

## STANJE OBZOBNIH TKIV PRI ŽENSKAH Z MOTNJAMI V REPRODUKCIJI

### Periodontal status in women with disorders of reproduction

K. Salamun Čok, B. Peterlin, E. Skalerič, U. Skalerič

#### Izvleček

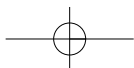
**Izhodišče:** Rezultati sodobnih raziskav nakazujejo povezavo med vnetno parodontalno boleznijo in zapleti v nosečnosti. Z raziskavo smo želeli ugotoviti, kakšno je stanje obzobnih tkiv pri tistih ženskah, ki imajo v anamnezi ponavljajoče se abortuse. **Metode:** V raziskavo smo vključili 28 žensk, ki so imele v anamnezi tri spontane prekinitve nosečnosti, in njihovo parodontalno stanje primerjali s parodontalnim stanjem 25 naključno izbranih žensk primerljive starosti. V testni in kontrolni skupini smo določali genotip za IL-1 v vzorcih epitelijskih celic bukalne sluznice. **Rezultati:** V testni skupini so imele preiskovanke statistično značilno več merilnih točk, ki ob sondiranju krvavijo, kot kontrolna skupina (21,4 % vs. 8,9 %) ( $P = 0,001$ ). Prav tako je bila površina aktivne parodontalne rane v testni skupini večja od površine aktivne parodontalne rane v kontrolni skupini (137,6 mm<sup>2</sup> vs. 82,4 mm<sup>2</sup>), vendar je bila razlika statistično neznačilna ( $P = 0,067$ ). Sestavljeni genotip za IL-1 se je v testni skupini pojavljal pri 60,7 % preiskovankah, v kontrolni skupini pa pri 44 %, vendar je razlika statistično neznačilna ( $P = 0,347$ ). **Zaključki:** Iz rezultatov naše študije ne moremo zaključiti, da sta parodontalno stanje in genotip za IL-1 tista, ki povzročita prekinitve nosečnosti, vendar se nakazuje povezava med slabšim stanjem obzobnih tkiv in pogostejšimi zapleti.

**Ključne besede:**  
stanje obzobnih tkiv, spontana prekinitev nosečnosti, genotip za IL-1

#### Abstract

**Background:** The results of contemporary studies suggest an association between inflammatory periodontal disease and adverse pregnancy outcome. The aim of our study was to investigate the periodontal status of women with a history of repeated spontaneous abortion. **Methods:** We enrolled 28 women who had had three spontaneous miscarriages in the past and compared their periodontal status with that of 25 randomly selected women of comparable age. In both groups, the IL-1 genotype status was determined in samples of buccal epithelial cells. **Results:** The test subjects had significantly more sites that bled on probing than the control subjects (21.4% vs 8.9%,  $p=0.001$ ). Also the surface area of the active periodontal wound was greater in the test group, but the difference was not statistically significant (137.6 mm<sup>2</sup> vs 82.4 mm<sup>2</sup>,  $p=0.067$ ). The composite IL-1 genotype was present in 60.7% of women in the test group and in 44% of those in the control group, the difference being statistically insignificant ( $p=0.347$ ). **Conclusions:** The results of our study do not provide conclusive evidence that the periodontal status and IL-1 genotype can be responsible for spontaneous abortion, but they suggest a correlation between poor periodontal status and increased frequency of adverse pregnancy outcomes.

**Key words:**  
periodontal status, spontaneous miscarriage, IL-1 genotype



## Uvod

Parodontalna bolezen je kronična vnetna bolezen, ki jo povzročajo gramnegativne anaerobne bakterije, vendar je razvoj in potek bolezni odvisen predvsem od gostiteljevega imunskega odgovora. Na možnost, da se bo pri pacientu razvila parodontalna bolezen, vplivajo številni dejavniki, ki so lahko spremenljivi ali nespremenljivi. Med nespremenljive štejemo starost, spol in genetske dejavnike, med spremenljive pa sestavo bakterijskega plaka, nepravilnosti v imunskem odgovoru, uživanje steroidov, stres, kajenje, sladkorno bolezen in hormonske spremembe (Genco, 2000).

Raziskave s pomočjo analitične epidemiologije in molekularne biologije so v zadnjem desetletju pokazale, da vnetni proces v obzobnih tkivih ne ogroža samo obstoja zob, ampak lahko prispeva k razvoju nekaterih sistemskih bolezni in stanj (Skalerič, 2000). Rezultati sodobnih raziskav so pokazali povezavo med vnetno parodontalno boleznijo in prezgodnjim porodom in nizko porodno težo novorojenčka (Offenbacher in sod., 1996; Offenbacher in sod., 1998; Jeffcoat in sod., 2001; Offenbacher in sod., 2001) ter boleznimi srca in ožilja (Mattila in sod., 1993; DeStefano in sod., 1993; Beck in sod., 1996; Hujoel in sod., 2000; Beck in sod., 2000; DeNardin, 2001) in diabetesom (Kinane in Chestnutt, 1997; Grossi in Genco, 1998; Nishimura in sod., 1998; Iacopino, 2001). Parodontalna medicina je pojem, ki ga je v stroko leta 1996 prvi vpeljal Offenbacher. Je hitro razvijajoča se veja parodontologije, ki proučuje povezanost med boleznimi obzobnih tkiv in sistemskim zdravjem ter sistemskimi boleznimi in zdravjem obzobnih tkiv.

