

Parodontne bolesti i trudnoća

Marcela Daria Balić, dr. med. dent'
doc. dr. sc. Ana Badovinac²

[1] Diplomirala u akademskoj godini 2018./2019.

[2] Zavod za parodontologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Parodontne bolesti skupina su kliničkih entiteta, od kojih parodontitis predstavlja jednu od najučestalijih bolesti današnjice (1). U etiopatogenezi ovih bolesti vodeću ulogu zauzimaju mikroorganizmi i uspostava njihova metabolizma (2). Trudnoća je fiziološko stanje organizma žene karakterizirano brojnim promjenama koje mogu imati utjecaj kako na opće zdravlje, tako i na zdravlje usne šupljine. Trudnoća započinje implantacijom oplodene jajne stanice u endometriju maternice, a rast i razvoj budućeg zametka reguliran je brojnim faktorima kao što su razina majčinih hormona, majčin opći zdravstveni status, prehrambene navike te mnogi drugu okolišni čimbenici (3). Mnoga istraživanja usmjerena su na povezivanje prisutnosti parodontnih patogena u organizmu s različitim stanjima i bolestima pojedinaca. Istraživanja koja nastoje istražiti utjecaj gingivitisa, parodontitisa, odnosno parodontnih patogena na neželjene ishode trudnoće brojna su te ćemo u daljnjem tekstu spomenuti najvažnije dosadašnje spoznaje.

Gingivitis u trudnoći

Gingivitis koji se povezuje s trudnoćom uzrokovan je akumulacijom dentalnog plaka, a jače izraženo stanje upale povezuje se s endogenom sintezom steroidnih spolnih hormona (4). Provedena su brojna istraživanja, a u kliničkim ispitivanjima koristili su se parametri koji i inače dokazuju prisutnost upalnog procesa. Neki od parametara koji su bilježeni i uspoređivani su dubina sondiranja (PD), krvarenje tijekom sondiranja (BOP), aproksimalni plak indeks (API) i klinički gubitak pričvrstka (CAL). Zaključak koji se može izvesti iz brojnih do sada objavljenih istraživanja jest da postoji povezanost trudnoće s upa-

lom gingive iako točan mehanizam djelovanja spolnih hormona na razinu gingivne upale ostaje nerazjašnjen. Postoje nagađanja kako povećana razina spolnih steroidnih hormona, koji su neizostavan dio perioda trudnoće, ima utjecaja na pojavnost gingivitisa tijekom gestacijskog perioda. Naime, tijekom trudnoće povećane su razine cirkulirajućih estrogena i progesterona (5). Brojna su istraživanja sugerirala kako povećane razine ovih hormona mogu doprinijeti promijeni sastava plaka i modulirati imunوسي odgovor pojedinca (6). Druga su, pak, istraživanja bila usmjerena na ispitivanje pojavnosti hormonskih receptora u gingivnim tkivima čija bi aktivacija uslijed povećane razine hormona doprinijela povećanoj gingivnoj upali (7). Ovo su samo neki od predloženih mehanizama nastanka gingivitisa u trudnoći, no za sada se može zaključiti kako gingivitis uzrokovan bakterijskim plakom u vrijeme gestacijskog perioda ostaje gingivitis *per se* s različito izraženom jačinom upalnog procesa, bez zabilježenog kliničkog gubitka pričvrstka, odnosno progresije upalnog procesa u parodontitis.

