

# CẬP NHẬT VỀ MỐI LIÊN QUAN GIỮA BỆNH NHA CHU VÀ BỆNH TOÀN THÂN

*Nguyễn Bích Vân\*, Huỳnh Anh Lan\*\**

## TÓM TẮT

Khái niệm ‘Y học nha chu’, được nêu vào năm 1996, đã mở ra một lĩnh vực nghiên cứu mới của Nha chu học về mối liên quan giữa bệnh nha chu và bệnh toàn thân. Từ đó đến nay đã có rất nhiều nghiên cứu cơ sở, lâm sàng và dịch tễ học để làm sáng tỏ những cơ chế sinh học của mối liên quan này và đóng góp chứng cứ về sự tương tác giữa bệnh nha chu và một số bệnh toàn thân.

Bài tổng quan này nhằm cập nhật cho bác sĩ Y khoa và bác sĩ Răng Hàm Mặt về: những cơ chế sinh học giải thích sự tương tác giữa nhiễm khuẩn và viêm nha chu với bệnh toàn thân; những chứng cứ khoa học, trên thế giới và tại Việt nam, về mối liên quan giữa viêm nha chu với bệnh hô hấp, biến chứng của thai kỳ, bệnh tim mạch, bệnh đái tháo đường, viêm khớp dạng thấp, và gần đây nhất là bệnh Alzheimer.

Cuối cùng là những thận trọng cần có khi đánh giá kết quả của những nghiên cứu đã công bố trong lĩnh vực này cũng như những triển vọng ứng dụng trong chẩn đoán, dự phòng và xử trí bệnh nhân bị bệnh nha chu và bệnh toàn thân

*Từ khóa: y học nha chu, liên quan giữa bệnh nha chu và bệnh toàn thân, viêm nha chu, vi khuẩn gây bệnh miệng*

## SUMMARY

The concept of ‘Periodontal medicine’, introduced in 1996, has started a novel field of research in Periodontology with a focus on the association between periodontal diseases and systemic diseases. Since on, a huge number of research studies have been done, basic ones, as well as clinical and epidemiological ones, in order to clarify the mechanisms and add evidence to the interaction between periodontal diseases and some systemic diseases.

The objective of this brief overview is to update medical and dental professionals on the current status regarding: the biological pathways underlying the two-way association between periodontal infection and its resulting inflammatory response with systemic disorders; the scientific evidence, reported in international and local literature,

supporting a plausible biological link between periodontitis and some systemic disease such as respiratory diseases, adverse pregnancy outcomes, cardiovascular diseases, diabetes, rheumatoid arthritis and Alzheimer’s disease.

Finally, some concern will be raised about the correct assessment of the ever growing body of evidence regarding oral-systemic interaction and their potential applications in the diagnosis, prevention and management of patients at risk, or affected by oral and systemic diseases.

*Keywords: periodontal medicine, periodontal systemic inter-relationships, periodontitis, oral pathogens*