Parodontalna bolezen vpliva na razvoj sistemskih bolezni z neposrednim vdorom mikroorganizmov in njihovih produktov prek poškodovanega notranjega gingivalnega epitelija v krvni obtok, v katerem se poveča koncentracija nekaterih mediatorjev vnetja in inflamatornih citokinov. Parodontalno bolezen lahko razložimo na modelu kronično »okužene rane«. Prehodno bakteriemijo v ustni votlini poleg kirurških posegov, kot so ekstrakcije zob, parodontalnokirurški posegi ter luščenje in glajenje korenin, povzroči tudi žvečenje in čiščenje zob. Stopnja vnetja dlesni neposredno vpliva na stopnjo bakteriemije in število izoliranih

bakterijskih vrst v krvi, odvzeti iz kubitalne vene 2 minuti po ščetkanju zob. Bakteriemija traja kratek čas, običajno ne več kot 15 minut. Vzrok za prehodno bakteriemijo so lahko tudi kronični pariapikalni procesi, vnetje obzobnih tkiv ali dajanje lokalne anestezije. Prehodna bakteriemija je odvisna od stopnje poškodbe tkiv med koreninskim zdravljenjem, od stopnje parodontalne bolezni in vrste uporabljene lokalne anestezije (Silver in sod., 1977).

## Parodontalna bolezen in zapleti med nosečnostjo

Parodontalna bolezen kot izvor subkliničnega in kroničnega vnetja lahko povzroči sistemski vnetni odgovor, katerega posledice so različni zapleti med nosečnostjo pa tudi njena neželena spontana prekinitvev – abortus (Xiong in sod., 2006).

Na osnovi izsledkov raziskav na poskusnih živalih je Offenbacher s sodelavci (1996) napravil študijo na 124 nosečih ženah in porodnicah, ki so rodile prezgodaj in katerih otroci so imeli nizko porodno težo. Ob upoštevanju vseh znanih dejavnikov tveganja so pri teh ženah ugotovili slabše stanje obzobnih tkiv kot pri ženah v kontrolni skupini in zaključili, da prisotnost parodontalne bolezni pri nosečnicah za 7-krat poveča verjetnost prezgodnjega poroda otroka z nizko porodno težo.

Po tem, ko je bilo leta 1996 objavljeno prvo poročilo o mogoči povezavi med materino parodontalno boleznijo in prezgodnjim porodom oziroma nizko porodno težo novorojenčkov pri človeku, je bilo objavljenih še veliko prospektivnih študij, ki nakazujejo pozitivno povezavo med gingivitisom oziroma parodontitisom matere in prezgodnjim porodom. To povezavo so potrdile tudi mikrobiološke in imunološke raziskave (Bobetsis in sod., 2006). Študija Offenbacherja in sodelavcev iz leta 2006 je potrdila, da materina parodontalna bolezen lahko poveča tveganje za prezgodnji porod in da je napredovanje parodontalne bolezni med nosečnostjo lahko napoved za resnejše nezaželene zaplete med nosečnostjo, tj. mnogo prezgodnji porod.

Parodontalna bolezen pri nosečnici ter kronično vnetje dlesni in drugih obzobnih tkiv sta dokazano povezana s prezgodnjim porodom, razvojem nosečnostne toksemije (toksemija v drugi polovici nosečnosti s hipertenzijo, proteinurijo in edemi) in nizko porodno težo novorojenčkov (Bogges in

Edelstain, 2006). Contreras in sodelavci (2006) so preučevali možnost povezave med parodontitisom oziroma sestavo subgingivalne mikrobne flore in razvojem nosečnosti toksemije in ugotovili, da sta kronična parodontalna bolezen in prisotnost za obzobna tkiva patogenih bakterij (*Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythensis* in *Eikenella corrodens*) v subgingivalnem plaku značilno povezani z nastankom nosečnosti toksemije. Parodontalno zdravljenje pred 28. tednom nosečnosti pri nosečnicah z gingivitisom značilno zmanjša tveganje za prezgodnji porod ter nizko porodno težo (Lopez in sod., 2005 a).

Na podlagi rezultatov študij, opravljenih na živalskih modelih in pri ljudeh, je Bobetsis s sodelavci (2006) opisal hipotetični model povezave med vnetjem obzobnih tkiv pri materi in razvojem zarodka. Kronično vnetje v ustni votlini, za katerega je značilna prisotnost gramnegativne anaerobne flore, je lahko izvor bakterij in njihovih produktov (lipopolisaharidov), ki prek krvnega obtoka dosežejo fetoplacentalno enoto in povzročijo lokalno vnetje, od stopnje vnetnega odgovora pa so odvisni poznejši zapleti med nosečnostjo.

Prezgodnji porod je rojstvo pred 37. tednom nosečnosti, mnogo prezgodnji porod je porod pred 32. tednom nosečnosti, abortus pa porod pred 24. tednom nosečnosti, saj zarodek nima možnosti za preživetje in je ekstremna oblika prezgodnjega poroda. Prezgodnji porod je povezan z visoko stopnjo perinatalne obolevnosti in umrljivosti novorojenčkov. Dokazano je, da imajo prezgodaj rojeni otroci tudi pozneje v življenju več nevroloških motenj, kardiovaskularnih in respiratornih bolezni (Moore in sod., 2004).

