Parodontne bolesti i trudnoća

Balić, Marcela Daria

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:127:235277

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

Marcela Daria Balić

PARODONTNE BOLESTI I TRUDNOĆA

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2019.

Rad je ostvaren na Zavodu za parodontologiju Stomatološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.
Mentorica rada: doc.dr.sc. Ana Badovinac, Zavod za parodontologiju, Stomatološki fakultet Sveučilišta u Zagrebu
Lektor hrvatskog jezika: Anna-Maria Uroda
Lektor engleskog jezika: Dunja Aleraj Lončarić

Sastav povjerenstva za obranu diplomskog rada:

1. _____
2. _____
3. _____

Datum obrane rada: _____

Rad sadrži: 46 stranica
6 slika
1 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 su izvorni 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

Hvala svim dragim ljudima, prijateljima i obitelji uz čiju podršku je ostvaren ovaj rad, a posebno hvala doc.dr.sc. Ani Badovinac na nesebičnoj podršci i pomoći tijekom studija i prilikom pisanja ovog rada.

PARODONTNE BOLESTI I TRUDNOĆA

Sažetak

Parodontne bolesti skupina su kliničkih entiteta, od kojih parodontitis predstavlja jednu od najčešćih bolesti današnjice. U etiopatogenezi ovih bolesti vodeću ulogu zauzimaju mikroorganizmi i uspostava njihova metabolizma. Prisutnost parodontnih patogena u organizmu povezuje se s mnogim stanjima i bolestima, a postoje brojna istraživanja koja nastoje istražiti utjecaj parodontnih patogena na neželjene ishode trudnoće. Prijevremeni porođaj, smanjena porođajna težina i preeklampsija samo su neka od stanja koja se mogu povezati s prisutnošću parodontnih patogena za vrijeme perioda trudnoće, odnosno s upalnim odgovorom koji nastaje kao rezultat infekcije ovim mikroorganizmima. Neki od navedenih neželjenih ishoda trudnoće mogu utjecati isključivo na plod, kao što je prijevremeni porođaj, a neki isključivo na majku, kao što je preeklampsija. Predloženo je kako parodontni patogeni mogu dosegnuti fetoplacentnu jedinicu ascendentnim putem infekcije iz porođajnog kanala ili hematogenim rasapom iz udaljenih žarišta infekcija kao što su parodontni džepovi. Ovo su dva moguća mehanizma kojima se nastoji objasniti na koji način parodontni patogeni utječu na neželjene ishode trudnoće. Komplikacije koje nastaju uslijed progresije navedenih stanja mogu predstavljati po život opasna stanja i za majku i za plod. Brojna su istraživanja usmjerena na utjecaj parodontnih bolesti na trudnoću te njihov uzajaman odnos. Rezultati su studija različiti te zahtijevaju dodatna klinička ispitivanja.

Ključne riječi

parodontne bolesti, parodontitis, trudnoća, neželjeni ishodi trudnoće, prijevremeni porođaj, smanjena porođajna težina, preeklampsija

PERIODONTAL DISEASES AND PREGNANCY

Summary

Periodontal diseases are a group of clinical entities, where periodontitis represents one of the most frequent disease nowadays. In the etiopathogenesis of these diseases, the key role is taken by microorganisms and by the establishment of their metabolism. The presence of periodontal pathogens in the organism is connected to many systemic conditions and diseases, and there are many studies that are aiming to discover the effects of periodontal pathogens on adverse pregnancy outcomes. Preterm delivery, low birth weight and pre-eclampsia are some of many conditions that can be connected to the presence of periodontal pathogens during pregnancy, such as the proinflammatory response, which is the result of an infection originating in these pathogens.

Some of the above-mentioned adverse pregnancy outcomes may affect the foetus only, such as preterm delivery, meanwhile some may affect the mother, such as pre-eclampsia. It has been suggested that periodontal pathogens could reach the fetoplacental unit by and infection ascending from the birth canal or via hematogenous spread from distant infection focal points, such as periodontal pockets. These are the two potential mechanisms suggested as the explanation as to how periodontal pathogens may affect the adverse pregnancy outcomes. The complications, which are the result of the progression of the aforementioned conditions, may be considered as life-threatening conditions for the mother or for the foetus. The impact of periodontal diseases on pregnancy and their mutual relationship have been the main focus of many studies. The results of the studies vary, and further clinical trials are required.

Key words:

periodontal diseases; periodontitis; pregnancy; adverse pregnancy outcomes; preterm birth; low birth weight; pre-eclampsia

Sadržaj

1. UVOD 1
2. PARODONTNE BOLESTI I TRUDNOĆA 3
2.1. Etiopatogeneza parodontne bolesti uzrokovane plakom i mikroorganizmima 4
2.1.1. Mikroorganizmi povezani s nastankom parodontne bolesti i faktori virulencije 6
2.2. Imunosna reakcija pojedinca i sposobnosti obrane domaćina 8
2.3. Klasifikacija parodontnih bolesti 10
2.3.1. Gingivitis i kliničke manifestacije 11
2.3.2. Parodontitis i kliničke manifestacije 12
2.4. Trudnoća 14
2.4.1. Ženski spolni ciklus, endometrijski ciklus i ženski spolni hormoni 15
2.4.2. Oplodnja i trudnoća 17
2.5. Parodontne bolesti i trudnoća 19
2.5.1. Promjene imunosnog sustava majke za vrijeme trudnoće 19
2.5.2. Gingivitis u trudnoći 20
2.5.3. Parodontitis i prijevremeni porođaj 23
2.5.3.1. Fiziologija pravodobnog porođaja i mogući mehanizam prijevremenog porođaja 27
2.5.4. Parodontitis i smanjena porođajna težina 29
2.5.5. Parodontitis i preeklampsija 31
3. RASPRAVA 32
4. ZAKLJUČAK 36
5. LITERATURA 38
6. ŽIVOTOPIS 45

Popis skraćenica

A.a – Actinobacillus actinomycetemcomitans

P.g – Porphyromonas gingivalis

T.d – Treponema denticola

F.n – Fusobacterium nucleatum

E.c – Eikenella corrodens

T.f – Tannerella forsythensis

C.r – Campylobacter rectus

IgM – imunoglobulin skupine M

IgG – imunoglobulin skupine G

IL-1 – interleukin 1

IL-6 – interleukin 6

TNF – faktor tumorske nekroze

PGE2 – prostaglandin skupine E2

PD – dubina sondiranja (od engl. *probing depth*)

BOP – krvarenje pri sondiranju (od engl. *bleeding on probing*)

CAL – klinički gubitak pričvrstka

GnRH – hipotalamični gonadotropni hormon

FSH – folikulostimulacijski hormon

LH – luteinizacijski hormon

HCGT – humani korionski gonadotropin

1. UVOD

Parodontne bolesti predstavljaju različita stanja koja utječu na parodont, odnosno tkiva koju okružuju zub. Postoje mnogi oblici parodontnih bolesti, od kojih su najčešći gingivitis i parodontitis. Parodontitis je najčešća kronična bolest u ljudi, a predstavlja upalnu bolest iniciranu nakupljanjem bakterijskog plaka koji u određenih pojedinaca uzrokuje upalu s posljedičnim gubitkom razine koštanog tkiva koje okružuje zub. Pod pojmom parodontnih bolesti obuhvaćene su upalne i mukogingivne promjene gingive i parodonta. Najvažnije mjesto u etiopatogenezi parodontnih bolesti zauzimaju mikroorganizmi i nakupljanje dentalnog plaka. Prema posljednjim istraživanjima, smatra se kako 8 od 10 osoba starijih od 35 godina pati od nekog oblika parodontne bolesti, što je čini jednom od najučestalijih bolesti današnjice (1).

Trudnoća je fiziološko stanje koje karakterizira niz promjena koje mogu imati utjecaja kako na zdravlje općenito tako i na zdravlje usne šupljine. Trudnoća započinje implantacijom oplođene jajne stanice u endometrij sluznice maternice, a rast i razvoj budućeg zametka reguliran je brojnim faktorima u koje se ubrajaju: razina majčinih hormona, majčino opće zdravstveno stanje, prehrambene navike, razni okolišni čimbenici i mnogi drugi. Rast i razvoj zametka prate brojne metaboličke, hormonske i druge promjene koje mogu pogodovati nastanku različitih stanja štetnih bilo za majku bilo za plod (2).

Do sada su provedena brojna istraživanja koja sugeriraju da prisutnost parodontne bolesti može predstavljati mogući faktor rizika za nastanak neželjenih ishoda trudnoće kao što su prijevremeni porođaj, mala porođajna težina ili preeklampsija.

Cilj je ovog rada prikazati kompleksnost parodontnih bolesti te kako parodontne bolesti mogu negativno utjecati na ishod trudnoće.

2. PARODONTNE BOLESTI I TRUDNOĆA

Parodontne bolesti obuhvaćaju skup kliničkih entiteta različite etiologije. Zajednička osobina svim parodontnim bolestima jest narušavanje integriteta parodontnog kompleksa koje rezultira promijenjenom morfologijom i funkcionalnošću pričvrsnog aparata zuba. Najjednostavnija podjela parodontnih bolesti, s obzirom na etiologiju, jest na upalne i neupalne. Neupalne parodontne bolesti najčešće nestaju kao rezultat traumatizacije pričvrsnog aparata zuba (npr. kompulzivno četkanje), a klinički se manifestiraju kao neupalne gingivne recesije. Upalne parodontne bolesti mnogo su učestalije, a klinički se manifestiraju kao gingivitis i parodontitis. Ova dva klinička entiteta predstavljaju upalno stanje potpornog aparata zuba, najčešće nastalo kao rezultat akumulacije bakterijskoga dentalnog plaka koji inducira upalni odgovor, a koja rezultira destrukcijom pričvrsnog aparata zuba. Upalni odgovor manifestira se nespecifičnom, ali i specifičnom produkcijom različitih imunoloških stanica i čimbenika obrane koji, osim djelovanja na bakterije i interakcije s njihovim metabolizmom, djeluju i na sam parodont. Tako uslijed složenog mehanizma obrane i suzbijanja upale uništavanjem bakterija i njihovih produkata, u slučaju uspostavljenog parodontitisa, dolazi do gubitka epitelnog pričvrstka i resorpcije alveolarne kosti. Dakle, jednako kako bakterije svojim metabolizmom štetno djeluju na parodont, tako i sam organizam djeluje štetno sam na sebe, a sve u svrhu suzbijanja infekcije (3).

Parodontitis jest kronična upalna infektivna bolest s razdobljima egzacerbacije i remisije. Multietiološke je prirode pa osim nakupljanja bakterijskog plaka na površinama zuba i oralne sluznice, razvoju parodontnih bolesti mogu pogodovati loše navike i stanja kao što su primjerice pušenje, šećerna bolest, deficitarna prehrana, defekti u imunosnom odgovoru kao primarne imunodeficijencije ili sekundarne imunodeficijencije u vidu infekcije HIV-om te ostala stanja koja rezultiraju smanjenjem imunosti, kao primjerice stres (3).

2.1. Etiopatogeneza parodontne bolesti uzrokovane plakom i mikroorganizmima

Usna šupljina nije sterilna i ubrzo nakon rođenja postaje staništem mnogih bakterijskih vrsta čiji se broj procjenjuje na oko pet stotina. Bakterije koje koloniziraju usnu šupljinu smatraju se primarnim uzročnicima nastanka karijesa, gingivitisa, parodontitisa i stomatitisa zbog nagomilavanja na oralnih površinama, a posljedično i uspostave kompleksnoga bakterijskog metabolizma. Prijenos pojedinih bakterijskih vrsta s jednog pojedinca na drugog može biti

horizontalan, a između pojedinaca određene skupine i vertikalan, najčešće s majke na dijete (3).

Bakterije koje prve koloniziraju područje usne šupljine i orofarinksa pripadaju skupinama streptokoka (*S. intermedius*), peptostreptokoka (*P. anaerobius*), stafilokoka (*S. aureus*), parvimonasa i aktinomiceta (*A. naeslundii*). Ove su bakterijske vrste većinom komenzalne, gram-pozitivne, male patogenosti, uglavnom aerobnog metabolizma. U stanju parodontnog i općeg zdravlja postoji ekvilibrij omjera patogenih i komenzalnih bakterija kojem svakako pridonosi i opći status pojedinca. Ako je prevalencija patogenih bakterija u porastu, a organizam u stanju deficitarne imunosne obrane, najvjerojatnije će doći do nastanka upale, odnosno kliničke manifestacije bilo koje bolesti koju uzrokuju mikroorganizmi, u ovome slučaju parodontne bolesti. Patogeni su sojevi koji se najčešće vezuju uz nastanak parodontne bolesti *Actinobacillus actinomycetemcomitans* (*A.a*), *Porphyromonas gingivalis* (*P.g*) i *Treponema denticola* (*T.d*), *Fusobacterium nucleatum* (*F.n*), *Bacteroides spp.*, *Eikenella corrodens* (*E.c*), *Tannerella forsythensis* (*T.f*), *Campylobacter rectus* (*C.r*) te mnoge druge koje indirektno sudjeluju u nastanku bolesti. To su anaerobne, gram-negativne bakterije koje se nalaze u dubljim slojevima bakterijskog plaka, često nedostupne čišćenju i odstranjivanju, vrlo otporne na antibiotsku terapiju. Njihovim umnažanjem i brojnošću nastaju uvjeti pogodni za nastanak parodontne bolesti. Neki su bakterijski sojevi općenito više patogeni od drugih, ali je u naravi parodontne bolesti da je ona polimikrobna infektivna bolest (4).

