

TOMASZ KONOPKA<sup>1</sup>, MONIKA RUTKOWSKA<sup>2</sup>

## Zapalenie przyzębia jako czynnik ryzyka porodu przedwczesnego – przegląd piśmiennictwa

### Periodontitis as a risk factor for preterm labour – review of the literature

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Periodontologii AM we Wrocławiu

<sup>2</sup>Niepubliczny Zakład Opieki Zdrowotnej K-MED we Wrocławiu

#### Streszczenie

Badania naukowe ostatniej dekady wskazały, że obecność bakterii w kieszonkach przyzębnych matki może wpływać na przedwczesny poród i niską masę urodzeniową dziecka. Zapalenie przyzębia może być markerem podatności na przedwczesny poród oraz potencjalnym czynnikiem ryzyka tej patologii. W pracy przedstawiono współczesne dowody na podstawie badań eksperymentalnych u zwierząt i kliniczno-kontrolnych u ludzi, na związek między chorobami przyzębia a przedwczesnymi porodami. Przedstawiono także mechanizmy etiopatologiczne łączące te patologie. Nadreaktywność w wydzielaniu cytokin prozapalnych oraz PGE<sub>2</sub> przez komórki jednojądrzaste krwi i komórki błon płodowych stymulowane bakteryjnymi lipopolisacharydami może indukować zarówno przedwczesne zniszczenie łożyska, jak i niszczenie tkanek w przebiegu zapalenia przyzębia (**Dent. Med. Probl. 2002, 39, 2, 259–264**).

**Słowa kluczowe:** przedwczesny poród, niska masa urodzeniowa, choroby przyzębia, czynniki ryzyka.

#### Abstract

In the past decade scientific studies demonstrated that periodontal infections can influence on the preterm low birth weight. Periodontitis may be a marker for preterm delivery susceptibility, as well as a potential risk factor. This article reviews the current evidence from experimental studies in animals and human case-control studies on the relationship between maternal periodontal diseases and preterm labour. Potential etiopathogenic mechanisms between these pathologies have been shown. The hyperreactivity to synthesise of pro-inflammatory cytokines and PGE<sub>2</sub> by bacterial lipopolysaccharides stimulated maternal mononuclear blood cells and fetal membrane cells can induce as well the premature placenta destroy, as the destroy of tissue during periodontitis (**Dent. Med. Probl. 2002, 39, 2, 259–264**).

**Key words:** preterm labour, low birth weight, periodontal diseases, risk factors.

W 1996 r. Offenbacher [1] zaproponował określenie „periodontal medicine” dla opisu związku pomiędzy stanem przyzębia a występowaniem chorób układowych. Dzisiaj wiadomo, że jest to związek dwutorowy. Z jednej strony, niektóre patologie ogólne (np. cukrzyca) mają wpływ na przebieg chorób przyzębia. Z drugiej, obecność zapalenia przyzębia może być czynnikiem ryzyka dla wzrostu chorobowości, a nawet umieralności z powodu chorób ogólnych o wieloczynnikowej etiologii (np. chorób układu sercowo-naczyniowego) [2]. Niektóre aspekty „periodontal medicine”,

jak np. związek między bakteriami w kieszonkach przyzębnych a bakteryjnym zapaleniem wśierdza, były rozważane przez stomatologów i internistów od lat. Nowością jest wykorzystanie współczesnej metodyki badań epidemiologiczno-statystycznych do określania zależności między czynnikami ryzyka a występowaniem chorób o złożonej i wieloczynnikowej etiologii. Jednym z przykładów takich badań jest śledzenie zależności między periodontopatiami a występowaniem porodu przedwczesnego i urodzeniem noworodka o niskiej masie ciała.

Poród przedwczesny jest główną przyczyną niskiej masy urodzeniowej zarówno w krajach rozwijających się, jak i wysoko rozwiniętych. Światowa Organizacja Zdrowia podaje następującą definicję [3]:

- poród przedwczesny (preterm labour – PTL) – zakończenie ciąży przed 37 tygodniem (do 259 dnia), licząc od ostatniego krwawienia miesięcznego,
- niska masa urodzeniowa (low birth weight – LBW) – urodzenie płodu z masą ciała mniejszą niż 2500 g.

