % pacientů z celkového počtu. Naopak podíl pacientů se sanovaným

chrupem byl v našem souboru vyšší, a to 29,41 %, u autorů Šimůnek at al. to bylo pouze 9,0 %. Můžeme se domnívat, že nižší počet sanovaných pacientů je uveden bez pacientů ošetřených celkovými protézami.

V našem souboru bylo ve věkové kategorii 35–44 let 66,7 % pacientů s alespoň 20 zuby bez indikace k extrakci, což je méně než údaj z celonárodní analýzy z roku 2006, kdy alespoň 20 zubů bez indikace k extrakci mělo 95,3 % vyšetřovaných osob této věkové skupiny.

Přestože již index KPE není v soudobé literatuře často používán, jeho výpočet byl v naší studii použit záměrně, aby bylo možné porovnat studii s celonárodní analýzou. Hodnota KPE u pacientů věkové skupiny 35–44 byla 7,67, což je výrazně méně než průměrné KPE z roku 2006 pro obyvatele Plzeňského kraje (17,96). Hodnoty CPI 3–4 byly ve věkové skupině 35–44 nalezeny u 71,43 % z vyšetřovaných pacientů, studie z roku 2006 udává výskyt CPI 3–4 v této věkové skupině u 30,1 % pacientů. Získaná data však nelze porovnat pro velmi malý vzorek vyšetřovaných pacientů této věkové skupiny (7). Potřeba extrakce v běžné populaci byla studií z roku 2006 zjištěna u 10,5 % pacientů věkové skupiny 35–44 let, v naší studii to bylo u 42,86 % pacientů.

Ve věkové kategorii 65–74 let bylo ve studii celkem 79 pacientů, z toho 55 mužů a 24 žen, jejich KPE bylo 21,78, což odpovídá KPE věkovému průměru 65 a více let z analýzy z roku 2006, kdy bylo KPE v této věkové skupině 26,96. Devatenáct pacientů této věkové skupiny bylo bezzubých (24,1 %), poměr bezzubých pacientů se v průměru shoduje s počtem pacientů nosících horní (33,3 %) a dolní (19,3 %) celkovou snímatelnou protézu v analýze orálního zdraví z roku 2006 ve stejné věkové skupině. Data se od celostátního průměru liší v počtu zubů u pacientů věkové skupiny 65–74 let, kdy v naší studii mělo 18,99 % pacientů alespoň 20 zubů, v celostátním průměru to bylo 29,4 % pacientů. Extrakční terapie byla potřeba u 41 pacientů (51,9 %), což je trojnásobně více než u běžné populace stejného věku (celonárodní analýza z roku 2006: 16,6 %). Počet endodonticky ošetřených zubů byl v této věkové skupině nejvyšší (97 zubů), nejčastěji endodonticky ošetřeným zubem této věkové kategorie byl zub 35. Ten byl také třetím zubem nejčastěji indikovaným k extrakci v této věkové skupině, se stejnou frekvencí byly k extrakci indikovány i zuby 11, 24 a 32. Častěji byly k extrakci indikovány pouze zuby 36, a to desetkrát, a zub 23 jedenáctkrát. CPI 3–4 bylo v této věkové skupině zjištěno u 64,56 % pacientů, v analýze orálního zdraví z roku 2006 bylo CPI 3 a 4 zjištěno u 43,3 % pacientů.

Takto významný rozdíl poukazuje na závažný stav onemocnění parodontu u pacientů před plánovanou kardiochirurgickou operací.

Parodontální patogeny byly v mnohých studiích opakovaně nalezeny v aterosklerotických plátech u pacientů po endarterektomii [Figuro et al., 2011; Szulc et al., 2015]. Chronická marginální parodontitida je považována za jeden z rizikových faktorů vzniku kardiovaskulárních onemocnění [Beck a Offenbacher, 2001; Gao et al., 2018; Kholy et al., 2015]. Předmětem diskuse zůstává, zda jsou pacienti s hlubokým postižením parodontu ohroženi metastatickou oportunní infekcí při běžných denních činnostech (mastikace, čištění zubů) více než při extrakci takto poškozených zubů. Hladina bakteriémie v krevním oběhu po extrakci trvá obvykle v řádu desítek minut, literatura uvádí její výskyt od 0 do 100 %. I po dalších stomatologických procedurách dochází ke vzniku bakteriémie, u scalingu a root plannigu je to od 8 do 80 %. [Lockhart a Durack, 1999]. Autoři Tomáš et al. ve svém článku tvrdí, že každodenní orální aktivity (čištění zubů, interdentální hygiena), představují vyšší riziko díky kumulativní expozici než jednorázový invazivní stomatologický výkon [Tomas et al., 2012]. Bakteriémie po běžných denních činnostech se vyskytuje od 15 % do 68 % po čištění zubů, po použití dřevěných párátek 20–40 % a vodních irigátorů 7–50 %, při mastikaci bakteriémie narůstá od 7 % do 51 % [Forner et al., 2006]. Můžeme tedy usuzovat, že pacienti s onemocněním parodontu jsou při běžných denních činnostech ohroženi více než při stomatologickém zákroku.