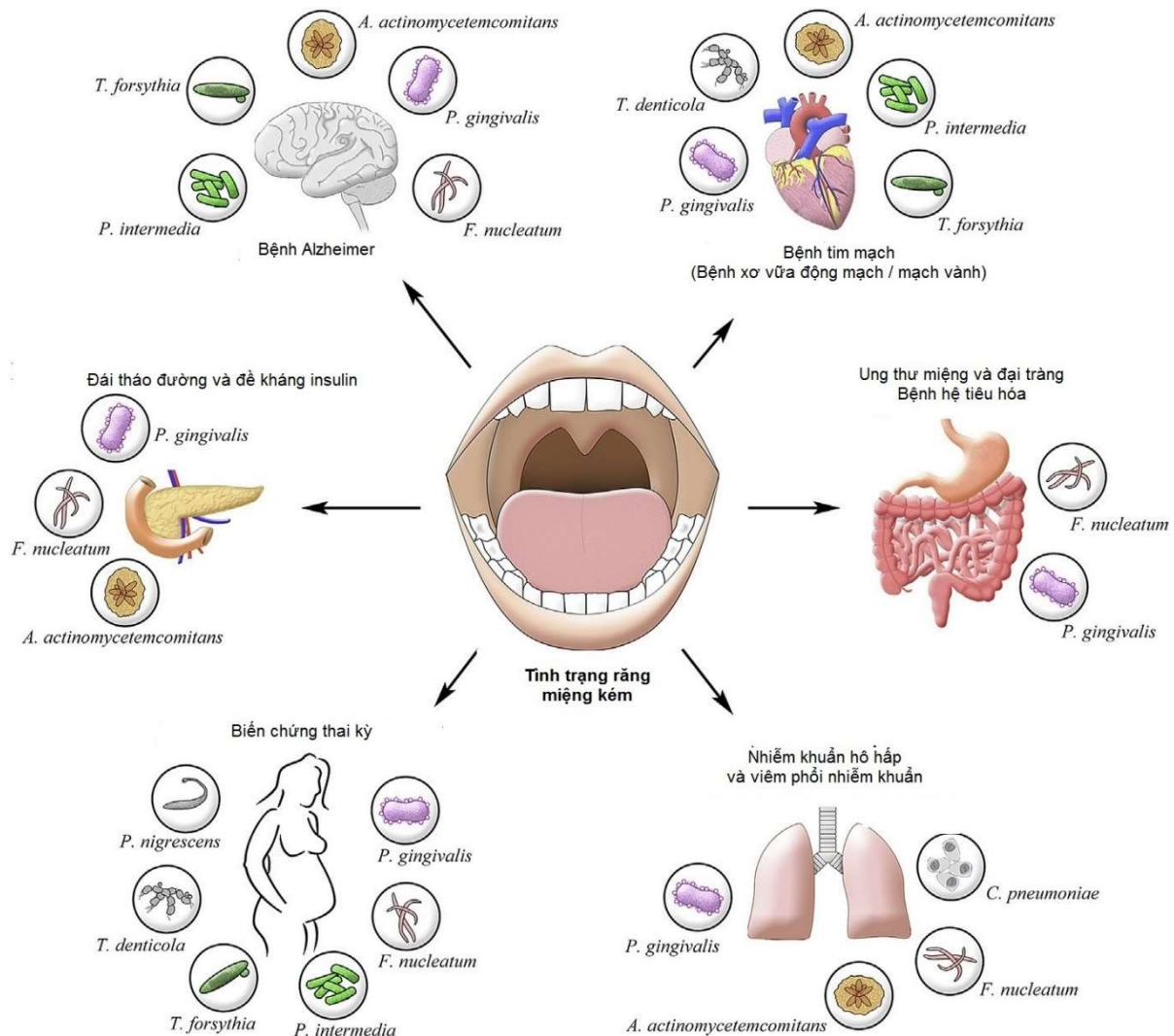
## MỞ ĐẦU

Trong thời gian gần đây báo chí y học và cả truyền thông xã hội đều quan tâm đến ảnh hưởng có thể có của bệnh nha chu trên một số bệnh mạn tính không lây có tỷ lệ mắc cao như bệnh đái tháo đường, tim mạch, hô hấp, tiêu hóa, viêm khớp dạng thấp, ung thư, trên biến chứng của thai kỳ và bệnh Alzheimer...

Những vấn đề này thuộc một lĩnh vực nghiên cứu mới của Nha chu học, được gọi là ‘Y học nha chu’, (Periodontal medicine, Offenbacher 1996). Nguyên lý trung tâm của ‘Y học Nha chu’ là tình trạng viêm của mô nha chu và vi khuẩn gây bệnh nha chu góp phần làm trầm trọng hơn tình trạng viêm ở cấp độ toàn thân và thông qua một số cơ chế sinh học có thể ảnh hưởng đến tỉ lệ mắc, mức độ trầm trọng và diễn tiến của nhiều bệnh toàn thân. Nguyên lý này gọi nhớ thuyết ‘Nhiễm khuẩn ổ’ (Focal infection, Hunter 1900) thịnh hành vào đầu thế kỷ 20, theo đó vi khuẩn ở các ổ nhiễm khuẩn vùng chóp chân răng phát tán theo dòng máu để định cư và gây bệnh ở một số cơ quan ở xa. Thuyết này đã dẫn đến chỉ định nhổ răng quá rộng rãi vào thời kỳ đó nhưng 30 năm sau đã bị bác bỏ hoàn toàn do thiếu chứng cứ khoa học. Đến những thập niên cuối của thế kỷ 20, nhờ sự phát triển của những kỹ thuật mới giúp phát hiện, định danh và phân loại vi khuẩn, nhiều vi khuẩn gây bệnh ở đường hô hấp và đường tiêu hóa đã được phát hiện trong túi nha chu. Bên

\*TS.BS Trưởng Bộ môn Nha chu, Khoa RHM-ĐH Y Dược TP. HCM [ntbvan@ump.edu.vn](mailto:ntbvan@ump.edu.vn)

\*\*BSCKII. Nguyên Trưởng Bộ môn Bệnh học miệng, Khoa RHM-ĐH Y Dược TP. HCM [anhlan.krhm@gmail.com](mailto:anhlan.krhm@gmail.com)



**Hình 1. Những bệnh toàn thân có thể liên quan với viêm nha chu. Fiona Q.Bui, 2018**

cạnh đó, nhiều vi khuẩn gây bệnh nha chu như *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum*, *Campylobacter rectus*... đã được phát hiện trong các mảng xơ vữa mạch máu, ở khớp xương, nhau thai, túi ối, hệ khí phế quản,... Những điều này đã cho phép nghi ngờ khoang miệng có thể là một bể chứa vi khuẩn để từ đó phát tán đến những vị trí ở xa và gây bệnh ở những ký chủ miễn cảm. Những khám phá này đã mở đường cho hàng loạt nghiên cứu cơ bản, dịch tễ học và lâm sàng về mối liên quan giữa bệnh nha chu với nhiều tình trạng/ bệnh viêm mạn tính toàn thân.

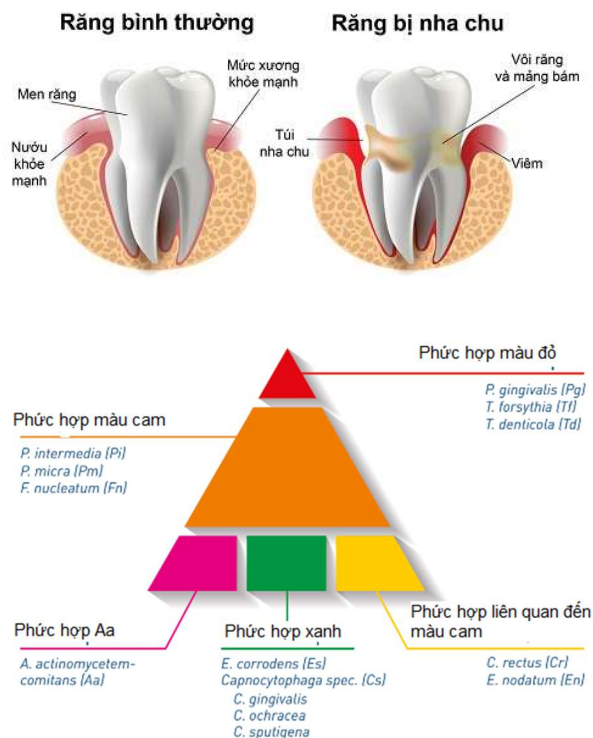
Mục tiêu của bài tổng quan này nhằm cập nhật cho bác sĩ Y khoa và bác sĩ Răng Hàm Mặt về: (1) Những cơ chế sinh học giải thích sự tương tác giữa nhiễm khuẩn và viêm nha chu

với bệnh toàn thân; (2) Những chứng cứ khoa học, trên thế giới và tại Việt Nam, về mối liên quan giữa viêm nha chu và một số bệnh toàn thân là bệnh hô hấp, biến chứng của thai kỳ, bệnh tim mạch, bệnh đái tháo đường, bệnh viêm khớp dạng thấp và bệnh Alzheimer. (Hình 1)