### Genetske osnove parodontalne bolezni

Za začetek in razvoj parodontalne bolezni so nujno potrebne parodontalno patogene bakterije, ki so prisotne v zobnem plaku. Mehanizem, ki določa klinični potek bolezni in ločuje pacienta, ki bo razvil blažjo do zmerno obliko bolezni in se bo dobro odzval na terapijo, od tistega, ki bo razvil napredovalo obliko in pri katerem bo bolezen kljub razširjeni terapevtski obdelavi napredovala, še ni povsem poznan. Individualne razlike v napredovanju bolezni so pogosto nenapovedljive. Raziskave na dvojčkih so pokazale, da lahko pomemben delež razlik pripišemo genetskemu dejavniku (Kornman in sod., 1997). Kornman in

sodelavci (1997) so ugotovili, da obstaja s parodontitisom povezan genotip za IL-1, ki je povezan z večjo tvorbo IL-1. IL-1 je eden izmed ključnih regulatorjev imunskega odgovora gostitelja ob mikrobnih okužbi s parodontalnimi patogeni in glavni modulator razgradnje ekstracelularnega matriksa in razgradnje kosti. Gen za IL-1 se nahaja na kromosomu št. 2 in je sestavljen iz dveh strukturnih genov, ki kodirata IL-1 $\alpha$  in IL-1 $\beta$  ter gena za antagonista receptorja za IL-1. Študije so pokazale, da je polimorfizem gena IL-1 $\alpha$  in IL-1 $\beta$  povezan z napredovalimi oblikami parodontitisa pri ljudeh, ki so nosilci pozitivnega genotipa. IL-1 $\beta$  skupaj z drugimi proinflammatorymi citokini lahko povzroča tudi zaplete med nosečnostjo (Lopez in sod., 2005 b). Pri preučevanju zapletov med nosečnostjo so Genc in sodelavci (2002) ugotovili povezavo med spontanim prezgodnjim porodom in polimorfizmom IL-1 $\beta$  na mestu +3953. Poleg tega je bila dokazana tesna povezava med količino IL-1 $\beta$  in tvorbo prostaglandinov, ki pomembno vplivajo na kontrakcije materničnega mišičja.

Vnetni odgovor in tvorba citokinov so genetsko določeni. Pacient, ki ima označevalec za genetsko dovzetnost, bo proizvajal več IL-1 v odgovor na prisotnost plaka v primerjavi s pacientom z negativnim genotipom. Pacient z genetskim faktorjem ni z gotovostjo obsojen na razvoj parodontitisa. Pričakujemo lahko, da z odstranitvijo bakterij izboljšamo oziroma odstranimo učinek dejavnika tveganja, kot je npr. za IL-1 pozitiven genotip. To spoznanje potrjuje dejstvo, da je dejavnik tveganja lahko prisoten ob odsotnosti parodontalne bolezni (McDevitt in sod., 2000).

### Namen raziskave

Namen raziskave je bil ugotoviti stanje obzobnih tkiv pri ženskah, ki imajo v anamnezi ponavljajoče se abortuse. Domnevali smo, da imajo ženske v testni skupini bolj prizadeta obzobna tkiva v primerjavi z ženskami iz kontrolne skupine, ki so bile izbrane naključno. V obeh skupinah smo določali genotip za IL-1, da bi ugotovili, ali obstaja povezava med genotipom za IL-1 in stanjem obzobnih tkiv pri preiskovankah ter ali je morda za IL-1 pozitiven genotip v povezavi z zapleti v nosečnosti oziroma njihovimi prekinitvami.

### Preiskovanke in metode

Raziskava je bila plod sodelovanja dveh klinik: Centra za ustne bolezni in parodontologijo na Stomatološki kliniki in Službe za medicinsko genetiko Ginekološke klinike v Ljubljani. K sodelovanju v raziskavi smo pisno povabili 94 žensk. Vabilu se jih je odzvalo 28. Vse imajo v anamnezi tri spontane abortuse in so v obravnavi na Službi za medicinsko genetiko Ginekološke klinike v Ljubljani. Pri nobeni od preiskovank niso ugotovili ginekoloških težav, ki bi lahko bile vzrok za spontane prekinitve nosečnosti, zato so bile napotene na Službo za medicinsko genetiko na Ginekološki kliniki, kjer so jim izdelali kariotip, ki prav tako ni pokazal posebnosti.

V kontrolno skupino smo vključili 25 naključno izbranih žensk primerljive starosti, ki so sodelovale v prospektivni študiji o stanju zob in obzobnih tkiv, ki jo na Centru za ustne bolezni in parodontologijo opravlja dr. Skaleričeva.

