



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ: ΥΓΕΙΑΣ-ΜΗΤΕΡΑΣ-ΠΑΙΔΙΟΥ
Α' ΜΑΙΕΥΤΙΚΗ-ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Δ. ΛΟΥΤΡΑΛΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

*Περιοδοντική νόσος της εγκύου και
συσχέτιση με την εμφάνιση προεκλαμψίας,
πρόωρου τοκετού ή γέννηση λιποβαρών εμβρύων
στον ελληνικό πληθυσμό*

ΣΜΥΡΛΗΣ Α. ΘΡΑΣΥΒΟΥΛΟΣ - ΜΑΡΙΟΣ
ΟΔΟΝΤΙΑΤΡΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2020

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Λουτράδης Δημήτριος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

Δρακάκης Πέτρος, Καθηγητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ, επιβλέπων

Ντόμαλη Αικατερίνη, Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

*Στον πατέρα, φίλο και μέντορά μου
Αντώνη Σμυρλή*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	11
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	17
ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΤΙΔΑ	19
ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΙΑ-ΕΞΕΛΙΞΗ.....	19
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ.....	22
ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΠΛΑΚΑΣ ΚΑΙ ΞΕΝΙΣΤΗ.....	24
ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ.....	29
ΓΟΝΙΔΙΩΜΑ.....	30
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΟΣ ΣΤΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ.....	31
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ-ΕΠΙΒΑΡΥΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ.....	33
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ.....	35
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΟΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ.....	43
ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ.....	44
ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ ΚΑΙ ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ.....	48
ΝΟΣΟΙ ΤΟΥ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΟΥ ΚΑΙ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ.....	50
ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ	53
ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ.....	53
ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ.....	55
ΜΙΚΡΟΒΙΑ ΣΕ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ & ΑΝΘΕΚΤΙΚΑ ΜΙΚΡΟΒΙΑ.....	56
ΓΟΝΙΔΙΩΜΑ.....	62
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	63
ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ.....	64
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ.....	66
ΠΡΩΩΡΑ ΚΑΙ ΛΙΠΟΒΑΡΗ ΝΕΟΓΝΑ	85
ΠΡΩΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ	85
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ.....	85
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	86
ΛΙΠΟΒΑΡΗ ΝΕΟΓΝΑ	87
ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ.....	87
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	88
ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΓΕΝΝΗΣΗ ΠΡΩΩΡΟΥ Η ΛΙΠΟΒΑΡΟΥΣ ΝΕΟΓΝΟΥ.....	92
ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΓΕΝΝΗΣΗ ΠΡΩΩΡΟΥ Η ΛΙΠΟΒΑΡΟΥΣ ΝΕΟΓΝΟΥ.....	95
ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ.....	96
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	111

ΣΚΟΠΟΣ	113
ΥΛΙΚΑ-ΜΕΘΟΔΟΣ	114
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ	121
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	122
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	154
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	198
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	210
SUMMARY	221
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	231

Ευχαριστίες

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τους γονείς μου Αντώνη και Νινέτα για την καθημερινή ηθική και υλική συμπαράστασή τους. Τους οφείλω το ποιος είμαι, ό,τι έχω καταφέρει και ό,τι πιθανώς να καταφέρω στο μέλλον. Τους θαυμάζω και αποτελούν το πρότυπο μου στη ζωή, για αυτά που προσέφεραν ακούραστα όλα μου τα χρόνια. Ειδικά τον πατέρα μου θα ήθελα να τον ευχαριστήσω για το ότι με έμαθε να πιστεύω στον εαυτό μου και να προσπαθώ πάντα για το καλύτερο χωρίς όμως να περιμένω κάτι ως αντάλλαγμα. Η στάση ζωής του θα είναι μια παρακαταθήκη για εμένα για το υπόλοιπο της ζωής μου. Θα ήθελα να ευχαριστήσω την Άννα Γιαλέρη για τη συμπαράστασή της, το ενδιαφέρον και την υπομονή της όλα αυτά τα χρόνια. Χωρίς εσένα η ολοκλήρωση αυτής της προσπάθειας δεν θα ήταν εφικτή. Ιδιαίτερω ευχαριστώ τον Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ και επιβλέποντα της διδακτορικής διατριβής κ. Δρακάκη Πέτρο για τη βοήθεια που παρείχε σε όλα τα στάδια του εγχειρήματος από το σχεδιασμό μέχρι την υλοποίησή τους, τις συμβουλές του και το ενδιαφέρον που επέδειξε. Επίσης θερμές ευχαριστίες θέλω να εκφράσω στην Επίκουρη Καθηγήτρια της Ιατρικής σχολής κ. Ντόμαλη Αικατερίνη που μοιράστηκε το χώρο που έγινε το κλινικό μέρος της μελέτης μαζί μου και για τη βοήθεια και τις συμβουλές που μου έδωσε στις δυσχέρειες που παρουσιάστηκαν κατά την πρακτική εφαρμογή του σχεδιασμού της μελέτης. Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή της Ιατρικής Σχολής και Διευθυντή της Α΄ Μαιευτικής-Γυναικολογικής Κλινικής ΕΚΠΑ κ. Λουτράδη Δημήτριο που ενδιαφέρθηκε για ένα διεπιστημονικό θέμα που δεν άπτεται μόνο της ειδικότητάς του και διευκόλυνε με κάθε τρόπο την ολοκλήρωση της ερευνητικής προσπάθειας. Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Επίκουρο Καθηγητή του τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής κ. Καρκαλούσο Πέτρο για τη στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σημασία της στοματικής κοιλότητας για την υγεία ήταν ανέκαθεν γνωστή. Ο άνθρωπος πριν ακόμα διαμορφώσει επιστημονική σκέψη είχε παρατηρήσει ότι η παθολογία της στοματικής κοιλότητας αφορά την πλειονότητα των ατόμων και επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα της ζωής τους και για αυτό το λόγο προσπάθησε να την ερμηνεύσει και να τη θεραπεύσει με τις γνώσεις και τα εργαλεία που είχε διαθέσιμα εκείνη την εποχή. Η νοσηρότητα στο στοματογναθικό σύστημα συνοδεύεται συχνά από πόνο και δυσκολία στη μάσηση και ως αποτέλεσμα μπορεί να επηρεάσει τη θρέψη και επομένως τη γενική υγεία. Επίσης ο οδοντικός φραγμός παίζει σημαντικό ρόλο στην επικοινωνία. Τόσο ένα όμορφο χαμόγελο όσο και μια καθαρή ομιλία χρειάζονται υγιή δόντια. Ταυτόχρονα η στοματική κοιλότητα αποτελεί σημείο συγκέντρωσης βακτηριδίων, καθώς εκτός του ότι εκεί γίνεται η λήψη της τροφής, είναι το μοναδικό σημείο στον ανθρώπινο οργανισμό όπου ένα όργανο, το δόντι, που παρέχει μια σταθερή επιφάνεια, καθώς δεν έχει δυνατότητα κυτταρικής διαίρεσης αλλά ούτε αποπίπτει, διαπερνά το φραγμό του επιθηλίου και εξέρχεται στο εξωτερικό περιβάλλον. Ως αποτέλεσμα των παραπάνω η παθολογία της στοματικής κοιλότητας είναι συχνή στον άνθρωπο και επηρεάζει σημαντικά την ποιότητα της ζωής του.

Αναφορές που καταδεικνύουν τη σημασία που δινόταν στη στοματική υγεία, άλλοτε θεωρώντας την καθρέφτη της γενικής υγείας και άλλοτε ως αίτιο άλλων παθολογικών καταστάσεων, έχουμε από τη γέννηση του γραπτού λόγου. Η παλαιότερη γραπτή αναφορά ανήκει στη Μεσοποταμία 7000 χρόνια πριν. Γνωστό ως το παραμύθι του σκουληκιού, αναφέρει σε κάποιο σημείο “αφήστε με να μπω μέσα στα δόντια, να φθάσω στα ούλα, να καταβροχθίσω το αίμα των ούλων και των δοντιών και να τους καταστρέψω τη δύναμη.” Ένας από τους αρχαιότερους ιατρικούς παπύρους της μέσης δυναστείας στην Αίγυπτο (2100πΧ) αναφέρει πονόδοντο σχετιζόμενο με γυναικολογική νόσο. Οι Εβραίοι ιερείς με ελλείποντα δόντια δεν επιτρέπετο να λειτουργούν στο ναό. Στη Νινευή του Ιράκ βρέθηκε ένας πίνακας σφηνοειδούς γραφής που αναφέρει ότι ο βασιλιάς των Ασσυρίων Ασουρμπασιμπαλ (669-626πΧ) πάσχει

από πόνους στο κεφάλι, στα χέρια και τα πόδια που προκαλούνται από τα δόντια του και για αυτό τα δόντια πρέπει να εξαχθούν. Ο Ιπποκράτης (460-370πΧ) αναφέρει ότι τα άτομα που ζουν πολλά χρόνια έχουν περισσότερα δόντια. Αναφέρει επέκταση λοίμωξης οδοντογενούς αιτιολογίας σε άλλα όργανα (μάτι και αυτί) και την θεραπεία που επήλθε μετά από την εξαγωγή του δοντιού. Επίσης αναφέρει θεραπεία αρθρίτιδος μέσω της εξαγωγής ενός δοντιού. Το Ταλμούδ της Βαβυλώνας (352-427μΧ), που αποτελεί τη συνέχεια της ιουδαϊκής Βίβλου και περιλαμβάνει όχι μόνο κείμενα που αφορούν την ερμηνεία του μωσαϊκού Νόμου αλλά και ποικίλο άλλο υλικό, νομικό, θεολογικό, ηθικό, επιστημονικό, ιστορικό, λαογραφικό κ.λπ. ,προτείνει την αποφυγή εξαγωγής του κυνόδοντα της άνω γνάθου λόγω πιθανών επιπλοκών από τον οφθαλμό. Οι παραπάνω αναφορές, παρότι στερούνται επιστημονικής βάσης με τα σημερινά δεδομένα, είναι σημαντικές γιατί αποτυπώνουν την αγωνία και την ανάγκη διαφορετικών πολιτισμών που άκμασαν σε διαφορετικές χρονικές περιόδους και τόπους να ερμηνεύσουν με τα εργαλεία που είχαν τότε, δηλαδή την παρατηρητικότητα, τη φαντασία και τη θρησκεία, τα συχνά προβλήματα της στοματικής κοιλότητας που τους ταλαιπωρούσαν και ταυτόχρονα δείχνουν και μια ολιστική προσέγγιση του αρρώστου, μια προσέγγιση του οργανισμού ως μια οντότητα, η οποία στα επόμενα χρόνια θα χαθεί, καθώς οι γνώσεις θα αθροίζονται (Μήτσης 2005).

Άλλη διάσταση στο θέμα της σχέσης της στοματικής με τη γενική υγεία έδωσε η θεωρία των εστιακών λοιμώξεων, όπως διατυπώθηκε στη σύγχρονη εποχή, από τον Miller το 1891 (Pizzo et al 2010). Η θεωρία των εστιακών λοιμώξεων υποστηρίζει ότι βακτήρια, βακτηριακές τοξίνες και υποπροϊόντα του μεταβολισμού των βακτηρίων εισερχόμενα στην κυκλοφορία από μια ασυμπτωματική τοπική βλάβη μπορούν να μεταφερθούν σε άλλες περιοχές δημιουργώντας εκεί λοιμώξεις. Ως παραδείγματα τέτοιων καταστάσεων αναφέρονται η γονοκοκκική αρθρίτιδα, η αναιμία, η νευρίτιδα, η μυαλγία, η νεφρίτιδα, η οστεομυελίτιδα, το εμφύσημα, η ενδοκαρδίτιδα, η πνευμονία, το άσθμα, η γαστρίτιδα, η παγκρεατίτιδα, η κολίτιδα, ο διαβήτης, η θυρεοειδίτιδα και η νόσος του Hodgkin. Το 1894 ο Miller ήταν ο πρώτος που ανακάλυψε την παρουσία μικροβίων σε δόντια με νεκρό πολφό. Ενώ το 1900 ο Βρετανός χειρουργός Hunter εισήγαγε τον όρο στοματική σήψη (oral sepsis) (Hunter 1921) αποδίδοντας πολλές ασθένειες από την κατάθλιψη έως τη νεφρική

ανεπάρκεια στις «χρυσές παγίδες της σήψης» αναφερόμενος στις χρυσές στεφάνες που τοποθετούνταν εκείνη την εποχή ακόμα και σε δόντια με νεκρό πολφό, στα οποία δεν είχε προηγηθεί ενδοδοντική θεραπεία (Pallasch and Wahl 2000). Η θεωρία των εστιακών λοιμώξεων έγινε σύντομα πολύ δημοφιλής και στην άλλη πλευρά του Ατλαντικού. Λόγω των τότε χαμηλότερων ποσοστών επιτυχίας της ενδοδοντικής θεραπείας, που σήμερα φθάνουν το 98%, αλλά και ενός ενθουσιασμού για την νέα αυτή θεωρία τόσο κάποιων ιατρών όσο και οδοντιάτρων, ο οποίος όμως δεν στηριζόταν επαρκώς σε επιστημονική τεκμηρίωση, η θεωρία της συσχέτισης των άπορφων (νεκρών) δοντιών με γενικά νοσήματα οδήγησε στην αναίτια εξαγωγή πολλών δοντιών χωρίς εμφανή σημεία λοίμωξης μέχρι σταδιακά να χάσει την απήχησή της τη δεκαετία του '50. Τελικά η Βρετανική Οδοντιατρική Ομοσπονδία και η Αμερικανική Ένωση Ενδοδοντιστών πήραν επίσημη θέση και απέδειξαν ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ των περιακρορριζικών βλαβών ενδοδοντικής αιτιολογίας και γενικών νοσημάτων. Σήμερα η μόνη θεραπεία που είναι αποδεκτή για δόντια με νεκρό πολφό είναι η ενδοδοντική θεραπεία και εξαγωγή γίνεται μόνο σε αυτά τα δόντια που ενδοδοντική θεραπεία δεν μπορεί να γίνει ή είναι άσκοπη γιατί τα δόντια αυτά δεν είναι αποκαταστάσιμα.

Παρότι δεν αφορά ασυμπτωματική λοίμωξη, όπως η θεωρία των εστιακών λοιμώξεων, η συσχέτιση μεταξύ λοιμώδους ενδοκαρδίτιδος και επεμβατικών οδοντιατρικών εργασιών, αφορά και αυτή μικρόβια της στοματικής κοιλότητας που εισερχόμενα στην κυκλοφορία δημιουργούν λοίμωξη σε μια απομακρυσμένη περιοχή, την καρδιά. Πρώτα προτάθηκε από τους Lewis και Grant το 1923. Το 1935 οι Okell και Elliott ανακάλυψαν ότι μετά από εξαγωγές 61% των ασθενών είχαν θετική καλλιέργεια αίματος για τον στρεπτόκοκκο oral viridans αλλά και ότι ο στρεπτόκοκκος oral viridans μπορεί να απομονωθεί από δείγματα καρδιακού ιστού προσβεβλημένου από λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα σε ποσοστό 40-45% (Thorpehil 2017). Η Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία, από το 1955, έχει εκδώσει οδηγίες για τη συνταγογράφηση χημειοπροφύλαξης από τους οδοντιάτρους για την πρόληψη της λοιμώδους ενδοκαρδίτιδος μετά από επεμβατικές οδοντιατρικές εργασίες, με τελευταία το 2007 (Wilson et al 2007), αλλά και η Ευρωπαϊκή Ένωση Καρδιολόγων με τελευταία το 2009 (Habib et al 2009). Αντίθετα το

βρετανικό ινστιτούτο NICE (National Institute for Health and Care Excellence) που είναι αρμόδιο για το Ηνωμένο Βασίλειο, από το 2008 συνιστά ενημέρωση των ασθενών υψηλού κινδύνου αλλά όχι τη χορήγηση χημειοπροφύλαξης πριν από επεμβατικές οδοντιατρικές εργασίες (NICE Clinical Guideline 64). Το επιχείρημα κατά της χορήγησης χημειοπροφύλαξης σε άτομα υψηλού κινδύνου για λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα είναι ότι η μικροβιαμία μετά από οδοντιατρικές εργασίες κρατά μικρό χρονικό διάστημα και εξαλείφεται μετά από μερικές ώρες ενώ αντίθετα καθημερινές εργασίες, όπως η μάσηση και το βούρτσισμα των δοντιών, δημιουργούν καθημερινά επεισόδια μικροβιαμίας που αθροιστικά θέτουν τον ασθενή σε μεγαλύτερο κίνδυνο από μια οδοντιατρική επέμβαση η οποία εκτελείται άπαξ. Επίσης στα επιχειρήματα των πολέμιων της χρήσης χημειοπροφύλαξης προστίθενται και ο κίνδυνος αλλεργικών αντιδράσεων αλλά και εμφάνισης αντοχής απέναντι στα αντιβιοτικά. Όμως κανείς δεν αρνείται, ότι αν και μικρή, η πιθανότητα για λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα υπάρχει, καθώς και μικροβιαμία προκαλείται και τα βακτήρια μπορούν να προκαλέσουν τοπική λοίμωξη στο ενδοκάρδιο. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με τη σοβαρότητα της πάθησης που μπορεί να είναι θανατηφόρος αλλά και τη σύνδεση δύο θανάτων στο Ηνωμένο Βασίλειο από λοιμώδη ενδοκαρδίτιδα μετά από οδοντιατρική επέμβαση, οδήγησε το 2016 σε μία τροποποίηση της οδηγίας 64 του NICE στην προσθήκη της λέξης «συνήθως» (routinely) μετατρέποντας την οδηγία στο παρακάτω κείμενο: Χημειοπροφύλαξη για πρόληψη λοιμώδους ενδοκαρδίτιδος δεν συνίσταται συνήθως για ασθενείς που προβαίνουν σε οδοντιατρικές θεραπείες. Δίνοντας έτσι μεγαλύτερη ελευθερία στους θεράποντες ιατρούς (οδοντίατρο και καρδιολόγο) να συμβουλευθούν κατά περίπτωση τι είναι καλύτερο για τον κάθε ασθενή εξατομικευμένα (Thornhil et al 2016).

Η αποκρυστάλλωση της γνώσης για τη συσχέτιση μεταξύ εμφάνισης λοιμώδους ενδοκαρδίτιδος και επεμβατικών οδοντιατρικών εργασιών που οδηγούν σε μικροβιαμία καθώς και για τον μεγαλύτερο επιπολασμό μικροβιαμίας που υπάρχει σε ασθενείς πάσχοντες από περιοδοντική νόσο οδήγησε την επιστημονική κοινότητα στην αναζήτηση σχέσης μεταξύ της περιοδοντικής νόσου και γενικών νοσημάτων. Το 1996 ο Offenbacher εισαγάγει για πρώτη φορά τον όρο ιατρική περιοδοντολογία (periodontal medicine), για να ορίσει το επιστημονικό πεδίο μελέτης της πιθανής

συσχέτισης της περιοδοντικής νόσου με συστηματικά νοσήματα καθώς και μελέτης του βιολογικού υποβάθρου της σχέσης αυτής με μελέτες σε ανθρώπους και πειραματόζωα (Pizzo et al 2010). Μέχρι σήμερα έχει γίνει προσπάθεια να καθοριστεί η σχέση της περιοδοντικής νόσου με το σακχαρώδη διαβήτη, τις λοιμώξεις του αναπνευστικού, τις καρδιαγγειακές νόσους, τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, τον καρκίνο του παγκρέατος, το μεταβολικό σύνδρομο, τη χρόνια νεφρική νόσο, τη νόσο του Alzheimer, την οστεοπόρωση και με τις επιπλοκές της κύησης (προεκλαμψία, πρόωρα και λιποβαρή νεογνά).

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΤΙΔΑ

Η περιοδοντίτιδα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος, μικροβιακής αιτιολογίας που εξελίσσεται με βραδύ ρυθμό. Οδηγεί σε προοδευτική καταστροφή του στηρικτικού μηχανισμού του δοντιού (περιοδόντιο) η οποία είναι μη αναστρέψιμη. Προκαλείται από τη συνδυασμένη δράση τοξικών παραγόντων μικροβιακής προέλευσης και των μηχανισμών της αμυντικής λειτουργίας του οργανισμού. Μια σειρά ενδογενών και εξωγενών παραγόντων που χαρακτηρίζονται επιβαρυντικοί (τροποποιητικοί), μπορούν να επιταχύνουν την εξέλιξη της νόσου όπως το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης, το AIDS, το στρες κ.α. (Μαντζαβίνος και Βρότσος 2002).

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ - ΕΞΕΛΙΞΗ

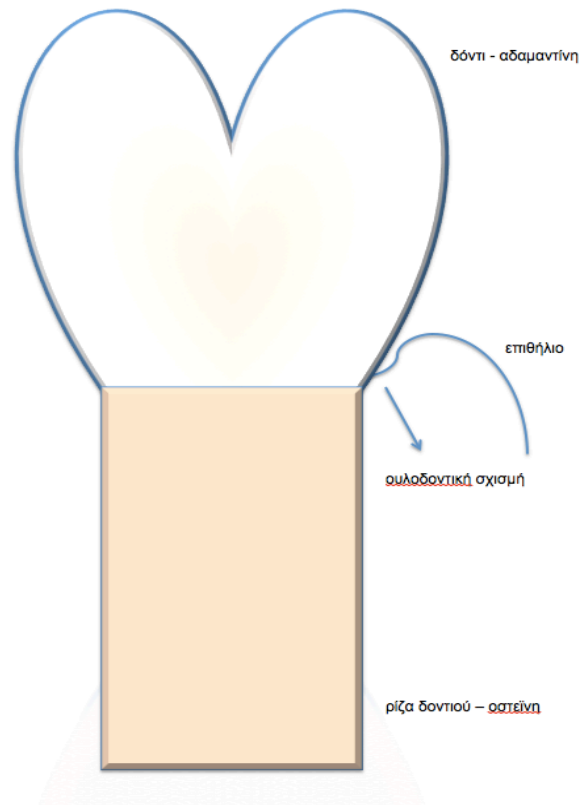
Μερικά λεπτά αφότου η επιφάνεια των δοντιών καθαριστεί πλήρως, αρχίζει η δημιουργία του σιαλικού υμενίου. Το σιαλικό υμένιο αποτελεί ένα λεπτό στρώμα πρωτεϊνών του σιάλου και καλύπτει όλες τις επιφάνειες τόσο των δοντιών όσο και των βλεννογόνων της στοματικής κοιλότητας. Με ηλεκτροστατικές δυνάμεις, με δυνάμεις van der Waals, δεσμούς υδρογόνου και ιοντικά ζεύγη τα μικρόβια προσκολλώνται αρχικά χαλαρά στο σιαλικό υμένιο. Η αρχική προσκόλληση (αντιστρεπτή φάση) ξεκινά από περιοχές των δοντιών με ανώμαλη - μη λεία μορφολογία οι οποίες παρέχουν προστασία έναντι των φυσικών δυνάμεων που θα μπορούσαν να τα απομακρύνουν όπως η μάσηση, η έκπλυση και η ροή του σιάλου. Στη συνέχεια ακολουθεί η μη αντιστρεπτή φάση, όπου συγκεκριμένοι τύποι βακτηρίων έχουν την ικανότητα να προσφύονται ισχυρά μέσω επιφανειακών σχηματισμών του βακτηριακού κυττάρου, που ονομάζονται συγκολλητίνες, στο σιαλικό υμένιο. Τα μικρόβια που έχουν αυτή τη δυνατότητα είναι κυρίως στρεπτόκοκκοι (*S. sanguis*) και ακτινομύκητες (*A. viscosus*). Από αυτή τη φάση και μετά η απομάκρυνση των βακτηρίων είναι δυνατή μόνο με χρήση οδοντόβουρτσας.

Στη συνέχεια ακολουθεί η δημιουργία του μικροβιακού υμενίου. Στη φάση αυτή τα μικρόβια πολλαπλασιάζονται, οργανώνονται σε μικροαποικίες αλλά και προσκολλώνται και νέα είδη μικροβίων πάνω σε αυτά που είχαν προσκολληθεί αρχικά στην οδοντική επιφάνεια. Οι στρεπτόκοκκοι εκκρίνουν εξωκυττάριους πολυσακχαρίτες, οι οποίοι περιβάλλουν τις μικροαποικίες και δρουν προστατευτικά. Το μικροβιακό υμένιο που πλέον θα ονομάζεται οδοντική μικροβιακή πλάκα ωριμάζει και δημιουργείται ένα πρωτόγονο κυκλοφορικό σύστημα. Πλέον είναι ικανό να ανθίσταται στους αμυντικούς μηχανισμούς του οργανισμού αλλά και σε συστηματικά ή τοπικά χορηγούμενα αντιβιοτικά και αντισηπτικούς παράγοντες (περίπου 1000 φορές μεγαλύτερη ανθεκτικότητα για τους μικροοργανισμούς που ζουν μέσα σε αυτό το προστατευμένο περιβάλλον).

Για την κατανόηση της αλληλεπίδρασης της οδοντικής μικροβιακής πλάκας με τον οργανισμό, από την οποία προκύπτει η περιοδοντική νόσος απαραίτητη είναι η γνώση της φυσιολογίας της περιοχής, όπου το δόντι εξέρχεται του επιθηλίου, της ουλοδοντικής σχισμής.

ΟΥΛΟΔΟΝΤΙΚΗ ΣΧΙΣΜΗ

Το δόντι είναι το μόνο όργανο στον ανθρώπινο οργανισμό που διαπερνά τον φραγμό του καλυπτικού επιθηλίου, αλλά ταυτόχρονα δεν έχει την ικανότητα πολλαπλασιασμού ή απόπτωσης, παρέχοντας μια σταθερή επιφάνεια για την προσκόλληση και πολλαπλασιασμό των μικροοργανισμών. Στο σημείο που το δόντι εξέρχεται του σώματος δημιουργείται από το επιθήλιο μια σχισμή, η οποία περιβάλλει κυκλοτερώς το δόντι και ονομάζεται ουλοδοντική σχισμή. Η ουλοδοντική σχισμή αφορίζεται από τη μία πλευρά από το δόντι και από την άλλη από το επιθήλιο και έχει φυσιολογικό βάθος 0.5-3 χιλιοστά.



Το βαθύτερο σημείο που αφορίζει η ουλοδοντική σχισμή ονομάζεται πυθμένας της ουλοδοντικής σχισμής ενώ το ψηλότερο σημείο, εκεί δηλαδή που τελειώνει, ονομάζεται παρυφή των ούλων. Η οδοντική πλάκα εντός της ουλοδοντικής σχισμής ονομάζεται υποουλική πλάκα και η οδοντική πλάκα εκτός της ουλοδοντικής σχισμής υπερουλική. Στον πυθμένα της ουλοδοντικής σχισμής βρίσκεται το προσπεφυκώς επιθήλιο, το οποίο προσφύεται σε υγιές περιοδόντιο στην αδαμαντίνη ή στο όριο αδαμαντίνης οστεΐνης.

Όπως περιγράφηκε νωρίτερα ο σχηματισμός της οδοντικής μικροβιακής πλάκας ξεκινά υπερουλικά. Μέσα σε μερικές ημέρες η οδοντική πλάκα επεκτείνεται υποουλικά. Όσο αυξάνει το βάθος της σχισμής, το οποίο από τα 4 χιλιοστά θεωρείται παθολογικό, ενδεικτικό περιοδοντίτιδας και ονομάζεται περιοδοντικός θύλακος, τόσο αυξάνεται και ο αριθμός των αναερόβιων μικροβίων.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Η περιοδοντίτιδα βάσει της ταξινόμησης του 1999 (Armitage 1999) υποδιαιρείται σε:

- **Χρόνια περιοδοντίτιδα βραδείας εξέλιξης.** Είναι η πιο συχνή μορφή της περιοδοντίτιδας. Ξεκινά συνήθως στην ηλικία των 30-40, εξελισσόμενη από ουλίτιδα. Έχει αργή έως μέτρια εξέλιξη. Αφορά 85-95% των ενηλίκων και το 95% των ασθενών που πάσχουν από περιοδοντίτιδα.
- **Χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης (επιθετική περιοδοντίτιδα).** Αφορά το 5-15% των ασθενών που πάσχουν από περιοδοντίτιδα. Η μορφή αυτή περιοδοντίτιδας χαρακτηρίζεται από το ελεύθερο ιατρικό ιστορικό του ασθενούς (με εξαίρεση την προεφηβική γενικευμένη περιοδοντίτιδα), ταχεία απώλεια πρόσφυσης, δυσανάλογη απώλεια οστού σε σχέση με την ηλικία του ασθενούς και πιθανή κληρονομική προδιάθεση. Διακρίνονται δύο υποτύποι:
 - **Εφηβική (juvenile).** Ξεκινά συνήθως νωρίτερα από τη χρόνια περιοδοντίτιδα βραδείας εξέλιξης, διαγιγνώσκεται μεταξύ εφηβείας και των 20-30 ετών, αλλά μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία.
 - **Προεφηβική (prepubertal).** Ξεκινά νωρίτερα από την εφηβική περιοδοντίτιδα με προσβολή και της νεογιλής οδοντοφυΐας. Στη γενικευμένη της μορφή σχετίζεται με γενικά νοσήματα.
- **Περιοδοντίτιδα επηρεαζόμενη από γενικά νοσήματα.** Νοσήματα που επηρεάζουν την εκδήλωση και την εξέλιξη της περιοδοντίτιδας είναι η ακοκκιοκυτταραιμία, η κυκλική ουδετεροπενία, οι λευχαιμίες, το σύνδρομο Down, το σύνδρομο Papillon-Lefevre, το σύνδρομο Chediak-Higashi, το σύνδρομο Ehlers-Danlos, το σύνδρομο Cohen, το σύνδρομο αδυναμίας προσκόλλησης λευκοκυττάρων, η ιστιοκύτωση, η υποφωσφατασία, η νεογνική γενετική ακοκκυτταραιμία, η νόσος αποθήκευσης γλυκογόνου και η οικογενής ουδετεροπενία.
- **Νεκρωτική ελκώδης περιοδοντίτιδα.** Είναι η εκδήλωση περιοδοντίτιδας με σημεία νεκρωτικών ελκωδών βλαβών και

συμπτωματολογία πόνου. Στην αιτιολογία της εμπλέκεται η ανοσοκαταστολή, η κακή θρέψη και γενικά νοσήματα. Έχει συσχετιστεί με την εκδήλωση AIDS.

(Μαντζαβίνος και Βρότσος 2002, Reitscak and Wolf 2005)

Η παραπάνω ταξινόμηση είναι η βασική ταξινόμηση που χρησιμοποιήθηκε μέχρι το 2018. Στη νέα ταξινόμηση δεν υπάρχει διάκριση μεταξύ περιοδοντίτιδας βραδείας και ταχείας εξέλιξης ως διαδορικές παθολογικές οντότητες. Η περιοδοντίτιδα βάσει της ταξινόμησης του 2018 (Caton et al 2018) υποδιαιρείται σε:

- **Περιοδοντίτιδα**

βάσει της βαρύτητας της νόσου (απώλεια πρόσφυσης στο πιο βεβαρημένο σημείο του φραγμού) και την πολυπλοκότητα της διαχείρισης (βάθος θυλάκων, μοτίβο οστικής απώλειας, προσβολή του σημείου συμβολής των ριζών, αριθμός εναπομεινάντων δοντιών, οστικά ελλείμματα και βρυγμός) διακρίνουμε τις εξής υποκατηγορίες περιοδοντίτιδας:

- **Σταδίου I - Αρχόμενη περιοδοντίτιδα**
- **Σταδίου II - Περιοδοντίτιδα μέσης βαρύτητας**
- **Σταδίου III – Προκεχωρημένη περιοδοντίτιδα με πιθανή απώλεια δοντιών**
- **Σταδίου IV – Προκεχωρημένη περιοδοντίτιδα με πιθανή κατάληξη σε ανοδοντία**

βάσει του αριθμού των δοντιών που έχουν προσβληθεί διακρίνουμε τις εξής υποκατηγορίες περιοδοντίτιδας:

- **Εντοπισμένη.** Προσβολή <30% των δοντιών
- **Γενικευμένη.** Προσβολή ≥ 30% των δοντιών
- **Εντοπισμένη σε γομφίους και τομείς**

βάσει ιστορικού ή κινδύνου για αυξημένο ρυθμό εξέλιξης (παρατηρούμενη εξέλιξη ή απώλεια πρόσφυσης-απώλεια οστού σε σχέση με την ηλικία) και την αναμενόμενη ανταπόκριση στη

θεραπεία (φαινότυπος, κάπνισμα και σάκχαρο) διακρίνουμε τις εξής υποκατηγορίες περιοδοντίτιδας:

- **Βαθμού Α.** Βραδεία εξέλιξη
 - **Βαθμού Β.** Μέσος ρυθμός εξέλιξης
 - **Βαθμού Γ.** Ταχύς ρυθμός εξέλιξης
-
- **Περιοδοντίτιδα επηρεαζόμενη από γενικά νοσήματα.** Νοσήματα που επηρεάζουν την εκδήλωση και την εξέλιξη της περιοδοντίτιδας είναι η ακοκκιοκυτταραιμία, η κυκλική ουδετεροπενία, οι λευχαιμίες, το σύνδρομο Down, το σύνδρομο Papillon-Lefevre, το σύνδρομο Chediak-Higashi, το σύνδρομο Ehlers-Danlos, το σύνδρομο Cohen, το σύνδρομο αδυναμίας προσκόλλησης λευκοκυττάρων, η ιστιοκύτωση, η υποφωσφατασία, η νεογνική γενετική ακοκκυτταραιμία, η νόσος αποθήκευσης γλυκογόνου και η οικογενής ουδετεροπενία.
 - **Νεκρωτική ελκώδης περιοδοντίτιδα.** Είναι η εκδήλωση περιοδοντίτιδας με σημεία νεκρωτικών ελκώδων βλαβών και συμπτωματολογία πόνου. Στην αιτιολογία της εμπλέκεται η ανοσοκαταστολή, η κακή θρέψη και γενικά νοσήματα. Έχει συχνηστεί με την εκδήλωση AIDS.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΗ ΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗΣ ΠΛΑΚΑΣ ΚΑΙ ΞΕΝΙΣΤΗ

ΔΙΕΡΓΑΣΙΕΣ ΠΟΥ ΛΑΜΒΑΝΟΥΝ ΧΩΡΑ ΣΤΟΝ ΞΕΝΙΣΤΗ - ΑΝΟΣΟΠΟΙΗΤΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Στην ουλοδοντική σχισμή εξέρχονται και σε απουσία νόσου ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα. Τα κύτταρα αυτά μαζί με τη ροή του ουλικού υγρού, το σάλιο, τον αέριο επιθηλιακό φραγμό και τον ταχύ πολλαπλασιασμό των κυττάρων του προσπεφυκώτος επιθηλίου των ούλων αποτελούν την πρώτη γραμμή άμυνας απέναντι στη μικροβιακή προσβολή.

Σε κλινικά υγιές περιοδόντιο τα μικρόβια της οδοντικής μικροβιακής πλάκας παράγουν μεταβολίτες, όπως λιποϊκά οξέα (fatty acids), FMLP (N-

Formyl-Methionyl-Leucyl-Phenylalamine) και λιποπολυσακχαρίτες. Αυτά τα προϊόντα του μεταβολισμού των μικροβίων ενεργοποιούν τα κύτταρα του προσπεφυκώτος επιθηλίου και το προσπεφυκός επιθήλιο απελευθερώνει φλεγμονώδεις παράγοντες (IL-8, TNF α , IL-1 α , PGE2, MMP). Ελεύθερες νευρικές απολήξεις παράγουν νευροπεπτίδια και ισταμίνη. Περιαγγειακά μαστοκύτταρα επίσης απελευθερώνουν ισταμίνη. Η ισταμίνη επιδρά στο ενδοθήλιο, οδηγώντας στην απελευθέρωση IL-8 στα αγγεία. Η IL-8 ελκύει τα ουδετερόφιλα. Στο στάδιο αυτό, ιστολογικώς, το προσπεφυκώδες επιθήλιο είναι φυσιολογικό και λίγα ουδετερόφιλα μεταναστεύουν στο επιθήλιο. Το μικροβίωμα της υγιούς ουλοδοντικής σχισμής χαρακτηρίζεται από ποικιλομορφία (Ai et al 2017) και μικρό αριθμό βακτηριδίων. Σε υγιές περιοδόντιο η οδοντική μικροβιακή πλάκα αποτελείται κυρίως από θετικά κατά Gram αερόβια μικρόβια (στρεπτόκοκκους και ακτινομύκητες) και τα αρνητικά κατά Gram βακτήρια αποτελούν μόλις το 15% των βακτηρίων. Ενώ το συνολικό μικροβιακό φορτίο έχει υπολογιστεί σε 100-1000 μικροοργανισμούς ανά ουλοδοντική σχισμή. Καθώς τα μικρόβια πολλαπλασιάζονται ουδετερόφιλα εξέρχονται του προσπεφυκώτος επιθηλίου και εξουδετερώνουν έναν αριθμό βακτηρίων ελέγχοντας έτσι τον αριθμό τους. Από πειράματα με ποντίκια που δεν έχουν έρθει σε επαφή με κανένα παθογόνο από τη γέννησή τους (germ free) ξέρουμε ότι και σε αυτά, εξέρχονται ουδετερόφιλα του προσπεφυκώτος επιθηλίου αλλά σε μικρότερη ποσότητα. Η μικροβιακή χλωρίδα επομένως διεγείρει την άμυνα του οργανισμού και αυξάνει τον αριθμό των ουδετερόφιλων, πράγμα που είναι σημαντικό δεδομένου του ρόλου των ουδετερόφιλων στην προστασία από νοσήματα του περιοδοντίου. Έχει παρατηρηθεί αύξηση της βαρύτητας της περιοδοντικής νόσου σε γενετικά νοσήματα, στα οποία η λειτουργία των ουδετερόφιλων έχει επηρεαστεί. Τέτοιες καταστάσεις είναι η ουδετεροπενία από λήψη φαρμάκων, η ακοκκιοκυτάρωση και η κυκλική ουδετεροπενία (σε αυτές τις τρεις περιπτώσεις έχουμε μειωμένο αριθμό ουδετερόφιλων), η ανωμαλία προσκόλλησης λευκοκυττάρων, το σύνδρομο του αργού (lazy) λευκοκυττάρου, το σύνδρομο Papillon-Lefevre και το σύνδρομο Chediak-Higashi (σε αυτές τις καταστάσεις έχουμε ελαττωμένη λειτουργία των ουδετερόφιλων) και τέλος ο σακχαρώδης διαβήτης και το σύνδρομο Down (μειωμένη λειτουργία των λευκοκυττάρων). Από την άλλη μεριά η

υπερλειτουργία των ουδετερόφιλων μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη περιοδοντικής νόσου. Έτσι η φυσιολογική μικροβιακή χλωρίδα εμποδίζοντας τον εποικισμό από παθογόνα μικροβιακά στελέχη και διεγείροντας το ανοσοποιητικό σύστημα δημιουργεί μια ισορροπία συμβατή με την υγεία (Nussbaum 2011).

Ουλίτιδα - Στάδιο πρώιμης προσβολής (early gingivitis). Τα μικρόβια της οδοντικής πλάκας πολλαπλασιάζονται. Παραμένουν όμως κυρίως Gram θετικά. Τα ουδετερόφιλα μεταναστεύουν στην ουλοδοντική σχισμή σε μεγαλύτερους αριθμούς και δημιουργούν ένα τοίχος ανάμεσα στη μικροβιακή πλάκα και τα επιθηλιακά κύτταρα. Ιστολογικώς φαίνονται οι πρώτες αλλαγές στο επιθήλιο της ουλοδοντικής σχισμής μυλικά (προς τη μύλη του δοντιού-στο εγγύτερο σημείο προς τη μικροβιακή πλάκα). Καθώς τα προϊόντα του μεταβολισμού των μικροβίων διαπερνούν το επιθήλιο και πιθανώς και κάποια βακτήρια (Hasturk and Kantarci 2015) υπάρχει αγγειίτιδα, εξαγγείωση πρωτεϊνών του πλάσματος, λεμφοκυτταρική διήθηση στον συνδετικό ιστό κάτω από το προσπεφυκώς επιθήλιο, παρουσία μακροφάγων και ελάχιστων πλασματοκυττάρων. Τα βακτηριακά στοιχεία ενεργοποιούν άμεσα τα κύτταρα του ενδοθηλίου, τα αγγεία της μικροκυκλοφορίας διογκώνονται και η ροή του αίματος επιβραδύνεται. Με αυτό τον τρόπο αυξάνεται η αγγειακή διαπερατότητα και έχουμε εξαγγείωση πρωτεϊνών της οξείας φάσης, του συμπληρώματος και πλασμίνης. Επίσης παρατηρούνται αλλαγές στο συνδετικό ιστό (αλλαγές στις ινοβλάστες και καταστροφή κολλαγόνου). Λευκοκύτταρα και μονοκύτταρα μεταναστεύουν στην περιοχή. Ενεργοποιημένα μακροφάγα εκκρίνουν μεσολαβητές φλεγμονής όπως IL-1β, IL-1ra, IL-6, IL-10, IL-12, TNFα, PGE2, MMP, IFγ καθώς και MCP, MIP και RANTES. Το στάδιο αυτό μπορεί να διατηρηθεί στους ενήλικες, σε αντίθεση με τα παιδιά, για μικρό χρονικό διάστημα, το πολύ είκοσι ημέρες (Wolf H et al 2005, Μαντζαβίνος Z και Βρότσος I 2002). Για να διατηρηθεί η ομοιόσταση και να σταματήσει η οξεία φλεγμονή τη λειτουργία των ουδετερόφιλων πρέπει να ακολουθήσει ο καθαρισμός των αποπίπτοντων ουδετερόφιλων από τα μακροφάγα. Αφότου καθαριστεί η περιοχή από τα λευκοκύτταρα το επιθήλιο και τα αγγεία επιστρέφουν στην αρχική τους κατάσταση, χωρίς βλάβη για τους ιστούς. (Hasturk and Kantarci 2015)

Χρόνια ουλίτιδα/φλεγμονή - Στάδιο εγκατεστημένης προσβολής (established gingivitis). Έχουμε αύξηση των Gram αρνητικών μικροβίων, ακρορριζική μετατόπιση του προσπεφυκότος επιθηλίου, βάθυνση της ουλοδοντικής σχισμής, σταδιακή μετατροπή του επιθηλίου της ουλοδοντικής σχισμής σε επιθήλιο θυλάκου, δημιουργία ψευδοθυλάκου (θύλακος που δεν σχετίζεται με απώλεια πρόσφυσης, δηλαδή με μετανάστευση του σημείου πρόσφυσης του προσπεφυκότος επιθηλίου στην οστεΐνη), αύξηση του βαθμού καταστροφής του συνδετικού ιστού, πολυάριθμα φλεγμονώδη κύτταρα αρχίζουν να περιβάλλουν το αγγειακό πλέγμα, κυριαρχία των λευκοκυττάρων, παραγωγή ανοσοσφαιρινών (IgM, IgG, IgA), ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα να εκκρίνουν κυτοκίνες (IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, TNF α , TGF β , IFN γ). Επίσης κυτοκίνες εκκρίνουν και τα ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα. Οι ινοβλάστες παράγουν αντί για κολλαγόνο MMP (matrix metalloproteinases) και TIMP (tissue inhibitors of matrix metalloproteinases). Το στάδιο αυτό μπορεί να διατηρηθεί για πολλά χρόνια.

Περιοδοντική νόσος-Στάδιο προκεχωρημένης προσβολής (advanced lesion). Σε αυτό το στάδιο έχουμε τη δημιουργία του περιοδοντικού θυλάκου, με κυρίαρχα αναερόβια Gram αρνητικά μικρόβια, απώλεια επαφής μεταξύ της επιφάνειας του δοντιού και του προσπεφυκότος επιθηλίου, ακρορριζική μετανάστευση του προσπεφυκότος επιθηλίου, καταστροφή των κολλαγόνων ινών, επέκταση της φλεγμονής στο οστό και απορρόφηση οστού. Στο συνδετικό ιστό υπάρχει αυξημένη δραστηριότητα των μακροφάγων και πλασματοκυττάρων. Τα ενεργοποιημένα B-λεμφοκύτταρα, που ονομάζονται πλασματοκύτταρα, κυριαρχούν στο φλεγμονώδες διήθημα και παράγουν ανοσοσφαιρίνες. Οι ανοσοσφαιρίνες στην περιοδοντική νόσο είναι κυρίως IgG₂ (η οποία είναι η υποκατηγορία αντισωμάτων που παράγεται όταν το αντιγόνο είναι λιποπολυσακχαριδικής φύσεως). Οι ασθενείς με εντοπισμένη χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης τείνουν να παρουσιάζουν υψηλούς τίτλους αντισωμάτων στον ορό, ενώ οι ασθενείς με γενικευμένη χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης χαμηλούς τίτλους αντισωμάτων στον ορό. Τα ενεργοποιημένα από λιποπολυσακχαρίτες μακροφάγα παράγουν IL-1 β , TNF α , MMP και PGE₂. Η IL-1 β και ο TNF α ενεργοποιούν τις τοπικές ινοβλάστες και εκείνες με τη σειρά τους παράγουν MMP και PGE₂. Οι MMP και οι ινοβλάστες είναι υπεύθυνες για την καταστροφή του συνδετικού ιστού

και η PGE₂ και οι οστεοκλάστες για την καταστροφή του οστού (Wolf et al 2005, Μαντζαβίνος και Βρότσος 2002). Επίσης για την καταστροφή του οστού στην περιοδοντική νόσο έχουν ενοχοποιηθεί και άλλες οδοί όπως η ενεργοποίηση των οστεοκλαστών μέσω της ενίσχυσης της απέκκρισης της πρωτεΐνης RANKL από τους οστεοβλάστες, τα T και τα B λεμφοκύτταρα. Η παραγωγή της RANKL ενισχύεται από την αυξημένη παρουσία προφλεγμονωδών κυτταροκινών (IL1β, TNF, IL-17) στο φλεγμαίνον περιοδόντιο (Hajishengalis and Korostoff 2017, Silva et al 2015). Η καταστροφή του περιοδοντίου στην περιοδοντίτιδα είναι άμεσο αποτέλεσμα της αντίδρασης του οργανισμού στη φλεγμονή και όχι των τοξινών της μικροβιακής πλάκας. Μάλιστα είναι σήμερα αποδεκτό ότι η μικροβιακή πλάκα είναι υπεύθυνη μόνο για το 20% του κινδύνου ανάπτυξης περιοδοντικής νόσου (Bartold and Van Dyke 2017). Από μελέτες σε πειραματόζωα έχει βρεθεί ότι τα θετικά και τα αρνητικά κατά Gram μικρόβια επηρεάζουν διαφορετικά την οστεοκλαστική αντίδραση του οργανισμού. Τα θετικά κατά Gram βακτήρια προκάλεσαν σχηματισμό μεγάλης ποσότητας μικροβιακής πλάκας, έντονη φλεγμονή αλλά μικρή οστεοκλαστική αντίδραση ενώ τα αρνητικά κατά Gram βακτήρια μικρότερη ποσότητα πλάκας, λιγότερη φλεγμονή αλλά μεγαλύτερη οστεοκλαστική αντίδραση. Υποστηρίχθηκε ότι οι λιποπολυσακχαρίτες (που υπάρχουν στα Gram αρνητικά αλλά όχι στα Gram θετικά βακτήρια) έχουν σημαντικό ρόλο στη πρόκληση της καταστροφής οστού στην περιοδοντική νόσο (Μαντζαβίνος και Βρότσος 2002).

Η περιοδοντική νόσος είναι το αποτέλεσμα μιας διαταραχής της ομοιόστασης μεταξύ της παραγωγής και καταστροφής του κολλαγόνου του συνδετικού ιστού και επίσης διαταραχής της ομοιόστασης μεταξύ της δράσης των οστεοβλαστών και των οστεοκλαστών με αποτέλεσμα την καταστροφή του οστίτη οστού. Η διαταραχή της ομοιόστασης είναι αποτέλεσμα σύμφωνα με τις νεότερες απόψεις μιας μεταβολής του μικροβιώματος της στοματικής κοιλότητας που οδηγεί στη μετατροπή της συμβίωσης που είναι συμβατή με την υγεία σε δυσβίωση και υπερβολική αντίδραση του ανοσοποιητικού σε ευπαθή άτομα.

ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ

Με τον όρο μικροβίωμα αναφερόμαστε στο σύνολο των μικροβίων, του γενετικού τους υλικού και του περιβάλλοντος που ζουν. Ο άνθρωπος έχει εξελιχθεί μαζί με τα μικρόβια, τα οποία συμβιώνουν μαζί με τα ζώα για τουλάχιστον 500 εκατομμύρια χρόνια. Η παράλληλη εξέλιξη του ανθρώπου με τα μικρόβια που συμβιώνουν στο σώμα του φαίνεται στις ομοιότητες του ανθρώπινου μικροβιώματος με αυτό άλλων θηλαστικών. Στους ανθρώπους αυτή η μικροβιακή ταυτότητα αποτυπώνεται σε μικρές αλλά σημαντικές διαφορές του μικροβιώματος μεταξύ διαφορετικών φυλών και εθνοτικών ομάδων. (Kilian et al 2016, Silva et al 2015). Αξίζει να σημειωθεί ότι οι διαφορές αυτές φαίνεται να είναι ανεξάρτητες από διαιτητικές και πολιτισμικές διαφορές. Παρότι οι Αμερικάνοι Καυκάσιες και Αφρικανικής καταγωγής ζουν σε κοινό περιβάλλον για πολλά χρόνια και γενιές σε μια μελέτη των Mason et al το 2013 είχαν διαφορετική υποουλική μικροβιακή πλάκα (Rosier BT et al. 2014, Mason et al 2013). Για την εξήγηση της σχέσης της μικροβιακής χλωρίδας με την περιοδοντική νόσο έχουν προταθεί τέσσερις θεωρίες. Με χρονολογική σειρά από την παλαιότερη στη νεότερη είναι η θεωρία της μη ειδικής πλάκας, η θεωρία της ειδικής πλάκας, η οικολογική θεωρία της μικροβιακής πλάκας και η θεωρία της πολυμικροβιακής συνέργειας και δυσβίωσης (polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model). Το μοντέλο της μη ειδικής πλάκας αναφέρει ότι όλα τα μικρόβια της μικροβιακής πλάκας συμμετέχουν στην πρόκληση της νόσου. Αντίθετα το μοντέλο της ειδικής πλάκας προτείνει συγκεκριμένα μικροβιακά στελέχη ως υπεύθυνα για τη νόσο. Η οικολογική θεωρία της πλάκας δίνει έμφαση στην επίδραση των περιβαλλοντικών παραγόντων στην οδοντική μικροβιακή πλάκα. Περιβαλλοντικοί παράγοντες επηρεάζουν το μικροβίωμα και δίνουν τη δυνατότητα σε περιοδοντοπαθογόνα μικροβιακά στελέχη να αναπτυχθούν. Η πιο σύγχρονη θεωρία για τη συμμετοχή του μικροβιώματος στην παθογένεση της περιοδοντικής νόσου είναι αυτή της πολυμικροβιακής συνέργειας και δυσβίωσης (polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model). Υπεύθυνα σύμφωνα με αυτό το μοντέλο για την ύπαρξη παθολογίας δεν είναι αποκλειστικά κάποια μικρόβια, τα οποία θα ονομάζονται

περιοδοντοπαθογόνα, αλλά το σύνολο της μικροβιακής χλωρίδας, η μετατροπή της οποίας σε παθολογική εξαρτάται από κάποια μικροβιακά στελέχη που αν και σε μικρή ποσότητα εκμεταλλεύονται τις συνθήκες που δημιουργούν το γενετικό υπόβαθρο, η επιγενετική, μεταβλητοί παράγοντες όπως η στοματική υγιεινή ή το στρες και τις ανατομικές συνθήκες της περιοχής και οδηγούν σε μια κατάσταση δυσβίωσης που σε ευπαθείς ασθενείς θα καταλήξει στη νόσο. Τα μικρόβια αυτά ονομάζονται παθογόνα θεμέλιοι λίθοι (keystone pathogens). Τα παθογόνα θεμέλιοι λίθοι δεν μπορούν από μόνα τους να προκαλέσουν νόσο αλλά χρειάζονται τη συνδρομή άλλων μικροβιακών στελεχών που ονομάζονται δευτερεύοντα παθογόνα (accessory pathogens). Εφόσον η αρχική συμβίωση της μικροβιακής χλωρίδας αντικατασταθεί από δυσβίωση και φλεγμονή, βακτήρια που ονομάζονται φλεγμονοφιλικά (inflammophilic pathobionts) αναπτύσσονται και επιδεινώνουν ακόμα περισσότερο τη φλεγμονή δημιουργώντας έτσι έναν αυτοτροφοδοτούμενο κύκλο. Βακτηριακά στελέχη που έχουν το ρόλο του παθογόνου θεμέλιου λίθου ή του δευτερεύοντος παθογόνου μπορεί υπό διαφορετικές συνθήκες να προάγουν τη συμβίωση δρώντας προστατευτικά (Hajishengallis and Lamont 2016).

ΓΟΝΙΔΙΩΜΑ

Ο κληρονομικός παράγοντας παίζει σημαντικό ρόλο στη παθογένεση της περιοδοντίτιδας. Κοινοί πολυμορφισμοί ενός νουκλεοτιδίου (single nucleotide polymorphisms-SNPs) που είναι ικανοί να επηρεάζουν τη λειτουργικότητα γονιδίων και των παραγόμενων πρωτεϊνών μπορούν να επηρεάζουν τη αρχιτεκτονική του περιοδοντίου ή την ανοσιακή απάντηση στη μικροβιακή πρόκληση. Παρά την έρευνα στον συγκεκριμένο τομέα δεν έχει βρεθεί συγκεκριμένος πολυμορφισμός γονιδίου που να ευθύνεται για την πρόκληση της περιοδοντίτιδας. Πολυμορφισμοί των γονιδίων των IL-1A (IL1A-889T) , IL-1B(IL1B-3953/4 T), IL-6(IL6-174G),IL-8, IL-10(IL10-592C, IL10-819C, IL10-1082G), IL-18, MMP-3, MMP-9 και του υποδοχέα της βιταμίνης D vdr έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία ότι αυξάνουν την πιθανότητα για εκδήλωση

περιοδοντικής νόσου, ενώ πολυμορφισμοί των γονιδίων IL-1RN(IL1RN+2018C) και COX-2 φαίνεται να μην έχουν επίδραση ή να την μειώνουν. (da Silva et al 2017, Ma et al 2015, Gabriela Teixeira et al 2014, Jiang et al 2014, Nibali et al 2013, Song et al 2013, Deng et al 2013, Deng et al 2011, Komatsu et al 2008, Nikolopoulos et al 2008, Albuquerque et al 2012, Zhong et al 2012, Cullinan et al 2008, Ho et al 2008)

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΓΟΝΙΔΙΩΜΑΤΟΣ ΣΤΟ ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ INFECTOGENOMICS

Η μελέτη της αλληλεπίδρασης των γονιδιακών πολυμορφισμών στην αποίκηση από συγκεκριμένα μικροβιακά στελέχη περιγράφεται με τον αγγλικό όρο infectogenomics. Ο όρος αυτός περιγράφηκε πρώτα από τους Kellam και Weis το 2006 (Kaur et al 2018). Η επιστημονική έρευνα έχει δείξει ότι η βακτηριακή αποίκηση εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως είναι η παθογονικότητα του μικροβιακού στελέχους, περιβαλλοντικοί παράγοντες, κοινωνικοί παράγοντες και τέλος η ικανότητα του απάντησης του ανοσοποιητικού συστήματος στη μικροβιακή προσβολή. Η ικανότητα απάντησης του ανοσοποιητικού συστήματος είναι εν πολλοίς γενετικά καθορισμένη (Nibali et al 2016). Η σχέση του μικροβιώματος της ουλοδοντικής σχισμής ή του θυλάκου με το γονιδίωμα έχει μελετηθεί αρκετά τα τελευταία χρόνια. Μετάλλαξη στο γονίδιο MBL2 που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη MBL (mannose binding lectin) επηρεάζει την οδό λεκτίνης του συμπληρώματος και ενισχύει την παθογονικότητα του περιοδοντοπαθογόνου *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* αλλά όχι του *Porphyromonas gingivalis*. Ο γονότυπος CD14-260CT+TT έχει βρεθεί να οδηγεί σε μεγαλύτερη συχνότητα αποίκησης από βακτήρια του κόκκινου συμπλέγματος όπως *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* και *Tannerella forsythia*. Ο γονότυπος CD14-159TT βρέθηκε να έχει προστατευτική επίδραση έναντι της αποίκησης από το βακτήριο *Prevotella intermedia*. Οι γονότυποι IL6-174G, IL6-572C, IL6-1363G, IL6-1480C, IL6-6106A έχουν συσχετιστεί με την αποίκηση από το βακτήριο *Aggregatibacter*

actinomycetemcomitans (Kaur et al 2018). Τα δεδομένα που αφορούν τη συσχέτιση των πολυμορφισμών της IL-6 με τον *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* είναι τα πιο συνεπή στη βιβλιογραφία με ανεξάρτητες μελέτες σε διαφορετικούς πληθυσμούς, με μόνο μειονέκτημα ότι είναι όλες από την ίδια ερευνητική ομάδα (Nibali et al 2016).