Patologie te najczęściej występują wspólnie, stąd skrót spotykany w piśmiennictwie anglosaskim PLBW – preterm low birth weigh. Częstość ich występowania kształtuje się następująco: Europa – 4–12% (w tym Wielka Brytania – 6%, Polska – 8%), Azja – 15%, Afryka – 10–12%, Ameryka Południowa – 11%, USA – 10% i Australia – 6% [3–5]. W ostatnich latach przeżywa większość dzieci urodzonych po 26 tygodniu ciąży. Allen et al. [6] wskazują, że spośród dzieci urodzonych przed 23 tygodniem ciąży przeżywa zaledwie 15%, a spośród dzieci urodzonych przed 22 tygodniem ciąży nie przeżywa praktycznie żadne. Intensywna opieka nad dziećmi urodzonymi przedwcześnie jest związana nie tylko z ogromnymi nakładami finansowymi. Wiąza się z nią przede wszystkim problemy etyczne wynikające z późniejszych zaburzeń neurosensorycznych, rozwojowych i zdrowotnych przedwcześnie urodzonych dzieci. PLBW odpowiada za ponad 60% śmiertelność okołoporodową wśród dzieci bez wad anatomicznych lub genetycznych [7]. Może być także przyczyną poważnych następstw neurologicznych (w tym m.in. porażenia mózgowego), niewydolności oddechowej, chorób układu żołądkowo-jelitowego, wad rozwojowych i powikłań po intensywnej opiece neonatologicznej.

Śród przyczyn LBW wymienia się 3 główne czynniki: palenie tytoniu, niski przyrost masy ciała matki w czasie ciąży oraz niską masę ciała matki przed zajściem w ciążę. Kramer [8] sugeruje, że te czynniki są przyczyną 2/3 przypadków zaburzeń wzrostu u płodu. Inne czynniki ryzyka niskiej masy urodzeniowej płodu obejmują: przynależność matki do rasy czarnej, pierworództwo, płę żeńska noworodka, niski wzrost matki, niską matczyną masę urodzeniową, zakażenia płodowe, a także rozmaite genetyczne i metaboliczne zaburzenia płodu.

Mniej natomiast wiadomo o czynnikach ryzyka przedwczesnego porodu. W tym kontekście wymienia się przede wszystkim: czynniki matczyne – nadczynność układu adrenergicznego (stres), wiek (powyżej 34 i poniżej 17 lat), poród przedwczesny lub poronienie w wywiadzie, niską masę ciała i wzrost matki przed ciążą, wady macicy, choroby (serca, nerek i zakażenia dróg moczowych, nadci-

śnienie, cukrzycę, konflikt serologiczny) nikotynizm i nadużywanie alkoholu; czynniki płodowe – ciąża mnoga, wady, nieprawidłowości łożyska oraz środowiskowe – niski status socjalno-ekonomiczny i niedostateczna opieka prenatalna [3, 4, 7–9]. W ostatnich latach poddano intensywnym badaniom związek między przedwczesnym porodem a zakażeniami. Stwierdzono, że u kobiet, które urodziły przedwcześnie, zapalenie błon płodowych występuje czterokrotnie częściej w porównaniu do kobiet, które urodziły o czasie [cyt. wg 9].

Wewnątrzrodniowe stężenie wielu mediatorów prozapalnych, takich jak np. prostaglandyna E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), wzrasta podczas ciąży, osiągając swój punkt krytyczny w chwili rozpoczęcia akcji porodowej. Mechanizm ten odgrywa kluczową rolę w porodzie fizjologicznym, ale także wywołuje poród przedwczesny w warunkach patologicznych. Gibbs et al. [9] wysunęli przypuszczenie, że przedwczesny poród i niska masa urodzeniowa jako skutek zakażenia, są pośrednim następstwem stymulacji produktami bakteryjnego rozpadu, takimi jak endotoksyny i ich interakcje z wytwarzanymi przez matkę czynnikami zapalnymi (prostaglandynami, metabolitami kwasu arachidonowego, cytokinami). Romero et al. [10] obserwując wzrastające stężenie PGE<sub>2</sub> w płynie owodniowym i jego następstwo w postaci PLBW, nawet przy braku klinicznych lub subklinicznych objawów zakażenia układu moczopłciowego, wysunęli przypuszczenie, że przyczyną większości PLBW jest infekcja nieznanego pochodzenia. Ci sami autorzy zwrócili również uwagę na krytyczny dla PLBW wzrost w płynie wewnątrzrodniowym stężeń PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> i tromboksanu B<sub>2</sub> nawet przy braku zakażenia bakteryjnego jamy owodniowej [11].