Pred pregledom so vse preiskovanke izpolnile vprašalnik o zdravju. Pri vseh sodelujočih smo opravili razširjen stomatološki pregled z natančnim zapisom parodontalnega stanja (globina sondiranja, rob dlesni glede na skleninsko-cementno mejo, krvavitev ob sondiranju, prisotnost plaka, majavost zob in prizadetost koreninskih razcepišč). Meritve smo opravili na šestih merilnih točkah okoli vsakega zoba. Med obema skupinama smo primerjali odstotek mest z globino sondiranja 4–6 mm, z globino 7 in več mm ter odstotek mest s krvavitvijo ob sondiranju.

Za vse naše preiskovanke, tako v testni kot v kontrolni skupini, smo iz zapisa meritev izračunali še površino parodontalne rane. Uporabili smo metodo izračunavanja površine parodontalne rane, ki jo je v svoji raziskavi uporabila Skaleričeva (2004). Površino okužene rane lahko izračunamo iz zmnožka povprečne vrednosti vseh šestih meritev globine sondiranja posameznega zoba in obsega zobnega vratu posameznega zoba ter seštevek vseh prisotnih zob. Na podlagi krvavitve pri sondiranju parodontalno rano delimo na aktivno (krvavi pri sondiranju) in neaktivno (ne krvavi pri sondiranju). Aktivno rano delimo na plitvo (globina sondiranja < 2 mm) in globoko aktivno rano (globina sondiranja > 2 mm).

Pri vseh naših preiskovankah smo določali genotip za IL-1. Vzorec za laboratorijsko preiskavo smo dobili z brisom lične sluznice. Uporabili smo temu namenjen komplet za odvzem in transport brisa. Laboratorijske analize so opravili v družbi Mediline, d. o. o.

Genotip za IL-1 se izraža v štirih oblikah (različne oblike so posledica mutacij):

**Genotip 1** – Ni mutacije niti za strukturalni gen za IL-1 niti za gen za antagonist receptorja za IL-1 – ni povečanega tveganja za razvoj parodontalne bolezni.

**Genotip 2** – Prisotna je mutacija za strukturalni gen za IL-1, ni mutacije za antagonist receptorja za IL-1 (povečana tvorba IL-1 ob zunanjih dražljajih npr. bakterijskem vnetju, količina IL-1 RN = antagonist receptorja za IL-1 pa ostaja nespremenjena in lahko do neke mere kompenzira povečano koncentracijo IL-1) – pomeni povečano tveganje za nastanek parodontalne bolezni.

**Genotip 3** – Prisotna je mutacija za strukturalni gen za IL-1 in mutacija za antagonist receptorja IL-1 RN (povečana koncentracija IL-1 in zmanjšana koncentracija IL-1 RN) – pomeni močno povečano tveganje za nastanek parodontalne bolezni.

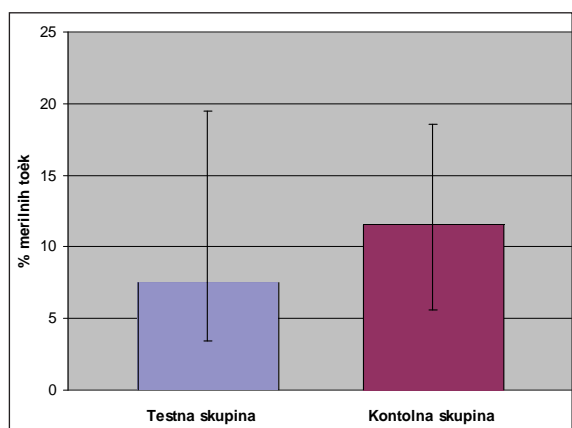
**Genotip 4** – Ni prisotna mutacija za strukturalni gen za IL-1, prisotna pa je mutacija za antagonist receptorja IL-1 RN (normalna koncentracija IL-1 ne more biti povsem nadzorovana z antagonistom receptorja) – rahlo povečano tveganje za nastanek parodontalne bolezni.

### Rezultati

Preiskovanke v testni skupini so po starosti, izobrazbi, sistemskem zdravju in prisotnosti razvad (kajenje) primerljive s preiskovankami v kontrolni skupini. Povprečna starost preiskovank v testni skupini je bila 36,5 let, v kontrolni skupini pa so bile vse preiskovanke stare 38 let. V testni skupini so 3 preiskovanke imele osnovno izobrazbo (10,1 %), 9 srednjo (32,1 %), 3 višjo (10,1 %) in 13 visoko (46,4 %). V kontrolni skupini nobena preiskovanka ni imela samo osnovne izobrazbe, 6 jih je imelo srednjo (24 %), 2 višjo (8 %) in 17 visoko izobrazbo (68 %). V testni skupini so kadile 4 (14,2 %), prenehali sta dve (8 %), 22 jih nikoli ni kadilo (78,5 %). V kontrolni skupini pa so bile 4 kadilke (16 %), 2 sta prenehali kaditi (8 %), 19 jih

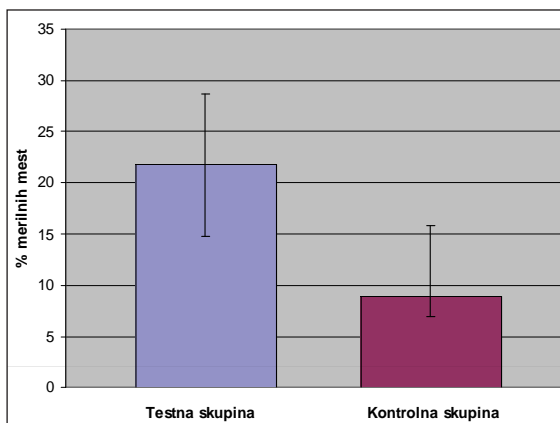
nikoli ni kadilo (76 %). Razen ene preiskovanke v testni skupini, ki ima diabetes tipa 2, so bile vse sistemsko zdrave. Med testno in kontrolno skupino je bilo primerljivo tudi število ohranjenih zob (28,1 vs. 28,8).

