Utjecaj parodontitisa na plodnost žena

Blagec, Lucija

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Dental Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Stomatološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:127:112051

Rights / Prava: Attribution-NonCommercial 3.0 Unported/Imenovanje-Nekomercijalno 3.0

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

University of Zagreb School of Dental Medicine Repository

Sveučilište u Zagrebu

Stomatološki fakultet

Lucija Blagec

UTJECAJ PARODONTITISA NA PLODNOST ŽENA

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

Rad je ostvaren na: Katedri za ginekologiju s opstetricijom KBC-a Sestre milosrdnice, Stomatološkog fakulteta, Sveučilišta u Zagrebu

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Krunoslav Kuna, pročelnik Katedre za ginekologiju s opstetricijom, KBC Sestre milosrdnice, Zagreb

Lektor hrvatskog jezika: Željka Jeličanin, magistra edukacije hrvatskog jezika i književnosti

Lektor engleskog jezika: Ana Brezovac, profesorica engleskog i njemačkog jezika

Sastav Povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1._____

2._____

3._____

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži: 36 stranica

1 sliku

CD

Rad je vlastito autorsko djelo koje je u potpunosti samostalno napisano uz naznaku izvora drugih autora i dokumenata korištenih u radu. Osim ako nije drukčije navedeno, sve ilustracije (tablice, slike i dr.) u radu izvorni su doprinos autora diplomskog rada. Autor je odgovoran za pribavljanje dopuštenja za korištenje ilustracija koje nisu njegov izvorni doprinos, kao i za sve eventualne posljedice koje mogu nastati zbog nedopuštenog preuzimanja ilustracija, odnosno propusta u navođenju njihovog podrijetla.

Zahvala

Zahvaljujem izv.prof.dr.sc. Krunoslavu Kuni na savjetima i pomoći pri izradi ovog rada.

Hvala cijeloj mojoj obitelji na bezuvjetnoj podršci, povjerenju i razumijevanju koje su mi pružali cijelo moje školovanje.

Hvala prijateljima i kolegama koji su ovo studiranje učinili nezaboravnim.

UTJECAJ PARODONTITISA NA PLODNOST ŽENA

Sažetak

Otprije se zna da oboljenja parodonta nemaju utjecaj samo na lokalnoj razini već neizravno cirkulacijom mikroorganizmi i njihovi produkti metabolizma remete rad drugih organskih sustava. Parodontitis povezujemo s respiratornim, kardiovaskularnim ili endokrinim oboljenjima. Utjecaj na reproduktivni sustav još se istražuje, ali za sada nema sumnje u povezanost. Parodontitis je upalna bolest koja zahvaća potporni aparat zuba, a ako se ne liječi dovodi do gubitka zuba. Kronični parodontitis zahvaća 30 – 40% populacije, stoga je veliki javnozdravstveni problem. Izazvan je mnogim faktorima: lošom oralnom higijenom, pušenjem, debljinom, starenjem, stresom, sistemskim oboljenjima, abnormalnošću imunološkog sustava, a to su samo neki od etioloških faktora. Ovi faktori zajednički su još jednoj podmukloj, sve učestalijoj bolesti – neplodnosti. Neplodnost označava nemogućnost ostvarivanja potomstva tijekom godine dana pokušavanja. Srećom, izlječiva je, ali se ne zna uvijek uzrok, točnije trećini svih neplodnosti uzrok je nepoznat. Od bolesti koje zahvaćaju reproduktivni sustav, a povezane su s neplodnošću, najčešće se spominju endometrioza, sindrom policističnih jajnika i infekcije reproduktivnog sustava. Rezultati dosadašnjih istraživanja ukazuju na povezanost na razini mikroorganizama, posebice veliku ulogu ima *P. gingivalis* koji specifičnim faktorima virulencije narušava začeće. Parodontitis predstavlja upalnu bolest koja oslobađa upalne parametre unutar cirkulacije i na taj način potpomaže neplodnost na dva načina: sprječava ovulaciju i sprječava implantaciju embrija ili pak održavanje samog embrija. Održavanje oralne higijene, smanjenje stresa i zdraviji život pridonose redukciji ovih kroničnih bolesti. Svakako se preporučuje temeljiti pregled stomatologa i ginekologa prije planiranja obitelji kako bi se spriječila nemogućnost začeća.

Ključne riječi: parodontitis; neplodnost

IMPACT OF PERIODONTITIS ON FEMALE FERTILITY

Summary

It is well known that not only do periodontal diseases have a local impact, but they also indirectly interfere with the functioning of other organ systems through the circulation of microorganisms and their metabolic products. Periodontitis is usually associated with respiratory, cardiovascular or endocrine diseases. Impact on the reproductive system is still being researched, but so far, it has been established beyond doubt that a correlation between the two does exist. Periodontitis is an inflammatory disease that affects the supporting apparatus of the tooth, and ultimately leads to tooth loss. Chronic periodontitis affects 30-40% of the population and is therefore a major public health problem. It is caused by numerous factors – such as poor oral hygiene, smoking, obesity, aging, stress, systemic diseases and abnormalities of the immune system, which are only some of the etiological factors. These factors are common to another insidious, increasingly common disease – infertility. Infertility indicates the inability to have offspring within a year of trying. Fortunately, it is curable, but the cause is not always known. More precisely, in one third of all infertility cases, the cause is unknown. When it comes to diseases that affect the reproductive system and are also associated with infertility, the most common ones are endometriosis, polycystic ovary syndrome and reproductive system infections. So far, research results have indicated that there is a correlation at the micro-organic level, especially in cases of *P. gingivalis*, which has a particularly large impact and disrupts conception by its specific virulence factors. Periodontitis is an inflammatory disease that increases inflammatory parameters in the circulatory system and thus promotes infertility in two ways: it prevents ovulation and embryo implantation or survival. By maintaining oral hygiene, reducing stress and leading a healthier life, these chronic diseases can be reduced. Prior to family planning, a thorough dental and gynaecological examination are strongly recommended for the purpose of minimising the possibility of failure to achieve pregnancy.

Keywords: periodontitis; infertility

SADRŽAJ

1. UVOD 1

2. PARODONTNE BOLESTI.....3

2.1. Gingivitis.....4

2.2. Parodontitis.....5

2.2.1. Učestalost parodontitisa.....5

2.2.2. Etiologija, dijagnoza i terapija parodontitisa.....6

2.3. Mikrobiologija parodontnih bolesti.....9

3. NEPLODNOST.....13

3.1. Pojmovi plodnosti.....14

3.2. Neplodnost.....14

3.3. Bolesti reproduktivnog sustava i neplodnost.....16

3.4. Dijagnoza i liječenje neplodnosti.....20

4. RASPRAVA 25

5. ZAKLJUČAK.....29

6. LITERATURA.....31

7. ŽIVOTOPIS.....35

Popis skraćenica

BOP – *bleeding on probing*, krvarenje prilikom sondiranja

PD – *pocket depth*, dubina džepova

HIV – virus humane imunodeficijencije

API – aproksimalni plak indeks

PBI – *papilla bleeding index*, indeks krvareće papile

PCR – *polimerase chain reaction*, lančana reakcija polimeraze

rRNA – ribosomska ribonukleniska kiselina

IL – interleukin

TNF – *tumor necrosis factor*

A.a. – *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*

P.g. – *Porphyromonas gingivalis*

LPS – lipopolisaharid

CAL – *clinical attachment loss*, klinički gubitak pričvrska

Ig – imunoglobulin

ELISA – *enzyime linked immunosorbent assay*

PCOS – *policystic ovary syndrome*, sindrom policističnih jajnika

HPV – humani papiloma virus

PID – *pelvic inflammatory disease*, zdjelična upalna bolest

LH – luteinizirajući hormon

RTG – rentgen

FSH – folikulostimulirajući hormon

CC – klomifen citrat

HMG – humani menopauzalni gonadotropin

IVF – *in vitro* fertilizacija

GI – gingivalni indeks

TTC – *time to conceive*

OHIS – *oral hygiene index score*

CPI – *community periodontal index*

MMP-8 – matriks metaloproteinaza 8

1. UVOD

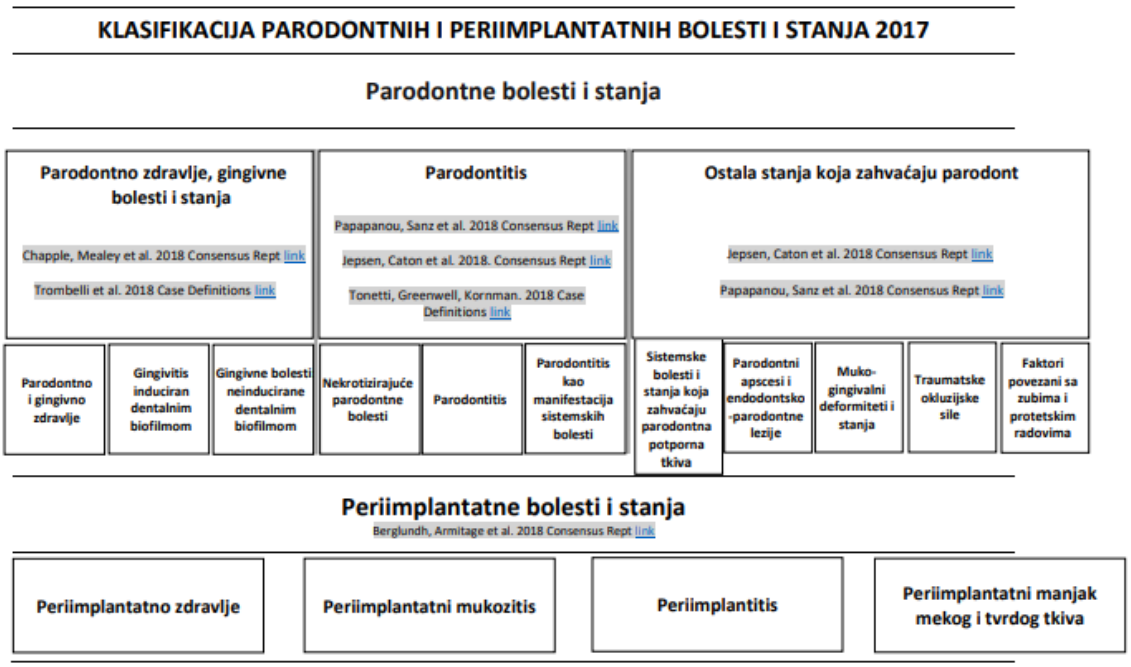
Parodontitis je upalna bolest potpornog aparata zuba koja uz karijes predstavlja jedan od najčešćih uzroka gubitka zuba. Parodontitis je, zajedno s gingivitisom, jedan veliki javnozdravstveni problem, a razlog je taj što često ostane nedijagnosticiran i neliječen. Također, navike održavanja oralne higijene, kao i redoviti odlasci stomatologu, kod većine populacije nisu usvojeni. Statistike pokazuju da čak 30 – 40% ljudi boluje od nekog oblika parodontitisa. Sve je više istraživanja koja pokazuju da upalne bolesti parodonta mogu utjecati na cijeli organizam. Posrednik između zubnih tkiva i organizma jesu bakterije, točnije njihovi toksini koji kroz krv odlaze u udaljena tkiva i organe. Samo su neka od sistemskih stanja koja mogu biti povezana s parodontitisom sljedeća: kardiovaskularne bolesti, respiratorne bolesti, dijabetes, ali i niska porođajna težina, kao i prerani porođaj djece (1,2). Ne čudi, stoga, i moguća povezanost upalnih bolesti parodonta s teškoćama prilikom začeća, djelujući neizravno na plodnost žene.