Επίσης πολυμορφισμοί των IL-1A(+4845) και IL-1B(+3954) έχουν συσχετιστεί με μεγαλύτερους βακτηριακούς πληθυσμούς *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola*, *Fusobacterium nucleatum* subspecies, *Fusobacterium periodonticum*, *Campylobacter gracilis*, *Campylobacter showae*, *Streptococcus constellatus*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus gordonii* και 3 είδη *Carnocytophaga*. Πολυμορφισμοί IL-1α rs1800587, IL-1β rs1143634 και ο απλότυπός τους rs1800587_rs1143634 έχουν συσχετιστεί με διπλάσιο κίνδυνο αποικισμού από τον *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Kaur et al 2018). Άλλες μελέτες δεν έδειξαν συσχέτιση μεταξύ των γονιδίων που κωδικοποιούν την IL1 και των βακτηριακών πληθυσμών. Για τα γονίδια που κωδικοποιούν τον TNF-α οι Schulz και συνεργάτες το 2012 ανέφεραν συσχέτιση του πολυμορφισμού TNFα-308A με το περιοδοντοπαθογόνο βακτήριο *Prevotella intermedia*. Επίσης οι Schulz και συνεργάτες το 2008 ανέφεραν συσχέτιση μεταξύ του απλότυπου TNFα-308GG/238GG(rs361525) και αυξημένων επιπέδων *Prevotella intermedia*. Αντίθετα οι Nibali και συνεργάτες το 2008 και οι Trombone και συνεργάτες το 2009 δεν βρήκαν συσχέτιση μεταξύ πολυμορφισμών των γονιδίων που κωδικοποιούν τον TNFα και της μικροβιακής αποίκησης του περιοδοντίου (Nibali et al 2016). Επίσης τα γονίδια KCNK1, FBXO28, UHRF2, IL33, RUNX2, TRPS1, CAMTA1, VAMP3 έχουν συσχετιστεί με τα μικρόβια του πορτοκαλί και του κόκκινου συμπλέγματος (Divaris et al 2012). Σε άλλη εργασία το γονίδιο KCNK1 συσχετίστηκε με μικρόβια του κόκκινου συμπλέγματος και το γονίδιο DAB2IP με το βακτήριο *Porphyromonas gingivalis* (Rhodin et al 2014).

Δεν υπάρχουν ακόμα επαρκή στοιχεία στη βιβλιογραφία για την τεκμηρίωση της σχέσης του γονιδιώματος με το μικροβίωμα, καθώς οι μελέτες έχουν μεγάλη ετερογένεια για τη διεξαγωγή μεταanalύσεων (Nibali et al 2016).

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ-ΕΠΙΒΑΡΥΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Παράγοντας κινδύνου ή επιβαρυντικός παράγοντας είναι ένα χαρακτηριστικό που αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης ή επιδείνωσης μιας νόσου. Η σχέση συμβίωσης του μικροβιώματος της στοματικής κοιλότητας μπορεί να διαταραχθεί από τροποποιήσιμους και μη τροποποιήσιμους παράγοντες.

Μη τροποποιήσιμοι-Γενετικοί παράγοντες κινδύνου

- Ελαττωματική προσκόλληση λευκοκυττάρων (LAD type 1)
- Σύνδρομο του αργού (lazy) λευκοκυττάρου
- Χαμηλά επίπεδα IgG₂ αντισωμάτων στον ορό
- Ανωμαλίες ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων
- Πολυμορφισμοί του γονιδίου που κωδικοποιεί την IL-1
- Πολυμορφισμοί του γονιδίου που κωδικοποιεί την COX-1 στα μακροφάγα
- Υπερλειτουργία μακροφάγων
- Chediak-Higashi Syndrome
- Down Syndrome
- Papillon - Lefevre Syndrome
- Σακχαρώδης διαβήτης (αρρυθμιστος)
- Νόσος του Crohn
- Ακοκκιοκυτάρωση
- Κυκλική ουδετεροπενία
- Άρρεν φύλλο
- Φυλή (Αφρικανική καταγωγή)

Τροποποιήσιμοι παράγοντες κινδύνου

Συστηματικοί

- Κάπνισμα
- Μεταβολικές διαταραχές

- Διαταραχές θρέψης
- HIV λοίμωξη / AIDS
- Στρες
- Παρενέργειες φαρμάκων
- Κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες (μόρφωση, εισόδημα)
- Παχυσαρκία

Τοπικοί

- Κακή στοματική υγιεινή
- Στοματική αναπνοή
- Τραύμα
- Κακότεχνες εμφράξεις, προσθετικές εργασίες

(Bouchard et al 2017, Schuch et al 2017, AlJehani 2014, Genco and Borgnakke 2013, Stabholz et al 2010, Wolf et al 2005, Loos et al 2005)

Η οδοντική μικροβιακή πλάκα αποτελεί τον βασικό αιτιολογικό παράγοντα εμφάνισης της περιοδοντικής νόσου, καθώς αποτελεί την αναγκαία συνθήκη για την εκδήλωση της νόσου. Χωρίς τα μικρόβια της οδοντικής μικροβιακής πλάκας δεν μπορεί να εκδηλωθεί η νόσος. Όμως δεν εμφανίζουν όλοι οι άνθρωποι, ακόμη και αν ασκούν την ίδια στοματική υγιεινή, την ίδια ανταπόκριση στη μικροβιακή πρόκληση, δεν εμφανίζουν όλοι την νόσο αλλά και όσοι την εμφανίζουν δεν εμφανίζουν νόσο της ίδιας βαρύτητας. Οι σημαντικότεροι επιβαρυντικοί παράγοντες θεωρούνται το κάπνισμα και ο σακχαρώδης διαβήτης (Bouchard et al 2017). Στο σημείο αυτό, θα πρέπει να γίνει αναφορά στο διαχωρισμό της περιοδοντικής νόσου σε δύο οντότητες την χρόνια περιοδοντίτιδα βραδείας εξέλιξης και την χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης με την δεύτερη να είναι μια πιο επιθετική μορφή της νόσου, κάνει την εμφάνισή της σε μικρότερες ηλικίες, έχει γρηγορότερη εξέλιξη και πιστεύεται ότι έχει σχετίζεται με συγκεκριμένους πολυμορφισμούς γονιδίων και συγκεκριμένα μικροβιακά στελέχη.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

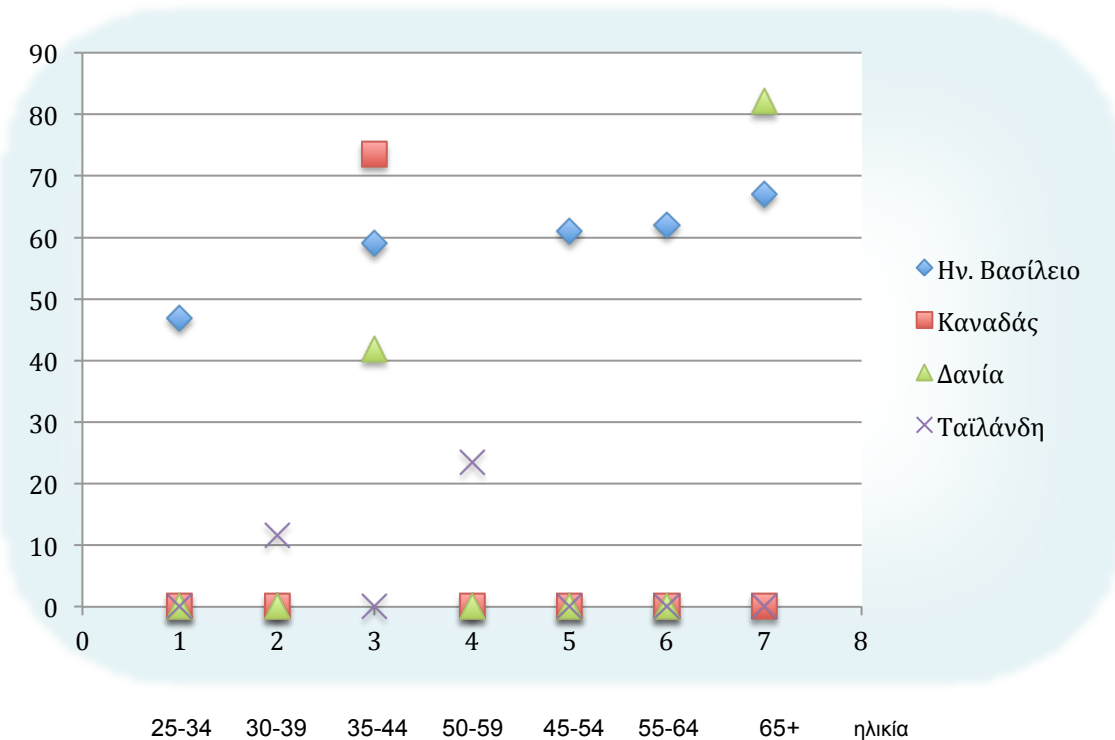
Η περιοδοντίτιδα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος, η οποία εξελίσσεται με βραδύ ρυθμό και δεν αυτοϊάται. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την προοδευτική καταστροφή του οστού, η οποία αθροίζεται με την πάροδο του χρόνου και κάνει την επιβάρυνση του περιοδοντικού ασθενούς να μεγαλώνει συν τω χρόνω αλλά και τον επιπολασμό της νόσου να αυξάνεται σε πληθυσμούς μεγαλύτερης ηλικίας.

Για τη διάγνωση της περιοδοντίτιδας απαραίτητη είναι η καταγραφή του βάθους της φυσιολογικής ουλοδοντικής σχισμής ή του περιοδοντικού θυλάκου καθώς και η καταγραφή της απώλειας πρόσφυσης. Ως βάθος της ουλοδοντικής σχισμής ή του θυλάκου ορίζουμε την απόσταση μεταξύ της παρυφής των ελευθέρων ούλων και του πυθμένα της ουλοδοντικής σχισμής ή του θυλάκου. Ως απώλεια πρόσφυσης ορίζουμε την απόσταση μεταξύ της αδαμαντινοστεϊνικής ένωσης και της παρυφής των ούλων.

Για την επιδημιολογική μελέτη της περιοδοντίτιδας έχουν χρησιμοποιηθεί πολλοί επιδημιολογικοί δείκτες. Ένας από τους πιο συχνά χρησιμοποιούμενος είναι ο δείκτης ανάγκης περιοδοντικής θεραπείας της κοινότητας (community periodontal index of treatment need CPITN ή CPI). Στον δείκτη αυτό το 0 αντιστοιχεί στην υγεία. Το 1 αντιστοιχεί σε αιμορραγία στην ανίχνευση, χωρίς τρυγία ή κακότεχνη εμφράξη. Το 2 αντιστοιχεί σε ουλοδοντική σχισμή έως 3 χιλιοστά, τρυγία και κακότεχνες εμφράξεις. Το 3 σε βάθος ουλοδοντικής σχισμής-θυλάκου 3,5 – 5,5 χιλιοστά, τρυγία και κακότεχνες εμφράξεις. Το 4 σε βάθος θυλάκου 6 χιλιοστά, τρυγία και κακότεχνες εμφράξεις. Σε επιδημιολογικές μελέτες που έχει χρησιμοποιηθεί ο δείκτης CPI, έχουν γίνει μετρήσεις σε όλα τα δόντια του φραγμού και έχουν καταγραφεί μετρήσεις για 6 σημεία σε κάθε δόντι, ο επιπολασμός της περιοδοντικής νόσου, όταν υπολογίζεται για βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο του 4 (που πρακτικά είναι το άθροισμα του ποσοστού των ατόμων που έχουν CPI 3 και CPI 4), έχει υπολογιστεί για τις ηλικίες 25-34 47% στο Ηνωμένο Βασίλειο, για ηλικιακή ομάδα 35-44 41,9% στη Δανία, 59% στο Ηνωμένο Βασίλειο και 73,6% στον Καναδά. Για τις ηλικίες 45-54 61% στο Ηνωμένο Βασίλειο. Για την ηλικιακή ομάδα 55-64 62% στο Ηνωμένο Βασίλειο. Για την

ηλικιακή ομάδα άνω των 65 67% στο Ηνωμένο Βασίλειο και 82,1% στη Δανία. Στην Ταϊλάνδη για τις ηλικίες 30-39 11,6% και 50-59 23,5%.

Επιπολασμός περιοδοντικής νόσου (βάθος θυλάκου ≥ 4 χιλ./ CPI 3+4)



(Dye 2012)

Η σημασία της διενέργειας εξέτασης σε όλο το φραγμό και της καταγραφής της περιοδοντικής κατάστασης σε 6 σημεία σε κάθε δόντι υπογραμμίζεται από μία μελέτη στο Κεμπέκ του Καναδά, στην οποία αναφέρεται ότι η συχνότητα για CPI 4 ήταν 21% σε εξέταση πλήρους φραγμού, 19% σε εξέταση 10 δοντιών (όπως αυτή προτείνεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας) και 9% αν η εξέταση περιοριζόταν σε δύο σημεία ανά δόντι. Επομένως η απλοποίηση της εξέτασης οδηγεί σε υποεκτίμηση του επιπολασμού της νόσου (Dye 2012). Σταδιακά υπάρχει η τάση για μείωση της χρήσης του δείκτη CPI/ CPITN (Dye 2012, Page and Eke 2007) καθώς αυτός είχε σχεδιαστεί για τον υπολογισμό της ανάγκης για περιοδοντική θεραπεία (για αυτό το λόγο συνυπολογίζει και την ύπαρξη τρυγίας και κακότεχνων εμφράξεων). Για αυτό σήμερα προτιμούνται

μετρήσεις που αφορούν τις μετρήσεις του βάθους θυλάκου και της απώλειας πρόσφυσης.

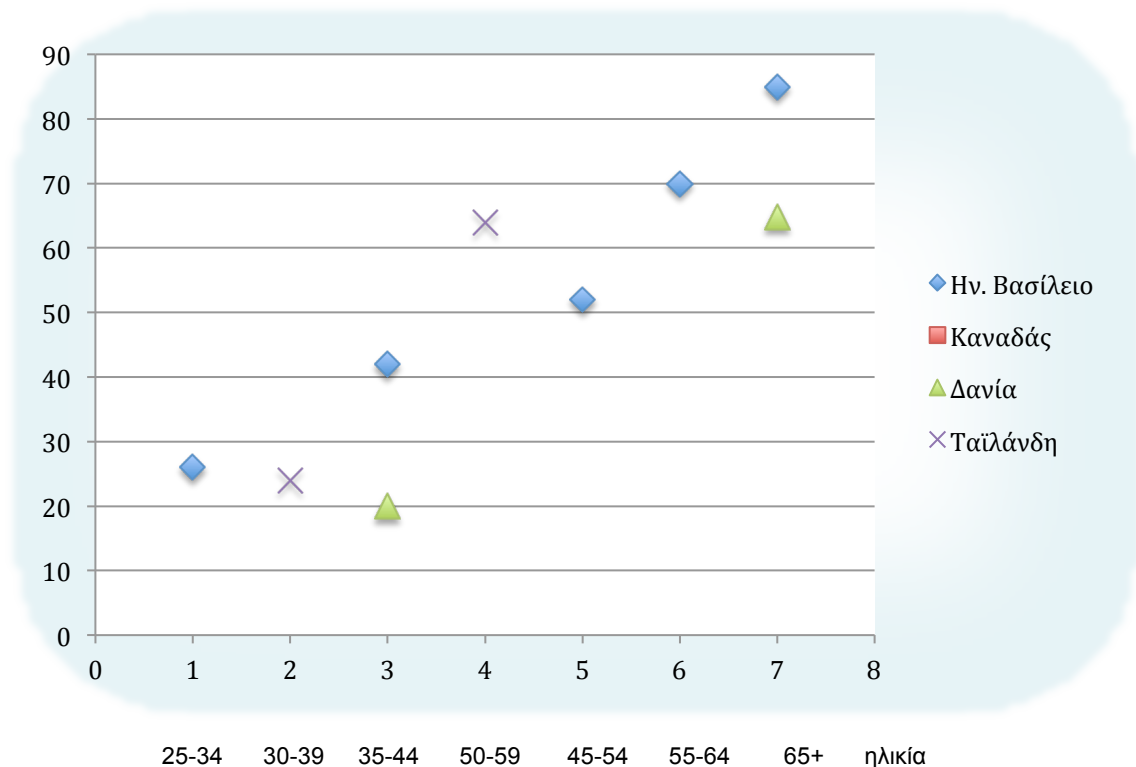
Ο θύλακος είναι το κλινικό στοιχείο που είναι παθογνωμονικό για την περιοδοντική νόσο, εφόσον συνοδεύεται και από απώλεια πρόσφυσης. Αν υπάρχει μόνο θύλακος τότε ονομάζεται ψευδοθύλακος. Ψευδοθυλάκους μπορούμε να έχουμε κατά την ανατολή των δοντιών και σε φλεγμονή των ούλων. Όμως ψευδοθύλακοι, που χρονίζουν (δηλαδή όλοι οι ψευδοθύλακοι με εξαίρεση αυτούς που δημιουργούνται κατά το σύντομο διάστημα της ανατολής των δοντιών) δεν είναι συμβατοί με την υγεία, εξαιτίας της αδυναμίας καθαρισμού και των αναερόβιων συνθηκών που ευνοούν την ανάπτυξη αναερόβιων μικροβιακών στελεχών. Συνήθης είναι η δημιουργία ψευδοθυλάκου σε τρίτους γομφίους (φρονιμήτες) που δεν υπάρχει αρκετός χώρος για την ανατολή τους και η επακόλουθη δημιουργία φλεγμονής εξαιτίας των λόγων που αναφέρθηκαν παραπάνω.

Η απώλεια πρόσφυσης είναι ο δείκτης της καταστροφής των περιοδοντικών ιστών που έχει συντελεστεί. Όμως ενώ μετά από θεραπεία της νόσου ο θύλακος εξαφανίζεται, η απώλεια πρόσφυσης παραμένει (εφόσον δεν χρησιμοποιηθούν αναγεννητικές τεχνικές). Η απώλεια πρόσφυσης μπορεί να είναι ένας δείκτης του ιστορικού της περιοδοντικής νόσου αλλά όχι της ενεργούς νόσου καθώς είναι συμβατή και με την υγεία του περιοδοντίου (απουσία περιοδοντικού θυλάκου, αιμορραγίας στην ανίχνευση). Επομένως δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί, χωρίς να ληφθούν υπόψιν οι υπόλοιπες κλινικές μετρήσεις (πχ βάθος θυλάκου), για την πρόβλεψη της εξέλιξης της νόσου. Από την άλλη μεριά σε μερικούς πληθυσμούς (λεπτός βιότυπος, ασιατικοί πληθυσμοί) η εξέλιξη της περιοδοντικής νόσου γίνεται με απώλεια πρόσφυσης, η οποία προκύπτει περισσότερο σε συνδυασμό με υφίζηση (ακρορριζική μετατόπιση των ελεύθερων ούλων) παρά με δημιουργία θυλάκου. Σε πολλές περιπτώσεις και ιδιαίτερα σε πληθυσμούς νέων ατόμων βάθος θυλάκου και απώλεια πρόσφυσης συμβαδίζουν και αποτελούν εξίσου καλούς δείκτες για την αξιολόγηση της περιοδοντικής κατάστασης. Σε μεγαλύτερους πληθυσμούς, ιδιαίτερα μετά τη μέση ηλικία, η αύξηση με την πάροδο του χρόνου του βάθους θυλάκου δεν συμβαδίζει με την αύξηση της απώλειας πρόσφυσης καθώς έχουμε και υφίζηση και η απώλεια πρόσφυσης ισούται με το άθροισμα του βάθους του θυλάκου και της υφίζησης. Επομένως

σε μεγαλύτερους πληθυσμούς η χρήση του βάθους του θυλάκου χωρίς τον συνυπολογισμό της απώλειας πρόσφυσης υποεκτιμά τη βαρύτητα της νόσου (Page and Eke 2007).

Στις μελέτες που παρατέθηκαν παραπάνω από Ηνωμένο Βασίλειο, Ταϊλάνδη και Δανία η περιοδοντική νόσος είχε εξετασθεί και για το κλινικό χαρακτηριστικό της απώλειας πρόσφυσης. Σε αυτήν τη περίπτωση ο επιπολασμός της περιοδοντικής νόσου (όταν αυτή ορίζεται για απώλεια πρόσφυσης σε ένα σημείο μεγαλύτερη ή ίση των 4 χιλιοστών) διαμορφώνεται για τις ηλικίες 25-34 για το Ηνωμένο Βασίλειο 26%, για την ηλικιακή ομάδα 35-44 για τη Δανία 20% και το Ηνωμένο Βασίλειο 42%, για την ηλικιακή ομάδα 45-54 για το Ηνωμένο Βασίλειο 52%, για τις ηλικίες 55-64 για το Ηνωμένο Βασίλειο 70%, για την ηλικιακή ομάδα 65+ για το Ηνωμένο Βασίλειο 85% και για τη Δανία 64,8%. Για την Ταϊλάνδη για τις ηλικίες 30-39 23,9% και τις ηλικίες 50-59 63,9%. Για τον Καναδά δεν υπήρχαν στοιχεία.

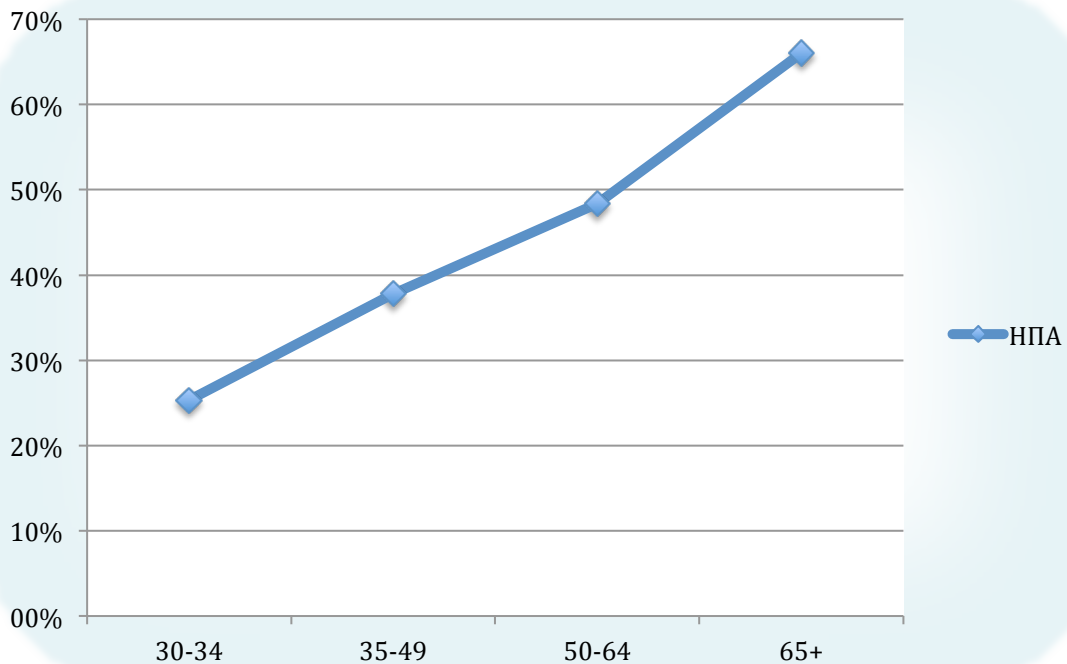
Επιπολασμός περιοδοντικής νόσου (απώλεια πρόσφυσης ≥ 4χιλ.)



(Dye 2012)

Για την αντιμετώπιση των προβλημάτων που προκύπτουν στο σχεδιασμό επιδημιολογικών μελετών από τη χρήση μόνο του βάθους θυλάκου ή της απώλειας πρόσφυσης, έχουν προταθεί ορισμοί της περιοδοντικής νόσου που συνδυάζουν και τις δύο μετρήσεις. Το Αμερικανικό Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Centers for Disease Control and Prevention-CDC) και η Αμερικανική Ακαδημία Περιοδοντολογίας (American Academy of Periodontology- AAP) έχουν προτείνει τους παρακάτω ορισμούς για τον έλεγχο της περιοδοντικής νόσου σε επιδημιολογικές μελέτες. Ως προκεχωρημένη περιοδοντίτιδα ορίστηκε η ύπαρξη δύο ή περισσότερων όμορων σημείων με απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των 6 χιλιοστών (όχι στο ίδιο δόντι) και ένα ή περισσότερα όμορα σημεία με βάθος θυλάκου 5 χιλιοστά. Ως περιοδοντίτιδα μέσης βαρύτητας ορίστηκε η ύπαρξη δύο ή περισσότερων όμορων σημείων με απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των 4 χιλιοστών (όχι στο ίδιο δόντι) ή δύο ή περισσότερα όμορα σημεία με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 5 χιλιοστών (όχι στο ίδιο δόντι). Ως αρχόμενη περιοδοντική νόσος ορίστηκε η ύπαρξη 2 ή περισσότερων όμορων σημείων με απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των 3 χιλιοστών και 2 ή περισσότερα όμορα σημεία με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 4 χιλιοστών (όχι στο ίδιο δόντι) ή ενός σημείου με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 5 χιλιοστών. Οι κατηγορίες αυτές της περιοδοντικής νόσου δεν είναι συνεχείς επειδή αρκετές περιπτώσεις μέσης βαρύτητας δεν έχουν επαρκές βάθος θυλάκου για να χαρακτηριστούν αρχόμενες. Λόγω της χρήσης διαζευκτικού «ή» στον ορισμό της περιοδοντίτιδας μέσης βαρύτητας ενώ στον ορισμό της αρχόμενης περιοδοντίτιδας του «και» μια περίπτωση με δύο σημεία με απώλεια πρόσφυσης 5χιλιοστών σε 3 διαφορετικά δόντια που δεν συνοδεύεται από θυλάκους δεν μπορεί να χαρακτηριστεί ως αρχόμενη αλλά μπορεί ως μέση. Για αυτό χρησιμοποιήθηκε ο όρος «άλλη περιοδοντίτιδα» για να περιγράψει το συνδυασμό των περιπτώσεων αρχόμενης και μέσης περιοδοντίτιδας. Τέλος ο όρος «ολική περιοδοντίτιδα» χρησιμοποιήθηκε για να περιγράψει τις περιπτώσεις προκεχωρημένης ή άλλης περιοδοντίτιδας. Με τους ορισμούς αυτούς η ολική περιοδοντίτιδα υπολογίστηκε για την Αμερική για την ηλικιακή ομάδα 30-34 25,3%, για τις ηλικίες 35-49 37,8%, για την ηλικιακή ομάδα 50-64 48,4% και για τις ηλικίες 65+ 66%.

Επιπολασμός περιοδοντικής νόσου ορισμός AAP/CDC

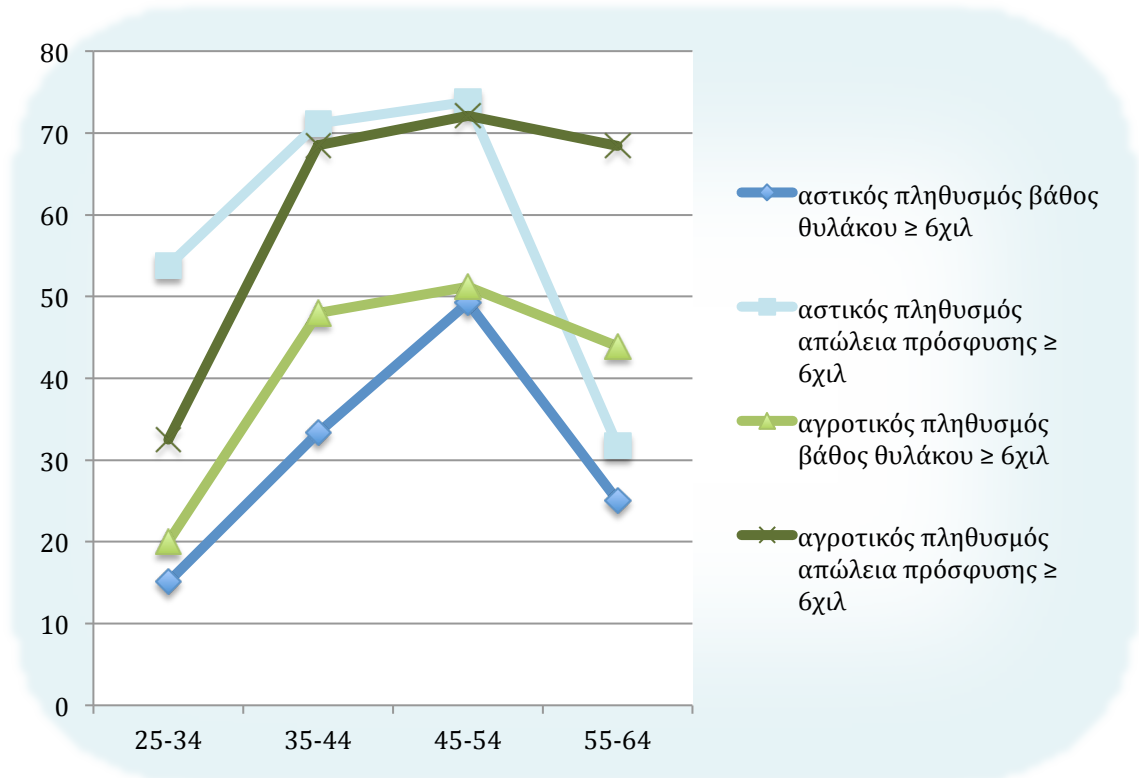


(Eke et al 2015)

Σε μια μελέτη του επιπολασμού της περιοδοντικής νόσου στην Ελλάδα από Anagnostou-Vareltzides et al 1996 η επιβάρυνση του πληθυσμού από την περιοδοντική νόσο φαίνεται να είναι σημαντικά μεγαλύτερη από τις μελέτες που προαναφέρθηκαν. Μελετώντας δύο πληθυσμούς, έναν αγροτικό και έναν αστικό, βρήκαν ότι ο επιπολασμός της προκεχωρημένης περιοδοντικής νόσου όταν αυτή ορίζεται ως η ύπαρξη θυλάκου μεγαλύτερου ή ίσου των 6 χιλιοστών για τον αγροτικό πληθυσμό είναι στην ηλικία 25-34 20%, στην ηλικία 35-44 48%, στην ηλικία 45-54 51,2% και στην ηλικία 55-64 43,9%. Στον αστικό πληθυσμό ο επιπολασμός είναι στην ηλικία 25-34 15,1%, στην ηλικία 35-44 33,3%, στην ηλικία 45-54 49,2% και στην ηλικία 55-64 25%. Παρόμοια είναι και η εικόνα όταν η περιοδοντική νόσος εκφράζεται ως απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των 6 χιλιοστών. Για τον αγροτικό πληθυσμό στην ηλικία 25-34 ο επιπολασμός της νόσου βρέθηκε να είναι 32,5%, στην ηλικία 35-44 68,5%, στην ηλικία 45-54 72,1% και στην ηλικία 55-64 68,4%. Στον αστικό πληθυσμό στην ηλικία 25-34 ο επιπολασμός της νόσου βρέθηκε 53,8%, στην ηλικία 35-44 71,2%, στη ηλικία 45-54 73,8% και στην ηλικία 55-64 31,8%. Η πτώση του επιπολασμού της προκεχωρημένης περιοδοντικής νόσου στην

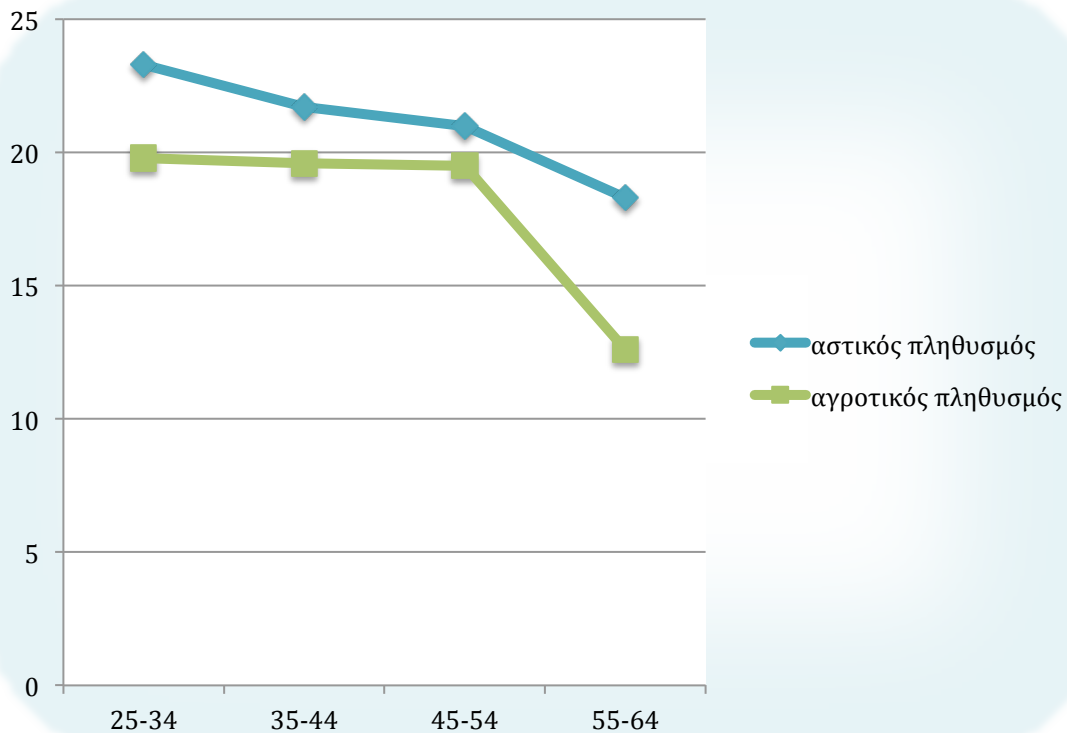
ηλικιακή ομάδα 55-64 οφείλεται πιθανώς σε περιοδοντική θεραπεία ή εξαγωγή των δοντιών με περιοδοντική νόσο.

Επιπολασμός προκεχωρημένης περιοδοντικής νόσου σε αγροτικό και αστικό ελληνικό πληθυσμό (βάθος θυλάκου \geq 6χιλ. / απώλεια πρόσφυσης \geq 6χιλ.)



(Anagnou-Vareltzides et al 1996)

Μέσος όρος αριθμού δοντιών



(Anagnou-Vareltzides et al 1996)

Συμπερασματικά θα μπορούσαμε να πούμε ότι ο επιπολασμός της περιοδοντικής νόσου αυξάνει με την πάροδο της ηλικίας, διαφέρει ανάλογα με τον πληθυσμό αλλά και τον ορισμό της περιοδοντικής νόσου, είναι μεγαλύτερος όσο χαμηλότερο είναι το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και αντίστοιχα όσο μικρότερη είναι η πρόσβαση σε οδοντιατρικές υπηρεσίες υγείας και φαίνεται στην Ελλάδα να είναι μεγαλύτερος από ότι σε άλλες ανεπτυγμένες χώρες, παρότι οι μελέτες που προαναφέρθηκαν διαφέρουν στο σχεδιασμό αλλά και απέχουν χρονικά αρκετά χρόνια. Επίσης καλύτερη εικόνα δίνουν ορισμοί που συνδυάζουν τις μετρήσεις του βάθους θυλάκου και της απώλειας πρόσφυσης αλλά στις μικρότερες ηλικίες, με τη μικρότερη προσβολή όταν δεν έχουμε συχνά υφίζηση ή ψευδοθυλάκους δίνουν συγκρίσιμα αποτελέσματα.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΟΝ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ (σχέση περιοδοντικής νόσου με γενική υγεία και επίδραση περιοδοντικής φλεγμονής στα επίπεδα προφλεγμονωδών παραγόντων του ορού)

Σε γενικευμένη περιοδοντική νόσο με βαθείς θυλάκους η έκταση της φλεγμαίνουσας περιοχής μπορεί να φθάνει και τα 50 cm², επίσης μπορεί να παραμένει αδιάγνωστη και αθεράπευτη για πολλά χρόνια. Αποτέλεσμα της φλεγμονής που προκαλεί η περιοδοντική νόσος είναι η λύση του επιθηλίου, η καταστροφή των κολλαγόνων ινών και η διαστολή των αγγείων που προκαλεί όχι μόνο αιμορραγία αλλά και διείσδυση μικροβίων και μικροβιακών τοξινών στην κυκλοφορία. Κάποια μικρόβια μάλιστα έχουν την ικανότητα να διεισδύουν στους ιστούς. Τα κυκλοφορούντα στην αιματική κυκλοφορία μικρόβια καθώς και οι τοξίνες που αυτά παράγουν μπορούν να οδηγήσουν στην παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών από κύτταρα του ήπατος αλλά και δευτερευόντως και από άλλα κύτταρα (Hasturk and Kantarci 2015, Slade 2000). Οι κυτοκίνες μπορούν μεταφερόμενες με την αιματική κυκλοφορία να προκαλέσουν νόσο σε απομακρυσμένη περιοχή. Δεν είναι γνωστό ακόμα πόσα μικρόβια εισέρχονται στην κυκλοφορία και αν υπάρχει κάποιος αριθμός πάνω από τον οποίο αυξάνεται ο κίνδυνος για συστηματική νόσο. Αυτό που είναι γνωστό είναι ότι σε υγιή άτομα η μικροβιοαιμία κρατάει μικρό χρονικό διάστημα καθώς το υγιές ανοσοποιητικό σύστημα μπορεί και εξαλείφει αποτελεσματικά την μικροβιακή προσβολή. Περιοδοντοπαθογόνα μικρόβια ή το γενετικό τους υλικό έχουν βρεθεί σε καρδιαγγειακούς ιστούς και στο αμνιακό υγρό, περιοχές που δεν θα μπορούσαν να αποκτήσουν πρόσβαση παρά μόνο μέσω της αιματικής κυκλοφορίας, οδηγώντας έτσι στο συμπέρασμα της ύπαρξης ενός δεύτερου πιθανού μηχανισμού σύνδεσης της περιοδοντικής νόσου με γενικά νοσήματα, αυτόν της άμεσης προσβολής της νοσούσας περιοχής από τα περιοδοντοπαθογόνα μικρόβια (Hasturk and Kantarci 2015, Slade 2000).

Οι νόσοι που έχουν σχετιστεί με την περιοδοντική νόσο είναι ο σακχαρώδης διαβήτης, το μεταβολικό σύνδρομο, οι καρδιαγγειακές νόσοι, ο καρκίνος, η νεφρική νόσος, παθήσεις του αναπνευστικού, το πάρκινσον, η

άνοια, η παχυσαρκία, η ρευματοειδής αρθρίτιδα και επιπλοκές της εγκυμοσύνης (γέννηση πρόωρου νεογνού, γέννηση λιποβαρούς νεογνού και προεκλαμψία).

Περιοδοντίτιδα και σακχαρώδης διαβήτης

Η περιοδοντική νόσος έχει αμφίδρομη σχέση με το σακχαρώδη διαβήτη. Η περιοδοντική νόσος μπορεί να επηρεάσει το γλυκαιμικό δείκτη ενός διαβητικού ασθενούς και να τον απορυθμίσει αλλά και ο αρρυθμιστος σακχαρώδης διαβήτης αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης και εξέλιξης της περιοδοντικής νόσου. Η περιοδοντίτιδα έχει αναφερθεί ως η έκτη επιπλοκή του σακχαρώδη διαβήτη.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II αυξάνει τον κίνδυνο για εξέλιξη της περιοδοντίτιδας. Από την άλλη μεριά, τα στοιχεία για τη συσχέτιση μεταξύ του σακχαρώδη διαβήτη τύπου I με την περιοδοντίτιδα δεν είναι τόσο σαφή, πιθανώς και εξαιτίας του μικρού μέσου όρου ηλικίας των ασθενών που χρησιμοποιήθηκαν στις μελέτες (11-15 ετών). Σε αυτή την μικρή ηλικία η καταστροφή των περιοδοντικών ιστών από την περιοδοντίτιδα δεν έχει ακόμα εμφανιστεί (Chánavry et al 2009). Η σχέση του σακχαρώδους διαβήτη με την περιοδοντίτιδα έχει μελετηθεί ιδιαίτερα στη φυλή Πίμα (Pima Indians), στην οποία ο επιπολασμός του σακχαρώδους διαβήτη είναι μεγάλος. Σε αυτό τον πληθυσμό βρέθηκε ότι οι διαβητικοί έχουν 3.4 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για απώλεια φατνιακού οστού σε σχέση με τους υγιείς (Emrich et al 1991) καθώς και ότι ο επιπολασμός της περιοδοντίτιδας ήταν 60% στον υποπληθυσμό των διαβητικών ενώ στον υποπληθυσμό των υγιών 36% (Nelson et al 1990).

Ο μηχανισμός με τον οποίο ο σακχαρώδης διαβήτης επηρεάζει την εξέλιξη της περιοδοντίτιδας δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί πλήρως. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία οι μεταβολικές διαταραχές που προκαλούνται στο σακχαρώδη διαβήτη όπως η υπεργλυκαιμία και η παραγωγή προϊόντων προχωρημένης γλυκοζυλίωσης-AGEs (advanced glycation end-products) επηρεάζουν τη λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος με επιμήκυνση

του χρονικού διαστήματος της φλεγμονής και διαταραχή της ικανότητας της αυτορρύθμισής της. Υπάρχει ικανή τεκμηρίωση για αυξημένα επίπεδα IL-1 β , IL-6 και αυξημένη αναλογία RANKL/OPG στο ουλικό υγρό καθώς και σε δείγματα περιοδοντικών ιστών ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και περιοδοντική νόσο. Επίσης έχουν ανιχνευθεί αυξημένα επίπεδα IL-4, IL-15+, IL-17+, IL-23, visfatin και IFN γ στην ίδια ομάδα ασθενών. Αυξημένα επίπεδα adiponectin, PGE₂ και IL-1 β έχουν ανιχνευθεί σε ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη τύπου I και περιοδοντική νόσο. Ο σακχαρώδης διαβήτης πιθανώς επηρεάζει τη λειτουργία των μονοκύτταρων, των ουδετερόφιλων και των T λεμφοκυττάρων με τη βιβλιογραφία να είναι ακόμα πτωχή και να μην υπάρχουν αρκετά δεδομένα. Τα αυξημένα επίπεδα πρωτεϊνικής κινάσης C επηρεάζουν τη λειτουργία των ουδετερόφιλων. Ενώ η υπεργλυκαιμία δημιουργεί στα κύτταρα οξειδωτικό stress, οδηγεί σε μη αναστρέψιμη γλυκοποίηση πρωτεϊνών και λιπιδίων (protein and lipid glycation) με αποτέλεσμα το σχηματισμό των AGEs, τα οποία επιτείνουν το οξειδωτικό stress και δημιουργούν μία προφλεγμονώδη κατάσταση, συνδεδεμένα με τον υποδοχέα RAGE. Ο μηχανισμός αυτός οδηγεί σε έναν φαύλο κύκλο καθώς η φλεγμονή και το οξειδωτικό stress ενισχύουν το σχηματισμό των AGEs. Η περιοδοντίτιδα ως φλεγμονώδης νόσος ενισχύει τον κύκλο αυτό οδηγώντας σε μεγαλύτερη καταστροφή των περιοδοντικών ιστών. Ο μηχανισμός αυτός εξηγεί γιατί οι ασθενείς με αρρυθμιστο σακχαρώδη διαβήτη έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης περιοδοντίτιδας αλλά και γρηγορότερη εξέλιξη της περιοδοντικής νόσου σε σχέση με ασθενείς με ρυθμισμένο σακχαρώδη διαβήτη. Η αυξημένη αναλογία RANKL/OPG στους διαβητικούς ασθενείς, η οποία ενισχύεται από τα AGEs και τη αυξημένη λειτουργία των T λεμφοκυττάρων, τροποποιεί την ομοιόσταση του φατνιακού οστού, οδηγώντας σε αύξηση της λειτουργίας των οστεοκλαστών και επακόλουθα σε μεγαλύτερη απορρόφηση οστού (Taylor et al 2013, Bascones-Martínez et al 2015).

Κλινικές μελέτες έχουν καταδείξει την επίδραση της περιοδοντικής νόσου στο σακχαρώδη διαβήτη. Τα αποτελέσματα μιας προοπτικής μελέτης στη φυλή Πίμα έδειξαν 6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για επιδείνωση του γλυκαιμικού ελέγχου σε ασθενείς με προκεχωρημένη περιοδοντίτιδα (Taylor et al 1996).

Επίσης έχει δειχθεί η επίδραση της περιοδοντικής θεραπείας στο γλυκαιμικό έλεγχο. Τα αποτελέσματα των τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών δείχνουν βελτίωση της τιμής της HbA1c μετά την περιοδοντική θεραπεία, σε συνδυασμό όμως με τη ενδεδειγμένη θεραπευτική αγωγή και όχι ως μονοθεραπεία. Δυστυχώς οι μελέτες μειονεκτούν λόγω του μικρού δείγματός τους, της ετερογένειάς τους και του σχεδιασμού τους με αποτέλεσμα οι μεταanalύσεις να τονίζουν την ανάγκη περισσότερων και καλύτερα σχεδιασμένων μελετών. Σε μία συστηματική ανασκόπηση του 2014 από τους Wang et al διαπιστώθηκε ότι σύμφωνα με τη βιβλιογραφία η μη χειρουργική περιοδοντική θεραπεία είναι ωφέλιμη για τους ασθενείς και μπορεί να μειώσει την HbA1c κατά 0,36% 3 μήνες μετά τη θεραπεία, ενώ στους 6 μήνες τα όποια οφέλη παύουν να είναι ανιχνεύσιμα.

Είναι γνωστό ότι οι λοιμώξεις μπορούν να προκαλέσουν αντίσταση στην ινσουλίνη (Özçaka et al 2016). Ο μηχανισμός που έχει προταθεί για την επίδραση της περιοδοντίτιδος στην εμφάνιση και εξέλιξη του σακχαρώδη διαβήτη είναι ο εξής: η περιοδοντίτιδα προκαλεί συστηματική φλεγμονή και αύξηση των επιπέδων του TNF- α , της IL-1, της IL-6 και της CRP. Τα αυξημένα επίπεδα των πρωτεϊνών της οξείας φάσης της φλεγμονής πιθανώς να οδηγούν σε αύξηση της αντίστασης στην ινσουλίνη εμποδίζοντας την ενδοκυττάρια μεταβίβαση του σήματος της ινσουλίνης (signaling of insulin) και αυξάνοντας την καταστροφή των β κυττάρων του παγκρέατος (Xiong et al 2006, Bascones-Martínez et al 2014, Özçaka et al 2016).

Επίσης υπάρχουν επιδημιολογικές μελέτες που συσχετίζουν την περιοδοντική νόσο με το διαβήτη της κύησης (Xiong et al 2006) και με ανοχή στην ινσουλίνη, απορρύθμιση της λειτουργίας των β κυττάρων του παγκρέατος και τη διαταραχή της γλυκόζης νηστείας πριν την εγκατάσταση του σακχαρώδη διαβήτη (Islam et al 2015).

Έχουν γίνει έρευνες για τον έλεγχο της πιθανής συσχέτισης μεταξύ του σακχαρώδη διαβήτη κύησης και της περιοδοντικής νόσου, αλλά ο αριθμός τους είναι μικρός. Σε μια μελέτη των Xiong et al το 2006 ο επιπολασμός της περιοδοντίτιδος βρέθηκε 44.8% στις έγκυες με σακχαρώδη διαβήτη κύησης και 13.2% στις έγκυες με φυσιολογικές τιμές σακχάρου με λόγο αναλογιών μετά από διαστρωμάτωση (adjusted odds ratio) για την φυλή/εθνικότητα,

οικογενειακή κατάσταση, κάπνισμα, εκπαίδευση και χρονικό διάστημα από την τελευταία οδοντιατρική επίσκεψη 9.11(1.11-74.9). Στην κύηση η IL-10 φέρεται να έχει σημαντικό ρόλο παρουσιάζοντας αυξημένες τιμές. Επίσης υπάρχουν μελέτες που δείχνουν μείωση των τιμών του TNF-α και της IL-1β κατά την κύηση. Οι έγκυες με σακχαρώδη διαβήτη κύησης παρουσιάζουν αυξημένες τιμές TNF-α σε σχέση με τις έγκυες με φυσιολογικές τιμές σακχάρου (Özçaka et al 2016). Η περιοδοντίτιδα μπορεί να αυξήσει τις τιμές των παραπάνω κυτοκινών (TNF-α & IL-1β) ή και να μειώσει τις τιμές της IL-10 (Özçaka et al 2016). Σε μια μελέτη των Özçaka et al που συνέκρινε τις τιμές των κυτοκινών IL-10, IL-33 και TNF-α στο ουλικό υγρό και των κυτοκινών IL-10 και TNF-α στο πλάσμα σε εγκύους με περιοδοντίτιδα και με διαβήτη της κύησης ή φυσιολογικές τιμές σακχάρου, φάνηκε η IL-10 να έχει αυξημένες τιμές στο ουλικό υγρό στην ομάδα των εγκύων με σακχαρώδη διαβήτη κύησης ($p < 0.0001$), υποδεικνύοντας πιθανώς ένα υψηλότερο επίπεδο φλεγμονής στο περιοδόντιο στην ομάδα των διαβητικών εγκύων. Από την άλλη μεριά οι έγκυες με περιοδοντίτιδα και σακχαρώδη διαβήτη κύησης είχαν μικρότερες τιμές TNF-α σε σχέση με τις έγκυες με περιοδοντίτιδα και φυσιολογικές τιμές σακχάρου ($p = 0.001$). Το εύρημα αυτό έρχεται σε αντίθεση με τις μελέτες των Couglan et al 2001 οι οποίοι συμπέραναν ότι τα αυξημένα επίπεδα TNF-α μπορούν να επιδεινώσουν την αντίσταση στην ινσουλίνη και να συμβάλλουν στην πρόκληση σακχαρώδη διαβήτη κύησης. Οι διαφορές μπορούν πιθανώς να εξηγηθούν από το μικρό δείγμα των μελετών και από το γεγονός ότι η τιμή του TNF-α στην εγκυμοσύνη αυξάνει και στην προεκλαμψία. Οι περισσότερες μελέτες αναφέρουν αύξηση του TNF-α στις εγκύους με σακχαρώδη διαβήτη κύησης χωρίς όμως να υπάρχει ομοφωνία στα αποτελέσματα των μελετών (Özçaka et al 2016).

Τέλος αξίζει να αναφερθεί ότι η παχυσαρκία και οι αντιποκίνες (adipokines) πιθανώς να σχετίζονται σύμφωνα με κάποιους ερευνητές στην παθογένεση τόσο της περιοδοντίτιδος όσο και του σακχαρώδη διαβήτη (Bascones-Martínez et al 2014).

Περιοδοντική νόσος, παχυσαρκία και μεταβολικό σύνδρομο

Η περιοδοντίτιδα είναι μια πολυπαραγοντική νόσος φλεγμονώδους αιτιολογίας. Φέρεται σύμφωνα με τη βιβλιογραφία να επηρεάζει τα συστηματικά επίπεδα φλεγμονής. Η παχυσαρκία είναι επίσης μια πολυπαραγοντική κατάσταση, που προκύπτει από μια ανισορροπία μεταξύ της προσλαμβανόμενης και της καταναλώμενης ενέργειας. Η ανισορροπία αυτή έχει προσλάβει διαστάσεις επιδημίας στην εποχή μας στις ανεπτυγμένες χώρες με τα κύρια αίτια να είναι η υψηλή θερμιδική κατανάλωση και ο καθιστικός τρόπος ζωής. Η ανισορροπία αυτή έχει όμως και γενετικούς, βιολογικούς, κοινωνικούς και συμπεριφορικούς αιτιολογικούς παράγοντες.

Το μεταβολικό σύνδρομο είναι μια ομάδα παραγόντων κινδύνου, που αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 και καρδιαγγειακής νόσου. Το μεταβολικό σύνδρομο συνθέτουν η παχυσαρκία κοιλιακού τύπου (abdominal obesity), ο σακχαρώδης διαβήτης, η υψηλή χοληστερίνη, η υψηλή αρτηριακή πίεση και τα υψηλά επίπεδα γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης (fasting glucose) (Khosravi et al 2017).

Μελέτες έχουν συσχετίσει την περιοδοντική νόσο με το σακχαρώδη διαβήτη (με αμφίδρομη σχέση) αλλά και με τη καρδιαγγειακή νόσο (με την περιοδοντίτιδα να αναγνωρίζεται ως πιθανός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου). Τα τελευταία χρόνια γίνεται μια προσπάθεια να διερευνηθεί η πιθανή σχέση της παχυσαρκίας και του μεταβολικού συνδρόμου με την περιοδοντίτιδα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μετα-αναλύσεων η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο αυξάνουν την πιθανότητα για περιοδοντίτιδα κατά 35% και κατά 71-109% αντίστοιχα (Khosravi et al 2017).

Ο TNF-α αυξάνεται στο πλάσμα τόσο στην παχυσαρκία όσο και στο μεταβολικό σύνδρομο. Ο TNF-α συμμετέχει στην διαδικασία καταστροφής των περιοδοντικών ιστών στην περιοδοντίτιδα ενεργοποιώντας τις τοπικές ινοβλάστες και οι οποίες με τη σειρά τους παράγουν MMP και PGE₂. Οι MMP και οι ινοβλάστες είναι υπεύθυνες για την καταστροφή του συνδετικού ιστού ενώ η PGE₂ και οι οστεοκλάστες για την καταστροφή του οστού (Wolf et al 2005, Μαντζαβίνος και Βρότσος 2002).

Συνδυάζοντας τα παραπάνω δεδομένα ορισμένοι ερευνητές ισχυρίζονται ότι η παχυσαρκία και το μεταβολικό σύνδρομο αυξάνοντας τα συστηματικά επίπεδα του TNF-α, αυξάνουν και τα τοπικά επίπεδα στο περιοδόντιο και ως αποτέλεσμα και την καταστροφή του περιοδοντίου στην περιοδοντίτιδα. Μελέτες αναφέρουν αυξημένα επίπεδα TNF-α στο ουλικό υγρό παχύσαρκων ατόμων. Οι Lundin και συνεργάτες υπολόγισαν ότι αύξηση μιας μονάδα στο BMI οδηγεί σε αύξηση 0.74pg του TNF-α στο ουλικό υγρό (Lundin et al 2004). Ομοίως μία προοπτική μελέτη των Khosravi και συνεργατών σε παιδιά έδειξε ότι τα παχύσαρκα αγόρια, αλλά όχι τα κορίτσια, έχουν κατά 37% υψηλότερα επίπεδα TNF-α σε σχέση με τα μη παχύσαρκα στο ουλικό υγρό (Khosravi et al 2009), και η μελέτη των Ka και συνεργατών βρήκε ότι το μεταβολικό σύνδρομο σε αγόρια σχετίζεται με 49% αύξηση στα επίπεδα του TNF-α στο ουλικό υγρό (Khosravi et al 2013). Μία μετα-ανάλυση του 2016 των Akram και συνεργατών προσπάθησε να δώσει απάντηση στο ερώτημα, ποια είναι η σχέση των επιπέδων των κυτοκινών που εκκρίνονται στο ουλικό υγρό των ασθενών με περιοδοντίτιδα και παχυσαρκία και των ασθενών με περιοδοντίτιδα και όχι παχυσαρκία. Με αυτό το τρόπο συγκρίνονται τα επίπεδα της φλεγμονής του περιοδοντίου στις δύο ομάδες. Τα αποτελέσματα της μελέτης ανέφεραν ότι οι IL-8, IL-1β, TNF-α και resistin είναι σημαντικά αυξημένες στους παχύσαρκους ασθενείς με περιοδοντίτιδα, όμως οι αντιπυονεκτίνη, η λεπτίνη και IL-6 έχουν παρόμοιες τιμές σε περιοδοντικούς ασθενείς με και χωρίς παχυσαρκία. Επίσης αναφέρεται και η ανομοιογένεια που υπάρχει στη βιβλιογραφία, η οποία δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων (Akram et al 2016). Συμπερασματικά, υπάρχουν ενδείξεις στη βιβλιογραφία ότι η παχυσαρκία σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα φλεγμονής στο περιοδόντιο, χωρίς όμως να υπάρχει ομοφωνία και χωρίς να έχει αποδειχθεί ότι η σχέση αυτή είναι αιτιολογική.

Από την άλλη μεριά υπάρχουν δεδομένα στη βιβλιογραφία και για πιθανή επίδραση της περιοδοντίτιδας στη γένεση της παχυσαρκίας. Σε μια μετα-ανάλυση του 2017 αναφέρεται αύξηση της κυκλοφορούσας στο πλάσμα λεπτίνης και μείωση της κυκλοφορούσας αντιπυονεκτίνης σε μη παχύσαρκα άτομα (BMI<30) και περιοδοντίτιδα. Η λεπτίνη είναι η κύρια αντιπυονεκτίνη που σχετίζεται θετικά με την παχυσαρκία (ελέγχοντας την όρεξη). Επίσης έχει και ρόλο στη φλεγμονή, καθώς είναι και μια προφλεγμονώδης κυτοκίνη που

ρυθμίζει τη λειτουργία των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος όπως τα Τ λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα και τα κύτταρα φυσικοί φονιάδες. Τα κύτταρα αυτά ενεργοποιούνται άμεσα από την λεπτίνη, με αποτέλεσμα την αύξηση της έκκρισης άλλων φλεγμονωδών κυτοκινών. Η λεπτίνη εκτός από το λιπώδη ιστό εκκρίνεται ως απάντηση στη φλεγμονή και από τα κύτταρα του περιοδοντίου. Η αντιπονεκτίνη επίσης εκκρίνεται από το λιπώδη ιστό και το περιοδόντιο. Έχει αντιφλεγμονώδη δράση και καταστέλλει την ανοχή στην ινσουλίνη στο μεταβολικό σύνδρομο και το σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (Zhu et al 2017).