**SINH BỆNH HỌC CỦA BỆNH NHA CHU VÀ ẢNH HƯỞNG TOÀN THÂN**

Bệnh nha chu là một bệnh viêm nhiễm mạn tính hỗn tạp đa yếu tố ảnh hưởng đến 10 – 15% dân số trên thế giới. Bệnh dẫn đến sự phá hủy của nướu và mô nâng đỡ răng làm giảm chất lượng cuộc sống do hạn chế chức năng ăn nhai, ảnh hưởng thẩm mỹ và cuối cùng gây mất răng<sup>1</sup>. Bệnh nha chu bắt đầu bằng sự tích tụ vi khuẩn trong mảng bám răng. Mảng bám răng là một màng sinh học vi khuẩn có cấu trúc, trong đó có đến hơn 700 loại vi khuẩn bám dính trên bề mặt

răng và bám vào nhau để tồn tại và lẫn tránh những cơ chế bảo vệ của ký chủ. Tất cả những vi sinh vật này sống trong một trạng thái cân bằng động với nhau và với hệ miễn dịch của ký chủ. Khi có những sự thay đổi vi thể trong môi trường miệng, như khi giảm số vi khuẩn hoại sinh dưới tác dụng của kháng sinh, giảm oxy do tăng bề dày màng sinh học, có những thay đổi dinh dưỡng, biến dưỡng hay có sự suy giảm đề kháng của ký chủ thì sự rối loạn hệ khuẩn (dysbiosis) xảy ra, số vi khuẩn gây bệnh tăng lên. Những vi khuẩn gây bệnh nha chu chủ yếu là các loại vi khuẩn gram (-) yếm khí và bao gồm nhiều loại như *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Campylobacter rectus*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum*, *Eubacterium timidum*, và các loại *Bacteroides spp*, *Capnocytophaga spp*, *Peptostreptococcus spp*, *Eikenella spp*...<sup>2</sup> (Hình 2)



**Hình 2. Bệnh nha chu và vi khuẩn gây bệnh (Socransky và Haffajee, 2005).**

Đáp ứng viêm – miễn dịch chống vi khuẩn gây bệnh nha chu dẫn đến sự mất bám dính của răng, làm cho khe nướu sâu thêm trở thành túi

nha chu, tạo một môi trường yếm khí, giàu protein và haem phù hợp cho sự tăng sinh của vi khuẩn gây bệnh nha chu. Ước tính có trên 10 tỷ vi khuẩn trong 1 mg mảng bám răng.

Đáp ứng viêm bắt đầu với sự di chuyển của những tế bào thực bào (bạch cầu trung tính và đại thực bào) vào vị trí tổn thương. Đáp ứng tiên khởi này có thể diệt vi khuẩn và loại bỏ các mảnh vụn tế bào. Tuy nhiên khi hệ miễn dịch không kiểm soát được sự tăng sinh của vi khuẩn gây bệnh, tình trạng viêm nha chu trở thành mạn tính và có sự phóng thích một lượng đáng kể các chất trung gian viêm và các loại cytokines ảnh hưởng toàn thân.<sup>3</sup> Theo sự hiểu biết hiện nay, bệnh nha chu ảnh hưởng toàn thân theo ba cơ chế sinh học chính sau đây:

1. Khi có sự phá hủy của thành biểu mô của túi nha chu do viêm, các vi khuẩn gây bệnh nha chu bị đẩy vào tuần hoàn máu để đến những cơ quan xa. Tình trạng du khuẩn huyết thoáng qua này đã được chứng minh từ giữa thế kỷ 20 khi các nghiên cứu kháng định là có thể xảy ra ngay cả khi thực hiện biện pháp vệ sinh răng miệng hằng ngày hay thủ thuật nha khoa đơn giản. Khi hệ miễn dịch bị khiếm khuyết thì tình trạng du khuẩn này sẽ kéo dài và là cơ chế đầu tiên giải thích mối liên quan giữa bệnh nha chu và bệnh toàn thân.<sup>2</sup>

2. Những sản phẩm của thành vi khuẩn (lipopolysaccharides, LPS), những endotoxins của vi khuẩn hoạt hóa những đơn bào sản xuất những hóa chất trung gian viêm IL-1 $\beta$ , IL-6 và TNF  $\alpha$ . Khi phản ứng viêm xảy ra ở người mắc cảm thì trở thành một quá trình bệnh lý mạn tính trong đó các vi khuẩn gây bệnh nha chu được trình diện và xử lý bởi các tế bào của hệ miễn dịch thu được như đại thực bào và tế bào tua. Điều này dẫn đến sự phóng thích một lượng đáng kể các chất trung gian viêm ảnh hưởng toàn thân như C- reactive protein (CRP), fibrinogen và nhiều loại cytokine.<sup>2</sup>

3. Trong số các vi khuẩn gây bệnh nha chu, *Porphyromonas gingivalis* được chứng minh là có khả năng tham gia vào sinh bệnh học một số bệnh tự miễn như viêm khớp dạng thấp và bệnh Alzheimer. *P. gingivalis* tiết ra những yếu tố độc là arginine-gingipain (Rgp) và men peptidyl arginine deaminase (PPAD) vào trong túi nha chu. Rgp bẻ gãy những polypeptides

thành những đoạn có mang C-terminal arginine, sau đó bị citrulline hóa do *PPAD*. Những peptides citrulline hóa của fibrinogen và  $\alpha$  enolase là hai kháng nguyên tự thân chủ yếu ở bệnh viêm khớp dạng thấp. Ngoài ra, *PPAD* làm biến đổi chức năng của yếu tố tăng trưởng biểu mô (EGF) bằng cách ức chế sự nhận biết giữa biểu mô và các phân tử truyền tin. Điều này dẫn đến sự phá hủy rào cản bảo vệ cho mô nha chu và làm chậm lành thương. Ammonia được sản xuất trong quá trình citrulline hóa tạo môi trường thuận lợi cho sự tăng sinh của *P. gingivalis* và gây biến đổi pH tối ưu để Rpg và PPDA bất hoạt haemagglutinin, sản xuất ATP và làm suy giảm chức năng bạch cầu. Ngoài ra protein citrulline hóa bề mặt của *P. gingivalis* có thể trở thành một epitope kháng nguyên mạnh có khả năng phá hủy sự dung nạp của ký chủ đối với peptides citrulline hóa của chính mình, kích hoạt đáp ứng tự miễn. Kháng thể kháng proteins citrulline hóa ACPA (Autoantibody against citrullinated proteins) đã được tìm thấy ở bệnh nhân viêm nha chu và bệnh nhân viêm khớp dạng thấp.<sup>4</sup>