Obrázek 7.4-3 OPG pacienta před kardiochirurgickou operací



Obrázek 7.4-4 OPG pacienta před kardiochirurgickou operací

Panoramatické rentgenové snímky dvou pacientů před kardiochirurgickou operací (obrázek 7.4-3 a 7.4-4) jsou příkladem zanedbaného stavu chrupu, kdy ložiska fokální infekce zvyšují hladinu bakteriémie při každém pohybu čelistí.

Všichni pacienti zařazení do studie byly vyšetřeni jedním stomatologem, kdy součástí vyšetření vždy bylo i zhotovení panoramatického rentgenové snímku. Při vyhodnocení ortopantomogramu se vycházelo z doporučení Stomatologické radiologie [Pasler a Visser, 2007]. Cíleně bylo pátráno po zdrojích ložiskové infekce, které se na rentgenovém snímku mohou zobrazit jako:

- periapikální projasnění u jednotlivých zubů
- kazy zasahující do těsné blízkosti zubní dřeně
- postižení závěsného aparátu zubu včetně furkačních postižení
- radices relictæ
- kostní cysty (např. radikulární či folikulární)
- zastřené čelistních dutin
- rentgen kontrastní cizí tělesa
- kalcifikace či konkrementy ve vývodech slinných žláz
- resorptivní procesy kostních struktur

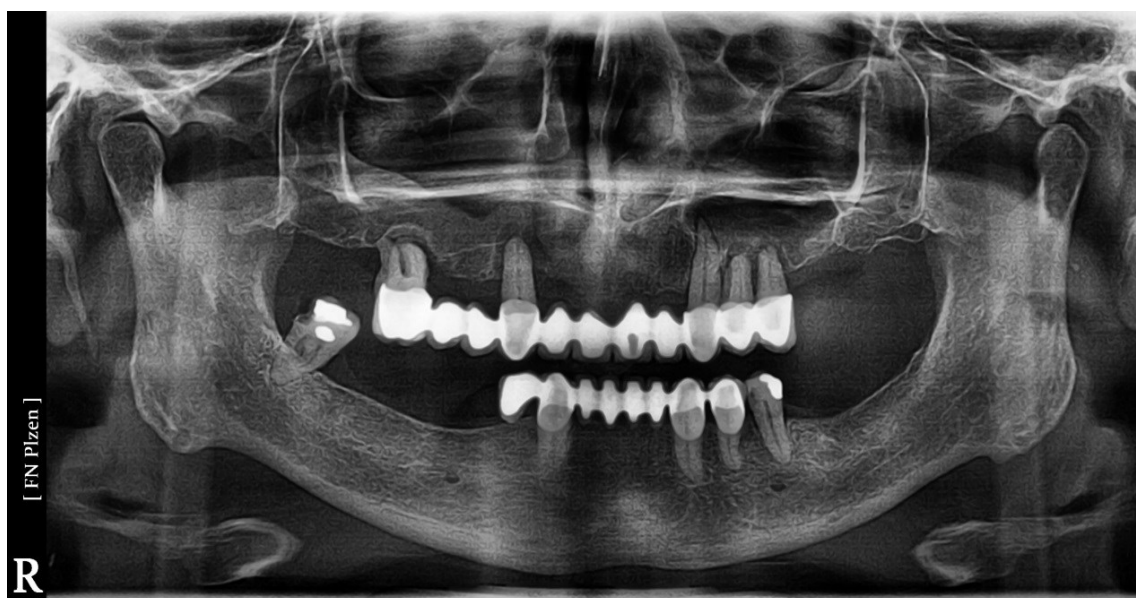
Orotopantomografická projekce neslouží pouze jako nezbytné doplňkové vyšetření k vyhodnocení stavu zubů a kostních struktur obličeje, této metody může být využito i k detekci aterosklerotických plátů v karotických tepnách [Brito et al., 2016]. Přestože prevalence kalcifikací v karotických tepnách na panoramatickém snímku není dle literatury v běžné populaci vysoká, u rizikových pacientů se systémovým onemocněním je již významná. Radiopacita nemusí být vždy přímo úměrná závažnosti a stupni zúžení lumen [Alves et al., 2014; Ertas a Sisman, 2011]. Každému pacientovi, u kterého bylo při stomatologickém vyšetření shledáno podezření z přítomnosti aterosklerotických plátů v některé z karotických tepen na OPG snímku, bylo doporučeno nález konzultovat s kardiologem a podstoupit sonografické vyšetření. Příklad velmi suspektního nálezu aterosklerotického plátu v levé arteria carotis u bezzubého pacienta vyšetřeného před kardiochirurgickou operací (obrázek 7.4-5).