Razlog nastanka bolesti nije sama kolonizacija isključivo anaerobnim bakterijama, već kompleksan bakterijski metabolizam uspostavljen kolonizacijom različitih bakterijskih vrsta omogućuje interakciju različitih bakterijskih vrsta kojom dolazi do mutacija i izmjene genoma između bakterijskih organizama čime se patogenost umnaža. Mehanizam je nastanka supragingivnog plaka pa posljedično i kamenca sljedeći: nedugo nakon čišćenja površine zuba na njoj se već unutar nekoliko minuta stvara pelikula. To je mekani sloj koji oblaže površinu zuba, nevidljiv golim okom te ga je moguće sastrugati jer nije mineraliziran. Sastavljen je od glikoproteina i proteina iz sline. Ovakva ljepljiva podloga bakterijama omogućuje adherenciju. Adhezivnost je sposobnost prianjanja bakterija za površine. Smatra se kako je sposobnost adherencije bakterija jedan od primarnih i vrlo snažnih faktora virulencije bakterija koje se povezuju s etiologijom parodontne bolesti. Primarni bakterijski kolonizatori, od kojih su najbrojniji streptokoki i aktinomicete, prianjaju za pelikulu. Na ovaj način započeto je stvaranje bakterijskih mikrokolonija koje predstavljaju organiziranu nakupinu bakterija koje će uspostaviti metabolizam potreban za preživljenje, ali i omogućiti

drugim bakterijskim vrstama da se povežu u koloniju. Ovako organizirane bakterije mogu postići znatno veću razinu patogenosti nego slobodni, planktonski oblici pojedinih bakterija. Kada se ovako organizirani dentalni plak mehanički pričvrsti za površinu zuba dolazi do uspostavljanja bakterijskog biofilma. Dentalni plak sazrijeva i raste, prevalencija gram-pozitivnih bakterija mijenja se u korist gram-negativnih bakterija, a metabolizam iz aerobnog prelazi u anaerobni. Čini se kako mikroorganizmi narančastog kompleksa (*C.r*, *F.n*, *P.m*, *P.i*, *P.n*) svojim metabolizmom omogućuju prikladno stanište za kolonizaciju agresivnijih i više patogenih bakterija, odnosno mikroorganizama crvenog potkompleksa (*P.g*, *T.f* i *T.d*). U plaku postoji uspostavljena cirkulacija kojom mikroorganizmi međusobno izmjenjuju metaboličke faktore te faktore virulencije i otpornosti. U dubljim slojevima dolazi do nastanka anaerobnih uvjeta potrebnih za rast kapnocitnih, anaerobnih bakterija koje se povezuju s etiologijom parodontne bolesti. Mineralizacijom dentalnog plaka dolazi do stvaranja zubnog kamenca supragingivno i subgingivno, ispod razine ruba gingive. Metabolički produkti i faktori virulencije nastali u ovoj mikrozajednici potiču obranu domaćina, od kojih je najsnažniji lipopolisaharid staničnog zida gram-negativnih bakterija koji ima istaknuto mjesto u patogenezi ove bolesti. Sama patogenost i kolonizacija bakterija nije dovoljna za nastanak bolesti. Također mora biti zadovoljen kriterij osjetljivog pojedinca. Iako i male količine toksina i drugih faktora virulencije mogu biti dovoljne za poticanje imunosnog odgovora, bolest će se razviti u pojedinaca s određenim predispozicijama, kao što su smanjena sposobnost obrane, imunodeficijencija, ali i bilo koje drugo stanje koje se navodi u etiologiji parodontne bolesti (5).

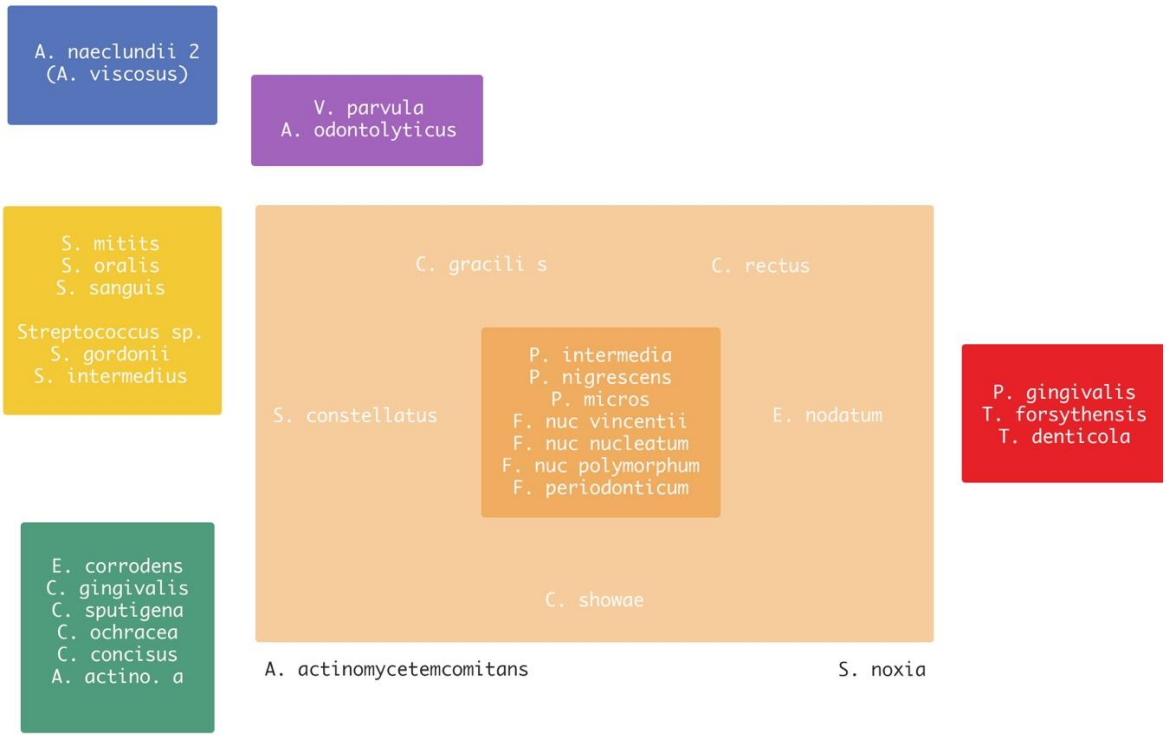
2.1.1. Mikroorganizmi povezani s nastankom parodontne bolesti i faktori virulencije

Iako se desetak bakterija smatra usko povezanima s nastankom parodontne bolesti, u prethodnom poglavlju objašnjen je nastanak bakterijskog biofilma i adheriranog plaka koji čine mnoge bakterijske vrste te jedne drugima stvaraju pogodne uvjete za život i kolonizaciju.

Bakterije se mogu podijeliti na različite načine, a u ovom je kontekstu najzanimljivija podjela unutar patogenih kompleksa koju je predložio Socransky (Slika 1) (6). Bakterije su na određeni način „rangirane" prema patogenosti, pri čemu su bakterije veće patogenosti svrstane u crveni odnosno narančasti kompleks. Bakterije plavog, žutog, zelenog i ljubičastog

kompleksa, streptokoki, stafilokoki i dr., smatraju se primarnim kolonizatorima usne šupljine. Smatra se da su bakterije crvenog kompleksa najvjerojatniji uzročnici parodontne bolesti. Bakterije crvenog kompleksa jesu *P.g*, *T.d* i *T.f*. To su anaerobne bakterije, fakultativni ili striktni anaerobi koji se nalaze u dubljim slojevima bakterijskog plaka gdje im je kapnocitni okoliš osiguran metabolizmom drugih bakterija. Navedene bakterije imaju snažne faktore virulencije, kao što su sposobnost invazije oralnog epitela i produkcija endotoksina koji su odgovorni za nastanak imunosnog odgovora organizma domaćina. Uz navedene, *A.a* također se smatra iznimno virulentnim zahvaljujući svojem endotoksinu lipopolisaharidu koji izaziva snažni upalni proces svojom citotoksičnošću i antigenskim djelovanjem, a prisutan je u više od 40 serotipova sojeva *A.a* (3).

Zaključno se može reći kako prisutnost bakterija crvenog kompleksa zajedno s *A.a* u bakterijskom plaku čine veliki faktor rizika za razvoj parodontitisa.



Slika 1. Patogeni kompleks, bakterije plavog, žutog, zelenog i ljubičastog potkompleksa smatraju se primarnim kolonizatorima, dok su bakterije crvenog potkompleksa uz *A.a* usko povezane s nastankom parodontitisa. Preuzeto s dopuštenjem autora: Lorena Kovačević.

Razlog tako uske povezanosti ovih bakterija s parodontitisom jesu različiti faktori virulencije koji su kod navedenih bakterijskih vrsta vrlo brojni i snažni u usporedbi s ostalim bakterijama bakterijskog biofilma odnosno dentalnog plaka. Faktori su virulencije navedenih bakterija različiti toksini, sposobnost invazije oralnog epitela te enzimi koje proizvode mikroorganizmi.

Od toksina je najpoznatiji leukotoksin koji je uložen u vanjski sloj vanjske membrane lipidne ovojnice gram-negativnih bakterija, posebno u nekoliko sojeva *A.a*, ali i *P.g*. On može inhibirati različite komponente domaćinova obrambenog sustava, polimorfonuklearne leukocite ili sposobnost ekspresije imunoglobulina. Patogenost ovog bakterijskog endotoksina sadržana je u njegovoj snažnoj citotoksičnosti i antigenskom djelovanju. Domaćin može različito jako reagirati na podraženost ovim leukotoksinom, što ponovno podupire činjenicu da je patogeneza i opseg parodontne bolesti ovisna o osobitostima imunosnog sustava pojedinca. S kemijskog stajališta, endotoksin je termostabilni lipopolisaharid koji u domaćina uzrokuje jak upalni proces, a posljedično aktivaciju makrofaga i aktivaciju komplementa.
Sljedeći je faktor virulencije sposobnost invazije bakterija u stanice domaćina, u ovom slučaju stanice oralnog epitela. Invazijom unutar epitelnih stanica ovako začahureni mikroorganizmi postaju nedostupni stanicama imunosnog sustava na mjestu upalnog procesa. Što se tiče enzimske aktivnosti u aspektu virulencije, doticajem mikroorganizama sa stanicama epitela potiče se izlučivanje brojnih bakterijskih staničnih enzima koji reduciraju domaćinov imunosni odgovor. Svi ovi faktori virulencije, a posebice u stanju smanjene imunosne sposobnosti domaćina, mogu vrlo brzo i uspješno započeti upalni proces, odnosno parodontnu bolest (3).

2.2. Imunosna reakcija pojedinca i sposobnosti obrane domaćina

Faktori vezani uz domaćina, kao što su sposobnost imunosne obrane i imunosnog odgovora, uz neke dodatne vanjske faktore (npr. pušenje) imaju veliku važnost u podložnosti infekciji kao što je parodontna bolest, ekspresiji u vidu oblika i težine bolesti te progresiji bolesti.

Organizam domaćina ima razvijene različite mehanizme kojima će spriječiti nastanak infekcije. Osnovni je mehanizam koji predstavlja barijeru bakterijskoj invaziji čisto mehaničkog tipa, a to je orožnjavanje epitela koji oblaže sluznicu. Što se tiče imunosnog aspekta obrane domaćina, razlikujemo dva tipa imunosti, a to su prirođena, tzv. nespecifična i

stečena, odnosno specifična imunost. Stanice su nespecifične imunosti polimorfonuklearni leukociti i makrofagi, prirodno ubilačke stanice, uz različite molekule, npr. C-reaktivni protein i medijatore upale koji čine prvu liniju obrane domaćina. Ovaj imunosni odgovor nastupa brzo i djeluje mehanizmom fagocitoze i akutne upale. Polimorfonuklearni leukociti prva su linija obrane koji mikroorganizme eliminiraju procesom fagocitoze, koja ujedno predstavlja najjednostavniji mehanizam obrane. Makrofagi također djeluju mehanizmom fagocitoze, ali oni predstavljaju i poveznicu prema specifičnom sustavu obrane zbog svoje sposobnosti prezentacije antigena te se nazivaju i antigen-prezentirajuće stanice (7).