Prijevremeni porođaj i parodontitis

Jedan od neželjenih ishoda trudnoće koji se povezuje s više od pola ukupno zabilježenih neuroloških poteškoća, teškoća u rastu i razvoju te koji se smatra visokim faktorom rizika za nastanak smrtnosti u novorođenčadi jest prijevremeni porođaj (8). Prijevremeni porođaj jest gestacijska dob mlađa od 37 tjedana (9). Iako su faktori rizika za nastanak prijeвременog porođaja brojni i različite su etiologije kao npr. puknuće zametnih membrana, umjetna oplodnja, anemija, abrupcija placente i dr., infekcija se navodi kao jedan od zna-

čajnijih faktora rizika za nastanak prijeвременog porođaja. Budući da je parodontitis uzrokovan mikroorganizmima i kao takav spada u infektivne bolesti, korelacija parodontitisa i prijeвременog porođaja bila je predmetom brojnih istraživanja, te se njihova povezanost pokušava objasniti na sljedeći način. Majka i plod tijekom cijelog gestacijskog perioda, od začeća pa sve do poroda povezani su placentom, odnosno posteljicom. Majka i plod zajedno s placentom čine fetoplacentnu jedinicu koja se sastoji od stijenke materničnog zida, koriona, amniona, posteljice, plodove vode, ploda te pupčane vrpce. Pupčana vrpca jest žilni splet koji je direktna spona između majke i fetusa kojim se odvija izmjena tvari. Izmjena tvari sastoji se od izmjene hranjivih tvari kojima je omogućen rast i razvoj poda, izmjene raspadnih tvari, ali i od svih drugih tvari koje mogu proći fetoplacentnu barijeru (8). Napredovanjem stupnja trudnoće, amnijska tekućina postaje sve zasićenija prostaglandinima (PGE) i citokinima, kao što su TNF (eng. *Tumor necrosis factor*) i interleukin-1 (IL-1), čija se razina povećava te doseže kritičnu koncentraciju koja se smatra mogućim uzročnikom puknuća amnijske membrane. Posljedično tome dolazi do kontrakcije mišića maternice i dilatacije grlića maternice odnosno početka porođaja (10). Iz navedenog se može zaključiti kako povećanje razine proinflammatoryh čimbenika utječe na sam proces porođaja. Brojna istraživanja koja su uslijedila nastojala su povezati povećanje razine proinflammatoryh citokina s neželjenim ishodima trudnoće nevezano jesu li oni nastali kao produkti lokalizirane ili sistemske upale.

U ovom kontekstu važno je razmotriti parodontitis kao upalni proces udaljen od

fetoplacentne jedinice. Za sada su predložena dva moguća mehanizma koja bi mogla približiti parodontitis kao faktor rizika za nastanak prijevremenog porođaja. Prvi predloženi mehanizam sugerira direktan put upalnog procesa do fetoplacentne jedinice tako da parodontni patogeni s faktorima virulencije hematogenim putem dosežu fetoplacentnu jedinicu, odnosno amniionsku tekućinu, gdje započinje ektoپیčni upalni proces s posljedičnom povećanom sintezom proinflammatoryh citokina. Drugi predloženi mehanizam sugerira indirektan put parodontnim patogenima i faktorima virulencije. Ako postoji parodontitis kao uspostavljeni upalni proces, tada će se na razini parodontnog kompleksa formirati upalni odgovor i lokalno će započeti sinteza proinflammatoryh citokina. Proinflammatoryh citokini će ili hematogenom diseminacijom dospjeti do fetoplacentne barijere gdje će doći do njihove akumulacije ili će sistemskom cirkulacijom doprijeti do jetre. Tamo mogu stimulirati sistemski upalni odgovor s posljedičnom povećanom sintezom proinflammatoryh medijatora upale koji će doprijeti do fetoplacentne jedinice (11). Povećana koncentracija nekih proinflammatoryh medijatora upale usko se vezuje uz nastanak prijevremenog porođaja. Neki od njih su: IL-1, IL-6, TNF, PGE2, fibronektin i alfa-fetoproteinaza (12).

Prema dosadašnjim istraživanjima provedenim u trudnica i na animalnim modelima, postoji uvjerenje kako uspostavljeni parodontni upalni proces omogućuje hematogenu diseminaciju mikroorganizma, odnosno njihovih faktora virulencije, koji mogu dospjeti do fetoplacentne jedinice, iako točan put njihova prodora nije do kraja razjašnjen.