Obrázek 7.4-5 Suspektní aterosklerotické pláty v levé a. carotis pacienta s bezzubými čelistmi před plánovanou kardiochirurgickou operací

Zásadním údajem, který tato studie odhalila, je doba mezi stomatologickým vyšetřením do kardiochirurgické operace. Mediánem času mezi těmito dvěma výkony bylo 13 dnů. Vzhledem k faktu, že v celé studii bylo 64,17 % pacientů ohroženo metastatickou oportunní infekcí orální etiologie, nelze předpokládat absolutní eradikaci těchto zdrojů za 13 dnů. Léčbu onemocnění parodontu a čas potřebný k jeho hojení není fyziologicky ani prakticky možné stihnout za 13 dnů. Pacienti s diagnostikovaným kardiovaskulárním onemocněním, u kterého existuje reálná možnost kardiochirurgické operace, by měli být

adekvátně sanování s dostatečnou časovou rezervou před možnou operací. Pacienti, u nichž jsou před kardiologickou operací diagnostikovány mnohočetné extrakce, jsou vystaveni nadměrnému fyzickému ale i psychickému stresu. Jednak ze ztráty zubů a s tím spojených komplikací příjmu potravy a z estetického vnímání sami sebe, ale zejména z hrozby odložení dlouhodobě plánované operace srdce. Pacient, který k vyšetření přichází s pocitem sanovaného a kompletního chrupu, může po komplexním stomatologickém vyšetření a ošetření skončit s bezzubými čelistmi (obrázek 7.4-6 a 7.4-7).



Obrázek 7.4-6 OPG pacienta před kardiologickou operací, před stomatologickým ošetřením



Obrázek 7.4-7 Extrahované zuby spolu s fixním mostem

Bohužel, extrakční terapie zůstává i nadále metodou volby u tohoto spektra pacientů. Přestože hladina bakteriémie trvá v řádu desítek minut, nelze vyloučit komplikované sekundární hojení extrakčních ran. Sekundárně se hojící ranou je umožněn přímý vstup bakterií dutiny ústní do krevního řečiště při běžných denních činnostech pacienta jako je mastikace, mluvení či čištění okolních zubů. Pokud by u pacienta ohroženého rizikem metastatické oportunní infekce orální etiologie došlo ke kardiochirurgické operaci, hrozí usazení orálních patogenů na cévních či chlopenních protézách a jejich infekce. Invazivní stomatologický výkon je pak nutné provádět v antibiotické profylaxi (tabulka 5.5-2).

Endodontické ošetření bývá z časových důvodů u těchto pacientů indikováno jen minimálně. Časová náročnost endodontického ošetření a doba hojení periapikálních lézí obvykle nekorespondují s časovým prostorem mezi vyšetřením a kardiochirurgickou operací.

Ani u bezzubých pacientů není možné bez řádného klinického a rentgenologického vyšetření zhodnotit stav jako nerizikový. Bez přehledového panoramatického snímku nelze vyloučit přítomnost radixu relicta pod snímatelnými náhradami. Nositelé snímatelných protéz jsou ohroženi vznikem slizničních ulcerací nejčastěji způsobených mechanickým poraněním zubními protézami. Poté dochází k průniku orálních bakterií do krevního oběhu slizniční ranou. Dalším rizikem, zejména u těchto pacientů, je přítomnost kvasinkové infekce pod snímatelnými náhradami. Léčba tohoto onemocnění je časově náročná a nelze ji na rozdíl od infekcí odontogenních řešit extrakční terapií. K průkazu kvasinkové infekce v dutině ústní je standardně využíváno mikrobiologické kultivace a dle výsledků kultivace je zahájena léčba. K lokální léčbě kandidové infekce dutiny je nejčastěji využívána nystatinová suspenze, u těžkých forem mohou být podávána antimykotika systémově. Léčba by měla být užívána ještě 48 hodin po vymizení příznaků. Po ukončení léčby je nutné odebrat kontrolní stěr k potvrzení eradikace infekce [Sklenář a Hašek, 2010].

Kardiovaskulární onemocnění patří do skupiny chronických pomalu progredujících onemocnění, která jsou pacientům dlouhodobě známa. Doba od primárního záchytu určité kardiovaskulární dysfunkce do doby nevyhnutelného kardiochirurgického zásahu trvá v řádu let. Tito pacienti mají dlouhou časovou rezervu k řešení stavu orálního zdraví. Zůstává tedy otázkou, co je příčinou tristního stavu dutiny ústní většiny vyšetřovaných pacientů. Zda je to neinformovanost ošetřujících lékařů o této problematice, či

rezervovanost pacientů a nezáměr o sanaci chrupu. Z výsledků studie vyplývá nutnost zvýšit informovanost o této problematice u pacientů i u všeobecných lékařů.

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

7.5 Závěr

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

Pacienti se sanovaným chrupem bez dalších patologických nálezů byli v klinickém souboru vyšetření zcela ojediněle. Značnou část sanovaných pacientů tvořili pacienti bezzubí, ošetření celkovými snímatelnými protézami. Pacienti, jejichž stav dutiny ústní byl považován za zdroj metastatické oportunní infekce, představovali nadpoloviční většinu všech vyšetřených pacientů (64,17 %).