Νόσοι του περιοδοντίου και εγκυμοσύνη

Ουλίτιδα της κύησης

Πριν ξεκινήσουμε την περιγραφή της επίδρασης της περιοδοντικής νόσου στις επιπλοκές της εγκυμοσύνης θα πρέπει να κάνουμε μια σύντομη περιγραφή της επίδρασης της εγκυμοσύνης και συγκεκριμένα των ορμονικών

αλλαγών που συμβαίνουν στην εγκυμοσύνη στο μικροβίωμα της ουλοδοντικής σχισμής και στο περιοδόντιο, τόσο γιατί οι γνώσεις αυτές κατακτήθηκαν χρονικά πρώτα αλλά και γιατί θα μας βοηθήσουν να κατανοήσουμε καλύτερα την πιθανή συσχέτιση των νόσων. Η συχνότερα παρατηρούμενη αλλαγή στη στοματική κοιλότητα κατά την κύηση είναι η εμφάνιση της ουλίτιδας της κύησης, η οποία προσβάλλει 36-100% των εγκύων (Carrillo-de Albornoz et al 2010).

Κατά την εγκυμοσύνη παρατηρείται αυξημένη διαπερατότητα των αγγείων, μεταβολές στην απόκριση του ανοσοποιητικού συστήματος και αλλαγές στη σύνθεση της οδοντικής μικροβιακής πλάκας. Κλινικά αυτό εκφράζεται ως αυξημένα επίπεδα φλεγμονής στα ούλα, αύξηση της αιμορραγίας στην ανίχνευση (για την ίδια ποσότητα μικροβιακής πλάκας) και αυξημένες μετρήσεις στην ανίχνευση της ουλοδοντικής σχισμής με τον περιοδοντικό ανιχνευτήρα, οι οποίες δεν συνοδεύονται με αντίστοιχη απώλεια πρόσφυσης και δεν οδηγούν σε καταστροφή του οστού. Σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση του 2013 η αύξηση της επίπτωσης της ουλίτιδας κατά την κύηση εμφανίζεται κατά το 2^ο και 3^ο τρίμηνο και φθίνει μετά το πέρας της εγκυμοσύνης, με τη μέγιστη τιμή της να τοποθετείται από άλλους στο 2^ο και άλλους στο 3^ο τρίμηνο (Wu et al 2015, Figuero et al 2013).

Κατά την εγκυμοσύνη η μικροβιακή πλάκα αποκτά σύνθεση ώριμης μικροβιακής πλάκας. Κάποια μικρόβια όπως τα *Prevotella intermedia* και *Porphyromonas gingivalis* μπορούν να χρησιμοποιούν την προγεστερόνη και την οιστραδιόλη ως υποκατάστατο της βιταμίνης K. Οι πληθυσμοί των μικροβίων αυτών (*Porphyromonas gingivalis* και *Prevotella intermedia*) σε μια προοπτική μελέτη των Carrillo-De-Albornoz et al ήταν ανάλογοι των επιπέδων των μητρικών ορμονών κατά την εγκυμοσύνη. Μερικά είδη μικροβίων πιθανώς επωφελούνται από τις αλλαγές που συμβαίνουν κατά την κύηση και αυξάνουν τους πληθυσμούς τους. Σε αυτά περιλαμβάνονται είδη του γένους *Fusobacterium*, *Prevotella* καθώς και τα είδη *Bacteroides intermedius*, *Streptococcus anginosus*, *Streptococcus intermedius*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Parvimonas micra* (Wu et al 2015, Zi et al 2015). Αλλαγές κατά την κύηση έχουν παρατηρηθεί και στο μικροβίωμα του εντερικού σωλήνα (Zi et al 2015). Επίσης στο περιοδόντιο υπάρχουν υποδοχείς των οιστρογόνων και της προγεστερόνης κυρίως της

υποκατηγορίας υποδοχέων οιστρογόνων τύπου β (estrogen receptor-β) που πιθανώς να επηρεάζουν τη λειτουργία των κυττάρων. Τέλος οι αυξημένες συγκεντρώσεις των οιστρογόνων και της προγεστερόνης επηρεάζουν τη λειτουργικότητα των ουδετερόφιλων, τα οποία παίζουν σημαντικό ρόλο στην ισορροπία του μικροβιώματος και του ξενιστή.

Συμπερασματικά οι αυξημένες συγκεντρώσεις οιστρογόνων και προγεστερόνης επιδρούν τόσο στο μικροβίωμα, όσο και στο περιοδόντιο και στα ουδετερόφιλα.

ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ

Η προεκλαμψία είναι ένας σημαντικός παράγοντας μητρικής και νεογνικής νοσηρότητας και θνητότητας και αφορά 5-7% των εγκύων (Ramma and Ahmed 2011). Η σημαντική επίπτωση που έχει η προεκλαμψία στη μητρική και στη νεογνική νοσηρότητα και θνητότητα αποτυπώνεται σε μια συστηματική ανασκόπηση του 2006 των Khan και συνεργατών, στην οποία υπολογίστηκε ότι οι υπερτασικές διαταραχές της κύησης, στην οποία συμπεριλαμβάνεται και η προεκλαμψία αποτελούν την σημαντικότερη αιτία μητρικού θανάτου στις χώρες της Λατινικής Αμερικής και της Καραϊβικής (25.7%, 7.9-52.5). Στη μητέρα η εμφάνιση προεκλαμψίας αυξάνει τον κίνδυνο για πρόωρη καρδιαγγειακή νόσο, όπως χρόνια υπέρταση, ισχαιμικό καρδιακό επεισόδιο ή εγκεφαλικό ενώ η πρόωρη γέννηση εξαιτίας της προεκλαμψίας αυξάνει στο νεογνό τον κίνδυνο για εγκεφαλικό, καρδιαγγειακή νόσο και μεταβολικό σύνδρομο στη μετέπειτα ενήλικη ζωή του (Uzan et al 2011). Ως προεκλαμψία ορίζεται η μετά την εικοστή εβδομάδα της κύησης αύξηση της αρτηριακής πίεσης (συστολική πίεση ≥ 140 mmHg ή διαστολική πίεση ≥ 90 mmHg) σε συνδυασμό με πρωτεϊνουρία (≥ 300 mg/24h) (Uzan et al 2011, Ramma and Ahmed 2011). Τα αίτια εμφάνισης της προεκλαμψίας δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως (Serrano NC 2006).

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Τα ακριβή αίτια της προεκλαμψίας είναι άγνωστα (Serrano NC 2006). Η προεκλαμψία πιθανώς σχετίζεται με ελλειμματική εμφύτευση του πλακούντα κατά το πρώτο μισό της εγκυμοσύνης (deficient placental implantation during the first half of pregnancy). Πιστεύεται ότι οι εκδηλώσεις / τα συμπτώματα της προεκλαμψίας δηλαδή η αρτηριακή υπέρταση, το οξειδωτικό στρες και η πρωτεϊνουρία εξηγούνται από μια γενικευμένη δυσλειτουργία του ενδοθηλίου της εγκύου. Οι Redman και συνεργάτες πρότειναν ότι η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου προκαλείται από φλεγμονή. Δεν είναι όμως ακόμα ξεκάθαρο αν η φλεγμονή είναι το αποτέλεσμα ή το αίτιο της προεκλαμψίας (Rustveld et al

2007).

Η προεκλαμψία έχει συσχετιστεί με ελλειμματική αναδιαμόρφωση των σπειροειδών αρτηριών. Η διαδικασία της αγγειακής αναδιαμόρφωσης ξεκινά στο πρώτο τρίμηνο και ολοκληρώνεται στις 18-20 βδομάδες της κύησης (Gilad et al 2008). Ο σκοπός της αναδιαμόρφωσης είναι η μετατροπή των σπειροειδών αρτηριών της μητέρας από αρτηρίες υψηλής αντοχής και χαμηλής χωρητικότητας, σε αιμοφόρα αγγεία με χαμηλή αντίσταση και μεγάλη χωρητικότητα. Η αγγειακή αναδιαμόρφωση συμβαίνει κατά το χρονικό διάστημα των 8-12 εβδομάδων της κύησης, περίοδο κατά την οποία τα εξωλαχνωτά κύτταρα της τροφοβλάστης εισβάλλουν στο φθαρτό τμήμα των σπειροειδών αρτηριών (Wang et al 2012). Η αναδιαμόρφωση των σπειροειδών αρτηριών κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης εξασφαλίζει την αύξηση της προσφοράς αίματος με την μείωση της αντίστασης της ροής του αίματος και την υψηλή μητροπλακουντιακή αιμάτωση (Wulfken et al 2011). Ο Redman είχε προτείνει ότι η ανεπαρκής αναδιαμόρφωση (remodeling) των σπειροειδών αρτηριών (spiral arteries) στην αρχή της εγκυμοσύνης έχει ως αποτέλεσμα την ανεπαρκή ανάπτυξη του πλακούντα, κακή αιμάτωση και οξειδωτικό στρες, τα οποία τελικά οδηγούν σε προεκλαμψία. Το μοντέλο αυτό αδυνατούσε όμως να εξηγήσει περιπτώσεις στις οποίες η κακή πλακουντοποίηση (poor placentation) και η εμβρυϊκή καθυστέρηση ανάπτυξης (fetal growth restriction) δεν συνδυάζονταν με προεκλαμψία.

Το μοντέλο του Redman τροποποιήθηκε από το Roberts, ο οποίος ανέφερε ότι η ανισορροπία που δημιουργείται εξαιτίας των αυξημένων αναγκών για αιμάτωση που υπάρχουν στην εγκυμοσύνη και της μητρικής προδιάθεσης οδηγεί στην εμφάνιση της προεκλαμψίας (Kell and Keny 2016). Αυτό σημαίνει ότι υπάρχουν περιπτώσεις προεκλαμψίας που οφείλονται σε πολύ αυξημένες απαιτήσεις του συνόλου μήτρα-πλακούντα ενώ δεν συνυπάρχει σημαντική προδιάθεση της εγκύου, αλλά και περιπτώσεις που ακριβώς επειδή υπάρχει σημαντική μητρική προδιάθεση προκαλείται προεκλαμψία παρότι οι απαιτήσεις δεν είναι πολύ αυξημένες. Επίσης μπορεί να σημαίνει ότι υπάρχουν περιπτώσεις με αυξημένες απαιτήσεις σε αιμάτωση που όμως η μητέρα μπορεί να τις καλύψει. Οι παράγοντες που αυξάνουν τις απαιτήσεις σε αιμάτωση είναι ο αυξημένος όγκος του πλακούντα, η αυξημένη

μάζα του πλακούντα (πχ σε δίδυμη κύηση) και η μητροπλακουντική ανεπάρκεια (uteroplacental insufficiency). Ενώ οι μητρικοί παράγοντες προδιάθεσης είναι η γενετική προδιάθεση, η παχυσαρκία, η ηλικία της μητέρας, η υπέρταση και η βλάβη του ενδοθηλίου. Η προεκλαμψία σε βιοχημικό και κυτταρικό επίπεδο σχετίζεται με τους παρακάτω παράγοντες: με αντιαγγειογενετική απάντηση (antiangiogenic response) (αύξηση sFLT1 & sEnd και μείωση PLGF), με ανώμαλη διείσδυση της τροφοβλάστης (abnormal trophoblast invasion), με αποτυχία αναδιαμόρφωσης σπειροειδών αρτηριών (poor spiral artery remodeling), με διαταραχή της οξυγόνωσης (αύξηση HIF1α και οξειδωτικού στρες) και τέλος με διαταραχή της ανοσιακής απάντησης της μητέρας (αύξηση των επιπέδων φλεγμονωδών κυτοκινών IL-6, TNFα και πτώση των επιπέδων των αντιφλεγμονωδών κυτοκινών IL-10). Όλα τα παραπάνω σύμφωνα με τους Kell and Kenny μπορούν να προκληθούν από μικροβιακή προσβολή (Kell & Kenny 2016).

ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ

Μελέτες έχουν καταδείξει τη συσχέτιση της προεκλαμψίας με ασυμπτωματική βακτηριουρία ουρεοπλάσματος, με επανενεργοποίηση του κυτταρομεγαλοϊού (HCMV), με λοίμωξη του πλακούντα με αδενοϊό (Adeno-Associated Virus-2 ,AAV) και χρόνια ασυμπτωματική λοίμωξη με *C. pneumoniae* (Rustveld et al 2007). Τα παραπάνω δεδομένα έχουν οδηγήσει κάποιους ερευνητές στο συμπέρασμα ότι η προεκλαμψία είναι μικροβιακής αιτιολογίας. Μάλιστα υπάρχει προηγούμενο στην ιστορία της ιατρικής νόσων που αποδείχθηκε όψιμα η συμβολή του μικροβιακού παράγοντα στον παθογενετικό τους μηχανισμό όπως για παράδειγμα η περίπτωση της ανακάλυψης της σημασίας του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού στην εμφάνιση έλκους στομάχου, το οποίο ανακαλύφθηκε χάρη σε μια παρατεταμένης διάρκειας καλλιέργεια λόγω των διακοπών του Πάσχα. Υπάρχουν και άλλες περιπτώσεις μικροβίων που δεν είναι εύκολη η ανίχνευσή τους ακόμα και σήμερα ενώ υπάρχουν σε μεγάλους αριθμούς. Αυτές είναι οι περιπτώσεις μικροβίων που βρίσκονται σε λανθάνουσα (ανενεργή) κατάσταση (dormancy) ή μπορούν να κρύβονται ενδοκυτταρικά και να διαφεύγουν ακόμα και των αντιβιοτικών (persisters). Οι Aagaard και συνεργάτες (2014) αναφέρουν

συσχέτιση ανάμεσα στην ποικιλομορφία του πλακουντικού μικροβιώματος και των επιπλοκών της κύησης.

Μικρόβια σε λανθάνουσα κατάσταση & Ανθεκτικά μικρόβια (Dormant & Persistent microbes)

Τα βακτήρια πολλαπλασιάζονται με κυτταρική διαίρεση. Όμως είναι συχνό στο φυσικό περιβάλλον μικρόβια να παρουσιάζουν μη καλλιεργήσιμο φαινότυπο (dormant), μη πολλαπλασιαζόμενα σε μέσα τα οποία συνήθως προάγουν τον πολλαπλασιασμό τους. Σε αυτή την κατάσταση διαφεύγουν της ανίχνευσης με τις συμβατικές μεθόδους καλλιέργειας. Αυτά τα κύτταρα που βρίσκονται σε λανθάνουσα κατάσταση (dormancy) είναι συνήθως πιο ανθεκτικά σε δυσμενείς συνθήκες και στα αντιβιοτικά και για αυτό ονομάζονται τότε επιμένοντα (persisters).

Στη βιβλιογραφία πληθαίνουν τα στοιχεία για μη μεταδιδόμενες χρόνιες ασθένειες φλεγμονώδους αιτιολογίας, οι οποίες είτε επιδεινώνονται είτε προκαλούνται από την παρουσία μικροβίων σε λανθάνουσα κατάσταση ή επιμενόντων μικροβίων (dormant or persistent microbes). Ως λανθάνουσα κατάσταση ορίζεται η αναστρέψιμη κατάσταση χαμηλής μεταβολικής δραστηριότητας ενός μικροβίου, κατά την οποία μπορεί να αντέχει σε συνθήκες υψηλού στρες χωρίς διαίρεση. Είναι μια κατάσταση μεταξύ ζωής και θανάτου, γιατί τα κύτταρα μπορεί να μην αρχίσουν να πολλαπλασιάζονται όταν τοποθετηθούν σε μια πλάκα κατάλληλη για καλλιέργεια, αλλά θα το κάνουν μόνο υπό ορισμένες συνθήκες.

Τεκμηριωμένα παραδείγματα μικροβίων που βρίσκονται στον ανθρώπινο οργανισμό είτε σε λανθάνουσα κατάσταση είτε ως επιμένουσες λοιμώξεις είναι αυτά των: *Bartonella* spp που διεισδύει στα ερυθροκύτταρα (persister), *Brucella* spp που διεισδύει στα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (persister), *Listeria monocytogenes* που επίσης διεισδύει σε κύτταρα (persister), *Mycobacterium tuberculosis* που είναι ίσως το πιο γνωστό μικρόβιο που βρίσκεται σε λανθάνουσα κατάσταση στο ένα τρίτο των ανθρώπων (dormant), *Salmonella typhimurium* (dormant) , *Staphylococcus aureus* που έχει την ικανότητα να διεισδύει σε φαγοκύτταρα και έτσι να προστατεύεται από τα αντιβιοτικά (persister). Η broad-range PCR μπορεί να ανιχνεύσει προκαρυωτικό rDNA σε δείγματα που ήταν αρνητικά σε

καλλιέργεια, στην ενδοκαρδίτιδα, στη διάμεση κυστίτιδα, στην ενδοφθαλμίτιδα, στη μηνιγγίτιδα, σε ορθοπεδικά δείγματα κ.ά. Επίσης η έρευνα του Relman και συνεργατών έδειξε ότι το αίμα ακόμα και των υγιών ατόμων συμπεριλαμβάνει σημαντικές ποσότητες προκαρυωτικού DNA. Συχνότεροι φορείς μικροβίων είναι τα ερυθροκύτταρα σε σχέση με το πλάσμα. Για πολλές νόσους υπάρχουν πρόσφατα στοιχεία για πιθανή σύνδεσή τους με μικροβιακό παράγοντα:

ΑΥΤΟΑΝΟΣΕΣ ΝΟΣΟΙ	ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΙΚΡΟΒΙΑ
Αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
Πολλαπλή σκλήρυνση	<i>Clostridium perfringens</i> , <i>Chlamydia</i> (<i>Chlamydophila</i>) <i>pneumoniae</i>
Ρευματοειδής αρθρίτιδα Οστεοαρθρίτιδα	<i>Porphyromonas gingivalis</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Mycoplasma</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Salmonella</i> , <i>Shigella</i> , <i>Yersinia</i> , <i>Campylobacter</i> , <i>Clostridium difficile</i> , <i>Propionibacterium acnes</i> , <i>Chlamydia trachomatis</i>
Συστηματικός ερυθματώδης λύκος	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i>
Αγγειίτιδα	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Treponema pallidum</i> , <i>Rickettsiaceae</i> , <i>Borrelia burgdorferi</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΝΟΣΟΙ	ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΙΚΡΟΒΙΑ
Αθηροσκλήρωση	Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae, Helicobacter cinaedi, Helicobacter pylori, Porphyromonas gingivalis*, Prevotella intermedia*, Treponema denticola*, Streptococcus pneumoniae, Toxoplasma gondii
Ενδοκαρδίτιδα	Aggregatibacter actinomycetemcomitans*
Κληρονομική αιμοχρωμάτωση	Chryseomonas, Veillonella, Streptococcus, Gemella Haemolysans, Listeria monocytogenes, Plesiomonas shigelloides, Vibrio vulnificus, Vibrio cholera, Yersinia enterocolitica, Yersinia pseudotuberculosis
Υπέρταση	Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, Porphyromonas gingivalis*, Tannerella forsythia*, Treponema denticola*
Έμφραγμα του μυοκαρδίου	Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae, Helicobacter pylori
Εγκεφαλικό	Borrelia burgdorferi, Brucella spp, Chlamydia (Chlamydophila) pneumoniae, Haemophilus influenzae, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma pneumoniae, Neisseria meningitidis, Staphylococcus aureus, Streptococcus bovis, Streptococcus mutans, Streptococcus pneumoniae, Streptococcus viridans, Treponema pallidum

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΕΝΔΟΚΡΙΝΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΙΚΡΟΒΙΑ
Σακχαρώδης διαβήτης (τύπου I+II)	Pseudomonads, Stenotrophomonas maltophilia, Ps. aeruginosa
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου I	E. coli, Candida albicans, proteobacteria, Decreased bacteroidetes
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II	Πληθώρα Gram+

ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΙΚΡΟΒΙΑ
Νόσος Alzheimer	Porphyromonas gingivalis*, Chlamydia pneumoniae, Spirochetal bacteria, Helicobacter pylori, Actinomyces naeslundii
Amyotrophic Lateral Sclerosis	Mycoplasma fermentans, Mycoplasma fermentans, Mycoplasma genitalium, Mycoplasma penetrans, Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Borrelia burgdorferi
Αυτισμός	Mycoplasma fermentans, Mycoplasma fermentans, Mycoplasma genitalium, Mycoplasma penetrans, Mycoplasma hominis, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, wall-less bacteria
Χρόνια κατάθλιψη	Hafnia alvei, Pseudomonas aeruginosa, Morganella morganii, Pseudomonas putida, Citrobacter koseri, Klebsiella pneumoniae
Νόσος Parkinson	Helicobacter pylori, Toxoplasma gondii, Helicobacter suis
Σχιζοφρένεια	Toxoplasma gondii, Mycoplasma, Chlamydia trachomatis, Περιγεννητική έκθεση σε λοιμώξεις στο πρώτο τρίμηνο

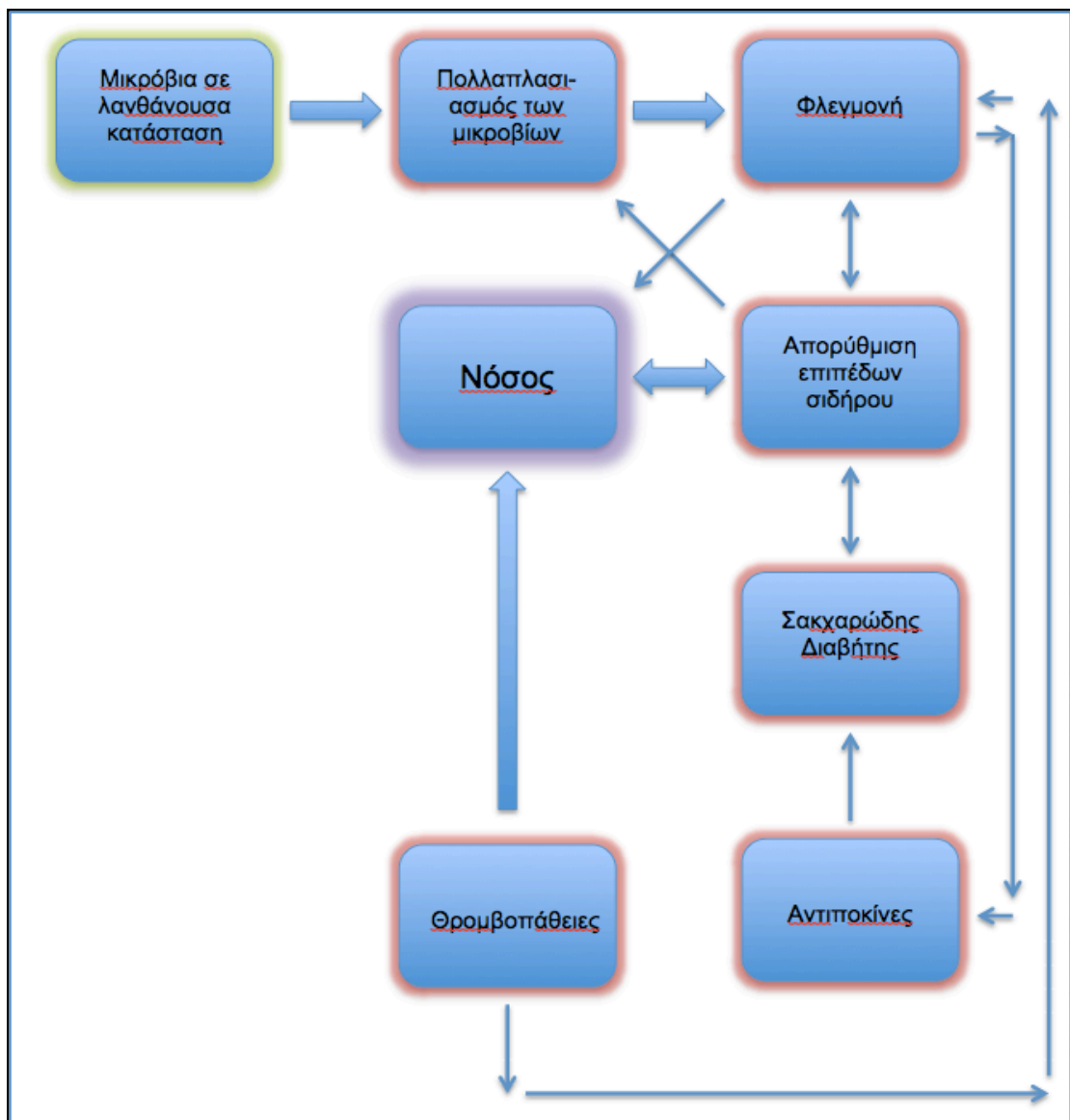
ΆΛΛΕΣ ΝΟΣΟΙ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑΣ	ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΑ ΜΙΚΡΟΒΙΑ
Σύνδρομο χρόνιας κόπωσης	Hafnia alvei, Pseudomonas aeruginosa, Morganella morganii, Proteus mirabilis, Pseudomonas putida, Citrobacter koseri, Klebsiella pneumoniae, Mycoplasma pneumonia, Mycoplasma fermentans, Mycoplasma hominis, Mycoplasma penetrans, Chlamydia pneumoniae, Enterobacteria
Vitamin D receptor (VDR) dysregulation	Mycrobacteria, Borrelia
Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο	Streptococcus aureus, Toxoplasma
Σύνδρομο αιφνίδιου νεογνικού θανάτου	Streptococcus aureus
Φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου	Δυσβίωση εντερικού μικροβιώματος
Σαρκοείδωση	P. acnes
Ημικρανία	H. pylori
Προεκλαμψία	Tannerella forsythensis, Porphyromonas gingivalis*, Actinobacillus actinomycetemcomitans*, Prevotella intermedia*, Fusobacterium nucleatum*, Treponema denticola*, Chlamydia pneumoniae, Chlamydia trachomatis, Helicobacter pylori

Με * σημειώνονται τα περιοδοντοπαθογόνα μικρόβια

(Kell et al 2015)

Οι Kell και συνεργάτες πρότειναν ένα μηχανισμό, με τον οποίο μικρόβια που βρίσκονται σε λανθάνουσα κατάσταση στο αίμα ή στους ιστούς μπορούν να αρχίσουν να πολλαπλασιάζονται και να συμβάλλουν στην πρόκληση νόσων που σήμερα θεωρούνται άγνωστης ή αυτοάνοσης αιτιολογίας. Ο προτεινόμενος μηχανισμός περιλαμβάνει έξοδο των μικροβίων από τη λανθάνουσα κατάσταση και πολλαπλασιασμό τους. Ο μηχανισμός, που τα μικρόβια αρχίζουν να πολλαπλασιάζονται και πάλι, είναι άγνωστος. Ο πολλαπλασιασμός τους οδηγεί σε τοπική φλεγμονή με αποτέλεσμα i) αύξηση

επιπέδων σιδήρου και ii) αύξηση των επιπέδων των αντιποκινών. Η αύξηση των επιπέδων του σιδήρου ενισχύει την ανάπτυξη των βακτηρίων οδηγώντας σε ένα φαύλο-ανατροφοδοτούμενο κύκλο. Οι αντιποκίνες μαζί με την απορρύθμιση των επιπέδων του σακχάρου σε σακχαρώδη διαβήτη επίσης ενισχύουν απορρύθμιση των επιπέδων του σιδήρου. Το αποτέλεσμα όλων των παραπάνω σε συνδυασμό με την πιθανή προδιάθεση για θρομβώσεις είναι η νόσος (Kell et al 2015).



ΓΟΝΙΔΙΩΜΑ

Ένας γνωστός παράγοντας κινδύνου για την προεκλαμψία είναι το οικογενειακό ιστορικό εμφάνισης προεκλαμψίας. Αυτό πιθανώς να δείχνει και συμμετοχή του γονιδιώματος στο μηχανισμό πρόκλησης της προεκλαμψίας (Yong et al 2018). Συγκεκριμένα το οικογενειακό ιστορικό προεκλαμψίας αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας 24-163%. Η οικογενής προεκλαμψία σχετίζεται με την πιο σοβαρή μορφή της νόσου. Από την άλλη μεριά υπάρχουν μελέτες σε διδύμους που δεν υποστηρίζουν τα παραπάνω ευρήματα καθότι κατέδειξαν πτωχή ταύτιση της εμφάνισης προεκλαμψίας σε δίδυμες εγκύους. Συμπερασματικά από τα παραπάνω ευρήματα προκύπτει ότι πιθανώς να υπάρχει και συμμετοχή του γονιδιώματος του πατέρα (μέσω του γονιδιώματος του εμβρύου) καθώς και περιβαλλοντικοί παράγοντες (στους οποίους θα μπορούσαμε να εντάξουμε και το μικροβίωμα, όπως αναφέρθηκε ανωτέρω).

Έχει υπολογιστεί ότι η οικογενής προεκλαμψία οφείλεται για το 31-54% των περιπτώσεων και από αυτές τις περιπτώσεις οι μισές μπορούν να αποδοθούν στο γονιδίωμα της μητέρας, ενώ οι άλλες μισές σε περιβαλλοντικούς και εμβρυϊκούς (γονιδίωμα του πατέρα) παράγοντες (Yong et al 2018). Άλλες μελέτες τοποθετούν την οικογενή προεκλαμψία στο 55% των περιπτώσεων, με τη συμμετοχή του μητρικού γονιδιώματος στην αιτιοπαθογένεια να αφορά το 35% και του εμβρυϊκού γονιδιώματος στο 20% (Lokki et al 2018).

Υποψήφια γονίδια με τα περισσότερα θετικά ερευνητικά αποτελέσματα είναι τα STOX1 και ACVR2A. Επίσης έχουν μελετηθεί τα γονίδια που σχετίζονται με τη ρύθμιση της πίεσης, το σύστημα ρενίνης-αγγειοτενσίνης και τη λειτουργία του ενδοθηλίου AGT, ACE, AGTR1, NOS3, AGTR2, τα γονίδια που σχετίζονται με την εμφάνιση της θρομβοφιλίας F2 (γονίδιο που κωδικοποιεί την προθρομβίνη), F5 (γονίδιο που κωδικοποιεί τον παράγοντα V του Leiden) και MTHFR, τα γονίδια που σχετίζονται με τη ρύθμιση του μεταβολισμού των λιπιδίων APOE και LPL και γονίδια που σχετίζονται με την ανοσιακή απάντηση, όπως τα γονίδια που κωδικοποιούν τον TNFα, την IL-6, την IL1α, την IL1β, την IL1m, την IL10 και COX-2 και τέλος γονίδια που επηρεάζουν την ιστοσυμβατότητα των εμβρυϊκών αντιγόνων με το μητρικό

ανοσοποιητικό σύστημα όπως το γονίδιο KIR-AA του μητρικού γονιδιώματος συνδυαζόμενο με το γονίδιο HLA-C2 του εμβρυϊκού γονιδιώματος αλλά και άλλοι συνδυασμοί (Yong et al 2018, Ghasemi et al 2015, Li et al 2014, Ren et al 2015, Gurdol et al 2012, Sowmya and Ramaiah et al 2014, Sowmya and Sri Manjari et al 2014).

Η βιβλιογραφία παρουσιάζει αντικρουόμενα αποτελέσματα για την επίδραση των πολυμορφισμών των παραπάνω γονιδίων στην εμφάνιση προεκλαμψίας και χρειάζονται περισσότερες μελέτες για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα (Yong et al 2018).



Lokkie et al 2018

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Παράγοντες κινδύνου είναι η κύηση να είναι η πρώτη της εγκύου, η πολύδυμη κύηση, ηλικία μεγαλύτερη των 35 ετών, η χρόνια υπέρταση (διαστολική πίεση >80mmHg), η νεφρική δυσλειτουργία, η παχυσαρκία (ειδικά BMI>35), το ιστορικό προεκλαμψίας σε προηγούμενη εγκυμοσύνη, ο σακχαρώδης διαβήτης, η αφρικανική καταγωγή, οι αγγειακές διαταραχές, το οξειδωτικό στρες, η γενικευμένη φλεγμονή, η υποθρεψία, η θρομβοφιλία, η λοίμωξη του ουρογεννητικού συστήματος, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο

(antiphospholipid syndrome), αυτοάνοσα νοσήματα (συστηματικός ερυθματώδης λύκος) (Kell and Keny 2016, Serrano 2006). Σύμφωνα με ορισμένες μελέτες το κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη (για το κάπνισμα υπάρχουν και μελέτες που υποστηρίζουν ότι αυξάνει τον κίνδυνο για προεκλαμψία (Matevosyan 2011)), η τακτική φυσική άσκηση και η λήψη βιταμινών E και C πιθανώς να ασκούν προστατευτική δράση. Επίσης σύμφωνα με μια συστηματική ανασκόπηση των Rustveld και συν. 2007 κάθε λοίμωξη (βακτηριακή ή ιϊκή) σχετίζεται με διπλάσιο κίνδυνο εκδήλωσης προεκλαμψίας. Από την άλλη η μετα-ανάλυση των Conde-Agudelo et al το 2008 βρήκε συσχέτιση μόνο για τη λοίμωξη του ουρογεννητικού συστήματος και την περιοδοντική νόσο και έλλειψη συσχέτισης για chlamydia pneumoniae, ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, κυταρομεγαλοϊό, HIV λοίμωξη, μαλάρια, ερπητοϊό τύπου 2, βακτηριακή κολπίτιδα (bacterial vaginosis) και λοίμωξη από mycoplasma hominis.

ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ

Η πιθανή συσχέτιση της προεκλαμψίας με κάποιο άγνωστο μικροβιακό παράγοντα καθώς και η γνώση ότι η περιοδοντίτιδα μπορεί να δημιουργήσει μικροβιαμία καθώς και η συσχέτισή της με αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακή νόσο, αθηρωματικές πλάκες και βλάβη του ενδοθηλίου οδήγησε την επιστημονική σκέψη στην αναζήτηση πιθανής συσχέτισης μεταξύ της περιοδοντίτιδας και της εμφάνισης προεκλαμψίας.

Η βιβλιογραφία αναφέρει στην πλειοψηφία της ότι η περιοδοντίτιδα σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας (Huang et al 2014, Sgolastra et al 2013, Matevosyan 2011, Vergnes 2008, Conde-Agudelo et al 2008). Μέχρι το 2018 είχαν διεξαχθεί 10 συστηματικές ανασκοπήσεις/μετα-αναλύσεις. Τέσσερις ανέφεραν συσχέτιση μέτριου βαθμού και έξι ισχυρή συσχέτιση (Vivares-Builes et al 2018).

Οι Sgolastra και συνεργάτες σε μια μετα-ανάλυση του 2013 αναφέρουν ότι η περιοδοντική νόσος αυξάνει τον κίνδυνο για προεκλαμψία κατά 117% (OR 2.17). Οι Matevosyan και συνεργάτες το 2011 σε μια μετα-ανάλυση εκατόν είκοσι πέντε τυχαίοποιημένων ερευνών, ερευνών ασθενών μαρτύρων

και προοπτικών μελετών με συνολικό δείγμα εννιάκοσίων ενενήντα δύο γεννήσεων βρήκαν ότι οι γυναίκες με προεκλαμψία είχαν κακή περιοδοντική υγεία, όπως αυτή αποτυπώνεται στους κλινικούς δείκτες της μέτρησης του βάθους των θυλάκων, της απώλειας πρόσφυσης και της αναλογίας ελαστάσης/gingivain στο ουλικό υγρό, τόσο στις ομάδες παρέμβασης όσο και στις ομάδες ελέγχου (OR 1.94-2.9) καθώς και ότι υψηλότερα επίπεδα απώλειας πρόσφυσης (OR 2.76) συμβάλλουν σε αυξημένη συχνότητα εμφάνισης προεκλαμψίας (RR 2.75), μετά από διαστρωμάτωση για την ηλικία της εγκύου, το κάπνισμα, τον αριθμό των ιατρικών επισκέψεων και την αναιμία. Η ισχύς της συσχέτισης της περιοδοντίτιδας με τις επιπλοκές της κύησης είναι μικρότερη από ότι για την πατρότητα, την ηλικία της εγκύου, το γυναικολογικό ιστορικό, το ιατρικό ιστορικό και τους περιβαλλοντικούς παράγοντες (Matevosyan 2011). Τα αυξημένα επίπεδα CRP (C αντιδρώσας πρωτεΐνης) και εμβρυϊκής τυροσινικής κινάσης (fetal tyrosine kinase) οδηγούν σε αυξημένη επίπτωση προεκλαμψίας (Matevosyan 2011). Η περιοδοντίτιδα αυξάνει τα συστηματικά επίπεδα CRP (Bansal et al 2014).

Οι περισσότερες μελέτες που διερευνούν τη σχέση της περιοδοντικής νόσου με τις επιπλοκές της κύησης είναι επιδημιολογικές (89.6%) ενώ οι έρευνες παρέμβασης αποτελούν τη μειοψηφία (10.4%) και περιλαμβάνουν αποτρύγωση, ριζική απόξεση (με τοπική αναισθησία), μηχανική αφαίρεση του μικροβιακού βιοφίλμ και χρήση αντιβιοτικών πριν την εικοστή πρώτη εβδομάδα και πριν την τριακοστή πέμπτη εβδομάδα της κύησης και δημιουργία πειραματικής περιοδοντίτιδας σε πειραματόζωα.

Στη συστηματική ανασκόπηση του Vergnes το 2008 σε δείγμα επιδημιολογικών μελετών (προοπτικών, ασθενών μαρτύρων και συγχρονικών) και 3420 γεννήσεων βρέθηκε ότι η περιοδοντική νόσος κατά την εγκυμοσύνη αυξάνει τον κίνδυνο προεκλαμψίας κατά 76% (OR 1.76, 95% CI:1.43-2.18).

Στην μετα-ανάλυση των Conde-Agudelo και συνεργατών (2008), η οποία διενεργήθηκε αποκλειστικά σε δείγμα επιδημιολογικών μελετών, αναφέρεται ότι ο κίνδυνος προεκλαμψίας αυξάνεται σε εγκύους με λοίμωξη του ουρογεννητικού συστήματος (pooled odds ratio 1.57; 95% CI, 1.45-1.70) και περιοδοντική νόσο (pooled odds ratio 1.76; 95% CI, 1.43-2.18). Αντίθετα δεν βρέθηκε συσχέτιση της προεκλαμψίας με *Clamydia pneumoniae*, *Helicobacter*

pylori, cytomegalovirus, HIV λοίμωξη, μαλάρια, ιό του απλού έρπητα τύπου II, βακτηριακή κολπίτιδα και μυκόπλασμα.

Όμως ενώ οι επιδημιολογικές μελέτες, όπως καταδεικνύουν οι μετααναλύσεις και οι συστηματικές ανασκοπήσεις που αφορούν το θέμα, δείχνουν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της περιοδοντικής νόσου της εγκύου και της εμφάνισης προεκλαμψίας, οι μελέτες παρέμβασης δεν δείχνουν μείωση του κινδύνου εμφάνισης προεκλαμψίας μετά από υποβολή της εγκύου σε περιοδοντική θεραπεία, όπως αναφέρεται και στη συστηματική ανασκόπηση των Kunnen και συνεργατών, η οποία διενεργήθηκε το 2010 και στην οποία αναφέρεται ότι ενώ 8 από τις 12 επιδημιολογικές μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανασκόπηση αναφέρουν την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της περιοδοντίτιδας και της προεκλαμψίας, καμία από τις 3 τυχαιοποιημένες μελέτες παρέμβασης δεν βρήκε μείωση στην επίπτωση της προεκλαμψίας μετά από υποβολή της εγκύου σε περιοδοντική θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης (Kunnen 2010). Στη τυχαιοποιημένη μελέτη των Newman και συνεργατών το 2009, σε δείγμα 1082 εγκύων (542 στην ομάδα παρέμβασης και 540 στην ομάδα ελέγχου) δεν βρέθηκε η περιοδοντική θεραπεία να μειώνει στατιστικά σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας (4.1% για την ομάδα ελέγχου και 3.4% για την ομάδα παρέμβασης, OR 0.82, 95% CI 0.44-1.56, P=0.12), όταν η περιοδοντική θεραπεία διενεργήθηκε την εικοστή εβδομάδα της κύησης. Ως περιοδοντίτιδα ορίστηκε η ύπαρξη στη στοματική κοιλότητα η παρουσία θυλάκων (βάθους 4χιλιοστών και άνω) σε 12 ή περισσότερα σημεία δοντιών με πλήρη ανατολή. Ενώ η περιοδοντική θεραπεία συμπεριελάμβανε διαταραχή του μικροβιακού βιοφίλμ, αποτρύγωση, ριζική απόξεση και διόρθωση κακότεχνων εμφράξεων(Niederman 2010, Newman et al 2009).

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ

Για να αιτιολογηθεί αυτή η αναντιστοιχία των αποτελεσμάτων των επιδημιολογικών και των πειραματικών μελετών θα πρέπει να διερευνηθεί και να εξηγηθεί πρώτα ο πιθανός μηχανισμός σύνδεσης των δύο νόσων. Δύο θεωρίες έχουν αναπτυχθεί για τη σύνδεση της περιοδοντίτιδας με την

προεκλαμψία. Οι προτεινόμενοι μηχανισμοί δεν αποκλείεται να ισχύουν ταυτόχρονα και να αλληλοσυμπληρώνονται.

Η πρώτη θεωρία αναφέρει ότι η βακτηριαίμια χαμηλού επιπέδου που δημιουργεί η περιοδοντίτιδα οδηγεί σε αποικισμό της εμβρυοπλακουντικής ομάδας με περιοδοντοπαθογόνα μικρόβια, δημιουργώντας εκεί μια φλεγμονώδη απάντηση που τελικά οδηγεί σε πρόκληση προεκλαμψίας.

Η δεύτερη θεωρία αναφέρει ότι στην κυκλοφορία εισέρχονται οι κυτοκίνες που εκκρίνονται από το περιοδόντιο, οι οποίες με τη σειρά τους εισερχόμενες στην κυκλοφορία φθάνουν στη εμβρυοπλακουντική ομάδα αυξάνοντας τα τοπικά επίπεδα των φλεγμονωδών κυτοκινών και γέρνουν την πλάστιγγα προς τη πρόκληση προεκλαμψίας ή εναλλακτικά οι κυτοκίνες φθάνουν στο ήπαρ προκαλώντας και συστηματική φλεγμονώδη απάντηση, τα προϊόντα της οποίας φθάνουν στην εμβρυοπλακουντική ομάδα και δημιουργούν τη φλεγμονώδη απάντηση του καταλήγει στην πρόκληση προεκλαμψίας (Madianos et al 2013). Επιπρόσθετα εδώ αξίζει να συμπληρωθεί, ότι τόσο η περιοδοντίτιδα όσο και η προεκλαμψία εμφανίζονται σε γενετικό υπόβαθρο ανοσιακής υπεραντίδρασης (immune hyper-responsiveness), που οδηγεί σε φαινόμενο υπεραντίδρασης του ανοσοποιητικού συστήματος. Με άλλα λόγια είναι πιθανή η ύπαρξη ενός κοινού γονιδιακού υπόβαθρου για τις δύο νόσους.

Τέλος η περιοδοντική νόσος μπορεί να είναι ένας δείκτης κακών συνηθειών που επηρεάζουν την κύηση και να μην υπάρχει σχέση αιτίου αποτελέσματος. Με άλλα λόγια έγκυες που έχουν περιοδοντική νόσο λόγω κακής στοματικής υγιεινής έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν επιβαρυντικές συνήθειες για την εγκυμοσύνη, οι οποίες να οδηγούν σε εμφάνιση προεκλαμψίας.

Μετανάστευση μικροβίων της στοματικής κοιλότητας ή προϊόντων τους στον πλακούντα και συμβολή του μικροβιακού παράγοντα στην πρόκληση προεκλαμψίας

Η περιοδοντική νόσος, η ουλίτιδα αλλά και καθημερινές δραστηριότητες όπως το βούρτσισμα των δοντιών και η μάσηση δημιουργούν επεισόδια μικροβιαίμιας (Forner et al 2006). Τα μικρόβια αυτά μπορούν να μεταφερθούν σε απομακρυσμένες περιοχές και να αποικίσουν τους εκεί ιστούς, όπως είναι

τεκμηριωμένο από τα περιστατικά λοιμώδους ενδοκαρδίτιδας. Όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, πλέον με τις νεότερες τεχνικές της μικροβιολογίας έχουν ανακαλυφθεί ζώντα μικρόβια ή μικρόβια που βρίσκονται σε λανθάνουσα κατάσταση σε περιοχές του σώματος που παλαιότερα θεωρούνταν στείρες μικροβίων, μεταξύ των οποίων και ο πλακούντας (Blanc et al 2015).

Σύμφωνα με μια μελέτη των Aaggard και συνεργατών το μικροβίωμα του πλακούντα είναι ξεχωριστό αλλά παρουσιάζει ομοιότητες με το μικροβίωμα της στοματικής κοιλότητας και συγκεκριμένα με αυτό της ουλοδοντικής σχισμής, της γλώσσας και των αμυγδαλών, ενώ αντίθετα δεν παρουσιάζει ομοιότητα με αυτό του κόλπου, παρότι γεινιάζει περισσότερο ανατομικά. Τα παραπάνω στοιχεία ενισχύουν την άποψη για διασπορά μικροβίων δια μέσου της κυκλοφορίας του αίματος (Aagaard et al 2014).

Παρότι μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν ποικιλία στη σύνθεση του μικροβιώματος του πλακούντα και όχι απαραίτητα απόλυτη ταύτιση με το μικροβίωμα της οδοντικής μικροβιακής πλάκας, ταυτόχρονα ανέφεραν συσχέτιση μεταξύ επιπλοκών της εγκυμοσύνης και μιας κατάστασης δυσβίωσης του πλακουντικού μικροβιώματος, στην οποία συγκεκριμένα είδη μικροβίων αυξάνονται σε αριθμούς, όπως γένη *Porphryomonas*, *Prevotella*, *Variovorax* και *Dialister* στην προεκλαμψία και τα γένη *Fusobacterium* στις πρόωρες και λιποβαρείς γεννήσεις (Zheng et al 2015, Amarasekara et al 2015, Doyle et al 2014). Με τα *Porphryomonas*, *Prevotella* και *Fusobacterium* να ανήκουν στα περιοδοντοπαθογόνα μικρόβια.

Τα παραπάνω δεδομένα ταυτίζονται με τις νεότερες απόψεις σχετικά με την παθογόνο δράση των περιοδοντοπαθογόνων μικροβίων. Σύμφωνα με τη θεωρία του παθογόνου θεμέλιου λίθου (keystone pathogen) η νόσος δεν είναι αποτέλεσμα της δράσης των μικροβίων που ανευρίσκονται σε μεγαλύτερη ποσότητα, αλλά είναι αποτέλεσμα μιας κατάστασης δυσβίωσης μεταξύ του συνόλου της μικροβιακής πλάκας και του ξενιστή, η οποία προκύπτει ως αποτέλεσμα επίδρασης εξωτερικών παραγόντων και συγκεκριμένων παθογόνων, που ονομάζονται παθογόνα θεμέλιοι λίθοι (keystone pathogens), τα οποία αν και σε μικρές ποσότητες είναι δυνατόν να αλλάζουν τις ιδιότητες της μικροβιακής πλάκας καθιστώντας την παθογόνο (Hajishengallis and Lamont 2016). Την ικανότητα αυτή τη διατηρούν και σε άλλες ανατομικές

περιοχές, όπως φαίνεται στην εργασία των Nakajima και συνεργατών το 2015, η οποία αφορούσε τη πρόκληση δυσβίωσης στο εντερικό μικροβίωμα από το περιοδοντοπαθογόνο βακτήριο *Porphyromonas gingivalis*.

Οι Barak και συνεργάτες αναφέρουν το 2007 ανίχνευση των περιοδοντοπαθογόνων μικροβίων *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Fusobacterium nucleatum ssp.*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Tannerella forsythensis* και *Treponema denticola* στο 50% των δειγμάτων πλακούντα εγκύων με προεκλαμψία και στο 14% των δειγμάτων πλακούντα εγκύων με φυσιολογική πίεση. Οι Swati και συνεργάτες (2012) αναφέρουν επίσης ανίχνευση περιοδοντοπαθογόνων μικροβίων (*Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Treponema denticola*, *Prevotella intermedia* και *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*) σε μεγαλύτερη συχνότητα (proportion) σε πλακούντες εγκύων με προεκλαμψία από ότι σε πλακούντες γυναικών με φυσιολογική πίεση. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι οι παραπάνω ερευνητές βρήκαν συσχέτιση μεταξύ της συνύπαρξης περιοδοντοπαθογόνων μικροβίων στη στοματική κοιλότητα και στον πλακούντα και της εμφάνισης προεκλαμψίας ανεξάρτητα από την περιοδοντική κατάσταση. Γεγονός που πιθανώς να σημαίνει ότι ακόμα και η μικροβιαίμια που προκαλείται και από ουλίτιδα είναι δυναμικά ικανή να οδηγήσει στον αποικισμό του πλακούντα με περιοδοντοπαθογόνα μικρόβια (Fardini et al 2009). Επίσης οι Blanc et al σε μια εργασία του 2015 αναφέρουν ανίχνευση DNA μικροβίων που απαντώνται στη στοματική κοιλότητα σε δείγματα πλακούντα. Ο αριθμός των βακτηρίων ήταν σημαντικά υψηλότερος στους πλακουντικούς ιστούς εγκύων που έπασχαν από περιοδοντίτιδα.

Σύμφωνα με τους James et al 2006 και Aagaard et al 2014 τα μικρόβια της στοματικής κοιλότητας αποικίζουν τον πλακούντα κατά τις αρχικές φάσεις της αγγείωσης (vascularization) και της πλακουντοποίησης (placentation) όταν ο πλακούντας βρίσκεται σε κατάσταση υποξίας (Blanc et al 2015, Aagaard et al 2014, James et al 2006).

Οι Aagaard και συνεργάτες αναφέρουν συσχέτιση ανάμεσα στην ποικιλομορφία του πλακουντικού μικροβιώματος και των επιπλοκών της κύησης. Ομοίως το μικροβίωμα της υγιούς ουλοδοντικής σχισμής και της φλεγμαίνουσας ουλοδοντικής σχισμής στην ουλίτιδα διαφέρουν σε ποικιλομορφία. Η

διαφορά είναι ότι στις επιπλοκές της κύησης το μικροβίωμα του πλακούντα που συνήθως αποτελείται μεταξύ άλλων από *E. coli*, *Prevotella tanneriae*, *Bacteriodes spp.* και *Fusobacterium spp.* αυξάνει σε ποικιλομορφία ενώ στη φλεγμαίνουσα ουλοδοντική σχισμή η ποικιλομορφία μειώνεται και φαίνεται να επικρατούν συγκεκριμένα είδη (Vinturache et al 2016 , Ai et al 2017).

Επίσης ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι η ουλίτιδα της κύησης εμφανίζεται το δεύτερο τρίμηνο της κύησης (12-24 βδομάδες), πιθανώς συνδυαζόμενη με αυξημένη συχνότητα επεισοδίων μικροβιαμίας, ταυτόχρονα με την ολοκλήρωση της αγγειακής αναδιαμόρφωσης (έως 18-20 βδομάδες) και προηγούμενη χρονικά της εμφάνισης προεκλαμψίας (μετά την 20 εβδομάδα). Η ουλίτιδα της κύησης και τα αυξημένα επεισόδια μικροβιαμίας που πιθανώς προκαλεί είναι σε θέση να ενισχύσουν το μικροβίωμα του πλακούντα προσθέτοντας νέα μικρόβια και νέα μικροβιακά είδη αυξάνοντας την ποικιλομορφία του μικροβιώματος.

Οι Chararro et al το 2013 βρήκαν αυξημένη έκφραση του TLR-2 (toll-like receptor 2) σε πλακούντες υπερτασικών εγκύων καθώς και συσχέτιση της υπέρτασης κύησης με την παρουσία των μικροβίων *T. denticola* και *P. gingivalis* στον πλακούντα. Οι υποδοχείς TLR είναι πρωτεΐνες που βρίσκονται στις μεμβράνες των κυττάρων και είναι υπεύθυνοι για την αναγνώριση αντιγόνων σχετιζόμενων με βακτήρια, μύκητες και παράσιτα, ενώ τα *T. denticola* και *P. gingivalis* αμφότερα είναι μικρόβια που απαντώνται στη στοματική κοιλότητα και σχετίζονται με την περιοδοντική νόσο.

Για την τεκμηρίωση τη συσχέτισης μεταξύ της περιοδοντίτιδας και της προεκλαμψίας έχουν διεξαχθεί τα τελευταία χρόνια αρκετές μελέτες, που σκοπό έχουν να διερευνήσουν το μηχανισμό με τον οποίο τα περιοδοντοπαθογόνα μικρόβια και ιδιαίτερα ο *P. gingivalis* (λόγω του ρόλου του ως παθογόνο θεμέλιος λίθος στην εμφάνιση περιοδοντίτιδας και της δυνατότητάς του να τροποποιεί την άμυνα του ξενιστή αλλά και την συμπεριφορά της μικροβιακής χλωρίδας) μπορούν να επιδράσουν στον πλακούντα, στα κύτταρα της τροφοβλάστης και στις σπειροειδείς αρτηρίες και να οδηγήσουν σε ελαττωματική βαθιά πλακουντοποίηση (defective deep placentation-DDP). Λόγω της εύλογης αδυναμίας διεξαγωγής πειραματικών μελετών αλλά και της αδυναμίας λήψης ικανών δειγμάτων που θα απαιτούσαν εξαιρετικά επεμβατικές ιατρικές πράξεις όπως η εκτεταμένη/επεμβατική βιοψία και η

υστερεκτομή, για τη διερεύνηση της επίδρασης των περιοδοντοπαθογόνων μικροβίων στην ελαττωματική βαθειά πλακουντοποίηση, χρησιμοποιήθηκαν μελέτες σε πειραματόζωα και μελέτες in vitro.

Ο *P. gingivalis* μπορεί να αλλάξει την αναλογία Th1/Th2 λεμφοκυττάρων στον πλακούντα σύμφωνα με μια μελέτη σε ποντίκια. Η τοπική λοίμωξη από τον *P. gingivalis* οδηγεί σε στροφή σε Th1 ανοσία στον πλακούντα (Lin et al 2003). Η αναλογία Th1/Th2 έχει συσχετιστεί στη βιβλιογραφία με την εμφάνιση προεκλαμψίας αλλά και με αυξημένο κίνδυνο για αποβολή (Sowmya et al 2014, Li et al 2014, Costeas 2004). Για μια επιτυχημένη κύηση τα Th2 λεμφοκύτταρα πρέπει να είναι τα κυρίαρχα (σε σχέση με τα Th1) και η έκφραση των κυτοκινών με αντιφλεγμονώδη δράση (IL-4, IL-5, IL-10 και IL-13) που εκκρίνουν τα Th2 λεμφοκύτταρα να υπερσχύει των προφλεγμονωδών κυτοκινών (TNF- α , IFN- γ και IL-2) που εκκρίνουν τα Th1 λεμφοκύτταρα. Τα Th1 λεμφοκύτταρα εκκρίνουν κυτοκίνες που έχουν δυσμενή επίδραση στην πορεία της κύησης. Για παράδειγμα ο TNF- α , που εκκρίνουν, πιστεύεται ότι επιδρά στα μακροφάγα και τα οδηγεί πρώτον στην έκκριση MMP, οι οποίες εξασθενούν τη μεμβράνη του πλακούντα, και δεύτερον στην έκκριση PGE₂, η οποία προκαλεί σύσπαση της μήτρας (Lin et al 2003). Επίσης ο TNF- α προάγει την απόπτωση των ενδοθηλιακών κυττάρων, τη διαρροή από τα αγγεία του ενδοθηλίου, το οξειδωτικό στρες, την ενεργοποίηση του καταρράκτη του συμπληρώματος, την αγγειοσύσπαση / απέκκριση αγγειοσυσταλτικών παραγόντων (vasoconstrictors), τη μικροθρόμβωση και τα αυξημένα επίπεδα θρομβοξάνης. Όλα τα παραπάνω παρατηρούνται στην προεκλαμψία (Kumar et al 2014). Επίσης αυξημένα επίπεδα IFN- γ μπορούν να οδηγήσουν (σε συνέργεια με τον TNF- α και την IL-1) σε απόπτωση των τροφοβλαστών (Kumar et al 2014) καθώς και σε αύξηση της διαφοροποίησης των Th0 λεμφοκυττάρων προς Th1 και μείωση της διαφοροποίησης τους σε Th2 λεμφοκύτταρα (Okada and Murakami 1998). Ο TNF- α και η IFN- γ έχουν προταθεί να χρησιμοποιηθούν σαν δείκτες για την πρώιμη διάγνωση της προεκλαμψίας (Kumar et al 2013).

