

Niekorzystny przebieg ciąży w chorobach przyzębia

Adverse outcome of pregnancy in the presence of periodontal disease

© GinPolMedProject 1 (23) 2012

Artykuł poglądowy/Review article

WOJCIECH ABRAHAMOWICZ¹, DOROTA DARMOCHWAŁ-KOLARZ²,
JOANNA GONET-SEBASTIANKA¹, IWONA HUS³, JAN OLESZCZUK²

¹ Szpital Powiatowy w Lesku

Ordynator: dr Wojciech Abrahamowicz

² Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii, Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

Kierownik Kliniki: prof. zw. dr hab. Jan Oleszczuk

³ Katedra i Klinika Hematoonkologii i Transplantacji Szpiku Kostnego

Kierownik: prof. zw. dr hab. Anna Dmoszyńska

Adres do korespondencji/Address for correspondence:

Dorota Darmochwał-Kolarz

Katedra i Klinika Położnictwa i Perinatologii, Uniwersytetu Medycznego w Lublinie
ul. Jaczewskiego 8, 20-950 Lublin, Poland

tel. +48 81 72 44 769; +48 81 72 44 841; e-mail:dorotak@mp.pl

Statystyka/Statistic

Liczba słów/Word count 1676/2020

Tabele/Tables 0

Ryciny/Figures 0

Piśmiennictwo/References 29

Received: 17.02.2011

Accepted: 15.04.2011

Published: 15.03.2012

Streszczenie

Wiele jest dowodów wskazujących na to, że zapalenie dziąseł i paradontoza u kobiety ciężarnej mogą być przyczyną, takich powikłań ciąży jak: niska waga urodzeniowa, poród przedwczesny, poronienie oraz preeclampsia. Przedwcześnie urodzone noworodki są niedojrzałe, co przyczynia się do wzrostu ryzyka ich zachorowalności i śmiertelności. Zrozumienie przyczyn przedwczesnego porodu jest niezwykle istotne, ponieważ jest to wiodąca przyczyna śmiertelności w ciągu pierwszego miesiąca życia, stanowiąca prawie 70% wszystkich przyczyn zgonów wśród noworodków. Nawet późne wcześniaki, urodzone pomiędzy 34. a 37. tygodniem ciąży, mają zwiększone trudności z odżywianiem, z brakiem termicznej stabilności, oddychaniem, żółtaczką oraz rozwojem mózgu. Wcześniactwo jest odpowiedzialne za wiele neurologicznych problemów zdrowotnych wśród noworodków i prowadzi do późnych powikłań, takich jak: problemy z widzeniem, opóźnienie rozwoju, poważne problemy motoryczne, głuchota. Dzięki zaawansowaniu w technologii medycznej, przeżywalność dzieci urodzonych przedwcześnie znacznie się zwiększyła, lecz ilość przedwczesnych porodów nie uległa zmniejszeniu, a wręcz przeciwnie stale się zwiększa. Paradontoza jest jednym z relatywnie nowo zidentyfikowanych czynników ryzyka dla przedwczesnego porodu. Celem niniejszej pracy jest przegląd literatury dotyczącej związku chorób przyzębia z ryzykiem porodu przedwczesnego.

Słowa wstępne: ciąża, choroby przyzębia, poród przedwczesny

Summary

Increasing evidence suggest that maternal gingivitis and periodontitis may be a risk factor for adverse pregnancy outcomes like low birth weight, preterm birth, miscarriage, and preeclampsia. Preterm infants are immature and small, what contribute to the increased risk of neonatal morbidity and mortality. Understanding prematurity is important because it is the leading cause of death in the first month, causing up to 70 % of all perinatal deaths. Even late premature infants, those born between 34 and 37 weeks gestation, have a greater risk of feeding difficulties, thermal instability, respiratory distress syndrome, jaundice, and delayed brain development. Prematurity accounts for many neurological complications in newborns and leads to lifelong complications in health, including visual problems, developmental delays, gross and fine motor delays, deafness, and poor coping skills. Thanks to the advancement in medical technology, survival rate of the preterm infants has steady improved, although preterm birth rate has not improved, instead it is showing a slight upward trend. Periodontal disease is one of the relatively new identified risk factor for preterm birth.