Stymulując embriony chomików lipopolisacharydem (LPS) wyekstrahowanym z *Escherichia coli*, Lanning et al. [12] wykazali, iż LPS jest przyczyną martwicy łożyska, poronień, uszkodzeń organów płodu, obumarcia płodu i jego zaburzeń rozwojowych. Te eksperymenty wykazały, że zakażenie u zwierząt może być przyczyną wielu powikłań w czasie ciąży. Doprowadziło to do rozpoczęcia poszukiwań podobnych zależności u ludzi. Początkowo skupiono się na Gram-ujemnych bakteriach powiązanych z zakażeniami pochwy, nerek i dróg moczowych, a także przenoszonymi drogą płciową. Stwierdzono związek między bakteryjnym zapaleniem pochwy wywołanym przez *Prevotella bivia*, *Prevotella disiens*, *Prevotella corporis*, *Bacteroides ureolyticus*, *Peptostreptococcus prevotii*, *Peptostreptococcus anaerobius*, *Porphyromonas asaccharolytica*, *Peptostreptococcus asaccharolyticus* a PTL z ilorazem szans wahającym się 2–3,8 [13]. Wśród innych drobnoustrojów wymienia się: *Treponema pallidum*, *Neisseria go-*

*norrhoeae*, *Streptococcus* sp. grupy B, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, *Trichomonas vaginalis* [9].

Celem pracy było przedstawienie współczesnego stanu wiedzy na temat związku między chorobami przyzębia a porodami przedwczesnymi noworodków o niskiej masie urodzeniowej. Przedstawiono dowody na taką zależność, wynikające z badań eksperymentalnych u zwierząt i kliniczno-kontrolnych u ludzi oraz sugerowane związki etiopatologiczne między tymi patologiami.

## Dowody z badań eksperymentalnych

W latach 1994–1995 przeprowadzono wiele eksperymentów u ciężarnych chomików, wskazujących na wpływ zakażeń kieszonek przyzębnych na nieprawidłowości okołoporodowe [14–16]. Wykazano, że dożylne podanie LPS *Escherichia coli* i *Porphyromonas gingivalis* wywołuje zależny od dawki wpływ na zmniejszenie masy ciała płodu (aż do 15–18%), jego obumieranie, a w przypadku LPS *E. coli* nasila powstawanie wad rozwojowych [14]. W kolejnym eksperymencie Collins et al. [15] badali wpływ podskórnego podania niskiego poziomu *Porphyromonas gingivalis* na masę ciała płodów, ich przeżywanie oraz niszczenie. Stwierdzono obniżenie masy ciała płodu o 24% ( $p < 0,0001$ ), nasilenie efektu embrioletalności o 26,5% ( $p < 0,05$ ) oraz niszczenia płodu (fetal resorption) o 10,6% ( $p = 0,0009$ ) w stosunku do grupy kontrolnej. Dowiedziono również, iż zakres tego niekorzystnego wpływu na płód był w ścisłej zależności od stężenia PGE<sub>2</sub> i TNF- $\alpha$  w podskórnej „komorze” u chomika, do której aplikowano zawiesinę bakterii [15]. Na przykład współczynnik korelacji liniowej między masą ciała płodu a stężeniem PGE<sub>2</sub> wynosił  $-0,93$  ( $p < 0,0001$ ) a stężeniem TNF- $\alpha$   $-0,79$  ( $p < 0,0001$ ). Badania te sugerowały, że odległe zakażenie bakteriami Gram-ujemnymi patogennymi dla przyzębia może mieć ujemny wpływ na ciążę, a wzrost stężeń mediatorów prozapalnych na skutek stymulacji bakteryjnej może ten proces jeszcze pogłębiać. Collins et al. [16] oceniali także wpływ doświadczalnie wywoływanego (dieta) zapalenia przyzębia u chomików na masę ciała płodu oraz wewnątrzowodniowe stężenie PGE<sub>2</sub>. W grupie z periodontopatią zaobserwowano 19% zmniejszenie masy ciała płodu w odniesieniu do kontroli ( $p = 0,003$ ). Zapalenie przyzębia u ciężarnych chomików powodowało również istotny wzrost stężenia PGE<sub>2</sub> w płynie owodniowym z  $3,31 \pm 1,07$  mg/ml do  $13,5 \pm 4,08$  mg/ml ( $p = 0,03$ ). Wskazuje to na związek między zakażeniem kieszonek przyzębnych

a zmianą środowiska płodu, co może skutkować zmniejszeniem jego masy urodzeniowej.