Σε άλλη μία μελέτη σε πειραματόζωα, η μόλυνση με *P. gingivalis* οδήγησε στο φθαρτό του πλακούντα (decidua) σε μείωση των CD56^{bright} dNK και των CD56⁺ dNK (κύτταρα φυσικοί φονιάδες στο φθαρτό του πλακούντα) με ταυτόχρονη αύξηση των CD16⁺. Τα CD56^{bright} dNK πιστεύεται ότι παίζουν

σημαντικό ρόλο στην εμφύτευση, στη μετανάστευση της τροφοβλάστης (trophoblast migration) και στην αναδιαμόρφωση των σπειροειδών αρτηριών (Reyes et al 2017). Ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι οι έγκυες με προεκλαμψία παρουσιάζουν μειωμένα επίπεδα CD56^{bright} dNK και CD56⁺ dNK (χαμηλότερη αναλογία CD56^{bright}/NKp46⁺ καθώς και CD56⁺/NKp46⁺). Μάλιστα τα χαμηλά επίπεδα CD56⁺/NKp46⁺ παρατηρήθηκαν 3-4 μήνες πριν την εκδήλωση της προεκλαμψίας και διατηρήθηκαν ως τον τοκετό (Fukui et al 2012).

Ο *P. gingivalis* μπορεί να αλλάξει την αναλογία Th17/Treg λεμφοκυττάρων. Ο *P. gingivalis* αυξάνει τον αριθμό των Th17 λεμφοκυττάρων και μειώνει τον αριθμό των Treg λεμφοκυττάρων τόσο στους περιοδοντικούς ιστούς, όσο και στο πλάσμα. Η αναλογία Th17/Treg λεμφοκυττάρων είναι σημαντική για να δεχθεί το ανοσοποιητικό σύστημα της μητέρας το έμβρυο που τα μισά του γονίδια προέρχονται από το DNA του πατέρα και επομένως παρουσιάζει αντιγόνα ξένα για το ανοσοποιητικό σύστημα της μητέρας (Reyes et al 2017).

Επίσης ο *P. gingivalis* προάγει την απόπτωση των ανθρώπινων HTR8 κυττάρων από την εξωλαχνωτή τροφοβλάστη (extravillous trophoblast derived HTR8 cells), τα οποία εκκρίνουν IFN- γ και IL-8 σαν απάντηση της έκθεσής τους στο βακτήριο (Ren et al 2016). Τα κύτταρα αυτά χρησιμοποιούνται σε in vitro μελέτες και προέρχονται από ανθρώπινα κύτταρα της εξωλαχνωτής τροφοβλάστης, τα οποία αθανατοποιήθηκαν με την εισαγωγή του πλασμιδίου pSV3neo. Τα κύτταρα HTR8 διατηρούν το φαινότυπο των κυττάρων από τα οποία προέρχονται και έχουν χρησιμοποιηθεί για τη διερεύνηση του μηχανισμού επίδρασης των περιοδοντοπαθογόνων μικροβίων και ιδιαίτερα του *P. gingivalis* στα κύτταρα της τροφοβλάστης. Τα προγονικά τους κύτταρα, κύτταρα της εξωλαχνωτής τροφοβλάστης (extravillous trophoblast cells), έχουν πολύ σημαντικό ρόλο στην αναδιαμόρφωση των σπειροειδών αρτηριών καθώς προάγουν την απόπτωση του αρτηριακού ενδοθηλίου και των λείων μυϊκών κυττάρων των αγγείων (vascular smooth muscle cells -VSMC) (Reyes et al 2017).

Ο *P. gingivalis* ταυτόχρονα με την τροποποίηση της άμυνας του οργανισμού με την επίδρασή του στις αναλογίες των T λεμφοκυττάρων και στην αλληλεπίδραση μεταξύ toll-like receptors (TLR) και τους υποδοχείς του συμπληρώματος, τροποποιεί το μικροβίωμα του πλακούντα, προάγοντας με

αυτό τη δυσβίωση μεταξύ της μικροβιακής χλωρίδας και του ξενιστή (Reyes et al 2017, Olsen et al 2017).

Στην εργασία των Hirano και συνεργατών το 2012 ενώ δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των κλινικών παραμέτρων της περιοδοντίτιδας και της πρόκλησης προεκλαμψίας, βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ του περιοδοντοπαθογόνου βακτηρίου *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* και της πρόκλησης προεκλαμψίας σε έναν πληθυσμό αποτελούμενο από εγκύους ιαπωνικής καταγωγής. Πάλι σε εργασία ιαπωνικής προέλευσης το 2011 οι Li και συνεργάτες αναφέρουν ότι οι λιποπολυσακχαρίτες (LPS) του *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* προκαλούν απόπτωση (μιτοχονδριακά εξαρτώμενη) των ανθρώπινων πλακουντικών τροφοβλαστών *in vitro*.

Στην βιβλιογραφία έχει αναφερθεί μείωση της επίπτωσης της προεκλαμψίας μετά από θεραπεία με σπιραμυκίνη (Todros et al 2005). Σε μια προοπτική μελέτη, των Todros και συνεργατών το 2005, σε δείγμα 417 εγκύων, η λήψη σπιραμυκίνης (εξαιτίας θετικού ελέγχου για τοξόπλασμα *gondii*) οδήγησε σε μειωμένη επίπτωση προεκλαμψίας. 0,5% επίπτωση προεκλαμψίας στην ομάδα των εγκύων που έλαβαν σπιραμυκίνη έναντι 5,2% της ομάδας ελέγχου (odds ratio =0.092 95% confidence interval 0.021, 0.399; $P < 0.001$). Από την άλλη μεριά η λοίμωξη με τοξόπλασμα *gondii* σύμφωνα με τη βιβλιογραφία δεν αυξάνει την επίπτωση προεκλαμψίας (Alvarado-Esquivel et al 2014). Όμως η σπιραμυκίνη έχει δράση έναντι των περιοδοντοπαθογόνων μικροβίων και έχει προταθεί από κάποιους ερευνητές σαν εναλλακτική λύση έναντι των συνήθως χρησιμοποιούμενων αντιβιοτικών της αμοξικιλίνης και της μετρονιδαζόλης τα οποία συνταγογραφούνται σε ορισμένες περιπτώσεις θεραπείας περιοδοντίτιδος στις οποίες υπάρχει ένδειξη (Chiappe et al 2011, Rams TE et al 2011). Πιθανώς λοιπόν η επίδραση της σπιραμυκίνης στην εμφάνιση της προεκλαμψίας, αν επιβεβαιωθεί και από άλλες μελέτες να οφείλεται στη δράση της έναντι των περιοδοντοπαθογόνων βακτηρίων.

Οι λιποπολυσακχαρίτες του περιοδοντοπαθογόνου *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* προάγουν την απόπτωση ανθρώπινων πλακουντικών τροφοβλαστικών κυττάρων. Επίσης σε μελέτες σε πειραματόζωα η έκθεση σε λιποπολυσακχαρίτες του *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* οδήγησε σε μειωμένο βάρος του εμβρύου και του

πλακούντα. Με χρώση TUNEL δείχθηκε ότι οι λιποπολυσακχαρίτες προάγουν την κυτταρική απόπτωση τόσο στη βασική στιβάδα (basal zone), η οποία είναι υπεύθυνη για την παραγωγή των πλακουντικών ορμονών όσο και στη ζώνη του λαβυρίνθου, η οποία είναι υπεύθυνη για την εμβρυομητρική επικοινωνία. Επομένως το αποτέλεσμα μπορεί να είναι μειωμένη ικανότητα του πλακούντα για παραγωγή ορμονών και ανταλλαγή θρεπτικών στοιχείων. Οι παθήσεις που συνδέονται με δυσλειτουργία του πλακούντα είναι το IUGR και η προεκλαμψία (Li 2011).

Διασπορά στο πλάσμα κυτοκινών που εκκρίνονται από το περιοδόντιο ως αποτέλεσμα της φλεγμονής και πρόκληση προεκλαμψίας

Ο δεύτερος μηχανισμός πιθανής σύνδεσης της περιοδοντίτιδας με την προεκλαμψία αφορά την διασπορά στο πλάσμα μεσολαβητών φλεγμονής και κυτοκινών που εκκρίνονται από το περιοδόντιο ως αποτέλεσμα της φλεγμονής. Οι μεσολαβητές φλεγμονής και οι κυτοκίνες διαμέσου της αιματικής κυκλοφορίας φθάνουν πρώτον στην εμβρυοπλακουντική μονάδα και ενισχύουν την εκεί συγκέντρωση φλεγμονωδών παραγόντων και δευτερευόντως στο ήπαρ όπου διεγείρουν μια συστηματική φλεγμονώδη απάντηση, τα προϊόντα της οποίας πάλι διαμέσου της αιματικής κυκλοφορίας φθάνουν στην εμβρυοπλακουντική μονάδα και αυξάνουν τα τοπικά επίπεδα φλεγμονής δημιουργώντας βλάβες του ενδοθηλίου και προκαλούν προεκλαμψία (Madianos et al 2013, Canakci et al 2007, Canakci et al 2004).

Αρκετές μελέτες έχουν βρει αυξημένα επίπεδα κυτοκινών στην προεκλαμψία, όπως PGE₂, TNF- α , IL-1, IL-6 και CRP. Μελέτες του πρώτου τριμήνου αναφέρουν αύξηση της IL-1 β στην προεκλαμψία. Μελέτες που αφορούν το δεύτερο τρίμηνο αναφέρουν αύξηση της IL-6 και μείωση της IL-1 β . Μελέτες που αφορούν το τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης αναφέρουν αυξημένα επίπεδα TNF- α , IL-8, IL-1 β και IFN- γ (Taylor 2016).

Οι Kumar και συνεργάτες το 2014 σε μια προοπτική μελέτη που εξέτασε τα επίπεδα των κυτοκινών IL-4, IL-10, TNF- α και IFN- γ στο πλάσμα κατά το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης σε έγκυες πάσχουσες από περιοδοντίτιδα σε σχέση με την εμφάνιση προεκλαμψίας αναφέρουν πρώτον ότι τα επίπεδα στο πλάσμα των TNF- α και IL-4 ήταν στατιστικά σημαντικά ψηλότερα στις

πάσχουσες από περιοδοντίτιδα έγκυες σε σχέση με τις έγκυες με υγιή ούλα και δεύτερον ότι τα επίπεδα TNF-α στο πλάσμα κατά το δεύτερο τρίμηνο των εγκύων που έπασχαν από περιοδοντίτιδα και εμφάνισαν στη συνέχεια προεκλαμψία ήταν χαμηλότερα από των εγκύων που έπασχαν από περιοδοντίτιδα και δεν εμφάνισαν στη συνέχεια προεκλαμψία. Αντίθετα δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στα επίπεδα των κυτοκινών των εγκύων με ουλίτιδα στην προεκλαμψία και στην φυσιολογική εγκυμοσύνη. Τα χαμηλότερα επίπεδα TNF-α εμφάνισαν οι έγκυες με περιοδοντική υγεία (απουσία ουλίτιδας και περιοδοντίτιδας) και μετέπειτα εμφάνιση προεκλαμψίας (1.96 ± 1.39 pg/ml) , υψηλότερα επίπεδα οι έγκυες με περιοδοντική νόσο και μετέπειτα εμφάνιση προεκλαμψίας (3.72 ± 1.33 pg/ml) και τα υψηλότερα οι έγκυες με περιοδοντική νόσο που δεν εμφάνισαν προεκλαμψία (4.20 ± 2.15 pg/ml) (Kumar et al 2014). Επίσης υπάρχουν μελέτες που σχετίζουν τα επίπεδα της CRP στο πλάσμα με την εμφάνιση προεκλαμψίας (Qiu et al 2004, Teran et al 2001) και μελέτες που σχετίζουν τα επίπεδα του TNF-α στο πλάσμα με τη σοβαρότητα της προεκλαμψίας (Giorgi et al 2016).

Αλλαγές στην ανοσιακή απάντηση κατά τη διάρκεια της κύησης υπάρχουν και στη φυσιολογική εγκυμοσύνη. Στη φυσιολογική κύηση παρατηρείται μια καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος κατά το δεύτερο τρίμηνο, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα IFN-γ και IL-10 (οι οποίες έχουν αντιφλεγμονώδη δράση). Η καταστολή αυτή αντιστρέφεται στο τρίτο τρίμηνο.

Στους περιοδοντικούς ασθενείς υπάρχει επίσης μια αύξηση των προφλεγμονοδών κυτοκινών και των μεσολαβητών φλεγμονής. Οι παράγοντες αυτοί, αποτέλεσμα της φλεγμονής των περιοδοντικών ιστών, μπορούν είτε να διαχυθούν στο ουλικό υγρό είτε να εισέλθουν στην κυκλοφορία (Madianos et al 2013). Αυξημένα επίπεδα IL-6 και CRP έχουν βρεθεί στο πλάσμα ασθενών με περιοδοντίτιδα (Moutsoroulos and Madianos 2006). Επίσης τα επίπεδα στο πλάσμα των IL-1β και TNF-α έχουν βρεθεί να αυξάνονται σε ασθενείς με περιοδοντίτιδα αλλά και τα επίπεδα στο πλάσμα των TNF-α και PGE₂ βρέθηκαν αυξημένα σε λεχώνες που έπασχαν από περιοδοντίτιδα (da Silva et al 2017). Οι Canakci και συνεργάτες το 2007 ανέφεραν αυξημένα επίπεδα IL-1β, TNF-α και PGE₂ στο ουλικό υγρό εγκύων

με προεκλαμψία σε σχέση με το ουλικό υγρό εγκύων με φυσιολογική πίεση.

Όμως τα δεδομένα στη βιβλιογραφία σχετικά με την ικανότητα της περιοδοντίδας να αυξήσει τα συστηματικά επίπεδα φλεγμονής και τα επίπεδα των κυτοκινών στο πλάσμα σε στατιστικά σημαντικό βαθμό δεν είναι συνεπή. Οι Charaigo και συνεργάτες σε μια μελέτη ασθενών μαρτύρων του 2013 ενώ βρήκαν συσχέτιση μεταξύ περιοδοντίδας και προεκλαμψίας δεν βρήκαν στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα για τη σχέση της περιοδοντικής νόσου με τα επίπεδα των κυτοκινών. Τα στοιχεία που αφορούν συσχέτιση περιοδοντίδας και CRP να δείχνουν μεγαλύτερη στατιστική σημαντικότητα και συνέπεια στη βιβλιογραφία (da Silva et al 2017, Yamazaki et al 2005). Τα δεδομένα στη βιβλιογραφία είναι λιγοστά και στην πλειοψηφία τους αρνητικά όσον αφορά τη συσχέτιση μεταξύ των επιπλοκών της κύησης και των επιπέδων των παραπάνω μεσολαβητών φλεγμονής στο ουλικό υγρό και στο πλάσμα (Madianos et al 2013).

Τα αυξημένα επίπεδα προφλεγμονοδών κυτοκινών στο πλάσμα (IL-1, IL-6, TNF- α) και τα κυκλοφορούντα στο πλάσμα μικρόβια διεγείρουν το ήπαρ για την παραγωγή ινωδογόνου και CRP, αυξάνοντας περισσότερο τα συστηματικά επίπεδα φλεγμονής. Τα αυξημένα επίπεδα CRP στο πλάσμα έχουν σχετιστεί με επιπλοκές της κύησης, όπως ο διαβήτης της κύησης και η προεκλαμψία (Madianos 2013). Η CRP είναι δείκτης συστηματικής φλεγμονής και έχει σχετιστεί στη βιβλιογραφία μεταξύ άλλων με το κάπνισμα, την παχυσαρκία, τα υψηλά επίπεδα τριγλυκεριδίων και την περιοδοντική νόσο (Bansal et al 2014). Οι Salberz και συνεργάτες έδειξαν ότι οι ασθενείς με γενικευμένη περιοδοντίδα ταχείας εξέλιξης είχαν στατιστικά σημαντικά επίπεδα CRP σε σχέση με την εντοπισμένη περιοδοντίδα ταχείας εξέλιξης και τα άτομα της ομάδας ελέγχου που δεν έπασχαν από περιοδοντίδα. Τα επίπεδα της CRP στην παραπάνω μελέτη βρέθηκαν 3.72mg/l , 2.57mg/l και 1.54mg/l αντίστοιχα. Τα παραπάνω στοιχεία ενισχύουν την εύλογη εκτίμηση ότι όσο μεγαλύτερη είναι η επιφάνεια που φλεγμαίνει λόγω της περιοδοντικής νόσου, τόσο περισσότερο επηρεάζονται τα συστηματικά επίπεδα φλεγμονής, γεγονός που ενισχύει και την πιθανότητα της αιτιολογικής συσχέτισης (Salzberg et al 2006).

Τα παραπάνω δεδομένα οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η περιοδοντίδα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας συμβάλλοντας στην αύξηση

των συστηματικών επιπέδων φλεγμονής, γεγονός που συμβάλλει στην αύξηση των επιπέδων CRP στην κυκλοφορία και τελικά οδηγούν στη αύξηση των επιπέδων φλεγμονής στην εμβρυοπλακουντική μονάδα και στην εμφάνιση προεκλαμψίας. Ενώ η συσχέτιση της περιοδοντίτιδας με αύξηση των επιπέδων CRP στο πλάσμα είναι ισχυρότερη από ό,τι των κυτοκινών που προαναφέρθηκαν, χρειάζονται περισσότερα στοιχεία στη βιβλιογραφία για να τεκμηριωθεί ο προαναφερθείς μηχανισμός. Σύμφωνα με τους Kushner και συνεργάτες μικρές αυξήσεις των επιπέδων CRP (3-10mg/l) εμφανίζονται περίπου στο 1/3 του πληθυσμού, δεν σχετίζονται απαραίτητα με φλεγμονώδεις καταστάσεις αλλά μπορεί να καταδεικνύουν κυτταρικό στρες και να προκαλούνται από πολλούς παράγοντες που δεν είναι εύκολο να σταθμιστούν όπως διαιτητικές συνήθειες, διαμονή σε υψηλό υψόμετρο, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, οστεοαρθρίτιδα, βλάβες του στοματικού βλεννογόνου, επιφανειακή θρομβοφλεβίτιδα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, αγκυλοποιητική σπονδυλοαρθρίτιδα, ρευματοειδή αρθρίτιδα, ηλικία, θήλυ φύλο, εθνικότητα, κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες, υπέρταση, καρδιαγγειακή νόσο, σακχαρώδη διαβήτη, παχυσαρκία, ιστορικό σακχαρώδη διαβήτη κύησης, αντισώματα του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού κ.ά. Κάποιοι από τους παράγοντες αυτούς όπως η διαμονή σε υψηλό υψόμετρο, η ηλικία, κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες, η υπέρταση, ο σακχαρώδης διαβήτης και η παχυσαρκία επηρεάζουν τόσο την εμφάνιση προεκλαμψίας όσο και τα επίπεδα της CRP (Kushner et al 2006).

Κοινό γενετικό υπόβαθρο περιοδοντίτιδας και προεκλαμψίας

Επιπρόσθετα από τη βιβλιογραφία φαίνεται ότι οι δύο νόσοι, περιοδοντίτιδα και προεκλαμψία, μοιράζονται ένα κοινό γενετικό υπόβαθρο. Έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία ότι πολυμορφισμοί COX2-1195A, IL1A-889T, IL1B-3953/4T, IL6-174G, IL10-592C, IL10-819C, IL10-1082G, και του υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR) ApaI A και VDR TaqI T αυξάνουν την πιθανότητα για εκδήλωση περιοδοντικής νόσου, ενώ ο πολυμορφισμός IL1RN+2018C φαίνεται να μην έχει επίδραση ή να την μειώνει. Τέλος για τους πολυμορφισμούς της COX2-765 τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα

(Nikolopoulos et al 2008,Deng et al 2013,Ma et al 2015,Pirim Gorgun et al 2016, Komatsu et al 2008,Nibali et al 2013,Song et al 2013,Gabriela et al 2014,Albuquerque et al 2012, Zhong et al 2012,Cullinan et al 2008,Ho et al 2008,Jiang et al 2014,Deng et al 2011). Η συσχέτιση της περιοδοντίτιδας με πολυμορφισμούς των γονιδίων που κωδικοποιούν την IL-1, τόσο την IL-1α όσο και την IL-1β, είναι ισχυρότερη με την επιθετικότερη μορφή της νόσου, την χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης (Xie et al 2009, Nikolopoulos et al 2008, Boukourt et al 2015).

Όσον αφορά την προεκλαμψία οι πολυμορφισμοί IL1A-889C (Ghasemi et al 2015), IL10-819C (Sowmya and Ramaiah et al 2014,Sowmya and Sri Manjari et al 2014) και IL1RN+2018C (Li et al 2014) φαίνεται στη βιβλιογραφία να αυξάνουν τον κίνδυνο για εμφάνιση προεκλαμψίας ενώ οι πολυμορφισμοί IL1B-3953/4T (Tavakkol Afshari et al 2016) και IL6-174G (Xie et al 2011) να μην επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας. Για τον πολυμορφισμό IL6-174C αναφέρεται αύξηση του κινδύνου για εμφάνιση πρώιμης προεκλαμψίας (Sowmya et al 2015). Για τα γονίδια IL10-592, IL10-1082 και COX2-765 τα στοιχεία είναι συγκεχυμένα, ενώ για τους πολυμορφισμούς του υποδοχέα της βιταμίνης D vdr, δεν υπάρχουν στοιχεία παρότι τα επίπεδα της βιταμίνης D φαίνεται να επηρεάζουν την εμφάνιση προεκλαμψίας (Aghajafari et al 2013). Για το γονίδιο IL10-592 οι Sowmya και συνεργάτες το 2014 βρήκαν ότι ο πολυμορφισμός IL10-592A αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας ενώ οι Song και Zhong το 2015 βρήκαν ότι ο πολυμορφισμός IL-10592C αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση πρώιμης προεκλαμψίας. Επίσης για τον πολυμορφισμό COX2-765C οι Salazar και συνεργάτες το 2010 αναφέρουν ότι αυξάνει τον κίνδυνο αποτυχίας στην εμφύτευση ενώ οι Gurdol και συνεργάτες το 2012 αναφέρουν ότι ο πολυμορφισμός COX2-765C όπως και ο πολυμορφισμός COX-2-1195G μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας και οι Ren και συνεργάτες το 2015 ότι ο πολυμορφισμός COX2-765C δεν έχει επίδραση στον κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας ενώ ο πολυμορφισμός COX2 -1195A μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας. Τέλος για τον πολυμορφισμό TNFα-308A τα δεδομένα είναι συγκεχυμένα με τη μετα-ανάλυση των Xie και συνεργατών το 2011 να μη βρίσκει συσχέτιση ανάμεσα στους γενετικούς πολυμορφισμούς του TNFα και της εμφάνισης προεκλαμψίας, αλλά σημαντικό αριθμό μελετών

να συμφωνεί ότι ο πολυμορφισμός TNFα-308A αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας (Chen et al 2006, Vural et al 2010, Zubor et al 2014, Xie et al 2011, Tavakkol Afshari et al 2016).

	ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΤΙΔΑ	ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ
IL1A-889T(IL1A-889C)	↑ (↓)	↓ (↑)
IL1B-3953/4T	↑	X
IL6-174G(IL6-174C)	↑ ^{a,c} / X ^c	↑ ^e / X
IL10-592C(IL-10-592A)	↑ (↓)	↑(↓)/↓(↑)
IL10-819C	↑	↑
IL10-1082G(IL10-1082A)	↑(↓)/↓(↑)	X/↓(↑)
VDR ApaI A	↑	Δεν υπάρχουν στοιχεία
VDR TaqI T	↑	Δεν υπάρχουν στοιχεία
IL1RN+2018C	X / ↓	Δεν υπάρχουν στοιχεία
IL1RN rs315952C	X	↑
COX2-765C	X / ↓ / ↑	↓ / X
COX2-1195A	↑	↓
TNFα-308A	↑ ^a	X / ↑

↑: αυξάνει τον κίνδυνο, ↓: μειώνει τον κίνδυνο, X: δεν υπάρχει συσχέτιση

a: χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης, c: χρόνια περιοδοντίτιδα βραδείας εξέλιξης, e: early onset preeclampsia

Όμως μικρόβια υπάρχουν στον πλακούντα και σε εγκυμοσύνες χωρίς επιπλοκές της κύησης (Blanc et al 2015, Aagaard et al 2014). Επίσης, σύμφωνα με την εργασία των Rustveld et al του 2007, δεν είναι ακόμα ξεκάθαρο αν η φλεγμονή που εμφανίζεται στην προεκλαμψία προϋπήρχε αυτής και συμμετέχει στον παθογενετικό μηχανισμό ή είναι συνέπεια αυτής και εμφανίζεται ταυτόχρονα με την εκδήλωσή της (Rustveld et al 2007). Ίσως αυτό που οδηγεί στη εμφάνιση προεκλαμψίας να είναι μια διαταραχή της ομοιόστασης μεταξύ του ανοσοποιητικού συστήματος και του μικροβιώματος (Blanc et al 2014). Ίσως στην εμφάνιση της προεκλαμψίας να παίζουν ρόλο τα τοπικά αυξημένα επίπεδα φλεγμονής, που είναι αποτέλεσμα της αυξημένης συστηματικής φλεγμονής ή της εγκαθίδρυσης μικροβιακών πληθυσμών στον

πλακούντα. Σε αυτή την περίπτωση η μεταβολή της ανοσιακής απάντησης με επικράτηση των Th1 λεμφοκυττάρων έναντι των Th2 λεμφοκυττάρων είναι αποτέλεσμα της αύξησης των τοπικών επιπέδων φλεγμονής και της απάντησης στην λοίμωξη από gram αρνητικά βακτήρια, καθώς η υπερίσχυση των Th2 λεμφοκυττάρων δεν ευνοεί τον έλεγχο της λοίμωξης (Gaggen et al 2008) . Σάκχαρο και παχυσαρκία αυξάνουν επίσης την αναλογία Th1/Th2 λεμφοκυττάρων (Seck et al 2018). Η επικράτηση των Th1 λεμφοκυττάρων έχει συσχετιστεί με την πτωχή πλακουντοποίηση και την προεκλαμψία (Saito and Sakai 2003). Πρόσφατα στον παθογενετικό μηχανισμό τόσο της περιοδοντίτιδας (Gaffen and Hajishengallis 2008) όσο και της προεκλαμψίας (Faas and de Vos 2017) έχουν προστεθεί τα Th17 λεμφοκύτταρα. Ο *Porphyromonas gingivalis* μπορεί να διεγείρει την απέκκριση της IL-17 από τα T λεμφοκύτταρα in vitro (Gaffen and Hajishengallis 2008) και να αυξήσει την αναλογία Th17/Treg λεμφοκυττάρων (Reyes et al 2017).

Συμπερασματικά η προεκλαμψία ίσως προκαλείται από την αλληλεπίδραση μικροβιακών, περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων. Στους μικροβιακούς παράγοντες ανήκει το μικροβίωμα των σπειροειδών αρτηριών και του πλακούντα με τη συμμετοχή των μικροβίων που μεταφέρονται αιματογενώς από τη στοματική κοιλότητα. Στους περιβαλλοντικούς-τοπικούς παράγοντες ανήκουν αυτοί που αυξάνουν τις απαιτήσεις σε αιμάτωση και αφορούν τόσο το σύστημα πλακούντα-εμβρύου όσο και τη μητέρα, όπως ο αυξημένος όγκος του πλακούντα, η αυξημένη μάζα του πλακούντα (πχ σε δίδυμη κύηση), η μητροπλακουντική ανεπάρκεια (uteroplacental insufficiency), η παχυσαρκία, η ηλικία της μητέρας, η υπέρταση και η βλάβη του ενδοθηλίου. Στους γενετικούς παράγοντες ανήκει το γονιδίωμα της μητέρας που δημιουργεί προδιάθεση για υπέρμετρη φλεγμονώδη απάντηση, όπως πολυμορφισμοί των γονιδίων των IL1A , IL-1RN, IL-10 και COX-2 και το γονιδίωμα του πατέρα και του εμβρύου και επηρεάζουν την συμβατότητα των εμβρυϊκών αντιγόνων με το ανοσοποιητικό σύστημα της μητέρας.

Προσπαθώντας να ενώσουμε όλα τα μέχρι σήμερα στοιχεία της βιβλιογραφίας για την πιθανή σύνδεση της περιοδοντίτιδας με την προεκλαμψία μπορούμε να καταλήξουμε στην παρακάτω σειρά γεγονότων. Μικρόβια από τη στοματική κοιλότητα μεταφέρονται αιματογενώς και

αποικίζουν την περιοχή του πλακούντα και των σπειροειδών αρτηριών ευρισκόμενα σε λανθάνουσα κατάσταση ή σε μικρές ποσότητες και σε αρμονία με το ανοσοποιητικό σύστημα της γυναίκας. Στις γυναίκες με προεκλαμψία το μικροβίωμα αυτό έρχεται σε κατάσταση δυσβίωσης με τον ξενιστή-έγκυο. Το αίτιο της δυσβίωσης μπορεί να είναι οι ορμονικές αλλαγές (αύξηση οιστρογόνων και προγεστερόνης), οι οποίες όπως έχουν τη δυνατότητα να τροποποιούν το μικροβίωμα της ουλοδοντικής σχισμής, είναι λογικό να υποτεθεί ότι, είναι σε θέση να τροποποιήσουν και τη σύνθεση του μικροβιώματος των σπειροειδών αρτηριών και του πλακούντα. Η επικράτηση της Th2 ανοσίας δεν ευνοεί τον έλεγχο της λοίμωξης. Ταυτόχρονα η αυξημένη διαπερατότητα των αγγείων της στοματικής κοιλότητας (ουλίτιδα της κύησης) προσθέτει νέα μικρόβια, τα οποία είναι πιθανώς ικανά να διαταράξουν την ομοιόσταση του μικροβιώματος με τον ξενιστή. Το αποτέλεσμα των παραπάνω είναι η αύξηση των επιπέδων φλεγμονής και επικράτηση των Th1 λεμφοκυττάρων έναντι των Th2 λεμφοκυττάρων, η οποία οδηγεί τελικά σε πτωχή αναδιαμόρφωση των σπειροειδών αρτηριών και επιφανειακή εμφύτευση της τροφοβλάστης. Το αν μια κύηση θα οδηγηθεί σε προεκλαμψία εξαρτάται από το μέγεθος της φλεγμονώδους απάντησης και επομένως (όπως και στην περιοδοντίτιδα) κυρίως από τη γονιδιακή προδιάθεση και δευτερευόντως από τη σύνθεση της μικροβιακής χλωρίδας.

Συμπερασματικά, για να εμφανίσει μια γυναίκα προεκλαμψία, χρειάζεται τη γονιδιακή προδιάθεση αλλά και τα κατάλληλα μικρόβια, τα οποία η περιοδοντίτιδα της τα παρέχει σε ικανό αριθμό. Όπως αντίστοιχα, για να εμφανίσει κάποιος περιοδοντίτιδα, χρειάζεται και τα μικρόβια αλλά και τη γονιδιακή προδιάθεση. Παρεμπιπτόντως κάποιοι από τους πολυμορφισμούς γονιδίων που αυξάνουν τον κίνδυνο για περιοδοντίτιδα και προεκλαμψία είναι κοινοί. Επομένως, θα μπορούσαμε να πούμε ότι ίσως η περιοδοντίτιδα και η προεκλαμψία να είναι η ίδια νόσος σε διαφορετική περιοχή του οργανισμού, είναι δηλαδή η φλεγμονώδης υπεραντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος στην μικροβιακή προσβολή, μια διαταραχή της ομοιόστασης του ανοσοποιητικού συστήματος και της μικροβιακής χλωρίδας σε έδαφος γενετικής προδιάθεσης. Στη στοματική κοιλότητα το αποτέλεσμα της δυσβίωσης είναι η απώλεια οστού, ενώ στο σύμπλοκο μήτρα-πλακούντα κατά

την κύηση είναι η αποτυχία της αναδιαμόρφωσης των σπείροειδών αρτηριών και της εμφύτευσης της τροφοβλάστης, τα οποία οδηγούν σε προεκλαμψία.

Σημαντικό ρόλο στην παθογένεση της προεκλαμψίας πρέπει να διαδραματίζουν και οι φυσιολογικές αλλαγές στην ανοσιακή απάντηση που επισυμβαίνουν κατά την κύηση. Η καταστολή του ανοσοποιητικού συστήματος και τα αυξημένα επίπεδα προγεστερόνης κατά το δεύτερο τρίμηνο ευνοούν τον πολλαπλασιασμό των μικροβίων και τη διασπορά τους (Urban et al 2006). Επειδή ο πλακούντας λαμβάνει περισσότερο από το 10% του όγκου του αίματος της μήτρας είναι πιθανό να φιλτράρει (και κατακρατεί-*filters out*) τα μικρόβια που βρίσκονται στην κυκλοφορία όπως ο σπλήνας (Fischer et al 2019). Ενώ στο τρίτο τρίμηνο ενώ τα επίπεδα της προγεστερόνης είναι υψηλά (η συγκέντρωση προγεστερόνης αυξάνει καθόλη τη διάρκεια της κύησης και μπορεί να φθάσει 175-636 mol/l στα μέσα του τρίτου τριμήνου (Shah et al 2017), κατάσταση η οποία ευνοεί την ανάπτυξη συγκεκριμένων μικροβίων όπως έχει δειχθεί σε *in vitro* μελέτες και την διασπορά τους λόγω της αυξημένης διαπερατότητας των αγγείων), τα επίπεδα των IL-10 και IFN- γ μειώνονται με αποτέλεσμα η ανοσιακή απάντηση να αυξάνει (Shah et al 2017). Η σύνθεση του μικροβιώματος του πλακούντα φαίνεται ότι δεν παραμένει σταθερή καθόλη τη διάρκεια της κύησης (Fischer et al 2019). Η συνδυασμένη επίδραση πρώτον των αντιγόνων που υπάρχουν στην κύηση λόγω του γενετικού υλικού που προέρχεται από τον πατέρα και της μικροβιακής ανάπτυξης, δεύτερον της αύξησης της ανοσιακής απάντησης κατά το τρίτο τρίμηνο και τρίτον της κακής αναδιαμόρφωσης των σπείροειδών αρτηριών, πιθανώς να οδηγεί στην εμφάνιση της προεκλαμψίας σε άτομα που έχουν τη γενετική προδιάθεση.

Η θεωρητική αυτή πρόταση της συνδυασμένης επίδρασης του μικροβιακού φορτίου προερχόμενου από τη στοματική κοιλότητα και της φλεγμονώδους υπεραντίδρασης με γονιδιακή καταβολή στην πρόκληση της προεκλαμψίας μπορεί να εξηγήσει πολλά σημεία της αιτιοπαθογένειας της νόσου καθώς και θολά σημεία της βιβλιογραφίας.

ο Πρώτον στη βιβλιογραφία δεν φαίνεται η θεραπεία της περιοδοντίτιδας κατά την εγκυμοσύνη να μειώνει τον κίνδυνο προεκλαμψίας. Ο λόγος για αυτό θα μπορούσε να είναι ότι τα περιοδοντοπαθογόνα μικρόβια έχουν αποικίσει τον πλακούντα και τις σπείροειδείς αρτηρίες πριν γίνει η

- περιοδοντική θεραπεία, στην αρχή της εγκυμοσύνης . Επίσης η ίδια η περιοδοντική θεραπεία δημιουργεί μικροβιαμία και επομένως πιθανώς νέο αποικισμό από περιοδοντοπαθογόνα μικρόβια. Σημαντικότερη επίδραση θα είχε η πρόληψη ή κατά το δυνατόν άμεση διάγνωση και θεραπεία της.
- ο Εξηγεί την ετερογένεια των αποτελεσμάτων στη βιβλιογραφία, καθώς η περιοδοντίτιδα και συγκεκριμένα οι περιοδοντικοί θύλακοι αποτελούν το ρεζερβουάρ των μικροβιακών αποικιών από όπου ξεκινούν τα μικρόβια για να αποικίσουν απομακρυσμένες περιοχές, αλλά δεν αποτελεί η ίδια το αίτιο. Το αίτιο είναι τα βακτήρια. Μικροβιαμία, αλλά σε μικρότερο βαθμό, επίσης προκαλεί η ουλίτιδα αλλά και καθημερινές δραστηριότητες όπως η μάσηση και το βούρτσισμα. Επομένως από τα άτομα που είναι στην ομάδα ελέγχου όλα έχουν εκτεθεί σε κάποιο βαθμό σε μικροβιαμία και είναι άγνωστο πόσα έχουν βακτήρια σε λανθάνουσα κατάσταση, δυνητικώς παθογόνα χλωρίδα και σε τι έκταση ή αν έχουν γονιδιακή προδιάθεση. Επίσης υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που υπεισέρχονται όπως το στοιχείο του χρόνου. Δηλαδή όσο περισσότερο καιρό είχε η έγκυος την περιοδοντίτιδα αθεράπευτη τόσο μεγαλύτερο κίνδυνο μπορεί να έχει για εμφάνιση προεκλαμψίας. Επίσης μια έγκυος που έχει θεραπεύσει την περιοδοντίτιδα στη στοματική της κοιλότητα θα έπρεπε να είναι στοιχείο αποκλεισμού ενώ στις περισσότερες μελέτες δεν λαμβάνεται υπόψη το ιστορικό της περιοδοντικής νόσου. Καθότι το γεγονός ότι έχει θετικό ιστορικό για περιοδοντίτιδα σημαίνει ότι έχει ήδη εκτεθεί στον κίνδυνο χρόνιας μικροβιαμίας.
 - ο Εξηγεί τη σχέση του καπνίσματος με την προεκλαμψία. Σε άλλες μελέτες αναφέρεται ότι το κάπνισμα αυξάνει το κίνδυνο για προεκλαμψία και σε άλλες ότι τον μειώνει. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί με την διπλή δράση που έχει το κάπνισμα στον προτεινόμενο μηχανισμό. Από τη μία το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο για ανάπτυξη και εξέλιξη περιοδοντίτιδας από την άλλη προκαλεί αγγειοσύσπαση και μείωση της αιμορραγίας στην ανίχνευση στην στοματική κοιλότητα με αποτέλεσμα πιθανώς να μειώνει τα επεισόδια μικροβιαμίας. Επίσης το κάπνισμα καταστέλλει την Th1 εξαρτώμενη ανοσιακή απάντηση απέναντι στις gram αρνητικές λοιμώξεις επιδρώντας στην οδό MyD88/IRAK και ως συνέπεια μειώνοντας την έκφραση της TLR4 (Knobloch et al 2011).

- ο Εξηγεί το χρόνο εμφάνισης της προεκλαμψίας. Η μειωμένη ανοσιακή απάντηση, τα αυξημένα επίπεδα προγεστερόνης, τα αυξημένα επίπεδα IL-10 και IFN- γ ευνοούν την ανάπτυξη και διασπορά των μικροβίων. Επίσης η ουλίτιδα (και περιοδοντίτιδα ακόμα περισσότερο) κύησης ενισχύει το μικροβίωμα του πλακούντα από το δεύτερο τρίμηνο και μετά. Στο τρίτο τρίμηνο, ενώ τα επίπεδα προγεστερόνης παραμένουν υψηλά και τα βακτήρια έχουν πιθανώς πολλαπλασιαστεί και δημιουργήσει ένα δυσβιωτικό μικροβίωμα που ευνοεί την ανάπτυξη φλεγμονής, η ανοσιακή απάντηση αυξάνει με μείωση των επιπέδων IL-10 και IFN- γ . Το αποτέλεσμα είναι μια οξεία ανοσιακή/φλεγμονώδης αντίδραση κατά το τρίτο τρίμηνο. Επίσης η συμμετοχή του μικροβιακού παράγοντα πιθανώς να εξηγεί και τις περιπτώσεις εμφάνισης προεκλαμψίας μετά την κύηση.
- ο Εξηγεί την επίδραση της ηλικίας στην εμφάνιση της προεκλαμψίας. Η περιοδοντίτιδα αν μείνει αθεράπευτη επιδεινώνεται με την πάροδο του χρόνου. Μεγαλύτερα άτομα έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα για εμφάνιση περιοδοντίτιδας, αλλά και για προχωρημένη νόσο. Φαίνεται ότι τόσο στην περιοδοντίτιδα όσο και στην προεκλαμψία ο κίνδυνος εμφάνισης της νόσου αυξάνεται στις ηλικίες άνω των 35 ετών. Επίσης, άτομα μικρά σε ηλικία με σημαντική γενετική προδιάθεση για υπεραντιδραστικό φαινότυπο και πιθανώς περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης είναι πιθανό να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο από πολύ μικρή ηλικία, εξηγώντας την παρατηρούμενη αύξηση του κινδύνου σε μικρές ηλικίες. Σε αυτή την περίπτωση, η αύξηση του κινδύνου στις μικρές ηλικίες δεν είναι πραγματική, αλλά είναι πλασματική και θα οφείλεται στην πολύ ισχυρή επίδραση που θα έχει ο υπεραντιδραστικός φαινότυπος και η περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης στην εμφάνιση προεκλαμψίας. Το συντριπτικό ποσοστό των ατόμων αυτών θα εμφανίζει προεκλαμψία στην πρώτη κύηση, σε αντίθεση με τις υπόλοιπες εγκύους που για να εμφανιστεί περιοδοντίτιδα και να αποικιστεί η περιοχή του πλακούντα με κατάλληλα βακτήρια μπορεί υποθετικά πάντα να χρειάζεται περισσότερος χρόνος. Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει στην εμφάνιση μια μικρής κορυφής στην επίπτωση της προεκλαμψίας στις μικρές ηλικίες, αλλά θα πρέπει η μεγαλύτερη κορυφή να είναι στις μεγαλύτερες ηλικίες, καθώς και τα άτομα με περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης αποτελούν μικρό τμήμα του πληθυσμού.

- ο Εξηγεί την επίδραση της σπυραμυκίνης στην επίπτωση της προεκλαμψίας.

ΠΡΩΩΡΑ ΚΑΙ ΛΙΠΟΒΑΡΗ ΝΕΟΓΝΑ

ΠΡΩΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ

Η γέννηση πρόωρου νεογνού αποτελεί το βασικότερο αίτιο νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας και αφορά περίπου μία στις δέκα εγκύους (Silk et al 2008, Agueda et al 2008). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας υπολόγισε τις πρόωρες γεννήσεις σε 12.9 εκατομμύρια ετησίως για το διάστημα μεταξύ 1997 και 2007, γεγονός που αντιστοιχεί σε επίπτωση της πρόωρης γέννησης σε 9.6% παγκοσμίως (Tettamanti et al 2017). Το ποσοστό αυτό ποικίλλει από χώρα σε χώρα και στην Ευρώπη κυμαίνεται από 5 έως 9% ενώ στις ΗΠΑ από 12 έως 13%. Παρά τις επιστημονικές προσπάθειες η επίπτωση της γέννησης πρόωρου νεογνού αυξάνει στις ανεπτυγμένες χώρες. Για παράδειγμα στις ΗΠΑ από το 1981 έως το 2005 υπήρξε αύξηση άνω του 3% (από 9.5% το 1981 σε 12.7% το 2005). Η γέννηση πρόωρου νεογνού αφορά το 75% της περιγεννητικής θνητότητας και άνω του 50% της μακροχρόνιας νοσηρότητας. Τα περισσότερα πρόωρα νεογνά σήμερα επιζούν, αλλά οι μακροχρόνιες επιπτώσεις για την υγεία μπορεί να είναι σοβαρές. Ως πρόωρα νεογνά αναφέρονται τα νεογνά που έχουν γεννηθεί πριν την 37η εβδομάδα της κύησης (Goldenberg RL et al 2008). Γέννηση νεογνού πριν την 24η εβδομάδα της κύησης δεν είναι συμβατή με τη ζωή. Θεωρείται όμως ως μια ακραία μορφή πρόωρης γέννησης. Αντίθετα πρόωρες κυήσεις μικρότερες των 12 εβδομάδων θεωρούνται ότι είναι συνήθως διαφορετικής αιτιολογίας και ταξινομούνται αυτοτελώς (Moore et al 2004).

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Με κριτήριο το αίτιο της πρόωρης γέννησης τα πρόωρα νεογνά διακρίνονται σε πρόωρα από αυθόρμητο τοκετό με άθικτες μεμβράνες (40-45%), σε πρόωρα από πρόωμη πρόωρη ρήξη μεμβρανών (25-30%) και σε πρόωρα από πρόκληση τοκετού ή γέννα με καισαρική τομή για μητρικούς ή εμβρυϊκούς λόγους (ιατρογενής πρόκληση πρόωρου τοκετού) (30-35%).

Επίσης, με κριτήριο τη διάρκεια της κύησης τα πρόωρα νεογνά διακρίνονται σε εξαιρετικά πρόωρα (διάρκεια τοκετού μικρότερη των 28 εβδομάδων-5% των πρόωρων τοκετών), σε πολύ πρόωρα (διάρκεια τοκετού 28-31 εβδομάδες-15% των πρόωρων τοκετών), σε μετρίως πρόωρα (διάρκεια τοκετού 32-33 εβδομάδες- 20% των πρόωρων τοκετών) και σε όψιμα πρόωρα (διάρκεια τοκετού 34-36 εβδομάδες- 60-70% των πρόωρων τοκετών) (Goldenberg RL et al 2008). Ο αυθόρμητος τοκετός με άθικτες μεμβράνες ευθύνεται για περίπου το ένα τρίτο των πρόωρων γεννήσεων και 70-80% των νεογνικών θανάτων μεταξύ των νεογνών χωρίς γενετικές ανωμαλίες.

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Παράγοντες κινδύνου μεταξύ άλλων αποτελούν η πρόωρη ρήξη των μεμβρανών, η ανεπάρκεια του τραχήλου της μήτρας (cervical incompetence), το πολυυδράμνιο, διαταραχές σχετιζόμενες με το έμβρυο και τη μήτρα (fetal and uterine anomalies), λοιμώξεις, κοινωνικοί παράγοντες, το άγχος, το κάπνισμα, η χειρωνακτική εργασία (heavy work) και η φυλή (Haram et al 2003). Μέρος της αύξησης των πρόωρων γεννήσεων που προαναφέρθηκε οφείλεται στην αύξηση των πολλαπλών κυήσεων εξαιτίας της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, στον αυξημένο αριθμό μονήρων εμβρύων (singleton) μετά από in-vitro γονιμοποίηση (in vitro fertilization) και στον αυξημένο αριθμό των ενδεικνυόμενων πρόωρων τοκετών, όπως σε περιπτώσεις προεκλαμψίας, εκλαμψίας και ενδομητρικής υπολειπόμενης ανάπτυξης. Στις ΗΠΑ η αύξηση των πρόωρων νεογνών οφείλεται στις αυξημένες ενδεικνυόμενες πρόωρες γεννήσεις, ενώ αντίθετα υπάρχει μείωση στις αυθόρμητες πρόωρες γεννήσεις, ιδιαίτερα στις γυναίκες αφρικανικής καταγωγής (Goldenberg RL et al 2008).

ΛΙΠΟΒΑΡΗ ΝΕΟΓΝΑ

Η γέννηση λιποβαρούς νεογνού αποτελεί την δεύτερη αιτία περιγεννητικού θανάτου μετά την πρόωρη γέννηση. Ως λιποβαρές ορίζεται το νεογνό, το οποίο κατά τη γέννηση ζυγίζει 2500 γραμμάρια ή λιγότερο. Η μέτρηση αυτή αφορά το βάρος κατά την πρώτη ώρα μετά τη γέννηση, πριν την αναμενόμενη μετέπειτα απώλεια βάρους.

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Με κριτήριο τη διάρκεια της κύησης διακρίνουμε τρεις κατηγορίες λιποβαρών νεογνών. Τα πρόωρα λιποβαρή νεογνά, τα οποία γεννιούνται μετά από κύηση μικρότερη των 37 πλήρων εβδομάδων ή 259 ημερών. Τα τελειόμηνα λιποβαρή νεογνά (term LBW), τα οποία γεννιούνται μετά από κύηση διάρκειας μεταξύ 37 και 42 πλήρων εβδομάδων ή μεταξύ 259 και 293 ημερών. Τέλος τα μετατελειόμηνα λιποβαρή νεογνά (postterm LBW), τα οποία γεννιούνται μετά από κύηση διάρκειας μεγαλύτερης των 42 εβδομάδων ή 294 ημερών. Επίσης, τα λιποβαρή νεογνά κατηγοριοποιούνται βάσει του βάρους τους σε λιποβαρή νεογνά πολύ χαμηλού βάρους (very low birth weight), όταν έχουν βάρος μεταξύ 1000 και 1499 γραμμαρίων και εξαιρετικά/ακραία χαμηλού βάρους (extremely low birth weight) όταν έχουν βάρος μεταξύ 500 και 999 γραμμαρίων (Valero de Bernabe et al 2004).

Τα τελειόμηνα νεογνά που ζυγίζουν μεταξύ 1500 και 2500 γραμμαρίων έχουν 5-30 φορές μεγαλύτερη επίπτωση περιγεννητικής θνησιμότητας σε σχέση με τα νεογνά με βάρος μεταξύ του 10^{ου} και του 50^{ου} ποσοστού / κλάσματος (percentile), ενώ τα νεογνά που γεννιούνται λίγο πριν γίνουν τελειόμηνα (almost at term) και έχουν βάρος μικρότερο των 1500 γραμμαρίων έχουν 70-100 φορές μεγαλύτερη επίπτωση περιγεννητικής θνησιμότητας. Η επίπτωση των λιποβαρών γεννήσεων ποικίλλει από 25% στην Ινδία ως 5-6% στις Σκανδιναβικές χώρες (Valero de Bernabe et al 2004).

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να διακρίνουμε τα λιποβαρή νεογνά από τα νεογνά που είναι μικρά για την ηλικία κύησης (small-for-gestational-age/SGA) και τα νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης (intra-uterine growth restriction/IUGR). Τα νεογνά που είναι μικρά για την ηλικία κύησης είναι τα

νεογνά των οποίων το βάρος στον τοκετό είναι μικρότερο από το κατώτερο όριο του διαστήματος εμπιστοσύνης της φυσιολογικής καμπύλης του βάρους προς τις εβδομάδες κύησης. Τα έμβρυα αυτά είναι μικρότερα από το 90% των εμβρύων στην ίδια ηλικία κύησης. Τα νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης είναι τα νεογνά που για οποιονδήποτε λόγο έχουν κατά τη διάρκεια της κύησης καθυστέρηση της ανάπτυξης, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε γέννηση λιποβαρούς νεογνού. Τα λιποβαρή νεογνά δεν ταυτίζονται πάντα με τα νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης. Υπάρχουν νεογνά απολύτως υγιή και αρτιμελή (perfectly formed) τα οποία γεννιούνται με βάρος μικρότερο κατά 10% (10th percentile) του μέσου όρου για την ηλικία γέννησής τους, ενώ άλλα με μεγαλύτερο βάρος δείχνουν σημάδια καθυστέρησης ανάπτυξης εφόσον προέρχονται από ένα ενδομήτριο περιβάλλον που εμποδίζει την ανάπτυξή τους. Οι συνέπειες της γέννησης λιποβαρούς νεογνού ή νεογνού με καθυστερημένη ενδομήτρια ανάπτυξη μπορεί να είναι σημαντικές και να επηρεάσουν το άτομο στα μετέπειτα χρόνια της ζωής του. Έχει αναφερθεί ότι νεογνά με ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης έχουν στα 5 έτη κατά μέσο όρο 3.3 βαθμούς χαμηλότερο δείκτη IQ από ότι τα νεογνά με φυσιολογική ανάπτυξη. Ακόμα μεγαλύτερη φαίνεται να είναι η επίδραση εφόσον η ενδομήτρια καθυστέρηση συνοδεύεται και από πρόωρη γέννηση με τα παιδιά αυτά να έχουν κατά μέσο όρο 6.7 βαθμούς χαμηλότερο δείκτη IQ από τα συνομήλικά τους που γεννήθηκαν φυσιολογικά. Επίσης αναφέρεται ότι νεογνά με καθυστέρηση ανάπτυξης και ειδικά αυτά που είχαν μεγάλους πλακούντες, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης υπέρτασης στη μετέπειτα ζωή τους. Η γέννηση λιποβαρούς νεογνού συνήθως σχετίζεται με καταστάσεις που επηρεάζουν την πλακουντική αιματική κυκλοφορία εξαιτίας αλλαγών στην ανταλλαγή θρεπτικών στοιχείων μεταξύ της μητέρας, του πλακούντα και του εμβρύου που οδηγούν σε κακή θρέψη του εμβρύου (Valero de Bernabe et al 2004).

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Παράγοντες κινδύνου για τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού είναι:

- Γενετικοί παράγοντες. Υπολογίζεται ότι το 40% των γεννήσεων λιποβα-

ρών νεογνών οφείλονται σε κληρονομικούς παράγοντες. Γονείς που γεννήθηκαν λιποβαρείς έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα να αποκτήσουν λιποβαρή νεογνά. Επίσης μικρόσωμες μητέρες με βάρος μικρότερο των 45 κιλών είναι πιθανότερο να γεννήσουν μικρά νεογνά. Τα τελειόμηνα αγόρια γεννιούνται κατά μέσο όρο 150 με 200 γραμμάρια βαρύτερα από τα τελειόμηνα κορίτσια, γεγονός που μπορεί να οφείλεται σε συγκεκριμένους χρωμοσωμικούς παράγοντες που αφορούν το Υ χρωμόσωμα. Τέλος χρωμοσωμικές ανωμαλίες όπως οι τρισωμία 21 και η τρισωμία 18 έχουν σαν αποτέλεσμα την ανάσχεση της ανάπτυξης του εμβρύου.

- Ηλικία της μητέρας. Μητέρες μικρότερες των 18 και μεγαλύτερες των 35 ετών έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αποκτήσουν λιποβαρή νεογνά.
- Εθνικότητα/φυλή. Οι γυναίκες αφρικανικής καταγωγής έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αποκτήσουν λιποβαρή νεογνά.
- Οικογενειακή κατάσταση. Οι ανύπαντρες μητέρες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αποκτήσουν λιποβαρή νεογνά.
- Μορφωτικό επίπεδο. Το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο της μητέρας αυξάνει τον κίνδυνο για γέννηση λιποβαρούς νεογνού.
- Κοινωνικοοικονομικό επίπεδο. Το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο αυξάνει τον κίνδυνο για γέννηση λιποβαρούς νεογνού.
- Χρόνια υπέρταση
- Νεφρική νόσος
- Διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης. Τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης της μητέρας, τα οποία μπορεί να οφείλονται τόσο σε ιδιοπαθή όσο και σε ιατρογενή αίτια, κατά την προσπάθεια αντιμετώπισης του διαβήτη της κύησης, μπορεί να οδηγήσουν σε καθυστέρηση της ανάπτυξης και γέννηση λιποβαρούς νεογνού.
- Χρόνια καρδιοαναπνευστική νόσος και άλλες νόσοι που προκαλούν υποξαιμία.
- Ανωμαλίες του ουρογεννητικού συστήματος
- Αυτοάνοσες νόσοι
- Θρομβοφιλία
- Μαιευτικό ιστορικό. Το πρωτότοκο παιδί έχει μικρότερο βάρος από το δεύτερο και το τρίτο και συνεπώς μεγαλύτερο κίνδυνο να γεννηθεί

λιποβαρές. Από το τέταρτο παιδί ο κίνδυνος γέννησης λιποβαρούς νεογνού αυξάνει πάλι. Επίσης το ιστορικό αποβολών αυξάνει τον κίνδυνο γέννησης λιποβαρούς νεογνού

- Υπέρταση κύησης
- Διαβήτης κύησης
- Η αύξηση του βάρους της εγκύου κατά την εγκυμοσύνη. Για να μπορεί να παρέχει στο έμβρυο τα απαιτούμενα θρεπτικά συστατικά για την ανάπτυξή του μια μητέρα με φυσιολογικό βάρος θα πρέπει να πάρει βάρος κατά την εγκυμοσύνη από 12 ως 16 κιλά.
- Υποθρεψία
- Μικρός χρόνος μεταξύ των διαδοχικών κυήσεων.
- Πολύδυμη κύηση
- Πλακουντικοί παράγοντες όπως πλακουντικά έμφρακτα, αιμαγγιώματα αγγειακές ανωμαλίες που μειώνουν την αιματική ροή.
- Κολπική αιμορραγία
- Αυξημένα επίπεδα α-εμβρυοπρωτεΐνης (α-fetoprotein)
- Αναιμία
- Προγενετική φροντίδα (prenatal care). Η τακτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της κύησης από το μαιευτήρα-γυναικολόγο φαίνεται να μειώνει την επίπτωση της γέννησης λιποβαρούς νεογνού ανεξάρτητα από τους πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες.
- Στρες
- Κάπνισμα. Το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της κύησης οδηγεί σε βάρος γέννησης του νεογνού κατά μέσο όρο 200 γραμμάρια χαμηλότερο σε σχέση με τα νεογνά μη καπνιστριών, με το εύρος (range) του βάρους να είναι 150-250 γραμμάρια χαμηλότερο σε σχέση με τα νεογνά μη καπνιστριών.
- Κατανάλωση αλκοόλ. Η κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να οδηγήσει σε τρεις επιπλοκές, οι οποίες εμφανίζονται μαζί ως σύνδρομο χαρακτηριστικό προσώπείο (abnormal facies) , αλλαγές στο κεντρικό νευρικό σύστημα και IUGR. Η εμφάνιση του συνδρόμου εξαρτάται από την ποσότητα και τη συχνότητα της κατανάλωσης αλκοόλ με τις μελέτες να καταδεικνύουν ότι το 10% των νεογνών εγκύων που πίνουν 10-60

γραμμάρια αιθανόλης την ημέρα θα εμφανίσουν το σύνδρομο, με μεγαλύτερο κίνδυνο να διατρέχουν τα νεογνά που οι μητέρες τους καταναλώνουν αλκοόλ κατά το πρώτο τρίμηνο. Η ταυτόχρονη κατανάλωση αλκοόλ και καπνού κατά την εγκυμοσύνη αυξάνει ακόμα περισσότερο τον κίνδυνο εμφάνισης λιποβαρούς νεογνού.