Primerjava odstotka merilnih točk z globino sondiranja 4–6 mm ni pokazala statistično značilnih razlik med testno in kontrolno skupino (mediane vrednosti 13 vs. 21, izražene v odstotkih merilnih točk 7,5 % vs. 11,6 %) ( $P = 0,412$ , oziroma  $P = 0,487$ ) (Slika 1).

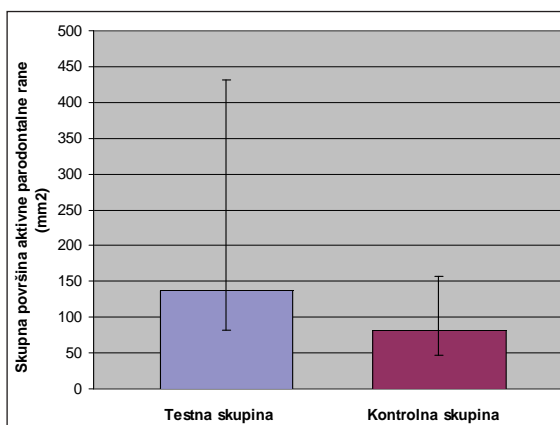


**Slika 1:** Odstotek merilnih točk z globino sondiranja 4–6 mm v testni in kontrolni skupini (razlika ni statistično značilna).

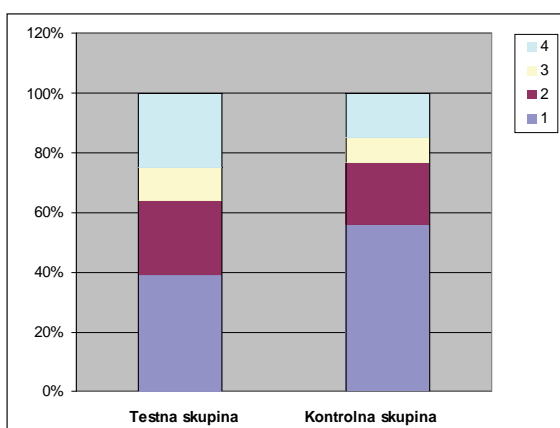
Tudi pri primerjavi odstotka merilnih točk z globino sondiranja 7 mm in več statistična metoda ni potrdila statistično značilne razlike (0,24 vs. 0,04) ( $P = 0,830$ ), saj je bila razlika v medianih vrednostih med obema skupinama premajhna, da bi lahko izključili možnost naključja v vzorcu. Preiskovanke v testni skupini so imele statistično značilno več točk, ki ob sondiranju krvavijo (21,4 % vs. 8,9 %) ( $P = 0,001$ ) (Slika 2). Povprečna površina aktivne parodontalne rane je bila v testni skupini večja od povprečne površine aktivne rane v kontrolni skupini (137,6 mm<sup>2</sup> vs. 82,4 mm<sup>2</sup>), vendar razlika ni bila statistično značilna ( $P = 0,067$ ) (Slika 3). Razlika v površini plitve aktivne parodontalne rane med obema skupinama preiskovank je bila statistično neznačilna (60 vs. 50 mm<sup>2</sup>) ( $P = 0,107$ ). Razlika v površini globoke aktivne parodontalne rane pa je bila statistično značilna (301 vs. 134 mm<sup>2</sup>) ( $P = 0,014$ ).



**Slika 2:** Odstotek merilnih točk, ki ob sondiranju krvavijo, v testni in kontrolni skupini ( $P = 0,001$ ).



**Slika 3:** Skupna površina aktivne parodontalne rane v testni in kontrolni skupini (razlika ni statistično značilna).



**Slika 4:** Delež posameznih genotipov za IL-1 (%) v testni in kontrolni skupini (razlika ni statistično značilna).

V testni skupini ima genotip 1 za IL-1 11 preiskovank (39,3 %), sestavljeni genotip za IL-1 pa 17 preiskovank (60,7 %). V kontrolni skupini ima genotip 1 za IL-1 14 preiskovank (56 %), sestavljenega pa 11 (44 %). V kontrolni skupini se torej genotip 1 za IL-1 pojavlja pogosteje kot v testni skupini, vendar razlika ni statistično značilna ( $P = 0,347$ ) (Slika 4).

### Razprava

Rezultati študij na živalskih modelih so pokazali, da lahko akutni izbruh parodontalne bolezni med nosečnostjo povzroči prezgodnji porod (Offenbacher in sod., 1998).