S druge strane, specifična imunost karakterizirana je preciznijom regulacijom obrane. Stanice koje su dio ovog sustava su T-limfociti odgovorni za stanično posredovanu imunost i B-limfociti odgovorni za humoralnu imunost te imunoglobulini koje stvaraju limfociti skupine B, a koji su zapravo antitijela specifična za određene antigene određenih vrsta mikroorganizma, odnosno njihove faktore virulencije. Limfocitni sustav razvija imunosni odgovor na točno određeni antigen. Oba ova sustava, iako podijeljena, imaju značajno međudjelovanje. Osim navedenog, važno je spomenuti i citokine. To su niskomolekularni peptidi ili glikopeptidi koji reguliraju mnoga stanja na razini stanica; umnažanje stanica, rast, upalu, imunost i reparaciju. U citokine se ubrajaju interleukini, faktori tumorske nekroze, interferoni, faktori rasta i drugi. Citokini predstavljaju vrstu signalnih molekula koje reguliraju diferencijaciju stanica unutar imunosnog sustava te reguliraju putove imunosne reakcije. Njih izlučuju same stanice imunosnog sustava, a izlučeni u sistemnu cirkulaciju uzrokuju daljnje izlučivanje i diferencijaciju stanica imunosti. Citokini sudjeluju u najranijem imunosnom i upalnom odgovoru aktivirajući se izravno na štetni podražaj, a kasnije sudjeluju i u specifičnoj reakciji posredovanoj staničnim elementima specifične stanične obrane. Neki od najvažnijih predstavnika skupine citokina koji se usko povezuju s patogenezom parodontne bolesti jesu čimbenici nekroze tumora (TNF – engl. *tumors necrosis factor*), interleukini IL-6 i IL-10 i drugi. Interleukine proizvode aktivirani makrofagi, ali i druge stanice. Oni djeluju na stanice endotela, čime pojačavaju adhezijsku sposobnost stanica imunosti i aktivaciju leukocita, a ovi događaji prethode početku imunosnog odgovora (7).

U ovom kontekstu važno je spomenuti prostaglandine. To su po kemijskom sastavu masni spojevi, derivati arahidonske kiseline, a može ih proizvesti većina stanica u fazi upale. Metaboliti arahidonske kiseline nazivaju se eikozanoidi, među koje su ubrajaju prostaglandini podskupina E2, D2, F2a i I2, od kojih je od posebne važnosti prostaglandin PGE2.

Eikozanoidi nastaju metaboličkim putem ciklooksigenaze ili lipooksigenaze. Djelovanjem ciklooksigenaze nastaju prostaglandini i tromboksan A2 koji provode trombociti koji u stadiju upale potiču agregaciju trombocita i vazokonstrikciju. Djelovanjem lipoksigenaze nastaju lekotrieni iz kojih će se dalje sintetizirati neke stanice imunosnog sustava kao što su neutrofili i makrofagi. Sinteza prostaglandina jedan je od najvažnijih promotora upalne reakcije, a posebno je zanimljiva njihova uloga u inicijaciji porođaja (7).

2.3. Klasifikacija parodontnih bolesti

Standardizirana i normirana klasifikacija parodontnih bolesti prijeko je potrebna kliničarima radi postavljanja dijagnoze, propisivanja terapije, praćenja tijeka bolesti i uspješnosti terapije, ali i znanstvenicima radi istraživanja etiologije, patogeneze i prirode bolesti (8). Posljednja klasifikacija napravljena je 2017. godine te su parodontne bolesti i periimplantantna stanja podijeljena kako je prikazano (Slika 2).
Iz navedene podjele vidljivo je kako su parodontne i gingivne bolesti uzrokovane plakom ili mogu biti manifestacija sistemnih stanja. Različita sistemna stanja mogu imati manifestacije u oralnoj šupljini. Tako je, na primjer, dobro poznata gingivna hiperplazija nakon dugotrajne terapije lijekovima za epilepsiju i arterijsku hipertenziju ili imunosupresivnim lijekovima. Na ovaj način sistemna stanja posredno utječu na parodonontno zdravlje. Zahvaćenost gingive može biti jedina manifestacija liječenja ovim skupinama lijekova.

Nadalje, brojna fiziološka stanja kao što je trudnoća također se mogu se odraziti na sluznicu usne šupljine u vidu nastanka parodontnih bolesti. U sljedećim poglavljima detaljnije će biti opisani gingivitis uzrokovan bakterijskim plakom i parodontitis, a kasnije i promjene povezane sa sistemskim stanjima kao što je trudnoća.

KLASIFIKACIJA PARODONTNIH I PERIIMPLANTATNIH BOLESTI I STANJA 2017										
Parodontne bolesti i stanja										
Parodontno zdravlje, gingivne bolesti i stanja			Parodontitis			Ostala stanja koja zahvaćaju parodont				
Parodontno zdravlje i gingivno zdravlje	Gingivitis induciran biofilmom na površini zuba	Gingivne bolesti koje nisu inducirane biofilmom na površini zuba	Nekrotizirajuće parodontne bolesti	Parodontitis	Parodontitis kao manifestacija sistemske bolesti	Sistemske bolesti ili stanja koja zahvaćaju parodontno tkivo	Parodontni apsces i endo-paro lezije	Mukogingivni deformiteti i stanja	Traumatske okluzalne sile	Faktori vezani uz zub i protetski rad
Periimplantatne bolesti i stanja										
Periimplantatno zdravlje			Periimplantatni mukozitis			Periimplantitis			Periimplantatni nedostaci mekih i tvrdih tkiva	

Slika 2. Klasifikacija parodontnih bolesti iz 2017. godine. Preuzeto s dopuštenjem autora: doc.dr.sc. Ana Badovinac.

2.3.1. Gingivitis i kliničke manifestacije

Gingivitis je stanje upalno promijenjene gingive koje se klinički očituje njezinim edemom, crvenilom, promijenjenom konzistencijom, spontanim krvarenjem u slučajevima izraženije kliničke upale ili izazvanim krvarenjem pri pažljivom sondiranju te kao takvo predstavlja najblaži i najjednostavniji oblik parodontne bolesti (Slika 3).



Slika 3. Klinička slika pacijentice s gingivitisom. Preuzeto s dopuštenjem autora: doc.dr.sc. Ana Badovinac.

Gingivitis je najčešće bezbolan, zbog čega pacijenti rijetko potraže pomoć, a njegov je značaj u tome što može progredirati u parodontitis, iako gingivitis možemo promatrati kao samoograničavajuću bolest. Najčešći je etiološki čimbenik nastanka gingivitisa nakupljanje dentalnog plaka koje uzrokuje upalni odgovor organizma i rezultira upalno promijenjenom gingivom. Uslijed povećane akumulacije plaka povećava se subepitelni infiltrat stanica imunosnog sustava koji se pretežno sastoji od diferenciranih T-limfocita, B-limfocita, plazma-stanica i makrofaga (9).

Osim dentalnog plaka, upalne promjene gingive mogu nastati kao rezultat povećane razine hormona u krvotoku, a jedno je od takvih stanja trudnoća (10). Gingivitis je reverzibilno stanje; poboljšanjem i uvođenjem mjera oralne higijene, uz otklanjanje predisponirajućeg faktora povezanog uz nastanak upale, dolazi do smanjenja i konačno nestanka upalnog odgovora.

2.3.2. Parodontitis i kliničke manifestacije

Parodontitis je progresivna infektivna bolest koja se klinički manifestira promijenjenom morfologijom potpornih struktura zuba uz kliničke znakove upale. To je kronična bolest karakterizirana razdobljima egzacerbacije i remisije koju karakterizira krvarenje desni, neugodan zadah iz usta, promjene u boji i izgledu gingive. Klinički su parametri koji se primjenjuju za određivanje prisutnosti bolesti dubina sondiranja (PD), krvarenje pri sondiranju (BOP) i klinički gubitak pričvrstka (CAL).

Uz etiopatogenezu parodontne bolesti vežu se brojna stanja i navike pojedinca kao što su pušenje, šećerna bolest, pretilost, ali i neka genski determinirana stanja kao što su sindromi i genski uzrokovane imunosne deficijencije. Za parodontitis vrijedi da je to multietiološka bolest, gdje različiti faktori mogu dovesti do razvoja parodontitisa.
Ipak, najčešće je u podlozi prisutnost mikroorganizama, i to određenih bakterijskih sojeva koji se usko povezuju s nastankom parodontne bolesti. Mikroorganizmi koji invadiraju područje pričvrsnog aparata zuba organizirani su u bakterijski biofilm u razini slobodnog gingivnog ruba s tendencijom progresije u subgingivne prostore stvarajući na taj način parodontne džepove ispunjene patogenima, a posljedično i komponentama imunosnog sustava. Osoba koja boluje od parodontitisa u upalnom infiltratu ima veliku količinu medijatora upale koji

zajedno s metaloproteinazama (MMP) mogu uništiti epitelni pričvrstak i resorbirati alveolarnu kost (9). Parodontni džepovi predstavljaju rezervoare bakterijskih mikroorganizama te se mogu smatrati žarištima infekcije.

Osim prisutnosti mikroorganizama koji su u stanju kolonizirati usnu šupljinu, u etiopatogenezi ove bolesti često se navodi i smanjena sposobnost pojedinca u obrani od bakterijske invazije. Nakon što su mikroorganizmi kolonizirali usnu šupljinu, adherirali na površinu zuba te invadirali oralni epitel, dolazi do uspostavljanja stanja kliničke upale. Upala parodonta manifestira se klasičnim znakovima upale kao što su edem, crvenilo i krvarenje, bilo spontano bilo inducirano. Parodontitis je, isto kao i gingivitis, najčešće bezbolni upalni proces. Uspostavljanjem upale dolazi do nakupljanja nusprodukata koje stvaraju mikroorganizmi, kao i samih mikroorganizama u dentalnom plaku, ali i do subgingivne infiltracije stanicama i ostalim čimbenicima imunosne obrane. U nastojanju da se organizam obrani od bakterijske invazije dolazi do ireverzibilne destrukcije parodontnih struktura koji se klinički manifestiraju kao gubitak pričvrstka. Resorpcija kosti predstavlja jedan od glavnih kriterija pri dijagnosticiranju parodontne bolesti, a može se dokazati klinički sondiranjem ili radiološki u vidu horizontalnog odnosno vertikalnog gubitka kosti. Uslijed koštane resorpcije dolazi do kompenzatornog povlačenja gingivnog tkiva zajedno sa slobodnim gingivnim rubom apikalno koje se klinički manifestira kao gingivna recesija. Gingivna recesija također se može promatrati kao dijagnoza *per se* koja nema etiologiju u nakupljanju bakterijskog plaka, a koja je rezultat traumatizacije tkiva najčešće uslijed kompulzivnog četkanja zuba.
Generalno možemo reći kako usta zahvaćena parodontitisom poprimaju karakterističan klinički nalaz; generalizirane dijasteme, koje su manifestacija generaliziranog gubitka pričvrstka s posljedičnom migracijom zubi, s gingivnim recesijama ili hipertrofičnom, upalno promijenjenom gingivom, uz moguć neugodan zadah iz usta, a sve zajedno potkrijepljeno kliničkim parametrima karakterističnima za parodontitis (Slika 4).



Slika 4. Klinička slika pacijenta s dijagnozom generaliziranog parodontitisa stadija III, razreda C. Preuzeto s dopuštenjem autora: doc.dr.sc. Ana Badovinac.

Terapija parodontitisa dugotrajna je i zahtjevna te ne rezultira stanjem *reinstitutio ad integrum*. Terapija se može podijeliti u nekoliko koraka, pri čemu je inicijalna parodontološka terapija zlatni standard u liječenju ove bolesti. Gingivne i subgingivne naslage uklanjaju se nekirurškom terapijom struganja i poliranja korijena uz opcionalno antibiotsko liječenje u izrazito progresivnim i teškim generaliziranim oblicima bolesti. Kao potpora inicijalnoj terapiji mogu uslijediti kirurške metode čišćenja i poliranja korijena. Parodontitis se kao takav ne može izliječiti, ali se pravodobnom dijagnozom i usmjerenim liječenjem može zaustaviti daljnja progresija bolesti. Parodontno zdravlje važno je očuvati radi očuvanja oralnog zdravlja generalno, ali i radi očuvanja općega zdravstvenog statusa jer brojna istraživanja sa sve više dokaza ukazuju kako parodontni džepovi predstavljaju rezervoare bakterija koji se mogu smatrati potencijalnim žarištima infekcije.

2.4. Trudnoća

Trudnoća je fiziološki proces s kompleksnim promjenama u organizmu koje mogu utjecati i na oralno zdravlje. Ulaskom u pubertet dolazi do spolnog sazrijevanja koje sa sobom nosi niz fizioloških promjena. Žene postaju reproduktivno zrele početkom i uspostavom ženskog spolnog ciklusa, dok u muškaraca dolazi do sazrijevanja spolnih stanica i posljedične produkcije spermija. Sve navedeno događa se pod utjecajem spolnih i drugih hormona odgovornih za spolnu zrelost. Oplodnjom zrele jajne stanice započinje trudnoća koja normalno traje 40 tjedana.