- Κατανάλωση καφεΐνης
- Χρήση ναρκωτικών ουσιών
- Έκθεση σε τοξικές ουσίες
- Μόλυνση του περιβάλλοντος
- Λοιμώξεις. Πολλοί μικροοργανισμοί μπορούν να διασχίσουν τον πλακούντα και να προκαλέσουν λοίμωξη του εμβρύου. Αν η λοίμωξη γίνει σε στάδιο σημαντικό για την ανάπτυξη του εμβρύου μπορεί να προκληθεί IUGR. Όσο νωρίτερα επισυμβεί η λοίμωξη τόσο σοβαρότερες είναι οι συνέπειες. Πολλά μικρόβια και ιοί έχουν ενοχοποιηθεί για ανάρθρωση της ανάπτυξης του εμβρύου μεταξύ των οποίων λοιμώξεις από τοξόπλασμα, ρουμπέλα, κυτταρομεγαλοϊό, έρπη, χλαμύδια, β-αιμολυτικό στρεπτόκοκκο, ουρεόπλασμα, μυκόπλασμα, τριχομονάδα, HIV, *Neisseria gonorrhoeae*, ωχρά σπειροχαίτη και σταφυλόκοκο. Έχει επίσης αναφερθεί ότι η έγκαιρη θεραπεία των παραπάνω λοιμώξεων μειώνει την επίπτωση της γέννησης λιποβαρούς νεογνού. Τέλος έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία ότι η λοίμωξη από περιοδοντοπαθογόνα μικρόβια αυξάνει τον κίνδυνο για γέννηση λιποβαρούς νεογνού με τις μελέτες να αναφέρουν ότι ίσως έως 18.2% των γεννήσεων λιποβαρών νεογνών να οφείλονται στις συνέπειες της λοίμωξης από περιοδοντοπαθογόνα μικρόβια (Valero de Bernabe et al 2004).

ΜΙΚΡΟΒΙΩΜΑ ΚΑΙ ΓΕΝΝΗΣΗ ΠΡΟΩΡΟΥ Η ΛΙΠΟΒΑΡΟΥΣ ΝΕΟΓΝΟΥ

Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, σήμερα πιστεύεται ότι ο ανθρώπινος οργανισμός πιθανώς να αποικίζεται από μικρόβια σε περιοχές που παλαιότερα θεωρούνταν στείρες μικροβίων, όπως ο πλακούντας, καθώς και ότι πιθανώς μικρόβια να σχετίζονται με ασθένειες που θεωρούνταν άγνωστης ή αυτοάνοσης αιτιολογίας (Kell et al 2015). Η συγκέντρωση ερευνητικών δεδομένων προς αυτή την κατεύθυνση δημιούργησε την ανάγκη ανάλυσης του ανθρώπινου μικροβιώματος, που είναι συμβατό με την υγεία για διάφορα σημεία του ανθρώπινου σώματος (Human Microbiome Project).

Η βιβλιογραφία αναφέρει, ότι τα νεογνά αναπτύσσουν πολύπλοκες μικροβιακές κοινότητες στο έντερο μέσα στην πρώτη εβδομάδα της ζωής τους. Η σύνθεση της μικροβιακής χλωρίδας φαίνεται να διαφέρει, ανάλογα με τη διάρκεια της κύησης. Στα τελειόμηνα νεογνά, στην πρώτη εβδομάδα της ζωής τους το έντερο αποικίζεται κυρίως από Actinobacteria, Proteobacteria και Bacteroides, ενώ τα βακτήρια του γένους Firmicutes, συμπεριλαμβανομένου του *Lactobacillus* spp., το οποίο κυριαρχεί στη μικροβιακή χλωρίδα του κόλπου, είναι σπανιότερα. Αντίθετα στα λιποβαρή νεογνά με βάρος μικρότερο των 1200 γραμμαρίων η μικροβιακή χλωρίδα του εντέρου αποτελείται κυρίως από τα γένη (phyla) Firmicutes και Tenericutes, ενώ βακτήρια του γένους Actinobacteria είναι σπανιότερα. Ο τρόπος και ο χρόνος αποικισμού των νεογνών από τα βακτήρια είναι ακόμα άγνωστος. Πιστεύεται όμως ότι πιθανότατα αυτό να συμβαίνει στον πλακούντα. Δεν είναι ξεκάθαρο αν η δυσβιωτική μικροβιακή χλωρίδα προκαλεί τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού ή αν η γέννηση λιποβαρούς νεογνού και η τροποποιημένη μικροβιακή χλωρίδα είναι αμφότερες αποτελέσματα της γέννησης πρόωρου νεογνού. Με άλλα λόγια η δυσβιωτική μικροβιακή χλωρίδα του πλακούντα μπορεί να προκαλεί τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού ή προωρότητα που οδηγεί σε λιποβαρές νεογνό, είτε εναλλακτικά η μικρότερη διάρκεια κύησης, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, μπορεί να οδηγεί σε λιποβαρές νεογνό και σε διαφορετική μικροβιακή χλωρίδα (Forsgren et al 2016, Aagard et al 2014).

Σε μια μελέτη του 2013 βρέθηκαν ενδοκυττάρια (intracellular) Gram θετικά και αρνητικά μικρόβια στον βασικό φθαυτό του πλακούντα (basal plate), ο οποίος αποτελεί την περιοχή του πλακούντα που σχετίζεται με την εμβρυομητρική επικοινωνία (maternal-fetal interface). Η παρουσία μικροβίων ανιχνεύθηκε περίπου στο ένα τρίτο των συνολικών δειγμάτων πλακούντα, με μεγαλύτερη επίπτωση στα δείγματα που προέρχονταν από πρόωρες κυήσεις μικρότερες των 28 εβδομάδων και ανεξαρτήτως του αν υπήρχαν σημεία ή συμπτώματα χοριοαμνιονίτιδας (chorioamnionitis) (Stout et al 2013). Λοίμωξη ή και μη ελεγχόμενη φλεγμονώδης απάντηση μέσα στη μήτρα μπορεί να συμβάλλει σε πρόωρη ρήξη των μεμβρανών και σύσπαση της μήτρας με αποτέλεσμα γέννηση πρόωρου νεογνού (Halasz και Szekeres-Bartho 2013). Αυτό προκαλείται από διαταραχή της αποδόμησης της εξωκυττάριας μήτρας από τις MMPs, εξαιτίας των αυξημένων επιπέδων προφλεγμονωδών κυτοκινών, όπως ο TNF-α και η IL-1β (Sykes et al 2012, Cockle et al 2007).

Οι MMPs παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόκληση πρόωρου τοκετού. Η αύξηση της συγκέντρωσης MMPs στο άμνιο και στο χόριο παρατηρείται πέντε με έξι ημέρες πριν από τον τοκετό. Πιστεύεται ότι υπάρχει κάποιος μηχανισμός που οδηγεί στην συσσώρευση ανενεργών MMPs τις τελευταίες ημέρες προ του τοκετού και στη συνέχεια ένας δεύτερος που ενεργοποιεί τις MMPs. Ο μηχανισμός ενεργοποίησης των MMPs είναι άγνωστος. Στην εγκυμοσύνη εμπλέκονται οι MMP-2, MMP-8, MMP-9 και MMP-13. Η MMP-2 εκκρίνεται στο άμνιο καθόλη τη διάρκεια της κύησης και αυξάνει η συγκέντρωσή της κατά τον τοκετό. Η MMP-9 έχει συσχετιστεί με την αποδόμηση της μεμβράνης και έχει προταθεί για δείκτης της έναρξης του τοκετού. Οι MMP-8 και MMP-13 εκκρίνονται κατά τον τοκετό. Οι IL-1β και TNF-α σε μια *in vitro* μελέτη φάνηκε να αυξάνουν την απέκκριση του προενζύμου MMP-9 από το αμνιοχόριο (amniochorion) με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Δεν υπήρξε όμως ενεργοποίηση της MMP-9. Οι λιποσακχαρίτες οδηγούν στην απέκκριση IL-1β, η οποία με τη σειρά της οδηγεί στην αύξηση της απέκκρισης MMP-9. Σε μια άλλη μελέτη η έγχυση ζώντων μικροβίων στο χοριοφθατό (choriodecidua), οδήγησε στην αύξηση των TNF-α και IL-1β στο αμνιακό υγρό με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Ως αποτέλεσμα υπήρξε αύξηση της συγκέντρωσης MMP-2 και MMP-9 και κατά συνέπεια αρχή της αποδόμησης της εξωκυττάριας μήτρας στο αμνιοχόριο. Απευθείας έγχυση IL-1β στο

αμνιακό υγρό, είχε ως αποτέλεσμα την εντός ωρών αύξηση της απέκκρισης του προενζύμου της MMP-9 με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Παρότι 50% των πειραματόζων που τους χορηγήθηκαν μικρόβια στο χοριοφθαρτό κατέληξαν με εγκυμοσύνες με αυθόρμητο πρόωρο τοκετό, κανένα από τα πειραματόζωα δεν ανέπτυξε πρόωμη πρόωρη ρήξη υμένων (Vadillo-Ortega and Estrada-Gutiérrez 2005).

Σημαντική είναι και η συμβολή γονιδιακών πολυμορφισμών στην επίδραση του μικροβιακού παράγοντα στη γέννηση πρόωρου νεογνού. Οι πολυμορφισμοί TNF α -308A και IL1 β +3953C φαίνεται σε *in vitro* μελέτες να οδηγούν σε μεγαλύτερη απέκκριση TNF α (διπλάσια) και IL-1 β (τριπλάσια) από τις μεμβράνες όταν αυτές έρθουν σε επαφή με λιπιοσακχαρίτες (LPS). Το αποτέλεσμα ήταν αυξημένες απεκκρίσεις MMP-9 και MMP-2 από τις μεμβράνες (Vadillo-Ortega and Estrada-Gutiérrez 2005).

Παρά τις ενδείξεις για συμμετοχή του μικροβιακού παράγοντα στη γέννηση πρόωρου νεογνού, στη βιβλιογραφία η χορήγηση αντιβίωσης (clindamycin, cefixime ή nitrofurantoin) για την αντιμετώπιση της λοιμώξεως της ουρογεννητικής οδού δεν φαίνεται να μειώνει την επίπτωση της γέννησης πρόωρου νεογνού. Δεν είναι γνωστό αν αποτυχία των αντιβιοτικών στην πρόληψη της πρόωρης κύησης οφείλεται στη δημιουργία μικροβιακού βιοφίλμ που προσδίδει ανθεκτικότητα έναντι των αντιβιοτικών ή σε άλλους άγνωστους παράγοντες (McClure and Goldenberg 2019, Thinkhamrop et al 2015, Subramaniam et al 2012). Σε μια συστηματική ανασκόπηση του 2015, οι Thinkhamrop και συνεργάτες, αναλύοντας οκτώ τυχαιοποιημένες μελέτες, ενώ δεν βρήκαν μείωση του κινδύνου πρόωρης ρήξης υμένων (αναφέρουν χαμηλής αξιοπιστίας δεδομένα) ή πρόωρης γέννας (αναφέρουν υψηλής αξιοπιστίας δεδομένα) μετά από χορήγηση αντιβίωσης, αναφέρουν όμως μείωση πρόωρης ρήξης υμένων σε τελειόμηνες κυήσεις και μείωση των πρόωρων κυήσεων στις υποομάδα των εγκύων με ιστορικό πρόωρης γέννησης, οι οποίες είχαν κατά την παρούσα κύηση βακτηριακή κολπίτιδα (Thinkhamrop et al 2015).

ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΤΙΔΑ ΚΑΙ ΓΕΝΝΗΣΗ ΠΡΩΩΡΟΥ Η ΛΙΠΟΒΑΡΟΥΣ ΝΕΟΓΝΟΥ

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία υπάρχει ασθενής συσχέτιση μεταξύ της περιοδοντίτιδας και της γέννησης πρόωρου ή λιποβαρούς νεογνού. Σε μία μετα-ανάλυση και συστηματική ανασκόπηση του 2012 των Corbella και συνεργατών στην οποία συμπεριλήφθηκαν 17 μελέτες και 10148 ασθενείς βρέθηκε ότι η περιοδοντίτιδα αυξάνει τον κίνδυνο για πρόωρη γέννηση κατά 78%, για λιποβαρές νεογνό κατά 82% και για πρόωρο ή/και λιποβαρές νεογνό κατά 200%. Παρόμοια είναι και τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης των Vergnes και Sixou του 2007 στην οποία βρέθηκε η περιοδοντίτιδα να αυξάνει τον κίνδυνο γέννησης πρόωρου ή/και λιποβαρούς νεογνού κατά 183%.

Παρά τα παραπάνω δεδομένα η περιοδοντική θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είτε δεν μειώνει καθόλου είτε δεν μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο γέννησης πρόωρου ή λιποβαρούς νεογνού (Iheozor-Ejiofor et al 2017, da Silva et al 2017, Fogacci et al 2011, Polyzos et al 2010). Στη συστηματική ανασκόπηση των Iheozor-Ejiofor και συνεργατών του Cochrane Database of Systematic Reviews 2017 αναφέρεται ότι δεν είναι σαφής η επίδραση της περιοδοντικής θεραπείας στη γέννηση πρόωρου νεογνού και υπάρχουν χαμηλής αξιοπιστίας δεδομένα ότι η περιοδοντική θεραπεία μειώνει την επίπτωση γέννησης λιποβαρούς νεογνού. Στη μετα-ανάλυση του 2017 των da Silva και συνεργατών η περιοδοντική θεραπεία κατά τη διάρκεια της κύησης βελτίωσε τους περιοδοντικούς δείκτες, βελτίωσε τους βιοδείκτες (biomarker) στο ουλικό υγρό και ορισμένους στο πλάσμα, δημιούργησε μια τάση (όχι στατιστική σημαντικότητα) για μείωση των πρόωρων κυήσεων, όμως δεν βελτίωσε τους βιοδείκτες στο αίμα από τον ομφάλιο λώρο και δεν μετέβαλε τον κίνδυνο γέννησης λιποβαρούς νεογνού. Στις μετα-αναλύσεις των Fogacci και συνεργατών και Polyzos και συνεργατών δεν υπήρξε όφελος στο αποτέλεσμα της κύησης από την περιοδοντική θεραπεία.

Το ότι δεν υπάρχουν συνεπή στατιστικά σημαντικά δεδομένα για βελτίωση των αποτελεσμάτων της κύησης από την περιοδοντική θεραπεία που διενεργείται κατά την κύηση δεν αποκλείει την αιτιολογική συσχέτιση των νοσημάτων, αλλά μπορεί να οφείλεται σε πολλούς παράγοντες, όπως

παράγοντες που αφορούν το σχεδιασμό των μελετών ή παράγοντες που αφορούν το μηχανισμό σύνδεσης το νόσων. Παράγοντες που αφορούν το σχεδιασμό των μελετών και μπορεί να επιδρούν στην ετερογένεια των αποτελεσμάτων και στην στατιστική σημαντικότητα και ισχύ των αποτελεσμάτων είναι η επιλογή θεραπευτικού πρωτοκόλλου, η επιλογή του δείγματος (εθνικότητα) και ο ορισμός περιοδοντικής νόσου που επιλέχθηκε. Για το θεραπευτικό πρωτόκολλο που χρησιμοποιήθηκε πρέπει να σημειωθεί ότι σε κάποιες μελέτες συγκρίθηκε η επίδραση της αποτρύγωσης και ριζικής απόξεσης με την πλήρη απουσία θεραπείας κατά την κύηση, σε άλλες η επίδραση της αποτρύγωσης και ριζικής απόξεσης με την αποτρύγωση και στίλβωση και τέλος σε άλλες η επίδραση της αποτρύγωσης και ριζικής απόξεσης σε συνδυασμό με αντιβιοτική θεραπεία σε σχέση με την αποτρύγωση και στίλβωση (Chambrone et al 2011). Επίσης επίδραση μπορεί να έχει και ο μηχανισμός σύνδεσης των νοσημάτων. Πιθανώς ο πλακούντας να έχει ήδη επιμολυνθεί, πριν την περιοδοντική θεραπεία (Vinturache 2016), με τα περιοδοντοπαθογόνα μικρόβια, τα οποία βρίσκονται σε λανθάνουσα κατάσταση και δημιουργούν μια δυσβιωτική μικροβιακή κοινότητα που προκαλεί επιπλοκές στην κύηση σε μετέπειτα χρόνο μετά από ενεργοποίησή τους από κάποιον εξωτερικό παράγοντα, όπως οι ορμονικές αλλαγές που επισυμβαίνουν μετέπειτα στην κύηση.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗΣ

Δύο είναι οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους η περιοδοντική νόσος επιδρά στην κύηση. Ο πρώτος αφορά μεταφορά περιοδοντοπαθογόνων μικροβίων αιματογενώς από τη στοματική κοιλότητα (περιοδόντιο) στον πλακούντα. Ο δεύτερος αφορά μεταφορά αιματογενώς κυτοκινών, οι οποίες παράγονται από τους περιοδοντικούς ιστούς ως αποτέλεσμα της φλεγμονής και καταλήγουν είτε στο ήπαρ όπου οδηγούν σε συστηματική φλεγμονή με έκκριση προϊόντων οξείας φλεγμονής, τα οποία με τη σειρά τους καταλήγουν τελικά στον πλακούντα είτε απευθείας μεταφορά των κυτοκινών που εκκρίνονται από το περιοδόντιο στον πλακούντα. Το αποτέλεσμα είναι η

συσσώρευση φλεγμονωδών παραγόντων στον πλακούντα (Madianos et al 2013).

Μετανάστευση μικροβίων της στοματικής κοιλότητας ή προϊόντων τους (μικροβιακών λιποπολυσακχαριτών, τοξινών) στον πλακούντα και συμβολή του μικροβιακού παράγοντα στην πρόκληση γέννησης πρόωρου ή λιποβαρούς νεογνού

Ένας από τους προτεινόμενους μηχανισμούς για τη σύνδεση της περιοδοντίτιδας με τη γέννηση πρόωρων ή/και λιποβαρών νεογνών περιλαμβάνει τη μετανάστευση περιοδοντοπαθογόνων μικροβίων ή των προϊόντων τους από τη στοματική κοιλότητα (περιοδόντιο) στην εμβρυοπλακουντική μονάδα, όπου προκαλούν μια έκτοπη λοίμωξη και φλεγμονώδη απάντηση, η οποία καταλήγει στην αύξηση των φλεγμονωδών κυτοκινών και τελικά στη γέννηση πρόωρου ή λιποβαρούς νεογνού (Madianos et al 2013). Όπως προαναφέρθηκε, σε μια μελέτη σε πειραματόζωα, η έγχυση ζώντων μικροβίων στο χοριοφθαυτό (choriodecidua), οδήγησε στην αύξηση των TNF-α και IL-1β στο αμνιακό υγρό με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Ως αποτέλεσμα υπήρξε αύξηση της συγκέντρωσης MMP-2 και MMP-9 και κατά συνέπεια αρχή της αποδόμησης της εξωκυττάριας μήτρας στο αμνιοχόριο. Απευθείας έγχυση IL-1β στο αμνιακό υγρό, είχε ως αποτέλεσμα την εντός ωρών αύξηση της απέκκρισης του προενζύμου της MMP-9 με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Παρότι 50% των πειραματόζωων που τους χορηγήθηκαν μικρόβια στο χοριοφθαυτό κατέληξαν με εγκυμοσύνες με αυθόρμητο πρόωρο τοκετό, κανένα από τα πειραματόζωα δεν ανέπτυξε πρόωμη πρόωρη ρήξη υμένων (Vadillo-Ortega and Estrada-Gutiérrez 2005).

Το γεγονός ότι το μικροβίωμα του πλακούντα προσομοιάζει περισσότερο σε αυτό της στοματικής κοιλότητας από τα μικροβιώματα των όμορων ανατομικών περιοχών συνηγορεί στη θεωρία της αιματογενούς διασποράς των περιοδοντοπαθογόνων μικροβίων ενώ μειώνει τις πιθανότητες μεταφοράς περιοδοντοπαθογόνων μικροβίων δια της κολπικής οδού, πχ με τη στοματογεννητική επαφή (Aagaard 20014). Παρότι μεταγενέστερες μελέτες

έδειξαν ποικιλία στη σύνθεση του μικροβιώματος του πλακούντα και όχι απαραίτητα απόλυτη ταύτιση με το μικροβίωμα της οδοντικής μικροβιακής πλάκας, ταυτόχρονα ανέφεραν συσχέτιση μεταξύ επιπλοκών της εγκυμοσύνης και μιας κατάστασης δυσβίωσης του πλακουντικού μικροβιώματος, στην οποία συγκεκριμένα είδη μικροβίων αυξάνονται σε αριθμούς, όπως γένη *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Variovorax* και *Dialister* στην προεκλαμψία και τα γένη *Fusobacterium* στις πρόωρες και λιποβαρείς γεννήσεις (Zheng et al 2015, Amarasekara et al 2015, Doyle et al 2014). Με τα *Porphyromonas*, *Prevotella* και *Fusobacterium* να ανήκουν στα περιοδοντοπαθογόνα μικρόβια. Τα παραπάνω δεδομένα ταυτίζονται με τις νεότερες απόψεις σχετικά με την παθογόνο δράση των περιοδοντοπαθογόνων μικροβίων. Σύμφωνα με τη θεωρία του παθογόνου θεμέλιου λίθου (keystone pathogen) η νόσος δεν είναι αποτέλεσμα της δράσης των μικροβίων που ανευρίσκονται σε μεγαλύτερη ποσότητα, αλλά είναι αποτέλεσμα μιας κατάστασης δυσβίωσης μεταξύ του συνόλου της μικροβιακής πλάκας και του ξενιστή, η οποία προκύπτει ως αποτέλεσμα επίδρασης εξωτερικών παραγόντων και συγκεκριμένων παθογόνων που ονομάζονται παθογόνα θεμέλιοι λίθοι (keystone pathogens), τα οποία αν και σε μικρές ποσότητες είναι δυνατόν να αλλάζουν τις ιδιότητες της μικροβιακής χλωρίδας καθιστώντας την παθογόνο (Hajishengallis and Lamont 2016). Την ικανότητα αυτή τη διατηρούν και σε άλλες ανατομικές περιοχές, όπως φαίνεται στην εργασία των Nakajima και συνεργατών το 2015, η οποία αφορούσε τη πρόκληση δυσβίωσης στο εντερικό μικροβίωμα από το περιοδοντοπαθογόνο βακτήριο *P. gingivalis*. Η θεωρία της αιματογενούς διασποράς περιοδοντοπαθογόνων μικροβίων ενισχύεται και από το γεγονός ότι τα περιοδοντοπαθογόνα μικρόβια *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* και *Tannerella forsythia* αποικίζουν αποκλειστικά το στοματικό βλεννογόνο και δεν υπάρχουν στο βλεννογόνο του κόλπου ή στον εντερικό βλεννογόνο (Zi et al 2015).

Οι Μαδιανός και συνεργάτες το 2001 βρήκαν ότι τα IgG αντισώματα, στο πλάσμα της μητέρας έναντι περιοδοντοπαθογόνων βακτηρίων, σχετίζονται με μείωση των πρόωρων κυήσεων και αύξηση του βάρους των νεογνών. Συμπεραίνοντας ότι τα αντισώματα στο πλάσμα της μητέρας έχουν προστατευτική δράση έναντι της γέννησης πρόωρου ή λιποβαρούς νεογνού.

Επίσης τα IgM αντισώματα του ομφάλιου λώρου έναντι περιοδοντοπαθογόνων βακτηρίων βρέθηκαν να σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση πρόωρου τοκετού. Ίσως από το παραπάνω μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα ότι η έκθεση του εμβρύου στο μικροβιακό παράγοντα (την οποία υπονοεί η ύπαρξη IgM αντισωμάτων στον ομφάλιο λώρο) οδηγεί σε αυξημένη επίπτωση πρόωρου τοκετού (Madianos et al 2013, Madianos et al 2001). Τα στοιχεία αυτά επαληθεύθηκαν από τους Katz και συνεργάτες, οι οποίοι βρήκαν τα επίπεδα των αντισωμάτων έναντι του *Porphyromonas gingivalis* να είναι κατά 30% αυξημένα σε δείγματα πλακούντα από πρόωρη κύηση σε σχέση με δείγματα πλακούντα από τελειόμηνη κύηση (Katz et al 2009). Επίσης οι Han και συνεργάτες το 2010 ανέφεραν την πρώτη τεκμηρίωση θνησιγένειας (stillbirth), η οποία προκλήθηκε από το βακτήριο *Fusobacterium nucleatum* που προερχόταν από τη στοματική κοιλότητα της μητέρας.

Σε μελέτες σε πειραματόζωα, ο υποδόριος εμβολιασμός με ζώντα ή θερμικά αδραντοποιημένα (heat killed) στελέχη του περιοδοντοπαθογόνου βακτηρίου *Porphyromonas gingivalis* οδήγησε σε μείωση του βάρους του νεογνού κατά 24% (Zi et al 2015).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός, ότι τουλάχιστον σε πειράματα σε τρωκτικά, διαφορετικά στελέχη του ίδιου μικροβίου σχετίζονται με διαφορετική επιπλοκή της κύησης. Το στέλεχος A7436 του *Porphyromonas gingivalis* φαίνεται να σχετίζεται με εμβρυική καθυστέρηση ανάπτυξης (fetal growth restriction-FGR) ή/και αυτόματη έκτρωση/ απορρόφηση του εμβρύου (fetal resorption). Επίσης η λοίμωξη, που προκαλεί, φαίνεται να περιορίζεται στη μητρική πλευρά της εμβρυοπλακουντικής μονάδας/ μητρική πλευρά της ενδομητρικής κοιλότητας (intrauterine compartment), προκαλώντας αγγειίτιδα στη μήτρα (uterine vasculitis), ενδομητρίωση και ελαττωματική βαθειά πλακουντοποίηση (defective deep placentation-DDP). Αντίθετα η λοίμωξη των εμβρυικών μεμβρανών (fetal membranes) με λευκοκυτταρική διήθηση στο χοριοάμνιο ή/και στον ομφάλιο λώρο φαίνεται να μην είναι συχνή για το στέλεχος A7436. Ακόμα και η χορήγηση ενδοφλεβίως εξαιρετικά υψηλών δόσεων (10^9 CFU) A7436 προκαλεί μετρίου βαθμού νέκρωση του φθαρού χωρίς σημάδια φλεγμονής στο λαβύρινθο, στο χοριοάμνιο και τον αμνιακό σάκο. Τα παραπάνω, με την επιφύλαξη ότι αποτελούν αποτελέσματα μελετών σε πειραματόζωα, ίσως αποτελούν ένδειξη ότι το στέλεχος A7436 του *Porphyromonas gingivalis*, δεν είναι ικανό, τουλάχιστον

από μόνο του, να προκαλέσει αυθόρμητο πρόωρο τοκετό. Αντίθετα, πιθανώς να μπορεί να συσχετιστεί με αποτυχία εμφύτευσης (implant failure) ή πτωχή πλακουντοποίηση (poor placentation), τα οποία με τη σειρά τους προκαλούν καθ' ἑξιν αποβολές (recurrent miscarriage), εμβρυϊκή καθυστέρηση ανάπτυξης, λιποβαρές νεογνό και προεκλαμψία. Το μικροβιακό στέλεχος *Porphyromonas gingivalis* W83, αντίθετα, είναι πιθανότερο να προκαλέσει, βάσει πάλι μελετών σε πειραματόζωα, αυθόρμητη πρόωρη γέννηση (spontaneous preterm delivery). Η μόλυνση πειραματόζωων με την τοποθέτηση, πριν τη σύλληψη, στον πολφικό θάλαμο νεκρών δοντιών του μικροβιακού στελέχους W83 οδήγησε σε αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα TNF- α , IL-6 και IL-1 β , νέκρωση του φθαρτού (decidua), του χοριακού πετάλου (chorionic plate) και των εμβρυϊκών μεμβρανών με μετρίου βαθμού διήθηση ουδετερόφιλων και μακροφάγων στους ιστούς και τέλος χοριοαμνιονίτιδα που οδηγεί σε αυθόρμητη πρόωρη γέννηση. Τέλος, αν και σπανιότερα, το στέλεχος W83, όπως και το A7436, έχει συνδεθεί με πρόκληση εμβρυϊκής καθυστέρησης ανάπτυξης (fetal growth restriction-FGR) (Reyes et al 2017).

Διασπορά στο πλάσμα κυτοκινών που εκκρίνονται από το περιοδόντιο ως αποτέλεσμα της φλεγμονής και πρόκληση γέννησης πρόωρου ή λιποβαρούς νεογνού

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τα επίπεδα των φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως η IL-1 β , ο TNF- α και η PGE₂ στο αμνιακό υγρό αυξάνονται μέχρι ένα κρίσιμο σημείο μετά το οποίο προκαλούν τησχάση των μεμβρανών του αμνιακού σάκου, σύσπαση της μήτρας, διαστολή του τραχήλου της μήτρας (cervical dilation) και τελικά έναρξη του φυσιολογικού τοκετού (da Silva et al 2017). Αυξημένα επίπεδα IL-1 β , IL-6, TNF- α , PGE₂, φιμπρονεκτίνης και α -εμβρυϊκής πρωτεΐνης στο αμνιακό υγρό έχουν συσχετιστεί με γέννηση πρόωρου νεογνού (Park et al 2018, Madianos et al 2013, Gürsoy et al 2010, Inglis 1997). Σημαντικό ρόλο στον μηχανισμό πρόκλησης πρόωρου τοκετού έχουν και οι MMPs, MMP-2, MMP-8, MMP-9 και MMP-13 (Vadillo-Ortega and Estrada-Gutiérrez 2005).

Λοιμώξεις και φλεγμονές έχουν συσχετιστεί στη βιβλιογραφία με επιπλοκές της κύησης, όπως η γέννηση πρόωρου νεογνού καθώς

επηρεάζουν τα επίπεδα στη συστηματική κυκλοφορία των παραπάνω φλεγμονωδών παραγόντων. Αυξημένα επίπεδα IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α και CRP στο πλάσμα έχουν συσχετιστεί με τη γέννηση πρόωρου ή λιποβαρούς νεογνού (Park et al 2018, Vecchié et al 2018, Madianos et al 2013, Pitiphat et al 2005, Hitti et al 2001, Gücer et al 2001, von Minckwitz et al 2000, Turhan et al 2000, Greig et al 1997). Σε μελέτες σε πειραματόζωα η χορήγηση IL-1β οδήγησε σε πρόωρη κύηση (Mitchell-Lewis et al 2001, Baggia et al 1996).

Στους περιοδοντικούς ασθενείς υπάρχει επίσης μια αύξηση των προφλεγμονωδών κυτοκινών και των μεσολαβητών φλεγμονής. Οι παράγοντες αυτοί, αποτέλεσμα της φλεγμονής των περιοδοντικών ιστών, μπορούν είτε να διαχυθούν στο ουλικό υγρό είτε να εισέλθουν στην κυκλοφορία (Madianos et al 2013). Αυξημένα επίπεδα στο πλάσμα IL-1β, IL-6, TNF-α, CRP, MMP-8 και MMP-9 έχουν βρεθεί σε ασθενείς με περιοδοντίτιδα (Chandy et al 2017, da Silva et al 2017, Kumar et al 2014, Moutsopoulos and Madianos 2006, Marcaccini et al 2009). Τα επίπεδα στο πλάσμα των TNF-α και PGE₂ βρέθηκαν αυξημένα σε λεχώνες που έπασχαν από περιοδοντίτιδα σε σχέση με περιοδοντικά υγιείς γυναίκες, ενώ τα επίπεδα TNF-α, IL-4 και IL-6 στο πλάσμα έχουν βρεθεί αυξημένα σε έγκυες με περιοδοντίτιδα (da Silva et al 2017, Perunovic NDj 2016, Kumar et al 2014). Τα επίπεδα IL-1β, IL-6 και TNF-α στο σάλιο και στο πλάσμα έχουν βρεθεί να αυξάνονται καθώς αυξάνεται η σοβαρότητα της περιοδοντικής νόσου (da Silva et al 2017) και τα επίπεδα στο πλάσμα των MMP-8 και MMP-9 μειώνονται μετά από συντηρητική (μη χειρουργική) περιοδοντική θεραπεία (Marcaccini et al 2005), γεγονός που ενισχύουν τη θεωρία της αιτιολογικής σχέσης της περιοδοντίτιδας με την αύξηση της συστηματικής φλεγμονής. Τα παραπάνω ενισχύονται και από τη συσχέτιση που έχει βρεθεί μεταξύ των επιπέδων του TNF-α στο ουλικό υγρό και των επιπέδων PGE₂ στο πλάσμα (da Silva et al 2017).

Η θεωρία της έμμεσης επίδρασης της περιοδοντίτιδας στη γέννηση πρόωρου ή λιποβαρούς νεογνού περιλαμβάνει τη διάχυση στο πλάσμα των μεσολαβητών φλεγμονής που παράγονται στο περιοδόντιο. Οι μεσολαβητές φλεγμονής, όπως η PGE₂ και ο TNFα, είτε επιδρούν άμεσα στον πλακούντα ανεβάζοντας εκεί τα επίπεδα φλεγμονής είτε φθάνουν πρώτα στο ήπαρ όπου οδηγούν εκεί σε μια φλεγμονώδη απόκριση με την παραγωγή από το ήπαρ

IL-6 και CRP. Οι παράγοντες φλεγμονής που παράγονται από το ήπαρ διαμέσου της αιματικής κυκλοφορίας φθάνουν τελικά στον πλακούντα και αυξάνουν τα τοπικά επίπεδα φλεγμονής (Sanz and Kornman 2013). Όπως αναφέρθηκε η αύξηση των επιπέδων φλεγμονής στη εμβρυοπλακουντική μονάδα μπορεί να οδηγήσει σε πρόωρη κύηση και γέννηση πρόωρου και λιποβαρούς νεογνού. Η IL-1β επιδρά στα επιθηλιακά κύτταρα του αμνίου, αυξάνοντας την έκφραση και τη δραστικότητα της MMP-9. Επίσης, η IL-1β επιδρά στους τροφοβλάστες αυξάνοντας την απέκκριση MMP-9. Ο TNF-α επιδρά στα κύτταρα του χορίου αυξάνοντας την έκφραση της MMP-9 και στους τροφοβλάστες αυξάνοντας την δραστικότητα της MMP-9 και μειώνοντας τη δραστικότητα της MMP-2. Επίσης ο TNF-α επιδρά στα κύτταρα του αμνίου αυξάνοντας την απέκκριση και τη δραστικότητα της MMP-9. Τέλος η IL-6 επιδρά στους τροφοβλάστες αυξάνοντας τη δραστικότητα των MMP-9 και MMP-2 (Vadillo-Ortega and Estrada-Gutiérrez 2005). Επίσης η περιοδοντίτιδα, όπως προαναφέρθηκε, αυξάνει τα επίπεδα MMP-8 και MMP-9 στο πλάσμα (Marcaccini et al 2009).

Από την άλλη μεριά η περιοδοντική θεραπεία κατά τη διάρκεια της κύησης δεν φαίνεται να βελτιώνει τους δείκτες φλεγμονής από το πλάσμα με εξαίρεση τα επίπεδα της CRP και τα επίπεδα MMP-8 και MMP-9, δεν βελτιώνει τους δείκτες φλεγμονής από το αίμα από τον ομφάλιο λώρο και επίσης δεν φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο γέννησης πρόωρου ή λιποβαρούς νεογνού προβλέψιμα καθώς υπάρχουν αντικρουόμενα ερευνητικά αποτελέσματα (da Silva et al 2017, Marcaccini et al 2009). Το γεγονός ότι η περιοδοντική θεραπεία δεν φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο γέννησης πρόωρου ή λιποβαρούς νεογνού ίσως θα πρέπει να κατευθύνει την ερευνητική σκέψη στο ότι είναι πιθανότερο η σύνδεση της περιοδοντίτιδος με τη γέννηση πρόωρου ή λιποβαρούς νεογνού να γίνεται κυρίως μέσω της άμεσης οδού, μέσω δηλαδή της μετανάστευσης περιοδοντοπαθογόνων μικροβίων δια της αιματικής κυκλοφορίας στον πλακούντα, τα οποία έχουν επίσης την ιδιότητα, βάσει μελετών σε πειραματόζωα, να αυξάνουν με την τοπική λοίμωξη που προκαλούν τις συγκεντρώσεις των TNF-α, IL-1β, MMP-2 και MMP-9, ενώ η έμμεση οδός να έχει πιθανώς δευτερεύοντα και συμπληρωματικό ρόλο (Madianos et al 2013)

Κοινό γενετικό υπόβαθρο περιοδοντίτιδας και γέννησης πρόωρου ή λιποβαρούς νεογνού

Η πρόωρη γέννηση και η αυτόματη πρόωρη γέννηση (spontaneous PTL-συσπάσεις της μήτρας που οδηγούν σε αλλαγές στον τράχηλο που ξεκινούν πριν την 37^η εβδομάδα της κύησης) έχουν συσχετιστεί όπως αναφέρθηκε νωρίτερα με λοιμώξεις όπως η βακτηριακή κολπίτιδα και η χοριοαμνιονίτιδα. Η λοίμωξη οδηγεί σε φλεγμονή και αυξημένα επίπεδα TRL4, TNF-α, IL-1 και IL-6 στο αμνιακό υγρό. Τα αυξημένα επίπεδα των παραπάνω προφλεγμονωδών κυτοκινών οδηγούν σε λευκοκυττάρωση, η οποία έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη κυτταρική απόπτωση, πρόωρη ρήξη των μεμβρανών, τραχηλική ωρίμανση (cervical ripening) και τελικά πρόωρο τοκετό (Pandey et al 2017). Οι κυτοκίνες TNF-α, IL-1β και IL-6 ενεργοποιούν την παραγωγή προσταγλανδινών στον αμνιακό σάκο, στο χόριο και στον πλακούντα (decidual tissue) και με αυτό τον τρόπο συμβάλλουν στην έναρξη του τοκετού. Επίσης ο TNF-α επάγει την κυτταρική απόπτωση και σε υψηλά επίπεδα θα μπορούσε να δράσει επιβαρυντικά για τον πλακούντα ενεργοποιώντας τα κύτταρα φυσικοί φονιάδες και τα μακροφάγα, τα οποία με τη σειρά τους αδυνατίζουν τις μεμβράνες. Ακόμα ο TNF-α προάγει την παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών, οι οποίες δρουν στις εμβρυϊκές μεμβράνες κολλαγόνου μειώνοντας την αντοχή τους (tensile strength). Επίσης ο TNF-α μπλοκάρει την έκκριση προγεστερόνης. Με αυτούς τους μηχανισμούς τα αυξημένα επίπεδα TNF-α οδηγούν σε πρόωρο τοκετό (Pandey et al 2017). Σε αυτό το πλαίσιο γονιδιακοί πολυμορφισμοί των γονιδίων που ελέγχουν την παραγωγή των ανωτέρω προφλεγμονωδών κυτοκινών θα μπορούσαν να επηρεάσουν τη διάρκεια της κύησης.

Έρευνες σε διδύμους (familial and twin studies) έχουν καταδείξει ότι η γέννηση πρόωρου νεογνού έχει και γονιδιακή βάση. Επίσης γυναίκες που έχουν ιστορικό γέννησης πρόωρου νεογνού έχουν αυξημένο κίνδυνο γέννησης και επόμενου νεογνού πρόωρα (Pandey et al 2017, Varner και Esplin 2005). Γυναίκες με εξαιρετικά πρόωρα νεογνά και πολύ πρόωρα νεογνά (<32 εβδομάδες / early preterm birth) στην πρώτη τους εγκυμοσύνη έχουν τα υψηλότερα ποσοστά πρόωρων γεννήσεων στις μελλοντικές κυήσεις. Ο αυθόρμητος πρόωρος τοκετός (spontaneous preterm labour) και οι

πρόωρες γεννήσεις στις επακόλουθες κύσεις τείνουν να συμβαίνουν σε όμοιες ηλικίες κύησης. Αν μια γυναίκα γεννήθηκε πρόωρα έχει αυξημένο κίνδυνο να γεννήσει πρόωρα με αυθόρμητο πρόωρο τοκετό (increased risk of spontaneous preterm labour and preterm birth), με τον κίνδυνο να είναι μεγαλύτερος για τις γυναίκες που γεννήθηκαν περισσότερο πρόωρα. Το ίδιο δεν φαίνεται να ισχύει και για τον πατέρα. Επίσης έχει παρατηρηθεί φυλετική διαφορά στα ποσοστά των πρόωρων γεννήσεων, με τις μητέρες αφρικανικής καταγωγής να έχουν διπλάσιο κίνδυνο για τη γέννηση πρόωρου νεογνού από τις μητέρες καυκάσιας καταγωγής, ακόμα και μετά τον έλεγχο των κοινωνικοοικονομικών συγχυτικών παραγόντων (Varner και Esplin 2005).

Τα παραπάνω στοιχεία οδήγησαν στην μελέτη της σχέσης της γέννησης πρόωρου νεογνού με πολυμορφισμούς γονιδίων που κωδικοποιούν τις κυτοκίνες TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-1RA, IL-6 και IL-10 (Pandey et al 2017). Όσον αφορά τον TNF- α οι πολυμορφισμοί -238G/A και -308G/A έχουν μελετηθεί για τη σχέση του με τη γέννηση πρόωρου νεογνού. Η επιστημονική έρευνα δεν έχει καταλήξει στο ποια είναι η επίδραση των παραπάνω πολυμορφισμών στη γέννηση πρόωρου νεογνού. Υπάρχουν όμως μελέτες που σχετίζουν τους πολυμορφισμούς TNF- α -238A και TNF- α -308A με μικρότερη διάρκεια κύησης. Μάλιστα ο πολυμορφισμός -308AA φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης πρόωρου τοκετού που οφείλεται σε πρόωρη ρήξη μεμβρανών. Επίσης βρέθηκε ο συνδυασμός ετερόζυγης μητέρας με ομόζυγο -308GG έμβρυο να αυξάνει τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού (Pandey et al 2017, Zhu et al 2014, Harper et al 2011).

Όσον αφορά το γονιδίωμα που κωδικοποιεί την IL-1 α αναφέρεται στη βιβλιογραφία συσχέτιση του πολυμορφισμών των γονιδίων που κωδικοποιούν την IL1 α , IL1A+4845T και IL1A-889T (Sata et al 2009). Η συσχέτιση των γονιδίων που κωδικοποιούν την IL-1 α με τη γέννηση πρόωρου νεογνού αφορούσε την ιδιοπαθή πρόωρη γέννηση χωρίς πρόωρη ρήξη μεμβρανών (αυθόρμητο τοκετό με άθικτες μεμβράνες), αλλά όχι την ιατρογενή πρόωρη γέννηση ή την ιδιοπαθή πρόωρη γέννηση από πρόωμη πρόωρη ρήξη των μεμβρανών. Η θεμελιώδης αυτή διαφορά μεταξύ της ιδιοπαθούς πρόωρης γέννησης με ρήξη των μεμβρανών και της ιδιοπαθούς πρόωρης γέννησης χωρίς πρόωρη ρήξη των μεμβρανών αποτυπώνεται στη βιβλιογραφία με διαφορές στους παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι στην ιδιοπαθή πρόωρη

γέννηση χωρίς πρόωρη ρήξη των μεμβρανών περιλαμβάνουν το μαιευτικό ιστορικό και κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες (social factors and lifestyle), ενώ στην πρόωρη γέννηση με πρόωρη ρήξη των μεμβρανών περιλαμβάνουν τους κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες (disadvantaged population), την Αφρικανική καταγωγή και τις λοιμώξεις (Sata et al 2009).

Για την IL-1β αναφέρεται προστατευτική δράση του γονιδιακού πολυμορφισμού IL-1β+3953T για τη γέννηση πρόωρου νεογνού σε άτομα αφρικανικής καταγωγής. Η επίδραση του παραπάνω γονιδιακού πολυμορφισμού της IL-1β στη γέννηση πρόωρου νεογνού είχε πιο έντονη επίδραση όταν αυτός αφορούσε το γονιδίωμα του νεογνού και μικρότερη όταν αφορούσε το γονιδίωμα της μητέρας (στην περίπτωση αυτή καταγράφηκε τάση συσχέτισης αλλά όχι στατιστική σημαντικότητα) (Varner και Esplin 2005). Ο πολυμορφισμός IL1β+3953C>T στο γονιδίωμα της μητέρας βρέθηκε να μειώνει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό, τον κίνδυνο γέννησης πρόωρου νεογνού σε καυκάσιες γυναίκες (Schmid et al 2012).

Για τον ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1, IL-1Ra, η βιβλιογραφία αναφέρει συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού IL-1RN*2 VNTR (όταν ο πολυμορφισμός αυτός υπάρχει στο γονιδίωμα της μητέρας ή στο γονιδίωμα του εμβρύου) και της γέννησης πρόωρου νεογνού (Zhu et al 2014). Ενώ για τον πολυμορφισμό IL-1RN +2018 T/C η βιβλιογραφία είναι πολύ πτωχή και δε δείχνει να υπάρχει κάποια συσχέτιση (Zhu et al 2014, Sugita et al 2012).

Η IL-6 στο πλάσμα είναι αυξημένη σε περίπτωση πρόωρου τοκετού σχετιζόμενου με λοίμωξη του αμνιακού υγρού. Επίσης τα επίπεδα της IL-6 στο αμνιακό υγρό είναι αυξημένα σε πρόωρο τοκετό και ακόμα περισσότερο αν ο πρόωρος τοκετός σχετίζεται με λοίμωξη. Εξαιτίας των παραπάνω παρατηρήσεων τα επίπεδα IL-6 στο πλάσμα μελετήθηκαν για να χρησιμοποιηθούν ως δείκτης για την πρόγνωση του πρόωρου τοκετού χωρίς τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Ο πολυμορφισμός IL6-174G φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο γέννησης πρόωρου νεογνού (Prins JR et al 2012).

Η IL-10 είναι μια αντιφλεγμονώδης κυτοκίνη, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην εγκυμοσύνη καθώς εκφραζόμενη στο σύμπλεγμα μητέρας-εμβρύου (maternal fetal interface) καταστέλλει τη έκκριση των Th1 κυτοκινών και επάγει την έκκριση των Th2 κυτοκινών. Τα επίπεδά της αυξάνονται στην φυσιολογική εγκυμοσύνη και τα αυξημένα αυτά επίπεδα αναφέρεται ότι έχουν

προστατευτική δράση έναντι του πρόωρου τοκετού. Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η εξωγενής IL-10 μπορεί να προστατεύσει έναντι πρόωρου τοκετού, ο οποίος προκαλείται από LPS. Μελέτες έχουν δείξει ότι αποτυχία αύξησης της IL-10 στο αμνιακό υγρό μπορεί να οδηγήσει σε πρόωρο τοκετό κατά το 2^ο τρίμηνο. Επίσης η IL-10 ρυθμίζει την έκκριση COX-2 και ως αποτέλεσμα και την έκκριση των προσταγλανδινών, ρυθμίζοντας και μέσω αυτού του μηχανισμού τα επίπεδα της φλεγμονής (Mobini et al 2016). Στην προοπτική μελέτη των Stonek και συνεργατών σε δείγμα 1616 εγκύων δεν βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των πολυμορφισμών IL10-1082G/A και των επιπλοκών της κύησης όπως γέννηση πρόωρου ή λιποβαρούς νεογνού (Stonek et al 2010). Μια άλλη προγενέστερη μελέτη των Kerk και συνεργατών είχε δείξει συσχέτιση του πολυμορφισμού IL10-1082G με την πολύ πρόωρη κύηση-κύηση κάτω των 29 εβδομάδων (extreme preterm delivery) (Mobini et al 2015, Kerk et al 2006). Ομοίως μια πρόσφατη μελέτη βρήκε σε δείγμα 1118 εγκύων (558 ασθενείς και 558 μάρτυρες) συσχέτιση μεταξύ του πολυμορφισμού IL10-1082GA και της γέννησης πρόωρου νεογνού. Ο συνδυασμός των γονιδίων IL10-1082A, IL10-819T, IL10-592A (ονομάζεται ATA haplotype) όπως και ο συνδυασμός των γονιδίων IL10-1082A, IL10-819T, IL10-592C (ATC haplotype) αυξάνουν τον κίνδυνο για πρόωρο τοκετό (Pandey et al 2018).

Όσον αφορά τους πολυμορφισμούς του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της βιταμίνης D η βιβλιογραφία είναι πτωχή. Σε μια μελέτη του 2014 ο πολυμορφισμός FokI A αύξανε τον κίνδυνο γέννησης πρόωρου νεογνού ενώ οι πολυμορφισμοί ApaI, TaqI και BsmI δεν είχαν κάποια επίδραση (Manzon et al 2014). Όμοια είναι και τα αποτελέσματα της εργασίας των Barchitta και συνεργατών του 2016, όπου μάλιστα αναφέρουν ότι οι μητέρες που έχουν FokI AA γονότυπο έχουν δωδεκαπλάσιο κίνδυνο γέννησης πρόωρου νεογνού. Οι Javorski και συνεργάτες το 2018 αναφέρουν ότι οι πολυμορφισμοί του VDR FokI A και Cdx-2 T αυξάνουν τον κίνδυνο για αυθόρμητο πρόωρο τοκετό (Javorski et al 2018). Στη μετα-ανάλυση των Barchitta και συνεργατών του 2016 αναφέρεται ότι πολυμορφισμός FokI A αυξάνει τον κίνδυνο γέννησης πρόωρου νεογνού καθώς και προστατευτική δράση του πολυμορφισμού BsmI και ενδείξεις για προστατευτική δράση του πολυμορφισμού TaqI στην γέννηση λιποβαρούς νεογνού. Οι Swamy και

συνεργάτες εξετάζοντας 38 μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (single nucleotide polymorphisms-SNPs) του VDR , βρήκαν ότι 8 πολυμορφισμοί από τους 38 που εξετάστηκαν επηρεάζουν το βάρος του νεογνού (rs731236/TaqI, rs7975232/ApaI, rs11574114, rs7975128, rs7305032, rs11168266, rs11168268, rs10875695). Η συσχέτιση αυτή όμως αφορούσε τις εγκύους αφρικανικής και όχι καυκάσιας καταγωγής, στις οποίες η διαφορά ήταν στατιστικά μη σημαντική (Swamy et al 2011). Η βιβλιογραφία δεν αναφέρει εκτός των παραπάνω εργασιών, που εξετάζουν τον VDR, κοινούς γενετικούς παράγοντες κινδύνου για την περιοδοντίτιδα και την γέννηση λιποβαρούς νεογνού. Η γέννηση πρόωρου νεογνού είναι πολύ πιθανό να οδηγήσει σε γέννηση και λιποβαρούς νεογνού, όμως πρόωρα και λιποβαρή νεογνά δεν ταυτίζονται πάντα. Εκτός του VDR άλλοι πολυμορφισμοί που έχουν συσχετιστεί με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού είναι πολυμορφισμοί των γονιδίων IGF2, H19 και IGF2R (Adkins et al 2010).

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι γονιδιακοί πολυμορφισμοί έχουν συσχετιστεί στη βιβλιογραφία με τη σήψη στα πολύ πρόωρα νεογνά (VLBW), η οποία προκαλείται από Gram+ βακτήρια. Τα πολύ πρόωρα νεογνά που είχαν τον πολυμορφισμό IL6-174G είχαν σε μεγαλύτερη συχνότητα σήψη μετά από καλλιέργεια δείγματος αίματος. Η ηλικία γέννησης μικρότερη των 28 εβδομάδων και η ύπαρξη ομόζυγου γονιδίου IL6-174G ήταν προγνωστικοί δείκτες για την ανάπτυξη σήψης (odds ratio, 3.2; 95% confidence interval, 1.0– 10.4; p 0.052) (Ahrens et al 2004). Τα παραπάνω στοιχεία δεν είναι συνεπή στη βιβλιογραφία και ενώ δεν αποδεικνύουν απαραίτητα αιτιολογική σχέση του πολυμορφισμού της IL-6 με αυξημένο κίνδυνο βακτηριακής λοίμωξης προστίθενται στα στοιχεία που έχουμε για τη σχέση πολυμορφισμών του γονιδιώματος με τις βακτηριακές λοιμώξεις (Chauhan και McGuire 2008, Ahrens et al 2004).

Έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία ότι πολυμορφισμοί IL1A-889T , IL1A+4845T, IL1B-3953/4T, IL6-174G, IL10-592C, IL10-819C, IL10-1082G, TNFα-308A και του υποδοχέα της βιταμίνης D (VDR) ApaI A, FokI T και VDR TaqI T αυξάνουν την πιθανότητα για εκδήλωση περιοδοντικής νόσου, ενώ ο πολυμορφισμός IL1RN+2018C φαίνεται να μην έχει επίδραση ή να την μειώνει. Τέλος για τους πολυμορφισμούς του COX-2-765 τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα (Nikolopoulos et al 2008, Deng et al 2013, Ma et al 2015, Komatsu et al 2008, Nibali et al 2013, Song et al 2013, Gabriela et al 2014,

Albuquerque et al 2012, Zhong et al 2012, Cullinan et al 2008, Ho et al 2008, Jiang et al 2014, Deng et al 2011, Anand et al 2013,). Η συσχέτιση της περιοδοντίτιδας με πολυμορφισμούς των γονιδίων που κωδικοποιούν την IL-1, τόσο την IL-1α όσο και την IL1-β, είναι ισχυρότερη με την επιθετικότερη μορφή της νόσου, την χρόνια περιοδοντίτιδα ταχείας εξέλιξης (Nikolopoulos GK et al 2008, Boukourt et al 2015).

	ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΤΙΔΑ	ΠΡΟΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ
IL1A-889T(IL1A-889C)	↑ (↓)	↑ (↓)
IL1A+4845T(IL1A+4845C)	↑ (↓)	↑ (↓)
IL1B-3953/4T	↑	↓
IL6-174G(IL6-174C)	↑ ^{a,c} / X ^c	↑
IL10-592C(IL-10-592A) rs1800872	↑ (↓)	↑ ^h / (↑ ^h)
IL10-819C (IL10-819T) rs1800871	↑ (↓)	↑ ^h
IL10-1082G(IL10-1082A) rs1800896	↑(↓)/↓(↑)	↑ / ↑ ^h
VDR ApaI A	↑	Δεν υπάρχουν στοιχεία
VDR TaqI T	↑	X
VDR FokI A(VDR FokI T)	↓ (↑)	↑ / (↓)
IL1RN+2018C	X / ↓	Δεν υπάρχουν στοιχεία
IL1RN rs315952C	X	Δεν υπάρχουν στοιχεία
COX-2 -765C	X / ↓/ ↑	Δεν υπάρχουν στοιχεία
TNFα-308A	↑ ^a	↑

↑: αυξάνει τον κίνδυνο, ↓: μειώνει τον κίνδυνο, X: δεν υπάρχει συσχέτιση

a=επιθετική/ταχείας εξέλιξης περιοδοντίτιδα, c=βραδείας εξέλιξης περιοδοντίτιδα, h=ATA ή ATC haplotype

	ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΤΙΔΑ	ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ	ΠΡΩΡΑ ΝΕΟΓΝΑ
IL1A-889T(IL1A-889C)	↑ (↓)	↓ (↑)	↑ (↓)
IL1B-3953/4T	↑	X	↓
IL6-174G(IL6-174C)	↑ ^{a,c} / X ^c	↑ ^e / X	↑
IL10-592C(IL-10-592A)	↑ (↓)	↑(↓)/↓(↑)	↑ ⁿ / (↑ ⁿ)
IL10-819C	↑	↑	↑ ⁿ
IL10-1082G(IL10-1082A)	↑(↓)/↓(↑)	X/↓(↑)	↑ / ↑ ⁿ
VDR ApaI A	↑	Δεν υπάρχουν στοιχεία	Δεν υπάρχουν στοιχεία
VDR TaqI T	↑	Δεν υπάρχουν στοιχεία	X
VDR FokI A(VDR FokI T)	↓ (↑)	↑ / (↓)	↑ / (↓)
IL1RN+2018C	X / ↓	Δεν υπάρχουν στοιχεία	Δεν υπάρχουν στοιχεία
IL1RN rs315952C	X	↑	Δεν υπάρχουν στοιχεία
COX-2 -765C	X / ↓ / ↑	↓ / X	Δεν υπάρχουν στοιχεία
TNFα-308A	↑ ^a	X / ↑	↑

↑: αυξάνει τον κίνδυνο, ↓: μειώνει τον κίνδυνο, X: δεν υπάρχει συσχέτιση

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΚΟΠΟΣ

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι η περιοδοντική νόσος σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προεκλαμψίας (Huang et al 2014, Sgolastra et al 2013, Matevosyan 2011, Vergnes 2008, Conde-Agudelo et al 2008). Επίσης σύμφωνα με τη βιβλιογραφία υπάρχει ασθενής συσχέτιση μεταξύ της περιοδοντίτιδας και της γέννησης πρόωρου ή λιποβαρούς νεογνού (Iheozor-Ejiogor et al 2017, Corbella et al 2012, Vergnes και Sixou 2007).