Naša osnovna hipoteza je bila, da imajo preiskovanke v testni skupini, ki so imele zaplete med nosečnostmi oziroma njihove spontane prekinitve, slabše stanje obzobnih tkiv od naključno izbranih preiskovank v kontrolni skupini. Primerjali smo število oz. odstotek mest z globino sondiranja od 4 do 6 mm, globino sondiranja 7 ali več milimetrov ter krvavitev ob sondiranju med obema skupinama. Odstotek mest z globino sondiranja od 4 do 6 milimetrov se med skupinama ni statistično značilno razlikoval (mediane vrednosti 13 vs. 21, izražene v odstotkih merilnih točk 7,5 % vs. 11,6 %) ( $P = 0,412$  oziroma  $P = 0,487$ ). Tudi odstotek mest z globino sondiranja 7 ali več milimetrov med skupinama ni bil statistično značilno različen ( $P = 0,830$ ), predvidevamo, da tudi na račun izredno nizkega števila merilnih točk s tako povečano globino sondiranja pri izredno majhnem številu preiskovank tako v testni kot kontrolni skupini. Če bi torej primerjali samo globino sondiranja, bi lahko zaključili, da med skupinama ni statistično značilne razlike.

Kot zanimiva se je izkazala primerjava v številu merilnih točk, ki ob sondiranju krvavijo, saj so imele preiskovanke v testni skupini statistično značilno več točk, ki ob sondiranju krvavijo ( $P = 0,002$ ). Gingivitis je bil pri preiskovankah v testni skupini prisoten pogosteje kot pri preiskovankah v kontrolni skupini. Sklepamo lahko, da imajo preiskovanke v testni skupini, ob primerljivih globinah sondiranja, več potencialnih mest, kjer lahko prihaja do bakteriemije in s tem do sistemskega razvoja bakterij oziroma njihovih produktov.

Parodontalna bolezen ima navadno kroničen potek, za katerega so značilna obdobja

napredovanja bolezni, ki jim sledijo obdobja mirovanja. Nosečnost navadno poveča možnost za izbruh parodontalne bolezni ter napredovanje obstoječega gingivitisa v parodontitis. Hormonske spremembe, predvsem ob že obstoječem gingivitisu, povzročijo spremembe v obzobnih tkivih. Povečana raven progesterona v nosečnosti povzroča dilatacijo in zvečano prepustnost kapilar, kar povzroča povečan gingivalni eksudat. Na žilne spremembe verjetno vpliva povečana sinteza prostaglandinov zaradi povečane koncentracije progesterona (Miyagi in sod., 1993). Visoka koncentracija progesterona in estrogena lahko zmanjša imunski odgovor na vnetne dražljaje iz plaka zaradi okrnjene kemotakse in fagocitoze nevtrofilcev in zmanjšane tvorbe protiteles (Raber-Durlacher in sod., 1993). Za posamezne parodontalne patogene bakterije (npr. *Prevotella intermedia*) so steroidni hormoni rastni faktorji in povzročijo njihovo razrast v obzobnem žepu (Di Placido in sod., 1998).

Če se obstoječa parodontalna bolezen med nosečnostjo aktivira, predstavlja sočasno potekajoče vnetje, ki je lahko dejavnik tveganja za prezgodnji porod (Offenbacher in sod. 2006). Vse preiskovanke, ki so sodelovale v naši študiji, so bile pregledane po zapletih, ki so jih imele v nosečnosti, zato zanje ne vemo, kakšno je bilo stanje njihovih obzobnih tkiv pred zanositvijo in ali je morda obstoječi gingivitis oziroma parodontitis med nosečnostjo napredoval. Prav tako nimamo natančnih podatkov, v katerem tromesečju so se prekinitve nosečnosti pojavljale. Vemo namreč, da so vzroki za prekinitve nosečnosti v prvem tromesečju drugačni od vzrokov za prekinitve v drugem tromesečju. V prvem tromesečju so prekinitve nosečnosti navadno povezane z anatomskimi, genetskimi, hormonskimi in avtoimunskimi motnjami, medtem ko so v drugem tromesečju povezani z različnimi dejavniki tveganja, kot je npr. nizko socialno-ekonomsko stanje, kajenje, vnetja, predhodne prekinitve nosečnosti in predhodni prezgodnji porodi (Campbell in Lees, 2000).

Za vse naše preiskovanke, tako v testni kot v kontrolni skupini, smo iz zapisa meritev izračunali še površino parodontalne rane. Povprečna površina neaktivne parodontalne rane je bila v kontrolni skupini statistično značilno večja od povprečne površine neaktivne rane v testni skupini

( $P = 0,001$ ). Povprečna površina aktivne parodontalne rane je bila v testni skupini sicer večja od povprečne površine aktivne rane v kontrolni skupini, vendar razlika ni bila statistično značilna ( $P = 0,067$ ).

Citokini  $TNF\alpha$  in IL-1 so ključni mediatorji vnetnega procesa in oblikujejo komponente ekstracelularnega matriksa in kosti. Dokazana je bila tesna povezava med količino IL-1 $\beta$  in tvorbo prostaglandinov, ki pomembno vplivajo na kontrakcije materničnega mišičja. Individualne razlike v koncentraciji IL-1 $\beta$  in IL-1ra v amnijski tekočini so lahko pogojene z materinim in fetalnim genotipom. Genotip, ki se odraža v nizkem razmerju med IL-1ra/IL-1 $\beta$ , bo pričakovano povezan s podaljšanim in močnejšim provnetnim imunskim odgovorom. Take genetske razlike lahko vplivajo na dovzetnost ženske za prezgodnji porod (Genc in sod., 2002).