2.4.1. Ženski spolni ciklus, endometrijski ciklus i ženski spolni hormoni

Ženski reproduktivni sustav sastoji se od parnih spolnih žlijezda jajnika, parnih jajovoda, maternice i rodnice. Reprodukcijska sposobnost žene započinje razvojem jajnih stanica u jajnicima. Sredinom svakog mjesečnog spolnog ciklusa jedno jajašce izbacuje se iz folikula jajnika u trbušnu šupljinu te jednim od jajnika prolazi u maternicu. Ako se jajašce oplodi, implantira se u maternicu, gdje se razvije u fetus, posteljicu i fetalne membrane.

Sustav ženskih spolnih hormona može se podijeliti u tri hormonske razine: prvu razinu čini hipotalamični hormon koji oslobađa gonadotropine (GnRH), drugu razinu čine hormoni adenohipofize folikulostimulacijski hormon (FSH) i luteinizacijski hormon (LH), a hormoni treće razine jesu hormoni jajnika estrogen i progesteron. Spolni hormoni ne luče se stalno i u konstantnoj koncentraciji, već ritmično i periodično, ovisno o fazi ženskog spolnog ciklusa. Navedeni hormoni djeluju mehanizmima pozitivne povratne sprege u vidu stimulacijskog djelovanja hormona više razine na one na nižoj razini, odnosno mehanizmom negativne povratne sprege, inhibicijom hormona niže razine, tj. jajnika, na hormone više razine adenohipofize i hipotalamusa. Reprodukcija žene obilježena je ritmičnim mjesečnim promjenama u lučenju hormona. Ovakva ritmična zbivanja nazivaju se ženskim spolnim ili ovarijskim ciklusom. Prosječno traje 28 do 40 dana u zdrave žene. Tijekom svakog ciklusa oslobađa se samo jedno zrelo jajašce koje može biti oplođeno, a uz to događaju se i promjene sluznice maternice, endometrija (11).

Endometrij pod promijenjenim količinama izlučenih hormona postaje zadebljao i dobro prokrvljen, čime postaje spreman za prihvat oplođene stanice ako dođe do oplodnje. Pod utjecajem hormona FSH i LH dolazi do rasta jajnika u cijelosti, ali i do rasta folikula jajnika u kojima se nalaze jajne stanice. U primarnom folikulu dolazi do uvećanja jajašca i stanica oko njega koje se nazivaju granuloznim stanicama, zbog povećane razine estrogena koji djeluje proliferativno na jajnike i jajnu stanicu. Nekoliko dana prije ovulacije stvaraju se dodatni slojevi granuloznih stanica i tzv. tekalnih stanica iz kojih se luče estrogen i progesteron. Na samom početku spolnog ciklusa, koji obilježava pojava menstrualnog krvarenja, povećava se koncentracija hipofiznih hormona FSH i LH koji uzrokuju ubrzan rast folikula i granuloznih stanica. Granulozne stanice izlučuju folikularnu tekućinu koja će omogućiti istjecanje jajašca iz jajnika. Povećana količina estrogena koja se luči iz folikula koji će izbaciti jajnu stanicu djeluje mehanizmom negativne povratne sprege na hormone adenohipofize te će se FSH i LH

lučiti u smanjenoj količini. Sredinom spolnog ciklusa nastupa ovulacija koju karakterizira pucanje stijenke folikula jajnika iz kojeg će se jajna stanica izbaciti u trbušnu šupljinu (11).

Ovulacija se događa uslijed povećane koncentracije luteinizacijskog hormona (LH). Uoči ovulacije, dan ranije i dan poslije, nastupa luteinska faza spolnog ciklusa, pri čemu se pod utjecajem istoimenog hormona granulozne stanice pretvaraju u žuto tijelo (lat. *corpus luteum*). Žuto tijelo u nastavku će biti odgovorno za izlučivanje povećane količine estrogena i progesterona. Nekoliko dana nakon luteinske faze ciklusa estrogeni i progesteroni izlučeni iz žutog tijela djelovat će mehanizmom negativne povratne sprege preko hipotalamusa te inhibirati lučenje hormona adenohipofize FSH i LH. Zbog ovakvog slijeda događaja u jednom spolnom ciklusu najčešće sazrijeva samo jedna jajna stanica jer je ovime onemogućen rast novih folikula. Kada žuto tijelo degenerira, smanji se lučenje hormona jajnika estrogena i progesterona, prestaje mehanizam negativne povratne sprege, počinje povećano lučenje hormona adenohipofize, potiče se rast novih folikula i nastupa novi ovarijski spolni ciklus. Promjene na razini endometrija razvijaju se usporedno s promjenama na razini folikula jajnika, a nazivaju se endometrijskim ciklusom. One također ovise o cikličkim povećanjima razina estrogena i progesterona. Endometrijski ciklus može se podijeliti u tri faze: proliferacijsku odnosno estrogensku fazu, sekrecijsku odnosno progesteronsku fazu te menstruaciju. Na početku svakog ciklusa menstruacijom se izljušti veći dio endometrija, nakon čega ostaje samo tanak sloj sluznice. Pri povećanju lučenja estrogena stanice strome bujaju, pri čemu sluznica endometrija epitelizira i buja. U prvom dijelu ciklusa, prije ovulacije, endometrij se, dakle, uveća zbog povećanja slojeva stanica i broja stromalnih žlijezda. U sekrecijskoj fazi, a zbog povećanog lučenja progesterona i estrogena iz žutog tijela, nastavlja se proliferacija endometrija, ali i uspostavljanje sekrecijskih funkcija endometrija koje su posljedica lučenja progesterona. Velika sekrecijska sposobnost endometrija moći će stvoriti povoljne uvjete za implantaciju oplođene jajne stanice (11).

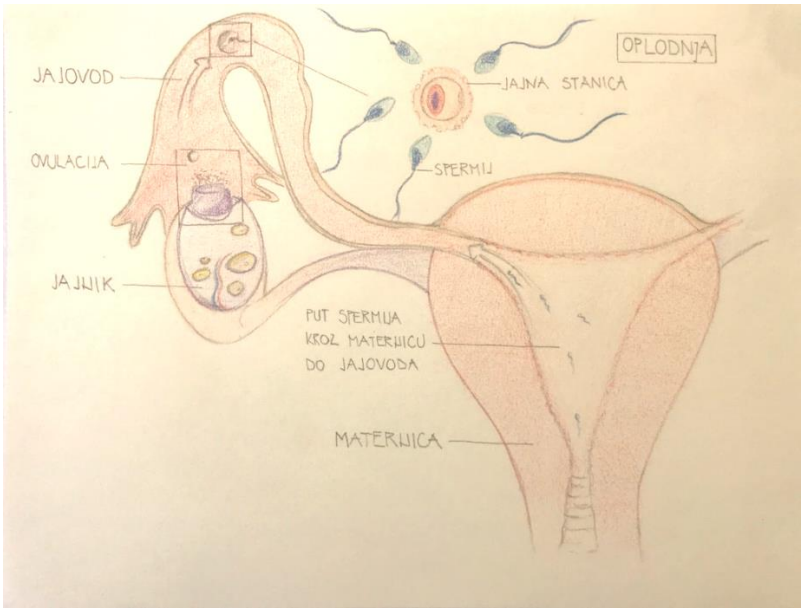
Zadnjih nekoliko dana spolnog ciklusa nastupa menstrualno krvarenje. Menstruaciju uzrokuje smanjeno lučenje estrogena i progesterona. Zbog smanjenje razine ovih hormona i spazma krvnih žila koje opskrbljuju nabujalu sluznicu dolazi do nekroze endometrija. Nekroza tkiva uzrokuje kontrakcije maternice, čime je potpomognuta eliminacija nabujalog endometrija. Nekoliko dana od početka menstruacije prestaje krvarenje jer je došlo do epitelizacije endometrija te počinje novi spolni ciklus.

Ženski spolni hormoni signalne su molekule koje imaju utjecaj na cijelo žensko tijelo, posebice na ženski reprodukcijski sustav. Estrogene u zdrave žene koja nije trudna luče poglavito jajnici i kora nadbubrežne žlijezde, a u trudnoći velike količine estrogena luči posteljica. Estrogeni utječu na proliferaciju i rast specifičnih stanica povezanih sa spolnošću kao što su jajnici, jajnični folikuli i sama jajna stanica, ali i na nastanak sekundarnih spolnih karakteristika u žena. Osim ovoga, estrogeni imaju učinak na cijelo tijelo; potiču osteoblastičnu aktivnost tako da utječu na strukturu kostura žene. Pod utjecajem estrogena događa se spajanje dijafiza s epifizama dugih kostiju zbog čega rast u žena završava ranije nego u muškaraca. Estrogeni također imaju pozitivan učinak na anabolizam bjelančevina, ali i na povećano odlaganje masti. Progestine u zdrave žene luči žuto tijelo. Najvažnija je funkcija progesterona poticanje sekrecijskih promjena. Te se sekrecijske promjene događaju u svakom dijelu ženskog spolnog sustava. Endometrij se sekrecijskim promjenama priprema za implantaciju oplođenog jajašca, u jajovodu dolazi do sekrecijskih promjena koje će biti potrebne za prehranu oplođenog jajašca, a u dojkama sekrecijskim promjenama dolazi do razvoja režnjeva i alveola, odnosno pripreme za laktaciju (11).

Hormoni imaju sposobnost djelovanja na cijeli organizam, pa tako i na usnu šupljinu. Povišena razina hormona, konkretno estrogena i progesterona, koja se osobito događa za vrijeme trudnoće, a i u vrijeme spolnog ciklusa, može pridonijeti nastanku upale gingive (10).

2.4.2. Oplodnja i trudnoća

Nakon ovulacije jajna stanica okružena slojem granuloznim stanica ispušta se izravno u peritonealnu šupljinu, što je detaljnije opisano u prethodnom poglavlju. Nakon izbacivanja u trbušnu šupljinu jajna stanica mora ući u jedan od jajovoda, što je potpomognuto fimbrijama jajovoda koje će privući jajnu stanicu. Oplodnja se uobičajeno događa ubrzo nakon ulaska jajne stanice u jajovod, a nakon oplodnje potrebno je tri do četiri dana kako bi se jajna stanica prenijela do maternice (Slika 5). U ovoj fazi prijenosa jajne stance događa se nekoliko uzastopnih dioba oplođene jajne stanice. U trenutku implantacije u maternicu oplođena jajna stanica u diobenoj je fazi blastociste (11).



Slika 5. Shematski prikaz ovulacije i oplodnje u jajovodu. Preuzeto s dopuštenjem autora: Lorena Kovačević.

Implantacija se zbiva prosječno tjedan dana nakon ovulacije. Proces implantacije posljedica je stanica trofoblasta koje se nalaze na površini blastociste, koje imaju sposobnost litičke razgradnje endometrija na mjestu buduće implantacije, ali i sposobnost prehrane samog zametka. Stanice trofoblasta, zajedno sa stanicama endometrija u koje se blastocista implantirala trofoblastima, tvorit će posteljicu i zametne membrane. Preko posteljice omogućena je difuzija hranjivih tvari između ploda i majke umibilikalnim arterijama i venama. Posteljica je također važna zbog sposobnosti lučenja spolnih hormona zahvaljujući kojima će trudnoća biti iznesena. Hormoni su koje luči posteljica ljudski korionski gonadotropin (HCGT), estrogen, progesteron i korionski somatotropin. Uz estrogensku proliferativnu funkciju i progesteronsku sekrecijsku, HCGT je važan zbog održavanja žutog tijela koje luči hormone nužne za iznošenje trudnoće. Ako bi došlo do involucije žutog tijela i smanjenja razine lučenja hormona, došlo bi do pobačaja i prekida trudnoće (11).

Trudnoća je stanje koje nastupa implantacijom oplođene jajne stanice, a pod utjecajem je pojedinih spolnih hormona i njihove međuovisnosti koje izlučuju spolne žlijezde u predgestacijskom periodu, a za vrijeme gestacije i posteljica. U trudnoći dolazi do brojnih promjena u majčinu tijelu; povećava se srčani minutni volumen, dolazi do općeg povećanja

majčina metabolizma, povećavaju se zalihe hranjivih tvari kao što su bjelančevine i masti koje će fetus koristiti za vlastiti rast razvoj i dr. (11).
Majčino tijelo, dakle, reagira na trudnoću različitim promjenama, a neka stanja koja mogu narušiti majčino zdravlje mogu negativno utjecati na ishod trudnoće. Prema istraživanjima, parodontna bolest također može biti jedno od stanja koje pogađaju majku, a koje može utjecati na ishod trudnoće.

2.5. Parodontne bolesti i trudnoća

Prema istraživanjima, parodontne bolesti i trudnoća imaju uzajaman utjecaj jednog stanja na drugo. Trudnoća može pogodovati nastanku parodontne bolesti, a parodontna bolest može imati negativan utjecaj na ishode trudnoće kao što su prijevremeni porođaj, preeklampsija, smanjena porođajna težina ili pobačaj (2).