## Dowody z badań kliniczno-kontrolnych u ludzi

W 1996 r. Offenbacher et al. [4] przeprowadzili badania stanu klinicznego przyzębia (utrąty przyczepu łącznotkankowego – CAL, głębokości kieszonek – PD, krwawienia dziąsłowego według O’Leary) u 124 kobiet z PLBW z Północnej Karoliny w 3 dni po porodzie. Grupę kontrolną stanowiły matki, które urodziły o czasie dziecko z prawidłową masą ciała. W grupach badawczych uwzględniono występowanie znanych czynników ryzyka PLBW, takich jak: wiek, rasa, liczba ciąż, nikotynizm, używanie alkoholu, poziom opieki prenatalnej, zakażenia układu moczopłciowego w wywiadzie. Po zastosowaniu regresji logistycznej wykazano, iż prawdopodobieństwo przedwczesnego porodu było 7,5 (u pierworódek 7,9) raza większe u pacjentek z utratą przyczepu łącznotkankowego  $\geq 3$  mm. Stwierdzono również istotnie większą utratę przyczepu u kobiet z PLBW w odniesieniu do kontroli (3,1 vs. 2,8;  $p = 0,04$ , u pierworódek 2,98 vs. 2,56;  $p = 0,03$ ). Obserwacje te wskazały, że zapalenie przyzębia u kobiet w ciąży może być bezpośrednim czynnikiem ryzyka przedwczesnego porodu, o znacznie większym zakresie oddziaływania w porównaniu do takich uwarunkowań, jak: wiek, rasa, wcześniejsze ciążę, nikotynizm, bakteryjne zapalenie pochwy i bakteryjne zapalenie dróg moczowych w wywiadzie.

Późniejsze badania kliniczno-kontrolne przeprowadzone pod kierunkiem Offenbachera w grupie 44 kobiet z PLBW rozszerzyły wiedzę o związku tej patologii ze stanem przyzębia [17]. U pacjentek z PLBW wykazano istotnie wyższe stężenia w płynie dziąsłowym PGE<sub>2</sub> ( $131,4 \pm 21,8$  ng/ml vs.  $62,6 \pm 10,2$  ng/ml;  $p = 0,02$ ) i nieznacznie wyższe IL-1 $\beta$  ( $1217,8 \pm 281,3$  ng/ml vs.  $720,2 \pm 105,2$  ng/ml;  $p = 0,21$ ). Stwierdzono istotną ( $p = 0,029$ ) odwrotną zależność między stężeniem PGE<sub>2</sub> w płynie dziąsłowym a masą urodzeniową noworodka [17]. Obliczenie ilorazu szans pozwoliło na stwierdzenie, że matki z wysokimi stężeniami PGE<sub>2</sub> w płynie dziąsłowym mają 9-krotnie większe ryzyko przedwczesnego urodzenia dziecka. Badania mikrobiologiczne przeprowadzone przez tych autorów dowiodły, że w płytce bakteryjnej pacjentek z PLBW występowały istotnie wyższe poziomy *Bacteroides forsythus* ( $p < 0,0001$ ), *Porphyromonas gingivalis* ( $p = 0,005$ ), *Actinobacillus actinomycescomitans* ( $p = 0,043$ ) i *Treponema denticola*

la ( $p = 0,001$ ) w odniesieniu do kobiet, które urodziły o czasie. Badania Offenbachera sugerują, że stężenie PGE<sub>2</sub> w płynie dziąsłowym może być nie tylko markerem aktywności periodontopatii, lecz również czynnikiem prognostycznym dla przedwczesnego porodu [17–19]. Jednocześnie sugeruje się, że aby zależność tę uznać za przyczynę, potrzebne są dalsze badania na większym materiale.

Obserwacje Dasanayake [20] przeprowadzone wśród 55 kobiet tajlandzkich z LBW wskazały, że w tej grupie pacjentek występowała istotnie wyższa liczba sekstantów zębowych z krwawieniem dziąsłowym i znacząco niższa liczba sekstantów bez zmian patologicznych w przyzębiu we wskaźniku CPITN w porównaniu do grupy kontrolnej. Wykorzystanie regresji logistycznej pozwoliło na sformułowanie hipotezy, że im więcej zdrowych sekstantów w uzębieniu i wyższy wzrost matki, tym mniejsze ryzyko urodzenia dziecka z niską masą ciała, matki niekorzystające z opieki prenatalnej miały natomiast najwyższe ryzyko LBW.