Závěry studie poukazují na nedostatečnou sanaci dutiny ústní a s ní spojenou prevenci metastatické oportunní infekce u pacientů s kardiovaskulárním onemocněním, kteří představují vysoce rizikovou skupinu.

Výsledky této studie budou předneseny na odborných seminářích jak stomatologické, tak kardiologické společnosti a povedou k navázání lepší spolupráce mezi těmito odborníky. Cílem je poukázat na nedostatečné orální zdraví pacientů s kardiovaskulárním onemocněním a upozornit na nutnost adekvátní preventivní péče.

8 Literatura

Aas JA, Griffen AL, Dardis SR, Lee AM, Olsen I, Dewhirst FE, Leys EJ, Paster BJ. Bacteria of dental caries in primary and permanent teeth in children and young adults. *J Clin Microbiol* 2008;46:1407-1417.

Adámková R. Akutní infarkt myokardu a diabetes mellitus. *Interní Med.* 2008; 10 (9): 402–406

Aimetti M, Romano F, Nessi F. Microbiologic analysis of periodontal pockets and carotid atheromatous plaques in advanced chronic periodontitis patients. *Journal of periodontology* 2007;78:1718-1723.

Albert LJ, Inman RD. Molecular mimicry and autoimmunity. *New England Journal of Medicine* 1999;341:2068-2074.

Alves N, Deana NF, Garay I. Detection of common carotid artery calcifications on panoramic radiographs: prevalence and reliability. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:1931-1939.

Anusavice KJ. Dental caries: risk assessment and treatment solutions for an elderly population. *Compend Contin Educ Dent* 2002;23:12-20.

Barco CT. Prevention of infective endocarditis: a review of the medical and dental literature. *J Periodontol* 1991;62:510-523.

Bartova J, Sommerova P, Lyuya-Mi Y, Mysak J, Prochazkova J, Duskova J, Janatova T, Podzimek S. Periodontitis as a risk factor of atherosclerosis. *Journal of immunology research* 2014;2014:636893.

Beck J, Garcia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *Journal of periodontology* 1996;67:1123-1137.

Beck JD, Offenbacher S. The association between periodontal diseases and cardiovascular diseases: a state-of-the-science review. *Annals of Periodontology* 2001;6:9-15.

Beck JD, Pankow J, Tyroler HA, Offenbacher S. Dental infections and atherosclerosis. *Am Heart J* 1999;138:S528-533.

Bender IB, Naidorf IJ, Garvey GJ. Bacterial endocarditis: a consideration for physician and dentist. *J Am Dent Assoc* 1984;109:415-420.

Billings F. Mouth infection as a source of systemic disease. *Journal of the American Medical Association* 1914;63:2024-2025.

Brito AC, Nascimento HA, Argento R, Beline T, Ambrosano GM, Freitas DQ. Prevalence of suggestive images of carotid artery calcifications on panoramic radiographs and its relationship with predisposing factors. *Cien Saude Colet* 2016;21:2201-2208.

Broukal Z. Willoughby Dayton Miller (1853-1907), outstanding dentist. On the 70th anniversary of the death of the author of the "chemico-parasitic" theory of dental caries]. *Cesk Stomatol* 1977;77:464-467.

Broukal Z, Krejsa O, Mrklas L, Mazánková V, Pázlerová V. Analýza orálního zdraví vybraných věkových skupin obyvatel České republiky 2003. VÚS a ÚZIS Praha 2004.

Broukal Z, Staňková H, Jedličková A, Dušková J, Táborský J. Fokální infekce odontogenního původu–současný pohled. *Zdravotnické noviny–příloha: Lékařské listy* 2003;29.

Cairo F, Gaeta C, Dorigo W, Oggioni M, Pratesi C, Pini Prato G, Pozzi G. Periodontal pathogens in atheromatous plaques. A controlled clinical and laboratory trial. *Journal of periodontal research* 2004;39:442-446.

Cardoso EM, Reis C, Manzanares-Céspedes MC. Chronic periodontitis, inflammatory cytokines, and interrelationship with other chronic diseases. *Postgraduate medicine* 2018;130:98-104.

Carrion J, Scisci E, Miles B, Sabino GJ, Zeituni AE, Gu Y, Bear A, Genco CA, Brown DL, Cutler CW. Microbial carriage state of peripheral blood dendritic cells (DCs) in chronic periodontitis influences DC differentiation, atherogenic potential. *J Immunol* 2012;189:3178-3187.

Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple IL, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti MS. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions–Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of periodontology* 2018;89:S1-S8.

Cecil RL, Angevine DM. Clinical and experimental observations on focal infection, with an analysis of 200 cases of rheumatoid arthritis. *Annals of Internal Medicine* 1938;12:577-584.

Colombo A, Tanner A. The Role of Bacterial Biofilms in Dental Caries and Periodontal and Peri-implant Diseases: A Historical Perspective. *Journal of dental research* 2019;98:373-385.