U vrijeme gestacijskog perioda, koji u ljudi traje prosječno 40 tjedana, različite dinamične fiziološke mijene pogađaju majčin organizam, ali i organizam ploda koji je fiziološki u aktivnoj fazi rasta i razvoja (11). Promjene koje nastupaju događaju se na razini majčinoga imunosnog sustava te žene za vrijeme trudnoće čine podložnijima za razvoj različitih infekcija, među koje se ubraja parodontna bolest. Osim imunosnog sustava, u vrijeme trudnoće može biti zahvaćen bilo koji organski sustav trudnice, pa tako može doći do pojave gestacijskog dijabetesa, gestacijske hipertenzije i dr. U sljedećim poglavljima bit će detaljnije opisani neželjeni ishodi trudnoće povezani s parodontnom infekcijom.

2.5.1. Promjene imunosnog sustava majke za vrijeme trudnoće

Polovina svih antigena ploda porijeklom je od očeva genoma koji su kronično izloženi majčinom imunosnom sustavu, a kako ne bi došlo do neželjene imunosne reakcije majčinoga obrambenog sustava na plod, nužno je zbivanje fizioloških modifikacija imunosnog sustava u svrhu prevencije odbacivanja ploda (2).
Promjene koje se zbivaju na razini imunosnog sustava za vrijeme trudnoće dovode do modifikacije staničnog i humoralnog imunosnog odgovora. Tako, što se tiče stanica nespecifičnog imunosnog odgovora, dolazi do promjena na razini monocita, neutrofila, prirodno ubilačkih stanica i sustava komplementa, smanjenja citotoksične aktivnosti nekih

interleukina (IL-10) te mnogih drugih. Jedna od najvećih promjena koja zahvaća imunosni sustav, a tiče se stečene stanične imunosti, jest parcijalno prigušivanje imunosnog odgovora posredovanog T-limfocitima (12). T-limfociti suprimiraju antigen-specifični imunosni odgovor povećavajući majčinu toleranciju na antigene koje posjeduje fetus. Imunosni odgovor usmjeren je u korist Th2 posredovanoga imunosnog odgovora. Mehanizam nastanka ovakve promjene nije do kraja razjašnjen, ali se smatra kako su ove promjene ovisne o razinama estrogena, progesterona i HCGT-a (13).

Nadalje, cirkulirajući neutrofili pokazuju smanjenu aktivnost, smanjeno lučenje enzima potrebnih za inhibiciju bakterijske invazije te smanjenu sposobnost fagocitoze. Pretpostavlja se da se ovo događa u trenutku dodira stanica trofoblasta zametka s neutrofilima iz majčine cirkulacije. Svi ovi inhibicijski učinci koji se događaju na razini neutrofila postaju najizraženiji za vrijeme drugog i trećeg tromjesečja trudnoće (14). Zbog inhibicije T1-limfocitima posredovanoga imunosnog odgovora, neke autoimune bolesti povezane sa stanično posredovanim imunosnim odgovorom u trudnoći mogu biti u stanju poboljšanja ili čak remisije (15). Neke su od tih bolesti reumatoidni artritis, multipla skleroza ili Hashimotov tireoiditis (16–18). Postpartalno se autoimune bolesti vraćaju u prvobitno stanje, posebice reumatoidni artritis i multipla skleroza, nekada i s pogoršanjem stanja, što govori u prilog činjenici da su u trudnoći smanjenje sposobnosti imunosnog odgovora (18). U prilog također ide i činjenica da se postpartalno nerijetko dogodi reaktivacija nekog infektivnog žarišta koje je u trudnoći bilo u stanju mirovanja. Ovo se stanje naziva imunološki rekonstitucijski sindrom i smatra se kako je upravo ovo stanje odgovorno za povećanje prevalencije postpartalne tuberkuloze, osteomijelitisa uzrokovanog kriptokokima i akutne egzacerbacije hepatitisa C u nositelja virusa (19–21). S aspekta parodontne bolesti, ovakva supresija imunosnog sustava može pogodovati razvoju infekcije.

2.5.2. Gingivitis u trudnoći

Gingivna upala povezana s trudnoćom uglavnom je uzrokovana akumulacijom dentalnog plaka, a jače izraženo stanje upale potencirano je endogenom sintezom steroidnih spolnih hormona (22).

Za potpuno shvaćanje ovog uzajamnog odnosa nužno je isključiti prijašnje postojanje parodontne upale u svrhu istraživanja samostalnog utjecaja spolnih hormona na gingivno zdravlje. U ranim šezdesetim godinama prošlog stoljeća prvi je put zabilježeno povećanje stupnja gingivne upale tijekom perioda trudnoće (23). Klinički, gingivitis i parodontitis uspostavljeni prije nego je nastupila trudnoća za vrijeme trudnoće drastično bi se pogoršali. Klinički parametri koji su ukazivali na pogoršanje bili su dubina sondiranja, krvarenje tijekom sondiranja i protok gingivalne tekućine koji bi postpartalno iščeznuli (24). U ovim studijama zabilježena je gingivna upala u 30 do 70 % žena za vrijeme trudnoće (25). Istraživanje koje je provedeno sastojalo se od uzimanja parodontnog statusa u žena koje su trudne tijekom prvog, drugog i trećeg tromjesečja te tri mjeseca postpartalno. Zabilježeno je povećanje gingivalnih indeksa za vrijeme trećeg tromjesečja, iako je razina plaka ostala nepromijenjena, a znatno smanjenje kliničkih parametara zabilježeno je tri mjeseca postpartalno. Klinički su parametri bivali sve veći usporedno s povećanim stupnjem trudnoće, s vrhuncem u osmom mjesecu trudnoće (26). Istodobno uz kliničke gingivalne parametre, praćeni su i parametri vezani uz CAL koji bi mogli ukazati na uspostavu parodontitisa. Povećanje razine upalnog procesa zamijećeno je samo na razini gingive, bez utjecaja na razinu pričvrstka, sugerirajući kako je u trudnoći zabilježen reverzibilni utjecaj na gingivna tkiva bez zahvaćanja parodontnih tkiva. Ovo se može objasniti pretpostavkom kako je za rezultat kliničkog gubitka pričvrstka potrebna prisutnost kronične upale gingive u duljem trajanju nego što traje sama trudnoća (27).

Čini se kako je gingivitis povezan s trudnoćom ovisan o akumulaciji dentalnog plaka, ali ne i o količini akumuliranog plaka, sugerirajući kako trudnoća sama za sebe ima određeni utjecaj na parodontna tkiva. Doduše, ovakav zaključak trebao bi se temeljiti na istraživanju provedenom na eksperimentalnim animalnim modelima gdje bi se uspjelo postići stanje bez plaka na zubima, koje je u ljudi nemoguće postići. Nevezano s činjenicom ostaje li količina plaka nepromijenjena ili ne, koncept progresivne gingivne upale bez gubitka pričvrstka tijekom trudnoće poduprt je brojnim do sada provedenim istraživanjima. Neka od istraživanja davala su oprečne rezultate iz razloga nekonzistentnih metoda istraživanja, uz razlike među populacijama i kriterijima koji nisu uzeti u obzir. Točan mehanizam djelovanja spolnih hormona na pojavnost gingivitisa tijekom trudnoće nije do kraja razjašnjen. Poznato je kako su tijekom trudnoće povišene razine cirkulirajućih estrogena i progesterona. Tijekom trudnoće povišene su razine oba ova hormona kao rezultat kontinuirane sinteze od strane žutog tijela na početku gestacijskog perioda odnosno placente do kraja trudnoće (10). U istraživanju

Zachariasena, rezultati su pokazali kako do kraja trudnoće razine hormona dosežu vrhunac plazmatske koncentracije od 100 pg/mL, što je do 30 puta veća koncentracija nego za vrijeme spolnog ciklusa (28). Istraživanje provedeno na animalnim modelima u kojima je razina estrogena smanjena ispod ove razine rezultiralo je povećanjem gingivalnog uvećanja (29). Ovi su rezultati sugerirali kako smanjenje razine spolnih hormona ima gotovo jednake učinke kao i povećanje njihove koncentracije. Način na koji spolni hormoni utječu na gingivu može se objasniti tezom koja je potkrijepljena s nekoliko istraživanja kako u parodontnim tkivima postoje receptori za spolne hormone (30).

Što se tiče sastava samoga dentalnog plaka, predloženo je kako estrogen i progesteron mogu izmijeniti sastav plaka, specifične stanice parodonta, vaskularizaciju gingive, ali i modulirati imunosni odgovor domaćina (25). Patogeni koji su bili predmetom istraživanja pripadaju skupinama *Bacteroides*, *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Campylobacter* i dr. koji se i inače usko vezuju uz nastanak parodontne bolesti, a uzorci za istraživanja uzimali su se iz sline ili subgingivnih parodontnih džepova. Uzimajući u obzir parodontne džepove kao rezervoare ovih bakterija, promijenjen omjer parodontnih patogena predložen je kao potencijalni mehanizam pogoršanja gingivne upale tijekom trudnoće. Provedena su brojna istraživanja na ovu temu. Neka su istraživanja u središte razmatranja stavila prevalenciju *B. spp*. Rezultati longitudinalnog istraživanja koje su proveli Kornman i Loesche prvi su izvijestili o povećanju prevalencije *B. intermedius* tijekom drugog tromjesečja, sa znatnim smanjenjem tijekom trećeg tromjesečja i nakon porođaja (10). Istraživanjem provedenim *in vitro* uspjeli su dokazati direktan utjecaj estrogena i progesterona na metabolizam bakterija. Ipak, brojna druga istraživanja nisu uspjela dokazati povezanost povećane koncentracije hormona s prevalencijom određenog parodontnog patogena za vrijeme trudnoće.

Što se tiče modifikacije imunosnog odgovora, zabilježene su određene promjene koje se zbivaju na razini imunosnog sustava za vrijeme trudnoće, a koje su povezane sa smanjenom mogućnošću odbacivanja ploda. Provedena su brojna istraživanja, a generalni je zaključak kako promjene na razini kemotaksije, sinteze i produkcije citokina, enzima i drugih komponenti imunosnog odgovora tijekom trudnoće indirektno utječu na povećanu razinu gingivne upale pojačavajući na taj način utjecaj parodontnih patogena. Bilo kakav utjecaj spolnih hormona, u vidu pridonošenja gingivnoj upali, može biti sveden na najmanju moguću razinu ako se provode mjere oralne higijene (10). Mehanizmi kojima dolazi do ovakvih promjena ipak nisu do kraja razjašnjeni.

S dosadašnjim saznanjima, zaključno se može reći kako se gingivitis uzrokovan plakom za vrijeme trudnoće može pogoršati u vidu pogoršanja stupnja gingivitisa, ali nije dokazan klinički gubitak pričvrstka.

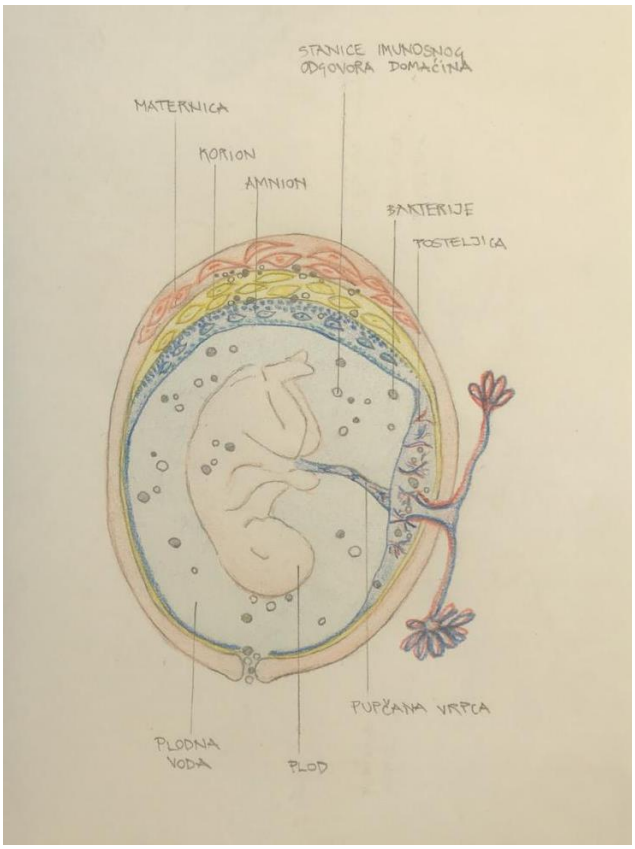
2.5.3. Parodontitis i prijevremeni porođaj

Prijevremeni porođaj povezan je s više od pola svih kongenitalnih neuroloških poteškoća, kognitivnih poteškoća u rastu i razvoju te se smatra visokim faktorom rizika u povećanju prevalencije smrtnosti novorođenčadi (31). Prijevremeni porođaj obično je definiran kao gestacijska dob mlađa od 37 tjedana (32). Prijevremeni porođaj može biti rezultat različitih događaja kao što su: prijevremeno puknuće zametnih membrana, prisutnost infekcije, medicinski induciran, a može i spontano nastupiti (33). Okolnosti koje predstavljaju povećani faktor rizika za prijevremeni porođaj mogu se podijeliti na primarne i sekundarne prediktorske faktore, ovisno o tome jesu li bili prisutni prije trudnoće ili je do njihove pojavnosti došlo tijekom trudnoće (31). Primarnima se smatraju uglavnom opći faktori kao što su rasa, navike i način života, socioekonomski status i druge. U sekundarne se ubrajaju umjetna oplodnja, nedostatna prenatalna skrb, preeklampsija, anemija, abrupcija placente i dr. Etiologija prijevremenog porođaja je mnogostruka, a ovisi o genskim faktorima, okolišnim faktorima i faktorima koji su individualni za svakog pojedinca (31). Nejasno je ipak djeluju li navedeni potencijalni faktori u međuovisnosti ili sinergistički. Najkonzistentniji je prediktor za rizik od prijevremenog porođaja postojanje prijašnjega prijevremenog porođaja (34). Istraživanje švedskih znanstvenika ukazalo je na devet puta veću pojavnost prijevremenog porođaja u žena s prijašnjim iskustvom prijevremenog porođaja. Osim ovoga, važnu ulogu imaju i pušenje, zlouporaba droge i pretjerana konzumacija alkohola kao promjenjivi okolišni faktori rizika (35,36).