#### VIÊM NHA CHU VÀ VIÊM PHỔI, COPD

Viêm phổi do nhiễm khuẩn là một nguyên nhân gây bệnh và tử vong đáng kể ở người cao tuổi, suy giảm miễn dịch, nằm viện lâu và thở máy. Nhiễm khuẩn phổi do sự hít vào vi khuẩn chứa trong hạt khí dung hay nhiễm khuẩn lan từ vị trí lân cận như khoang miệng. Nhiễm khuẩn phổi có liên quan đến những vi khuẩn hiện diện trong nước bọt và mảng bám răng như *A. actinomycetemcomitans*, *A. israelii*, *C. pneumoniae*, *E. corrodens*, *F. nucleatum*, *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *Capnocytophaga spp.*, ...

Bệnh nhân bị viêm nha chu có nguy cơ bị viêm phổi bệnh viện cao gấp ba lần bệnh nhân không viêm nha chu. *Fusobacterium* là một vi khuẩn gây bệnh nha chu có liên quan đến biến chứng hô hấp. *C. pneumoniae*, một vi khuẩn gây bệnh ở đường hô hấp như viêm phế quản, hen, COPD đã được phân lập trong miệng. Vi khuẩn gây viêm phổi có khả năng tích tụ trong mảng bám răng và vi khuẩn gây bệnh nha chu hiện diện trong hệ hô hấp. Cơ chế giải thích điều này là khi có viêm nha chu, những men trong

nước bọt được phòng thích làm biến đổi niêm mạc miệng giúp cho sự tích tụ vi khuẩn gây bệnh hô hấp trong miệng. Bên cạnh đó những cytokines gây viêm làm biến đổi niêm mạc hô hấp tạo thuận lợi cho nhiễm khuẩn đường hô hấp. Những khám phá này đã đưa đến tuyên bố chung của Hiệp hội Nha chu Châu Âu và Hoa Kỳ năm 2013 là: tuy chưa đủ chứng cứ để xác định mối liên quan nhân quả giữa viêm nha chu và bệnh hô hấp nhưng có thể chấp nhận hệ vi khuẩn vùng miệng có thể gây nhiễm trùng hô hấp. Do đó cải thiện vệ sinh răng miệng để làm giảm nguy cơ viêm phổi là đặc biệt cần thiết ở người cao tuổi và người nằm viện.<sup>6</sup>

Gần đây hơn có những nghiên cứu về mối liên quan có thể có giữa viêm nha chu và bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, COPD hay ít nhất những cơn kịch phát của COPD, vì cả hai đều phóng thích chất trung gian viêm vào tuần hoàn và có đặc điểm là sự thâm nhiễm của bạch cầu trung tính và phá hủy mô liên kết do men protein giải. Tuy nhiên cho đến nay những chứng cứ về mối liên quan này vẫn chưa đủ thuyết phục.

Nghiên cứu cắt ngang của Trần Thị Lộc An, 2011, đánh giá “Tình trạng nha chu của bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính”, trên 100 bệnh nhân tại bệnh viện Chợ Rẫy và bệnh viện Nhân Dân Gia Định cho thấy 72% bệnh nhân có mất bám dính trung bình > 4,5mm, đa phần tập trung ở nhóm bệnh COPD nặng và rất nặng (45%).<sup>10</sup>

#### VIÊM NHA CHU VÀ BIẾN CHỨNG CỦA THAI KỲ

Ở phụ nữ có thai, tỷ lệ viêm nướu và viêm nha chu tăng, nồng độ oestradiol trong khe nướu tăng dẫn đến sự tăng nhiều loại vi khuẩn. Nhiễm khuẩn nha chu với sự hiện diện với tỷ lệ cao của *T. forsythia*, *C. rectus*, *P. intermedia*, *P. nigrescens* và *P. gingivalis* trong mảng bám dưới nướu của phụ nữ mang thai có liên quan đến nguy cơ sinh non và sinh nhẹ cân. *P. gingivalis* được phát hiện đồng thời trong nước ối và mảng bám dưới nướu. Gần đây, *F. nucleatum* đã được tìm thấy trong nhau thai. Kháng thể kháng *C. rectus* được tìm thấy trong máu của trẻ sinh non. Do vậy, hai cơ chế được đề nghị để giải thích liên quan giữa viêm nha chu và biến chứng thai kỳ là: (1) Nhiễm khuẩn

nha chu làm tăng PGE2 và cytokins trong tuần hoàn và trong nhau. (2) Vi khuẩn gây bệnh nha chu của bà mẹ đi vào nhau thai và gây đáp ứng viêm và miễn dịch của thai nhi. Tuy chưa chứng minh được mối liên quan giữa vi khuẩn gây bệnh nha chu trong mảng bám dưới nướu và biến chứng thai kỳ nhưng vẫn có khuyến cáo cần kiểm soát bệnh nha chu vào lúc đầu thai kỳ, khi hệ sinh thái vi khuẩn trong nhau thai bắt đầu hình thành và cần duy trì tình trạng nha chu tốt trong suốt thai kỳ.<sup>6</sup>