Cotti E, Dessì C, Piras A, Mercurio G. Can a chronic dental infection be considered a cause of cardiovascular disease? A review of the literature. *Int J Cardiol* 2011;148:4-10.

Čihák R, Grim M, Druga R, Helekal I. *Anatomie*, 2. vydání. Praha: Grada, 2002.

Deppe H, Auer-Bahrs J, Kolk A, Hall D, Wagenpfeil S: Need for dental treatment following cardiac valve surgery: a clinical study. *J Craniomaxillofac Surg* 2007;35:293-301.

Dewhirst FE, Chen T, Izard J, Paster BJ, Tanner AC, Yu WH, Lakshmanan A, Wade WG: The human oral microbiome. *J Bacteriol* 2010;192:5002-5017.

Dowsett S, Kowolik M: Oral *Helicobacter pylori*: can we stomach it? *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine* 2003;14:226-233.

Easlick KA. An evaluation of the effect of dental foci of infection on health. *Journal of the American Dental Association* (1939) 1951;42:615.

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

Ertas ET, Sisman Y. Detection of incidental carotid artery calcifications during dental examinations: panoramic radiography as an important aid in dentistry. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2011;112:e11-e17.

Ezzati M, Riboli E. Can noncommunicable diseases be prevented? Lessons from studies of populations and individuals. *science* 2012;337:1482-1487.

Feldman L, Trace I. Subacute bacterial endocarditis following the removal of teeth or tonsils. *Annals of Internal Medicine* 1938;11:2124-2132.

Fialová L. Novější poznatky o patogenezi aterosklerózy. *Čs Fyziol* 1995:92-101.

Figuro E, Sánchez-Beltrán M, Cuesta-Frechoso S, Tejerina JM, del Castro JA, Gutiérrez JM, Herrera D, Sanz M. Detection of periodontal bacteria in atheromatous plaque by nested polymerase chain reaction. *J Periodontol* 2011;82:1469-1477.

Filipovský J, Widimský jr J, Ceral J, Cífková R, Horký K, Linhart A, Monhart V, Rosolová H, Seidlerová J, Souček M. Diagnostické a léčebné postupy u arteriální hypertenze. *Vnitřní lékařství* 2012;10.

Fish SEW, MacLean I. The distribution of oral streptococci in the tissues, 1936.

Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P. Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2006;33:401-407.

Foschi F, Cavrini F, Montebugnoli L, Stashenko P, Sambri V, Prati C. Detection of bacteria in endodontic samples by polymerase chain reaction assays and association with defined clinical signs in Italian patients. *Oral Microbiol Immunol* 2005;20:289-295.

Franco AC, Siqueira JT, Mansur AJ. Facial pain of cardiac origin: a case report. *Sao Paulo Med J* 2006;124:163-164.

Gao L, Xu T, Huang G, Jiang S, Gu Y, Chen F. Oral microbiomes: more and more importance in oral cavity and whole body. *Protein & Cell* 2018;9:488-500.

Garcia M, Mulvagh SL, Bairey Merz CN, Buring JE, Manson JE. Cardiovascular disease in women: clinical perspectives. *Circulation research* 2016;118:1273-1293.

Geiger AJ. Relation of fatal subacute bacterial endocarditis to tooth extraction. *The Journal of the American Dental Association* 1942;29:1023-1025.

Gendron R, Grenier D, Maheu-Robert L. The oral cavity as a reservoir of bacterial pathogens for focal infections. *Microbes Infect* 2000;2:897-906.

Guio L, Sarria C, de las Cuevas C, Gamallo C, Duarte J. Chronic prosthetic valve endocarditis due to *Propionibacterium acnes*: an unexpected cause of prosthetic valve dysfunction. *Rev Esp Cardiol* 2009;62:167-177.

Guyton AC, Hall JE. *Textbook of medical physiology*. 11. vydání. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006.

Habib G, Lancellotti P, Antunes MJ, Bongiorno MG, Casalta JP, Del Zotti F, Dulgheru R, El Khoury G, Erba PA, Iung B, Miro JM, Mulder BJ, Plonska-Gosciniak E, Price S, Roos-Hesselink J, Snygg-Martin U, Thuny F, Tornos Mas P, Vilacosta I, Zamorano JL. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis: The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *Eur Heart J* 2015;36:3075-3128.

Hageman PO. The use of sulfanilamide. *The Journal of the American Dental Association* 1940;27:909-917.

Haraszthy V, Zambon J, Trevisan M, Zeid M, Genco R. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *Journal of periodontology* 2000;71:1554-1560.

Helenius-Hietala J, Aberg F, Meurman JH, Isoniemi H. Increased infection risk postliver transplant without pretransplant dental treatment. *Oral Dis* 2013;19:271-278.

Herschfeld JJ. W.D. Miller and the "chemico-parasitic" theory of dental caries. *Bull Hist Dent* 1978;26:11-20.