Placenta je organ bogat krvnim žilama nastao djelovanjem zametka na trbušni zid maternice. Preko krvnih žila placente događa se izmjena hranjivih tvari i raspadnih produkata između majke i fetusa (31). Na ovaj je način osiguran metabolizam potreban za rast i razvoj fetusa unutar amnionske ovojnice ispunjene amnionskom tekućinom. Fetoplacentna jedinica sastoji se od amniona i koriona i na jednak je način kao placenta pričvršćena za maternicu preko decidue i miometrija (5).

S napredovanjem stupnja trudnoće amnionska tekućina sve je zasićenija prostaglandinima i citokinima kao što su TNF i IL-1, čija se razina povećava sve dok ne dosegne kritičnu koncentraciju koja će uzrokovati rupturu ovojnica amnionske ovojnice i inicirati kontrakcije maternice i cervikalnu dilataciju, odnosno porođaj (37). Iz ovoga se može zaključiti kako su normalna trudnoća i inicijacija porođaja pod utjecajem proinflamatornih citokina. U slučajevima prisutnosti infekcije, među koje se ubraja i parodontitis, mogu se očekivati povećane razine proinflamatornih citokina koji mogu utjecati na trudnoću.

Brojna istraživanja povezuju povećanu razinu bilo proinflamatornih citokina s neželjenim ishodima trudnoće, neovisno o tome je li riječ o povećanju na lokalnoj ili sistemnoj razini. Uzimajući ovo u obzir, pomnije su istraživane infekcije genitourinarnog trakta. S obzirom na trudnoću i uspostavljanje placente, infekcija genitourinarnog trakta može zahvatiti sljedeće dijelove fetoplacentne jedinice: deciduu (deciduitis), proširiti se između amniona i koriona (korioamionitis) i naposljetku dosegnuti amnionsku tekućinu, odnosno zahvatiti fetus (Slika 6) (5).



Slika 6. Shematski prikaz fetoplacentne jedinica i mogući putovi prodora infekcije genitourinarnog trakta. Preuzeto s dopuštenjem autora: Dorotea Korejzl

Samim mikroorganizmima pristup do amnionske tekućine može biti omogućen nekim od predloženih putova (38):

- uzlazno iz kanala rodnice
- hematogenom diseminacijom iz udaljenog žarišta infekcije kroz placentu
- akcidentalnim putem, npr. u postupku amniocenteze i
- retrogradno iz jajnika.

Parodontitis predstavlja upalni proces u tijelu udaljen od fetoplacentne jedinice. Postoje dva mehanizma kojima bi se mogla objasniti povezanost parodontitisa kao infekcije s neželjenim ishodom trudnoće kao što je prijevremeni porođaj. Prvi je predloženi mehanizam direktni put infekcije do fetoplacentne jedinice. Na ovaj način parodontni patogeni zajedno sa svojim faktorima virulencije hematogenim putem dosežu fetoplacentnu jedinicu gdje započinju ektopičnu infekciju i iniciraju lokalni upalni odgovor koji će posljedično uzrokovati povećanu sintezu proinflamatornih citokina. Drugi je mehanizam indirektni put parodontnih patogena i njihovih faktora virulencije, pri čemu proinflamatorni citokini sintetizirani u gingivi i parodontnom tkivu zahvaćenom infekcijom ulaze u sistemnu cirkulaciju. Hematogenom diseminacijom mogu doći do fetoplacentne jedinice, gdje će doći do njihove akumulacije ili će cirkulacijom, odnosno hematogenom diseminacijom doći do jetre u kojoj će stimulirati sistemni upalni odgovor s posljedičnom povećanom sintezom proinflamatornih medijatora akutne faze, poglavito CRP-a. Ovako sintetizirani, proinflamatorni medijatori upale sistemnom cirkulacijom mogu doći do fetoplacentne jedinice (5).

Povećane razine određenih proinflamatornih medijatora u amnionskoj tekućini vezuju se uz prijevremeni porođaj, a među njih se ubrajaju: IL-1, IL-6, TNF, PGE2, fibronektin i alfa-fetoproteinaza (39).

Iako postoje nagađanja kako pojedini mikroorganizmi mogu dospjeti u fetoplacentnu jedinicu, teško je kultivirati i izolirati točno određene patogene koji se mogu povezati s neželjenim ishodima trudnoće kao što su prijevremeni porođaj, smanjena porođajna težina i preeklampsija (5). Ustanovljeno je kako gram-negativne parodontne bakterije zajedno sa svojim faktorima virulencije (npr. endotoksin) mogu ući u sistemnu cirkulaciju i uzrokovati prolaznu bakterijemiju (40). U stanju trudnoće povećavaju se razine estrogena i progesterona koji uzrokuju povećanje vaskularne permeabilnosti, što je predloženo kao mehanizam olakšanog prolaska bakterija do tkiva (5). Ako u vrijeme trudnoće dođe do bakterijemije,

možemo zaključiti kako je olakšan prodor bakterijskim mikroorganizmima do udaljenih tkiva, pa tako i do fetoplacentne jedinice.
Jednom kada je majka izložena parodontnim patogenima, odnosno njihovima nusproduktima, imunosni sustav pokušat će obraniti organizam od potencijalne infekcije. Ako ovo bude nedostatno u obrani, započet će specifičan imunosni odgovor sintezom antitijela specifičnih za bakteriju. U početku će se stvarati imunoglobulini skupine M (IgM), a potom će se modificiranjem imunosnog odgovora stvoriti imunoglobulini skupine G (IgG). IgG karakteristični su za kroničnu upalu, a s obzirom na to da je parodontitis po svojoj naravni kronična infekcija, majčini IgG mogu prijeći fetoplacentnu barijeru (5).

Rezultati istraživanja koje su proveli Madianos i sur. ukazali su da su prisutni majčini serumski IgG povezani s povećanom porođajnom težinom i smanjenim rizikom prijevremenog porođaja. Postojao je također trend da su majke s novorođenčadi rođenom na vrijeme imale veću koncentraciju serumskih IgG-a specifičnih za bakterije crvenog i narančastog kompleksa u odnosu na majke koje su rodile prijevremeno (5).

Istodobno, novorođenčad rođena prijevremeno imala je veću prevalenciju IgM-a u pupkovini za jedan ili više mikroorganizam crvenog odnosno narančastog kompleksa. Osim ovoga, manjak majčinih IgG-a za bakterije crvenog kompleksa bio je povezan s rizikom za prijevremeni porođaj na isti način kao što su pokazali IgM pupkovine. Najviša stopa prevalencije prijevremenog porođaja bila je zabilježena u majki s visokim vrijednostima IgM-a, odnosno s malim ili izostalim vrijednostima IgG-a. Ovakvi rezultati sugerirali su kako je prisutnost IgG-a u serumu majke pružala dostatnu imunost na antigene koji su proizvodili parodontni patogeni. Ipak, postoje i neka istraživanja koja su dala oprečne rezultate (5).

F. n je jedna od često izoliranih bakterijskih vrsta u amnionskoj tekućini u slučajevima prijevremenog porođaja ili smanjene porođajne težine, a ova vrsta pronađena je u korionskom tkivu visokorizičnih trudnoća (41). Zanimljivo je kako su ipak određeni parodontni patogeni pronađeni u fetoplacentnim tkivima u slučajevima normalnih trudnoća (42). Osim potonjih rezultata, postoje brojna istraživanjima čiji su rezultati ukazali na prisutnost parodontnih patogena čak i u parodontno zdravih pojedinaca.
Što se tiče potencijalnih putova prijenosa parodontnih patogena, dosadašnja istraživanja ukazuju kako je većina intrauterinih infekcija nastala iz genitourinarnog trakta ascendentnim putem te je tako došlo do infekcije (5). Iako je prema najnovijim istraživanja dokazano kako

fetoplacentna jedinica nije sterilna kako se mislilo, bakterijski su sojevi koji se povezuju kao moguću uzročnici genitourinarne infekcije *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Prevotella spp.*, *Candida spp.*, *Gonorrhea spp.* te *Treponema spp* (43). Obično prvo dođe do infekcije amnionskih membrana pa potom fetusa, i to preko krvnih žila pupkovine kojima se inače događa izmjena tvari između majke i ploda, a infekcija samog fetusa može se dogoditi i uslijed njegove aspiracije zaražene amnionske tekućine (38).

Ipak, prisutnost genitourinarne infekcije nije zabilježena u svakoj trudnoći koja je završila neželjenim ishodom. U prilog hematogenom rasapu parodontnih patogena kao mogućem mehanizmu njihova dospijeća do fetoplacentne jedinice idu dva istraživanja koja potkrjepljuju ovu tezu. U prvom koje su proveli Han i sur. isti tip bakterijske vrste *Bergeyella* pronađen je u subgingivnom plaku i u amnionskoj tekućini u slučaju prijevremenog porođaja, dok mikroorganizmi nisu bili prisutni u genitourinarnom traktu. U drugom je izoliran *F. n* u subgingivnom plaku majke i u organima mrtvorođenčeta bez prisutnosti patogena u genitourinarnom traktu.

Najsnažniji dokaz temeljen na humanim i animalnim istraživanjima podupire činjenicu kako parodontna infekcija omogućuje hematogenu diseminaciju oralnim mikroorganizmima, odnosno njihovim produktima koji naposljetku mogu dosegnuti fetoplacentnu jedinicu. Dokaz o prisutnosti mikroorganizama u amnionskoj tekućini, placenti, fetalnim membranama i tkivima fetusa leži u pronađenim titrima antitijela na mikroorganizme u majčinu serumu, i to svih podskupina imunoglobulina te IgM-a u pupkovini (44). Put kojim su mikroorganizmi dospjeli do fetoplacentne jedinice ipak nije do kraja razjašnjen.

2.5.3.1. Fiziologija pravodobnog porođaja i mogući mehanizam prijevremenog porođaja

Porođaj je fiziološki proces karakteriziran koordiniranim kontrakcijama maternice koji će rezultirati cervikalnom dilatacijom i izgonom ploda (45). Cervikalna dilatacija zajedno s rastezanjem materničnih mišića uzrokuje neurogeni refleks kojim same kontrakcije postaju sve učestalije. Oksitocin je jedan od najsnažnijih promotora porođaja, a samo istezanje mišićja uzrokuje njegovo povećano lučenje neurogenim refleksom djelujući na neurohipofizu (4). Smatra se da na povećanu kontraktilnost utječu i povećane razine estrogena i

progesterona, kao i relaksin koji izlučuju jajnici. Ono što je uobičajeno kod pravodobnog porođaja jest da rupture fetalnih membrana nastupaju nakon početka kontrakcija, što je suprotno od nefiziološkoga prijevremenog porođaja, gdje dolazi do izoliranog pucanja fetalnih membrana.

Iako mehanizam samog početka porođaja nije do kraja razjašnjen, osim hormona, krucijalnu ulogu u početku samog akta porođaja imaju prostaglandini, među kojima se posebno ističe prostaglandin PGE2. Osim što uzrokuju kontrakcije maternicnog mišićja, povećane razine arahidonske kiseline, koja je prekursor nastanku prostaglandina, mogu se pronaći u amnionskoj tekućini za vrijeme spontanog porođaja. Također, prostaglandini mogu inducirati pobačaj ili porođaj ako ih se injicira u amnionsku tekućinu. Fetalne membrane sadrže brojne fosfolipide i znatna količina arahidonske kiseline biva esterizirana upravo u fosfolipide (45). Uz to, u fetalnim se membrana mogu naći i znatne količine fosfolipaze A2 koja sudjeluje u razgradnji fosfolipida. Ako su same bakterije izvor ovih enzima, može se zaključiti kako mogu pridonijeti inicijaciji prijevremenog porođaja (46). Prijevremeni porođaj može nastati kao rezultat: fiziološkog procesa porođaja nastalog vremenski ranije od predviđenog, infekcije, upale, hemoragije, placentne ishemije i stresa (45). U ovom kontekstu, infekcija i upala kao faktori rizika mogu se povezati s parodontitisom. Infekcija, u vidu vaginalne infekcije u sklopu šireg pojma infekcije genitourinarnog trakta, pa čak i supkliničke manifestacije takve infekcije, može biti povezana s prijevremenim porođajem (47).