Plodnost ili fertilitet opisuje se kao sposobnost populacije ili jedinke da ima potomke. Čovjek, od svih bića u prirodi, ima najslabiju sposobnost razmnožavanja. Neplodnost je, prema WHO-u (Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji), bolest koju karakterizira nemogućnost uspostavljanja kliničke trudnoće nakon 12 mjeseci regularnog i nezaštićenog spolnog odnosa. Liječenje je ove bolesti okarakterizirano kao temeljno ljudsko pravo (3). Uzroci su neplodnosti mnogi, a u većini su slučajeva vezani uz ginekološke situacije i mogu se prepoznati kao patologija reproduktivnog sustava. Prema istraživanjima, procjenjuje se da čak 8 – 12% parova reproduktivne dobi ne može ostvariti potomstvo (4). Više od trećine slučajeva neplodnosti žena ne može se povezati s patologijom u reproduktivnom sustavu, odnosno uzrok je nepoznat. Postavlja se pitanje postoji li povezanost upala u usnoj šupljini s plodnošću žena.

Do danas je objavljeno mnogo članaka o ovoj temi, a neki su od njih predstavljeni u ovome radu. Svrha ovog rada bila je istražiti literaturu i pregledno prikazati postojeća istraživanja i znanja o tome kako parodontitis može utjecati na ženski spolni sustav s naglaskom na plodnost te postoje li i kakve su mogućnosti liječenja posljedica parodontitisa koje utječu na žensku plodnost i nemogućnost začeća.

2. PARODONTNE BOLESTI

Parodontne su bolesti one koje zahvaćaju parodont, potporni aparat zuba. Parodontu pripadaju gingiva, alveolarna kost, cement i parodontni ligament. Uloga je parodonta povezivanje zuba s okolnom kosti, kao i optimalan prijenos žvačnih sila sa zuba na okolnu kost. Neophodno je klasificirati parodontne bolesti i stanja jer tako olakšavamo kliničku dijagnostiku i liječenje samih bolesti. Njome se također služe znanstvenici kako bi istražili etiologiju, patogenezu, tijek bolesti i samo liječenje. Nedavno je prihvaćena nova klasifikacija parodontnih bolesti kojoj je bio cilj nadopuniti, uskladiti i pojednostaviti staru klasifikaciju iz 1999. godine. Klasifikacija je obnovljena u Svjetskim radionicama koje su sufinancirale Američka akademija za parodontologiju (AAP) i Europska parodontološka federacija (EPF), a obuhvaćale su stručnjake iz cijelog svijeta. Zaključci radionice objavljeni su u obliku 19 preglednih radova i četiri konsenzusna izvješća u parodontološkim časopisima (Journal of Clinical Periodontology i Journal of Periodontology) (5).



Slika 1. Klasifikacija parodontnih bolesti iz 2017. godine. Preuzeto: (5)

2.1. Gingivitis

Gingivitis predstavlja upalu zubnog mesa koja je najčešće uzrokovana plakom i kamencem, odnosno lošom oralnom higijenom koja je posljedica neispravnog i rijetkog četkanja zubi. Zdrava gingiva čvrsto je priljubljena uz kost, keratinizirana je, ima izgled narančine kore i svijetlo ružičaste je boje. Dijagnoza gingivitisa postavlja se lako, inspekcijom stomatologa.

Simptom koji se uvijek javlja kod pacijenata jest krvarenje zubnog mesa, najčešće prilikom četkanja, ali i spontano. Gingiva je edematozna, nerijetko i bolna na dodir, tamnocrvene boje. Upaljena gingiva gubi svoju čvrstu konzistenciju i postaje meka prilikom palpacije.

Faktori rizika koji pogoduju nastanku infekcije jesu loša oralna higijena, pušenje, suhoća usta (sindrom pekućih usta), deficijencija vitamina C, neprikladne restauracije (ispuni, protetički nadomjesci) u usnoj šupljini. Također se povezuje s konzumacijom određenih lijekova kao što su antiepileptici u liječenju epilepsije ili blokatori kalcijevih kanala koji se koriste u liječenju srčanih bolesti. Hormonalne promjene uzrokovane prirodno (trudnoća, pubertet, menopauza) ili umjetnim putem (kontracepcijske pilule, hormonalna terapija) mogu dovesti do gingivitisa. Na temelju etiologije gingivitis možemo razvrstati na onaj uzrokovan dentalnim biofilmom i na onaj koji nije uzrokovan biofilmom, a u ovu potonju skupinu najčešće pripada gingivitis izazvan hormonalnim promjenama, ali i onaj uzrokovan dijabetesom ili bolestima krvotvornih organa (6).

Gingivitis je reverzibilne prirode, što znači da se može jednostavno liječiti i izliječiti poboljšanjem oralne higijene mehaničkim i kemijskim putem. Profesionalno uklanjanje tvrdih i mekih zubnih naslaga preporučuje se 2 – 4 puta godišnje, ovisno o stanju parodonta. Kada gingivitis ostane neprepoznat i neliječen, u 20% slučajeva progredira u parodontitis (6).

2.2. Parodontitis

2.2.1. Učestalost parodontitisa

Epidemiološka istraživanja diljem svijeta ukazuju na široku rasprostranjenost parodontitisa. U Švedskoj je provedena longitudinalna procjena parodontitisa i gubitka zuba među starijom populacijom koja je trajala od 2001. do 2015. godine. Kod 375 ispitanika procjenjivalo se stanje parodonta s razmakom od 12 godina (2001./2003. – 2013./2015.). Rezultati su pokazali pozitivnu dijagnozu parodontitisa među 39% ispitanika te gubitak ≥ 3 zuba kod 23% ispitanika u tom razdoblju (7).

Slično istraživanje provedeno je u Kini 2018. godine. Cilj istraživanja bio je odrediti prevalenciju parodontitisa i moguće faktore koji su povezani s tom bolešću. Ispitana skupina obuhvaćala je 4410 ispitanika iz urbanih i seoskih područja u dobi od 35 do 44 godine. Krvarenje prilikom sondiranja (BOP) i kamenac zabilježeni su kod 87,4% i 96,7% ispitanika. Plitki su džepovi ($4\ mm \leq PD < 6\ mm$) bili prisutni kod 45,8%, a duboki džepovi ($PD \geq 6$ mm) kod 6,9% ispitanika. Zaključno, parodontitis je visoke prevalencije kod kineskog

stanovništva u dobi od 35 do 44 godine. Zabilježeni su i mogući faktori rizika kao što su spol, razina edukacije, pušenje, učestalost četkanja zubi, korištenje čačkalice i zubnog konca (8).

Zavod za parodontologiju Sveučilišta u Zagrebu 2000. godine, na čelu s prim. dr. sc. M. Ivić-Kardum, proveo je istraživanje o učestalosti progresivnih oblika parodontnih bolesti (juvenilni i rapidno progresivni parodontitis) na uzorku od 1202 ispitanika populacije grada Zagreba. Ispitanici su obuhvaćali školsku djecu, radnike i službenike koji su svrstani prema dobi u skupine: 15 – 19, 20 – 24, 25 – 29, 30 – 34, 35 – 44 i >55 godina. Rezultati pokazuju prevalenciju progresivnih parodontitisa od 4,1%. Učestalost gingivitisa mnogo je veća te iznosi 82% u mlađoj dobi, dok je parodontitis primijećen kod 80% odraslih ispitanika (9).

Općenito, svaki je parodontitis nekoć bio gingivitis, ali neće svaki gingivitis prijeći u parodontitis. Stoga ne čudi činjenica da je gingivitis mnogo češći u populaciji, ali bez obzira na to, mnogo je banalniji.

2.2.2. Etiologija, dijagnoza i terapija parodontitisa

Parodontitis, za razliku od gingivitisa, zahvaća i druge dijelove parodonta osim zubnog mesa. Neliječena upala gingive širi se na alveolarnu kost koja se povlači, parodontni ligament slabi zbog mnoštva bakterija te na kraju dolazi do gubitka zuba. Parodontitis je uzrokovan bakterijama koje su prisutne u biofilmu. Biofilm je zajednica velikog broja bakterija i njihovih produkata metabolizma, a sloj biofilma postaje sve deblji s vremenom. Produkti metabolizma tih bakterija uzrokuju sintezu upalnih medijatora i upalni odgovor organizma koji za posljedicu ima gubitak potpornja zuba.

Kronični parodontitis najčešći je tip parodontitisa. Kod 20% ljudi koji boluju od gingivitisa i ne liječe ga razvit će se kronični parodontitis. Zahvaća pretežno odrasle, iako i djeca mogu biti pogođena. Loša oralna higijena pogoduje ovom tipu, kao i učestalo pušenje. U većini slučajeva počinje kao upala i oticanje gingive. Karakterizira ga gubitak pričvrska i kosti, što je, za razliku od gingivitisa, ireverzibilno stanje. Ako se ne liječi, dovodi do postupnog gubitka zuba. Učestalost javljanja ovog oblika parodontitisa povećava se s dobi, a smatra se da je glavni razlog tome oslabljeni imunološki odgovor. Bolest je kroničnog, polaganog tijeka s razdobljima akutne egzacerbacije. Agresivni parodontitis veže se uz djecu i mlade odrasle ljude. Češći je kod žena nego kod muškaraca. Izuzetno je rijedak, a karakteriziraju ga brza progresija i izuzetno brz gubitak zuba ako se ne dijagnosticira i ne liječi na vrijeme. Ova vrsta parodontitisa vezana je uz naslijeđe, češće se javlja u pojedinim obiteljima u kojima je

zabilježen slučaj agresivnog parodontitisa. Pacijenti koji boluju od ovog tipa nemaju drugih zabilježenih bolesti ili stanja. Dakle, možemo zaključiti da ovaj tip parodontitisa karakteriziraju tri važne značajke – anamneza bez osobitosti, javljanje bolesti u obitelji te izuzetno brz i agresivan gubitak potpornih struktura zuba. Nekrotizirajući ulcerozni parodontitis obilježen je nekrozom papila koja se javlja zbog gubitka opskrbe gingive krvlju, što rezultira teškom infekcijom. Ovaj se tip povezuje sa suprimiranim imunološkim sustavom koji se javlja kod, primjerice, infekcije HIV-om, malnutricije ili može biti uzrokovan lijekovima (kortikosteroidi, imunosupresivi). Svaka vrsta parodontitisa može biti početnog, umjerenog ili uznapredovalog tipa, ovisno o izmjerenoj dubini sondiranja. S obzirom na zahvaćenost zubi, također se dijeli na lokalizirani (do 30% zahvaćenih zubnih površina) ili generalizirani tip parodontitisa (više od 30% zahvaćenih zubnih površina).

Simptomi variraju od pacijenta do pacijenta. Pacijenti se žale na krvarenje zubnog mesa, loš zadah iz usta (*foetor ex ore*), povlačenje zubnog mesa, povećanu pomičnost zubi, migraciju zubi, drugačiji zagriz nego prije. Suprotno očekivanjima, ne žale se na bol, što definitivno odgađa posjet liječniku jer pacijenti nemaju osjećaj da se događa nešto ozbiljno.