Nghiên cứu bệnh chứng của Cao Thị Hương Huyền, 2006 trên 70 sản phụ ở bệnh viện Đa Khoa Trung Ương Cần Thơ, kết luận sản phụ bị viêm nha chu có nguy cơ sinh non nhẹ cân gấp 2,86 lần so với sản phụ không bị viêm nha chu, và cân nặng trung bình trẻ sơ sinh thấp hơn.<sup>11</sup> Vũ Trần Bảo Châu, Ngô Thị Quỳnh Lan, 2014 nghiên cứu “Ảnh hưởng của bệnh nha chu đối với sinh non – sinh nhẹ cân, một nghiên cứu bệnh chứng” kết luận viêm nha chu là yếu tố nguy cơ gây tăng tỉ lệ sinh non – sinh nhẹ cân gấp 2,4 lần.<sup>12</sup> Năm 2016, đề tài “Mối liên quan giữa bệnh nha chu của mẹ và sinh non – sinh nhẹ cân” của nhóm tác giả này và Trần Thị Lợi, Lưu Thị Tú Trang cho kết quả là: phân tích hồi quy logistic đa biến cho thấy viêm nha chu là yếu tố nguy cơ độc lập của sinh non – sinh nhẹ cân với tỉ số chênh OR đã hiệu chỉnh là 1,97 (KTC 95%: 1,01 – 3,84), viêm nha chu là yếu tố nguy cơ độc lập của sinh non – sinh nhẹ cân.<sup>13</sup>

## VIÊM NHA CHU VÀ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Mối liên quan hai chiều giữa viêm nha chu và Đái tháo đường (ĐTĐ), đã được xác định từ hơn 50 năm nay: ĐTĐ được công nhận là yếu tố nguy cơ của viêm nha chu, ngược lại viêm nha chu được xem là biến chứng thứ sáu của ĐTĐ. Những nghiên cứu cho thấy khi đường huyết cao, hợp chất glycat hóa bền vững (AGE) được hình thành do sự kết hợp lipid và protein với đường hoàn nguyên. Các tế bào biểu mô nướu, tế bào nội mô thành mạch, tế bào sợi và tế bào miễn dịch đều mang thụ thể để kết nối với AGE, gọi là thụ thể RAGE. Sự tương tác AGE-RAGE làm giảm chức năng rào cản của biểu mô, giảm chức năng miễn dịch của tế bào trung tính (giảm hóa ứng động và thực bào) và đại thực bào, tăng stress oxy hóa tế bào, giảm

khả năng lành thương, và sản xuất chất trung gian gây viêm.<sup>2</sup> Cytokin gây viêm làm tăng thâm thấu thành mạch, phá hủy sợi collagen, mô liên kết và xương, làm tăng IgA và IgG tạo điều kiện thuận lợi cho viêm nha chu. Ngoài ra ở bệnh nhân bị nhiễm khuẩn với vi khuẩn gây bệnh nha chu như *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *T. forsythia*, *T. denticola* và *A. acetinomycetemcomitans*, sự thâm nhập của vi khuẩn và sản phẩm vi khuẩn vào mô liên kết duy trì tình trạng nhiễm độc máu dẫn đến tình trạng viêm mạn tính toàn thân. Điều này gây sự phóng thích và kích hoạt những phân tử miễn dịch như IL-1B, IL-6, TNF-a, PGE2, IL-8, IL-12 và IL-18 làm tăng tính kháng insulin và ảnh hưởng trên biến dưỡng đường và lipid. Cuối cùng, chức năng của những tế bào mỡ, tế bào gan, tế bào nội mô và tế bào cơ bị ảnh hưởng, dẫn đến những biến chứng khác ở bệnh nhân ĐTĐ bị VNC.<sup>7</sup>

Kết quả của những nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng đều thống nhất là điều trị viêm nha chu có tác dụng cải thiện kiểm soát đường huyết và HbA1c giảm khi điều trị viêm nha chu tốt. Do đó hội thảo chung giữa các hội nha chu Châu Âu và Hoa kỳ năm 2013 đã đưa ra khuyến cáo cần điều trị viêm nha chu trong phác đồ chăm sóc bệnh nhân ĐTĐ.<sup>8</sup>

Trần Thị Triều Nhiên, 2007 khảo sát “Tình trạng viêm nha chu của bệnh nhân đái tháo đường týp 2” tại Bệnh viện Trung Ương Huế.<sup>14</sup> Phạm Lê Cẩm Linh, Đỗ Thu Hằng, 2011, đánh giá “Tình trạng bệnh nha chu và kiến thức, thái độ chăm sóc răng miệng trên bệnh nhân đái tháo đường từ 40 – 60 tuổi” với kết quả: 2/3 đối tượng nghiên cứu chưa bao giờ nghe về liên quan giữa đái tháo đường và bệnh nha chu, Bệnh nhân có tình trạng đường huyết ổn định thì tỷ lệ viêm nha chu là 19,6%, so với 38,3% khi đường huyết không ổn định.<sup>15</sup> Đề tài của Vũ Thị Thúy Hồng và Nguyễn Thị Hồng “Hiệu quả điều trị viêm nha chu đối với kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2” kết luận: sau 3 tháng điều trị viêm nha chu, trung bình HbA1c giảm ở cả hai nhóm nhưng mức độ giảm không có ý nghĩa thống kê khi so sánh nhóm điều trị và không điều trị viêm nha chu.<sup>16</sup>

Phạm Anh Vũ Thụy và Trần Huỳnh Trung, 2018, khảo sát “Liên quan giữa hội chứng

chuyển hóa và bệnh nha chu” cho thấy tỷ lệ viêm nha chu cao hơn và tình trạng nha chu trầm trọng hơn ở những bệnh nhân có số thành phần chuyển hóa nhiều hơn.<sup>17</sup> Hai tác giả này cũng đánh giá “Tình trạng răng và nha chu trên bệnh nhân đến khám béo phì tại Viện Y Dược Học Dân Tộc TP. Hồ Chí Minh”, với kết quả: tỷ lệ viêm nha chu và số trung bình các chỉ số nha chu tăng có ý nghĩa thống kê theo mức độ trầm trọng của tình trạng béo phì ( $p < 0,05$ ).<sup>18</sup>