Trenutačne teorije sugeriraju kako prostaglandini i citokini imaju odlučujuću ulogu za nastanak prijevremenog porođaja (45). U ovome kontekstu, u slučaju infekcije, odnosno upalnog odgovora bit će znatnijih alteracija u razinama ovih proinflamatornih medijatora, posebice TNF i IL-6. Studijom *in vitro* dokazano je kako ovi medijatori mogu prijeći fetoplacentnu barijeru (48). U upalnom procesu upalne stanice kao prostaglandini, ali i mnoge gram-negativne bakterije sintetizirat će enzim fosfolipazu koja će hidrolizirati esterificiranu arahidonsku kiselinu koja je prekursor u sintezi prostaglandina.

Čini se kako proinflamatorni citokini imaju odlučujuću ulogu u određivanju točnog trenutka početka porođaja. Osim fiziološke endogene sinteze prostaglandina, čini se kako upalni proces genitourinarnog trakta, a možda i parodontitis, može pridonijeti povećanoj koncentraciji koja će rezultirati prijevremenim porođajem.

2.5.4. Parodontitis i smanjena porođajna težina

Smanjena porođajna težina podrazumijeva novorođenče tjelesne mase manje od 2500 g (49). U vezi s prijevremenim porođajem može se reći kako je većina novorođenčadi rođena prije vremena (< 37. tjedna) također smanjene porođajne težine, čime su ova dva stanja usko povezana. Uglavnom je smanjena porođajna težina rezultat skraćenoga gestacijskog perioda i usporenoga intrauterinog rasta, iako etiologija ovog stanja može biti različita pa se sa smanjenom porođajnom težinom povezuju različiti genski čimbenici, okolišni čimbenici (npr. pušenje ili socioekonomski status), čimbenici povezani sa samom trudnoćom te infekcija (45).

Determiniranje točno određenih faktora rizika za nastanak prijevremenog porođaja smanjene porođajne težine kompleksan je proces i do sada se nije uspio uspostaviti određen vrijednosni sustav kojim bi se predvidjeli potencijalni ishodi trudnoće (50). Pretpostavlja se da razina fetalnog fibronektina u rodnici može biti predikcijski faktor za nastanak prijevremenog porođaja (34). Faktori rizika za prijevremeni porođaj smanjene porođajne težine mogu se podijeliti u nekoliko skupina koje se mogu razmatrati svaka zasebno. Genski faktori rizika teško se mogu vrjednovati s obzirom na promjenjive faktore okoliša koji direktno ili indirektno utječu na njih. Metaanalizom obiteljskih studija izveden je zaključak kako postoji genski utjecaj na razinu intrauterinog rasta i mogući utjecaj na trajanje samoga gestacijskog perioda (51). Majčina tjelesna masa, koja je i sama genski determinirana, predložena je kao jedan od najvažnijih faktora koji utječu na veličinu djeteta, a sama veličina pod utjecajem je okolišnih faktora kao što je prehrana, pri čemu nedostatna prehrana može utjecati na majčinu konstituciju. Faktori rizika povezani sa samom trudnoćom kao što su prijevremeni porođaj, spontani pobačaj, cervikalna inkompetencija i multiparne trudnoće predstavljaju povećan faktor rizika za prijevremeni porođaj (51).

Što se tiče prehrane, smatra se kako su prehrana majke i prehrana ploda dva odvojena entiteta (45). Na rast i razvoj fetusa utječu nutrijenti koje uzima majka, kao što i kisik plod dobiva od majke. Majčina tjelesna masa u vezi je s prehranom i jedan je od odlučujućih pokazatelja hoće li majka moći iznijeti trudnoću do kraja (45). Majčina tjelesna masa determinirana je još za vrijeme njezina fetalnog razdoblja, djetinjstva i razdoblja adolescencije. U izvještaju koji je podnio Barker majčina smanjena prehrana tijekom trudnoće ima mali utjecaj na porođajnu težinu, ali može utjecati na fetalni metabolizam u vidu promijenjene produkcije hormona koja može utjecati na rast fetusa (52). Pušenje i konzumacija alkohola kao promjenjivi faktori

okoliša također su važan faktor rizika za nastanak prijevremenog porođaja smanjene porođajne težine.

Što se tiče infekcije i upale kao faktora rizika, s aspekta postojanja parodontitisa u majke postoje istraživanja provedena na animalnim i humanim modelima koja povezuju infekciju u majke s prijevremenim porođajem i smanjenom porođajnom težinom. Recentnije provedeno istraživanje na štakorima ispoljilo je rezultate koji idu u prilog tvrdnji kako neki od parodontnih patogena može utjecati na samu gestaciju i njezine ishode. Dokazano je kako infekcija *P.g* u gravidnih štakora i njihove mladunčadi uzrokuje prijevremeni porođaj sa smanjenom porođajnom težinom. Štakori eksperimentalno zaraženi bakterijom *P.g* pokazivali su znatno smanjenu tjelesnu težinu tijekom gestacijskog perioda od kontrolne skupine štakora. Iako nije bilo znatnih razlika između skupina štakora eksperimentalno zaraženih bakterijom *P.g* i onih štakora kontrolne skupine, s obzirom na tjelesnu masu i broj mladunčadi u skupini zaraženih štakora zamijećena je smanjena porođajna težina i manji broj okoćene mladunčadi. Osim ovoga, u skupini štakora zaraženih bakterijom *P.g* zamijećen je smanjen gestacijski period u odnosu na kontrolnu skupinu. Također, zamijećene su različite biomolekularne promjene uslijed infekcije ovim parodontnim patogenom. Naime, infekcija je povećala razine nekih serumskih interleukina (IL-1b i IFN), uz pritom nepromijenjenu razinu istih medijatora u amnionskoj tekućini. U ovoj je studiji također izazvan eksperimentalni parodontitis uzrokovan bakterijom *P.g* uspostavljanjem parodontne ligature na molare praćene inokulacijom ovom bakterijom u ženskih štakora. Prema postignutim rezultatima, čini se kako je majčina izloženost bakteriji *P.g* rezultirala sistemnom hematogenom diseminacijom i transplacentnim prolaskom. Imunofluorescencijom dokazana je prisutnost bakterije *P.g* u placentnom tkivu zaražene skupine štakora. Ovakvi rezultati insinuiraju kako parodontitis uzrokovan bakterijom *P.g* u životinja potiče translokaciju ove bakterije u placentu (53).
Rezultati ovog istraživanja sugeriraju kako infekcija bakterijom *P.g* može utjecati na sam proces gestacije, uzrokujući prijevremeno rođenu mladunčad smanjene porođajne težine.

Što se tiče podataka prikupljenih iz istraživanja humanih modela, postoje određeni rezultati koju ukazuju na etiologiju smanjene porođajne težine povezanu s prisutnošću infekcije. Povećane razine proinflamatornih citokina kao što su IL-1, IL-6 i TNF-α u majčinu serumu povezane su s nezrelošću, odnosno smanjenom porođajnom težinom (54). Čini se kako proinflamatorni medijatori upale imaju utjecaj na intrauterini rast i razvoj ploda čijom bi se supresijom mogla objasniti smanjena porođajna težina. Ovakva povećana akumulacija

proinflamatornih citokina u uterinoj cirkulaciji za vrijeme trudnoće može utjecati na smanjenu ekspresiju gena koji reguliraju rast i razvoj placente i fetusa (5).

2.5.5. Parodontitis i preeklampsija

Preeklampsija se smatra ozbiljnom komplikacijom trudnoće, a etiologija ovog stanja usko je povezana s parodontitisom u majke. Preeklampsija je stanje koje se može pojaviti jedino u trudnoći, a utječe primarno na majku (5).

Ovo stanje karakterizira hipertenzija s krvnim tlakom većim od 140/90 mmHg, periferni edem i proteinurija (mokraćna ekskrecija veća od 300 mg proteina u 24 h) (55). Ako se vrijednosti navedenih parametara ne dovedu u granice normale, ovakvo stanje može progredirati u eklampsiju, po život opasno stanje za trudnicu, praćeno konvulzijama koje mogu progredirati u komu, pa čak i završiti smrtnim ishodom (2).

Razlozi nastanka preeklampsije nisu do kraja razjašnjeni, iako je podloga nastanka multifaktorske etiologije i uključuje gensku podložnost, abnormalnu placentaciju uslijed hipoksije ili poremećen imunosni odgovor kao rezultat sistemske infekcije (56). Brojna istraživanja povezala su povećan rizik za nastanak eklampsije s povišenim razinama C-reaktivnog proteina predlažući kako parodontna infekcija može uzrokovati povećanu razinu ovog upalnog parametra (57).
Istraživanje koje je ukazalo na smanjen ukupni antioksidativni kapacitet u žena s preeklampsijom, a koje istodobno boluju od parodontne bolesti, za razliku od kontrolne skupine, predlaže kako parodontna infekcija može pridonijeti placentnoj hipoksiji (58). Placentna hipoksija također se povezuje s etiologijom ovog stanja.

Dodatno, u jednoj od studija dokazan je jedan ili više parodontnih patogena u 50 % placenta žena s preeklampsijom u odnosu na prosječno 14,3 % žena kontrolne skupine (59). Unatoč brojnim istraživanjima, nije dokazana uzročno-posljedična veza između parodontitisa majke i povećanog rizika za nastanak preeklampsije. Dokaz o etiološkoj povezanosti bio bi jači kad bi liječenje parodontitisa smanjivalo incidenciju nastanka preeklampsije, a za sada nema nijednog istraživanja gdje liječenje parodontitisa ima znatnog utjecaja na pojavnost preeklampsije (2).

3. RASPRAVA

Mikroorganizmi koji se povezuju s patogenezom parodontitisa posjeduju brojne faktore virulencije, među kojima istaknuto mjesto zauzimaju endotoksini snažnog antigenskog djelovanja te sposobnost mikroorganizama da invadiraju epitelne stanice domaćina. Ovakvi mehanizmi patogenosti mogu izazvati snažan upalni odgovor domaćina koji će rezultirati povećanom sintezom upalnih medijatora od kojih neki imaju istaknuto mjesto u pretpostavljenoj patogenezi neželjenih ishoda trudnoće.

Parodontne bolesti, među kojima osobito gingivitis i parodontitis, predstavljaju skupinu najčešće prisutnih bolesti u ljudi općenito. S obzirom na mnogostruku etiologiju, a uz visoku stopu prevalencije, opravdan je interes znanstvenih istraživanja koja nastoje pronaći međusobnu povezanost parodontnih bolesti s brojnim sistemnim stanjima. Trudnoća predstavlja fiziološko stanje organizma žene koje karakteriziraju brojne promjene na razini raznih organskih sustava (npr. imunosni sustav, spolni sustav, reproduktivni sustav i dr.).

Smatra se kako povećane razine spolnih hormona za vrijeme trudnoće uzrokuju inhibicijski učinak na imunosni sustav majke posredno pridonoseći povećanju stupnja upale gingive bez utjecaja na CAL.

Potencijalna povezanost parodontnih bolesti i trudnoće manifestira se u vidu potencijalnih štetnih utjecaja koje mogu imati mikroorganizmi koji se povezuju s etiologijom parodontne bolesti. Parodontna bolest uzrokovana mikroorganizmima predstavlja upalni proces u tijelu, a kao takav u domaćina potiče upalni odgovor koji je karakteriziran proizvodnjom proinflamatornih medijatora upale koji mogu utjecati na fetus.

Mnoga istraživanja usmjerena su na dokazivanje prisutnosti parodontnih patogena ili njihovih faktora virulencije u slučajevima neželjenih ishoda trudnoće kao što su prijevremeni porođaj, smanjena porođajna težina ili preeklampsija. Prijevremeni porođaj i smanjena porođajna težina predstavljaju visoki faktor rizika za nastanak niza komplikacija koje mogu zahvatiti novorođenče. Smatra se kako uslijed upalnog odgovora proinflamatorni citokini mogu utjecati na sam proces porođaja odnosno rast i razvitak ploda. Preeklampsija predstavlja neželjeni ishod trudnoće koji, za razliku od ostala dva, utječe isključivo na majku, a posljedično i na plod te predstavlja po život opasno stanje ako se ne tretira.

Infekcija kao faktor rizika koji može utjecati na neželjeni ishod trudnoće bila je predmetom istraživanja brojnih studija provedenih na humanim i animalnim modelima. Predmetom istraživanja bili su mehanizmi kojima bi se mogla dokazati prisutnost i utjecaj mikroorganizama na fetoplacentnu jedinicu. Iako točan mehanizam i dalje ostaje predmetom rasprave, smatra se kako prisutnost mikroorganizama, u ovom aspektu usko povezanih s etiologijom parodontnih bolesti, odnosno proinflamatornih citokina u fetoplacentnoj jedinici može utjecati na trudnoću odnosno na porođaj. Čini se kako parodontni patogeni, odnosno njihovi faktori virulencije (npr. sposobnost određenih sojeva *P.g* da invadiraju epitelne stanice) mogu uzrokovati direktno oštećenje tkiva, u ovom slučaju posteljice, te tako kompromitirati prehranu koja se odvija između majke i ploda, a smanjena prehrana posljedično će utjecati na rast i razvoj ploda.