Key words: presence, periodontal disease, preterm birth

WSTĘP

Wiele jest dowodów wskazujących na to, że zapalenie dziąseł i paradontoza u kobiety ciężarnej mogą być przyczyną, takich powikłań ciąży, jak: niska waga urodzeniowa, poród przedwczesny, poronienie oraz preeklampsja [1]. Przedwcześnie urodzone noworodki są niedojrzałe, co przyczynia się do wzrostu ryzyka zachorowalności i śmiertelności. Zrozumienie przyczyn przedwczesnego porodu jest niezwykle istotne, ponieważ jest to wiodąca przyczyna śmiertelności w ciągu pierwszego miesiąca życia, stanowiąca prawie 70% wszystkich przyczyn zgonów wśród noworodków. Nawet późne wcześniaki, urodzone pomiędzy 34. a 37. tygodniem ciąży, mają zwiększone trudności z odżywianiem, z brakiem termicznej stabilności, oddychaniem, żółtaczką oraz rozwojem mózgu.

Wcześniactwo jest odpowiedzialne za wiele neurologicznych problemów zdrowotnych wśród noworodków i prowadzi do późnych powikłań, takich jak: problemy z widzeniem, opóźnienie rozwoju, poważne problemy motoryczne, głuchota. Dzięki zaawansowaniu w technologii medycznej, przeżywalność dzieci urodzonych przedwcześnie znacznie się zwiększyła, lecz ilość przedwczesnych porodów nie uległa zmniejszeniu, a wręcz przeciwnie stale się zwiększa [1].

PARADONTOZA JAKO CZYNNIK RYZYKA PORODU PRZEDWCZESNEGO

Paradontoza jest jednym z relatywnie nowo zidentyfikowanych czynników ryzyka dla porodu przedwczesnego. Jest to chroniczna choroba powodowana przez beztlenowe Gram - ujemne, które mogą wywołać lokalną lub systemową infekcję. Przewlekła infekcja w jamie ustnej, charakteryzuje się obecnością cienkiego biofilmu, który przyczepia się do struktur periodontologicznych i służy jako rezerwuuar dla bakterii. Ekspozycja na Gram-ujemne bakterie i ich produkty może inicjować reakcje immunologiczne i zapalne wraz z możliwością zniszczenia tkanek i organów. Niektóre tkanki mogą być bezpośrednio zaatakowane przez takie szczepy bakterii, jak: *Porphyromonas gingivalis* lub *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (uprzednio nazywany *Actinobacillus actinomycetemcomitans*) [2].

Hipoteza, że paradontologiczna infekcja może wpływać na niepożądany przebieg ciąży, jest datowana od roku 1931, kiedy to Galloway zidentyfikował, że lokalne infekcje zlokalizowane w zębach, migdałkach, zatokach i nerkach stanowią poważne zagrożenie dla rozwijającego się płodu. W 1916 roku Galloway wszczepił świnkom morskim w ciąży bakterie paciorkowcowe wyekstrahowane z ludzkich nieżywych płodów. Wszczepienie tych bakterii spowodowało w 100% poronienie. Aby udokumentować wpływ na człowieka, Galloway przebadał 242 kobiety ciężarne, z których 15% miało ropnie około wierzchołkowe zębów. Jako leczenie zaproponował usunięcie zainfekowanego zęba. Żadna z kobiet, która poddała się zaproponowanemu

INTRODUCTION

There is abundant evidence indicating that gingivitis and periodontitis in pregnant women may be the cause of such obstetrical complications as low birth weight, preterm delivery, miscarriage or preeclampsia [1]. Infants born before term are immature, which contributes to an increased risk of their morbidity and mortality. It is vital to understand the causes of preterm deliveries as they constitute the main cause of mortality in the first month of life, accounting for almost 70% of all the causes of newborns' deaths. Even less premature infants, born between gestational week 34 and 37, display increased problems with respect to feeding, to the lack of thermal stability, breathing, jaundice, and brain development.

Preterm deliveries are responsible for numerous neurological problems in newborns and lead to distant complications, such as vision problems, retarded development, serious motor problems, deafness. Thanks to advancements in medical technology, the survival rate of preterm infants has increased significantly, but the number of preterm deliveries has not been reduced; just on the opposite: it is constantly increasing [1].

PERIODONTITIS AS A RISK FACTOR FOR PRETERM DELIVERIES

Periodontitis is one of relatively recently identified risk factors in preterm deliveries. It is a chronic disease caused by anaerobic Gram-negative bacteria that may evoke a local or systemic infection. A characteristic feature of a chronic infection in the oral cavity is the presence of a thin biofilm which attaches itself to periodontologic structures and serves as a reservoir of bacteria. An exposure to Gram-negative bacteria and their products may initiate immunological and inflammatory reactions involving the possibility of tissue and organ damage. Some tissues may be attacked directly by such bacterial strains as *Porphyromonas gingivalis* or *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (previously called *Actinobacillus actinomycetemcomitans*) [2].