### VIÊM NHA CHU VÀ BỆNH TIM MẠCH

Bệnh tim mạch bao gồm nhiều bệnh lý từ cao huyết áp đến nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực suy tim và đột quy. Sinh bệnh học của tất cả những bệnh lý này đều liên quan bệnh xơ vữa mạch máu. Mối liên quan giữa bệnh nha chu và xơ vữa mạch máu đã được nghiên cứu đầu tiên do Mattila và cs, 1989 và từ đó đã có nhiều nghiên cứu cho thấy tình trạng tim mạch có xu hướng xấu hơn ở bệnh nhân bị viêm nha chu và ngược lại. Năm 2013, Hội Tim mạch Hoa kỳ tuyên bố có mối liên quan giữa bệnh xơ vữa mạch máu và viêm nha chu nhưng chưa đủ chứng cứ để khẳng định là mối liên quan nhân quả.<sup>8</sup> Nhiều cơ chế sinh học, trực tiếp và gián tiếp, đã được đề nghị để giải thích mối liên quan này. Cơ chế gián tiếp dựa trên cơ chế đã được xác định là sự sinh mảng xơ vữa và loạn năng nội mô thành mạch đều là kết quả của sự tăng hoạt động viêm toàn thân. Viêm nha chu kích hoạt đáp ứng miễn dịch dẫn đến sự gia tăng nồng độ các cytokines có liên quan bệnh xơ vữa mạch máu như IL-1b, IL-6, IL-8, TNF  $\alpha$ , monocyte chemoattractant protein-1. Các cytokines này kích hoạt sự tổng hợp ở gan và phóng thích những proteins huyết tương vào trong mạch máu như C-reactive protein và fibrinogen. Cơ chế trực tiếp liên quan vai trò của vi khuẩn gây bệnh nha chu khi những vi khuẩn này bị phóng thích vào dòng máu, ảnh hưởng các yếu tố trung gian của bệnh thành mạch, làm tăng đông máu do kết tụ tiểu cầu và tham gia vào sinh bệnh học bệnh thành mạch. Những loại vi khuẩn được chú ý là *P. gingivalis*, kể đến là *A. acetinomycetemcomitans* và *P. intermedia* do có khả năng huy động monocyte và sản xuất những cytokine viêm và phân tử gây đông máu.<sup>8</sup>

Nói chung cho đến nay có thể kết luận là điều trị nha chu có thể giúp làm giảm nguy cơ bệnh

thành mạch thông qua việc kiểm soát những markers liên quan những sự cố thành mạch như markers viêm và huyết khối, phân tử kết dính và chức năng thành mạch. Tuy nhiên vẫn cần thêm nghiên cứu dọc để khẳng định thêm lợi ích của điều trị nha chu để làm giảm sự cố thành mạch theo thời gian, biết rằng một số những markers này tăng cao ngay sau khi điều trị nha chu và có khi đến 6 tháng sau đó mới cải thiện dần.<sup>8</sup>

Nguyễn Thị Thụy Vũ và Hoàng Tử Hùng đánh giá “Tình trạng nha chu của người bệnh động mạch vành” kết luận có sự tương quan thuận giữa độ hẹp động mạch vành ( $84,34 \pm 15,26$  %) với độ sâu túi nha chu ( $1,80 \pm 0,70$  mm) ( $r=0,221$ ;  $p < 0,01$ ), với mất bám dính lâm sàng ( $3,99 \pm 1,19$  mm) ( $r = 0,275$ ;  $p < 0,01$ ) và với các mức độ viêm nha chu (nhẹ, trung bình, nặng) ( $r=0,239$ ;  $p < 0,01$ ).<sup>19</sup> Lê Thị Lan Anh, Nguyễn Thu Thủy, Nguyễn Bích Vân nghiên cứu “Tình trạng nha chu và kiến thức, thái độ, hành vi chăm sóc răng miệng ở bệnh nhân bệnh động mạch vành” cho thấy kết quả: viêm nha chu là yếu tố nguy cơ của nhồi máu cơ tim và hút thuốc lá là yếu tố gây nhiều quan trọng trong nghiên cứu.<sup>20</sup> Nghiên cứu “Mối liên quan giữa tình trạng viêm nha chu và các yếu tố nguy cơ với đột quy thiếu máu não cục bộ cấp” của Đỗ Cao Đức, Phạm Thế Hiền kết luận những yếu tố có liên quan là: ít vận động thể lực, tiền sử gia đình có người bị đột quy, tăng huyết áp, đái tháo đường, rối loạn lipid máu và viêm nha chu và có mối liên quan độc lập giữa viêm nha chu và đột quy thiếu máu não cục bộ cấp với OR hiệu chỉnh là 3,067 (độ tin cậy 95%; 1,518 – 6,196).<sup>21</sup> Nghiên cứu can thiệp “Hiệu quả của điều trị viêm nha chu đối với CRP và fibrinogen trên bệnh nhân bệnh động mạch vành” của Phạm Yến Ngọc, Nguyễn Thị Hồng, Nguyễn Thu Thủy kết luận: Điều trị viêm nha chu mạn có thể có tác dụng đối với các chỉ dấu liên quan bệnh động mạch vành như CRP và Fibrinogen.<sup>22</sup>

### VIÊM NHA CHU VÀ VIÊM KHỚP DẠNG THẤP

Viêm khớp dạng thấp là một bệnh tự miễn trong đó hệ miễn dịch của ký chủ tấn công vào các tổ chức của chính ký chủ, gây viêm ở các khớp và ảnh hưởng đến những vị trí khác trên

cơ thể như da, mắt, phổi, tim và mạch máu. Viêm khớp dạng thấp có nhiều điểm tương đồng với viêm nha chu do sinh bệnh học cả hai bệnh đều liên quan viêm mạn tính, dẫn đến tiêu xương, và đáp ứng tự miễn với sự sản xuất các kháng thể tự thân kháng protein citrulline hóa. Vi khuẩn gây bệnh nha chu, *P. gingivalis* được nghiên cứu nhiều trong sinh bệnh học viêm khớp dạng thấp do khả năng sản xuất men peptidyl arginine deaminase (PPAD) gây citrulline hóa protein của vi khuẩn và của ký chủ. Protein citrulline hóa (CP) và kháng thể kháng CP (AACP) giữ vai trò gây bệnh quan trọng đối với viêm khớp dạng thấp.<sup>4</sup>