Za potpuno shvaćanje povezanosti upalnog procesa u tijelu i nastanka prijevremenog porođaja potrebno je obratiti pozornost i na fiziologiju pravovremenog porođaja. Porođaj započinje kontrakcijama maternice koje su s vremenom sve učestalije. Usporedno sa sve učestalijim kontrakcijama dolazi do sve veće dilatacije grlića maternice koji će omogućiti izgon

ploda (13). Cervikalna dilatacija s mišićnom kontrakcijom djeluje kao neurogeni refleks kojim dolazi do povećanja učestalosti kontrakcija. Ovim mehanizmom pozitivne povratne sprege dolazi do povećanog lučenja oksitocina koji se, između ostalih, smatra jednim od najsnažnijih promotora porođaja (14). Iako mehanizam početka porođaja nije do kraja razjašnjen, osim hormona, odlučujuću ulogu u započinjanju samog procesa porođaja imaju i PGE među kojima istaknuto mjesto zauzima PGE-2. Osim što uzrokuje kontrakcije materničnog mišića uzrokuje i povećanje arahidonske kiseline koja je prekursor nastanka PGE. PGE se mogu pronaći u amniionskoj tekućini za vrijeme spontanog porođaja te mogu inducirati pobačaj ili porođaj ako se injiciraju u amniionsku tekućinu.

Fetalne membrane sadrže fosfolipide, a poznato je kako je arahidonska kiselina esterifikacijom prelazi u fosfolipide (13). Uz fosfolipide, u fetalnim se membrana mogu pronaći značajne količine fosfolipaze A2 koja sudjeluje u procesu razgradnje fosfolipida. Ako same bakterije mogu biti izvor ovih enzima, možemo zaključiti kako njihova prisutnost može pridonijeti inicijaciji prijevremenog porođaja (15). U ovome kontekstu infekcija, odnosno upalni proces kao faktor rizika za nastanak prijevremenog porođaja može se povezati s parodontitisom.

Iz navedenog, čini se kako proinflammatoryh citokini i PGE imaju odlučujuću ulogu u određivanju točnog trenutka u kojem će započeti porođaj. Osim fiziološke, endogene sinteze PGE u vrijeme gestacije, može se pretpostaviti kako upalni proces, npr. postojanje infekcije genitourinarnog trakta ili parodontitisa, može pridonijeti povećanoj koncentraciji PGE koja će rezultirati uranjenoj inicijaciji porođaja, odnosno prijevremenim porođajem (16).

Smanjena porođajna težina

Jedan od neželjenih ishoda trudnoće koji se povezuje s parodontitisom majke jest i smanjena porođajna težina. Smanjena porođajna težina djeteta podrazumijeva

svako novorođenče porođaje težine manje od 2500 grama (17). Također, može se reći da je gotovo svako novorođenče rođeno prijevremeno ujedno i smanjene porođajne težine. Iako je smanjena porođajna težina uglavnom rezultat skraćenog gestacijskog perioda, brojni faktori rizika povezuju se uz pojavnost smanjene porođajne težine među kojima okolišni čimbenici (npr. pušenje), faktori vezani uz samu trudnoću, ali i postojanje infekcije u majke (13).