The hypothesis that a periodontologic infection may result in an unfavourable course of pregnancy dates back from 1931, when Galloway determined that local infections in the teeth, tonsils, sinuses and kidneys pose a serious threat to the developing fetus. In 1916, Galloway inoculated pregnant Guinea pigs with streptococci extracted from dead human fetuses. The inoculation of the bacteria caused miscarriages in 100% of cases. In order to document the effect on humans, Galloway examined 242 pregnant women, 15% of whom had dental apical abscesses. As a treatment, he suggested an extraction of the infected tooth. None of the women who were subject to the treatment had a miscarriage or delivered a dead infant [3]. The results of the study indicate that a local infection may be a serious threat to a pregnant woman.

leczeniu nie poroniła, ani nie urodziła martwego noworodka [3]. Wyniki tych badań wskazują, że lokalna infekcja może być poważnym zagrożeniem dla kobiety ciężarnej.

Pierwsze badania wskazujące na wpływ złej higieny jamy ustnej na ciążę zakończoną przedwcześnie lub niską masę urodzeniową noworodka przeprowadził Offenbacher i współpracownicy [7]. Autorzy (w latach 90.) stwierdzili, że stała ekspozycja chomików na bakterie *Porphyromona gingivalis* może doprowadzić do spadku wagi urodzeniowej o 15-16% wraz ze wzrostem stężenia PGE2 i TNF-alfa [5]. Inny eksperyment przeprowadzony przez Offenbacha i wsp. polegał na indukowaniu paradontozy u chomików przed badaniem. Cztery grupy zwierząt były karmione żywnością powodującą zwiększone osadzanie się płytki nazębnej. Dwie inne grupy otrzymały doustnie bakterie *Porphyromonas gingivalis*. W obydwu grupach wykazano redukcję masy urodzeniowej zwierząt o 22,5% [6].

W 1996 roku Offenbacher i wsp. przeprowadzili kontrolne badania, w których założyli, że infekcja paradontologiczna może mieć związek z porodem przedwczesnym [7]. Stwierdzili istotny statystycznie związek pomiędzy paradontozą u kobiet w ciąży, przedwczesnym porodem i niską wagą urodzeniową. Okazało się, że 18,2% wszystkich przedwczesnych porodów mogło być spowodowanych przez paradontozę, czyniąc ją ważnym czynnikiem ryzyka, wcześniej nierozpoznanym [7].

Wyniki Offenbachera i wsp. stały się impulsem do kolejnych badań dotyczących związku pomiędzy paradontozą a powikłaniami ciąży. W ciągu ostatnich 15 lat przeprowadzono wiele badań na ten temat, takich jak: cross-sectional, case-control i badania kohortowe.

Wśród czynników etiologicznych porodu przedwczesnego do najczęstszych należy stan zapalny, które doprowadza do skurczów macicy i zmian w szyjce macicy oraz przedwczesnego pęknięcia błon płodowych. Aż 40% spontanicznych porodów przedwczesnych jest związanych z infekcją wewnątrzmaciczną i bakteryjnym zapaleniem pochwy. Zapalenie pochwy stanowi częste schorzenie u kobiet, które miały przedwczesny poród. Równocześnie, infekcja o innej lokalizacji może również inicjować poród przedwczesny, tak jak to się obserwuje u kobiet z paradontozą [8,9].

Począwszy od 1994 roku zostało przeprowadzonych wiele badań w celu określenia, czy paradontoza jest współistniejącym czynnikiem, markerem, czy jedną z przyczyn porodu przedwczesnego [10]. By ustalić zależność przyczynowo-skutkową najlepszą metodą było przeprowadzenie badań randomizowanych. Pierwsze takie badania zostały przeprowadzone przez Lopeza i współpracowników [11]. W badaniach określono, czy ciężarna kobieta, która poddała się leczeniu paradontozy, ma zmniejszone ryzyko przedwczesnego porodu noworodka z niską wagą urodzeniową. Wyselekcjonowane zostały dwie grupy kobiet. Jedna grupa liczyła 163 kobiety ciężarne, które poddały się leczeniu paradon-

The first study that pointed to the effect of inadequate oral cavity hygiene on preterm deliveries or low birth weight of the newborns was conducted by Offenbacher et al. [7]. The authors stated (in the 1990s) that a constant exposure of hamsters to the *Porphyromona gingivalis* bacteria may lead to a drop of birth weight by 15-16% accompanied by an increase of PGE2 and TNF-alpha concentration [5]. Another experiment conducted by Offenbacher et al. involved inducing periodontitis in hamsters before the study. Four groups of animals were fed with products intensifying the process of dental plaque depositing. Two other groups received orally the *Porphyromonas gingivalis* bacteria. In both groups a birth weight reduction by 22.5% was revealed [6].