Wstępne badania w populacji angielskiej dowiodły, że u kobiet z PLBW występował istotnie gorszy stan kliniczny przyzębia w odniesieniu do kontroli (średnia PD 2,8 vs. 2,3 mm;  $p = 0,02$ ; procent miejsc w przyzębiu o głębokości kieszonek  $\geq 4$  mm 25 vs. 12%,  $p = 0,03$ ) [21]. Analiza przeprowadzona wśród 176 kobiet londyńskich (w tym 45 z PLBW) z wykorzystaniem wskaźnika CPITN wskazała, że zaawansowanie i zajęcie sekstantów przez periodontopatię są zdecydowanie większe u matek z patologią ciąży [5].

## Związki etiopatologiczne między zapaleniami przyzębia i przedwczesnymi porodami

Bakterie i ich produkty (np. endotoksyny i bioaktywne enzymy) z miejsc zapalnych w organizmie (pochwy, błony śluzowej macicy, łożyska i błony płodowej) oraz przedostające się drogą hematogeną z odległych ognisk zapalnych (np. z układu moczowego) mogą bezpośrednio przenikać barierę łożyskową i indukować miejscowe uwalnianie przez komórki błon płodowych prostaglandyn i cytokin prozapalnych, co niszczy łożysko i inicjuje PTL. Możliwe jest również, że mediatory prozapalne wytwarzane podczas uruchomienia odpowiedzi immunologiczno-zapalnej w odległych ogniskach zakażenia, przedostają się do krążenia i następnie niszczą łożysko. Mazar et al. [22] wykazali ścisły związek między przedwczesnym porodem i zmianami stężeń PGE<sub>2</sub> i PGF<sub>2</sub> w płynie owodniowym u 30 kobiet. Komórki zmienionej zapalnie owodni

miały zdolność syntezy znaczących ilości PGE<sub>2</sub>. Kent et al. [23] wykazali, że niskie stężenie IL-1 $\beta$  w płynie owodniowym wykrywane w drugim trymestrze ciąży, wzrasta trzykrotnie w czasie akcji porodowej, a komórki błon płodowych mają zdolność syntezy tej cytokiny. IL-1 $\beta$  jest silnym stymulatorem wydzielania prostaglandyn przez doczesną i owodnię [23]. Young et al. [24] poddali 10 ciężarnych owiec ciągłej infuzji PGE<sub>2</sub> lub soli fizjologicznej począwszy od 121 dnia ciąży (czas trwania ciąży u owcy wynosi 147 dni). Owce z grupy stymulowanej PGE<sub>2</sub> rodziły przedwcześnie ( $138,4 \pm 2,1$  dnia). Owce z grupy stymulowanej solą fizjologiczną rodziły o czasie ( $148,2 \pm 0,5$  dnia). Różnica ta była znacząca statystycznie. Doświadczenie to dowiodło, że infuzja egzogennych PGE<sub>2</sub> aktywuje przedwcześnie mechanizm hormonalnej kaskady, prowadząc do PTL.

Hill [13] zestawił wyniki 161 badań mikrobiologicznych płynu owodniowego kobiet z PTL. Wśród bakterii beztlenowych izolowano najczęściej: *Fusobacterium nucleatum* (29%), *Bacteroides ureolyticus* (10%), *Bacteroides/Prevotella/Porphyromonas* sp. (6%) *Peptostreptococcus* sp. (5%); a spośród bakterii tlenowych *Gardnerella vaginalis* (9%), *Streptococcus* grupy B (5%), *Escherichia coli* (3%), *Capnocytophaga* sp. (2%). Obserwacje te wskazują na możliwość przenikania z jamy ustnej drogą hematogeną, a następnie przez barierę łożyskową klasycznych bakterii patogennych dla przyzębia: *Fusobacterium nucleatum*, *Bacteroides* sp., *Prevotella* sp. *Porphyromonas* sp. i *Capnocytophaga* sp. Szczególną rolę w przedwczesnym niszczeniu łożyska może odgrywać *Fusobacterium nucleatum*, a uściślając jego podgatunki *vincentii* i *nucleatum* [13]. Sugerowano znaczenie tego drobnoustroju jako ogniwa łączącego zmienione chorobowo przyzębie z PTL. Bakterie z kieszonek przyzębnych, przedostające się do „mikrośrodowiska” płodu, mogą stwarzać zagrożenie tych przypadków PTL, które nie są związane z objawowymi zakażeniami układu moczowo-płciowego (zakażenia subkliniczne).