Parodontitis nije bolest izazvana isključivo bakterijama niti će se razviti kod svih ljudi koji imaju prisutne bakterije u usnoj šupljini. Postoje određeni faktori rizika koji povećavaju mogućnost pojave bolesti. Pušenje je najvažniji pojedinačni faktor rizika, a to dokazuju brojna istraživanja tijekom posljednjih dvaju desetljeća. Čak 42% slučajeva parodontitisa može se povezati sa sadašnjim pušenjem, dok se s ranijim pušenjem povezuje 11% slučajeva parodontitisa (11). Izravno ovisi o količini popušenih cigareta dnevno, kao i o trajanju pušenja. Zadatak je svakog stomatologa informiranje pacijenta i pokušaj odvikavanja od ove štetne navike jer prestanak pušenja pozitivno djeluje na parodont. Kod pušača je klinička slika parodontitisa puno teža, češće nastaje te je terapija kompromitirana. Smatra se da je progresija ove bolesti dva puta brža kod pušača. Od ostalih faktora tu su povećana sklonost gingivitisu, loša oralna higijena, dob, stres, hormonalne promjene (trudnoća, lijekovi), pretilost, malnutricija, genetika, imunosupresija, određene sistemske bolesti kao što je dijabetes. Kod dijabetičara su prisutne veće količine polisaharida u usnoj šupljini, što pogoduje množenju bakterija, a zabilježen je i tri puta veći rizik od gubitka pričvrska i alveolarne kosti (10,11).

Dijagnozu postavlja doktor dentalne medicine anamnezom, kliničkim pregledom i radiografski. Anamnezom je važno utvrditi razlog dolaska, medicinsku, stomatološku, parodontološku anamnezu te procijeniti oralnu higijenu. Inspekcijom stomatolog utvrđuje

prisutnost edema, crvenilo (tamno crvena do ljubičasta boja) gingive, spontano krvarenje gingive i recesije uzrokovane povlačenjem zubnog mesa. U dijagnostici posebno mjesto imaju parodontološki indeksi koji se koriste za što objektivniju procjenu stupnja oralne higijene i upale kod pacijenta. Primjerice, koristi se aproksimalni plak indeks (API) za utvrđivanje prisutnosti plaka na aproksimalnim plohama zuba. Krvarenje prilikom sondiranja (BOP – *bleeding on probing*) i indeks krvareće papile (PBI – *papilla bleeding index*) daju uvid u prisutnost upale, kao i u njen stupanj. Uz ove dijagnostičke znakove, izuzetno su važni i dubina sondiranja (PD – *probing depth*), retrakcija gingive, širina pričvrsne gingive, mobilnost zuba, zahvaćenost furkacija te analiza okluzije.

Liječenje parodontitisa složen je proces s kojim se pacijenti nose cijeli život. Ključ u održavanju parodontitisa pod kontrolom jest čest odlazak stomatologu na kontrole, kao i savršena oralna higijena. Cilj je terapije zaustaviti upalu i daljnje napredovanje bolesti, ali i stvoriti nove uvjete za regeneraciju ili reparaciju parodontnih tkiva. Ponekad je potrebno terapiju ponoviti ili pak kirurški pripomoći regeneraciju potpornog aparata zuba. Terapija svakog pacijenta počinje inicijalnom parodontološkom terapijom. Ova se terapija sastoji od dvaju dijelova – supragingivne i subgingivne instrumentacije. Supragingivna instrumentacija obuhvaća uklanjanje tvrdih i mekih naslaga na zubima koje su vidljive oku. Ovo uklanjanje može biti ručno ili strojno, najčešće ultrazvučnim aparatima. Subgingivna instrumentacija, odnosno struganje i poliranje korjenova, obavlja se ručno instrumentima koji se nazivaju kirete. Kiretama dosežemo do dna parodontnog džepa temeljito pritom stružući korijen zuba. Na taj način mehaničkim putem uklanjamo zubni kamenac i bakterije koje se ovdje nalaze. Nakon inicijalne parodontološke terapije slijedi razdoblje oporavka koje traje 6 – 8 tjedana. Slijedi re-evaluacija, odnosno ponovna procjena parodontnog stanja. Tijekom re-evaluacije ponovo se mjere svi parodontni indeksi, dubine sondiranja, odnosno provodi se cjelokupna dijagnostika. Nakon temeljite procjene stanja utvrđujemo što dalje. U slučaju poboljšanja pacijent se upućuje na *recall*, odnosno na kontrole čija se učestalost procjenjuje za svakog pacijenta pojedinačno. Ako stanje parodonta ne zadovoljava, pacijenta je potrebno ponovo uputiti na inicijalnu parodontološku terapiju. Struganje i poliranje korjenova može se obaviti i pod kontrolom oka, kirurški. Obavlja se odizanjem režnja gingive i korištenjem kireta na sličan način kao i kod nekirurškog pristupa. Prednost je u tome što je cijeli postupak pod izravnom kontrolom oka, odnosno struganje i poliranje jest temeljitije i sa sigurnošću možemo reći da su uklonjeni sav kamenac i ostale nečistoće prisutne na korijenu zuba.

Kirurška terapija može biti i regenerativna. Ovaj tip kirurške terapije nadomješta izgubljena parodontna tkiva, funkcionalno i estetski.

Potrebno je napomenuti da parodontitis znatno smanjuje kvalitetu života pacijenata. Nekoć su se nesmetano kretali u društvu, a kada boluju od ove bolesti, sve su više svjesni da izbjegavaju socijalni život. Najveći im problem predstavlja loša estetika usne šupljine, a posljedica je povlačenja zubnog mesa, gubitka zuba posebice u fronti, lošeg zadaha iz usta. Većina osjeća veću psihičku i socijalnu bol nego fizičku zbog ove bolesti. Također je zamijećeno poboljšanje u kvaliteti života nakon provedene inicijalne parodontološke terapije, što je svakako pozitivna stvar koja otvara mogućnost za potpuni oporavak psihičkog stanja ovih pacijenata.

2.3. Mikrobiologija parodontnih bolesti

Parodontne bolesti nastaju kao posljedica nestanka ekvilibrija unutar dentalnog plaka. Dentalni plak možemo opisati kao mikrobni biofilm – zajednicu mikroorganizama unutar normalne flore usne šupljine. Dentalni plak najpoznatiji je i najrasprostranjeniji primjer biofilma u ljudskom organizmu. Ipak, upala, odnosno pojava imunološkog odgovora organizma, bit će vidljiva samo kod onih kod kojih je plak kronično prisutan. Upala koja se javlja po prirodi je protektivna, no ako je ona preslaba ili prejaka, doći će do destrukcije parodontnih tkiva (12).

Dentalni plak nastaje u tri koraka. U prvom koraku, neposredno nakon četkanja zubi, na caklini se stvara prozirni glikoproteinski sloj koji se naziva pelikula. Pelikula služi kao supstrat za adheziju ranih kolonizatora. U rane kolonizatore ubrajamo uglavnom bakterije vrste *Streptococcus*: *gordonii, oralis, sanguis, parasanguis* i druge. Ovo je vezanje mikroorganizama reverzibilno. Daljnjim procesimam koagregacije, adherencije i međustaničnog prepoznavanja dolazi do nastanka ranog biofilma kao multirodne mikrozajednice aerobnih i fakultativno anaerobnih bakterijskih zajednica kao što su *Gemella*, *Veillonella*, *Actinomyces*, *Neisseria* i *Haemophillus*. Nakon vezanja ovih bakterija na rane kolonizatore one gube sposobnost pokretanja. Posrednikom između ranih i kasnih kolonizatora smatra se *Fusobacterium nucleatum*. Ova se gram-negativna bakterija veže agregacijom na rane kolonizatore pritom pomažući kasnim kolonizatorima, koji su pretežno anaerobi, da prežive u aerobnom okolišu. Kasni su kolonizatori *Porphyromonas gingivalis*, *Tanerella forsythensis* i *Treponema denticola*, parodontni patogeni. Biofilm koji je nastao

svakim satom sve više i više maturira. U procesu maturacije plaka dolazi do stvaranja izvanstaničnog matriksa te se povećava volumen, odnosno višeslojnost plaka.

Plak, koji je stvoren na samoj površini zuba, iznad gingive, polako migrira apikalno te postaje subgingivni plak. Ako plak perzistira dovoljno dugo, organizam stvara upalu koja naposljetku dovodi do stvaranja parodontnog džepa. Laboratorijskim postupcima, kao što je lančana reakcija polimeraze (PCR), kod osoba koje boluju od parodontitisa klonirani su i sekvencionirani geni bakterijske 16S rRNA iz uzorka plaka u njihovim usnim šupljinama. Rezultati su pokazali da većina bakterijske flore pripada rodovima *Peptostreptococcus sp*. i *Filifactor sp*. Manji dio zajednice čine parodontni patogeni (12).

Parodontopatogene su bakterije gram-negativne bakterije koje se razvijaju u kasnoj fazi nastanka plaka, sazrijevanjem biofilma. Ove bakterije nađene su kako kolaju krvožilnim sustavom, kao i njihovi produkti metabolizma (lipopolisaharidi). Na taj način parodontopatogeni mogu negativno utjecati na bilo koji dio organizma, izazivajući sistemski odgovor u obliku upale. Parodontitis, stoga, može uzrokovati povećanu proizvodnju upalnih markera, kao što su interleukin 1 (IL-1), IL-6, *tumor necrosis factor* (TNF-a), prostaglandin E2 i tromboksan B2, koji cirkuliraju krvlju i dovode do upale u tijelu. Na sličan način, smatra se, utječe i na reproduktivni sustav. Povećanje upalnih parametara može utjecati na plodnost na dva načina: sprječavanjem ovulacije i sprječavanjem implementacije embrija. Parodontni patogeni negativno utječu jer njihovi produkti metabolizma mogu cirkulirati tijelom i tako prijeći barijeru placente te toksično djelovati na fetus. Ovo dovodi do prijevremenog porođaja, niske porođajne težine, ali i do moguće prolongirane neplodnosti (17). U daljnjem će tekstu biti kratko opisana neka istraživanja koja se tiču plodnosti i parodontitisa.