In 1996, Offenbacher et al. conducted control studies in which they assumed that an association may exist between a periodontologic infection and a preterm delivery [7]. They discovered a statistically significant relation between periodontitis in pregnant women, preterm deliveries, and low birth weight. It was revealed that 18.2% of all preterm deliveries may be caused by periodontitis, which made the disease an important, previously unidentified, risk factor [7].

The results obtained by Offenbacher et al gave a spur for further studies on the relationship between periodontitis and pregnancy complications. In the last 15 years, numerous studies have been conducted on the subject, including cross-sectional, case-control and cohort studies.

One of the most frequent etiological factors of preterm deliveries is an inflammatory state leading to uterine contractions and changes in the uterine cervix as well as to premature rupture of fetal membranes. As much as 40% of spontaneous preterm deliveries is associated with an intrauterine infection and bacterial vaginitis. Vaginitis is a frequent complaint in women who delivered before term. At the same time, an infection located elsewhere may initiate a preterm delivery as well, as it has been observed in women with periodontitis [8,9].

Since 1994, numerous studies have been conducted in order to determine whether periodontitis is a co-existing factor, a marker, or one of the causes of preterm deliveries [10]. The best method for defining the cause-effect relationship was conducting randomized studies. The first study of that sort was conducted by Lopez et al [11]. The study determined whether a pregnant woman who had been subject to periodontitis treatment faced a reduced risk of delivering before term a newborn with low birth weight. Two groups of women were selected. One group consisted of 163 pregnant women who underwent periodontitis treatment in pregnancy. The other group included 188 women who underwent the same treatment, but only after the delivery.

toży podczas ciąży. Druga grupa to 188 kobiet, które poddały się temu samemu leczeniu, ale po porodzie. Odsetek przedwcześnie urodzonych noworodków w grupie badanej wynosił 1,8%, natomiast w grupie kontrolnej 10,1%. Wyniki tych badań wskazują, że wśród badanej populacji obecność paradontozy była znacząco związana z porodem przedwczesnym i niską masą urodzeniową noworodka [11].

Ta sama grupa badaczy przeprowadziła kolejne badanie, w którym wyselekcjonowano dwie grupy kobiet ciężarnych [12]. W pierwszej grupie znajdowały się kobiety, które miały zapalenie dziąseł i paradontozę i poddały się leczeniu przed upływem 28. tygodnia ciąży. W drugiej grupie znalazły się kobiety, które nie poddały się leczeniu paradontozy. Autorzy wykazali, że poród przedwczesny z niską masą urodzeniową wystąpił u 2,5% kobiet, które były zdrowe, podczas gdy u pacjentek z paradontozą odsetek ten wynosił 8,6% [12].

PARADONTOZA A UOGÓLNIONA REAKCJA ZAPALNA ORGANIZMU

Istnieje kilka mechanizmów, które mogą tłumaczyć zależność pomiędzy paradontozą a uogólnioną reakcją zapalną organizmu. Przede wszystkim, bakterie, które powodują paradontozę, mogą przedostać się do krwi i powodować odległe infekcje [13,14].

Po drugie infekcja paradontologiczna może wywoływać odpowiedź immunologiczną wraz z uwalnianiem się mediatorów zapalenia (cytokiny prozapalne). Bakterie Gram-ujemne, związane z postępującą chorobą produkują bioaktywne molekuly, które mogą mieć bezpośredni wpływ na organizm matki. Produkt bakterii Gram-ujemnych, lipopolisacharyd LPS może aktywować makrofagi i inne komórki układu odpornościowego do produkcji i wydzielania szerokiego spektrum cytokin i enzymów, takich jak: Interleukina-1 (IL-1beta), czynnik martwicy nowotworów (TNF-alfa), Interleukina-6 (IL-6), prostaglandyna (PGE-2) oraz metaloproteinazy macierzy zewnątrzkomórkowej. Jeśli czynniki te przedostaną się do krwi i przekroczą barierę łożyska, powoduje to wzrost stężenia PGE-2 i TNF-alfa w płynie owodniowym, co może indukować poród przedwczesny [15].