Badania Dasanayake et al. [25] zwracają uwagę na znaczenie innego patogenu periodontalnego w LBW. Wykazali oni istotny wzrost ( $p = 0,004$ ) swoistych immunoglobulin klasy G dla *Porphyromonas gingivalis* pacjentek w drugim trymestrze ciąży, które następnie urodziły dziecko z niską masą ciała w porównaniu do porodów noworodków z masą prawidłową. Obliczono, że kobiety, u których w drugim trymestrze ciąży stężenie surowiczych IgG dla tej bakterii przekraczało 0  $\mu\text{g/ml}$ , mają 4-krotnie większe prawdopodobieństwo LBW, a wzrost tej immunoglobuliny o jednostkę może skutkować zmniejszeniem masy urodzeniowej noworodka o 3,7 g.

Ocena stężeń  $PGE_2$  w płynie dziąsłowym w różnych stadiach periodontopatii dowiodła, że mediator ten może być markerem subklinicznej aktywności choroby, ale co szczególnie ważne – może służyć do identyfikacji osób z ryzykiem późniejszego postępu choroby (wartość predykcyjna 95%) [26]. Zwraca się uwagę, że aktywność  $PGE_2$  w tym środowisku jest odbiciem układowej odpowiedzi na miejscowe zakażenie. Potwierdzają to obserwacje Damare et al. [27], którzy w grupie 18 kobiet w ciąży stwierdzili istotną współzależność między stężeniami  $PGE_2$  w płynie dziąsłowym i owodniowym ( $p = 0,018$ ). Autorzy ci wykazali ponadto, że najwyższe średnie stężenia  $PGE_2$  występowały w tej grupie w płynie dziąsłowym ( $8,13 \pm 1,27$  ng/ml), następnie w płynie owodniowym ( $1,22 \pm 0,86$  ng/ml) i w surowicy ( $0,5 \pm 0,07$  ng/ml). Dlatego stężenia mediatorów prozapalnych wpływające zarówno na niszczenie tkanek przyzębia, jak i łożyska mogą być wyrazem reaktywności komórek je wydzielających na stymulację produktami bakteryjnymi, w tym głównie lipopolisacharydami. Reaktywność ta może być zdeterminowana bądź genetycznie, bądź związana z przewagą dominującego fenotypu komórek. Potwierdzeniem tej hipotezy może być praca Engebretsona et al. [28], którzy dowiedli istotne różnice w całkowitej ilości IL-1 $\beta$  na kieszonkę w początkowej fazie zapalenia przyzębia ( $p = 0,03$ ) oraz jej stężenia w płynie dziąsłowym po leczeniu periodontologicznym ( $p < 0,01$ ) u pacjentów będącymi homozygotami dla allelu 2 odmiany polimorficznej +3953 genu IL-1B. Monocyty z krwi obwodowej tych pacjentów wydzielają również istotnie więcej IL-1 $\beta$  pod wpływem stymulacji bakteryjnym LPS [cyt. wg 28]. Zaproponowano również, że PTL na skutek przedwczesnego pęknięcia błon płodowych (PROM), może być związany z reaktywnością typu limfocytów Th1, wydzielających INF- $\gamma$ , IL-2, TNF- $\beta$  i związaną z aktywacją makrofagów i odpowiedzią komórkową [29]. Również typ reaktywności limfocytów T pomocniczych może mieć znaczenie dla obu patologii. Badania nad reaktywnością obwodowych ko-

mórek jednojądrzastych na stymulację bakteryjnymi lipopolisacharydami i innymi stymulantami u pacjentek z periodontopatiami i z PLBW są obecnie prowadzone w ośrodku wrocławskim.