Aggregatibacter actinomycetemcomitans oralni je gram-negativni komezal koji je također i oportunistički patogen, pretežno vezan uz lokalizirani juvenilni parodontitis, iz kojeg je izoliran u čak 90% slučajeva ove bolesti. Izoliran je i iz kroničnog oblika parodontitisa koji zahvaća pretežno odraslu populaciju u 30 – 50% slučajeva. Ovaj mikroorganizam proizvodi mnogo faktora i mehanizama virulencije koji mu omogućuju laku kolonizaciju cijele usne šupljine, invaziju parodontnih tkiva, destrukciju i interferenciju s obnavljanjem tih istih tkiva. Također djeluje na imunološki sustav domaćina onemogućujući imunološkom sustavu adekvatnu obranu. Poznato je pet serotipova od kojih su serotipovi a, b i c najzastupljeniji u usnoj šupljini. Serotip b posebno je povezan s juvenilnim rapidnim parodontitisom, dok je serotip c prisutan kod zdravih pojedinaca. Faktori virulencije koje posjeduje ova bakterija

moduliraju imunološki sustav najčešće proizvodnjom leukotoksina koji selektivno djeluje na leukocite. Smatra se da leukotoksin djeluje tako da uzrokuje apoptozu stanica izazivanjem poremećaja na mitohondrijskoj razini. Druga teorija predlaže hipotezu da A.a. stvara super antigene koji se vežu na receptore stanica limfocita T uzrokujući potom njihovu apoptozu. Bez obzira na mehanizam djelovanja leukotoksina, poprilično je jasno da djeluje imunosuprimirajuće. Ostali faktori virulencije pospješuju destrukciju parodontnih tkiva. Najpoznatiji su od njih lipopolisaharidi (LPS) koji su *in vivo* i *in vitro* pokazali stimulaciju gubitka kosti. Također, bakterija izlučuje kaperonin 60, protein koji djeluje kao faktor rasta za osteoklaste na taj način djelujući slično kao i LPS, razarajući kost. Nije sasvim razjašnjen način na koji A.a. djeluje ne samo lokalno, na parodontna tkiva, već i na sistemsko zdravlje (13).

Porphyromonas gingivalis jest gram-negativna anaerobna bakterija, jedna od najčešće povezanih s kroničnim parodontitisom. Izolirana je iz subgingivnog plaka pacijenata koji boluju od kroničnog parodontitisa u čak 85,75% slučajeva. *P. gingivalis* djeluje sam ili u kombinaciji s ostalim parodontopatogenima. Kao i ostali patogeni, stvara faktore virulencije koji omogućuju ovoj bakteriji da prodre u gingivu i direktno ili indirektno uzrokuje upalu. Enzimi, kao što je hijaluronidaza, smanjuju broj fagocita i inhibiraju kemotaksiju. Lipopolisaharidi, već spomenuti kod A.a., uzrokuju resorpciju kosti na isti način. Sama građa bakterije izuzetno je važan faktor virulencije. Fimbrije koje se nalaze na kapsuli bakterije pomažu P.g. da se veže na domaćina i potiču adheziju bakterije na domaćina, a tako djeluju i proteini koji se nalaze na vanjskoj površini kapsule.

P.g. se smatra glavnim krivcem za probleme vezane uz neplodnost. Najnovije istraživanje, provedeno 2017. godine u Helsinkiju, daje naslutiti da je upravo *P. gingivalis* od svih parodontopatogena najvirulentniji za reproduktivni sustav. Ovo je prvo istraživanje koje koristi mikrobiološke i serološke metode za dokazivanje utjecaja parodontnih mikroorganizama na začeće. U istraživanju sudjeluje 256 bjelkinja koje nisu trudne, imaju redoviti menstrualni ciklus i prekinule su bilo kakav način kontracepcije kako bi ostale trudne. Izvedeni su klinički oralni i ginekološki pregledi. Oralni pregled uključivao je traženje karijesnih lezija i parodontitisa (dubina sondiranja, klinički gubitak pričvrska (CAL), gingivalni indeks i BOP indeks). Ginekološki pregled uključivao je, osim pregleda, i uzimanje brisa kako bi se detektirala moguća bakterijska vaginoza (BV). Uzeti su uzorci sline i seruma te se započelo s pretragama ovih uzoraka. Uzorci sline ispitivani su PCR metodom, a tražila su se dva parodontna patogena: *P. gingivalis* i *A. actinomycetemcomitans*. U serumu i slini

traženi su imunoglobulini G (IgG) i IgA protutijela protiv ovih bakterija metodom ELISA. Zadatak ispitanica bio je zatrudnjeti tijekom 12 mjeseci od početka istraživanja. Prvi rezultat istraživanja pokazuje da su žene koje nisu zatrudnjele starije, dulje su pušile i imale su veću koncentraciju C-reaktivnog proteina od onih žena koje su zatrudnjele. Mjerenja protutijela u slini i serumu pokazuju da prisutnost protutijela na bakterije ima pozitivnu povezanost s kliničkim gubitkom pričvrska ali ne i s prisutnosti samih bakterija u usnoj šupljini. Najveće otkriće istraživanja svakako je činjenica da je *P. gingivalis* značajno češće otkriven u slini onih žena koje nisu zatrudnjele nego onih koje jesu. Srednja razina serumskog IgA i IgG protiv P.g. bila je viša kod ne-trudnica nego kod žena koje su uspjele zatrudnjeti. Ova saznanja neovisna su o dobi, trenutnom pušenju, socioekonomskom statusu, bakterijskoj vaginozi, prijašnjim trudnoćama i kliničkom gubitku pričvrska. Čini se da veliku ulogu ima prisutnost antitijela protiv *P. gingivalisa* u slini, dok serumske razine antitijela protiv P.g. i A.a. nisu pokazale važnost, kao ni razine antitijela protiv A.a. u slini. Postavlja se pitanje zašto je razina antitijela u slini pokazala povezanost s neplodnošću, a razina serumskih antitijela nije. Objašnjenje se nastoji pronaći u mogućnosti da se antitijela u slini razviju prije onih u serumu, odnosno prije bilo kakvih kliničkih znakova parodontitisa, kakva je bila situacija s većinom ispitanica (većina nije imala kliničke znakove parodontitisa). S druge strane, žene sa znakovima parodontitisa i povećanim razinama IgA u serumu protiv P.g. imale su povećan rizik od neostvarivanja trudnoće. Znanstvenici sugeriraju da kvaliteta i kvantiteta odgovora domaćina na bakterije više utječe na utjecaj tih bakterija na sistemsko zdravlje nego sama klinička slika koju nose sa sobom, odnosno klinički vidljiv parodontitis. Nameće se pitanje zašto *P. gingivalis* pokazuje takve značajke, a *A. actinomycetemcomitans* ne. Smatra se da je razlog tome razlika u specifičnim faktorima virulencije, kao što su LPS, fimbrije, proteinaze, adhezini. Tako, primjerice, LPS može varirati između gram-negativnih vrsta, ovisno o njegovoj strukturi, koje, naravno, djeluju različitim intenzitetom na zdravlje. *P. gingivalis* stvara za svoju vrstu specifične faktore virulencije, kao što su gingipaini i cistein proteinaze, koji mogu imati imunomodulatorni učinak tako pomažući bakteriji da manipulira reakcijom domaćina. *P. gingivalis* očito ima specifične virulentne faktore koji ne pokazuju nikakvu razliku u kliničkoj prezentaciji bolesti naspram faktora virulencije ostalih parodontopatogena (14).

3. NEPLODNOST

3.1. Pojmovi plodnosti

Plodnost ljudi manja je nego drugih vrsta, a također je u stalnom, ali blagom opadanju, posebno u razvijenim zemljama. Plodnost je sposobnost živog organizma da stvara potomstvo, odnosno osobina bića da proizvodi gamete (rasplodne stanice) sposobne za oplodnju. Unutar pojma plodnost možemo razlučiti dva nova pojma – fekunditet i fertilnost.

Fekunditet se opisuje kao kapacitet parova da ostvare trudnoću i djecu. Izražava se u jedinici vremena, najčešće mjesecu, koji predstavlja jedan ciklus. Fekunditet je najviši između 20. i 30. godine, a tada iznosi svega 20 – 30%. Fekunditet ovisi o mnogo faktora, neki su od njih oogeneza, spermatogeneza, transport gameta, oplodnja, implantacija, normalan razvoj zametka i fetusa. Ovi faktori uglavnom su genetski predisponirani, ali, naravno, učinci okoliša imaju svoju ulogu.

Fertilnost je drugi pojam vezan uz plodnost, a odnosi se prosječan broj živorođene djece na 1000 žena koje rode u svojoj reprodukcijskoj dobi (15 – 45 g.). U Hrvatskoj je fertilnost oko 1,38 u posljednjih nekoliko godina, dok je u zemljama zapada između 1,3 i 2. Fekunditet se od fertilnosti razlikuje po tome što je fertilitet stvaran broj rođene djece, a fekunditet potencijalna fiziološka plodnost. Fertilnost je, stoga, redovito niža. Fertilnost također ovisi o mnogim faktorima, a to su biološki (dob, udio žena sposobnih za rađanje, sterilitet…), socioekonomski (tradicija, religija, obrazovanje, kontrola rađanja, stupanj urbanizacije…), ali i psihološki (želja za reprodukcijom, spremnost na obavezu). Istraživanja o fertilitetu pokazuju da privredno neaktivno žensko stanovništvo ima više djece od aktivnog te da je više djece u obiteljima nižeg socioekonomskog statusa. Fertilitet je također manji u urbanim sredinama i pada s vremenom, dok u ruralnim sredinama raste (15).

3.2. Neplodnost

Neplodnost je bolest koju karakterizira nemogućnost ostvarivanja trudnoće. Prema WHO-u (Svjetska zdravstvena organizacija), definira se kao nemogućnost postizanja trudnoće tijekom 12 mjeseci redovitog i nezaštićenog spolnog odnosa. Kod nas se pojam neplodnosti podudara s pojmom steriliteta, dok je u anglosaksonskoj literaturi sterilitet apsolutna nemogućnost ostvarivanja potomstva. Neplodnost pripada primarnom sterilitetu, dok u sekundarni sterilitet ubrajamo nemogućnost postizanja trudnoće nakon barem jedne prethodne trudnoće (16). Subfertilitet ili umanjena plodnost podrazumijeva stanje u reprodukcijskome nastojanju para kod kojega trudnoća nastupa u pravilu nakon duljeg vremena nego kod normalno plodnog

para. Istraživanja pokazuju da će 80% parova postići trudnoću u prvoj godini pokušavanja. Od preostalih 20%, dio njih (između 6 i 7%) ostvarit će spontanu trudnoću u drugoj godini pokušavanja, a ostatak neće moći bez medicinske pomoći (15). Procjenjuje se da je učestalost neplodnosti u blagom porastu. Neplodnost je veliki javnozdravstveni problem jer je neplodno 15 – 17% parova. Trećina otpada na probleme kod muškaraca, trećina na žene, dok je trećina nepoznatog uzroka (idiopatska neplodnost). Reprodukcijsko zdravlje čovjeka narušavaju mnogi čimbenici, a ističu se: odgađanje rađanja, pušenje, debljina, abnormalnosti maternice, spolno prenosive bolesti, upale u području zdjelice, endometrioza i adenomioza, ginekološke operacije, tubarna trudnoća, miomi, okolina i nutritivni poremećaji te posljedice namjernih pobačaja. Kod žena se neplodnost dijelom temelji na kroničnom izostanku ovulacije, odnosno ne dolazi do oslobađanja ženske gamete – jajne stanice. Mnogi faktori koji uzrokuju neplodnost, kao što su debljina, pušenje, dob ili upale u organizmu, slični su faktorima za razvoj parodontne bolesti, odnosno faktori se podudaraju (15).

Plodnost žene smanjuje se starenjem. Posljedica je to fiziologije gametogeneze jer se djevojčice rađaju s konačnim brojem jajnih stanica. Od otprilike sredine intrauterinog razvoja ženske djece počinje propadanje folikula i oocita. Prije same menarhe broj ženskih spolnih stanica prosječno je oko 300 tisuća, dok u 35. godini žene taj broj pada na 25 000. S brojem se smanjuje i kvaliteta stanica pa je tako u tridesetim godinama ženina života kromosomski abnormalno već oko 50% oocita, a taj se broj penje na 90% u četrdesetima (15).