Podobnie, jak w przypadku tkanek przyzębia, cytokiny prozapalne, wyprodukowane z intencją walki z infekcją, mogą także powodować niszczenie tkanek. Strukturalna integralność łożyska jest niezbędna do prawidłowej wymiany czynników odżywczych pomiędzy matką a płodem, toteż uszkodzenie struktury łożyska może spowodować zaburzony rozwój i wzrost płodu, doprowadzając do niskiej wagi urodzeniowej. Uszkodzenie struktury łożyska może również zaburzać prawidłowy przepływ krwi pomiędzy matką a płodem, doprowadzając do wzrostu matczynego ciśnienia krwi i rozwoju stanu przedrzucawkowego [15].

Wzrost produkcji zapalnych cytokin, takich jak: IL-1-beta i PGE-2 może przyczyniać się do przedwczesne-

The rate of preterm newborns in the study group was 1.8%, while in the reference group it was 10.1%. The results of the study indicate that in the tested population the occurrence of periodontitis was in a significant way associated with preterm deliveries and low birth weight of newborns [11].

The same group of researchers conducted another study, in which two groups of pregnant women were selected [12]. The first group were women with gingivitis and periodontitis who underwent treatment before the end of gestational week 28. The other group consisted of women who were not subject to the treatment of periodontitis. The authors demonstrated that a preterm delivery with a low birth weight occurred in 2.5% of women who were healthy, while among the patients with periodontitis the rate was 8.6% [12].

PERIODONTITIS AND A GENERALIZED INFLAMMATORY REACTION OF THE SYSTEM

There are several mechanisms which may explain the relationship between periodontitis and a generalized inflammatory reaction of the system. First of all, the bacteria responsible for periodontitis may enter the bloodstream and cause distant infections [13,14].

In the second place, a periodontal infection may evoke an immunological response with releasing inflammatory mediators (proinflammatory cytokines). Gram-negative bacteria, involved in the progressing disease, produce bioactive molecules with a possible direct effect on the mother's system. A product of Gram-negative bacteria, lipopolysaccharide (LPS) may activate macrophages and other cells of the immune system so that they produce and excrete a wide spectrum of cytokines and enzymes, such as Interleukin-1 (IL-1-beta), tumor necrosis factor (TNF-alpha), Interleukin-6 (IL-6), prostaglandin (PGE-2) and extracellular matrix metalloproteinase. If those factors enter the bloodstream and pass through the placental barrier, the result is an increase of PGE-2 and TNF-alpha concentration in the amniotic fluid, which may induce a preterm delivery [15].

Just as in the case of parodontium tissues, proinflammatory cytokines, produced with an intention of fighting the infection, may also cause damage to the tissues. A structural integrity of the placenta is necessary for normal exchange of nutritive factors between the mother and the fetus, therefore a damaged placental structure may disturb the development and growth of the fetus, resulting in low birth weight. A damage of the placental structure may also disturb a normal blood flow between the mother and the fetus, leading to an increase of maternal blood pressure and a development of pre-eclamptic state [15].

go pęknięcia błon płodowych i skurczów macicy, prowadząc do poronienia lub przedwczesnego porodu.

Ostatecznie, periodontologiczne bakterie i cytokiny prozapalne mogą przekroczyć barierę łożyska, dostać się do krążenia płodowego i zainicjować płodową odpowiedź immunologiczną. Jeśli płód nie jest w stanie opanować infekcji, bakterie oraz ich szkodliwe produkty mogą dostać się do różnych tkanek i powodować strukturalne uszkodzenia tkanek i narządów płodu.

Madinos i wsp. analizowali próbki krwi pępowinowej 351 płodów, stwierdzając, że we krwi wcześniaków poziom specyficznych przeciwciał w klasie IgM przeciwko patogenom pochodzącym z jamy ustnej jest znacznie wyższy niż we krwi noworodków urodzonych o czasie. Zakładając, że matczyne przeciwciała IgM nie przechodzą przez barierę łożyska, wyniki te sugerują, że płód został bezpośrednio wyeksponowany na bakterie, które mogą być odpowiedzialne za poród przedwczesny [16].