Herzberg MC, Meyer MW. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996;67:1138-1142.

Houba R, Zemen, J, Bartáková V. Rukověť zubního lékaře: pacient se zdravotním rizikem. 1. vydání. Praha: Havlíček Brain Team, 2012.

Hujoel PP, White BA, Garcia RI, Listgarten MA. The dentogingival epithelial surface area revisited. *J Periodontal Res* 2001;36:48-55.

Chaudhry S, Jaiswal R, Sachdeva S. Dental considerations in cardiovascular patients: A practical perspective. *Indian heart journal* 2016;68:572-575.

Chen Y, Liao K, Ai L, Guo P, Huang H, Wu Z, Liu M. Bacteremia caused by *Bergeyella zoohelcum* in an infective endocarditis patient: case report and review of literature. *BMC Infect Dis* 2017;17:271.

Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nature Reviews Genetics* 2012;13:260.

Chung SW, Kang HS, Park HR, Kim SJ, Kim SJ, Choi JI. Immune responses to heat shock protein in *Porphyromonas gingivalis*-infected periodontitis and atherosclerosis patients. *J Periodontal Res* 2003;38:388-393.

Idzahi K, de Cock CC, Shemesh H, Brand HS. Interference of electronic apex locators with implantable cardioverter defibrillators. *J Endod* 2014;40:277-280.

Isenberg HD. Clinical microbiology procedures handbook, American Society of Microbiology. 3. vydání. Washington, DC : ASM Press, 2007.

Jalali N, Vilke GM, Korenevsky M, Castillo EM, Wilson MP: The tooth, the whole tooth, and nothing but the tooth: can dental pain ever be the sole presenting symptom of a myocardial infarction? A systematic review. *The Journal of emergency medicine* 2014;46:865-872.

Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Goldenberger RL, Hauth JC: Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. *The Journal of the American Dental Association* 2001;132:875-880.

Jin L, Lamster I, Greenspan J, Pitts N, Scully C, Warnakulasuriya S. Global burden of oral diseases: emerging concepts, management and interplay with systemic health. *Oral diseases* 2016;22:609-619.

Karel I, Skalická H. Kardiovaskulární rehabilitace u nemocných po chirurgické revaskularizaci myokardu. *Intervenční a akutní kardiologie* 2009;8:186-190.

Keller JJ, Sheu JJ, Lin HC. Chronic periodontitis and the subsequent risk of trigeminal neuralgia: a 5-year follow-up study. *J Clin Periodontol* 2012;39:1017-1023.

Kholy KE, Genco RJ, Van Dyke TE: Oral infections and cardiovascular disease. Trends in endocrinology and metabolism: TEM 2015;26:315-321.

Kilian J. Prevence ve stomatologii. 2. rozšířené vydání. Praha:Galén, 1999.

Kumar PS. From focal sepsis to periodontal medicine: a century of exploring the role of the oral microbiome in systemic disease. The Journal of physiology 2017;595:465-476.

Lahor-Soler E, Miranda-Rius J, Brunet-Llobet L, Sabate de la Cruz X. Capacity of dental equipment to interfere with cardiac implantable electrical devices. Eur J Oral Sci 2015;123:194-201.

Linhartová. 2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis. Summary document prepared by the Czech Society of Cardiology. Cor et Vasa 2016;58:e107-e128.

List RJ, Sheikh N, Theologou T, Mitchell IM, Mathew T. Propionibacterium acnes endocarditis of a prosthetic aortic valve. Clinical cardiology 2009;32:E46-47.

Lockhart PB, Brennan MT, Sasser HC, Fox PC, Paster BJ, Bahrani-Mougeot FK: Bacteremia associated with toothbrushing and dental extraction. Circulation 2008;117:3118-3125.

Lockhart PB, Brennan MT, Thornhill M, Michalowicz BS, Noll J, Bahrani-Mougeot FK, Sasser HC. Poor oral hygiene as a risk factor for infective endocarditis-related bacteremia. J Am Dent Assoc 2009;140:1238-1244.

Lockhart PB, Durack DT. Oral microflora as a cause of endocarditis and other distant site infections. Infect Dis Clin North Am 1999;13:833-850, vi.

Loesche WJ. The specific plaque hypothesis and the antimicrobial treatment of periodontal disease. Dent Update 1992;19:68, 70-62, 74.

López NJ, Smith PC, Gutierrez J. Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease. Journal of dental research 2002;81:58-63.

Lorber B. Are all diseases infectious? Another look. Ann Intern Med 1999;131:989-990.

Madianos PN, Bobetsis YA, Kinane DF. Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. J Clin Periodontol 2005;32 Suppl 6:57-71.

Maiorana C, Grossi GB, Garramone RA, Manfredini R, Santoro F. Do ultrasonic dental scalers interfere with implantable cardioverter defibrillators? An in vivo investigation. J Dent 2013;41:955-959.