Istraživanja provedena na animalnim modelima pokušala su pronaći povezanost infekcije u majke s prijevremenim porođajem i smanjenom porođajnom težinom. Relativno nedavno provedeno istraživanje na štakorima dalo je rezultate koji idu u prilog tvrdnji kako neki od parodontnih patogena, točnije *Porphyromonas gingivalis* (Pg), može utjecati na gestaciju i njezine ishode. Tako su gravidni štakori eksperimentalno zaraženi Pg pokazali smanjenu tjelesnu težinu ploda tijekom gestacijskog perioda u odnosu na kontrolnu skupinu štakora. Uz navedeno, štakori u ispitivanoj skupini zaraženi Pg pokazali su skraćen gestacijski period, smanjen broj rođenih jedinki i smanjenu porođajnu težinu ploda. Zamijećene su i različite biomolekularne promjene uslijed infekcije Pg. Infekcija Pg povećala je razine određenih serumskih interleukina (IL-1B i IFN) uz nepromijenjenu razinu navedenih medijatora u amniionskoj tekućini te je rezultirala sistemskom hematogenom diseminacijom i transplacentnim prolaskom Pg. Imunofluorescencijom dokazana je prisutnost bakterije Pg u placentalnom tkivu zaražene skupine štakora. Rezultati istraživanja dokazuju da parodontitis uzrokovan bakterijom Pg u životinja potiče translokaciju ove bakterije u placentu (18).

Istraživanja provedena kod trudnica donijela su zanimljive rezultate koji ukazuju na etiologiju smanjene porođajne težine povezanu s prisutnošću infekcije. Povećane razine proinflammatoryh citokina (IL-1, IL-6 i TNF-alfa) u majčinom serumu povezane su s nezrelošću ploda, odnosno smanjenom porođajnom težinom (19). Čini se kako ovi medijatori upa-

le imaju utjecaja na intrauterini rast te rast i razvoj ploda čijom bi se supresijom mogla objasniti pojavnost smanjene porođajne težine. Povećana akumulacija proinflammatoryh citokina u uterinoj cirkulaciji za vrijeme trudnoće može utjecati na ekspresiju gena koji reguliraju rast i razvoj posteljice i ploda (11).


Parodontitis i preeklampsija

Preeklampsija podrazumijeva ozbiljnu komplikaciju trudnoće, a etiologija ovog stanja usko je vezana s majčinim parodontitisom (11). Preeklampsiju karakteriziraju hipertenzija s krvnim tlakom većim od 140/90 mm Hg, periferni edem i proteinurija (mokraćna ekskrecija veća od 300 mg proteina u 24 h) (20). Ako navedeni klinički parametri perzistiraju i vrijednosti se ne spuste do granica normalne, ovo stanje može progredirati u eklampsiju, po život opasno stanje za trudnicu praćeno konvulzijama koje mogu progredirati u

komu i naposljetku završiti smrtnim ishodom (21). Ovo je stanje koje se može pojaviti jedino u vrijeme trudnoće, a utječe primarno na majku.

Razlozi nastanka ovog stanja nisu do kraja razjašnjeni, ali smatra se kako je podloga nastanka multifaktorske etiologije među kojima genska podložnost, abnormalna placencijacija uslijed hipoksije ili poremećen imunogeni odgovor kao rezultat sistemske infekcije (22). U jednoj od provedenih studija, dokazana je prisutnost jednog ili više parodontnih patogena u 50 % placenta žena s preeklampsijom u odnosu na prosječno 14,3 % žena kontrolne skupine (23). Iako ne postoji znanstveno dokazana veza između majčinog parodontitisa i preeklampsije, infekcija predstavlja faktor rizika i za ovaj neželjeni ishod pa se parodontitis posredno može smatrati faktorom rizika za nastanak ovog potencijalno po život opasnog stanja.

Zaključak

Upalne parodontne bolesti jedne su od najučestalijih bolesti današnjice. Parodontitis je kronična upalna bolest potpornog tkiva zuba s razdobljima egzacerbacije i remisije te se povezuje s mnogim stanjima ljudskog organizma pa tako i s neželjenim ishodom trudnoće. Liječenje parodontitisa je dugotrajno, a prevencija njegova nastanka puno jednostavnija. Iako povezanost parodontnih bolesti i trudnoće zahtjeva daljnja klinička ispitivanja, uzimajući u obzir štetu koju bolest može nanijeti i majci i plodu tijekom perioda trudnoće, edukacija cjelokupne populacije i provođenje mjera za održavanje oralne higijene i prevencije parodontnih bolesti je obavezna. Oralna higijena je osnovni mehanizam održavanja oralnog zdravlja te bi kao takva trebala biti u središtu djelovanja svih doktora dentalne medicine. 