Debljina također ima negativan utjecaj na plodnost žene. Centralna debljina umanjuje plodnost žene više od starenja. Kod pretilih žena visok je stupanj anovulacija, odnosno produžena je stimulacija ovulacije. Rizik od spontanog pobačaja dvaput je veći nego kod žena normalne debljine, a posljedice debljine očituju se i u subfertilnosti. Slične rezultate pokazuje i *in vitro* oplodnja koja je za četvrtinu slabija kod pretilih. Adipociti, stanice masnog tkiva, sudjeluju u brojnim procesima u reproduktivnim organima. Izravno utječu na funkciju jajnika i folikulogenezu moduliranjem funkcije inzulinu sličnog faktora rasta koji kontrolira te procese. Također, dolazi do povišenja ili disbalansa luteinizirajućeg hormona (LH), androgena, citokina i renin-angiotenzin sustava. Negativne aktivnosti adipocita najizraženije su kod centralne debljine. Sindrom policističnih jajnika povezuje se s debljinom koja potiče i pojačava simptome, a u kombinaciji još su i veći izgledi za probleme u trudnoći (15).

Pušenje duhana, u usporedbi s osobama koje ga ne konzumiraju, povećava rizik od neplodnosti do čak 60%. Brojna istraživanja ukazuju na štetan utjecaj pušenja na plodnost.

Uspjeh *in* vitro oplodnje para koji puši manji je za 50%, a učestalost spontanih pobačaja višestruko je veća. Također, dvostruko je veći rizik za abnormalnosti posteljice, kongenitalne anomalije i perinatalni mortalitet. Utvrđeno je i kako žene koje su izložene pasivnom pušenju imaju do 18% veći rizik za probleme s plodnošću, kao i za raniji početak menopauze. Ne zna se točan mehanizam djelovanja duhanskog dima na reproduktivni sustav, ali se smatra da svakako ima utjecaj na hormone (17).

3.3. Bolesti reproduktivnog sustava i neplodnost

Neke bolesti, kao što su endometrioza, infekcije, sindrom policističnih jajnika, imaju višestruke štetne učinke na plodnost.

Endometrioza je poremećaj kod kojeg endometrij, koji normalno oblaže unutrašnjost maternice, oblaže i druge organe u trbušnoj šupljini. Ovaj ektopični endometrij najčešće se nalazi u zdjelici, jajnicima ili crijevima, ali može se naći i u drugim dijelovima tijela iznimno rijetko. Najprihvaćenija je teorija nastanka implantacijska teorija koja bolest tumači retrogradnim refluksom krvi i endometriotskih čestica tijekom menstruacije u trbušnu šupljinu. Refluks menstruacijske krvi primijećen je laparoskopski kod više od 90% žena (19). Procjenjuje se da od ove bolesti boluje 3 – 10% reproduktivno sposobnih žena, a poremećaj je prisutan kod 25 – 35% neplodnih žena. Bolan je poremećaj pri kojem dijagnoza neplodnosti nije rijetkost. Ipak, većina žena s blagim oblicima endometrioze može spontano začeti. Simptomi koji se javljaju jesu bolne menstruacije, bol tijekom odnosa ili nakon njega, bol tijekom stolice ili mokrenja, krvarenje, neplodnost. Laparoskopski se vizualiziraju endometriotske lezije, a ako je potrebno, može se učiniti biopsija. Poremećeni su anatomski odnosi, stvaraju se priraslice te postoji utjecaj na funkciju jajovoda i implantaciju. Upalni čimbenici i citokini prisutni su u peritonejskoj tekućini žena s endometriozom. Njihova prisutnost umanjuje plodnost utjecajem na aktivnost cilijarnog epitela jajovoda, inhibiranjem transporta oplođene jajne stanice jajovodom i oplodnje (18). Liječenje može biti medikamentozno, kirurško ili kombinirano.

Povezanost endometrioze i parodontitisa može se promatrati s aspekta slične etiopatogeneze između ove dvije bolesti. Nedavno je provedeno istraživanje kojemu je cilj bio istražiti ovu povezanost. U istraživanju je sudjelovalo 25 žena s endometriozom i 25 žena bez endometrioze. Ispitanice kontrolne skupine podudarale su se po dobi i socioekonomskom statusu sa skupinom žena koje boluju od endometrioze. Trudnice, pušačice, konzumentice antibiotika u posljednja tri mjeseca, žene koje su u posljednjih šest mjeseci bile na inicijalnoj

terapiji parodontitisa te žene s manje od 20 zubi nisu sudjelovale u ispitivanju. Endometrioza je dijagnosticirana laparoskopski. Parodontitis je dijagnosticiran ako je plak indeks bio 1 ili veći, gingivalni indeks veći od 1,1, dubina sondiranja 4 ili veća te gubitak pričvrska 3 ili veći od 3. Jačina parodontitisa među njima određivana je s obzirom na jačinu gubitka pričvrska. U obje skupine zabilježeni su podjednaki rezultati plak indeksa, dubine džepova i gubitka pričvrska. Gingivalni je indeks, s druge strane, bio znatno viši kod pacijentica koje boluju od endometrioze. Kada je u obzir uzeta jačina parodontitisa, rezultati su pokazali da je umjereni i uznapredovali parodontitis češći kod oboljelih od endometrioze. Skupina znanstvenika koja provodi istraživanje iznosi hipotezu da oksidativni stres, koji u ovom slučaju potječe od parodontitisa, može povećati stres za nastanak endometrioze, kao i disregulacija u imunosnom sustavu koju također izaziva parodontitis. Rezultati su pokazali poveznicu između parodontitisa i endometrioze, ali potrebni su i daljnja ispitivanja i dokazi da bi se to sa sigurnošću moglo tvrditi (20).

Sindrom policističnih jajnika (PCOS) čest je poremećaj kod žena, a smatra se najčešćom endokrinopatijom. Uzrok mu je nepoznat, ali se smatra da geni i faktori okoliša imaju odlučujuću ulogu. Otprilike 6 – 10% žena fertilne dobi prema europskim kriterijima ima PCOS, a najveći dio pripada adolescenticama (21). To je kronično stanje, čija je pravovremena dijagnoza izuzetno važna. Žene s PCOS-om imaju veći rizik od nastanka hipertenzije, debljine, dijabetesa tipa II i inzulinske rezistencije, odnosno metaboličkog sindroma. Dijagnoza se postavlja na temelju biokemijskih, kliničkih i ultrazvučnih nalaza. Najčešće se kod pacijentica zamjećuje poremećaj menstruacijskog ciklusa, što dovodi do poremećaja ovulacije. Žene s ovim simptomom imaju manje od 6 do 8 menstruacija godišnje (oligomenoreja), odnosno ponekad je to i produženi izostanak menstruacije (amenoreja). Hiperandrogenizam je također čest poremećaj koji podrazumijeva povišenu razinu muških spolnih hormona. Ovaj poremećaj vodi do hirzutizma, pojačane dlakavosti na mjestima tipičnim za muškarce (lice, prsa). Klinički se višak muških spolnih hormona može vidjeti i u obliku akni, uglavnom kod mladih žena, ili u obliku alopecije tipične za muškarce, pretežno kod starijih žena. Hiperandrogenizam se dijagnosticira laboratorijskim pretragama krvi u kojoj se mjeri razina muških spolnih hormona. U krvi se analizira i razina LH-a, estrogena, progesterona i inzulina. Danas je zlatni standard pri dijagnozi PCOS-a ultrazvukom dokazani policistični jajnici. Vidljivo je 8 do 10 (ili više) cisti promjera 2 – 9 mm ili je volumen jajnika veći od 10 ml (2 – 3 puta veći nego normalno) (21). Pri tome može biti zahvaćen samo jedan jajnik ili oba, u svakom slučaju, dijagnoza je jednaka. Rizici su brojni uz ovu bolest. Povezuje

se s neplodnošću koja nastaje zbog neredovitih ovulacija, spontanim pobačajima, gestacijskim dijabetesom, preeklampsijom. Također je zabilježena učestalija pojava raka endometrija zbog neredovitih menstruacija i manjka estrogena. Bolesnice češće obolijevaju od srčanih bolesti i apneje. Liječenje se provodi posebno za svaku pacijenticu kako bi se posljedice bolesti i rizici koje nosi sveli na najmanju moguću mjeru. Svakako se pacijentici prvo predlaže zdrav način života i dijeta. Gubitkom tjelesne težine povećava se učestalost spontanih ovulacija i normaliziraju se menstruacije. Akne i hirzutizam uspješno se svladavaju korištenjem oralne hormonske kontracepcije antiandrogenim gestagenom. Regulacija je menstruacijskog ciklusa važna, a u tu se svrhu koristi niskodozažna oralna hormonska kontracepcija. Neplodnost kod pacijentica s PCOS-om uzrokovana je izostankom ovulacija, a posebno je prisutna kod žena čije su razine LH-a povišene. Od ostalih posljedica povišenog LH-a spominju se subfertilnost i rani spontani pobačaji. Ovulacije se u početku nastoje vratiti gubitkom kilograma. Ako to ne uspije ili pacijentica nije pretila, odlučuje se za lijekovima induciranu ovulaciju koja se provodi pod nadzorom u ustanovama specijaliziranim za ovaj postupak. U krajnjem slučaju indicirano je kirurško liječenje klinastom resekcijom ili elektrokauterizacijom jajnika (21,22).

PCOS možemo povezati s parodontitisom. Objavljena je studija koja istražuje učestalost pojavljivanja PCOS-a kod žena oboljelih od kroničnog parodontitisa. Prijašnje studije pokazale su poveznicu između gingivitisa i PCOS-a, odnosno kod tih je pacijentica veća prevalencija upale gingive. Iz ove poveznice pokušalo se utvrditi postoji li takva poveznica između parodontitisa i PCOS-a, a glavni je pokretač činjenica da su obje bolesti hormonalno izazvane. Istraživanje je provedeno na Tajvanđankama u razdoblju od 2001. do 2012. godine. U istraživanju je sudjelovalo 24 410 žena s kroničnim parodontitisom te je isto toliko žena, koje su bile iste dobi, izabrano iz populacije kao kontrolna skupina. Tijekom razdoblja istraživanja utvrđen je rizik za nastanak PCOS-a kod žena po dobi i komorbiditetima. Rezultati su pokazali pojavu PCOS-a kod 441 pacijentice koja boluje od parodontitisa te kod 304 pacijentica koje ne boluju od parodontitisa. Ova studija zaključuje da je rizik za nastanak PCOS-a značajno veći ako žena već boluje od kroničnog parodontitisa (23).