Μέχρι σήμερα μελέτες που να αφορούν τον ελληνικό πληθυσμό και να μελετούν τη συσχέτιση της περιοδοντίτιδας με την εμφάνιση προεκλαμψίας ή τη γέννηση πρόωρου ή λιποβαρούς νεογνού δεν υπάρχουν. Επίσης μικρός είναι και ο αριθμός των μελετών που αφορούν τον επιπολασμό της περιοδοντίτιδας στον ελληνικό πληθυσμό. Η προεκλαμψία είναι ένας σημαντικός παράγοντας μητρικής και νεογνικής νοσηρότητας και θνητότητας και αφορά 5-7% των εγκύων (Ramma and Ahmed 2011). Η γέννηση πρόωρου νεογνού αποτελεί το βασικότερο αίτιο νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας και αφορά περίπου μία στις δέκα εγκύους (Silk et al 2008, Agueda et al 2008). Η γέννηση λιποβαρούς νεογνού αποτελεί την δεύτερη αιτία περιγεννητικού θανάτου μετά την πρόωρη γέννηση (Valero de Bernabe et al 2004). Ο μηχανισμός πρόκλησης των παραπάνω επιπλοκών της κύησης δεν έχει διαλευκανθεί πλήρως. Για τη μελέτη της συσχέτισης της περιοδοντίτιδας με τις επιπλοκές της κύησης τροχοπέδη αποτέλεσαν, μεταξύ άλλων, διαφορές που εντοπίζονται στην ερευνητική βιβλιογραφία στην επιλογή του πληθυσμιακού δείγματος, στους ορισμούς που χρησιμοποιήθηκαν για την περιοδοντίτιδα, στην επιλογή και υπολογισμό των συγχυτικών παραγόντων (Ide and Papapanou 2013).

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν πρώτον η διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης της περιοδοντικής κατάστασης των εγκύων και της εμφάνισης προεκλαμψίας ή γέννησης πρόωρου ή λιποβαρούς νεογνού για τον ελληνικό πληθυσμό και δεύτερον η διερεύνηση του επιπολασμού της περιοδοντικής νόσου (ουλίτιδα και περιοδοντίτιδα) στις εγκύους στον ίδιο πληθυσμό.

ΥΛΙΚΑ - ΜΕΘΟΔΟΣ

Εξετάσθηκαν 359 έγκυες που προσήλθαν στα εξωτερικά μαιευτικά ιατρεία ή νοσηλεύονταν στην κλινική Βενιζέλου του νοσοκομείου Αλεξάνδρα. Οι γυναίκες αυτές αρχικά ενημερώθηκαν για το σκοπό αυτής της κλινικής μελέτης και εν συνεχεία, υπό την προϋπόθεση ότι πληρούσαν τα κριτήρια επιλογής και μετά την έγγραφη υπογεγραμμένη συγκατάθεσή τους εντάχθηκαν σε αυτή δίδοντας τηλέφωνο επικοινωνίας ώστε να είναι δυνατή η μετέπειτα επικοινωνία και παροχή στοιχείων εκ μέρους των συμμετεχουσών για την μετά την εξέταση πορεία της εγκυμοσύνης καθώς και για την έκβασή της εφόσον το νοσοκομείο που έλαβε χώρα ο τοκετός ήταν διαφορετικό από το Αλεξάνδρα. Κριτήρια επιλεξιμότητας των συμμετεχουσών ήταν η γυναίκα να ήταν έγκυος, να έχει την συγκατάθεση του κηδεμόνα της εφόσον ήταν ανήλικη, να έχει τουλάχιστον 16 δόντια στο στόμα και να ανήκει στην καυκάσια φυλή. Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν η ανάγκη χημειοπροφύλαξης για την καταγραφή του περιοδοντογράμματος και οι πολύδυμες κύσεις. Για το κομμάτι της έρευνας που αφορά την προεκλαμψία προστέθηκαν στα κριτήρια αποκλεισμού το ατομικό ιστορικό προεκλαμψίας και η γνωστή θρομβοφιλική μετάλλαξη. Η μελέτη είχε δύο φάσεις. Στην πρώτη φάση έγινε η επιλογή των συμμετεχουσών, η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου και η κλινική εξέταση. Στη δεύτερη φάση έγινε τηλεφωνική επικοινωνία με τη συμμετέχουσα μετά τον τοκετό. Καταγράφηκε η ημερομηνία του τοκετού, η διάρκεια του τοκετού, αν έγινε στο Αλεξάνδρα ή σε άλλο νοσοκομείο, το βάρος του νεογνού, αν υπήρξαν επιπλοκές της κύησης μετά την εξέταση και αν ο τοκετός ήταν φυσιολογικός ή με καισαρική τομή. Στη συνέχεια τα στοιχεία που δόθηκαν διασταυρώθηκαν με το αρχείο του νοσοκομείου Αλεξάνδρα. Από το βιβλίο γεννήσεων καταγράφηκε η διάρκεια της κύησης, το βάρος του νεογνού, η παθολογία της κύησης και αν ο τοκετός ήταν φυσιολογικός ή με καισαρική τομή.

Πρώτη φάση

Οι συμμετέχουσες εφόσον πληρούσαν τα κριτήρια επιλεξιμότητας και δεν πληρούσαν κάποιο από τα κριτήρια αποκλεισμού και μετά από καταγραφή με

κατευθυνόμενο ερωτηματολόγιο του ιατρικού και οδοντιατρικού ιστορικού τους καθώς και των γνωστών παραγόντων κινδύνου για την περιοδοντική νόσο, την προεκλαμψία, τα πρόωρα και τα λιποβαρή νεογνά, υποβάλλονταν σε κλινική εξέταση. Η κλινική εξέταση περιελάμβανε πλήρες περιοδοντόγραμμα (με λήψη μετρήσεων του βάθους θυλάκου και της απώλειας πρόσφυσης σε έξι σημεία κάθε δοντιού) και καταγραφή της αιμορραγίας κατά την ανίχνευση. Επίσης κατά την κλινική εξέταση γινόταν καταγραφή στοιχείων του οδοντιατρικού ιστορικού που είτε αποτελούσαν είτε πιθανώς να αποτελούσαν πηγή τοπικής φλεγμονής και κατά συνέπεια να συνέβαλαν στην αύξηση του συστηματικών επιπέδων φλεγμονής. Ως τέτοια θεωρήθηκαν η ύπαρξη κατεστραμμένων δοντιών που έχρηζαν εμφανώς ενδοδοντικής θεραπείας ή εξαγωγής, η ύπαρξη ημιέγκλειστων δοντιών, η ύπαρξη επουλίδας της κούρεσης, ορθοδοντικά προβλήματα που εμπόδιζαν πλήρως την άσκηση στοματικής υγιεινής σε κάποια επιφάνεια ενός ή περισσότερων δοντιών, η ύπαρξη σε εγγύτητα με το περιοδόντιο κακότεχνων εμφράξεων ή κακότεχνων προσθετικών εργασιών ή απώλειας οδοντικής ουσίας λόγω κατάγματος ή τερηδόνας και τέλος το ιστορικό ενδοδοντικής θεραπείας (εφόσον δεν υπήρχε πρόσβαση στο οδοντιατρικό ακτινογραφικό αρχείο ώστε να μπορεί να αξιολογηθεί η ποιότητα και επιτυχία της ενδοδοντικής θεραπείας γινόταν καταγραφή του ιστορικού ενδοδοντικής θεραπείας και όχι των αποτυχιών της ενδοδοντικής θεραπείας όπως θα ήταν ορθότερο) .

Για την κλινική εξέταση χρησιμοποιήθηκε περιοδοντικός ανιχνευτήρας (*PCPUNK-15, Hu-Friedy, Leiman, Germany*) και η καταγραφή των κλινικών ευρημάτων έγινε προς το πλησιέστερο χιλιοστό και με προσέγγιση 0,5 χιλ., αφού είχε προηγηθεί η τυποποίηση του εξεταστή ως προς την ακρίβεια και την επαναληψιμότητα αυτών των μετρήσεων. Συγκεκριμένα καταγράφηκαν:

- Το βάθος ανίχνευσης ουλοδοντικής σχισμής ή θυλάκου (PD, Probing Depth, Glavind and Loe 1967): μετρήθηκε η απόσταση της παρυφής των ελευθέρων ούλων μέχρι τον πυθμένα της σχισμής ή του θυλάκου και καταγράφηκε ως θύλακος κάθε «παθολογική» βάρυνση που ήταν μεγαλύτερη των 3 χιλ. Οι μετρήσεις αυτές έγιναν περιμετρικά σε κάθε δόντι, διατηρώντας την κατά το δυνατόν παραλληλότητα του περιοδοντικού ανιχνευτήρα με τον επιμήκη άξονα του δοντιού (επιτρεπτή

γωνία μέχρι 25ο) και ασκώντας την αποδεκτή δύναμη. Σε κάθε δόντι οι μετρήσεις αυτές έγιναν σε έξι σημεία, τρία προστομιακά (εγγύς-προστομιακά, μεσότητα-προστομιακά, άπω-προστομιακά) και τρία υπερώια ή γλωσσικά (εγγύς-υπερώια ή γλωσσικά, μεσότητα-υπερώια ή γλωσσικά, άπω-υπερώια ή γλωσσικά). Η διαδικασία αυτή εφαρμόστηκε σε όλα τα υπάρχοντα δόντια.

- Η απώλεια πρόσφυσης (CAL, Clinical Attachment Loss, Glavind and Loe 1967): μετρήθηκε η απόσταση της αδαμαντινοοστεϊνικής ένωσης μέχρι τον πυθμένα της ουλοδοντικής σχισμής ή του θυλάκου. Οι μετρήσεις αυτές έγιναν περιμετρικά σε κάθε δόντι, διατηρώντας την κατά το δυνατόν παραλληλότητα του περιοδοντικού ανιχνευτήρα με τον επιμήκη άξονα του δοντιού (επιτρεπτή γωνία μέχρι 25ο) και ασκώντας την αποδεκτή δύναμη. Σε κάθε δόντι οι μετρήσεις αυτές έγιναν σε έξι σημεία, τρία προστομιακά (εγγύς-προστομιακά, μεσότητα-προστομιακά, άπω-προστομιακά) και τρία υπερώια ή γλωσσικά (εγγύς-υπερώια ή γλωσσικά, μεσότητα-υπερώια ή γλωσσικά, άπω-υπερώια ή γλωσσικά). Η διαδικασία αυτή εφαρμόστηκε σε όλα τα υπάρχοντα δόντια.
- Η αιμορραγία στην ανίχνευση της ουλοδοντικής σχισμής ή του θυλάκου (BOP, Bleeding on Probing): αξιολογήθηκε η πρόκληση αιμορραγίας του πυθμένα κάθε ουλοδοντικής σχισμής ή θυλάκου κατά την ανίχνευση του βάθους του. Η διαδικασία αυτή εφαρμόστηκε σε όλα τα υπάρχοντα δόντια.

Ορισμοί περιοδοντίτιδας και μεταβλητές που χρησιμοποιήθηκαν για τη μελέτη της περιοδοντίτιδας

Για την επιδημιολογική μελέτη της περιοδοντίτιδας έχουν χρησιμοποιηθεί πολλοί ορισμοί (Leroy et al 2010, Page and Eke 2007). Η επιλογή ορισμού της περιοδοντίτιδας επηρεάζει τόσο τον επιπολασμό της περιοδοντίτιδας στον πληθυσμό που μελετάται, όσο και τη συσχέτιση της περιοδοντίτιδας με τα νοσήματα που συμμελετώνται και επομένως την επίδρασή της στις επιπλοκές της κύησης (Manau et al 2008). Για τη μελέτη της περιοδοντίτιδας χρησιμοποιήθηκαν οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι ορισμοί και κατηγοριο-

ποιήσεις που βρέθηκαν στη βιβλιογραφία ώστε να παραχθούν κατά το δυνατό συγκρίσιμα αποτελέσματα.

Συνεχείς μεταβλητές

- μέσος όρος βάθους θυλάκου
- μέσος όρος απώλειας πρόσφυσης
- αριθμός σημείων με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 4χιλ
- αριθμός σημείων με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 5χιλ
- αριθμός σημείων με αιμορραγία
- αριθμός θυλάκων με αιμορραγία
- αριθμός θυλάκων με βάθος μεγαλύτερο ή ίσο των 5χιλ και αιμορραγία

Κατηγορικές μεταβλητές

η περιοδοντίτιδα ορίστηκε ως η ύπαρξη

- τουλάχιστον τριών σημείων με βάθος θυλάκου 4χιλ ή μεγαλύτερο
- τουλάχιστον δύο δοντιών με όμορη απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των 4χιλ ή τουλάχιστον δύο δόντια με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 5χιλ σε όμορη θέση (ορισμός CDC/AAP 2003, με τροποποίηση της μη εξαίρεσης των τρίτων γομφίων)
- τουλάχιστον ενός θυλάκου
- τουλάχιστον δύο σημείων με θύλακο μεγαλύτερο ή ίσο των 4χιλ, απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των 4χιλ και αιμορραγία στην ανίχνευση
- τουλάχιστον τεσσάρων θυλάκων
- τουλάχιστον πέντε σημείων με θύλακο μεγαλύτερο ή ίσο των 5χιλ
- τουλάχιστον 3 μη όμορων δοντιών με απώλεια πρόσφυσης σε όμορη θέση μεγαλύτερη ή ίση των 3χιλ

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

Συλλέχθηκαν με ερωτήσεις ανοικτού και κλειστού τύπου δημογραφικά και κοινωνικοοικονομικά στοιχεία, στοιχεία του ιατρικού ιστορικού, στοιχεία του οδοντιατρικού ιστορικού και στοιχεία του μαιευτικού ιστορικού.

Δημογραφικά και κοινωνικοοικονομικά στοιχεία

- ηλικία την ημέρα εξέτασης
- καταγωγή/ εθνικότητα
- επίπεδο εκπαίδευσης
- εργασιακή κατάσταση
- άγχος
- οικογενειακή κατάσταση

Ιατρικό ιστορικό

- Νόσοι αναπνευστικού
- Καρδιαγγειακές παθήσεις
- Λοιμώδεις Νόσοι
- Νόσοι του μεταβολισμού και ενδοκρινείς διαταραχές
- Ρευματοπάθειες
- Νόσοι αιμοποιητικού
- Λοιμώξεις ουροποιητικού
- Παθήσεις γαστρεντερικού
- Κάπνισμα

Μαιευτικό ιστορικό

Καταγράφηκε

- η ημερομηνία εξέτασης
- η εβδομάδα κύησης βάσει τελευταίας περιόδου ή/και βάσει υπερήχου

- η πιθανή ημερομηνία τοκετού
- το βάρος της εγκύου προ του τοκετού
- το βάρος της εγκύου κατά την εξέταση
- το ύψος της εγκύου
- παθολογία κύησης
- τα φάρμακα που λαμβάνει την ημέρα της εξέτασης καθώς και αυτά που έλαβε νωρίτερα στην εγκυμοσύνη και διέκοψε
- ο αριθμός τοκετών
- τύπος σύλληψης (αυτόματη, μετά από πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας, μετά από σπερματέγχυση ή μετά από εξωσωματική γονιμοποίηση)
- μαιευτικό προηγούμενων κυήσεων: βάρος προηγούμενων νεογνών, διάρκεια προηγούμενων τοκετών, ιστορικό χειρουργικών εκτρώσεων
- φάρμακα που λήφθηκαν κατά τη διάρκεια της κύησης
- αναιμία εκδηλωθείσα κατά την εγκυμοσύνη
- υπέρταση της κύησης
- προεκλαμψία
- πρωτεϊνουρία
- λοιμώξεις κατά την κύηση

Οδοντιατρικό ιστορικό

- ιστορικό φλεγμονής οδοντικής αιτιολογίας
- ιστορικό φλεγμονής οδοντικής αιτιολογίας κατά τη διάρκεια της κύησης
- ιστορικό εξαγωγής οδόντος

Δεύτερη φάση

Σε δεύτερη φάση γινόταν η καταγραφή με τους τρόπους που αναφέρθηκαν ανωτέρω της διάρκειας της κύησης, του βάρους του νεογνού και της παθολογίας της κύησης.

Ορισμοί επιπλοκών κύησης

Στη δεύτερη φάση γινόταν η ταξινόμηση των τοκετών ως φυσιολογικών ή τοκετών με επιλοκή (πρόωρος τοκετός, τοκετός με γέννηση λιποβαρούς νεογνού, τοκετός με προεκλαμψία)

1. Πρόωρος ορίστηκε ο επιτυχής τοκετός με διάρκεια κύησης μικρότερη των 37 εβδομάδων (Goldenberg RL et al)
2. Τοκετός με γέννηση λιποβαρούς νεογνού ορίστηκε ο επιτυχής τοκετός με γέννηση νεογνού βάρους μικρότερου των 2500 γραμμαρίων (Valero de Bernabe et al 2004)
3. Τοκετός με προεκλαμψία ορίστηκε ο τοκετός στον οποίο μετά την εικοστή εβδομάδα της κύησης παρατηρήθηκε αύξηση της αρτηριακής πίεσης (συστολική πίεση \geq 140mmHg ή διαστολική πίεση \geq 90mmHg) σε συνδυασμό με πρωτεϊνουρία (\geq 300mg/24h) (Uzan et al 2011, Ramma and Ahmed 2011)

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΕΠΕΞΕΡΓΑΣΙΑ

Αρχικά έγινε περιγραφική ανάλυση όλων των κλινικών χαρακτηριστικών του δείγματος των εξεταζομένων γυναικών χρησιμοποιώντας τη μέση τιμή (\pm σταθερή απόκλιση) για τις συνεχείς μεταβλητές με κανονική κατανομή ή τη διάμεση τιμή για τις μεταβλητές με μη κανονική κατανομή καθώς και τα ποσοστά για τις κατηγορικές μεταβλητές. Ο έλεγχος των υποθέσεων ήταν δίπλευρος-μη κατευθυνόμενος (two tailed).

Στην αρχή της μελέτης έγινε έλεγχος της κανονικότητας όλων των συνεχών μεταβλητών που θα χρησιμοποιούνταν. Ο έλεγχος της κανονικότητας έγινε με την δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov και απέδειξε ότι όλες οι συνεχείς μεταβλητές αποκλίνουν από την κανονική κατανομή (Πίνακας Tests of Normality). Για τον λόγο αυτό σε όλους τους ελέγχους χρησιμοποιήθηκαν μη παραμετρικές στατιστικές δοκιμασίες.

Παρόλα αυτά ο έλεγχος της κανονικότητας για το βάρος νεογνού και τον μέσο αριθμό θυλάκων έδειξε ότι η απόκλιση από την κανονικότητα είναι σχετικά μικρή (βλ. ιστογράμματα και Normality plots).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά σε αυτή τη μελέτη εξετάστηκαν 300 γυναίκες, 14-45 ετών, με μέση τιμή ηλικίας $30,7 \pm 6,3$ έτη. Η μέση ηλικία κύησης κατά την οποία έγινε η εξέταση ήταν $31,3 \pm 8,3$ εβδομάδες, υπολογιζόμενη βάσει τελευταίας περιόδου. Η μέση διάρκεια κύησης ήταν $37,9 \pm 2,8$ εβδομάδες. Το βάρος των νεογνών κατά την γέννησή τους ήταν $2942,2 \pm 712,3$ γραμμάρια. Ουλίπιδα, οριζόμενη ως αιμορραγία στην ανίχνευση σε λιγότερα από 19 σημεία (10% των επιφανειών για 32 δόντια) με ταυτόχρονη ύπαρξη έως 1 θυλάκου, εμφάνισε το 27% (81/300). Τα ποσοστά επιπολασμού της περιοδοντίτιδας στον εξεταζόμενο πληθυσμό εγκύων ήταν ανάλογα με τον ορισμό περιοδοντίτιδας που χρησιμοποιήθηκε 39-94%. Συγκεκριμένα για τον ορισμό περιοδοντίτιδας 1 ήταν 60,33% (181/300), για τον ορισμό περιοδοντίτιδας 2 60,67% (182/300), για τον ορισμό περιοδοντίτιδας 3 85,67% (257/300), για τον ορισμό περιοδοντίτιδας 4 39% (117/300), για τον ορισμό περιοδοντίτιδας 5 50% (150/300), για τον ορισμό περιοδοντίτιδας 6 10,33% (31/300) και για τον ορισμό περιοδοντίτιδας 7 94,33% (283/300). Όσον αφορά το μορφωτικό επίπεδο 10,67% (32/300) είχαν ελλιπή πρωτοβάθμια εκπαίδευση, 9% (27/300) είχαν πρωτοβάθμια εκπαίδευση, 25,33% (76/300) είχαν δευτεροβάθμια εκπαίδευση, 14,33% (43/300) είχαν μεταλυκειακή εκπαίδευση και 40,67% (122/300) είχαν τριτοβάθμια εκπαίδευση.

18,33% (55/300) κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, 18,67% (56/300) κάπνιζαν πριν την εγκυμοσύνη και το διέκοψαν λιγότερο από ένα χρόνο πριν μείνουν έγκυες, ενώ οι υπόλοιπες, 63% (189/300), αποτέλεσαν την κατηγορία των μη καπνιστριών.

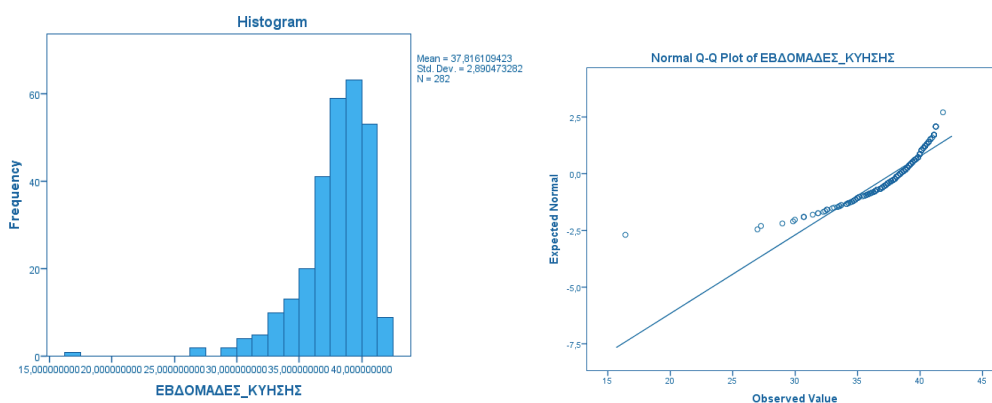
Για το 50,67% (152/300) των εγκύων ήταν η πρώτη κύηση, 9,6% (29/300) είχαν ιστορικό πρόωρου νεογνού, 23% (69/300) είχαν ιστορικό παλίνδρομης κύησης και 9,3% (28/300) είχαν ιστορικό λιποβαρούς νεογνού.

Κατά την εξέταση 16% (48/300) είχαν διαγνωστεί με σακχαρώδη διαβήτη (σακχαρώδη διαβήτη κύησης (44/48), σακχαρώδη διαβήτη τύπου I (3/48) ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (1/48)). Επίσης κατά την εξέταση 29% (87/300) είχαν διαγνωστεί με ουρολοίμωξη και στο 36% (108/300) τους είχε συνταγογραφηθεί κατά την κύηση αντιβιοτική αγωγή.

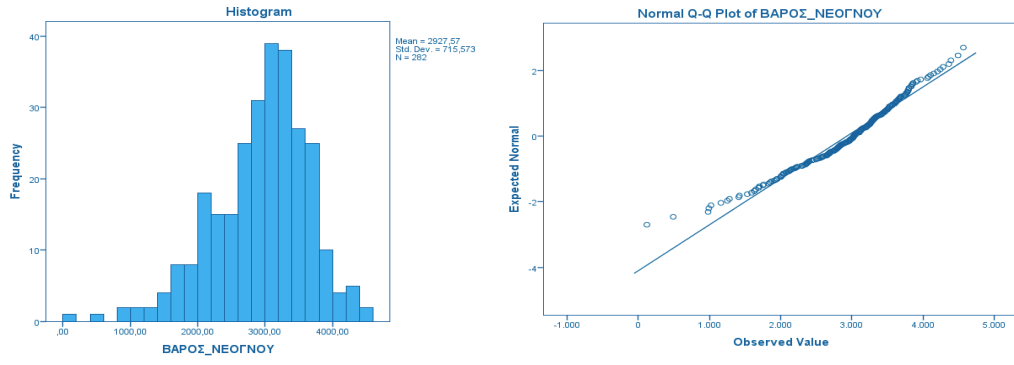
Όσον αφορά το οδοντιατρικό ιστορικό 48,33% (145/300) ανέφεραν ιστορικό φλεγμονής δοντιού, 19,67% (59/300) ανέφεραν φλεγμονή σε δόντι κατά την κύηση, 18,33% (55/300) είχαν κατεστραμμένα δόντια που έχρηζαν ενδοδοντικής θεραπείας ή εξαγωγής (καταστροφή μύλης με αποκάλυψη μυλικού θαλάμου) και 19% (57/300) είχαν ημιέγκλειστα δόντια.

Όπως αναφέρθηκε οι συνεχείς μεταβλητές αποκλίνουν από την κανονική κατανομή (Πίνακας Tests of Normality). Για τον λόγο αυτό σε όλους τους ελέγχους θα χρησιμοποιηθούν μη παραμετρικές στατιστικές δοκιμασίες. Παρόλα αυτά ο έλεγχος της κανονικότητας για το βάρος νεογνού και τον μέσο αριθμό θυλάκων έδειξε ότι η απόκλιση από την κανονικότητα είναι σχετικά μικρή (βλ. ιστογράμματα και Normality plots). Στη συνέχεια παρατίθενται διαγράμματα στα οποία φαίνεται η κατανομή των συνεχών μεταβλητών εβδομάδες κύησης, βάρος νεογνού, μέσος όρος θυλάκου, αριθμός θυλάκων, αριθμός θυλάκων άνω των 5 χιλιοστών, αριθμός σημείων με αιμορραγία στην ανίχνευση και αριθμός θυλάκων με αιμορραγία στην ανίχνευση

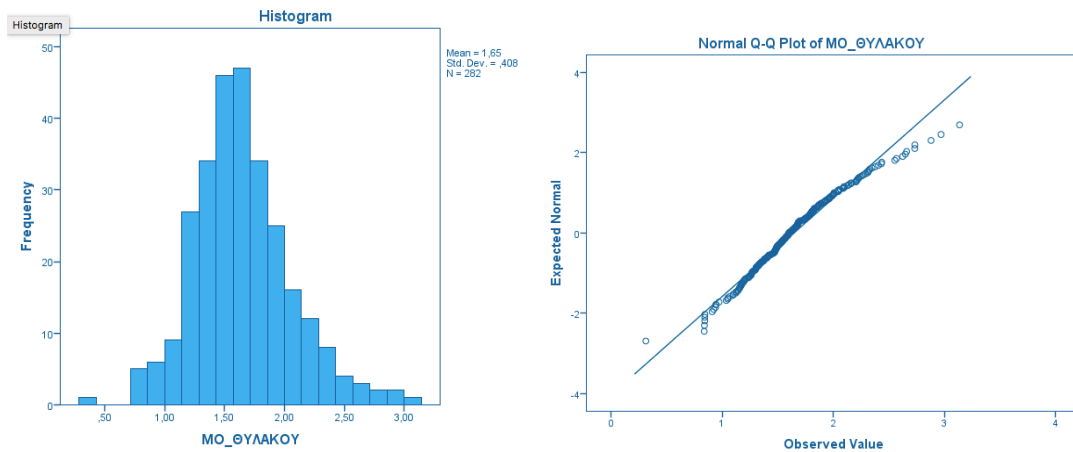
Εβδομάδες κύησης



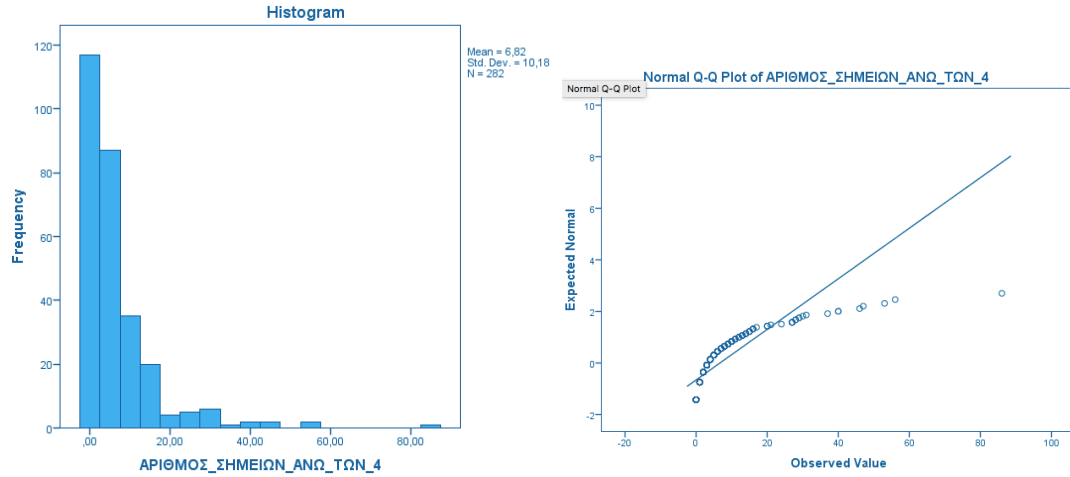
Βάρος Νεογνού



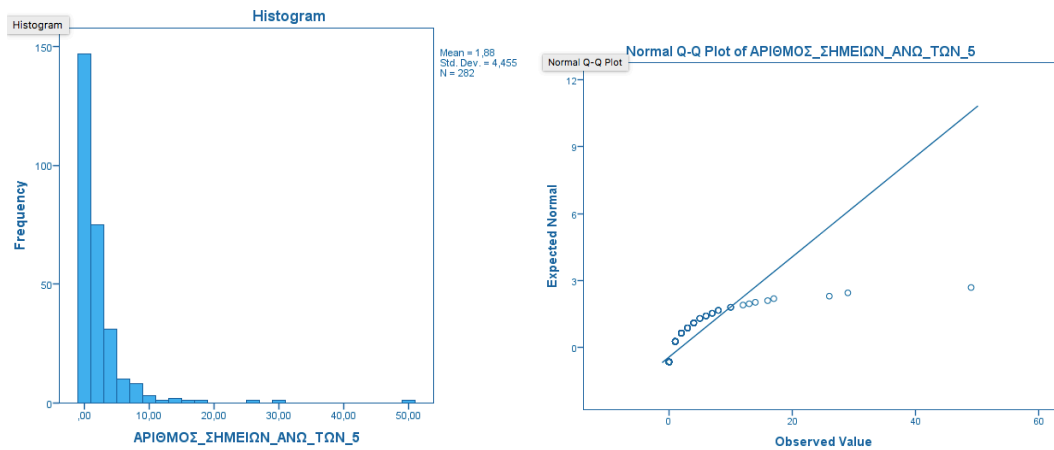
Μέσος όρος θυλάκων



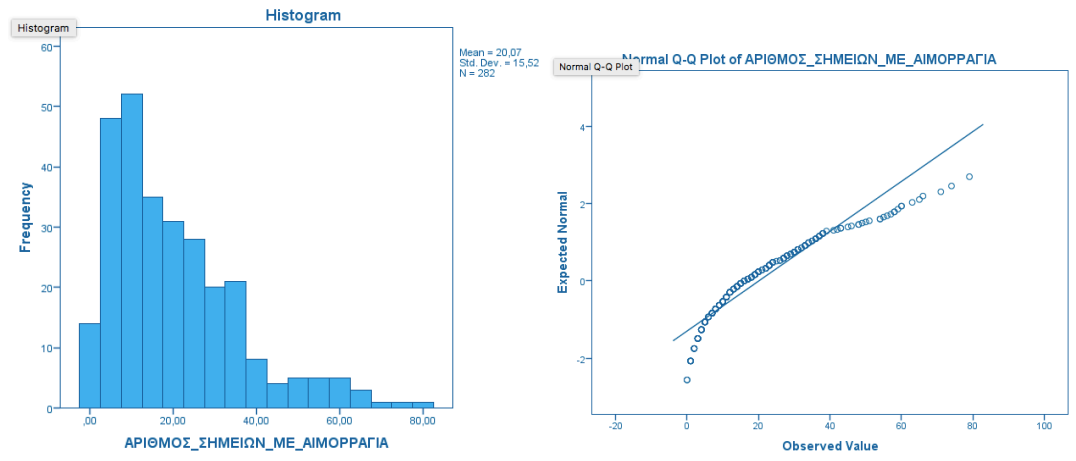
Αριθμός Θυλάκων



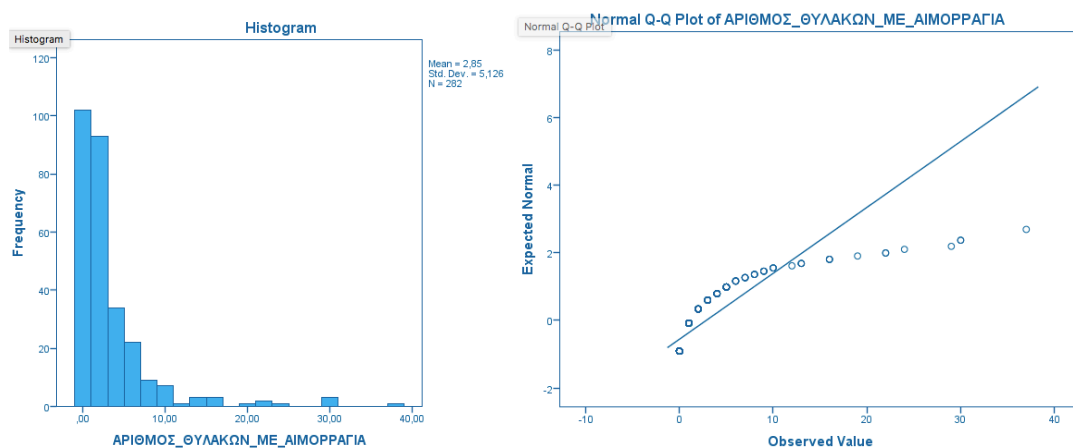
Αριθμός Θυλάκων άνω των 5 χιλιοστών



Αριθμός σημείων με αιμορραγία στην ανίχνευση



Αριθμός θυλάκων με αιμορραγία στην ανίχνευση



ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ, ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΚΥΗΣΗΣ ΚΑΙ ΓΕΝΝΗΣΗ ΠΡΟΩΡΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ

Αρχικά αναλύθηκε η σχέση των ανεξάρτητων μεταβλητών σακχαρώδης διαβήτη, ηλικία της εγκύου, κάπνισμα και μορφωτικό επίπεδο με τη διάρκεια της κύησης. Η ανάλυση της σχέσης του σακχάρου με τις εβδομάδες κύησης έγινε με το Mann-Whitney U test και βρέθηκε οι διαφορές να έχουν στατιστική σημαντικότητα ($p=0,004$), με το σάκχαρο να μειώνει τη διάρκεια κύησης. Η ανάλυση της σχέσης της ηλικίας της μητέρας με τη διάρκεια κύησης έγινε με το Kruskal Wallis test και βρέθηκε ότι οι διαφορές έχουν στατιστική σημαντικότητα ($p=0,034$). Ο έλεγχος Mann Whitney έδειξε στατιστικά σημαντικές διαφορές, με την ηλικία της μητέρας άνω των 35 ετών να μειώνει τη διάρκεια κύησης, όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα:

Ηλικίες σύγκρισης		Τιμή P -Mann Whitney test
<21	36 - 40	0,024
21-25	36-40	0,002
26-30	36 - 40	0,034
31-35	36-40	0,046

Η ανάλυση της σχέσης του καπνίσματος με τη διάρκεια κύησης έγινε με το Kruskal Wallis test και αποδείχθηκε ότι οι διαφορές έχουν στατιστική σημαντικότητα. Με επιμέρους ελέγχους με την δοκιμασία Mann Whitney η διακοπή του καπνίσματος πριν την εγκυμοσύνη παρατείνει τον χρόνο εγκυμοσύνης με στατιστικά σημαντική διαφορά. Η ανάλυση της σχέσης του μορφωτικού επιπέδου με τις εβδομάδες κύησης έγινε με το Kruskal Wallis test και βρέθηκε ότι οι διαφορές στη διάρκεια κύησης έχουν στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,016$). Με επιμέρους ελέγχους με την δοκιμασία Mann Whitney, βρέθηκε ότι στατιστική σημαντικότητα είχαν οι διαφορές στη διάρκεια κύησης μεταξύ των εγκύων με ελλιπή πρωτοβάθμια εκπαίδευση και δευτεροβάθμια εκπαίδευση ($p=0,005$), με τις εγκύους με ελλιπή πρωτοβάθμια εκπαίδευση να έχουν μεγαλύτερη διάρκεια κύησης από ότι οι έγκυες με δευτεροβάθμια εκπαίδευση. Επίσης βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στις

ομάδες δευτεροβάθμιας και τριτοβάθμιας εκπαίδευσης, με τις εγκύους με τριτοβάθμια εκπαίδευση να έχουν μεγαλύτερη διάρκεια κύησης από ότι οι έγκυες με δευτεροβάθμια εκπαίδευση ($p=0,05$).

Επίπεδο εκπαίδευσης	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Διάμεσος
ΕΛΛΕΙΠΗ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ	38,67	1,76	39,07
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ	38,67	1,77	39,07
ΔΕΥΤΕΡΟΒΑΘΜΙΑ	37,52	2,64	38,00
ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΑ	38,13	3,19	38,71
ΜΕΤΑΛΥΚΕΙΑΚΗ	38,13	3,19	37,71

Σημαντικό ρόλο στις παραπάνω διαφορές διαδραματίζει η ηλικία καθότι οι ομάδες αυτές έχουν διαφορετικούς μέσους όρους ηλικίας όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα:

Επίπεδο εκπαίδευσης	Εβδομάδες κύησης		Ηλικία γυναικών	
	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση
ΕΛΛΕΙΠΗ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ	38,67	1,76	34,77	6,29
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ	37,59	2,67	27,18	5,69
ΔΕΥΤΕΡΟΒΑΘΜΙΑ	37,41	2,51	34,50	3,41
ΜΕΤΑΛΥΚΕΙΑΚΗ	37,63	2,71	33,39	4,67
ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΑ	38,05	3,27	29,42	6,97

Συμπερασματικά, στο δείγμα της παρούσας μελέτης ο σακχαρώδης διαβήτης, η ηλικία της μητέρας άνω των 35 ετών και το κάπνισμα κατά την εγκυμοσύνη μειώνουν τη διάρκεια κύησης.

Περιοδοντίτιδα της μητέρας και διάρκεια κύησης

Στη συνέχεια αναλύθηκε η σχέση διάφορων ορισμών της περιοδοντίτιδας και διάφορων περιοδοντικών δεικτών με τη διάρκεια κύησης και με τη γέννηση πρόωρου νεογνού. Η περιοδοντίτιδα της εγκύου (ανεξαρτήτως ορισμού) δεν επηρέασε τη διάρκεια κύησης, ούτε μετέβαλε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τον αριθμό των νεογνών που γεννιούνται πρόωρα στο πληθυσμιακό δείγμα που μελετήθηκε. Οι εξεταζόμενοι περιοδοντικοί δείκτες καθώς και οι δείκτες φλεγμονής, συγκεκριμένα ο αριθμός σημείων στο φραγμό με θύλακο, ο αριθμός σημείων με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 5 χιλιοστών, ο αριθμός σημείων με αιμορραγία στην ανίχνευση, ο αριθμός θυλάκων με αιμορραγία κατά την ανίχνευση, ο μέσος όρος βάθους θυλάκου και η φλεγμονή από δόντι κατά τη διάρκεια της κύησης δεν σχετίστηκαν στον εξετασθέντα πληθυσμό με αυξημένη επίπτωση γέννησης πρόωρου νεογνού ή με μειωμένη διάρκεια κύησης. Οι συγκρίσεις για τη σχέση της περιοδοντίτιδας με τη διάρκεια της κύησης έγιναν με το Mann Whitney test. Για τον ορισμό 5 της περιοδοντίτιδας έγινε έλεγχος και με το παραμετρικό τεστ t- test , αλλά πάλι δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,416$) .

	Έγκυες με περιοδοντίτιδα n=150		Έγκυες χωρίς περιοδοντίτιδα n=150		Τιμή P Mean Test
	Διάρκεια κύησης ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	Διάρκεια κύησης ΜΕΣΗ ΤΙΜΗ	ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	
Περιοδοντίτιδα ορισμός 5	38,11429	2,58773	37,5952	3,05617	0,416

Οι συγκρίσεις έγιναν με το t-test, η διάρκεια κύησης είναι υπολογισμένη σε εβδομάδες

	Έγκυες με περιοδοντίτιδα		Έγκυες χωρίς περιοδοντίτιδα		Τιμή P Median Test
	Διάρκεια κύησης ΔΙΑΜΕΣΟΣ (μέση τιμή)	ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	Διάρκεια κύησης ΔΙΑΜΕΣΟΣ (μέση τιμή)	ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	
Περιοδοντίτιδα ορισμός 1	38,5714 (38,0931)	2,48709	38,2857 (37,4922)	3,28106	0,297
Περιοδοντίτιδα ορισμός 2	38,5714 (38,0188)	2,67840	38,14286 (37,6017)	3,06445	0,353
Περιοδοντίτιδα ορισμός 3	38,4286 (38,0017)	2,55321	38,2857 (36,9767)	4,08866	0,638
Περιοδοντίτιδα ορισμός 4	38,7142 (38,0061)	2,91803	38,2857 (37,7580)	2,79081	0,188
Περιοδοντίτιδα ορισμός 5	38,6429 (38,1143)	2,58772	38,2857 (37,5952)	3,05617	0,082
Περιοδοντίτιδα ορισμός 6	38,8571 (38,4055)	2,64423	38,4286 (37,7913)	2,85822	0,195
Περιοδοντίτιδα ορισμός 7	38,4286 (37,9357)	2,57272	38,2857 (36,5873)	5,52521	0,403

Οι συγκρίσεις έγιναν με το Mann Whitney test, η διάρκεια κύησης είναι υπολογισμένη σε εβδομάδες

Περιοδοντίτιδα ορισμός 1: τρία ή παραπάνω σημεία με βάθος θυλάκου 4mm ή μεγαλύτερο

Περιοδοντίτιδα ορισμός 2: τουλάχιστον δύο δόντια με όμορη απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των 4mm ή τουλάχιστον δύο δόντια με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 5mm σε όμορη θέση(ορισμός CDC/AAP 2003, με τροποποίηση της μη εξαίρεσης των τρίτων γομφίων).

Περιοδοντίτιδα ορισμός 3: τουλάχιστον ένα σημείο με θύλακο

Περιοδοντίτιδα ορισμός 4: με 2 ή περισσότερα σημεία με θύλακο μεγαλύτερο ή ίσο των 4mm, απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των 4mm και αιμορραγία στην ανίχνευση.

Περιοδοντίτιδα ορισμός 5: τουλάχιστον 4 σημεία με θύλακο

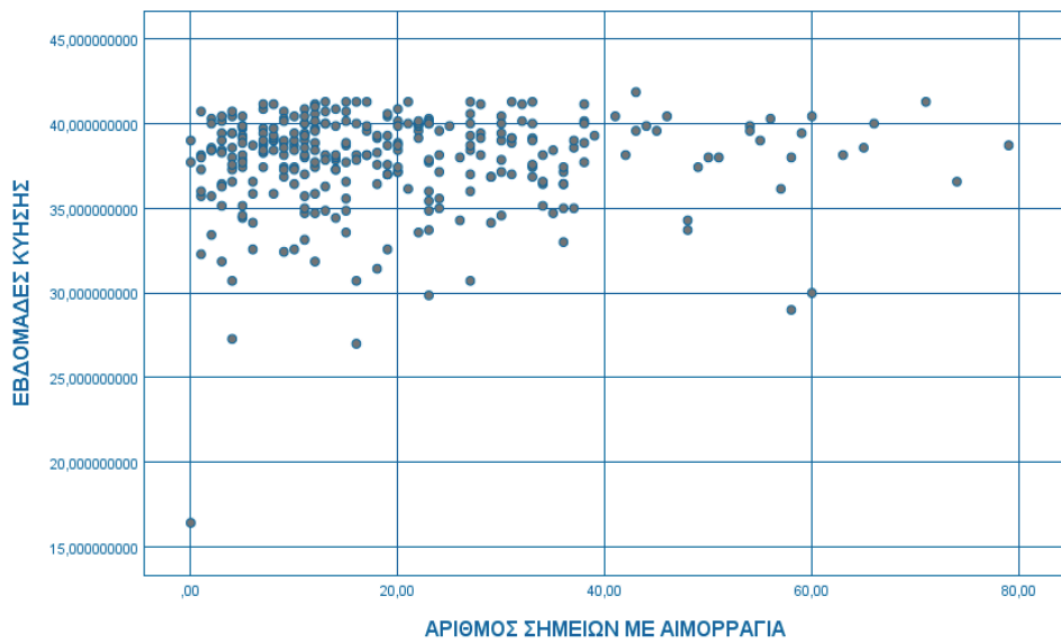
Περιοδοντίτιδα ορισμός 6: τουλάχιστον 5 σημεία με θύλακο μεγαλύτερο ή ίσο των 5mm.

Περιοδοντίτιδα ορισμός 7: απώλεια πρόσφυσης σε όμορη θέση μεγαλύτερη ή ίση των 3mm σε περισσότερα από δύο μη όμορα δόντια.

Περιοδοντικοί δείκτες και διάρκεια κύησης

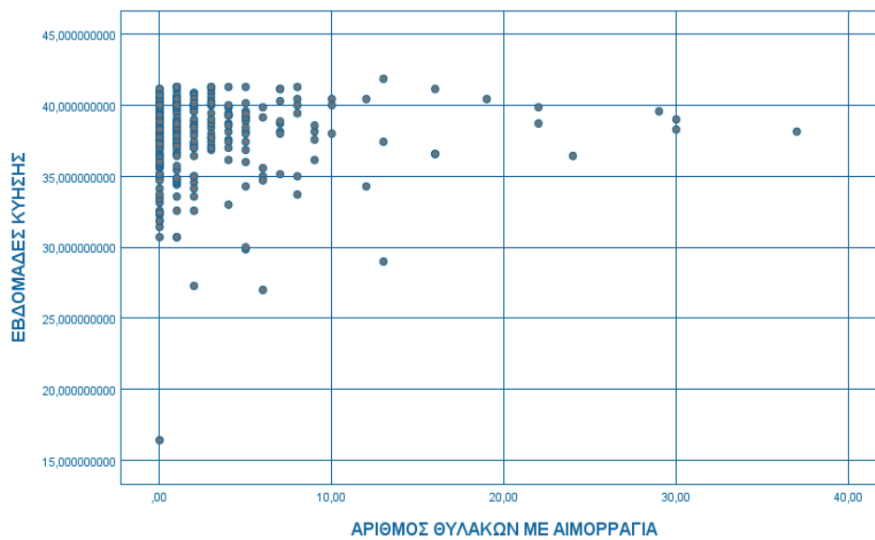
Αριθμός σημείων με αιμορραγία και διάρκεια κύησης

Έγινε έλεγχος των εβδομάδων κύησης με τον αριθμό των σημείων με αιμορραγία. Ο έλεγχος έγινε με τις μη παραμετρικές μεθόδους Kendall's tau-b και Spearman. Δεν υπήρχε και με τους δύο ελέγχους συσχέτιση (συντελεστές αντίστοιχα 0,356 και 0,361) και στατιστική σημαντικότητα αυτών.



Αριθμός θυλάκων με αιμορραγία και διάρκεια κύησης

Έγινε έλεγχος των εβδομάδων κύησης με τον αριθμό των θυλάκων με αιμορραγία. Ο έλεγχος έγινε με τις μη παραμετρικές μεθόδους Kendall's tau-b και Spearman. Δεν υπήρχε και με τους δύο ελέγχους συσχέτιση (συντελεστές αντίστοιχα 0,076 και 0,106) και στατιστική σημαντικότητα αυτών.



Συμπερασματικά στον εξεταζόμενο πληθυσμό η περιοδοντίτιδα της μητέρας, βάσει των ορισμών που αναφέρθηκαν ανωτέρω και η επιβάρυνση της περιοδοντικής υγείας της μητέρας μετρούμενη με τους δείκτες του αριθμού των σημείων με αιμορραγία στην ανίχνευση και του αριθμού των θυλάκων με αιμορραγία δεν επηρεάζουν τη διάρκεια της κύησης.

Περιοδοντίτιδα της μητέρας και γέννηση πρόωρου νεογνού

		Τελειόμηνια νεογνά n=224 (74,67%)		Πρόωρα νεογνά n=76 (25,33%)		Τιμή P	Odds Ratio (Relative Risk)	95% CI
		n	%	n	%			
Περιοδοντίτιδα ορισμός 2	ΝΑΙ n=182 (60,67%)	137	45,67%	45	15%	0,862	0,92 (0,97)	0,54-1,56
	ΟΧΙ n= 118 (39,33%)	87	29%	31	10,33%			
Περιοδοντίτιδα ορισμός 4	ΝΑΙ n=117 (39%)	90	30%	27	9%	0,520	0,82 (0,88)	0,48-1,41
	ΟΧΙ n= 183 (61%)	134	44,67%	49	16,33%			

Οι έλεγχοι έγιναν με τη μη παραμετρική μέθοδο Kendall's tau-b.

Περιοδοντίτιδα ορισμός 2: τουλάχιστον δύο δόντια με όμορη απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των 4mm ή τουλάχιστον δύο δόντια με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 5mm σε όμορη θέση(ορισμός CDC/AAP 2003, με τροποποίηση της μη εξαίρεσης των τρίτων γομφίων).

Περιοδοντίτιδα ορισμός 4: με 2 ή περισσότερα σημεία με θύλακο μεγαλύτερο ή ίσο των 4mm, απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των 4mm και αιμορραγία στην ανίχνευση.

Έγινε έλεγχος της συσχέτισης της περιοδοντίτιδας της μητέρας με τη γέννηση πρόωρου νεογνού. Στο πληθυσμιακό δείγμα που μελετήθηκε δεν φάνηκε η περιοδοντίτιδα της μητέρας για τους ορισμούς που χρησιμοποιήθηκαν να αυξάνει τον κίνδυνο για γέννηση πρόωρου νεογνού. Οι έλεγχοι έγιναν με τη μη παραμετρική μέθοδο Kendall's tau-b.

Δείκτες φλεγμονής στη στοματική κοιλότητα κατά την κύηση - Περιοδοντικοί δείκτες και γέννηση πρόωρου νεογνού

Φλεγμονή από δόντι κατά τη διάρκεια της κύησης και γέννηση πρόωρου νεογνού

		Τελειόμηνα νεογνά n=224 (74,67%)		Πρόωρα νεογνά n=76 (25,33%)		Τιμή P	Odds Ratio (Relative Risk)
		n	%	n	%		
Φλεγμονή από δόντι κατά τη διάρκεια της κύησης	ΝΑΙ n=59(19,67%)	44	14,67%	15	5%	0,986	1 (1)
	ΟΧΙ n= 241 (80,33%)	180	60%	61	20,33%		

Οι έλεγχοι έγιναν με τη μη παραμετρική μέθοδο Kendall's tau-b.

Κατεστραμμένα δόντια και γέννηση πρόωρου νεογνού

		Τελειόμηνα νεογνά n=224 (74,67%)		Πρόωρα νεογνά n=76 (25,33%)		Τιμή P	Odds Ratio (95%CI)
		n	%	n	%		
Κατεστραμμένα δόντια	ΝΑΙ n=59 (19,67%)	44	14,67%	15	5%	0,986	1 (0,52- 1,93)
	ΟΧΙ n= 241 (80,33%)	180	60%	61	20,33%		

Οι έλεγχοι έγιναν με τη μη παραμετρική μέθοδο Kendall's tau-b.

Περιοδοντικοί δείκτες και γέννηση πρόωρου νεογνού

	Τελειόμηνα νεογνά		Πρόωρα νεογνά		Τιμή P median test
	Διάμεσος	Τυπική απόκλιση	Διάμεσος	Τυπική απόκλιση	
Μέσος όρος βάθους θυλάκων	1,65	0,40	1,59	0,43	0,271
Αριθμός σημείων με αιμορραγία	15,5	15,30	15	15,76	0,795

Οι έλεγχοι έγιναν με τη μη παραμετρική μέθοδο Mann Whitney

Έγινε έλεγχος της σχέσης της φλεγμονής από δόντι κατά τη διάρκεια της κύησης με τη γέννηση πρόωρου νεογνού, με τη μη παραμετρική μέθοδο Kendall's tau-b καθώς και έλεγχος της σχέσης του μέσου όρου του βάθους των θυλάκων της στοματική κοιλότητα της μητέρας και της σχέσης του αριθμού των σημείων με αιμορραγία στην ανίχνευση με τη γέννηση πρόωρου νεογνού, χρησιμοποιώντας τη μη παραμετρική μέθοδο Mann Whitney. Το αποτέλεσμα των συγκρίσεων ήταν ότι για τον εξεταζόμενο πληθυσμό φλεγμονές οδοντικής αιτιολογίας κατά την κύηση και επιβάρυνση της περιοδοντικής υγείας όπως αυτή μετράται με το μέσο όρο του βάθους θυλάκων και με τον αριθμό των σημείων με αιμορραγία στην ανίχνευση δεν αυξάνουν τον κίνδυνο γέννησης πρόωρου νεογνού.

Περιοδοντίτιδα ορισμός 2 και κατηγορίες πρόωρου τοκετού

		ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ_ΠΡΟΩΡΟΥ				Total
		ΙΑΤΡΟΓΕΝΕΣ ΠΡΟΩΡΟ	ΠΡΟΩΡΟ ΑΠΟ ΑΥΘΟΡΜΗΤΟ ΤΟΚΕΤΟ	ΠΡΟΩΡΟ ΑΠΟ ΠΡΩΙΜΗ ΡΗΞΗ ΜΕΜΒΡΑΝΩΝ	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ ΚΥΗΣΗ	
ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΤΙΔΑ_ΟΡΙΣΜΟΣ_2	OXI	23	4	4	87	118
	NAI	34	4	7	137	182
Total		57	8	11	224	300

Οι έλεγχοι έγιναν με τη μέθοδο Kendall's tau-b

Έγινε έλεγχος για τη σχέση του ορισμού 2 της περιοδοντίτιδας με τις τρεις κατηγορίες πρόωρων νεογνών (ιατρογενή πρόωρα, πρόωρα από αυθόρμητο τοκετό με άθικτες μεμβράνες και πρόωρα από πρώιμη ρήξη μεμβρανών. Οι διαφορές δεν έχουν στατιστική σημαντικότητα.

ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ ΒΑΡΟΣ ΝΕΟΓΝΟΥ ΚΑΙ ΓΕΝΝΗΣΗ ΛΙΠΟΒΑΡΟΥΣ ΝΕΟΓΝΟΥ

Αρχικά αναλύθηκε η σχέση των ανεξάρτητων μεταβλητών σακχαρώδης διαβήτη, ηλικία της εγκύου, κάπνισμα και μορφωτικό επίπεδο με το βάρος του νεογνού. Η ανάλυση της σχέσης του σακχάρου με το βάρος του νεογνού έγινε με το Mann Whitney test. Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p=0,653$). Η αναλύσεις των σχέσεων της ηλικίας της εγκύου, του καπνίσματος και του μορφωτικού επιπέδου με το βάρος του νεογνού έγιναν με το Kruskal Wallis test. Μόνο για τη σχέση του καπνίσματος με το βάρος του νεογνού βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά (αντίστοιχα $p=0,198$ για ηλικία της εγκύου, $p<0,001$ για κάπνισμα και $p=0,088$ για μορφωτικό επίπεδο). Για τη σχέση του καπνίσματος με το βάρος του νεογνού υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ όλων των επιμέρους κατηγοριών καπνίσματος (έγκυες που κάπνιζαν κατά την εγκυμοσύνη, έγκυες που είχαν διακόψει το κάπνισμά λιγότερο από ένα χρόνο πριν την εγκυμοσύνη και τέλος έγκυες που δεν κάπνιζαν ή είχαν διακόψει το κάπνισμα περισσότερο από ένα χρόνο πριν την εγκυμοσύνη).