Nghiên cứu của Bùi Bích Thủy, Nguyễn Bích Vân đánh giá “Tình trạng nha chu trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp”, trên 300 cá thể có và không viêm khớp dạng thấp, kết luận tỷ lệ viêm nha chu ở bệnh nhân viêm khớp dạng thấp cao gấp 2,5 lần so với nhóm không viêm khớp dạng thấp.<sup>23</sup> Nghiên cứu đánh giá “Hiệu quả điều trị nha chu không phẫu thuật trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp” của Nguyễn Bích Vân, theo dõi kết quả điều trị viêm nha chu sau 6 tháng trên 82 bệnh nhân viêm khớp dạng thấp cho thấy cả tình trạng lâm sàng và hoá sinh miễn dịch bệnh viêm khớp dạng thấp đều giảm có ý nghĩa thống kê.<sup>24</sup>

### VIÊM NHA CHU VÀ BỆNH ALZHEIMER

Bệnh Alzheimer do rối loạn thoái hóa thần kinh dẫn đến mất trí. Từ nhiều thập niên, sinh bệnh học của bệnh Alzheimer được nghi là có liên quan đến nhiễm virus và nhiễm khuẩn gây đáp ứng viêm và đáp ứng tự miễn ảnh hưởng đến não bộ. Những vi khuẩn gây bệnh viêm nha chu như *T. denticola* và *P. gingivalis* đã được tìm thấy trong dịch não tủy và hạch thần kinh. Hiện nay chẩn đoán bệnh Alzheimer được xác định dựa trên sự hiện diện của hai dấu chứng mô học thần kinh đặc hiệu là mảng beta amyloid (A $\beta$ ) và đám rối sợi thần kinh chứa hyperphosphorylated tau protein ở một số vị trí giải phẫu đặc hiệu ở não. Hai dấu chứng này đều liên quan đến sự rối loạn chuyển hóa protein. Gần đây có nhiều nghiên cứu chú ý đến vai trò của *P. gingivalis* liên quan đến quá trình citrulline hóa và tạo kháng thể tự thân.<sup>2</sup> Vi khuẩn này đi từ khoang miệng đến não gây đáp

ứng viêm đặc hiệu xảy ra trong quá trình thoái hóa thần kinh. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) là một marker của tế bào sao trong bệnh Alzheimer. GFAP là một chất nền cho PAD 2 của ký chủ và do đó gợi ý vai trò của GFAP bị citrulline hóa trong diễn tiến bệnh Alzheimer. Tăng biểu hiện PAD và protein citrulline hóa là những đặc điểm bất thường của bệnh viêm và suy thoái thần kinh được nghi có thể là nguyên nhân của bệnh Alzheimer. PAD2 và PAD4 được phát hiện trong tế bào sao và nơ ron đồng thời có sự tích tụ peptides citrulline hóa trong tế bào biểu hiện PAD4 như nơ ron ở hippocampus và vỏ não. Điều này dẫn đến đáp ứng miễn dịch và sản xuất kháng thể tự thân. Ước chế PAD đang là một hướng tìm liệu pháp tiềm năng để dự phòng/ điều trị những bệnh trong đó có quá trình citrulline hóa như bệnh Alzheimer.<sup>4</sup>

### KẾT LUẬN

Nhận xét về những nghiên cứu về mối liên quan giữa bệnh nha chu và bệnh toàn thân, Bartold P. đề nghị cần đánh giá lại một cách dè dặt và sử dụng những tiêu chí đánh giá theo bảng kiểm về mối liên quan giữa hai bệnh của Bradford Hill bao gồm: tính khả thi sinh học, chứng cứ về độ mạnh của sự liên quan và chứng cứ cho thấy điều trị bệnh nha chu có ảnh hưởng trên bệnh toàn và ngược lại. Đã có quá nhiều nghiên cứu quan sát, cắt ngang mô tả, nên cần tiến hành thêm những nghiên cứu tiến cứu theo dõi dọc và thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng, sử dụng những thông số về viêm nha chu cũng như về các bệnh toàn thân nhất quán hơn và phản ánh đúng hơn diễn tiến của những bệnh mạn tính này.<sup>9</sup> Dù sao, điều trị và kiểm soát tốt bệnh nha chu luôn có lợi cho sức khỏe răng miệng và sức khỏe toàn thân, do đó vẫn cần được khuyến cáo trong thực hành để dự phòng và xử trí tốt hơn những bệnh toàn thân có liên quan.

Cuối cùng, có thể nói Y học Nha chu đã mở ra một trục nghiên cứu mang lại nhiều khám phá mới trong lĩnh vực sinh học, miễn dịch học, sinh học phân tử đã góp phần làm sáng tỏ nhiều cơ chế bệnh sinh học của một số bệnh liên quan đến viêm mạn tính và tự miễn. Những kết quả nghiên cứu cũng đang mở ra một tương lai nhiều hứa hẹn cho các xét nghiệm không xâm

lấn ứng dụng biomarkers trong nước bọt và dịch miệng để chẩn đoán và theo dõi bệnh toàn thân