Vnetni odgovor in tvorba citokinov so genetsko določeni. Zanimalo nas je, ali tudi pri naših preiskovankah lahko povežemo stanje obzobnih tkiv in zaplete med nosečnostjo s sestavljenim genotipom za IL-1, zato smo pri vseh, tako v testni kot v kontrolni skupini, z odvzemom brisa lične sluznice določali genotip za IL-1. Pričakovali smo, da se bo sestavljeni genotip za IL-1 v testni skupini pojavljal pogosteje. V testni skupini ima genotip 1 za IL-1 11 preiskovank (39,3 %), sestavljeni genotip za IL-1 pa 17 preiskovank (60,7 %). V kontrolni skupini ima genotip 1 za IL-1 14 preiskovank (56 %), sestavljenega pa 11 (44 %). V kontrolni skupini se torej genotip 1 za IL-1 pojavlja pogosteje kot v testni skupini, vendar razlika ni statistično značilna ( $P = 0,347$ ). Če testno in kontrolno skupino primerjamo po posameznih genotipih, ugotovimo, da se genotip 2 pojavi v testni skupini 7-krat, v kontrolni 5-krat; genotip 3 v testni skupini 3-krat in prav tolikokrat v kontrolni; genotip 4 pa 7-krat v testni in 3-krat v kontrolni skupini.

Z našo študijo smo samo delno potrdili osnovno hipotezo, da imajo preiskovanke v testni skupini slabše stanje obzobnih tkiv kot preiskovanke v kontrolni skupini ter da se v testni skupini pogosteje pojavlja sestavljeni genotip za IL-1. Dokazali smo statistično značilno večji odstotek krvavečih točk ob sondiranju v testni skupini, razlika v razporeditvi genotipov med obema skupinama pa je bila statistično neznačilna. Zavedamo se omejitve naše študije zaradi nizkega

števila vključenih preiskovank. Prav tako se zavedamo pomanjkljivosti metode dela, saj smo študijo opravljali po samih prekinitvah nosečnosti.

Prisotnost vnetja obzobnih tkiv ne more napovedati niti prihodnjega razvoja parodontalne bolezni niti zapletov med nosečnostjo. Podobno ne more test za genetsko dovzetnost napovedati, kakšen bo prihodnji izid, vendar nakazuje možnost določenega izida.

## Zaključki

1. Rezultati naše raziskave so pokazali, da med preiskovankami v testni skupini in med naključno izbranimi ženskami primerljive starosti v kontrolni skupini ni statistično značilnih razlik v globinah sondiranja ( $P = 0,412$ ), obstaja pa statistično značilna razlika ( $P = 0,001$ ) v številu merilnih točk, ki ob sondiranju krvavijo, ter da je povprečna vrednost aktivne parodontalne rane v testni skupini večja, vendar razlika med skupinama ni statistično značilna ( $P = 0,067$ ). V testni skupini so preiskovanke večkrat nosilke genotipa 2,3 in 4 za IL-1, ki predstavlja večje tveganje, vendar razlika med skupinama ni statistično značilna ( $P = 0,347$ ).

2. Iz naše študije ne moremo zaključiti, da bo slabše parodontalno stanje oziroma sestavljeni genotip za IL-1 povzročal motnje v reprodukciji, vendar pa kljub temu rezultati nakazujejo možnost povezave med slabšim parodontalnim stanjem in pogostejšimi zapleti med nosečnostjo.

3. Odstranjevanje plaka in vzdrževanje ustrezne ustne higiene je zadosten ukrep za ohranjanje parodontalnega zdravja pri večini izpostavljenih oseb.

## Reference

- Beck JD, Garcia RG, Heiss G, Vokonas P, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996; 67: 1123–37.
- Beck JD, Slade G, Offenbacher S. Oral disease, cardiovascular disease and systemic inflammation. *Periodontology* 2000 2000; 23: 110–20.
- Bobetsis YA, Barros SP, Offenbacher S. Exploring the relationship between periodontal disease and pregnancy complications. *J Am Dent Assoc* 2006; 137: 7–13.
- Boggess KA, Edelstein BL. Oral health in women during preconception and pregnancy: implications for birth outcomes and infant oral health. *Matern Child Health J* 2006; 10: 169–74.
- Campbell S, Lees C. *Obstetrics by Ten Teachers* 2000, 17<sup>th</sup> edition. New York: Arnold.