Bogges i wsp. analizowali krew pochodzącą z pępowiny 640 noworodków i mierzyli poziomy reaktywnego białka C, IL-1 beta, TNF-alfa, PGE-2, 8-isoprostanu i przeciwciał IgM przeciwko *Campylobacter rectus*, *Peptostreptococcus micros*, *Prevotella nigrescens*, *Perotella intermedia* i *Fusobacterium nucleatum*. Ryzyko porodu przedwczesnego było większe, kiedy wykazano obecność przeciwciał IgM przeciwko przynajmniej jednemu patogenowi paradontologicznemu, a znacznie większe, kiedy stwierdzono wysokie poziomy mediatorów zapalnych [17]. Wyniki powyższych badań wskazują, że ekspozycja płodu na patogeny jamy ustnej, dokumentowana poprzez obecność przeciwciał IgM jest związana z porodem przedwczesnym, a wysokie poziomy zapalnych mediatorów zwiększają ryzyko przedwczesnego porodu jeszcze bardziej. Autorzy konkludują, że paradontoza u matki zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego [17].

Badania przeprowadzone na zwierzętach dostarczają dowodów na potencjalną zależność pomiędzy paradontozą a niepożądanymi skutkami i sugerują następujące mechanizmy:

1. paradontoza może doprowadzić do ogólnoustrojowego rozsiania mediatorów zapalenia oraz paradontologicznych patogenów powodując zaburzenia przebiegu ciąży;
2. bakterie pochodzące z jamy ustnej mogą przedostać się do macicy i indukować tam lokalną infekcję [18,19].

Jedną ze znanych przyczyn przedwczesnego porodu jest infekcja wewnątrzmaciczna, która najczęściej pochodzi z dolnej części układu moczowo-płciowego, a mikroorganizmy wnikają do ciężarnej macicy drogą wstępującą [20,21].

Inna droga zakażenia to tzw. homogeniczna infekcja - organizmy mogą pochodzić z odległych części ciała. Jama ustna jest miejscem dla około 700 różnych rodzajów organizmów i jest potencjalnym rezerwuarem dla infekcji. Organizmy hodowane z zainfekowanej

An increased production of inflammatory cytokines, such as IL-1-beta and PGE-2 may contribute to premature rupture of fetal membranes and uterine contractions, resulting in a miscarriage or a preterm delivery.

Finally, periodontal bacteria and proinflammatory cytokines may transgress the placental barrier, enter the fetal blood circulation and initiate a fetal immunological response. If the fetus is not capable of controlling the infection, the bacteria and their harmful products may spread to various tissues and cause structural damage of fetal tissues and organs.

Madinos et al. analysed samples of umbilical blood of 351 fetuses and stated that in the blood of preterm newborns the level of specific antibodies in the IgM class against pathogens from the oral cavity was considerably higher than in the blood of infants born at term. If it is assumed that maternal IgM antibodies are not transferred through the placental barrier, the results suggest that the fetus was directly exposed to the bacteria that may be responsible for the preterm delivery [16].

Bogges et al. analysed blood from umbilical cords of 640 newborns and measured the levels of reactive protein C, IL-1-beta, TNF-alpha, PGE-2, 8-isoprostane and IgM antibodies against *Campylobacter rectus*, *Peptostreptococcus micros*, *Prevotella nigrescens*, *Perotella intermedia* and *Fusobacterium nucleatum*. The risk of a preterm delivery was higher when the presence of IgM antibodies against at least one periodontal pathogen was revealed, and much higher - when high levels of inflammatory mediators were found [17]. The results of those studies indicate that an exposure of a fetus to oral cavity pathogens, documented by the presence of IgM antibodies, is associated with a preterm delivery, and high levels of inflammatory mediators make the risk of a preterm delivery still higher. The authors concluded that the mother's periodontitis increased the risk of a preterm delivery [17].

Experiments on animals supply evidence for a potential relationship between periodontitis and adverse effects, and suggest the following mechanisms:

1. periodontitis may lead to a systemic spread of inflammatory mediators and periodontal pathogens, resulting in disorders in the course of pregnancy,
2. bacteria coming from the oral cavity may enter the uterus and induce a local infection there [18,19].

One of the causes of a preterm delivery is an intrauterine infection, usually originating in the lower part of the urogenital system, and the microorganisms enter the pregnant uterus via an ascending route [20,21].

Another route of infection is the so-called homogeneous infection - where microorganisms may come from distant body parts. The oral cavity is a habitat of ca. 700 different species of organisms and constitutes a potential reservoir for infections. The organisms cultured from an infected uterus and most frequently coming from the oral cavity are *Fusobacterium nucleatum* and *Capnocytophaga spp* [24-26].

macy, najczęściej pochodzące z jamy ustnej to *Fusobacterium nucleatum* i *Capnocytophaga* spp [24-26].