Στη συνέχεια αναλύθηκε η σχέση διάφορων ορισμών της περιοδοντίτιδας και διάφορων περιοδοντικών δεικτών με το βάρος του νεογνού και με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού. Η περιοδοντίτιδα της εγκύου (ανεξαρτήτως ορισμού) δεν επηρέασε το βάρος του νεογνού, ούτε μετέβαλε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τον αριθμό των νεογνών που γεννιούνται λιποβαρή στο πληθυσμιακό δείγμα που μελετήθηκε. Οι εξεταζόμενοι περιοδοντικοί δείκτες καθώς και οι δείκτες φλεγμονής, συγκεκριμένα ο αριθμός σημείων στο φραγμό με θύλακο, ο αριθμός σημείων με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 5 χιλιοστών, ο αριθμός σημείων με αιμορραγία στην ανίχνευση, ο αριθμός θυλάκων με αιμορραγία κατά την ανίχνευση, ο μέσος όρος βάθους θυλάκου και η φλεγμονή από δόντι κατά τη διάρκεια της κύησης δεν σχετίστηκαν στον εξετασθέντα πληθυσμό με αυξημένη επίπτωση γέννησης λιποβαρούς νεογνού ή με μειωμένο βάρος νεογνού.

Περιοδοντίτιδα της μητέρας και βάρος νεογνού

	Έγκυες με περιοδοντίτιδα		Έγκυες χωρίς περιοδοντίτιδα		Τιμή P Median Test
	Βάρος νεογνού ΔΙΑΜΕΣΟΣ (μέση τιμή)	ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	Βάρος νεογνού ΔΙΑΜΕΣΟΣ (μέση τιμή)	ΤΥΠΙΚΗ ΑΠΟΚΛΙΣΗ	
Περιοδοντίτιδα ορισμός 2	3035,00 (2960,47)	693,77	3010,00 (2913,98)	743,19	0,932
Περιοδοντίτιδα ορισμός 4	3065,00 (2976,23)	710,05	3010,00 (2920,41)	715,56	0,548

Οι έλεγχοι έγιναν με τη μη παραμετρική μέθοδο Mann Whitney, το βάρος του νεογνού είναι υπολογισμένο σε γραμμάρια

Έγινε έλεγχος της σχέσης της περιοδοντίτιδας της μητέρας με το βάρος του νεογνού με τη μη παραμετρική μέθοδο Mann Whitney. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές για τους ορισμούς περιοδοντίτιδας που χρησιμοποιήθηκαν.

Ακολούθως, ο έλεγχος συμπεριέλαβε και το κάπνισμα. Συγκεκριμένα συγκρίθηκαν οι γυναίκες που έχουν περιοδοντίτιδα ορισμού 2 ως προς το βάρος του νεογνού για το αν καπνίζανε (ναι/όχι/πριν). Ο έλεγχος έγινε με το Kruskal Wallis test. Δεν αποδείχτηκε στατιστική σημαντικότητα ($p = 0,315$). Στη συνέχεια έγιναν οι ακόλουθες επιμέρους συγκρίσεις για το βάρος του νεογνού:

Βάρος νεογνών εγκύων που κάπνιζαν και είχαν περιοδοντίτιδα με βάρος νεογνών εγκύων που κάπνιζαν και δεν είχαν περιοδοντίτιδα (Mann – Whitney test, $p = 0,870$).

Βάρος νεογνών εγκύων που δεν κάπνιζαν παραπάνω από ένα χρόνο πριν την αρχή της κύησης ή καθόλου και είχαν περιοδοντίτιδα με βάρος νεογνών εγκύων που δεν κάπνιζαν παραπάνω από ένα χρόνο πριν την αρχή της κύησης ή καθόλου και δεν είχαν περιοδοντίτιδα (Mann – Whitney test, $p = 0,122$).

Βάρος νεογνών εγκύων που κάπνιζαν αλλά διέκοψαν πριν την κύηση και είχαν περιοδοντίτιδα με βάρος νεογνών εγκύων που κάπνιζαν αλλά διέκοψαν πριν την κύηση και δεν είχαν περιοδοντίτιδα (Mann – Whitney test, $p = 0,194$).

Κατά συνέπεια η διαστρωμάτωση για το κάπνισμα, για τη σχέση περιοδοντίτιδας με το βάρος νεογνού, δεν απέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά για τον ορισμό περιοδοντίτιδας 2.

Περιοδοντικοί δείκτες και βάρος νεογνού

Σχέση μέσου όρου βάθους θυλάκου και βάρος νεογνού

Έγινε έλεγχος της σχέσης του μέσου όρου του βάθους των θυλάκων / ουλοδοντικών σχισμών των εγκύων με το βάρος των νεογνών . Η σύγκριση έγινε με τις μη παραμετρικές δοκιμασίες Spearman και Kendall's tau-b. Οι αντίστοιχοι συντελεστές συσχέτισης ήταν 0,256 και 0,252 χωρίς στατιστική σημαντικότητα.

Αριθμός σημείων με θύλακο και βάρος νεογνού

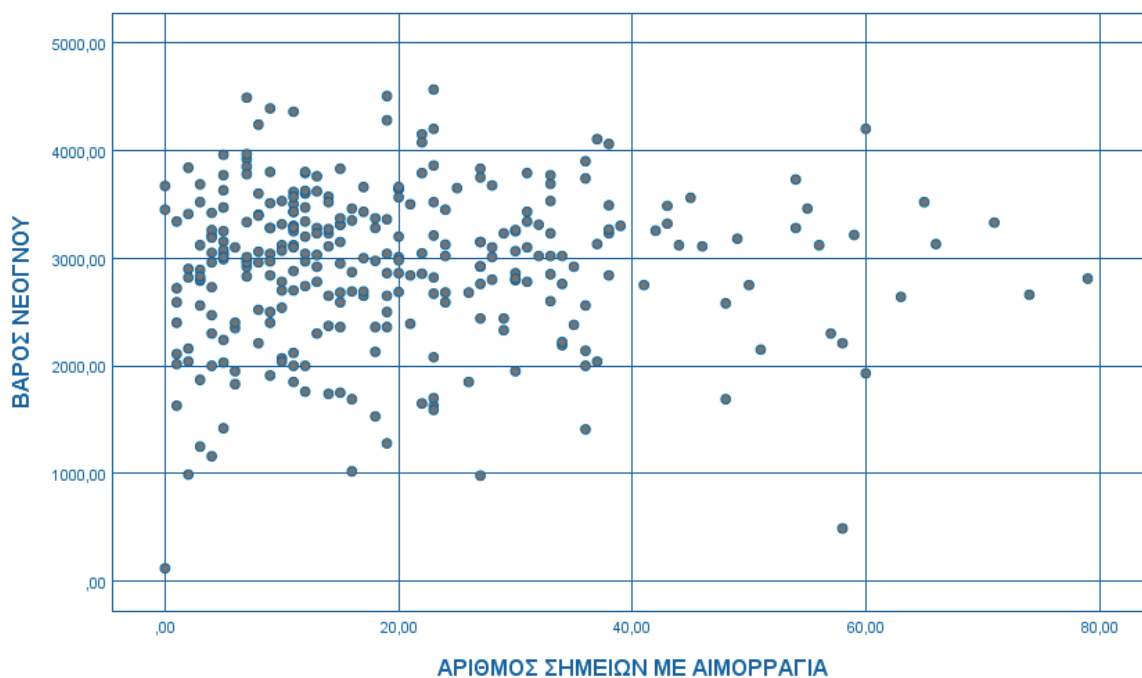
Έγινε έλεγχος της σχέσης του αριθμού των σημείων με θύλακο στη στοματική κοιλότητα της μητέρας με το βάρος των νεογνών. Η σύγκριση έγινε με τις δοκιμασίες Mann-Whitney test και Wilcoxon test και αποδείχτηκε ότι οι διαφορές δεν έχουν στατιστική σημαντικότητα (Mann-Whitney Test, $p = 0,547$).

Αριθμός σημείων με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 5 χιλιοστών και βάρος νεογνού

Έγινε έλεγχος της σχέσης του αριθμού των σημείων με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 5 χιλιοστών με το βάρος των νεογνών. Η σύγκριση έγινε με τις δοκιμασίες Mann-Whitney test και Wilcoxon test και βρέθηκε ότι οι διαφορές δεν έχουν στατιστική σημαντικότητα για το πληθυσμιακό δείγμα που χρησιμοποιήθηκε (Mann-Whitney Test, $p = 0,179$).

Αριθμός σημείων με αιμορραγία και βάρος νεογνού

Έγινε έλεγχος της σχέσης του αριθμού των σημείων που αιμορράγησαν κατά την ανίχνευση με τον περιοδοντικό ανιχνευτήρα (bleeding on probing-BOP) με το βάρος των νεογνών. Η σύγκριση έγινε με τις μη παραμετρικές δοκιμασίες Spearman και Kendall's tau-b. Οι αντίστοιχοι συντελεστές συσχέτισης ήταν 0,432 και 0,425 χωρίς στατιστική σημαντικότητα.



Αριθμός θυλάκων με αιμορραγία και βάρος νεογνού

Έγινε έλεγχος της σχέσης του αριθμού των θυλάκων που αιμορράγησαν κατά την ανίχνευση με τον περιοδοντικό ανιχνευτήρα με το βάρος των νεογνών. Η σύγκριση έγινε με τις μη παραμετρικές δοκιμασίες Spearman (συντελεστής συσχέτισης 0,074) και Kendall's tau-b (συντελεστής συσχέτισης 0,053). Τα αποτελέσματα των συγκρίσεων ήταν στατιστικά μη σημαντικά.

Περιοδοντίτιδα της μητέρας και γέννηση λιποβαρούς νεογνού

		Νεογνά φυσιολογικού βάρους n=232 (77,33%)		Λιποβαρή νεογνά n=68 (22,67%)		Τιμή P
		n	%	n	%	
Περιοδοντίτιδα ορισμός 2	ΝΑΙ n=182 (60,67%)	144	48%	38	12,67%	0,365
	ΟΧΙ n= 118 (39,33%)	88	29,33%	30	10%	
Περιοδοντίτιδα ορισμός 4	ΝΑΙ n=117 (39%)	94	31,33%	23	7,67%	0,310
	ΟΧΙ n= 183 (61%)	138	46%	45	15%	

Οι έλεγχοι έγιναν με τη μη παραμετρική μέθοδο Kendall's tau-b

Έγινε έλεγχος της σχέσης της περιοδοντίτιδας της μητέρας, για τους ορισμούς 2 και 4, με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού χρησιμοποιώντας τη μη παραμετρική δοκιμασία Kendall's tau-b. Δεν βρέθηκε στατιστική σημαντικότητα για κανέναν από τους δύο ορισμούς ($p=0,365$ και $p=0,310$ αντίστοιχα). Στη συνέχεια πραγματοποιήθηκε διαστρωμάτωση για το κάπνισμα, αλλά πάλι το αποτέλεσμα των συγκρίσεων ήταν στατιστικά μη σημαντικό.

Περιοδοντικοί δείκτες και γέννηση λιποβαρούς νεογνού

	Νεογνά φυσιολογικού βάρους n=232		Λιποβαρή νεογνά n=68		Τιμή P median test (mean test)
	Διάμεσος (μέση τιμή)	Τυπική απόκλιση	Διάμεσος (μέση τιμή)	Τυπική απόκλιση	
Μέσος όρος βάθους θυλάκων	1,66 (1,69)	0,41	1,57 (1,59)	0,39	0,065 (0,0748)
Αριθμός σημείων με αιμορραγία	16 (20,1)	15,3	14,5 (18,4)	15,7	0,238

Οι έλεγχοι για τις σχέσεις των διαμέσων έγιναν με τη μη παραμετρική μέθοδο Mann Whitney

Οι έλεγχοι για τις σχέσεις των μέσων τιμών έγιναν με το t test (two tailed)

Έγινε έλεγχος της σχέσης των περιοδοντικών δεικτών του μέσου όρου του βάθους των θυλάκων και της αιμορραγίας στην ανίχνευση με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού. Οι συγκρίσεις έγιναν με τη παραμετρική μέθοδο Mann Whitney. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές για τη σχέση της γέννησης λιποβαρούς νεογνού με το μέσο όρο του βάθους θυλάκων της στοματικής κοιλότητας της μητέρας ($p=0,065$) καθώς και για τη σχέση της γέννησης λιποβαρούς νεογνού με τον αριθμό των σημείων με αιμορραγία στην ανίχνευση ($p=0,238$). Η σχέση της γέννησης λιποβαρούς νεογνού με το μέσο όρο του βάθους των θυλάκων δείχνει μια τάση για στατιστική σημαντικότητα.

ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΤΗΣ ΜΗΤΕΡΑΣ ΚΑΙ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑΣ

Αρχικά αναλύθηκε η σχέση των ανεξάρτητων μεταβλητών σακχαρώδης διαβήτη, ηλικία της εγκύου, κάπνισμα και μορφωτικό επίπεδο με την εμφάνιση προεκλαμψίας. Οι έλεγχοι για τη σχέση του σακχαρώδους διαβήτη, του μορφωτικού επιπέδου και του καπνίσματος με την εμφάνιση προεκλαμψίας έγινε με τη μέθοδο Kendall's tau-b test. Οι έλεγχοι έδειξαν ότι δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές (σακχαρώδης διαβήτη και προεκλαμψία $p=0,256$, μορφωτικό επίπεδο και προεκλαμψία $p=0,440$, κάπνισμα και προεκλαμψία $p=0,508$). Ο έλεγχος για τη σχέση της ηλικίας με την εμφάνιση προεκλαμψίας έγινε με τη μέθοδο Mann-Whitney test. Επίσης δεν βρέθηκε να υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων ($p=0,275$). Ο έλεγχος επαναλήφθηκε με το Kendall's tau-b test, για να συγκριθούν οι ηλικιακές ομάδες με την εμφάνιση προεκλαμψίας και αποδείχτηκε ότι οι διαφορές δεν έχουν στατιστική σημαντικότητα ($p= 0,508$).

Περιοδοντίτιδα της μητέρας και προεκλαμψία

		Εγκυμοσύνη χωρίς προεκλαμψία n=277 (92,33%)		Εγκυμοσύνη με προεκλαμψία n=23 (7,67%)		Τιμή P	Odds Ratio 95% CI
		n	%	n	%		
Περιοδοντίτιδα ορισμός 2	ΝΑΙ n=182 (60,67%)	164	54,67%	18	6%	0,051*	2,48 0,90-6,87
	ΟΧΙ n= 118 (39,33%)	113	37,67%	5	1,67%		
Περιοδοντίτιδα ορισμός 4	ΝΑΙ n=117 (39%)	104	34,67%	13	4,33%	0,093	2,16 0,92-5,11
	ΟΧΙ n= 183 (61%)	173	57,67%	10	3,33%		
Περιοδοντίτιδα ορισμός 5	ΝΑΙ n=150 (50%)	136	45,33%	14	4,67%	0,279	1,61 0,68-3,85
	ΟΧΙ n=150 (50%)	141	47%	9	3%		
Περιοδοντίτιδα ορισμός 6	ΝΑΙ n=31 (10,33%)	25	8,33%	6	2%	0,083 (chi-square 0,010* / yates correction 0,026*)	3,56 1,29-9,84
	ΟΧΙ n=269 (89,67%)	252	84%	17	5,67%		

Οι έλεγχοι έγιναν με τη μη παραμετρική μέθοδο Kendall's tau-b (για τον ορισμό 6 ο έλεγχος επαναλήφθηκε και με τη μέθοδο chi-square και chi-square με τη διόρθωση Yates)

Έγινε έλεγχος της σχέσης της περιοδοντίτιδας της μητέρας με την εμφάνιση προεκλαμψίας με τη μη παραμετρική μέθοδο Kendall's tau-b. Η περιοδοντίτιδα βάσει του ορισμού 2 για το πληθυσμιακό δείγμα που εξετάσθηκε έχει οριακή στατιστική σημαντικότητα με την εμφάνιση προεκλαμψίας ($p=0,051$). Η δοκιμασία επαναλήφθηκε κάνοντας διαστρωμάτωση για την ηλικία. Η σχέση της περιοδοντίτιδας βάσει του ορισμού 2 με την προεκλαμψία παρέμεινε στατιστικά σημαντική μόνο για την ηλικιακή ομάδα 31-35 ετών ($p=0,017$). Η ηλικιακή ομάδα αυτή είχε το μεγαλύτερο δείγμα ($n=100$). Η σχέση της περιοδοντίτιδας βάσει του ορισμού 4 με την εμφάνιση προεκλαμψίας για το πληθυσμιακό δείγμα που εξετάσθηκε είναι στατιστικά μη σημαντική ($p=0,093$). Ο έλεγχος επαναλήφθηκε κάνοντας συμπληρωματικά διαστρωμάτωση για την ηλικία. Σε καμία ηλικιακή υποομάδα δεν βρέθηκε στατιστική σημαντικότητα. Η σχέση της περιοδοντίτιδας βάσει του ορισμού 5 με την εμφάνιση προεκλαμψίας για το πληθυσμιακό δείγμα που εξετάσθηκε είναι στατιστικά μη σημαντική ($p=0,279$). Η δοκιμασία επαναλήφθηκε κάνοντας διαστρωμάτωση για την ηλικία. Η σχέση της περιοδοντίτιδας βάσει του ορισμού 5 με την προεκλαμψία είναι στατιστικά σημαντική μόνο για την ηλικιακή ομάδα 31-35 ετών ($p=0,042$). Τέλος η σχέση της περιοδοντίτιδας βάσει του ορισμού 6 με την εμφάνιση προεκλαμψίας για το πληθυσμιακό δείγμα που εξετάσθηκε είναι στατιστικά μη σημαντική ($p=0,083$). Ο έλεγχος επαναλήφθηκε κάνοντας συμπληρωματικά διαστρωμάτωση για την ηλικία. Σε καμία ηλικιακή υποομάδα δεν βρέθηκε στατιστική σημαντικότητα.

Συμπερασματικά για το πληθυσμιακό δείγμα που εξετάσθηκε διαπιστώθηκε οριακή στατιστική σημαντικότητα για τη σχέση της περιοδοντίτιδας οριζόμενη βάσει του ορισμού 2, ως τουλάχιστον δύο δόντια με όμορη απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των 4mm ή τουλάχιστον δύο δόντια με βάθος θύλακου μεγαλύτερο ή ίσο των 5mm σε όμορη θέση (ορισμός CDC/AAP 2003, με τροποποίηση της μη εξαίρεσης των τρίτων γομφίων) με την εμφάνιση προεκλαμψίας. Επίσης διαπιστώθηκε στατιστική σημαντικότητα για τη σχέση της περιοδοντίτιδας με την εμφάνιση προεκλαμψίας για ηλικιακή ομάδα 31-35 ετών για τους ορισμούς περιοδοντίτιδας 2 και 5. Ο ορισμός 5 ορίζει την περιοδοντίτιδα ως την ύπαρξη τουλάχιστον 4 σημείων με θύλακο.

Επιπρόσθετα για τον ορισμό 6, επειδή εμφάνισε το μεγαλύτερο σχετικό λόγο και το σύνολο του διαστήματος εμπιστοσύνης ήταν μεγαλύτερο του 1, ο

έλεγχος έγινε και με τις μεθόδους chi-square και chi-square με τη διόρθωση Yates. Οι έλεγχοι σε μονομεταβλητό επίπεδο έδωσαν στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα $p=0,010$ και $p=0,026$ με διόρθωση Yates (OR:3,56, 95% CI:1,29-9,84). Επομένως στο δείγμα που μελετήθηκε οι έγκυες με 5 σημεία με θύλακο 5 χιλιοστών ή μεγαλύτερο είχαν 256% μεγαλύτερη μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν προεκλαμψία.

Περιοδοντίτιδα της μητέρας και προεκλαμψία ηλικιακή ομάδα 31-35

		Εγκυμοσύνη χωρίς προεκλαμψία n=91 (91%)		Εγκυμοσύνη με προεκλαμψία n=9 (9%)		Τιμή P
		n	%	n	%	
Περιοδοντίτιδα ορισμός 2	ΝΑΙ n=54 (54%)	46	46%	8	8%	0,017*
	ΟΧΙ n= 46 (46%)	45	45%	1	1%	
Περιοδοντίτιδα ορισμός 4	ΝΑΙ n=31 (31%)	26	26%	5	5%	0,153
	ΟΧΙ n= 69 (69%)	65	65%	4	4%	
Περιοδοντίτιδα ορισμός 5	ΝΑΙ n=44 (44%)	37	37%	7	7%	0,042*
	ΟΧΙ n=56 (56%)	54	54%	2	2%	
Περιοδοντίτιδα ορισμός 6	ΝΑΙ n=10 (10%)	7	7%	3	3%	0,144
	ΟΧΙ n=90 (90%)	84	84%	6	6%	

Οι έλεγχοι έγιναν με τη μη παραμετρική μέθοδο Kendall's tau-b

Περιοδοντικοί δείκτες και προεκλαμψία

	Εγκυμοσύνη χωρίς προεκλαμψία n=277		Εγκυμοσύνη με προεκλαμψία n=23		Τιμή P Median test (mean test)
	Διάμεσος (μέση τιμή)	Τυπική απόκλιση	Διάμεσος (μέση τιμή)	Τυπική απόκλιση	
Μέσος όρος βάθους θυλάκων	1,6250 (1,6483)	0,39316	1,8095 (1,8154)	0,51511	0,072 (0,0573)
Αριθμός σημείων με αιμορραγία	15 (19,3105)	15,07100	19 (24,4348)	18,58354	0,173 (0,1252)
Αριθμός θυλάκων με αιμορραγία	1 (2,7653)	4,80404	2 (4,6087)	7,32827	0,119 (0,0925)

Οι έλεγχοι για τη σχέση των διαμέσων έγιναν με το Mann-Whitney test

Οι έλεγχοι για τη σχέση των μέσων τιμών έγιναν με το t-test (two tailed)

Έγινε έλεγχος των περιοδοντικών δεικτών του μέσου όρου του βάθους θυλάκου, του αριθμού σημείων με αιμορραγία στην ανίχνευση και του αριθμού θυλάκων με αιμορραγία στην ανίχνευση με την εμφάνιση προεκλαμψίας. Οι έλεγχοι που αφορούσαν τις διαμέσους έγιναν με τη μέθοδο Mann-Whitney test, ενώ οι έλεγχοι που αφορούσαν τις μέσες τιμές έγιναν με τη μέθοδο t-test. Δεν βρέθηκε στατιστική σημαντικότητα σε κανέναν από τους ελέγχους. Η ανάλυση που αφορούσε τη σχέση του μέσου όρου του βάθους θυλάκων με την εμφάνιση προεκλαμψίας για τις μέσες τιμές έδειξε τάση για στατιστική σημαντικότητα ($p=0,0573$).

ΑΝΑΛΥΣΗ ΣΕ ΠΟΛΥΜΕΤΑΒΛΗΤΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

Ανάλυση συνιστωσών (Principal component analysis- PCA)

Στη συνέχεια διενεργήθηκε ανάλυση συνιστωσών, για να ελεγχθεί ποιες μεταβλητές σχετίζονται μεταξύ τους και πως συνδέονται οι διακυμάνσεις των μεταβλητών μεταξύ τους. Αρχικά έγινε το Barlett's Test of Sphericity ώστε να φανεί αν οι διακυμάνσεις μεταξύ των μεταβλητών είναι τέτοιες ώστε η ανάλυση συνιστωσών να μπορεί να εφαρμοστεί. Στη συνέχεια διενεργήθηκε το Kaiser-Meyer-Olkin measure of sampling adequacy ώστε να φανεί αν το μέγεθος του δείγματος είναι επαρκές ώστε η ανάλυση συνιστωσών να μπορεί να εφαρμοστεί. Τα αποτελέσματα των παραπάνω ελέγχων έδειξαν ότι η ανάλυση συνιστωσών μπορεί να εφαρμοστεί.

Communalities

Πίνακας communalities 1

Ο πίνακας communalities δείχνει τον διαμοιρασμό της διακύμανσης μεταξύ όλων των μεταβλητών που μελετήθηκαν. Όσο πιο μεγάλη είναι η τιμή Extraction τόσο μεγαλύτερο είναι το ποσοστό της διακύμανσης που μοιράζεται μία μεταβλητή με τις υπόλοιπες. Αν μία μεταβλητή έχει πολύ χαμηλή τιμή extraction τότε δεν έχει τίποτα κοινό με τις υπόλοιπες και θα πρέπει

	Initial	Extraction
ΣΑΚΧΑΡΟ	1.000	.768
ΜΟΡΦΩΤΙΚΟ_ΕΠΙΠΕΔΟ	1.000	.684
ΗΛΙΚΙΑ	1.000	.719
ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ_ΚΥΗΣΗΣ	1.000	.850
ΑΡΙΘΜΟΣ_ΣΗΜΕΙΩΝ_ΑΝΩ_ΤΩΝ_4	1.000	.620
ΑΡΙΘΜΟΣ_ΘΥΛΑΚΩΝ_ΜΕ_ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	1.000	.662
ΜΟ_ΘΥΛΑΚΟΥ	1.000	.806
ΒΑΡΟΣ_ΝΕΟΓΝΟΥ	1.000	.884
BMI	1.000	.739
ΠΡΩΤΟΤΟΚΟΣ	1.000	.697
ΙΣΤΟΡΙΚΟ_ΠΡΟΩΡΟΥ_ΝΕΟΓΝΟΥ	1.000	.722
ΟΥΡΟΛΟΙΜΩΣΗ_ΣΤΗΝ_ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ	1.000	.817
ΙΣΤΟΡΙΚΟ_ΟΥΡΟΛΟΙΜΩΣΗΣ_ΠΡΙΝ_ΤΗΝ_ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ	1.000	.608
ΗΜΙΕΓΚΛΕΙΣΤΑ_ΔΟΝΤΙΑ	1.000	.712
ΡΙΖΕΣ	1.000	.697
ΦΛΕΓΜΟΝΗ_ΑΠΟ_ΔΟΝΤΙ_ΚΑΤΑ_ΤΗΝ_ΚΥΗΣΗ	1.000	.761
ΙΣΤΟΡΙΚΟ_ΕΞΑΓΩΓΗΣ_ΔΟΝΤΙΟΥ	1.000	.678
ΑΡΙΘΜΟΣ_ΣΗΜΕΙΩΝ_ΜΕ_ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	1.000	.716
ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ	1.000	.683
ΚΑΠΝΙΣΜΑ	1.000	.338

Extraction Method: Principal Component Analysis.

να μην μελετηθεί στο φαινόμενο που μελετάμε. Τιμές πάνω από 0,6 θεωρούνται αποδεκτές.

Εδώ φαίνεται ότι μόνο για την μεταβλητή Κάπνισμα η διακύμανση της πολύ λίγο επηρεάζεται από τις υπόλοιπες.

Πίνακας Communalities 2 μετά την αφαίρεση σακχάρου, ουρολοίμωξης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και καπνίσματος

Στη συνέχεια εφαρμόστηκε μία διαδικασία σταδιακής αφαίρεσης αυτών που έχουν τιμή κάτω από 0,6 και τελικά αφαιρέθηκαν οι μεταβλητές σάκχαρο ουρολοίμωξη κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και κάπνισμα ενώ έμειναν οι μεταβλητές που φαίνονται στο πίνακα Communalities 2.

Communalities

	Initial	Extraction
ΜΟΡΦΩΤΙΚΟ_ΕΠΙΠΕΔΟ	1.000	.672
ΗΛΙΚΙΑ	1.000	.696
ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ_ΚΥΗΣΗΣ	1.000	.851
ΑΡΙΘΜΟΣ_ΣΗΜΕΙΩΝ_ΑΝΩ_ΤΩΝ_4	1.000	.623
ΑΡΙΘΜΟΣ_ΘΥΛΑΚΩΝ_ΜΕ_ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	1.000	.667
ΜΟ_ΘΥΛΑΚΟΥ	1.000	.806
ΒΑΡΟΣ_ΝΕΟΓΝΟΥ	1.000	.885
BMI	1.000	.810
ΠΡΩΤΟΤΟΚΟΣ	1.000	.686
ΙΣΤΟΡΙΚΟ_ΠΡΩΡΟΥ_ΝΕΟΓΝΟΥ	1.000	.665
ΙΣΤΟΡΙΚΟ_ΟΥΡΟΛΟΙΜΩΣΗΣ_ΠΡΙΝ_ΤΗΝ_ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ	1.000	.883
ΡΙΖΕΣ	1.000	.648
ΦΛΕΓΜΟΝΗ_ΑΠΟ_ΔΟΝΤΙ_ΚΑΤΑ_ΤΗΝ_ΚΥΗΣΗ	1.000	.732
ΙΣΤΟΡΙΚΟ_ΕΞΑΓΩΓΗΣ_ΔΟΝΤΙΟΥ	1.000	.612
ΑΡΙΘΜΟΣ_ΣΗΜΕΙΩΝ_ΜΕ_ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	1.000	.707
ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ	1.000	.701

Extraction Method: Principal Component Analysis.

Πίνακας EIGENVALUES (total variance explained).

Total Variance Explained

Component	Initial Eigenvalues			Extraction Sums of Squared Loadings			Rotation Sums of Squared Loadings		
	Total	% of Variance	Cumulative %	Total	% of Variance	Cumulative %	Total	% of Variance	Cumulative %
1	3.122	15.609	15.609	3.122	15.609	15.609	2.914	14.568	14.568
2	2.223	11.115	26.724	2.223	11.115	26.724	1.985	9.924	24.492
3	1.645	8.227	34.951	1.645	8.227	34.951	1.555	7.776	32.269
4	1.582	7.911	42.862	1.582	7.911	42.862	1.456	7.280	39.549
5	1.264	6.322	49.184	1.264	6.322	49.184	1.432	7.159	46.707
6	1.208	6.040	55.224	1.208	6.040	55.224	1.386	6.931	53.639
7	1.066	5.332	60.556	1.066	5.332	60.556	1.195	5.973	59.611
8	1.046	5.232	65.788	1.046	5.232	65.788	1.154	5.769	65.380
9	1.004	5.018	70.806	1.004	5.018	70.806	1.085	5.426	70.806
10	.900	4.500	75.307						
11	.821	4.103	79.410						
12	.763	3.816	83.226						
13	.610	3.050	86.276						
14	.568	2.841	89.117						
15	.485	2.424	91.540						
16	.462	2.312	93.852						
17	.435	2.174	96.026						
18	.365	1.823	97.849						
19	.253	1.267	99.116						
20	.177	.884	100.000						

Extraction Method: Principal Component Analysis.

Ο παραπάνω πίνακας δείχνει τις κοινές μεταβλητές (eigenvalues) οι οποίες δίνουν τη μεγαλύτερη διακύμανση στο μελετούμενο φαινόμενο. Τα component αριθμούνται σε σειρά μειούμενης διακύμανσης. Το component 1 έχει eigenvalue 3,122 και ερμηνεύει το 15% της συνολικής διακύμανσης, δηλαδή αν το component 1 ήταν μία μεταβλητή θα ερμήνευε το 15% της συνολικής διακύμανσης.

Πίνακας COMPONENT MATRIX

Component Matrix^a

	Component								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
ΣΑΚΧΑΡΟ	.087	.189	.254	.035	.365	.125	-.081	-.525	.477
ΜΟΡΦΩΤΙΚΟ_ΕΠΙΠΕΔΟ	-.283	-.003	.456	.520	.145	.307	-.030	.046	-.083
ΗΛΙΚΙΑ	.135	.281	.676	.204	-.130	.093	.230	-.165	-.131
ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ_ΚΥΗΣΗΣ	.125	-.773	.299	-.296	-.085	.142	-.153	.089	.019
ΑΡΙΘΜΟΣ_ΣΗΜΕΙΩΝ_ΑΝΩ_ΤΩΝ_4	.750	-.093	-.025	.153	.027	.019	.154	-.015	-.014
ΑΡΙΘΜΟΣ_ΘΥΛΑΚΩΝ_ΜΕ_ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	.770	-.064	-.008	.210	-.019	-.101	.077	.016	.056
ΜΟ_ΘΥΛΑΚΟΥ	.873	-.076	-.045	.130	.015	-.010	.127	-.037	.046
ΒΑΡΟΣ_ΝΕΟΓΝΟΥ	.128	-.742	.436	-.323	.010	.083	-.105	-.015	.062
BMI	.414	.199	.361	-.104	.395	.303	-.293	.181	-.145
ΠΡΩΤΟΤΟΚΟΣ	-.197	-.274	-.318	.479	.421	.226	.086	.121	.039
ΙΣΤΟΡΙΚΟ_ΠΡΩΩΡΟΥ_ΝΕΟΓΝΟΥ	.188	.465	.138	-.172	-.395	-.118	-.408	-.047	.290
ΟΥΡΟΛΟΙΜΩΣΗ_ΣΤΗΝ_ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ	-.069	.001	-.157	-.022	-.059	.401	.276	.240	.700
ΙΣΤΟΡΙΚΟ_ΟΥΡΟΛΟΙΜΩΣΗΣ_ΠΡΙΝ_ΤΗΝ_ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ	.049	.007	.037	.176	-.613	.360	-.075	.233	.088
ΗΜΙΕΓΚΛΕΙΣΤΑ_ΔΟΝΤΙΑ	.089	-.082	-.256	.212	-.315	.376	-.133	-.550	-.159
ΡΙΖΕΣ	.122	.305	-.080	-.684	.273	.135	.144	-.022	.019
ΦΛΕΓΜΟΝΗ_ΑΠΟ_ΔΟΝΤΙ_ΚΑΤΑ_ΤΗΝ_ΚΥΗΣΗ	.197	.133	-.305	-.375	-.041	.552	.185	-.212	-.293
ΙΣΤΟΡΙΚΟ_ΕΞΑΓΩΓΗΣ_ΔΟΝΤΙΟΥ	.005	.320	.374	-.110	-.148	-.020	.604	.170	-.089
ΑΡΙΘΜΟΣ_ΣΗΜΕΙΩΝ_ΜΕ_ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	.778	-.048	-.142	.130	.023	-.260	.014	-.007	.059
ΠΡΟΕΚΛΑΜΨΙΑ	.172	.618	-.013	.083	.132	.159	-.366	.290	-.067
ΚΑΠΝΙΣΜΑ	.344	-.083	-.176	-.037	.001	.217	-.116	.329	-.106

Extraction Method: Principal Component Analysis.

a. 9 components extracted.

Στον πίνακα component matrix φαίνονται οι διακυμάνσεις των επιμέρους μεταβλητών όπως κατανέμονται στις εννιά πρώτες eigenvalues. Η διακύμανση όμως αυτή μοιράζεται σε όλα τα eigenvalues.

Πίνακας ROTATED COMPONENT MATRIX

Rotated Component Matrix^a

	Component								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
ΣΑΚΧΑΡΟ	.054	-.013	.029	.063	.035	.107	.062	.855	.110
ΜΟΡΦΩΤΙΚΟ_ΕΠΙΠΕΔΟ	-.258	.029	-.500	-.322	.354	.317	.106	.154	.037
ΗΛΙΚΙΑ	.081	.005	-.183	.133	.760	.151	.096	.198	-.109
ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ_ΚΥΗΣΗΣ	.051	.907	-.033	-.022	-.097	.002	.011	-.114	.030
ΑΡΙΘΜΟΣ_ΣΗΜΕΙΩΝ_ΑΝΩ_ΤΩΝ_4	.768	.060	.045	-.055	.083	.082	.083	-.011	.011
ΑΡΙΘΜΟΣ_ΘΥΛΑΚΩΝ_ΜΕ_ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	.805	.022	-.068	.046	.040	.067	.011	-.001	.004
ΜΟ_ΘΥΛΑΚΟΥ	.883	.059	.069	.018	.046	.087	.079	.025	.028
ΒΑΡΟΣ_ΝΕΟΓΝΟΥ	.053	.934	-.013	-.014	-.002	-.014	-.056	.058	-.029
BMI	.206	.141	.143	.015	.119	.779	-.075	.138	-.105
ΠΡΩΤΟΤΟΚΟΣ	-.030	-.115	-.231	-.722	-.265	.050	.033	.036	.181
ΙΣΤΟΡΙΚΟ_ΠΡΟΩΡΟΥ_ΝΕΟΓΝΟΥ	.043	-.159	-.048	.803	-.033	.161	.024	.104	.095
ΟΥΡΟΛΟΙΜΩΣΗ_ΣΤΗΝ_ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ	-.025	-.012	.086	-.069	-.029	-.064	-.062	.098	.886
ΙΣΤΟΡΙΚΟ_ΟΥΡΟΛΟΙΜΩΣΗΣ_ΠΡΙΝ_ΤΗΝ_ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ	.004	.052	-.266	.260	.140	.087	.346	-.377	.422
ΗΜΙΕΓΚΛΕΙΣΤΑ_ΔΟΝΤΙΑ	.074	-.035	-.053	.002	-.106	-.108	.820	.067	-.046
ΡΙΖΕΣ	-.047	-.024	.783	.116	.027	.159	-.155	.128	.037
ΦΛΕΓΜΟΝΗ_ΑΠΟ_ΔΟΝΤΙ_ΚΑΤΑ_ΤΗΝ_ΚΥΗΣΗ	.049	-.031	.665	-.093	.063	.120	.519	-.126	.059
ΙΣΤΟΡΙΚΟ_ΕΞΑΓΩΓΗΣ_ΔΟΝΤΙΟΥ	-.003	-.118	.187	.049	.738	-.093	-.218	-.128	.101
ΑΡΙΘΜΟΣ_ΣΗΜΕΙΩΝ_ΜΕ_ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑ	.824	-.039	-.001	.100	-.120	-.002	-.067	.001	-.087
ΠΡΟΕΚΚΛΑΜΨΙΑ	.029	-.442	.014	.218	-.038	.658	-.051	-.052	.022
ΚΑΠΝΙΣΜΑ	.279	.079	.103	-.056	-.159	.307	.047	-.322	.123

Extraction Method: Principal Component Analysis.
 Rotation Method: Varimax with Kaiser Normalization.
 a. Rotation converged in 10 iterations.

Στον πίνακα rotated component matrix υπολογίζεται η διακύμανση κάθε μεταβλητής στα εννιά eigenvalues χωρίς όμως αυτή να μοιράζεται μεταξύ των υπολοίπων. Δεδομένου ότι σε αυτή την μελέτη πολλές μεταβλητές έχουν γνωστή σχέση μεταξύ τους, αυτός ο πίνακας είναι ο σημαντικότερος. Θα μείνουμε επομένως το component 1, το οποίο όπως προαναφέρθηκε ερμηνεύει το 15% της συνολικής διακύμανσης. Οι τιμές οι οποίες είναι πάνω από 0,3 το θεωρούμε υψηλό και πάνω από 0,6 πολύ υψηλό. Αυτές οι μεταβλητές με τιμή πάνω 0,6 συσχετίζονται σημαντικά μεταξύ τους. Δεν βρέθηκε συσχέτιση των συνεχών μεταβλητών στάθμισης της περιοδοντικής νόσου αριθμός σημείων με θύλακο, μέσος όρος βάθος θυλάκου και αριθμός σημείων με αιμορραγία στην ανίχνευση καθώς και των δεικτών μικροβιαμίας και φλεγμονής της ύπαρξης ημιέγκλειστων δοντιών, της ύπαρξης ριζών, της εμφάνισης φλεγμονής οδοντικής αιτιολογίας κατά την κύηση και του ιστορικού εξαγωγής δοντιού με τον αριθμό εβδομάδων της κύησης, με το βάρος του νεογνού και με την εμφάνιση προεκκλαμψίας.

Παλινδρόμηση

Η ανάλυση σε πολυμεταβλητό επίπεδο για τη σχέση της διάρκειας κύησης με τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου (για την περιοδοντίτιδα χρησιμοποιήθηκε ο ορισμός 5 - τουλάχιστον 4 σημεία με θύλακο) κατέληξε στα παρακάτω μοντέλα:

Μέθοδος *stepwise* γραμμικής παλινδρόμησης:

ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΚΥΗΣΗΣ = 38,029 – 1,927 ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΡΟΩΡΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ

Μέθοδος *backward* γραμμικής παλινδρόμησης:

ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΚΥΗΣΗΣ = 39,352 – 0,055 ΗΛΙΚΙΑ – 1,828 ΙΣΤΟΡΙΚΟ
ΠΡΟΩΡΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ + 0,628 ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΤΙΔΑ ΟΡΙΣΜΟΣ 5

Μέθοδος *forward* γραμμικής παλινδρόμησης:

ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΚΥΗΣΗΣ = 39,352 – 1,927 ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΡΟΩΡΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ

Συμπερασματικά τα τρία μοντέλα ανάλυσης παλινδρόμησης συμφωνούν ότι το ιστορικό προωρότητας μειώνει τη διάρκεια της κύησης (περίπου 2 εβδομάδες). Στη μέθοδο γραμμικής παλινδρόμησης *backward* προτάθηκε ότι η ύπαρξη τουλάχιστον 4 θυλάκων στη στοματική κοιλότητα της εγκύου αυξάνει τη διάρκεια της κύησης κατά 6/10 της εβδομάδας που είναι χωρίς κλινική σημασία. Επίσης στη μέθοδο γραμμικής παλινδρόμησης *backward* προτάθηκε ότι κάθε ένας χρόνος αύξησης της ηλικίας της μητέρας μειώνει τη διάρκεια της κύησης κατά 0,055 της εβδομάδας. Αυτό σημαίνει ότι 10 χρόνια μεγαλύτερη ηλικία μειώνει τη διάρκεια κύησης κατά περίπου 6/10 της εβδομάδας που είναι χωρίς κλινική σημασία αλλά ταυτόχρονα σημαίνει ότι μία έγκυος 40 ετών θα έχει μία εβδομάδα μικρότερη διάρκεια κύησης από ότι μια έγκυος 20 ετών λόγω της διαφοράς στην ηλικία που είναι κλινικά σημαντικό.

Η ανάλυση σε πολυμεταβλητό επίπεδο για τη σχέση της προεκλαμψίας με τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου (για την περιοδοντίτιδα χρησιμοποιήθηκε ο ορισμός 5 - τουλάχιστον 4 σημεία με θύλακο) κατέληξε στα παρακάτω μοντέλα:

Μέθοδος backward λογιστικής παλινδρόμησης:

$$\log (\text{Πιθανότητα προεκλαμψίας}/1 - \text{πιθανότητα προεκλαμψίας}) = -22,062 + 0,393 \text{ BMI} - 3,049 \text{ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΡΩΩΡΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ} - 0,006 \text{ ΒΑΡΟΣ ΝΕΟΓΝΟΥ} + 0,681 \text{ ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΚΎΗΣΗΣ}.$$

Μέθοδος forward λογιστικής παλινδρόμησης:

$$\text{Log} (\text{Πιθανότητα προεκλαμψίας}/1 - \text{πιθανότητα προεκλαμψίας}) = -22,062 + 0,363 \text{ BMI} - 3,049 \text{ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΡΩΩΡΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ} - 0,006 \text{ ΒΑΡΟΣ ΝΕΟΓΝΟΥ} + 0,681 \text{ ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΚΥΗΣΗΣ}.$$

Οι δύο μέθοδοι λογιστικής παλινδρόμησης που εφαρμόστηκαν συμφωνούν ότι η πιθανότητα εμφάνισης προεκλαμψίας αυξάνει με την αύξηση του δείκτη μάζας σώματος της εγκύου κατά την εξέταση και με την αύξηση της διάρκειας της κύησης ενώ μειώνεται με ιστορικό πρόωρου νεογνού και όσο αυξάνει το βάρος του νεογνού. Το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί με τη βιβλιογραφία καθότι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες κινδύνου για την πρόκληση προεκλαμψίας είναι η παχυσαρκία. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το εύρημα ότι η πιθανότητα προεκλαμψίας μειώνεται με το ιστορικό πρόωρου νεογνού και αυξάνεται όσο αυξάνεται η διάρκεια της κύησης. Διαφαίνεται ότι στο πληθυσμιακό δείγμα που εξετάστηκε η προεκλαμψία είχε αντιστρόφως ανάλογη σχέση με τον πρόωρο τοκετό. Επίσης η πιθανότητα προεκλαμψίας σχετίστηκε θετικά με τη μείωση του βάρους του νεογνού, επομένως και με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού.

Το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί με την αναφορά στη βιβλιογραφία ότι τόσο η προεκλαμψία όσο και η εμβρυϊκή καθυστέρηση ανάπτυξης (FGR) σχετίζονται με παθολογία (μικροβιακή προσβολή) της μητρικής πλευράς του πλακούντα, ενώ η γέννηση πρόωρου νεογνού με παθολογία (μικροβιακή προσβολή) της εμβρυϊκής πλευράς του πλακούντα (Reyes et al 2017). Επίσης συμφωνεί με την αναφερόμενη αντίστροφη επίδραση που έχει ο

γονιδιακός πολυμορφισμός IL1A-889T στην προεκλαμψία (μειώνει τον κίνδυνο) και τον πρόωρο τοκετό (αυξάνει τον κίνδυνο). Η ύπαρξη τουλάχιστον 4 θυλάκων στο περιοδόντιο της εγκύου δεν επηρέασε την πιθανότητα εμφάνισης προεκλαμψίας.

Η ανάλυση σε πολυμεταβλητό επίπεδο για τη σχέση της γέννησης λιποβαρούς νεογνού με τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου (για την περιοδοντίτιδα χρησιμοποιήθηκε ο ορισμός 5 - τουλάχιστον 4 σημεία με θύλακο) κατέληξε στα παρακάτω μοντέλα:

Μέθοδος backward λογιστικής παλινδρόμησης:

Δεν προέκυψε κάποιο μοντέλο

Μέθοδος forward λογιστικής παλινδρόμησης:

$\log(\text{Πιθανότητα λιποβαρούς} / 1 - \text{πιθανότητα λιποβαρούς}) = 47,550 - 1,332$
Εβδομάδες κύησης + 0,558 Κάπνισμα (Ναι) + 1,727 Κάπνισμα (Ναι πριν)

Από την λογιστική παλινδρόμηση εξάγεται το συμπέρασμα ότι ο σημαντικότερος παράγοντας για τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού είναι η γέννηση πρόωρου νεογνού. Λύνοντας την παραπάνω εξίσωση βρίσκουμε ότι οι εβδομάδες κύησης που οι πιθανότητες γέννησης λιποβαρούς νεογνού και νεογνού φυσιολογικού βάρους είναι ίσες είναι για τις μη καπνίστριες 35,7 εβδομάδες για τις καπνίστριες 36,1 εβδομάδες και για τις γυναίκες που διέκοψαν το κάπνισμα λιγότερο από ένα χρόνο πριν τη έναρξη της εγκυμοσύνη 37 εβδομάδες. Από τα παραπάνω φαίνεται ότι ενώ για καπνίστριες και μη καπνίστριες το όριο για την ύπαρξη ίσης πιθανότητας γέννησης λιποβαρούς νεογνού από ότι νεογνού κανονικού βάρους είναι κύηση διάρκειας 36 εβδομάδων περίπου (διαφορά 4/10 της εβδομάδας), για τις γυναίκες που διέκοψαν το κάπνισμα λιγότερο από ένα χρόνο πριν την κύηση το όριο αυξάνεται στις 37 εβδομάδες. Αυτό πιθανώς να δείχνει ότι οι συνέπειες του στερητικού συνδρόμου να οδηγούν σε καθυστέρηση ανάπτυξης. Η ύπαρξη τουλάχιστον 4 θυλάκων στο περιοδόντιο της εγκύου δεν επηρέασε την πιθανότητα γέννησης λιποβαρούς νεογνού.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η γέννηση πρόωρου ή λιποβαρούς νεογνού και η εμφάνιση προεκλαμψίας αποτελούν τρεις από τις σημαντικότερες επιπλοκές της κύησης. Η γέννηση πρόωρου νεογνού αποτελεί το βασικότερο αίτιο νεογνικής νοσηρότητας και θνησιμότητας και αφορά περίπου μία στις δέκα εγκύους (Silk et al 2008, Agueda et al 2008). Παρά τις επιστημονικές προσπάθειες η επίπτωση της γέννησης πρόωρου νεογνού αυξάνει στις ανεπτυγμένες χώρες. Τα περισσότερα πρόωρα νεογνά σήμερα επιζούν, αλλά οι μακροχρόνιες επιπτώσεις για την υγεία μπορεί να είναι σοβαρές (Goldenberg RL et al 2008). Η γέννηση λιποβαρούς νεογνού αποτελεί την δεύτερη αιτία περιγεννητικού θανάτου μετά την πρόωρη γέννηση (Valero de Bernabe et al 2004). Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι η γέννηση λιποβαρούς νεογνού σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου για διαβήτη τύπου 2 στην ενήλικη ζωή (Zheng et al 2015). Η προεκλαμψία αφορά 5-7% των εγκύων (Ramma and Ahmed 2011), αλλά αποτελεί την σημαντικότερη αιτία μητρικού θανάτου σε κάποιες χώρες. Στη μητέρα η εμφάνιση προεκλαμψίας αυξάνει τον κίνδυνο για πρόωρη καρδιαγγειακή νόσο, όπως χρόνια υπέρταση, ισχαιμικό καρδιακό επεισόδιο ή εγκεφαλικό ενώ η πρόωρη γέννηση εξαιτίας της προεκλαμψίας αυξάνει στο νεογνό τον κίνδυνο για εγκεφαλικό, καρδιαγγειακή νόσο και μεταβολικό σύνδρομο στη μετέπειτα ενήλικη ζωή του (Uzan et al 2011, Ramma and Ahmed 2011). Τα αίτια εμφάνισης της προεκλαμψίας δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως (Serrano NC 2006). Είναι σημαντικό να γίνουν μελέτες που ερευνούν τα αίτια εμφάνισης των σημαντικών αυτών επιπλοκών της κύησης, ώστε να κατανοηθεί καλύτερα ο παθογενετικός μηχανισμός και να δοθεί δυνατότητα για καλύτερη πρόληψή τους.

Η περιοδοντίτιδα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος, μικροβιακής αιτιολογίας που εξελίσσεται με βραδύ ρυθμό. Οδηγεί σε προοδευτική καταστροφή του στηρικτικού μηχανισμού του δοντιού (Μαντζαβίνος και Βρότσος 2002). Σε γενικευμένη περιοδοντική νόσο με βαθείς θυλάκους η έκταση της φλεγμαίνουσας περιοχής μπορεί να φθάνει και τα 50 cm². Αποτέλεσμα της φλεγμονής που προκαλεί η περιοδοντική νόσος είναι η λύση του επιθηλίου, η καταστροφή των κολλαγόνων ινών και η διαστολή των

αγγείων που προκαλεί όχι μόνο αιμορραγία αλλά και διείσδυση μικροβίων και μικροβιακών τοξινών στην κυκλοφορία. Κάποια μικρόβια μάλιστα έχουν την ικανότητα να διεισδύουν στους ιστούς. Τα κυκλοφορούντα στην αιματική κυκλοφορία μικρόβια καθώς και οι τοξίνες που αυτά παράγουν μπορούν να οδηγήσουν στην παραγωγή φλεγμονωδών κυτοκινών από κύτταρα του ήπατος αλλά και δευτερεύοντος και από άλλα κύτταρα. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι η περιοδοντίτιδα είναι δυνατόν να αυξήσει τα επίπεδα συστηματικής φλεγμονής. Επίσης περιοδοντοπαθογόνα μικρόβια ή το γενετικό τους υλικό έχουν βρεθεί σε καρδιαγγειακούς ιστούς και στο αμνιακό υγρό, περιοχές που δεν θα μπορούσαν να αποκτήσουν πρόσβαση παρά μόνο μέσω της αιματικής κυκλοφορίας (Hasturk and Kantarci 2015, Slade 2000). Δεδομένου ότι η περιοδοντίτιδα μπορεί να αυξήσει τα συστηματικά επίπεδα φλεγμονής, να προκαλέσει επανειλημμένα επεισόδια μικροβιαμίας αλλά και του γεγονότος ότι περιοδοντοπαθογόνα μικρόβια έχουν βρεθεί σε απομακρυσμένες περιοχές όπως στο αμνιακό υγρό και ότι το μικροβίωμα του πλακούντα προσομοιάζει περισσότερο σε αυτό της στοματικής κοιλότητας από τα μικροβιώματα των όμορων ανατομικών περιοχών έχει νόημα να διερευνηθεί αρχικά αν η περιοδοντίτιδα σχετίζεται επιδημιολογικά με συστηματικές νόσους και σε δεύτερο χρόνο αν η σχέση αυτή είναι αιτιολογική.

Η μελέτη αυτή σχεδιάστηκε με σκοπό να διερευνήσει την επιδημιολογική σχέση μεταξύ της περιοδοντίτιδας και των επιπλοκών της κύησης της γέννησης πρόωρου νεογνού, της γέννησης λιποβαρούς νεογνού και της εμφάνισης προεκλαμψίας. Δεν υπήρχε μέχρι σήμερα αντίστοιχη μελέτη για τον ελληνικό πληθυσμό. Στην βιβλιογραφία υπάρχει μεγάλη ετερογένεια τόσο αναφορικά με τους ορισμούς της περιοδοντίτιδας όσο και με τους περιοδοντικούς δείκτες που χρησιμοποιούνται για τη μέτρηση της βαρύτητας της νόσου (Leroy et al 2010, Page and Eke 2007). Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία οι ορισμοί της περιοδοντίτιδας που χρησιμοποιούνται επηρεάζουν το βαθμό συσχέτισης μεταξύ της περιοδοντίτιδας και των επιπλοκών της κύησης. Για αυτό στην παρούσα μελέτη επιλέχθηκαν να χρησιμοποιηθούν παραπάνω από ένας ορισμοί της περιοδοντίτιδας καθώς και διάφοροι περιοδοντικοί δείκτες ώστε τα αποτελέσματα να είναι συγκρίσιμα με όσο το δυνατόν περισσότερες μελέτες αλλά και να διαφανεί αν υπάρχει

κάποιος ορισμός ή περιοδοντικός δείκτης που είναι καταλληλότερος για τη μελέτη της πιθανής συστηματικής επίδρασης της περιοδοντίτιδας στον οργανισμό. Η μελέτη σχεδιάστηκε με προοπτικό σχεδιασμό για τη διερεύνηση της σχέσης της περιοδοντίτιδας με τη γέννηση πρόωρου ή λιποβαρούς νεογνού και ως συγχρονική για τη μελέτη της σχέσης της περιοδοντίτιδας με την εμφάνιση προεκλαμψίας. Το δείγμα ήταν 300 άτομα.

Στα πλεονεκτήματα της μελέτης συγκαταλέγεται ο προοπτικός σχεδιασμός για το κομμάτι της μελέτης που αφορά τη σχέση της περιοδοντίτιδας με τη γέννηση πρόωρου ή λιποβαρούς νεογνού καθώς έχει το πλεονέκτημα της εξάλειψης του λάθους της προκατάληψης (bias), καθότι η έκβαση δεν ήταν γνωστή στον εξεταστή. Ένα άλλο πλεονέκτημα της παρούσας μελέτης είναι το μέγεθος του δείγματος, που είναι από τα μεγαλύτερα στη βιβλιογραφία δεδομένου ότι έγινε πλήρες περιοδοντόγραμμα και εξετάσθηκε το σύνολο του φραγμού και όχι δειγματοληπτικά μέρος αυτού.

Όσον αφορά τη διάρκεια της κύησης και τη γέννηση πρόωρου νεογνού τα αποτελέσματα της μελέτης ήταν τα εξής:

- η ηλικία της εγκύου άνω των 35 ετών μειώνει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τη διάρκεια της κύησης
- το κάπνισμα μειώνει τη διάρκεια της κύησης σε στατιστικά σημαντικό βαθμό
- η διακοπή του καπνίσματος πριν την εγκυμοσύνη παρατείνει τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε στατιστικά σημαντικό βαθμό
- ο σακχαρώδης διαβήτης μειώνει τη διάρκεια της κύησης σε στατιστικά σημαντικό βαθμό
- η περιοδοντίτιδα της εγκύου (ανεξαρτήτως ορισμού) δεν επηρέασε τη διάρκεια κύησης, ούτε μετέβαλε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τον αριθμό των νεογνών που γεννιούνται πρόωρα στο πληθυσμιακό δείγμα που μελετήθηκε
- οι περιοδοντικοί δείκτες που χρησιμοποιούνται για την επιδημιολογική στάθμιση της περιοδοντικής νόσου δεν σχετίστηκαν με τη διάρκεια της κύησης ούτε μετέβαλαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τον αριθμό των νεογνών που γεννιούνται πρόωρα.

- η φλεγμονή οδοντικής αιτιολογίας κατά τη διάρκεια της κύησης δεν αυξάνει τον κίνδυνο για γέννηση πρόωρου νεογνού.

Στη βιβλιογραφία οι προοπτικές μελέτες που αφορούν τη σχέση της περιοδοντίτιδας με τη γέννηση πρόωρου νεογνού αναφέρουν τα εξής:

Οι Moore και συνεργάτες το 2004 αναφέρουν απουσία στατιστικά σημαντικής διαφοράς στις παραμέτρους της στοματικής υγιεινής, της αιμορραγίας στην ανίχνευση, στη μέτρηση του βάθους θυλάκου και στη μέτρηση της απώλειας πρόσφυσης μεταξύ των πρόωρων κυήσεων και των πλήρων ημερολογιακά κυήσεων. Βρέθηκε όμως ασθενής στατιστική σημαντικότητα στη σχέση μεταξύ του μέσου όρου βάθους θυλάκου με την υποομάδα της καθυστερημένης αποβολής / θνησιγένειας (late miscarriage / stillbirth). Η καθυστερημένη αποβολή (late miscarriage) μπορεί να θεωρηθεί ως μια ακραία εκδοχή πρόωρης γέννησης. Το δείγμα ήταν 3738 άτομα. Όμως η περιοδοντική εξέταση διενεργήθηκε σε δύο σημεία αντί για έξι ανά δόντι, επιλογή που σύμφωνα με τη βιβλιογραφία υποεκτιμά τον επιπολασμό της περιοδοντίτιδας (Agerholm and Ashley 1996).