Detaljnije istraživanje provode Akcali i sur. 2014. godine, a nastoje povezati PCOS s oralnom mikrobiotom i odgovorom sistemnih protutijela na mikroorganizme. Cilj studije bio je istražiti i dokazati hipotezu da su razine parodontnih patogena u slini povišene kod žena koje boluju od PCOS-a, kao i razina protutijela protiv tih bakterija u serumu u usporedbi sa sistemski zdravim ženama. U studiji sudjeluje 125 žena raspoređenih u četiri skupine. Prvu skupinu čini 45 žena sa sindromom policističnih jajnika i zdravim parodontom, drugu 35 žena s

PCOS-om i gingivitisom, treću 25 sistemski zdravih žena bez problema s parodontom i četvrtu skupinu čini 20 sistemski zdravih žena s gingivitisom. Salivarne razine sedam parodontnih patogena (*Porphyromonas gingivalis, Treponema denticola, Tannerella forsythia, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Prevotella intermedia, Fusobacterium nucleatum, Streptococcus oralis)* analizirane su qPCR (kvantitativna lančana reakcija polimeraze) metodom u stvarnom vremenu, a razine serumskih antitijela ELISA metodom. Kod žena koje boluju od PCOS-a rezultati pokazuju višu razinu *P. gingivalis, F. nucleatum, S. oralis* i *T. forsythia* u slini nego kod sistemski zdravih žena, pogotovo ako boluju i od gingivitisa. Razine *A. actinomycetemcomitans* i *T. denticola* bile su podjednake kod svih ispitivanih skupina. Razina antitijela u krvi kod žena s PCOS-om bila je viša za *P. gingivalis, P. intermedia* i *S. oralis*, ali samo u slučaju prisutnosti gingivitisa. Upala gingive povezana je s većom razinom ispitivanih patogena, pogotovo kod žena koje boluju od PCOS-a. *P. gingivalis* i *F. nucleatum* pokazali su pozitivnu prisutnost antitijela u serumu ako su bili prisutni i u slini. Studija zaključuje da PCOS, kao hormonski izazvano sistemsko stanje, može utjecati na kvantitativni sastav oralne mikrobiote, kao i na razine serumskih antitijela na selektivne članove parodontopatogena, što u konačnici dovodi do upale u parodontu na još nerazjašnjeni način. Svakako veću pažnju treba usmjeriti na *Porphyromonas gingivalis* koji se pokazao kao posebno istaknuti član parodontopatogenih bakterija koje se povezuju s PCOS-om (24).

Među vodećim uzrocima neplodnosti danas su ipak **infekcije**. Spolni sustav najčešće zahvaćaju infekcije uzrokovane spolno prenosivim bolestima, ali ne smiju se zanemariti ni one koje se prenose drugim načinima. Uzročnici su virusi, bakterije i paraziti. Od bakterija tu su najčešće *Chlamyidia trachomatis,* beta hemolitički streptokok grupe B, urogenitalne mikoplazme, *Gardnerella vaginalis*. Danas su mnogo rjeđe, ali i dalje prisutne *Treponema pallidum* i *Naisseria gonorrhoeae*. Od virusa je daleko najrasprostranjeniji HPV koji se najviše veže uz neplodnost. Od parazita koji uzrokuju neplodnost tu je *Trichomonas vaginalis*. Infekcije koje nastaju ovim uzročnicima najčešće imaju vrlo sličnu kliničku sliku. Infekcija može zahvatiti bilo koji dio ženskog reproduktivnog trakta. Na taj način nastaje upala rodnice (vaginitis), stidnice (vulvitis), vrata maternice (cervicitis), sluznice maternice (endometritis) te jajovoda i jajnika (salpingitis i adneksitis). Uzročnik, koji najčešće ulazi kroz vaginu, može se proširiti na maternicu pa na jajovode i jajnike. Tako nastaje **zdjelična upalna bolest (PID).** Od ove bolesti oboli čak 12% djevojaka adolescentne dobi, a najčešći su uzročnici gonoreja i klamidija (25). Najveća je posljedica ove bolesti neplodnost jer se dosta

često dijagnosticira kasno, kada žena već neko vrijeme pokušava zatrudnjeti. Razlog je kasnog otkrivanja nepostojanje znakova i simptoma u ranijim fazama bolesti, a ako i postoje, nisu specifični pa su često zanemareni. Uzrok je neplodnosti stvaranje ožiljaka i posljedično začepljenje jajovoda koje nastaje kasnom dijagnozom i neliječenjem ove bolesti. Simptomi, koji se ipak mogu javiti, jesu: bol u donjem abdomenu i zdjelici, obilni vaginalni iscjedak neugodnog mirisa, abnormalno krvarenje maternice između ciklusa, bol ili krvarenje tijekom odnosa, vrućica, peckanje i bol tijekom mokrenja. Komplikacije, osim već spomenute neplodnosti, mogu rezultirati ektopičnom trudnoćom, odnosno dolazi do implantiranja oplođene jajne stanice unutar jajovoda jer ožiljkasto tkivo jajovoda sprječava putovanje oplođene jajne stanice do sluznice maternice. Ovo je stanje opasno po život, hitno je stanje zbog rizika od iskrvarenja. Kronična bol zdjelice, još jedna posljedica PID-a, može trajati mjesecima ili godinama. Apsces jajnika i jajovoda nastaje nakupljanjem gnoja, a također je po život opasna situacija koja u konačnici dovodi do sepse (25,26).

3.4. Dijagnoza i liječenje neplodnosti

Dijagnoza neplodnosti postavlja se na temelju rezultata raznih testova. Prvi su korak u dijagnozi iscrpna anamneza i kompletan ginekološki pregled koji podrazumijeva klinički pregled inspekcijom i palpacijom, a zatim se brisom uzima uzorak sa sluznice vrata maternice i šalje na analizu. Specifični testovi poželjni su radi lakše i brže dijagnoze. Test ovulacije izvodi se vađenjem krvi pacijentici i testiranjem razina hormona da bi se utvrdilo ovulira li. Histerosalpingografija procjenjuje stanje maternice i jajovoda. Izvodi se tako da se aplicira jodno kontrastno sredstvo u maternicu te se RTG snimkom odredi postoji li začepljenje, suženje ili pak perforacija u području jajovoda. Pouzdanost je postupka svega 65% te ne može biti jedina dijagnostička metoda. Testiranje rezervi ovarija pomaže odrediti količinu ženskih spolnih stanica sposobnih za oplodnju. Najčešće se izvodi hormonskim testiranjem na početku menstrualnog ciklusa. Također je neophodno testirati razine hormona zaslužnih za ovulaciju, kao i hormona hipofize koji su odgovorni za kontroliranje reproduktivnog sustava. Na ultrazvuku zdjelice možemo tražiti patologiju maternice i jajnika, a pomoći će nam i sonohisterogram koji detaljnije prikazuje unutrašnjost maternice koju nije moguće vidjeti regularnim ultrazvukom. Ovim je metodama moguće otkriti uzrok neplodnosti, a dodatne metode, kao što su histeroskopija ili laparoskopija koriste se samo u iznimnim situacijama. Histeroskopija omogućava uvid u grlo i tijelo maternice, a koristi se kao nadopuna histerosalpingografiji. Laparoskopija je najsloženiji zahvat koji se provodi u općoj anesteziji.

Daje najviše informacija o uzroku neplodnosti, a jedini je nedostatak nemogućnost uvida u stanje lumena i sluznice jajovoda (16,27).

Liječenje neplodnosti nije jednostavno, zahtijeva financijsku podršku, psihičku pripremu i spremnost na nepredvidive situacije, a nerijetko i jako dugo traje. Potrebno je započeti što prije jer plodnost opada s dobi. Liječenje ovisi o uzroku neplodnosti, dobi, duljini bolesti te o osobnim preferencama (želja za potomstvom). Uglavnom je potrebna jedna ili dvije terapije kako bi se stanje poboljšalo, dok je nekim ženama potrebno čak i nekoliko vrsta terapije kako bi vidjele rezultate. Za početak ženama se savjetuje promjena stila života. Svakako je potrebno prestati s pušenjem, smršavjeti ako se radi o pretiloj ženi i izbjegavati stresne situacije. Preporučuje se pažljivo izračunavanje plodnih dana i održavanje odnosa u tom razdoblju menstrualnog ciklusa. Ako sve to zakaže, počinje se s medikamentoznom terapijom. Veliki postotak neplodnosti uzrokovan je neredovitim ili nepostojećim ovulacijama pa se nastoji upravo to stimulirati. Tri su temeljna pristupa u indukciji ovulacije. Prvi je otklanjanje disfunkcija unutar reprodukcijske osovine (hipotalamus-hipofiza-ovarij). Na taj način potiče se pojačan i sukladan rad tih razina koji dovodi do jednostruke ili višestruke ovulacije. Drugi pristup otklanja disfunkcije izvan reprodukcijske osovine (štitnjača, gušterača, nadbubrežna žlijezda), a to dovodi do uredne funkcije inače zdrave osovine, čime se postiže jednostruka ovulacija. Treći je pristup namjerna indukcija višestruke ovulacije, a cilj joj je što veća mogućnost zanošenja tijekom jednog ciklusa (16). U te svrhe ženi se propisuju lijekovi za stimulaciju ovulacije, kao što je klomifen citrat, sam ili u kombinaciji s folikulostimulirajućim hormonom ili humanim gonadotropinom. Ako je uzrok neplodnosti patološko zbivanje u maternici, svakako se preporučuje kirurško odstranjenje, laparoskopski ili klasičnim operativnim putem. Na taj se način liječe endometrioza, razni polipi, miomi ili ožiljkasto tkivo.

Postoje i metode kojima direktno upravljamo oplodnjom, pod utjecajem su naše kontrole. To su ART metode (*Assisted reproductive technology*). Ovdje pripada *in vitro* oplodnja (IVF), koja se može kombinirati s intracitoplazmatskom injekcijom spermija tako da se izvede mikroinjekcija spermija u jajnu stanicu, korištenjem donora spermija ili jajašca, asistiranim umetanjem oplođene jajne stanice u jajovod ili se pak u uterus žene donora implantira oplođena jajna stanica (*gestational carrier*). Intrauterina inseminacija metoda je koja zdrave spermije stavlja direktno u maternicu u vrijeme najveće plodnosti žene ili se koristi u kombinaciji s lijekovima za stimuliranje ovulacije. Na sličan način izvodi se intratubarna inseminacija: u jajovod se unese sjeme supruga (16).

IVF metoda temeljna je metoda potpomognute oplodnje i reprodukcije kod čovjeka. Osnovni su koraci ove metode: obrada i priprema pacijenata, indukcija ovulacije, kontrola rasta folikula, aspiracija zrelih jajnih stanica, priprema jajnih stanica i sjemena u laboratoriju te oplodnja i kontrola zametaka, prijenos zametaka, kontrola žutog tijela. Sam proces inseminacije najvažniji je korak IVF-a. Vrijeme je bitan faktor, a određuje se prema zrelosti oocite – što je oocita zrelija, potrebno ju je prije inseminirati. Nakon ovog postupka oplođena jajna stanica stavlja se u inkubator na 37 Celzijevih stupnjeva 16 do 20 sati. Samo one oocite koje su započele proces brazdanja bit će prenesene u maternicu. Slijedi faza žutoga tijela. Uloga je žutog tijela proizvodnja hormona koji pripremaju endometrij za implantaciju. Uloga žutog tijela u pravilu je nedostatna pa se nastoji pripomoći davanjem progesterona na usta, vaginalno ili injekcijama. Moguće je dati i hCG (humani korionski gonadotropin) koji potiče žuto tijelo na veću proizvodnju progesterona. U trudnoćama koje su rezultat ovih postupaka postoji povećan rizik od spontanih pobačaja i kasnijih patoloških trudnoća. Učestalost kromosomskih anomalija i kongenitalnih malformacija nije veća nego u normalnoj populaciji (16,27).