LITERATURA

- Dossier on Periodontal Disease [Internet]. European Federation of Periodontology. [cited 2020 Nov 16]. Available from: <https://www.efp.org/publications-education/other-publications/dossier-on-periodontal-disease/>
- Rateischak, Rateischak-Plüss W. Parodontologija. 3. prerađeno izdanje. Zagreb: NAKLADA SLAP; 2009.
- Kramarić DB, Banfić H, Barac-Latas V, Batinčić D, Zagorac GB, Črljen V, et al. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 2017;
- Usin MM, Tabares SM, Parodi RJ, Sembaj A. Periodontal conditions during the pregnancy associated with periodontal pathogens. *J Investig Clin Dent*. 2013 Feb;4(1):54-9.
- Wu M, Chen S-W, Jiang S-Y. Relationship between Gingival Inflammation and Pregnancy. *Mediators Inflamm*. 2015;2015:1-11.
- Mealey BL, Moritz AJ. Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *Periodontol* 2000. 2003;32:59-81.
- Vitek J, Hernandez MR, Wenk EJ, Rappaport SC, Southren AL. Specific estrogen receptors in human gingiva. *J Clin Endocrinol Metab*. 1982 Mar;54(3):608-12.
- Michalowicz BS, Durand R. Maternal periodontal disease and spontaneous preterm birth. *Periodontol* 2000. 2007 Jun;44(1):103-12.
- Slee VN. The International classification of diseases: ninth revision (ICD-9). *Ann Intern Med*. 1978;88(3):424-426.
- Haram K, Mortensen JHS, Wollen A-L. Preterm delivery: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003 Aug;82(8):687-704.
- Madianos PN, Bobetsis YA, Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *J Clin Periodontol*. 2013 Apr;40:5170-80.
- Inglis SR. Biochemical markers predictive of preterm delivery. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 1997;5(2):158-64.
- Williams CECS, Davenport ES, Sterne JAC, Sivapathasundaram V, Fearnle JM, Curtis MA. Mechanisms of risk in preterm low-birthweight infants. *Periodontol* 2000. 2000 Jun;23(1):142-50.
- Bogges KA, Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee. Maternal oral health in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2008 Apr;111(4):976-86.
- 18Bejar R, Curbelo V, Davis C, Gluck L. Premature labor. II. Bacterial sources of phospholipase. *Obstet Gynecol*. 1981 Apr;57(4):479-82.
- Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Dec 28;333(26):1737-42.
- Lopez N, Smith PC, Gutierrez JH. Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease. *J Dent Res*. 2002;81(1):58-63.
- Liang S, Ren H, Guo H, Xing W, Liu C, Ji Y, et al. Periodontal infection with *Porphyromonas gingivalis* induces preterm birth and lower birth weight in rats. *Mol Oral Microbiol*. 2018 Aug;33(4):312-21.
- Greig PC, Murtha AP, Jimmerson CJ, Herbert WN, Roitman-Johnson B, Allen J. Maternal serum interleukin-6 during pregnancy and during term and preterm labor. *Obstet Gynecol*. 1997 Sep;90(3):465-9.
- Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Jan;198(1):7-22.
- Armitage GC. Bi-directional relationship between pregnancy and periodontal disease: Relationship between pregnancy and periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2013 Feb;61(1):160-76.
- Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. *Science*. 2005 Jun 10;308(5728):1592-4.
- Barak S, Oettinger-Barak O, Machtei EE, Sprecher H, Ohel G. Evidence of periodontal pathogenic microorganisms in placentas of women with preeclampsia. *J Periodontol*. 2007 Apr;78(4):670-6.