Predložena su dva osnovna mehanizma kojima bi bilo parodontni patogeni bilo komponente imunosnog odgovora mogli dosegnuti fetoplacentnu jedinicu. Prvi je direktni mehanizam kojim parodontni patogeni uslijed prolazne bakterijemije sistemnom cirkulacijom prolaze do fetoplacentne jedinice i krvnim žilama pupkovine preko posteljice dolaze do fetusa i amnionske tekućine. Jednom kada dosegnu ovu razinu, akumulacija parodontnih patogena osigurana usporenim protokom krvi na razini fetoplacentne jedinice uzrokuje sintezu proinflamatornih medijatora koji imaju daljnji utjecaj na ishod trudnoće ili na sam fetus. Proinflamatorni citokini utječu na stimulaciju fetalnoga imunosnog i proinflamatornog odgovora, prijevremene rupture fetalnih membrana koje su i fiziološki pod utjecajem proinflamatornih medijatora ili pak mogu uzrokovati oštećenje tkiva i strukturalne promjene placente (5).

Drugi je mehanizam posredan, na način da proinflamatorni citokini lokalno sintetizirani u gingivnim tkivima uđu u sistemnu cirkulaciju te njome dođu ili do fetoplacentne jedinice gdje pogoduju još većoj akumulaciji proinflamatornih medijatora ili do jetre gdje stimuliraju kaskadni sistemni proinflamatorni odgovor potičući sintezu reaktanata akutne faze (5).

Iako su rezultati brojnih istraživanja uspjeli dokazati utjecaj parodontnih patogena i njihovih faktora virulencije na samu trudnoću, treba uzeti u obzir ograničavajuće čimbenike prilikom provođenja istraživanja kao što su nekonzistentne metode istraživanja, razlike između skupina podvrgnutih ispitivanju, okolišni faktori koji su mogli utjecati na rezultate istraživanja i mnogi drugi. Dodatno, zabilježeni su rezultati istraživanjima u kojima poboljšanje

parodontnog zdravlja nije utjecalo na postojeće stanje ako su nastupili neželjeni ishodi povezani s konkretnom trudnoćom, čime je ograničena jednoznačna interpretacija povezanosti parodontnih bolesti i trudnoće.

Iako je neosporiv dugoročno štetan utjecaj bilo koje infekcije na ljudski organizam, pa tako i parodontitisa, povezanost između parodontnih bolesti i trudnoće zahtijeva dodatna klinička istraživanja.

4. ZAKLJUČAK

Parodontne bolesti imaju negativan utjecaj na homeostazu ljudskog organizma. Njihov je utjecaj potkrijepljen brojnim istraživanjima, zabilježen na brojna patološka stanja, ali i fiziološka stanja kao što je trudnoća. Iako je užu povezanost još potrebno dokazati, čini se kako parodontne bolesti mogu negativno utjecati na ishod trudnoće, na majčino zdravlje i na zdravlje ploda. U naravi je parodontnih bolesti da je sprječavanje mnogo jednostavnije i djelotvornije od njihova liječenja. Prevencija i edukacija cjelokupne populacije, ukazivanje na važnost provođenja oralne higijene koja je i danas osnovni mehanizam sprječavanja parodontnih bolesti te njezin značaj za zdravlje oralne šupljine, ali i opće zdravlje trebale bi biti u središtu djelovanja svakog doktora dentalne medicine.

5. LITERATURA

1. EFP_Dossier_on_Periodontal_Disease_2018.pdf [Internet]. [cited 2019 Jun 18]. Available from: https://www.efp.org/publications/EFP_Dossier_on_Periodontal_Disease_2018.pdf

2. Armitage GC. Bi-directional relationship between pregnancy and periodontal disease: *Relationship between pregnancy and periodontal disease*. Periodontol 2000. 2013 Feb;61(1):160–76.

3. Wolf HF, Rateitschak EM, Rateitschak KH. Parodontologija. Jastrebarsko: Nakl. Slap; 2009.

4. Boggess KA, Society for Maternal-Fetal Medicine Publications Committee. Maternal oral health in pregnancy. Obstet Gynecol. 2008 Apr;111(4):976–86.

5. Madianos PN, Bobetsis YA, Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. J Clin Periodontol. 2013 Apr;40:S170–80.

6. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL. Microbial complexes in subgingival plaque. J Clin Periodontol. 1998 Feb;25(2):134–44.

7. Patologija, peto preuređeno i dopunjeno izdanje [Internet]. Medicinska naklada. [cited 2019 Jun 19]. Available from: https://www.medicinskanaklada.hr/patologija-peto-preure%C4%91eno-i-dopunjeno-izdanje

8. Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. J Clin Periodontol. 2018 Jun;45:S1–8.

9. Puertas A, Magan-Fernandez A, Blanc V, Revelles L, O'Valle F, Pozo E, et al. Association of periodontitis with preterm birth and low birth weight: a comprehensive review. J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. 2018 Mar;31(5):597–602.

10. Wu M, Chen S-W, Jiang S-Y. Relationship between Gingival Inflammation and Pregnancy. Mediators Inflamm. 2015;2015:1–11.

11. Kramarić DB, Banfić H, Barac-Latas V, Batinić D, Zagorac GB, Crljen V, et al. Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology. 2017;

12. Poole JA, Claman HN. Immunology of pregnancy. Implications for the mother. Clin Rev Allergy Immunol. 2004 Jun;26(3):161–70.

13. Ehring GR, Kerschbaum HH, Eder C, Neben AL, Fanger CM, Khoury RM, et al. A nongenomic mechanism for progesterone-mediated immunosuppression: inhibition of K+ channels, Ca2+ signaling, and gene expression in T lymphocytes. J Exp Med. 1998 Nov 2;188(9):1593–602.

14. Petty HR, Kindzelskii AL, Espinoza J, Romero R. Trophoblast contact deactivates human neutrophils. J Immunol Baltim Md 1950. 2006 Mar 1;176(5):3205–14.

15. Singh N, Perfect JR. Immune reconstitution syndrome and exacerbation of infections after pregnancy. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2007 Nov 1;45(9):1192–9.

16. Da Silva JA, Spector TD. The role of pregnancy in the course and aetiology of rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 1992 Jun;11(2):189–94.

17. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinovis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med. 1998 Jul 30;339(5):285–91.

18. Amino N, Tada H, Hidaka Y. Postpartum autoimmune thyroid syndrome: a model of aggravation of autoimmune disease. Thyroid Off J Am Thyroid Assoc. 1999 Jul;9(7):705–13.

19. Cheng VCC, Woo PCY, Lau SKP, Cheung CHY, Yung RWH, Yam LYC, et al. Peripartum tuberculosis as a form of immunorestitution disease. Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol. 2003 May;22(5):313–7.

20. Annapureddy SR, Masterson SW, David HG, Greig JR. Post partum osteomyelitis due to Cryptococcus neoformans. Scand J Infect Dis. 2007;39(4):354–6.

21. Chen JD, Chung JL, Kao JH, Chen DS. Post-partum acute exacerbation of chronic hepatitis in a hepatitis C-carrier mother. J Gastroenterol Hepatol. 2001 Jun;16(6):705–8.

22. 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.

23. Hugoson A. Gingivitis in pregnant women. A longitudinal clinical study. Odontol Revy. 1971;22(1):65–84.

24. Mariotti A, Mawhinney M. Endocrinology of sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. Periodontol 2000. 2013 Feb;61(1):69–88.

25. 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.

26. Taani DQ, Habashneh R, Hammad MM, Batieha A. The periodontal status of pregnant women and its relationship with socio-demographic and clinical variables. J Oral Rehabil. 2003 Apr;30(4):440–5.

27. Laine MA. Effect of pregnancy on periodontal and dental health. Acta Odontol Scand. 2002 Oct;60(5):257–64.

28. Zachariasen RD. The effect of elevated ovarian hormones on periodontal health: oral contraceptives and pregnancy. Women Health. 1993;20(2):21–30.

29. Reynolds MA, Aberdeen GW, Pepe GJ, Sauk JJ, Albrecht ED. Estrogen suppression induces papillary gingival overgrowth in pregnant baboons. J Periodontol. 2004 May;75(5):693–701.

30. Vittek 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.

31. Michalowicz BS, Durand R. Maternal periodontal disease and spontaneous preterm birth. Periodontol 2000. 2007 Jun;44(1):103–12.

32. Slee VN. The International classification of diseases: ninth revision (ICD-9). Ann Intern Med. 1978;88(3):424–426.

33. Main DM. The epidemiology of preterm birth. Clin Obstet Gynecol. 1988 Sep;31(3):521–32.

34. Mercer BM, Goldenberg RL, Das A, Moawad AH, Iams JD, Meis PJ, et al. The preterm prediction study: a clinical risk assessment system. Am J Obstet Gynecol. 1996 Jun;174(6):1885–93; discussion 1893-1895.

35. Albertsen K, Andersen A-MN, Olsen J, Grønbaek M. Alcohol consumption during pregnancy and the risk of preterm delivery. Am J Epidemiol. 2004 Jan 15;159(2):155–61.

36. Bateman DA, Ng SK, Hansen CA, Heagarty MC. The effects of intrauterine cocaine exposure in newborns. Am J Public Health. 1993 Feb;83(2):190–3.

37. Haram K, Mortensen JHS, Wollen A-L. Preterm delivery: an overview. Acta Obstet Gynecol Scand. 2003 Aug;82(8):687–704.

38. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet Lond Engl. 2008 Jan 5;371(9606):75–84.

39. Inglis SR. Biochemical markers predictive of preterm delivery. Infect Dis Obstet Gynecol. 1997;5(2):158–64.

40. Guntheroth WG. How important are dental procedures as a cause of infective endocarditis? Am J Cardiol. 1984 Oct 1;54(7):797–801.

41. Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. Clin Obstet Gynecol. 1988 Sep;31(3):553–84.

42. Katz J, Chegini N, Shiverick KT, Lamont RJ. Localization of P. gingivalis in preterm delivery placenta. J Dent Res. 2009 Jun;88(6):575–8.

43. Agger WA, Siddiqui D, Lovrich SD, Callister SM, Borgert AJ, Merkitch KW, et al. Epidemiologic factors and urogenital infections associated with preterm birth in a midwestern U.S. population. Obstet Gynecol. 2014 Nov;124(5):969–77.

44. Sanz M, Kornman K, working group 3 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. J Clin Periodontol. 2013 Apr;40:S164–9.

45. Williams CECS, Davenport ES, Sterne JAC, Sivapathasundaram V, Fearne JM, Curtis MA. Mechanisms of risk in preterm low-birthweight infants. Periodontol 2000. 2000 Jun;23(1):142–50.

46. Bejar R, Curbelo V, Davis C, Gluck L. Premature labor. II. Bacterial sources of phospholipase. Obstet Gynecol. 1981 Apr;57(4):479–82.

47. 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.

48. Kent AS, Sullivan MH, Elder MG. Transfer of cytokines through human fetal membranes. J Reprod Fertil. 1994 Jan;100(1):81–4.

49. 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.

50. Chard T. Obstetric risk scores. Fetal Matern Med Rev. 1991;3(1):1–10.

51. Kramer MS. Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. Bull World Health Organ. 1987;65(5):663–737.

52. Whincup PH. Mothers, Babies and Disease in Later Life. J R Soc Med. 1995 Aug;88(8):458.

53. 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.

54. 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.

55. 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.

56. Redman CW, Sargent IL. Latest advances in understanding preeclampsia. Science. 2005 Jun 10;308(5728):1592–4.

57. Teran E, Escudero C, Moya W, Flores M, Vallance P, Lopez-Jaramillo P. Elevated C-reactive protein and pro-inflammatory cytokines in Andean women with pre-eclampsia. Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet. 2001 Dec;75(3):243–9.

58. Canakci V, Yildirim A, Canakci CF, Eltas A, Cicek Y, Canakci H. Total antioxidant capacity and antioxidant enzymes in serum, saliva, and gingival crevicular fluid of preeclamptic women with and without periodontal disease. J Periodontol. 2007 Aug;78(8):1602–11.

59. Barak S, Oettinger-Barak O, Machtei EE, Sprecher H, Ohel G. Evidence of periopathogenic microorganisms in placentas of women with preeclampsia. J Periodontol. 2007 Apr;78(4):670–6.

6. ŽIVOTOPIS

Marcela Daria Balić rođena je 23. kolovoza 1993. u Zagrebu, gdje je završila klasičnu osnovnu i srednju školu. Akademske godine 2012./2013. upisala je Veterinarski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, a akademske godine 2013./2014. nastavlja studij na Stomatološkom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Tijekom studija asistirala je u privatnoj stomatološkoj ordinaciji.