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Mawardi H.H, Elbadawi L.S, Sonis S. Current understanding of the relationship between periodontal and systemic disease. *Saudi Med J.* 2015; 36 (2): 150-158. DOI 10.15537/smj.2015.2.9424
- Kumar P.S. From focal sepsis to periodontal medicine: a century of exploring the role of the oral microbiome in systemic disease. *J Physiol* 2017; 595:2: 465-476
- Liccardo D., Cannavo A., Spagnuolo G. Periodontal disease: A risk factor for Diabetes and cardiovascular disease. *Int.J.Mol.Sc.*2019, 20, 1414; DOI:10.3390/ijms20061414
- Olsen I., Singhrao S.K, Potempa J. Citrullination as a plausible link to periodontitis, rheumatoid arthritis, atherosclerosis and Alzheimer's disease. *Journal of Oral Microbiology.* 2018; 10:1, 1487742, DOI: 10.1080/20002297.20178.1487742
- Bui FQ et al. Association between periodontal pathogens and systemic disease. *Biomedical Journal*, 2015, <https://doi.org/10.1016/j.bj.2018.12.001>
- Gupta A., Verma U.P. Verma A.K, Chudhary S.C. Periodontal diseases: A covert focus of inflammation in pulmonary diseases. *Indian J Respir Care* 2019;8:8-17
- Nagpal R., Yamashiro Y, Izumi Y. The two-way association of periodontal infection with systemic disorders: an overview. *Mediators of inflammation* 2015, Article ID 973898, 9 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/793898>
- Falcao A., Bullon P. A review of the influence of periodontal treatment in systemic diseases. *Periodontology* 2000. 2019; 79: 117- 128
- Bartold M., Mariotti A. The future of periodontal-systemic association: Raising the standards. *Current Oral Health Rep* 2017. DOI 10.1007/s40496-017-0150-2
- Trần Thị Lộc An, Hà Thị Bảo Đan, Trần Yến Nga: “Tình trạng nha chu của bệnh nhân bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính” *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, tập 16, phụ bản số 1, tr. 23-31, 2012.
- Cao Thị Hương Huyền, Hoàng Tử Hùng “Mối liên quan giữa bệnh nha chu của mẹ và trẻ sanh non – nhẹ cân: nghiên cứu tại BV Đa Khoa Trung Ương Cần Thơ”. *Luận văn Thạc sĩ Y học, Khoa Răng Hàm Mặt, Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh*, 2006.
- Vũ Trần Bảo Châu, Ngô Thị Quỳnh Lan, “Ảnh hưởng của nha chu đối với sinh non – sinh nhẹ cân - một nghiên cứu bệnh chứng”, *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, tập 18, phụ bản số 1, tr. 270 – 275, 2014.
- Ngô Thị Quỳnh Lan, Trần Thị Lợi, Lưu Thị Tú Trang, Vũ Trần Bảo Châu, “Mối liên quan giữa bệnh nha chu của mẹ và sinh non – sinh nhẹ cân”, *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, tập 20, phụ bản số 2, 2016.
- Trần Thị Triều Nhiên, Hoàng tử Hùng: “Tình trạng viêm nha chu của bệnh nhân Đái tháo đường týp 2 tại Bệnh Viện Trung Ương Huế” *Luận văn Thạc sĩ Y học, Khoa Răng Hàm Mặt, Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh*, 2007.
- Phạm Lê Cẩm Linh, Đỗ Thu Hằng: “Tình trạng bệnh nha chu và kiến thức, thái độ chăm sóc răng miệng trên bệnh nhân Đái tháo đường từ 40 – 60 tuổi”, *Tạp chí y học TP. Hồ Chí Minh*, tập 17, phụ bản số 2, tr. 110-116, 2016.
- Vũ Thị Thúy Hồng, Nguyễn Thị Hồng, “Hiệu quả điều trị viêm nha chu đối với kiểm soát đường huyết ở bệnh nhân đái tháo đường týp 2”, *Tạp chí y học TP. Hồ Chí Minh*, tập 17, phụ bản số 2, tr. 110-116, 2013.
- Phạm Anh Vũ Thụy, Trần Huỳnh Trung, “Liên quan giữa hội chứng chuyển hóa và bệnh nha chu”, *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, tập 22, số 2, 2018.
- Phạm Anh Vũ Thụy, Trần Huỳnh Trung, “Tình trạng răng và nha chu trên bệnh nhân đến khám béo phì tại Viện Y Dược Học Dân Tộc Tp. Hồ Chí Minh”, *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, tập 19, phụ bản số 2, tr. 294 – 301, 2015.
- Nguyễn Thị Thụy Vũ, Hoàng Tử Hùng, “Tình trạng nha chu của người bệnh động mạch vành” *Tạp chí y học TP. Hồ Chí Minh*, tập 17, phụ bản số 2, tr. 44-49, 2012.
- Lê Thị Lan Anh, Nguyễn Thu Thủy, Nguyễn Bích Vân, “Tình trạng nha chu và kiến thức, thái độ, hành vi chăm sóc răng miệng ở bệnh nhân bệnh động mạch vành”, *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, tập 17, phụ bản số 2, tr. 40 – 45, 2013.
- Đỗ Cao Đức, Phạm Thế Hiển, “Mối liên quan giữa tình trạng viêm nha chu và các yếu tố nguy cơ với đột quỵ thiếu máu não cục bộ cấp”, *Tạp chí Y học Việt Nam*, tập 443, phụ bản số 1, tr. 36 – 42, 2016.
- Phạm Yến Ngọc, Nguyễn Thị Hồng, Nguyễn Thu Thủy, “Hiệu quả của điều trị viêm nha chu đối với protein phản ứng C và fibrinogen trên bệnh nhân bệnh động mạch vành”, *Tạp chí Y học TP. Hồ Chí Minh*, tập 22, phụ bản số 2, 2018.
- Bùi Bích Thủy, Nguyễn Bích Vân, “Tình trạng nha chu trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp”, *Tạp chí y học TP. Hồ Chí Minh*, tập 16, phụ bản số 1, tr. 116-121, 2012.
- Nguyễn Bích Vân, Lê Anh Thư, Hoàng tử Hùng “Hiệu quả điều trị nha chu không phẫu thuật trên bệnh nhân viêm khớp dạng thấp” *Tạp chí Y học thực hành*, 988 (12), tr. 72-76, 2015.