W 2007 roku Vergnes i Sixin przeanalizowali 17 artykułów [27]. Dwa z nich były to badania cross-sectional, cztery z nich to badania kohortowe i jedenaście to badania case control. Wszystkie z przeanalizowanych artykułów wykazały zależność pomiędzy paradontozą a zwiększonym ryzykiem powikłań ciąży, lecz im lepsza metodologiczna wartość badania, tym mniejsza zależność. Poza tym związek ten nie znaczy, że jest to zależność przyczynowo-skutkowa. Należy wziąć pod uwagę, że być może istnieje jakiś czynnik dla obu: paradontozy i niepożądanych skutków ciąży. Autorzy badań nie wzięli pod uwagę heterogeniczności, etniczności, statusu socjoekonomicznego i innych współistniejących czynników. Badania różniły się pod względem definicji paradontozy i niepożądanych skutków. Autorzy wnioskowali, że istnieje zależność pomiędzy paradontozą i powikłaniami ciąży, ale mechanizm pozostał niejasny i niezbędne były dodatkowe specjalnie zaprojektowane badania [27].

W naszej pracy przeglądowej należy również wspomnieć o badaniach, które nie potwierdzają hipotezy, że istnieje związek pomiędzy paradontozą a niepożądanymi skutkami ciąży. Michałowicz i wsp. przeprowadzili randomizowane badanie kliniczne, które kwestionuje wyniki poprzednich badań. Wyselekcjonowano dwie grupy, gdzie 413 ciężarnych kobiet otrzymało leczenie paradontologiczne w postaci głębokiego czyszczenia zębów z nalotu i kamienia SC/RP i otrzymały instrukcje dotyczące właściwej higieny jamy ustnej. Grupa kontrolna złożona z 410 kobiet nie otrzymała leczenia paradontologicznego. W obu grupach odsetek przedwczesnego był niemal identyczny 12,7% i 12,8% [28].

Inne badania, które były częścią Periodontal Infection and Prematurity Study przeprowadzono w trzech ośrodkach miejskich pomiędzy rokiem 2004 a 2007. Spośród 786 ciężarnych, u 311 stwierdzono paradontozę, podczas gdy 475 kobiet nie miało paradontozy. Paradontoza była zdiagnozowana we wczesnej ciąży i zdefiniowana, jako utrata przyczepu przyzębia większa niż 3 milimetry w przynajmniej 3 zębach. W końcowej analizie nie znaleziono związku pomiędzy paradontozą a porodem przedwczesnym i stanem przedrzucawkowym [29].

In 2007, Vergnes and Sixin analysed 17 articles [27]. Two of them were cross-sectional studies, four - cohort studies, and eleven - case-control studies. All the analysed articles demonstrated a relationship between periodontitis and an increased risk of pregnancy complications, but the better the methodological value of a study, the weaker was the correlation. Moreover, the relationship does not mean that it must necessarily be a cause-effect correlation. It should be taken into account that there may exist a common factor for both periodontitis and unfavourable effects in pregnancy. The authors of the studies did not take into consideration heterogeneity, ethnicity, a socioeconomic status and other coexisting factors. The studies differed with respect to the definition of periodontitis and unfavourable effects. The authors drew conclusions that there was a relationship between periodontitis and pregnancy complications, but the mechanism remained unclear and further specially designed studies proved to be necessary [27].

In our overview work, we must also mention studies that did not confirm the hypothesis of a relationship between periodontitis and unfavourable effects in pregnancy. Michałowicz et al. conducted a randomized clinical trial that put in question the results of previous studies. Two groups were selected. A group of 413 pregnant women received periodontal treatment in the form of deep dental cleaning from deposits and calculus (SC/RP) and were instructed as to the proper hygiene of the oral cavity. The reference group, consisting of 410 women, did not receive periodontal treatment. The rate of preterm deliveries was almost identical in both groups: 12.7% and 12.8% [28].

Other studies, constituting a part of the Periodontal Infection and Prematurity Study, were conducted at three urban centres between 2004 and 2007. Among 786 pregnant women, in 311 periodontitis was diagnosed, while 475 women did not have the disease. Periodontitis was diagnosed in early pregnancy and defined as a loss of parodontium attachment of more than 3 millimeters in at least 3 teeth. In the final analysis no relationship was discovered between periodontitis and a preterm delivery or a pre-eclamptic state [29].