Następstwa ogólnoustrojowe zapaleń przyzębia, które bada „periodontal medicine”, zmieniają współczesne rozumienie patologii przyzębia nie tylko przez stomatologów. Diagnostyka, leczenie i profilaktyka periodontologiczna stają się częścią algorytmu postępowania lekarskiego w ważnych patologiach. Dobrym tego przykładem są właśnie przedwczesne porody. Nieinwazyjna diagnostyka płynu dziąsłowego ( $PGE_2$  i być może IL-1 $\beta$ ) stwarza nadzieję na proste badanie przesiewowe dla kobiet zagrożonych PLBW. Właściwa profilaktyka i leczenie periodontologiczne kobiet w ciąży mogą zmniejszyć ryzyko PLBW. Tezę tę znakomicie potwierdzają wyniki badań Lopeza et al. [30], którzy wykazali, że u kobiet leczonych periodontologicznie przed 28 tygodniem ciąży występuje istotnie mniej przypadków przedwczesnego porodu w odniesieniu do kobiet leczonych w ten sposób dopiero po porodzie. Autorzy ci podali także, że kobiety z właściwie leczonym zapaleniem przyzębia mają 4,7-krotne mniejsze prawdopodobieństwo PLBW w porównaniu do nieleczonych. Profesjonalna opieka periodontologiczna nad kobietami w ciąży może więc być profilaktyką przedwczesnych porodów i powikłań z nimi związanych. W USA szacuje się, iż z tego tytułu wydaje się rocznie około 4 bilionów dolarów [cyt. wg 17]. Przy założeniu siedmiokrotnie większego ryzyka przedwczesnego porodu u kobiet z zapaleniem przyzębia można obliczyć, iż około 18% wszystkich przypadków PLBW można przypisać periodontopatii. Oznacza to możliwość zmniejszenia bardzo istotnej liczby przedwczesnych porodów dzięki profilaktyce i leczeniu chorób przyzębia. W Polsce na przykład w 1998 r. przy 8% częstości PLBW i 395,6 tys. porodów można byłoby uniknąć w ten sposób 5700 porodów przedwczesnych. Wymaga to jednak wypracowania nowych standardów współpracy stomatologów z ginekologami.

## Piśmiennictwo

- [1] OFFENBACHER S.: Periodontal diseases. Pathogenesis. Ann. Periodontol. 1996, 1, 821–878.
- [2] WILLIAMS R. C., OFFENBACHER S.: Periodontal medicine: the emergence of a new branch of periodontology. Periodontology 2000, 2000, 23, 9–23.
- [3] URBAN J.: Poród przedwczesny. W: Położnictwo i ginekologia. Red.: Soszka S. PZWL, Warszawa 1988.
- [4] OFFENBACHER S., KATZ V., FERTIK G., COLLINS J. BOYD D., MAYNOR G., MCKAIG R., BECK J.: Periodontal disease as a possible risk factor for preterm low birth weight. J. Periodontol. 1996, 67, 1103–1113.
- [5] DAVENPORT E., WILLIAMS C., STERNE J., SIVAPATHASUNDRAM V., FEARNE J. M., CURTIS M. A.: The East London study of maternal chronic periodontal disease and preterm low birth weight infants: study design and prevalence data. Ann. Periodontol. 1998, 3, 213–221.
- [6] ALLEN M. C., DONOHUE P. K., DUSMAN A. K.: The limit of viability: neonatal outcome of infants born at 22 to 25 weeks of gestation. N. Engl. J. Med. 1993, 329, 1597–1601.