Mansur AJ, Dal Bo CM, Fukushima JT, Issa VS, Grinberg M, Pomerantzeff PM. Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during the long-term follow-up after infective endocarditis. *Am Heart J* 2001a;141:78-86.

Mansur AJ, Dal Bó CM, Fukushima JT, Issa VS, Grinberg M, Pomerantzeff PM. Relapses, recurrences, valve replacements, and mortality during the long-term follow-up after infective endocarditis. *American heart journal* 2001b;141:78-86.

Miller WD. The human mouth as a focus of infection. *The Lancet* 1891;138:340-342.

Minčík J. Kariologie. 1. vydání. Praha: StomaTeam, 2014.

Mougeot FKB, Saunders SE, Brennan MT, Lockhart PB. Associations between bacteremia from oral sources and distant-site infections: tooth brushing versus single tooth extraction. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology* 2015;119:430-435.

MZČR - Zpráva o zdraví obyvatel České republiky. Ministerstvo zdravotnictví České republiky [online]. 2014 [cit. 2019-05-27]. Dostupné z: http://www.mzcr.cz/verejne/dokumenty/zprava-o-zdravi-obyvatel-ceske-republiky2014-_9420_3016_5.html

Nakano K, Inaba H, Nomura R, Nemoto H, Takeda M, Yoshioka H, Matsue H, Takahashi T, Taniguchi K, Amano A, Ooshima T. Detection of cariogenic *Streptococcus mutans* in extirpated heart valve and atheromatous plaque specimens. *J Clin Microbiol* 2006;44:3313-3317.

Nakano K, Nemoto H, Nomura R, Inaba H, Yoshioka H, Taniguchi K, Amano A, Ooshima T. Detection of oral bacteria in cardiovascular specimens. *Oral Microbiol Immunol* 2009;24:64-68.

Nakano K, Nomura R, Nemoto H, Lapidattanakul J, Taniguchi N, Gronroos L, Alaluusua S, Ooshima T. Protein antigen in serotype k *Streptococcus mutans* clinical isolates. *J Dent Res* 2008;87:964-968.

Nemoto H, Nakano K, Nomura R, Ooshima T. Molecular characterization of *Streptococcus mutans* strains isolated from the heart valve of an infective endocarditis patient. *J Med Microbiol* 2008;57:891-895.

Netter FH. Anatomický atlas člověka, Grada Publishing, 2003.

Novák V. Chirurgická léčba infekční endokardidity. *Zdravotnictví a medicína* 2010.

Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, McKaig R, Beck J. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *Journal of periodontology* 1996;67:1103-1113.

Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H, Asayama K, Obara T, Hashimoto J, Totsune K, Hoshi H, Satoh H, Imai Y. Prognosis of “masked” hypertension and “white-coat” hypertension detected by 24-h ambulatory blood pressure monitoring: 10-year follow-up from the Ohasama study. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;46:508-515.

Okell C, Elliott TS. Bacteraemia and Oral Sepsis with Special Reference to the Aetiology of Subacute Endocarditis. *Lancet* 1935:869-872.

Oliveira FA, Forte CP, Silva PG, Lopes CB, Montenegro RC, Santos AK, Sobrinho CR, Mota MR, Sousa FB, Alves APOD. Molecular Analysis of Oral Bacteria in Heart Valve of Patients With Cardiovascular Disease by Real-Time Polymerase Chain Reaction. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e2067.

Oliver JD. The viable but nonculturable state in bacteria. *Journal of microbiology (Seoul, Korea)* 2005;43 Spec No:93-100.

Paquin Jr O. Bacteremia following the removal of diseased teeth. *The Journal of the American Dental Association* 1941;28:879-884.

Pasler FA, Visser H. *Stomatologická radiologie: kapesní atlas: 798 vyobrazení. 1. vydání. Praha: Grada, 2007.*

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

Petersen PE, Baez RJ, Organization WH. *Oral health surveys: basic methods. 2013.*

Porter JR. Antony van Leeuwenhoek: tercentenary of his discovery of bacteria. *Bacteriological reviews* 1976;40:260-269.

Pozo E, Vilacosta I, Canadas MV, Del Trigo M, Silva J, Rodriguez E. Chronic infective endarteritis due to *Propionibacterium acnes* on aortic prosthetic graft. *Revista espanola de cardiologia (English ed)* 2012;65:194-195.

Racz GZ, Kadar K, Foldes A, Kallo K, Perczel-Kovach K, Keremi B, Nagy A, Varga G. Immunomodulatory and potential therapeutic role of mesenchymal stem cells in periodontitis. *J Physiol Pharmacol* 2014;65:327-339.

Radwan-Oczko M, Jaworski A, Dus I, Plonek T, Szulc M, Kustrzycki W. *Porphyromonas gingivalis* in periodontal pockets and heart valves. *Virulence* 2014;5:575-580.

Rhoads PS. Subacute bacterial endocarditis: etiologic considerations and prophylaxis. *Medical Clinics of North America* 1948;32:176-186.