Mnogi lijekovi koji se koriste u liječenju neplodnosti mogu utjecati na zdravlje gingive. Lijekovi koji stimuliraju ovulaciju, koji su prvi korak u medicinskom uklanjanju neplodnosti, uglavnom su hormoni koji kao signalne molekule putuju krvožilnim sustavom te dolaze na mjesto djelovanja gdje reguliraju različite funkcije. Njihovo djelovanje nije limitirano samo na te određene organe, stoga mogu utjecati i na druga tkiva, u drugim dijelovima tijela. Hormoni posebno imaju tendenciju djelovati na sluznicu usne šupljine, točnije gingivu, koja pod utjecajem hormona može zadobiti upalne promjene. O ovoj neželjenoj pojavi provedena su istraživanja koja ju nastoje svesti na minimum. Ovdje pripadaju lijekovi kao što je klomifen citrat (CC), sam ili u kombinaciji s folikulostimulirajućim hormonom (FSH) ili humanim menopauzalnim gonadotropinom (HMG). Klomifen citrat djeluje tako da se kompetitivno natječe za mjesta na receptorima za vezanje estrogena u ciljnim tkivima. Manjak estrogena na veznim mjestima uzrokuje povišenje serumskih razina gonadotropnih hormona hipofize, FSH-a i LH-a. Ovi hormoni potiču rast folikula i ovulaciju. Istražene su nuspojave među kojima su višestruke ovulacije koje dovode do rađanja više djece unutar jedne trudnoće, sindrom hiperstimulacije ovarija, vazomotorni valovi vrućine te progresija parodontne bolesti (28).

Haytac i sur. 2004. godine provode istraživanje utjecaja CC-a, CC-FSH-a i CC-HMG-a na gingivu. U istraživanju sudjeluje 18 žena koje koriste CC tijekom tri menstruacijska ciklusa ili

manje, 16 žena koje koriste CC tijekom više od tri mjeseca, 21 žena koja koristi CC-FSH te 24 žene na terapiji CC-GMH-om koje su bile na najmanje četiri tretmana CC-om prethodne godine. Ispitanicama su klinički izmjereni plak indeks, gingivalni indeks i BOP indeks. Rezultati su uspoređeni s kontrolnom skupinom od 20 žena koja je po dobi, stupnju edukacije i oralnim navikama odgovarala ispitivanoj skupini uz uvjet da nikad nisu koristile lijekove za stimulaciju ovulacije. Rezultati pokazuju, unatoč sličnom plak indeksu, veći stupanj upale i krvarenja u ispitivanim skupinama (CC, CC-FSH, CC-GMH) koje su koristile lijekove dulje od tri mjeseca od kontrolne skupine i ispitivane skupine koje je koristila CC tri mjeseca ili kraće. Zaključno, lijekovi za stimulaciju ovulacije potiču upalu gingive i krvarenje, a veliku ulogu ima i trajanje terapije jer se s trajanjem pogoršavaju simptomi upale (29).

Novija studija koja istražuje utjecaj lijekova za stimulaciju ovulacije na gingivu provedena je 2013. Ovo randomizirano kliničko ispitivanje obuhvaćalo je tri grupe: 26 žena koje koriste CC tri menstrualna ciklusa, 26 žena koje koriste CC više od tri menstrualna ciklusa te 26 žena koje koriste Letrozol, lijek koji smanjuje produkciju estrogena. Plak indeks, gingivalni indeks i *sulcus bleeding index* izmjereni su prije bilo kakve parodontne terapije te ponovo izmjereni mjesec dana nakon profilaktičkog čišćenja. Rezultati kliničkog ispitivanja uspoređeni su s kontrolnom skupinom koja se po dobi, edukaciji i oralnim navikama podudarala s ispitivanom skupinom. Sve ispitivane skupine imale su viši stupanj upale i viši plak indeks od kontrolne skupine. Nakon profilakse smanjuje se stupanj upale, ali i dalje perzistira u odnosu na kontrolnu skupinu (28).

Godine 2013. provedeno je istraživanje koje nastoji pronaći poveznicu između *in vitro* fertilizacije i upale gingive, odnosno saznati postoji li utjecaj IVF-a na stanje parodonta, ali i postoji li utjecaj stanja parodonta na ishod terapijom IVF-om, kao što je superovulacija sa sazrijevanjem više folikula, pronalazak oocita i prijenos embrija, trudnoća i svi njeni mogući ishodi. U studiju je uključeno 60 žena između 29 i 41 godine. Klinički su izmjereni simplificirani gingivalni indeks, razina plaka, BOP indeks te dubina sondiranja, prije IVF-a i nakon njega. Rezultati istraživanja pokazuju statistički značajan porast simplificiranog gingivalnog indeksa kod svih žena koji je bio čak i veći kod žena s postojećim gingivitisom. Kod žena s parodontitisom značajno su porasli BOP indeks i zbroj dubina sondiranja prije zabilježenih u usnoj šupljini. Kod svih žena zabilježena je negativna poveznica između broja folikula i prenesenih embrija i gingivalnog indeksa i BOP indeksa prije IVF-a i nakon njega. U zaključku stoji da su se parodontni klinički parametri pogoršali kod žena koje su bile

podvrgnute IVF-u. Također, čini se da loš prethodni parodontni status ima veze s lošijim ishodom IVF terapije, ali potrebna su daljnja istraživanja (30).

Najnovije istraživanje o ovoj temi provedeno je 2017. godine, a cilj je bio istražiti utjecaj IVF terapije na različite aspekte parodontnog statusa. U istraživanju sudjeluje 179 žena koje pristaju na IVF tretman. Kod žena su izmjereni oralna higijena, gingivalni indeks (GI), indeks sulkusnog krvarenja i gubitak kliničkog pričvrska (CAL) prije liječenja neplodnosti, nakon liječenja neplodnosti te dva tjedna nakon implantacije embrija. Rezultati pokazuju značajnije razlike u izmjerenom gingivalnom indeksu i indeksu sulkusnog krvarenja prije tretmana i nakon njega, a ostali parametri koji su mjereni u tim razdobljima bili su podjednaki za sva tri razdoblja. GI je bio viši kod žena koje su zatrudnjele nego kod žena koje nisu. Zaključak je da lijekovi za IVF i superfiziološko stanje utječu na oralno zdravlje, osobito parodontnih struktura, i vjerojatno kompliciraju odnos između neplodnosti, liječenja neplodnosti i spolnih hormona. Iako su rezultati obećavajući, potrebno je više većih studija koje bi se bavile ovom temom (31).

4. RASPRAVA

Smatra se da parodontitis, kao kronična bolest upalne prirode, utječe na mnoge organske sustave i u njima uzrokuje promjene. Upalni medijatori koji nastaju u usnoj šupljini lako krvlju dospijevaju bilo kamo u tijelu. Tako mogu dospjeti i u ženski spolni sustav te uzrokovati probleme u njemu. Eksperimentalne studije nastoje razjasniti biološke mehanizme koji vežu dva stanja, u ovome slučaju parodontitis i neplodnost. Do danas ni jedna studija nije pokušala objasniti mehanizam nastanka poveznice između ovih dviju bolesti, ali se u dvjema studijama neplodnost pokazala kao sekundarni ishod parodontne bolesti. U jednoj od studija predlažu se dva moguća biološka objašnjenja. Parodontitis uzrokuje nastanak sistemske upale, što znači porast upalnih citokina, odnosno pad neupalnih citokina, a to bi moglo utjecati na plodnost na način da dođe do: 1) sprječavanja ovulacije ili 2) sprječavanja implantacije embrija ili nemogućnosti zadržavanja implantacije embrija (32).

Citokini koji pripadaju IL-1 obitelji inhibiraju hipotalamus-hipofiza-spolni hormoni sustav smanjenjem količine gonadotropin oslobađajućeg hormona i luteinizirajućeg hormona, zbog čega u konačnici ne dolazi do ovulacije. Također, o količini citokina IL-1 i o hormonima rasta ovisi produkcija progesterona koji je izuzetno bitan hormon o kojem ovisi implantacija embrija koja bez njega nije moguća. Citokini kao što su TNF-a, IL-1b i IL-6 reguliraju sintezu, lučenje i metabolizam prostaglandina F2a koji stvara endometrij kako bi zaštitio *corpus luteum* u ranoj trudnoći (32).

Odgovoriti na pitanje koliko je potrebno vremena da žena zatrudni nije lako. Vrijeme ovisi o puno faktora, kao što su dob žene, generalno zdravlje, zdravlje reproduktivnog sustava, čestoća spolnih odnosa i tako dalje. Za svaku ženu taj proces traje različito dugo, ovisno o ovim faktorima. Općenito se smatra da bi žena, ako prakticira nezaštićeni spolni odnos dovoljno često (svaka 2 – 3 dana), trebala zatrudnjeti tijekom godine dana od početka pokušavanja. Upravo je ***time to conceive*** **(TTC)** tema mnogih istraživanja koja nastoje pronaći vezu između plodnosti i parodontitisa.

Hart i sur. su 2012. godine proveli studiju o parodontitisu kao mogućem faktoru koji utječe na začeće. Studija je bila dio *Smile study programa* koji istražuje utjecaj parodontitisa na trudnoću. Parodontitis je zabilježen kod trudnih žena koje su imale prisutnost parodontnih džepova 4 mm dubine ili više na 12 ili više izmjerenih mjesta u potpuno eruptiranom zubnom nizu. Trudne žene koje su uključene u studiju ispitivane su o njihovom TTC-u te jesu li bile podvrgnute nekom od načina liječenja neplodnosti. Od 3416 žena koje su dale sve potrebne informacije o TTC-u i koje su spontano začele, njih 1014 imalo je zabilježen kronični

parodontitis. Trudnoću je planiralo 1956 žena od ukupnog broja žena. Kod 146 žena TTC je bio veći od 12 mjeseci, a također je zabilježena veća učestalost parodontitisa u toj skupini. Srednja vrijednost TTC-a kod trudnica koje su imale kronični parodontitis bila je 7,1 mjesec, a 5,0 mjeseci kod ostalih trudnica, bez kroničnog parodontitisa. Također je primijećeno da među bjelkinjama koje nisu imale parodontitis i onima koje su ga imale nema veće razlike u TTC-u, ali zato žene koje nisu bjelkinje i koje su imale parodontitis imaju veću šansu za TTC veći od 12 mjeseci ako ih usporedimo s bjelkinjama koje nemaju parodontitis. Ostali faktori većeg TTC-a, kao što su dob, BMI veći od 25 te pušenje, nisu uzeti u obzir tijekom ovog istraživanja. Zaključak istraživanja upućuje na to da je TTC bio povećan kod trudnica koje nisu bijele rase, a boluju od parodontitisa, ali svakako daljnja istraživanja moraju isključiti ostale već spomenute faktore koji bi mogli utjecati na vrijeme koje je potrebno za začeće (33).