- [7] MCCORMICK M.: The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N. Engl. J. Med.* 1985, 312, 82–91.
- [8] KRAMER M. S.: Determinants of low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull. WHO* 1987, 80, 502–511.
- [9] GIBBS R. S., ROMERO R., HILLIER S. L., ESCHENBACH D. A., SWEET R. L.: A review of premature birth and sub-clinical infection. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992, 166, 1515–1528.
- [10] ROMERO R., BRODY D. T., OYARZUN E.: Infection and labor. III. Interleukin-1: A signal for the onset of parturition. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1989, 160, 1117–1123.
- [11] ROMERO R., BAUMANN P., GOMEZ R., SALAFIA C., RITTENHOUSE L., BARBERIO D., BEHNKE E., COTTON D., MITCHELL M.: The relationship between spontaneous rupture of membranes, labor and microbial invasion of the amniotic cavity and amniotic fluid concentrations of prostaglandins and thromboxane B<sub>2</sub> in the term pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993, 168, 1654–1668.
- [12] LANNING J. C., HILBELINK D. R., CHEN L. T.: Teratogenic effects of endotoxin on the golden hamster. *Teratog. Carcinog. Mutagen* 1983, 3, 145–149.
- [13] HILL G.: Preterm birth: association with genital and possibly oral microflora. *Ann Periodontol.* 1998, 3, 222–232.
- [14] COLLINS J. G., SMITH M., ARNOLD R. R., OFFENBACHER S.: Effects of *Escherichia coli* and *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide on pregnancy outcome in the golden hamster. *Infect. Immun.* 1994, 62, 4652–4655.
- [15] COLLINS J. G., WINDLEY H. W., ARNOLD R. R., OFFENBACHER S.: Effects of a *Porphyromonas gingivalis* infection on inflammatory mediator response and pregnancy outcome in the hamster. *Infect. Immun.* 1994, 62, 4356–4361.
- [16] COLLINS J. G., KIRTLAND B. C., ARNOLD R. R., OFFENBACHER S.: Experimental periodontitis retards fetal hamster growth. *J. Dent. Res.* 1995, 74, Abstract 1171.
- [17] OFFENBACHER S., JARED H. L., O'REILLY P. G., WELLS S., SALVI G. E., LAWRENCE H. P., SOCRANSKY S. S., BECK J.: Potential pathogenic mechanisms of periodontitis – associated pregnancy complications. *Ann. Periodontol.* 1998, 3, 233–250.
- [18] OFFENBACHER S., BECK J.: Periodontitis: a potential risk factor for spontaneous preterm birth. *Compend. Contin. Educ. Dent.* 1998, 19, 1, 32–39.
- [19] OFFENBACHER S., BECK J., LIEFF M., SLADE G.: Role of periodontitis in systemic health: spontaneous preterm birth. *J. Dent. Educ.* 1998, 62, 852–858.
- [20] DASANAYAKE A.: Poor periodontal health of the pregnant woman as a risk factor for low birth weight. *Ann. Periodontol.* 1998, 3, 206–212.
- [21] IDE M., WILSON R. F., ASHLEY F.: Relationship between adverse pregnancy outcome and maternal periodontal disease. *J. Dent. Res.* 1998, 77, Abstract 133.
- [22] MAZOR M., WIZNITZER A., MLYMON E., LEIBERMAN J. R., COHEN A.: Changes in amniotic fluid concentrations of prostaglandins E<sub>2</sub> and F<sub>2</sub> in women with preterm labor. *Isr. J. Med. Sci.* 1990, 26, 425–428.
- [23] KENT A., SUN M., SULLIVAN M., ELDER M. G.: The effects of interleukin 1 alpha and 1 beta on prostaglandin production by cultured human fetal membranes. *Prostaglandins* 1993, 46, 51–59.
- [24] YOUNG I. R., DEAYTON J. M., HOLLINGWORTH S. A., THORBURN G. D.: Continuous intrafetal infusion of prostaglandin E<sub>2</sub> prematurely activates the hypothalamo-pituitary-adrenal axis and induces parturition in sheep. *Endocrinology* 1996, 137, 2424–2431.
- [25] DASANAYAKE A., BOYD D., MADIANOS P., OFFENBACHER S., HILLS E.: The association between *Porphyromonas gingivalis* – specific maternal serum IgG and low birth weight. *J. Periodontol.* 2001, 72, 1491–1497.
- [26] OFFENBACHER S., COLLINS J. G., ARNOLD R. R.: New clinical diagnostic strategies based on pathogenesis of disease. *J. Periodont. Res.* 1993, 28, 523–535.
- [27] DAMARE S. M., WELLS S., OFFENBACHER S.: Eicosanoids in periodontal diseases: potential for systemic involvement. In: *Recent Advances in Prostaglandin, Thromboxane and Leukotriene Research*. Eds.: Sinzinger H., Vane J. R., Samuelsson B., Paoletti R., Ramwell P. W., Wong P. Y-K., Plenum Publishing Corp, New York 1998, 23–35.
- [28] ENGBRETSON S., LAMSTER I., HERRERA-ABREU M., CELENTI R., TIMMS J., CHAUDHARY A., DI GIOVINE F., KORNMAN K.: The influence of interleukin gene polymorphism on expression of interleukin 1 and tumor necrosis factor from peripheral blood and gingival crevicular fluid. *J. Periodontol.* 1999, 70, 567–573.
- [29] RAGHUPATHY R., MAKHSEED M., EL-SHAZLY S., AZIZIEH F., FARHAT R., ASHKANANI L.: Cytokine patterns in maternal blood after premature rupture of membranes. *Obstet. Gynecol.* 2001, 98, 122–126.
- [30] LOPEZ N. J., SMITH P., GUTIERREZ P.: Periodontal therapy reduces the risk of preterm low birth weight. *J. Dent. Res.* 2001, 80, Abstract 1223.

### Adres do korespondencji:

Tomasz Konopka  
 Katedra i Zakład Periodontologii AM  
 ul. Kuźnicza 43/45  
 50-138 Wrocław  
 tel./ fax: (+48 71) 342-42-16  
 e-mail: paradont@stom.am.wroc.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 6.05.2002 r.  
 Po recenzji: 28.05.2002 r.  
 Zaakceptowano do druku: 28.05.2002 r.

Received: 6.05.2002  
 Revised: 28.05.2002  
 Accepted: 28.05.2002