Romano F, Barbui A, Aimetti M. Periodontal pathogens in periodontal pockets and in carotid atheromatous plaques. *Minerva stomatologica* 2007;56:169-179.

Salehrabi R, Rotstein I. Endodontic treatment outcomes in a large patient population in the USA: an epidemiological study. *Journal of endodontics* 2004;30:846-850.

Santo KR, Franceschi V, Campos AC, Monteiro TS, Barbosa GI, Dantas A, Lamas CC. Pacemaker endocarditis caused by *Propionibacterium acnes* in an adult patient with Ebstein's anomaly: a report of a rare case. *Heart Lung Circ* 2014;23:e222-225.

Sharara SL, Tayyar R, Kanafani ZA, Kanj SS. HACEK endocarditis: a review. *Expert review of anti-infective therapy* 2016;14:539-545.

Sheiham A, Watt RG. The common risk factor approach: a rational basis for promoting oral health. *Community Dentistry and Oral Epidemiology: Commentary* 2000;28:399-406.

Singh RB, Mengi SA, Xu YJ, Arneja AS, Dhalla NS. Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process. *Exp Clin Cardiol* 2002;7:40-53.

Siqueira JF, Jr., Rocas IN. Clinical implications and microbiology of bacterial persistence after treatment procedures. *J Endod* 2008;34:1291-1301.e1293.

Sklenář Z, Hašek J. Nové léčivé látky v magistraliter receptuře I – Nystatin. *Prakt. lékáren.* 2010; 6(1): 30–35

Somma F, Castagnola R, Bollino D, Marigo L. Oral inflammatory process and general health. Part 1: The focal infection and the oral inflammatory lesion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010;14:1085-1095.

Somma F, Castagnola R, Bollino D, Marigo L. Oral inflammatory process and general health. Part 2: How does the periapical inflammatory process compromise general health? *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2011;15:35-51.

Staněk V. *Kardiologie v praxi*. 1. vydání. Praha: Axonite CZ, 2014.

Szulc M, Kustrzycki W, Janczak D, Michalowska D, Baczynska D, Radwan-Oczko M. Presence of periodontopathic bacteria DNA in atheromatous plaques from coronary and carotid arteries. *BioMed research international* 2015;2015.

Ščigel V. *Repetitorium klinické farmakologie pro praxi zubního lékaře*, Havlíček Brain Team, 2010.

Šimůnek, Broukal, Staňková. Stav chrupu a potřeba ošetření pacientů kardiologickým rizikem fokální infekce odontogenního původu. *Česká stomatologie / Praktické zubní lékařství*, 2004;6:254-260

Taubert KA, Wilson W. Is endocarditis prophylaxis for dental procedures necessary? *Heart Asia* 2017;9:63-67.

Tom J. Management of Patients With Cardiovascular Implantable Electronic Devices in Dental, Oral, and Maxillofacial Surgery. *Anesth Prog* 2016;63:95-104.

Tomas I, Diz P, Tobias A, Scully C, Donos N: Periodontal health status and bacteraemia from daily oral activities: systematic review/meta-analysis. *J Clin Periodontol* 2012;39:213-228.

Tonetti MS, Jepsen S, Jin L, Otomo-Corgel J. Impact of the global burden of periodontal diseases on health, nutrition and wellbeing of mankind: A call for global action. *Clin Periodontol* 2017;44:456-462.

Trojan S. *Lékařská fyziologie*. 4. přeprac. a dopl. vydání. Praha: Grada, 2003.

Vianna M, Holtgraewe S, Seyfarth I, Conrads G, Horz H. Quantitative analysis of three hydrogenotrophic microbial groups, methanogenic archaea, sulfate-reducing bacteria, and acetogenic bacteria, within plaque biofilms associated with human periodontal disease. *Journal of bacteriology* 2008;190:3779-3785.

Vieira C, Caramelli B. The history of dentistry and medicine relationship: could the mouth finally return to the body? *Oral diseases* 2009;15:538-546.

Viktorinová M. Diferenciální diagnostika a léčba angioedému. *Dermatol. praxi* 2009; 3(4): 204–208

Wade W. New aspects and new concepts of maintaining “microbiological” health. *Journal of dentistry* 2010;38:S21-S25.

Wang PL, Shinohara M, Murakawa N, Endo M, Sakata S, Okamura M, Ohura K. Effect of cysteine protease of *Porphyromonas gingivalis* on adhesion molecules in gingival epithelial cells. *Japanese journal of pharmacology* 1999;80:75-79.

WHO - Cardiovascular diseases (CVDs). World Health Organization [online]. 2017 [cit. 2019-05-27]. Dostupné z: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>

Wolf HF, Rateitschak KH. *Periodontology*. 3rd rev. and expanded ed. New York: Thieme, 2005.

Wu Z, Nakanishi H. Connection between periodontitis and Alzheimer's disease: possible roles of microglia and leptomenigeal cells. *J Pharmacol Sci* 2014;126:8-13.

Zeman M: *Speciální chirurgie*. 2. vydání. Praha: Galén 2004.