Nwhator provodi slično istraživanje 2014. godine među nigerijskim stanovništvom. Povod za istraživanjem ove teme bila su slična istraživanja do tada provedena, a upućivala su na moguću povezanost kroničnog parodontitisa i nepovoljnih ishoda trudnoće, kardiovaskularnih i bubrežnih bolesti, endometrioze, karcinoma usne šupljine, erektilne disfunkcije, povećanog TTC-a (Hart i sur.). U istraživanju sudjeluje 58 nigerijskih žena koje posjećuju kliniku za neplodnost te 70 trudnica koje čine kontrolnu skupinu, a sve žene koje su sudjelovale bile su stare između 23 i 48 godina. Sve žene uključene u studiju morale su biti klinički zdrave. Ispitane su o dobi, prijašnjem posjećivanju stomatologa, oralnoj higijeni i pušenju. Trudnice su ispitivane o TTC-u, odnosno o tome koliko im je dugo trebalo da zatrudne, a one koje nisu trudne ispitivane su o tome koliko dugo pokušavaju zatrudnjeti. Parodontni status procjenjivan je s obzirom na *oral hygiene index score* (OHIS), *community periodontal index* (CPI) i indeks za rizik od parodontitisa koristeći matriks metaloproteinazu 8 (MMP-8). MMP-8 je imunološki test koji otkriva upalu parodonta, onu klinički vidljivu ili skrivenu. U istraživanju se koristi u obliku tekućine za ispiranje usne šupljine koja nakon što se ukloni iz usne šupljine ostavlja obojenja na mjestima upale različitog intenziteta. Na temelju boje odlučivalo se o tome kojoj skupini rizika pripadaju – visokog, srednjeg ili niskog – za pojavu kroničnog parodontitisa. Na temelju OHIS-a ispitanice su bile razvrstane u skupinu dobre, zadovoljavajuće ili loše oralne higijene. Rezultati pokazuju da TTC i oralna higijena nemaju značajnu povezanost. Šansa za začeće unutar godine dana bila je veća kod ispitanica koje su imale dobru oralnu higijenu u odnosu na one zadovoljavajuće ili loše oralne higijene, ali rezultati nisu statistički značajni. MMP-8 imunološki test ne pokazuje značajnu razliku između grupa osim u onoj u kojoj su ispitanice bile starosti između 38 i 42 godine. Samo je

CPI drugog stupnja (kamenac) pokazivao značajnu razliku među grupama. Naime, netrudnice koje su pokušavale zatrudnjeti imale su više kamenca u usnoj šupljini nego kontrolna skupina trudnica. Krajnji je zaključak studije da oralna higijena nema utjecaja na TTC, ali da su šanse za većim TTC-om od jedne godine bile povezane s većim CPI rezultatom, većim rizikom za parodontitis i starijom dobi (34).

5. ZAKLJUČAK

Neosporno je da je parodontitis kronična bolest zamršene multifaktorske etiologije koja utječe na kvalitetu života bolesnika, s vremenom je sve više narušavajući. Također je dokazana povezanost parodontitisa s mnogim stanjima u organizmu, a rezultat su djelovanja mikroorganizama koji su prisutni u usnoj šupljini, kao i sistemnog odgovora ljudskoga tijela na te mikroorganizme koji rezultira upalom. Na temelju istražene literature i studija nameće se zaključak da je parodontitis zaista jedan od faktora rizika za neplodnost kod žena. Nezamjenjivu ulogu ima doktor dentalne medicine koji će upozoriti svaku reproduktivno sposobnu ženu kod koje primijeti rane znakove parodontitisa, ali i gingivitisa na moguće posljedice ovih bolesti. Također, aludira se na doktore ginekologije da pacijentice, ako ne nađu uzrok neplodnosti kod njih, obavezno upute na jednostavan pregled usne šupljine kod izabranog doktora dentalne medicine. Na taj način isključuje se ili potvrđuje prisutnost parodontne bolesti koja je, još jednom, jedan od faktora za rizik od neplodnosti u žena.

6. LITERATURA

1. Aurer A. Suvremene spoznaje o parodontnim bolestima. Sonda. 2013;14(25):68-72.

2. Plančak D, Srdjak S. Parodontitis kao čimbenik rizika od koronarne bolesti srca. Sonda. 2007;8(14-15):62-3.

3.Vander Borght M, Wyns C. Fertility and infertility: Definition and epidemiology. Clin Biochem. 2018;62:2–10.

4. DentistryIq (Internet). Infertility and inflammation - the potential connection to periodontal disease. 2018. (cited 2019 Aug 8) Available from: https://www.dentistryiq.com/dental-hygiene/student-hygiene/article/16367898/infertility-and-inflammation-the-potential-connection-to-periodontal-disease

5. Caton J, Armitage G, Berglundh T, et al. A new classification scheme for periodontal and periimplant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. J Clin Periodontol. 2018;45(Suppl 20):1-8

6. Lindhe J, Karring T, Lang NP. Klinička parodontologija i dentalna implantologija, Zagreb: Nakladni zavod Globus; 2004: 198–209.

7. Nilsson H, Berglund JS, Renvert S. Longitudinal evaluation of Periodontitis and tooth loss among older adults. J Clin Periodontol. 2019 Jul 11 (cited 2019 Aug 13) Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31294471 doi: 10.1111/jcpe.13167

8.Sun HY, Jiang H, Du MQ, Wang X, Feng XP, Hu Y, Lin HC, Wang B, Si Y, Wang CX, Zheng SG, Liu XN, Rong WS, Wan WJ, Tai BJ. The Prevalence and Associated Factors of Periodontal Disease among 35 to 44-year-old Chinese Adults in the 4th National Oral Health Survey. Chin J Dent Res.2018;21(4):241–7.

9. Ivić-Kardum M. Prevalencija progresivnih parodontnih bolesti zagrebačkog stanovništva. Acta Stomatol Croat 2000; 149–56.

10. Mayo Clinic (Internet). Periodontitis. 2018. (cited 2019 Aug 14) Available from: https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/periodontitis/symptoms-causes/syc-20354473

11. Lindhe J, Karring T, Lang NP. Klinička parodontologija i dentalna implantologija, Zagreb: Nakladni zavod Globus; 2004: 188–98.

12. Vraneš J, Leskovar V. Značenje nastanka mikrobnog biofilma u patogenezi i liječenju kroničnih infekcija. Med Glas 2009; 6(2):147–64.

13. Manoj Raja, Fajar Ummer, C P Dhivakar. Aggregatibacter Actinomycetemcomitans –A tooth Killer?. J Clin Diagn Res 2014; 8(8):13–6

14. Paju S, Oittinen J, Haapala H, Asikainen S, Paavonen J,Pussinen PJ. Porphyromonas gingivalis may interfere with conception in women. J Oral Microbiol 2017; 9(1):1-6

15. Poliklinika IVF (Internet). Plodnost i neplodnost kod žena i muškaraca. (cited 2019 Aug 16) Available from: https://ivf.hr/plodnost-i-neplodnost-kod-zena-i-muskaraca-2/

16.Šimunić V. & suradnici, Ginekologija. Naknada Ljevak d.o.o. Zagreb, 2001., 349–57.

17.Pliva zdravlje (Internet). Pušenje šteti plodnosti žena. 2015. (cited 2019 Aug 16) Available from: https://www.plivazdravlje.hr/vijesti/clanak/27662/Pusenje-steti-plodnosti-zena.html

18. Roda (Iternet). Endometrioza – od postavjanja dijagnoze do začeća. 2014. (cited 2019 Aug 18) Available from: http://www.roda.hr/portal/neplodnost/porijeklo-neplodnosti/endometrioza-od-postavljanja-dijagnoze-do-zaceca.html?gclid=EAIaIQobChMIu5mRrs3I4wIVRuR3Ch0lNgYREAAYASAAEgJg7vD_BwE

19. Šimunić V. & suradnici, Ginekologija. Naknada Ljevak d.o.o. Zagreb, 2001., 241–7.

20.Vidya Thomas, Ashita S. Uppoor, Swati Pralhad, Dilip G. Naik, Pralhad Kushtagi. Towards a Common Etiopathogenesis: Periodontal disease and Endometriosis. J Hum Reprod Sci 2018; 11(3): 269–73.

21.Šimunić V. & suradnici, Ginekologija. Naknada Ljevak d.o.o. Zagreb, 2001., 205–10.

22. Betaplus (Internet). Sindrom policističnih jajnika. (cited 2019 Aug 19). Available from: https://betaplus.hr/reprodukcijska-medicina/sindrom-policisticnih-jajnika/

23. Tong C, Wang HY, Yu HC, Chang YC. Increased Risk of Polycystic Ovary Syndrome in Taiwanese Women with Chronic Periodontitis: A Nationwide Population-Based Retrospective Cohort Study. J Women's Health. 2019 May 30 (cited 2019 Aug 17) Available from: http://doi.org/10.1089/jwh.2018.7648

24.Aliye Akcalı, Nagihan Bostanci, Özgün Özçaka, Banu Öztürk-Ceyhan, Pınar Gümüş, Nurcan Buduneli, Georgios N. Belibasakis. Association between Polycystic Ovary Syndrome, Oral Microbiota and Systemic Antibody Responses. PLoS One. 2014; 9(9): e108074 Available from: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108074

25. Pliva zdravlje (Internet). Infekcije kao zrok neplodnosti. 2009. (cited 2019 Aug 19). Available from: https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/17377/Infekcije-kao-uzrok-neplodnosti.html

26. Mayo Clinic (Internet). Pelvic inflammatory disease (PID). 2018. (cited 2019 Aug 20). Available from: https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/pelvic-inflammatory-disease/symptoms-causes/syc-20352594

27. Mayo Clinic (Internet). Infertility. 2019. (cited 2019 Aug 20). Available from: https://www.mayoclinic.org/diseases-conditions/infertility/diagnosis-treatment/drc-20354322

28. Sunali S Khanna, Prita A Dhaimde, Shalini Malhotra. Effects of Drugs Used to Treat Infertility on Periodontium and Periodontal Disease. Int J woman's Health Care 2018;3(1):1-3

29. Haytaç MC, Cetin T, Seydaoglu G. The effects of ovulation inducton during infertiliy treatment on gingival inflammation. J Periodontol. 2004;75(6):805–10

30. Pavlatou A, Tsami A, Vlahos N, Mantzavinos T, Vrotsos I. The effect of in vitro fertilization on gingival inflammation according to woman's periodontal status: clinical data. J Int Acad Periodontol. 2013;15(2):36–42.

31. Leena Smadi. Gingival and periodontal change sin patients undergoing in vitro fertilization treatment: A clinical study. Indian Journal of Dental Study. 2017; 28(6): 650–4.

32. Fogacci M, Fogacci B, Rodrigues D, Rodrigues O, et al. Periodontitis and infertility: An evidence based review. Global Journal of Fertility and Research. 2016; 1:11-15

33. Hart R, Doherty DA, Pennell CE, Newnham IA, Newnham JP. Periodontal disease: a potential modifiable risk factor limiting conception. Hum Reprod. 2012; 27(5):1332–42.

34. Nwhator S, Opeodu O, Ayanbadejo P, Umeizudike K, Olamijulo J, Alade G, Agbelusi G, Arowojolu M, Sorsa T. Could periodontitis affect time to conception?. Ann Med Health Sci Res.2014; 4(5):817–22.

7. ŽIVOTOPIS

Lucija Blagec rođena je 28. siječnja 1994. godine u Zagrebu gdje trenutno živi. U istome gradu završava osnovnu školu. Godine 2009. upisuje Nadbiskupsku klasičnu gimnaziju s pravom javnosti u Zagrebu koju završava 2013. godine. Iste godine upisuje Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu. Aktivno govori engleski jezik te pasivno francuski jezik.