- Contreras A, Herrera JA, Soto JE, Arce RM, Jaramilo A, Botero JE. Periodontitis is associated with preeclampsia in pregnant women. *J Periodontol* 2006; 77: 182–8.
- DeNardin E. The role of inflammatory and immunological mediators in periodontitis and cardiovascular disease. *Ann Periodontol* 2001; 6: 30–40.
- DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *Br Med J* 1993; 306: 688–91.
- Di Placido G, Tumini V, D'Archivio D, Peppe G. Gingival hyperplasia in pregnancy II. Aetiopatogenic factors and mechanisms. *Minerva Stomatologica* 1998; 47: 223–9.
- Genc MR, Gerber S, Nesim M, Witkin SS. Polymorphism in the interleukin-1 gene complex and spontaneous preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 157–63.
- Genco RJ. Risk factors of periodontal disease. In: Cohen DW, Genco RJ, Male BL, Rose LF. *Periodontal medicine*. Hamilton: BC Decker Inc., 2000: 11–35.
- Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: a two-way relationship. *Ann Periodontol* 1998; 3: 51–61.
- Hujoel P, Drangsholt M, Spiekerman C, DeRouen TA. Periodontal disease and coronary heart disease risk. *JAMA* 2000; 284: 1406–10.
- Iacopino AM. Periodontitis and diabetes interrelationships: Role of inflammation. *Ann Periodontol* 2001; 6: 125–37.
- Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Goldenberg RL, Hauth JC. Periodontal infection and preterm birth: Results of a prospective study. *J Am Dent Assoc* 2001; 132: 875–80.
- Kinane DF, Chestnutt IG. Relationship of diabetes to periodontitis. *Curr Opin Periodontol* 1997; 4: 29–34.
- Kornman KS, Crane A, Wang HY, di Giovine FS, Newman MG, Pirk FW, Wilson TG Jr, Higginbottom FI, Duff GW. The interleukin-1 genotype as a severity factor in adult periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1997; 24: 72–7.
- Lopez NJ, Jara L, Valenzuela CY, a. Association of interleukin-1 polymorphisms with periodontal disease. *J Periodontol* 2005; 76: 234–43.
- Lopez NJ, Da Silva I, Ipinza J, Gutierrez J, b. Periodontal therapy reduces the rate of preterm low birth weight in women with pregnancy-associated gingivitis. *J Periodontol* 2005; 76: 2144–53.
- Mattila KJ, Valle MS, Nieminen MS, Valtonen VV, Hietamiemi KL. Dental infections and coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1993; 103: 205–11.
- McDevitt MJ, Wang HY, Knobelman C, Newman MG, di Giovine FS, Timms J, Duff GW, Kornman KS. Interleukin-1 genetic association with periodontitis in clinical practice. *J Periodontol* 2000; 71: 156–63.
- Miyagi M, Morishita M, Iwamoto Y. Effects of sex hormones on production of prostaglandin E2 by human peripheral monocytes. *J Periodontol* 1993; 64: 1075–8.
- Moore S, Ide M, Coward PY, Randhawa M, Borkowska E, Baylis R, Wilson RF. A prospective study to investigate the relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcome. *Br Dent J* 2004; 197: 251–58.
- Nishimura F, Takashashi K, Kurihara M, Takashiba S, Murayama Y. Periodontal disease as a complication of diabetes mellitus. *Ann Periodontol* 1998; 3: 20–9.
- Offenbacher S. Periodontal diseases. Pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996; 1: 821–78.
- Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, McKaig R, Beck J. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 1996; 67: 1103–13.
- Offenbacher S, Jared HL, O'Reilly PG, Wells SR, Salvi GE, Lawrence HP, Socransky SS, Beck JD. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann Periodontol* 1998; 3: 233–50.
- Offenbacher S, Lief S, Boggess KA, Murtha AP, Medianos PN, Champagne CME, McKaig RG, Jared HL, Mauriello SM, Auten RL, Herbert WNP, Beck JD. Maternal periodontitis and prematurity: Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol* 2001; 6: 164–74.
- Offenbacher S, Boggess KA, Murtha AP, Jared HL, Lief S, McKaig RG, Mauriello SM, Moss KL, Beck JD. Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2006; 107: 29–36.
- Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ, Kornman K. Advances in pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future direction. *Periodontol* 1997; 14: 216–47.
- Raber-Durlacher JE, Leene W, Palmer-Buova CCR, Raber J, Abraham-Inpijn L. Experimental gingivitis during pregnancy and post-partum: Immunological aspect. *J Periodontol* 1993; 64: 211–18.
- Silver JG, Martin AW, McBride BC. Experimental transient bacteraemias in human subjects with varying degrees of plaque accumulation and gingival inflammation. *J Clin Periodontol* 1977; 4: 92–9.
- Skalerič E. Raven nekaterih kazalcev vnetja in inflamatornih citokinov v serumu bolnikov s parodontalno boleznijo. *Med Razgl* 2004; 43: 1–17.
- Skalerič U. Parodontalna medicina – stičišče med stomatologijo in medicino. *Zdrav Vestn* 2000; 69: 23–7.
- Xiong X, Buekens P, Fraser WD, Beck J, Offenbacher S. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *BJOG* 2006; 113: 848.
- Karmen Salamun Čok, dr. dent. med, Dr. ČOK DENTAL, d. o. o., Portorož, Cesta solinarjev 1, Portorož; prof. dr. Borut Peterlin, dr. med., Služba za medicinsko genetiko, SPS Ginekološka klinika, Šlajmerjeva 3, Klinični center, Ljubljana; Eva Skalerič, dr. dent. med., Center za ustne bolezni in parodontologijo, SPS Stomatološka klinika, Hrvatski trg 6, Klinični center, Ljubljana; prof. dr. Uroš Skalerič, dr. dent. med., Katedra za ustne bolezni in parodontologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, Ljubljana