Piśmiennictwo / References:

1. **Martin JA, Hamilton BE, Sutton PD et al.** Births: final data for 2003. *Natl Vital Stat Rep* 2005;54:1-116.
2. **Iacopino AM, Cutler CW.** Pathophysiological relationship between periodontitis and systemic disease: recent concepts involving serum lipids. *J Periodontol* 2000; 71(8): 1375-84.
3. **Galloway CE.** Focal infection. *Am J Surg* 1931; 14(3):643-645.
4. **Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE et al.** Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol* 2000;14:216-48.
5. **Collins JG, Smith MA, Arnold RR, Offenbacher S.** Effects of *Escherichia coli* and *Porphyromonas gingivalis* liposaccharide on pregnancy outcome in the golden hamster. *Infect Immun* 1994;62(10):4652-5.
6. **Collins JG, Windley HW, Arnold RR, Offenbacher S.** Effects of a *Porphyromonas gingivalis* infection on inflammatory mediator response and pregnancy outcome in hamsters. *Infect Immun* 1994;62(10):4356-61.
7. **Offenbacher S, Katz V, Fertik G et al.** Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol.* 1996;67(10 Suppl):1103-13.
8. **Guashimo S, De Seta F, Piccoli M et al.** Aetiology of preterm labor: bacterial vaginosis. *BJOG* 2006; 113, Suppl 3:46-51.
9. **Pretorius C, Jagatt A, Lamont RF.** The relationship between periodontal disease, bacterial vaginosis, and preterm birth. *J Perinat Med* 2007;35(2):93-9.
10. **Klebanoff M, Searle K.** The role of inflammation in preterm birth/focus on periodontitis. *BJOG* 2006;113, Suppl 3:43-5.
11. **Lopez NJ, Smith PC, Gutierrez J.** Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. *J Periodontol* 2002;73(8):911-24.
12. **Lopez NJ, Da Silva I, Ipinosa J, Gutierrez J.** Periodontal therapy reduces the rate of preterm low birth in women with pregnancy associated gingivitis. *J Periodontol* 2005;76(11 Suppl):2144-53.
13. **Scannapieco FA.** Systemic effects of periodontal disease. *Dent Clin North Am* 2005;49(3):533-50.
14. **Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsed I.** Systemic disease caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev* 2000;134:547-58.
15. **Offenbacher S, Beck JD, Lief S, Slade G.** Role of periodontitis in systemic health:spontaneous preterm birth. *J Dent Educ* 1998; 62(10):852-8.
16. **Madianos PN, Lief S, Murtha AP et al.** Maternal periodontitis and prematurity. Part II: Maternal infection and fetal exposure. *Ann Periodontol* 2001; (61): 175-82.
17. **Boggess KA, Madianos PN, Preisser JS et al.** Chronic maternal and fetal *Porphyromonas gingivalis* exposure during pregnancy in rabbits. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:554-557.
18. **Lin D, Smith MA, Champagne C et al.** Offenbacher. *Porphyromonas gingivalis* infection during pregnancy increases maternal TNF-alfa, suppresses maternal interleukin-10, and enhances fetal growth restriction in mice. *Infect Immun* 2003;71:5156-5162.
19. **Han YW, Redline, RW, Li M et al.** *Fusobacterium nucleatum* induces premature and term stillbirths in pregnant mice: implication of oral bacteria in preterm birth. *Infect Immun* 2004;72:2272-2279.
20. **Andrews WW, Goldenberg RL, Hauth JC.** Preterm labor: emerging role of genital tract infections. *Infect Agent Dis* 1995;4:196-211.
21. **Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL.** Infection and preterm birth. *Am J Perinatol* 2000;17:357-365.
22. **Aas JA, Paster BJ, Stokes LN et al.** Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J Clin Microbiology* 2005;43:5721-5732.
23. **Paster BJ, Boches SK, Galvin JL et al.** Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J Bacteriol* 2001;183:3770-3783.
24. **Altshuler G, Hyde S.** *Fusobacteria*. An important cause of chorioamnionitis. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 109:739-743.
25. **Bearfield C, Davenport ES, Sivapathasundaram V, Allaker RP.** Possible association between amniotic fluid microorganism infection and microflora in the mouth. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:527-533.
26. **Cahill RJ, Tan S, Dougan G et al.** Universal DNA primers amplify bacterial DNA from human fetal membranes and link *Fusobacterium nucleatum* with prolonged preterm membrane rupture. *Mol Hum Reprod* 2005;11:761-766.
27. **Vergnes JN, Sixon M.** Preterm low birth weight and maternal periodontal status: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2007;196(2):135.
28. **Michalowicz BS, Hoges JS, DiAngelis AJ et al.** Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *N Engl J Med* 2006;355 (18):1885-94.
29. **Srinivas A, Sindhu K, Sammel MD, Stamilio DM.** *Obst.& Gynecol. Survey* 2009;64 (8):513-514.