Οι Offenbacher και συνεργάτες το 2006 αναφέρουν ότι η περιοδοντίτιδα μέσης ή προκεχωρημένης βαρύτητας (15 σημεία ή παραπάνω με θύλακο) σχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με τη γέννηση πρόωρου νεογνού και με τον αυθόρμητο πρόωρο τοκετό μετά από διαστρωμάτωση για τους παράγοντες κινδύνου (ηλικία, φυλή, πρωτοτόκος έγκυος, ιστορικό πρόωρης κύησης, κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, κοινωνικοοικονομικό επίπεδο και χοριοαμνιίτιδα). Το δείγμα ήταν 1020 άτομα. Έγιναν μετρήσεις σε 6 σημεία ανά δόντι σε όλο το φραγμό.

Οι Farrell και συνεργάτες το 2006, σε μια μελέτη που αποτελεί συνέχεια της μελέτης των Moore και συνεργατών του 2004, δεν βρήκαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην περιοδοντίτιδα και τη γέννηση πρόωρου νεογνού, σε πληθυσμό εγκύων που δεν είχαν καπνίσει ποτέ. Βρέθηκε όμως συσχέτιση μεταξύ του μέσου όρου βάθους θυλάκου με την υποομάδα της καθυστερημένης αποβολής / θνησιγένειας. Για τη μελέτη του επιπολασμού της περιοδοντίτιδας χρησιμοποιήθηκαν οι συνεχείς μεταβλητές μέσος όρος βάθους θυλάκου, μέσος όρος απώλειας πρόσφυσης, ποσοστό σημείων με αιμορραγία στην ανίχνευση, ποσοστό σημείων με βάθος ουλοδοντικής

σχισμός/ θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 3 χιλιοστών, ποσοστό σημείων με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 4 χιλιοστών, ποσοστό σημείων με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 5 χιλιοστών και ποσοστό σημείων με απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των 3 χιλιοστών. Το δείγμα ήταν 1793 άτομα. Μειονέκτημα της μελέτης αποτελεί το γεγονός ότι εξετάστηκαν μόνο δύο επιφάνειες ανά δόντι, γεγονός που υποεκτιμά τον επιπολασμό της περιοδοντίτιδας.

Οι Agueda και συνεργάτες το 2008 αναφέρουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση της περιοδοντίτιδας με τη γέννηση πρόωρου νεογνού, η οποία παρέμεινε στατιστικά σημαντική και μετά από διαστρωμάτωση, ορίζοντας την περιοδοντίτιδα ως την ύπαρξη τεσσάρων ή περισσότερων δοντιών με ένα ή περισσότερα σημεία με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των τεσσάρων χιλιοστών και απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των τριών χιλιοστών. Το δείγμα ήταν 1296 άτομα. Η περιοδοντική εξέταση έγινε σε όλο τον οδοντικό φραγμό με την εξαίρεση των τρίτων γομφίων και σε έξι σημεία ανά δόντι.

Οι Srinivas και συνεργάτες το 2009 αναφέρουν απουσία συσχέτισης ανάμεσα στην περιοδοντίτιδα και τη γέννηση πρόωρου νεογνού. Περιοδοντίτιδα ορίστηκε η απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση από τρία χιλιοστά σε τρία ή περισσότερα δόντια. Το δείγμα ήταν 786 άτομα. Πλεονεκτήματα της μελέτης αποτελούν το μεγάλο δείγμα, η διεξαγωγή σε περισσότερα από ένα ερευνητικά κέντρα και η λήψη πλήρους περιοδοντογράμματος (6 σημεία ανά δόντι σε όλο το φραγμό).

Οι Rakoto-Alson και συνεργάτες το 2010 αναφέρουν ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στην περιοδοντίτιδα και την πρόωρη γέννηση και την περιοδοντίτιδα και τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού. Περιοδοντίτιδα ορίστηκε η ύπαρξη τουλάχιστον τριών σημείων σε διαφορετικά δόντια με απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των τεσσάρων χιλιοστών. Επίσης ο μέσος όρος του βάθους θυλάκου και ο μέσος όρος της απώλειας πρόσφυσης βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά ψηλότεροι στις ομάδες των πρόωρων και των λιποβαρών κυήσεων. Τέλος ο ουλικός δείκτης και ο δείκτης πλάκας βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά ψηλότεροι στις πρόωρες κυήσεις. Το δείγμα ήταν 204 άτομα. Πλεονεκτήματα της μελέτης αποτελούν η διεξαγωγή της σε περισσότερα του ενός ερευνητικά κέντρα. Η καταγραφή των κλινικών δεικτών έγινε σε έξι σημεία από όλα τα δόντια, με την εξαίρεση όμως των τρίτων γομφίων. Οι

τρίτοι γομφίοι αποτελούν σύνηθες σημείο κλινικής παθολογίας και πρόκλησης μικροβιαμίας στην ηλικιακή ομάδα που εξετάστηκε λόγω της συχνής μη πλήρους ανατολής τους. Η εξαίρεσή τους πιθανώς δεν επηρεάζει το αποτέλεσμα της μελέτης βάσει του ορισμού της περιοδοντίτιδας που χρησιμοποιήθηκε καθότι λόγω της συχνής μη πλήρους ανατολής, εξαγωγής και έγκλεισης πιθανώς να μην υπάρχει διαφορά στις ομάδες στην απώλεια πρόσφυσης. Βάσει όμως του προτεινόμενου μηχανιστικού μοντέλου η περιοχή των τρίτων γομφίων μπορεί να έχει συμμετοχή στην αιτιοπαθογένεια των εξεταζόμενων νόσων, αποτελώντας συχνή εστία μικροβιαμίας και η εξαίρεσή τους ίσως θα πρέπει να καταγράφεται στα μειονεκτήματα των μελετών που την εξαιρούν. Καπνίστριες εξαιρέθηκαν από τη μελέτη.

Οι Vogt και συνεργάτες το 2010 αναφέρουν απουσία συσχέτισης σε μονομεταβλητό επίπεδο (univariate test) και στατιστικά σημαντική συσχέτιση σε πολυμεταβλητό επίπεδο (multivariate test). Περιοδοντίτιδα ορίστηκε η ύπαρξη τεσσάρων ή περισσότερων δοντιών με 4 χιλιοστά βάθους θυλάκου, 4 χιλιοστά απώλειας πρόσφυσης και αιμορραγία ανίχνευσης στο ίδιο σημείο. Το δείγμα ήταν 327 άτομα. Διενεργήθηκε πλήρες περιοδοντόγραμμα συμπεριλαμβανομένων και των τρίτων γομφίων.

Οι Al Habashneh και συνεργάτες το 2012 αναφέρουν συσχέτιση σε μονομεταβλητό επίπεδο μεταξύ της γέννησης πρόωρου νεογνού και της απώλειας πρόσφυσης, του ποσοστού των σημείων με απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερης ή ίσης των 5 χιλιοστών, του ποσοστού των σημείων με απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερης ή ίσης των 6 χιλιοστών και του αριθμού των εξαχθέντων δοντιών. Αναφέρουν όμως απουσία συσχέτισης όσον αφορά το βάθος θυλάκου. Επίσης αναφέρεται ότι ο μέσος όρος της απώλειας πρόσφυσης προέβλεψε το αποτέλεσμα της κήσης σημαντικά καλύτερα από ότι οι υπόλοιπες περιοδοντικές παράμετροι. Η διαστρωμάτωση έγινε για παράγοντες που αφορούν δημογραφικά στοιχεία, στοιχεία του ιατρικού και μαιευτικού ιστορικού. Η διαστρωμάτωση ενίσχυσε το λόγο πιθανοτήτων (odds ratio) για την επίδραση των παραπάνω περιοδοντικών παραμέτρων στη γέννηση πρόωρου νεογνού. Το δείγμα ήταν 277 άτομα. Η εξέταση έγινε σε όλα τα δόντια του οδοντικού φραγμού, αλλά σε τέσσερα σημεία ανά δόντι.

Οι Soucy-Giguère και συνεργάτες το 2016 αναφέρουν απουσία στατιστικά σημαντικής συσχέτισης της περιοδοντίτιδας με τη γέννηση πρόωρου νεογνού

ή με τον αυθόρμητο πρόωρο τοκετό. Αντίθετα βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την εμφάνιση προεκλαμψίας η οποία παρέμεινε στατιστικά σημαντική ακόμα και μετά τη διαστρωμάτωση για τους συγχυτικούς παράγοντες κάπνισμα και $BMI > 35 \text{ kg/m}^2$. Περιοδοντίτιδα ορίστηκε η ύπαρξη τουλάχιστον ενός σημείου με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 4 χιλιοστών και ταυτόχρονα αιμορραγία στην ανίχνευση τουλάχιστον του 10% των σημείων. Το δείγμα ήταν 258 άτομα. Διενεργήθηκε πλήρες περιοδοντόγραμμα με εξαίρεση των τρίτων γομφίων. Μια ιδιαιτερότητα αυτής της μελέτης είναι ότι χρησιμοποιήθηκε ηλεκτρονικός περιοδοντικός ανιχνευτήρας (Florida Probe).

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης για τη γέννηση πρόωρου νεογνού σε σχέση με την περιοδοντίτιδα συμφωνούν με τα αποτελέσματα των μελετών των Moore και συνεργατών του 2004, των Farrell και συνεργατών του 2006 (η οποία αποτελεί συνέχεια της προαναφερθείσας μελέτης), των Srinivas και συνεργατών του 2009, των Vogt και συνεργατών του 2010 (όσον αφορά το αποτέλεσμα της ανάλυσης σε μονομεταβλητό επίπεδο) και των Soucy-Giguère και συνεργατών του 2016. Αντίθετα αποτελέσματα είχαν οι μελέτες των Offenbacher και συνεργατών του 2006, των Agueda και συνεργατών του 2008, των Rakoto-Alson και συνεργατών του 2010 και των Al Habashneh και συνεργατών του 2012.

Οι διαφορές στα αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται σε εγγενείς διαφορές των πληθυσμών που εξετάστηκαν, σε διαφορές στο μέγεθος του δείγματος και στο σχεδιασμό. Τις εγγενείς διαφορές των πληθυσμών μπορούμε να τις αποδώσουμε στις διαφορές που προκύπτουν λόγω της διαφορετικής εθνικότητας. Συγκεκριμένα όπως προαναφέρθηκε στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι γονιδιακοί πολυμορφισμοί επηρεάζουν τον επιπολασμό της περιοδοντίτιδας και την επίπτωση της πρόωρης γέννησης. Οι συχνότητες των γονιδιακών αυτών πολυμορφισμών μπορεί να ποικίλλουν ανά εθνική ομάδα. Επίσης τις εγγενείς διαφορές των πληθυσμών μπορούμε να τις αποδώσουμε στις διαφορές στο μικροβίωμα των πληθυσμών. Εφόσον υπάρχει αληθής αιτιολογική σχέση μεταξύ του περιοδοντοπαθογόνου μικροβιώματος και της πρόκλησης πρόωρου τοκετού μπορεί αυτή να αφορά συγκεκριμένα μόνο μικροβιακά στελέχη. Επίσης στις εγγενείς διαφορές του δείγματος θα πρέπει να αναφέρουμε και διαφορές που προκύπτουν από

διαφορές στις συχνότητες των γνωστών παραγόντων κινδύνου για την πρόκληση πρόωρου τοκετού μεταξύ των πληθυσμών όπως είναι το κάπνισμα, ο σακχαρώδης διαβήτης και ο μέσος όρος ηλικίας κύησης. Τέλος στις διαφορές του σχεδιασμού πρέπει να αναφέρουμε τις διαφορές στους ορισμούς της περιοδοντίτιδας που χρησιμοποιήθηκαν και στον αριθμό των δοντιών που εξετάσθηκαν, αν έγινε πλήρες περιοδοντόγραμμα ή δειγματοληπτική εξέταση και αν συμπεριλήφθησαν οι τρίτοι γομφίοι ή όχι.

Η μελέτη των Offenbacher και συνεργατών του 2006 διαφέρει από την παρούσα μελέτη στο ότι εξετάσθηκε η συσχέτιση της μέσης ή προκεχωρημένης περιοδοντίτιδας με τον πρόωρο τοκετό την οποία όρισαν ως 15 σημεία ή παραπάνω με θύλακο. Αντίθετα η αρχόμενη περιοδοντίτιδα δεν σχετίστηκε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με τον πρόωρο τοκετό, όπως και στην παρούσα μελέτη, παρά το μεγαλύτερο δείγμα των 1020 ατόμων. Η μελέτη των Agueda και συνεργατών το 2008 διέφερε από τη παρούσα μελέτη στο γεγονός ότι για τον ορισμό της περιοδοντίτιδας χρησιμοποιήθηκε συνδυασμός δύο δεικτών της περιοδοντικής υγείας, του βάθους θυλάκου και της απώλειας πρόσφυσης. Επίσης χρησιμοποίησαν ορισμό που όριζε την περιοδοντίτιδα σε επίπεδο αριθμού προσβεβλημένων δοντιών και όχι σε επίπεδο προσβεβλημένων σημείων σε αντίθεση με τους περισσότερους ορισμούς που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη.

Οι Agueda και συνεργάτες όρισαν για τη μελέτη τους την περιοδοντίτιδα ως την ύπαρξη τεσσάρων ή περισσότερων δοντιών με ένα ή περισσότερα σημεία με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των τεσσάρων χιλιοστών και απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των τριών χιλιοστών. Οι ορισμοί που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη και πλησιάζουν στον ορισμό των παραπάνω συγγραφέων είναι ο ορισμός 2 με την περιοδοντίτιδα να ορίζεται ως τουλάχιστον δύο δόντια με όμορη απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των 4mm ή τουλάχιστον δύο δόντια με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 5mm σε όμορη θέση(ορισμός CDC/AAP 2003, με τροποποίηση της μη εξαίρεσης των τρίτων γομφίων), ο ορισμός 5 με την περιοδοντίτιδα να ορίζεται ως τουλάχιστον 4 σημεία με θύλακο και ο ορισμός 6 με την περιοδοντίτιδα να ορίζεται ως τουλάχιστον 5 σημεία με θύλακο μεγαλύτερο ή ίσο των 5mm. Επίσης το δείγμα τους ήταν μεγαλύτερο αλλά εξαιρέθηκαν οι τρίτοι γομφίοι από τις μετρήσεις ενώ στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθησαν και οι τρίτοι

γομφίοι. Επομένως έγκυες που ήταν στο μεταίχμιο για την κατάταξη στην ομάδα με ή χωρίς περιοδοντίτιδα στη μελέτη των Agueda και συνεργατών είχαν αυξημένη πιθανότητα για κατάταξη στην ομάδα χωρίς περιοδοντίτιδα σε σχέση με την παρούσα μελέτη εφόσον είχαν θύλακο και απώλεια πρόσφυσης στους τρίτους γομφίους. Ο επιπολασμός της περιοδοντίτιδας στη μελέτη των Agueda και συνεργατών ήταν 25,4% ενώ στην παρούσα μελέτη ήταν για τον ορισμό 2 60,67% , για τον ορισμό 5 50% και για τον ορισμό 6 10,33%. Στην παρούσα μελέτη για τον ορισμό περιοδοντίτιδας 2 σε σχέση με την πρόκληση πρόωρου τοκετού ο λόγος πιθανοτήτων (Odds Ratio) ήταν 0,92 , ο σχετικός κίνδυνος (Relative Risk) 0,97 και η στατιστική σημαντικότητα 0,862. Επίσης στην παρούσα μελέτη για τον ορισμό περιοδοντίτιδας 4 σε σχέση με την πρόκληση πρόωρου τοκετού ο λόγος πιθανοτήτων (Odds Ratio) ήταν 0,82 , ο σχετικός κίνδυνος (Relative Risk) 0,88 και η στατιστική σημαντικότητα 0,520. Τέλος για τον ορισμό περιοδοντίτιδας 5 σε σχέση με τη διάρκεια κύησης, στην παρούσα μελέτη δεν υπήρξε στατιστική σημαντικότητα ούτε όταν έγινε στατιστική ανάλυση για τη σχέση των διαμέσων ($p=0,082$), ούτε όταν έγινε ανάλυση για τη σχέση των μέσων τιμών ($p=0,416$). Για τον ορισμό 5 η διάμεσος της διάρκειας κύησης των εγκύων με περιοδοντίτιδα (37,7143) ήταν μικρότερη από τη διάμεσο των εγκύων χωρίς περιοδοντίτιδα (37,8710) και το επίπεδο στατιστική σημαντικότητας το χαμηλότερο που βρέθηκε στην παρούσα μελέτη για τη σχέση της περιοδοντίτιδας για τη διάρκεια κύησης ($p=0,082$). Θα μπορούσε να υποθεθεί ότι με αύξηση του δείγματος για τον ορισμό αυτό θα μπορούσε να υπάρξει στατιστική σημαντικότητα. Άλλες διαφορές με τη μελέτη των Agueda και συνεργατών που μπορεί να οδήγησαν στη διαφορά των αποτελεσμάτων ήταν η συμπερίληψη στο δείγμα των Agueda και συνεργατών εγκύων Αφρικανικής καταγωγής.

Η μελέτη των Rakoto-Alson και συνεργατών του 2010 , η οποία αναφέρει ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στην περιοδοντίτιδα και την πρόωρη γέννηση διαφέρει από την παρούσα μελέτη ότι ορίζει την περιοδοντίτιδα ως την ύπαρξη τουλάχιστον τριών σημείων σε διαφορετικά δόντια (ουσιαστικά 3 δοντιών) με απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των τεσσάρων χιλιοστών. Επίσης διαφέρει στο ότι εξαιρέθηκαν από τις μετρήσεις οι τρίτοι γομφίοι καθώς και ότι εξαιρέθηκαν οι καπνίστριες από τη μελέτη. Επίσης ο μέσος όρος του βάθους θυλάκου και ο μέσος όρος της απώλειας πρόσφυσης

βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά ψηλότεροι στις ομάδες των πρόωρων αποτέλεσμα που δεν μπόρεσε να επαληθευτεί από την παρούσα μελέτη μετά από έλεγχο των διαμέσων με τη μέθοδο Mann Whitney. Στην παρούσα μελέτη η διάμεσος του μέσου όρου βάθους θυλάκου για τις μητέρες τελειόμηνων νεογνών ήταν 1,65 ενώ η διάμεσος του μέσου όρου βάθους θυλάκου για τις μητέρες πρόωρων νεογνών 1,59 και ο βαθμός στατιστικής σημαντικότητας 0,271. Δεν έγινε έλεγχος μέσων τιμών καθώς τα δεδομένα δεν ακολουθούσαν κανονική κατανομή.

Η μελέτη των Vogt και συνεργατών του 2010 διαφέρει από την παρούσα μελέτη στο ότι συμπεριλήφθηκε στον ορισμό περιοδοντίτιδας που χρησιμοποιήθηκε και το βάθος θυλάκου και η απώλεια πρόσφυσης ορίζοντας την περιοδοντίτιδα ως ύπαρξη τεσσάρων ή περισσότερων δοντιών με 4 χιλιοστά βάθους θυλάκου, 4 χιλιοστά απώλειας πρόσφυσης και αιμορραγία ανίχνευσης στο ίδιο σημείο. Συσχέτιση ανάμεσα στην περιοδοντίτιδα και τη γέννηση πρόωρου νεογνού βρέθηκε μόνο στην ανάλυση σε πολυμεταβλητό επίπεδο και όχι στην ανάλυση σε μονομεταβλητό επίπεδο.

Η μελέτη των Al Habashneh και συνεργατών του 2012 διαφέρει από την παρούσα μελέτη στο ότι χρησιμοποιήθηκαν περιοδοντικοί δείκτες που αφορούν την απώλεια πρόσφυσης για την επιδημιολογική στάθμιση της περιοδοντικής νόσου. Συγκεκριμένα μελετήθηκαν ο μέσος όρος απώλειας πρόσφυσης, το ποσοστό των σημείων με απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερης ή ίσης των 5 χιλιοστών, το ποσοστό των σημείων με απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερης ή ίσης των 6 χιλιοστών και βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ αυτών των συνεχών μεταβλητών και της γέννησης πρόωρου νεογνού. Όμως δεν διενεργήθηκε πλήρες περιοδοντόγραμμα αλλά εξέταση σε τέσσερα σημεία ανά δόντι.

Οι μελέτες αναφέρουν απουσία συσχέτισης μεταξύ της περιοδοντίτιδας και της γέννησης πρόωρου νεογνού όταν χρησιμοποίησαν στον ορισμό της περιοδοντίτιδας το βάθος θυλάκου ή για την ποσοτικοποίηση της νόσου μόνο το μέσο όρο του βάθους θυλάκου, χωρίς να χρησιμοποιούν την απώλεια πρόσφυσης (Moore et al 2004, Farrell et al 2006, Al Habashneh et al 2012, Soucy-Giguère et al 2016) ή όταν χρησιμοποιήθηκε η απώλεια πρόσφυσης μόνη της χωρίς το βάθος θυλάκου και με σημείο καμπής (cut off point) για τον ορισμό της περιοδοντίτιδας τα 3 χιλιοστά απώλειας πρόσφυσης (Srinivas et

2009). Εξαιρέση αποτελούν οι μελέτες των Offenbacher και συνεργατών και Rakoto-Alson και συνεργατών.

Οι Offenbacher και συνεργάτες αναφέρουν συσχέτιση για μέση ή προκεχωρημένη περιοδοντική νόσο ορίζοντάς την ως 15 σημεία ή παραπάνω με θύλακο. Στην μελέτη αυτή όμως η αρχόμενη περιοδοντική νόσος (λιγότερα από 15 σημεία με θύλακο) δεν σχετίστηκε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με τη γέννηση πρόωρου νεογνού. Οι Rakoto-Alson και συνεργάτες αναφέρουν συσχέτιση του μέσου όρου του βάθους θυλάκου με τη γέννηση πρόωρου νεογνού. Οι καπνίστριες όμως εξαιρέθηκαν από τη μελέτη (στη Μαδαγασκάρη που διενεργήθηκε η μελέτη ο επιπολασμός του καπνίσματος στις γυναίκες είναι 2%), το δείγμα αποτελούνταν από έγκυες αφρικανικής καταγωγής και εξαιρέθηκαν οι τρίτοι γομφίοι από τις μετρήσεις.

Το γεγονός ότι ορισμοί της περιοδοντίτιδας που δεν συνυπολογίζουν και την απώλεια πρόσφυσης και αφορούν μόνο το βάθος θυλάκου αλλά και η συνεχής μεταβλητή του μέσου όρου του βάθους θυλάκου δεν φαίνεται στην παρούσα μελέτη αλλά και στην πλειοψηφία της βιβλιογραφίας να σχετίζονται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με τη γέννηση πρόωρου νεογνού σε συνδυασμό με το γεγονός ότι ο συνυπολογισμός και των δύο περιοδοντικών δεικτών στους ορισμούς της περιοδοντίτιδας ή η απώλεια πρόσφυσης μόνη της φαίνονται να δίνουν στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα (Agueda et al 2008, Rakoto-Alson et al 2010, Vogt et al 2010, Al Habashneh et al 2012) πιθανώς να δίνουν μια πληροφορία για το μηχανισμό σύνδεσης των δύο νοσημάτων, της περιοδοντίτιδας και του πρόωρου τοκετού. Με πιο απλά λόγια φαίνεται στη βιβλιογραφία ότι η απώλεια πρόσφυσης σχετίζεται με τον πρόωρο τοκετό ενώ το βάθος θυλάκου όχι.

Όταν διαφέρει ο μέσος όρος του βάθους θυλάκου από το μέσο όρο της απώλεια πρόσφυσης σε μια επιδημιολογική μελέτη όπως και όταν διαφέρει το βάθος θυλάκου από την απώλεια πρόσφυσης σε οποιοδήποτε σημείο του φραγμού δύο είναι οι πιθανές αιτίες. Είτε υπάρχει ψευδοθύλακος, δηλαδή θύλακος χωρίς (αντίστοιχη) απώλεια πρόσφυσης, είτε υπάρχει υφίζηση δηλαδή απώλεια πρόσφυσης χωρίς αντίστοιχο βάθος θυλάκου. Στην εγκυμοσύνη ψευδοθύλακοι είναι συχνοί γιατί υπάρχει διόγκωση των ούλων και επίσης λόγω φλεγμονής ο περιοδοντικός ανιχνευτήρας διεισδύει βαθύτερα και δίνει αυξημένα επίπεδα μετρήσεων. Η διόγκωση των ούλων επηρεάζει

μόνο το βάθος θυλάκου ενώ η βαθύτερη διείσδυση του περιοδοντικού ανιχνευτήρα επηρεάζει αντίστοιχα τόσο τη μέτρηση του βάθους θυλάκου όσο και της απώλειας πρόσφυσης. Αν λοιπόν ο μέσος όρος του βάθους θυλάκου είναι μεγαλύτερος από το μέσο όρο της απώλειας πρόσφυσης αλλά η απώλεια πρόσφυσης σχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με τον πρόωρο τοκετό ενώ το βάθος θυλάκου όχι, τότε μπορούμε να υποθέσουμε ότι η πιθανή σύνδεση της περιοδοντίτιδας με τον πρόωρο τοκετό αφορά μόνο την “αληθή” περιοδοντίτιδα που συνοδεύεται από απώλεια πρόσφυσης και όχι φλεγμονώδεις καταστάσεις όπως η ουλίτιδα της κυήσεως που δημιουργούν ψευδοθυλάκους. Ομοίως αν ο μέσος όρος του βάθους θυλάκου είναι μικρότερος από το μέσο όρο της απώλειας πρόσφυσης αλλά η απώλεια πρόσφυσης σχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με τον πρόωρο τοκετό ενώ το βάθος θυλάκου όχι, τότε μπορούμε να υποθέσουμε ότι η πιθανή σύνδεση της περιοδοντίτιδας με τον πρόωρο τοκετό αφορά περιοδοντίτιδα που εξελίσσεται με περισσότερο με υφιζήσεις και λιγότερο με δημιουργία θυλάκων (λεπτός βιότυπος) ή θεραπευμένη περιοδοντίτιδα και όχι με τις αναερόβιες φλεγμονώδεις συνθήκες των θυλάκων. Αυτό μπορεί να έρχεται εκ πρώτης όψης σε αντίθεση με το προτεινόμενο μηχανιστικό μοντέλο σύνδεσης της περιοδοντίτιδας με την εμφάνιση πρόωρου τοκετού, που προτείνει μετανάστευση περιοδοντοπαθογόνων μικροβίων, μικροβιακών τοξινών και κυτοκινών από το φλεγμαίνον περιοδόντιο στην κυκλοφορία. Γιατί περισσότεροι θύλακοι σημαίνει μεγαλύτερη επιφάνεια από την οποία μπορούν οι παράγοντες αυτοί να περάσουν στην κυκλοφορία. Όμως το παραπάνω φαίνεται να μην ισχύει γιατί όπως φάνηκε στη μελέτη των Forner και συνεργατών του 2006 τα επίπεδα της βακτηριαμίας στους περιοδοντικούς ασθενείς σχετίζονται με τον ουλικό δείκτη, τον δείκτη πλάκας και τον αριθμό των σημείων με αιμορραγία στην ανίχνευση και όχι με το βάθος θυλάκου.

Επίσης στην παρούσα μελέτη αλλά και στη βιβλιογραφία δείκτες της φλεγμονής όπως ο ουλικός δείκτης και η αιμορραγία στην ανίχνευση δεν σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πρόωρου τοκετού. Επομένως ούτε τα επίπεδα φλεγμονής όπως καταγράφονται με τους παραπάνω δείκτες έχουν στατιστικά σημαντική σχέση με την εμφάνιση πρόωρου τοκετού.

Επομένως αν η γέννηση πρόωρου νεογνού σχετίζεται με το αν έχει υπάρξει καταστροφή του στηρικτικού μηχανισμού του δοντιού (την οποία

μετράει η απώλεια πρόσφυσης) και όχι με τις αναερόβιες συνθήκες και τη φλεγμονή που συνοδεύουν τους θυλάκους-ψευδοθυλάκους τότε σημαντικό ρόλο στην πιθανή σύνδεση της περιοδοντίτιδας με τη γέννηση πρόωρου νεογνού θα πρέπει να παίζει ένας παράγοντας που διαφέρει ανάμεσα στους ασθενείς που μεταπίπτουν από ουλίτιδα σε περιοδοντίτιδα (και έχουν απώλεια πρόσφυσης) και στους ασθενείς που παραμένουν σε ουλίτιδα και δύσκολα μεταπίπτουν σε περιοδοντίτιδα (και δεν έχουν απώλεια πρόσφυσης). Οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση ή εξέλιξη περιοδοντίτιδας είναι το γονιδίωμα, το σάκχαρο και το κάπνισμα.

Το σάκχαρο και το κάπνισμα τόσο στην παρούσα μελέτη όσο και στη βιβλιογραφία αυξάνουν τον κίνδυνο τόσο για εμφάνιση περιοδοντίτιδας όσο και για γέννηση πρόωρου νεογνού. Στις μελέτες των Vogt και συνεργατών και Al Habashneh και συνεργατών υπήρξε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της περιοδοντίτιδας με τη γέννηση πρόωρου νεογνού και μετά από διαστρωμάτωση για το κάπνισμα και το σακχαρώδη διαβήτη όταν η περιοδοντίτιδα ορίστηκε χρησιμοποιώντας συνδυασμό του βάθους θυλάκου και της απώλειας πρόσφυσης και όταν χρησιμοποιήθηκαν περιοδοντικοί δείκτες που αφορούν την απώλεια πρόσφυσης.

Επομένως αν η στατιστική σημαντικότητα αφορά μόνο τις διαφορές στην απώλεια πρόσφυσης μεταξύ των ομάδων ή τις διαφορές σε απώλεια πρόσφυσης και βάθος θυλάκου συνδυαστικά και όχι τις διαφορές των ομάδων που αφορούν το βάθος των θυλάκων, τον ουλικό δείκτη και το δείκτη αιμορραγίας στην ανίχνευση και οι διαφορές αυτές παραμένουν μετά από διαστρωμάτωση για το κάπνισμα και το σακχαρώδη διαβήτη τότε είναι πιθανόν η σχέση της περιοδοντίτιδας με τη γέννηση πρόωρου νεογνού να οφείλεται και στο γονιδιακό παράγοντα. Φαίνεται να μην αρκεί να υπάρχει φλεγμονή και ψευδοθύλακοι αλλά να χρειάζεται και απώλεια πρόσφυσης ώστε να υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση, και πέραν του σακχαρώδη διαβήτη και του καπνίσματος, ο σημαντικότερος επιβαρυντικός παράγοντας που θα οδηγήσει στη μετάβαση από ουλίτιδα σε περιοδοντίτιδα με απώλεια πρόσφυσης είναι ο γονιδιακός παράγοντας.

Οι πολυμορφισμοί IL1A-889T, IL6-174G, IL10-592C, IL10-819C και TNFα-308A φαίνεται από τη βιβλιογραφία να αυξάνουν τον κίνδυνο τόσο για περιοδοντίτιδα όσο και για πρόωρο τοκετό (στις μελέτες που ελέγχουν τη

σχέση της περιοδοντίτιδας με τους γονιδιακούς πολυμορφισμούς έχουν χρησιμοποιηθεί ορισμοί της περιοδοντίτιδας που περιλαμβάνουν την απώλεια πρόσφυσης Moreira et al 2007, Trevisatto et al 2003, Claudino et al 2008, Majumder et al 2018). Επομένως έγκυες με υπερφλεγμονώδη γονότυπο και φαινότυπο πιθανώς να είναι αυξημένου κινδύνου τόσο για περιοδοντίτιδα όσο και για γέννηση πρόωρου νεογνού, ανεξαρτήτως της βαρύτητας της περιοδοντικής τους υγείας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, καθώς η απώλεια πρόσφυσης είναι καλύτερος δείκτης του ιστορικού της περιοδοντικής νόσου γιατί παραμένει και μετά τη συντηρητική περιοδοντική θεραπεία ενώ το βάθος θυλάκου είναι καλύτερος δείκτης της ενεργού νόσου καθώς εξαλείφεται με τη συντηρητική περιοδοντική θεραπεία. Η παραπάνω υπόθεση ενισχύεται και από το γεγονός ότι σύμφωνα με τη βιβλιογραφία η συντηρητική περιοδοντική θεραπεία κατά τη διάρκεια της κύησης δεν φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο γέννησης πρόωρου νεογνού (da Silva et al 2017, Madianos et al 2013, Marcaccini et al 2009).

Η πιθανή συμμετοχή του και του γονιδιακού παράγοντα στον μηχανισμό σύνδεσης της περιοδοντίτιδας με τη γέννηση πρόωρου νεογνού δεν είναι απαραίτητα αντίθετη με την αιτιολογική σχέση των δύο νοσημάτων. Υπάρχει πλήθος μελετών παρέμβασης σε πειραματόζωα που συνηγορούν προς πιθανή αιτιολογική σύνδεση με συμμετοχή του μικροβιακού παράγοντα. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι το μικροβίωμα του πλακούντα προσομοιάζει περισσότερο με αυτό της στοματικής κοιλότητας παρά με αυτό από τις γεινιάζουσες ανατομικές περιοχές (Aagaard et al 2014). Παρότι μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν ποικιλία στη σύνθεση του μικροβιώματος του πλακούντα και όχι απαραίτητα απόλυτη ταύτιση με το μικροβίωμα της οδοντικής μικροβιακής πλάκας, ταυτόχρονα ανέφεραν συσχέτιση μεταξύ επιπλοκών της εγκυμοσύνης και μιας κατάστασης δυσβίωσης του πλακουντικού μικροβιώματος στην οποία συγκεκριμένα είδη μικροβίων αυξάνονται σε αριθμούς όπως γένη *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Variovorax* και *Dialister* στην προεκλαμψία και τα γένη *Fusobacterium* στις πρόωρες και λιποβαρείς γεννήσεις (Zheng et al 2015, Amarasekara et al 2015, Doyle et al 2014). Τα βακτήρια *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* και *Fusobacterium nucleatum* συγκαταλέγονται στα περιοδοντοπαθογόνα βακτήρια. Οι Blanc και συνεργάτες αναφέρουν ότι τα επίπεδα συγκεκριμένων

παθογόνων βακτηρίων της στοματικής κοιλότητας στον πλακούντα σχετίζονται με την περιοδοντική κατάσταση της μητέρας (μελετούμενη ως κατηγορική μεταβλητή - τέσσερα ή περισσότερα δόντια με ένα ή περισσότερα σημεία με βάθος θυλάκου 4 χιλιοστά ή μεγαλύτερο και απώλεια πρόσφυσης 3 χιλιοστά ή μεγαλύτερη στο ίδιο σημείο) με επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας $p=0,0088$. Επίσης υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν ότι η θεραπεία της ουλίτιδας κατά την κύηση μείωσε την επίπτωση της γέννησης πρόωρου/λιποβαρούς νεογνού κατά 3,26 φορές και ότι το συνολικό φλεγμονώδες φορτίο από τη στοματική κοιλότητα σχετίζεται με τη γέννηση πρόωρου νεογνού (Vogt et al 2010).

Είναι πιθανότερο η σύνδεση της περιοδοντίτιδος με τη γέννηση πρόωρου νεογνού να γίνεται κυρίως μέσω της μετανάστευσης περιοδοντοπαθογόνων μικροβίων δια της αιματικής κυκλοφορίας στον πλακούντα, τα οποία έχουν επίσης την ιδιότητα, βάσει μελετών σε πειραματόζωα, να αυξάνουν με την τοπική λοίμωξη που προκαλούν τις συγκεντρώσεις των TNF- α , IL-1 β , MMP-2 και MMP-9 (Madianos et al 2013), σε άτομα που είναι ευπαθή λόγω γονιδιακών πολυμορφισμών. Επίσης πιθανώς ο πλακούντας να έχει ήδη επιμολυνθεί, στην αρχή της εγκυμοσύνης (Vinturache 2016), με τα περιοδοντοπαθογόνα μικρόβια τα οποία βρίσκονται σε λανθάνουσα κατάσταση και δημιουργούν μια δυσβιωτική μικροβιακή αποικία που προκαλεί επιπλοκές στην κύηση σε μετέπειτα χρόνο μετά από ενεργοποίησή τους από κάποιον εξωτερικό παράγοντα όπως οι ορμονικές αλλαγές που επισυμβαίνουν μετέπειτα στην κύηση. Όπως προαναφέρθηκε στη βιβλιογραφία αναφέρεται συσχέτιση μεταξύ επιπλοκών της εγκυμοσύνης και μιας κατάστασης δυσβίωσης του πλακουντικού μικροβιώματος στην οποία συγκεκριμένα είδη μικροβίων αυξάνονται σε αριθμούς όπως γένη *Porphyromonas*, *Prevotella*, *Variovorax* και *Dialister* στην προεκλαμψία και τα γένη *Fusobacterium* στις πρόωρες και λιποβαρείς γεννήσεις (Zheng et al 2015, Amarasekara et al 2015, Doyle et al 2014). Με τα *Porphyromonas*, *Prevotella* και *Fusobacterium* να ανήκουν στα περιοδοντοπαθογόνα μικρόβια.

Αν οι παραπάνω υποθέσεις ισχύουν τότε έγκυες με περιοδοντίτιδα διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση πρόωρου τοκετού εξαιτίας του συνδυασμού του ιστορικού της κακής στοματικής υγείας που δημιουργούσε συχνά επεισόδια μικροβιαμίας και του γονιδιακού τους

υποβάθρου (αποτυπώνονται στην απώλεια πρόσφυσης) ανεξάρτητα της παρούσας (κατά την εξέταση στην εγκυμοσύνη) βαρύτητας της νόσου (αποτυπώνονται στους δείκτες φλεγμονής και στο βάθος θυλάκου). Ίσως θα μπορούσε κανείς να ισχυριστεί ότι εφόσον η περιοδοντίτιδα είναι η κλινική εκδήλωση των συνεπειών της ανοσιακής απάντησης στη μικροβιακή προσβολή από τα περιοδοντοπαθογόνα μικρόβια στο περιοδόντιο, τότε πιθανώς μη θεμιτή ανοσιακή απάντηση σε μικροβιακή προσβολή να μπορεί να γίνει σε άτομα υψηλού κινδύνου (γονιδιακός παράγοντας) και σε άλλα σημεία του οργανισμού. Μετανάστευση μικροβίων στην περιοχή του πλακούντα από τη στοματική κοιλότητα μπορεί να γίνει οποτεδήποτε έχουμε αιμορραγία όπως με την ουλίτιδα, τις εξαγωγές, την περιοδοντίτιδα ακόμα και το βούρτσισμα. Όμως τα άτομα που εμφανίζουν από νεαρή ηλικία περιοδοντική καταστροφή, δηλαδή περιοδοντίτιδα με απώλεια πρόσφυσης, είναι λογικά πιθανότερο να έχουν τους γονιδιακούς πολυμορφισμούς (και τη δυσβιωτική παθογόνο μικροβιακή χλωρίδα) που τους κατατάσσουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου τόσο για περιοδοντίτιδα όσο και για πρόωρο τοκετό. Το γεγονός ότι η περιοδοντίτιδα και οι γενετικοί πολυμορφισμοί παρουσιάζουν στη βιβλιογραφία ασθενέστερη συσχέτιση με την πρόκληση πρόωρου τοκετού από ότι άλλοι παράγοντες όπως η ηλικία, ο σακχαρώδης διαβήτης και το κάπνισμα μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι χρειάζεται η συνδυασμένη επίδραση της μικροβιακής προσβολής και της γενετικής προδιάθεσης για την πρόκληση πρόωρου τοκετού. Επίσης η επίδραση μπορεί να μην αφορά όλες τις κατηγορίες των πρόωρων γεννήσεων.

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται διαφορές στους παράγοντες κινδύνου για τις τρεις κατηγορίες πρόωρων νεογνών. Ο αυθόρμητος τοκετός με άθικτες μεμβράνες έχει σχετιστεί με πολυμορφισμούς γονιδίων που κωδικοποιούν την IL-1α, με το μαιευτικό ιστορικό και με κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες ενώ η πρόωρη γέννηση με πρόωρη ρήξη των μεμβρανών έχει σχετιστεί με κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες (disadvantaged population), με την Αφρικανική καταγωγή και με τις λοιμώξεις (Sata et al 2009). Επίσης η ιατρογενής πρόωρη γέννηση σχετίζεται με την προεκλαμψία αλλά όχι με πολυμορφισμούς γονιδίων που κωδικοποιούν την IL-1α.

Ίσως το σωστό ερώτημα είναι αν μικρόβια από τη στοματική κοιλότητα μπορούν να μεταναστεύσουν δια της αιματικής οδού, να αποικίσουν τον

πλακούντα και να προκαλέσουν πρόωρο τοκετό σε άτομα υψηλού κινδύνου (πολυμορφισμοί IL1A-889T, IL6-174G, IL10-592C, IL10-819C και TNFα-308A), ανεξάρτητα αν υπάρχει ενεργής περιοδοντική νόσος. Ο λόγος είναι ότι μπορεί να υπάρχουν άτομα που έχουν εκτεθεί στον παράγοντα κινδύνου (δηλαδή έχουν μεταφορά περιοδοντοπαθογόνων μικροβίων από τη στοματική κοιλότητα στον πλακούντα) αλλά δεν έχουν ενεργή περιοδοντική νόσο με θυλάκους είτε γιατί ασκούν σχετικά καλή στοματική υγιεινή και μικροβιαμία προκλήθηκε από άλλο από την περιοδοντίτιδα αίτιο είτε γιατί δεχόμενα οδοντιατρική περίθαλψη η περιοδοντίτιδα έχει θεραπευτεί είτε γιατί μικροβιαμία προκλήθηκε από ουλίτιδα. Το γεγονός αυτό μπορεί να εξηγεί και τη διαφορά στα αποτελέσματα μελετών που διεξάγονται σε αναπτυσσόμενες χώρες που ίσως έχουν χειρότερη πρόσβαση σε οδοντιατρικές υπηρεσίες υγείας και ανεπτυγμένες χώρες που πιθανώς έχουν καλύτερη πρόσβαση σε οδοντιατρικές υπηρεσίες υγείας. Οι μελέτες στις αναπτυσσόμενες χώρες αναφέρουν συσχέτιση ανάμεσα στην περιοδοντίτιδα και τη γέννηση πρόωρου νεογνού ενώ οι μελέτες στις ανεπτυγμένες χώρες αναφέρουν απουσία συσχέτισης ανάμεσα στην περιοδοντίτιδα και τη γέννηση πρόωρου νεογνού (Sugita et al 2012). Παρόλα αυτά η απώλεια πρόσφυσης αποτελεί τον καλύτερο κλινικό δείκτη καθώς αποτυπώνει ταυτόχρονα τόσο το ιστορικό περιοδοντίτιδας (άτομα με ιστορικό περιοδοντίτιδας έχουν μεγαλύτερο μέσο όρο απώλειας πρόσφυσης) όσο και το γενετικό υπόβαθρο (άτομα με γενετικό υπόβαθρο υπερφλεγμονώδους φαινότυπου έχουν μεγαλύτερο μέσο όρο απώλειας πρόσφυσης).

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν μελέτες που αναλύουν τη συσχέτιση μεταξύ της περιοδοντίτιδας, γενετικών πολυμορφισμών και της γέννησης πρόωρων νεογνών. Οι Moore και συνεργάτες το 2004 σε μια μελέτη ασθενών μαρτύρων δεν βρήκαν συσχέτιση ανάμεσα στην περιοδοντίτιδα, γενετικούς πολυμορφισμούς των IL-1B 3953/4 και TNFα-308 και τη γέννηση πρόωρου νεογνού. Επίσης αναφέρουν απουσία συσχέτισης μεταξύ των περιοδοντικών παραμέτρων και της γέννησης πρόωρου νεογνού. Όμως το δείγμα, όπως σχολιάζουν οι συγγραφείς, ήταν μικρό, 130 άτομα, με αποτέλεσμα οι επιμέρους ομάδες να είναι αρκετά μικρές και από διαφορετικές εθνοτικές ομάδες. Η περιοδοντίτιδα ορίστηκε ως σοβαρή/προκεχωρημένη όταν παραπάνω από το 5% των σημείων του φραγμού είχαν βάθος θυλάκου

μεγαλύτερο ή ίσο των 5 χιλιοστών και 5% των σημείων απώλεια πρόσφυσης 3 χιλιοστά ή περισσότερο. Επίσης περιοδοντική υγεία ορίστηκε η απουσία θυλάκων και απώλειας πρόσφυσης άνω των 2 χιλιοστών. Ένα άλλο μειονέκτημα της μελέτης των Moore και συνεργατών ήταν ότι η περιοδοντική εξέταση έγινε σε δύο σημεία (αντί για έξι) ανά δόντι γεγονός που υποεκτιμά τη βαρύτητα της περιοδοντίτιδας.

Οι Kayar και συνεργάτες το 2015 σε μια μελέτη ασθενών μαρτύρων 156 ατόμων αναφέρουν ότι η περιοδοντίτιδα, η οποία χαρακτηρίζεται από απώλεια πρόσφυσης, το γονίδιο IL-1RN, το ιστορικό πρόωρου και λιποβαρούς νεογνού (συνδυαστικά-PLBW) και η ηλικία πιθανώς να αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την πρόκληση πρόωρου και λιποβαρούς νεογνού (συνδυαστικά-PLBW) . Πολυμορφισμοί των IL1A-4845 και IL1B-3954 δεν σχετίστηκαν με την πρόκληση πρόωρου και λιποβαρούς νεογνού (συνδυαστικά-PLBW). Ο μέσος όρος του βάθους θυλάκων και ο μέσος όρος της απώλειας πρόσφυσης σχετίστηκαν με την πρόκληση πρόωρου και λιποβαρούς νεογνού (PLBW) σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν μόνο άτομα που δεν είχαν καπνίσει ποτέ και ηλικίας 18 με 35 ετών.

Τέλος οι Sugita και συνεργάτες το 2012 πραγματοποίησαν μια μελέτη που αφορούσε τη σχέση της πρόωρης γέννησης με τις κλινικές παραμέτρους της περιοδοντίτιδας, την παρουσία και την ποσότητα των περιοδοντοπαθογόνων βακτηρίων *P. gingivalis*, *P. intermedia*, *Tannerella forsythia* και *A. actinomycetemcomitans* στην υποουλική πλάκα της στοματικής κοιλότητας και 22 γενετικούς πολυμορφισμούς (IL-1A, IL-1B, IL-1RN, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNFA, TNFRI, TNFRII, Fc RIIA, Fc RIIB, Fc RIIIA, Fc RIIIB και FcαR). Η περιοδοντική ανάλυση περιελάμβανε το μέσο όρο της απώλειας πρόσφυσης και το ποσοστό της αιμορραγίας στην ανίχνευση. Το δείγμα ήταν 122 άτομα (51 μητέρες πρόωρων νεογνών και 71 μητέρες νεογνών φυσιολογικής διάρκειας κύησης). Στα αποτελέσματα της μελέτης αναφέρονται απουσία στατιστικά σημαντικής σχέσης μεταξύ των γενετικών πολυμορφισμών, των περιοδοντικών παραμέτρων που προαναφέρθηκαν και της γέννησης πρόωρου νεογνού σε μονομεταβλητό επίπεδο (Chi-squared tests). Μετά όμως από διαστρωμάτωση για τους συγχυτικούς παράγοντες βρέθηκε συσχέτιση της πρόωρης γέννησης με τους γενετικούς πολυμορφισμούς IL6-

572C και FcaR+56T και με τον αριθμό των περιοδοντοπαθογόνων μικροβίων του στελέχους *A. actinomycetemcomitans* στην υποουλική μικροβιακή πλάκα.

Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι η παρουσία συγκεκριμένων περιοδοντοπαθογόνων μικροβίων στη μητροπλακουντική μονάδα σχετίζεται με τη γέννηση πρόωρου νεογνού. Επίσης αναφέρεται ότι συγκεκριμένες επιπλοκές της κύησης πιθανώς να σχετίζονται με αποικισμό συγκεκριμένων ανατομικών μονάδων. Η παρουσία του περιοδοντοπαθογόνου μικροβίου *Porphyromonas gingivalis* στον πλακούντα σχετίστηκε με μικρότερη διάρκεια κύησης σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Η περιοχή του πλακούντα που επιμολύνεται από το βακτήριο *Porphyromonas gingivalis* διαφέρει ανάμεσα στα πρόωρα και τα μη πρόωρα νεογνά. Αποίκιση του χοριακού μεσεγγύματος από το βακτήριο *Porphyromonas gingivalis* βρέθηκε μόνο στα δείγματα από πρόωρο τοκετό ενώ η ανίχνευση του *Porphyromonas gingivalis* στη συγκυτιοτροφοβλάστη βρέθηκε τόσο στα δείγματα από πρόωρο τοκετό όσο και στα δείγματα από τοκετό φυσιολογικής διάρκειας (Vanterpool et al 2016). Το περιοδοντοπαθογόνο βακτήριο *Fusobacterium nucleatum* ανιχνεύθηκε στο 94% δειγμάτων πλακούντα εγκύων με περιοδοντίτιδα και πρόωρο και λιποβαρές νεογνό (PLBW) και μόλις στο 36,4% των δειγμάτων από μη πρόωρες κυήσεις και εγκύους χωρίς περιοδοντίτιδα. Επίσης πιθανώς ο αποικισμός του πλακούντα από διαφορετικά μικροβιακά στελέχη να οδηγεί σε διαφορετική επιπλοκή της κύησης, με τις αλλαγές που παρατηρήθηκαν στο πλακουντικό μικροβίωμα στις περιπτώσεις γέννησης πρόωρου νεογνού να μην είναι ίδιες με τις μεταβολές που παρατηρήθηκαν στο πλακουντικό μικροβίωμα στις περιπτώσεις λιποβαρούς νεογνού (Fischer et al 2019).

Στην παρούσα μελέτη βρέθηκε ο σακχαρώδης διαβήτης να μειώνει τη διάρκεια της κύησης, αποτέλεσμα που συμφωνεί με τη βιβλιογραφία. Σχετικά με τη σχέση του σακχαρώδη διαβήτη και του μικροβιώματος με τη διάρκεια κύησης ενδιαφέρον παρουσιάζει το αποτέλεσμα μια μελέτης του 2017 στην οποία αναφέρεται ότι το πλακουντικό μικροβίωμα διαφέρει στις μητέρες με σακχαρώδη διαβήτη κύησης (Zheng et al 2017).

Χρειάζονται περισσότερες μελέτες που να αναλύουν τη σχέση της περιοδοντίτιδας (οριζόμενης βάσει της απώλειας πρόσφυσης), των περιοδοντοπαθογόνων μικροβίων που υπάρχουν στην υποουλική μικροβιακή

πλάκα, του μικροβιώματος του πλακούντα και γονιδιακών πολυμορφισμών με την εμφάνιση πρόωρου τοκετού.

Συμπερασματικά τα **αποτελέσματα της παρούσας μελέτης όσον αφορά τη σχέση της περιοδοντίτιδας με τον πρόωρο τοκετό** ήταν τα εξής:

- η ηλικία της εγκύου άνω των 35 ετών μειώνει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τη διάρκεια της κύησης
- το κάπνισμα μειώνει τη διάρκεια της κύησης σε στατιστικά σημαντικό βαθμό
- η διακοπή του καπνίσματος πριν την εγκυμοσύνη παρατείνει τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε στατιστικά σημαντικό βαθμό
- ο σακχαρώδης διαβήτης μειώνει τη διάρκεια της κύησης σε στατιστικά σημαντικό βαθμό
- η περιοδοντίτιδα της εγκύου (ανεξαρτήτως ορισμού) δεν επηρέασε τη διάρκεια κύησης, ούτε μετέβαλε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τον αριθμό των νεογνών που γεννιούνται πρόωρα στο πληθυσμιακό δείγμα που μελετήθηκε
- οι περιοδοντικοί δείκτες που χρησιμοποιούνται για την επιδημιολογική στάθμιση της περιοδοντικής νόσου δεν σχετίστηκαν με τη διάρκεια της κύησης ούτε μετέβαλαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τον αριθμό των νεογνών που γεννιούνται πρόωρα.
- η φλεγμονή οδοντικής αιτιολογίας κατά τη διάρκεια της κύησης δεν αυξάνει τον κίνδυνο για γέννηση πρόωρου νεογνού.
- η ύπαρξη κατεστραμμένων δοντιών που χρήζουν εξαγωγής ή ενδοδοντικής θεραπείας δε σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο γέννησης πρόωρου νεογνού.
- στη βιβλιογραφία η απώλεια πρόσφυσης σχετίζεται συνεπέστερα με τον πρόωρο τοκετό από ό,τι το βάθος θυλάκου
- στη βιβλιογραφία διαφαίνεται η σχέση της περιοδοντίτιδας με τον πρόωρο τοκετό να αφορά και τον γονιδιακό παράγοντα
- υπάρχουν γονιδιακοί πολυμορφισμοί που αυξάνουν τον κίνδυνο τόσο για εμφάνιση περιοδοντίτιδας όσο και για εμφάνιση πρόωρου τοκετού

- στη βιβλιογραφία υπάρχει σημαντικός αριθμός μελετών που σχετίζουν τα περιοδοντοπαθογόνα βακτήρια καθώς και το δυσβιωτικό πλακουντικό μικροβίωμα με την εμφάνιση πρόωρου τοκετού
- είναι πιθανό ένα μέρος των πρόωρων γεννήσεων να οφείλονται στη συνδυασμένη επίδραση του δυσβιωτικού πλακουντικού μικροβιώματος, το οποίο προκύπτει ως αποτέλεσμα της μετανάστευσης μικροβίων από τη στοματική κοιλότητα δια της αιματικής οδού και της ανοσιακής απάντησης του οργανισμού σε έγκυες που έχουν γενετική προδιάθεση ανεξάρτητα του αν υπάρχει ενεργής περιοδοντική νόσος
- χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την πλήρη διαλεύκανση της πιθανής σχέσης της περιοδοντίτιδας με τη γέννηση πρόωρου νεογνού.

Όσον αφορά το βάρος του νεογνού και τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ήταν τα εξής:

- υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του καπνίσματος και του βάρους του νεογνού
- υπάρχει τάση για στατιστική σημαντικότητα για τη σχέση του μέσου όρου του βάθους θυλάκου με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού (έλεγχος διαμέσων, $p=0,065$). Με τη διάμεσο του μέσου όρου του βάθους θυλάκου για την ομάδα των νεογνών φυσιολογικού βάρους να είναι μεγαλύτερη από τη διάμεσο του μέσου όρου του βάθους θυλάκου για την ομάδα των λιποβαρών νεογνών.
- η περιοδοντίτιδα της εγκύου (ανεξαρτήτως ορισμού) δεν επηρέασε το βάρος του νεογνού, ούτε μετέβαλε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τον αριθμό των νεογνών που γεννιούνται πρόωρα στο πληθυσμιακό δείγμα που μελετήθηκε
- οι περιοδοντικοί δείκτες που χρησιμοποιούνται για την επιδημιολογική στάθμιση της περιοδοντικής νόσου δεν σχετίστηκαν με το βάρος του νεογνού ούτε μετέβαλαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τον αριθμό των νεογνών που γεννήθηκαν λιποβαρή.
- η φλεγμονή οδοντικής αιτιολογίας κατά τη διάρκεια της κύησης δεν αυξάνει τον κίνδυνο για γέννηση λιποβαρούς νεογνού.

- η ύπαρξη κατεστραμμένων δοντιών που χρήζουν εξαγωγής ή ενδοδοντικής θεραπείας δε σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο γέννησης πρόωρου νεογνού.

Στην παρούσα μελέτη υπάρχει τάση για στατιστική σημαντικότητα για τη σχέση του μέσου όρου του βάθους θυλάκου με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού (έλεγχος διαμέσων, $p=0,065$). Με τη διάμεσο του μέσου όρου του βάθους θυλάκου για την ομάδα των νεογνών φυσιολογικού βάρους να είναι μεγαλύτερη από τη διάμεσο του μέσου όρου του βάθους θυλάκου για την ομάδα των λιποβαρών νεογνών. Το αποτέλεσμα μπορεί να είναι τυχαίο, πρέπει όμως να αναφερθεί ότι στη βιβλιογραφία υπάρχει και άλλη μελέτη, ασθενών μαρτύρων όμως, που αναφέρει ότι η αύξηση του μέσου όρου του βάθους θυλάκου κατά τον τοκετό σχετίζεται με μείωση του κινδύνου για γέννηση πρόωρου και λιποβαρούς νεογνού (Davenport et al 2002). Από την άλλη μεριά το προαναφερθέν αποτέλεσμα μπορεί να οφείλεται στη σχέση της παχυσαρκίας με την περιοδοντίτιδα και τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού. Υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν θετική συσχέτιση της παχυσαρκίας με την περιοδοντίτιδα. Επίσης η παχυσαρκία αυξάνει το βάρος του νεογνού.

Η προαναφερθείσα μελέτη των Davenport και συνεργατών είχε δείγμα 236 ασθενών και 507 μαρτύρων και διαφέρει σε πολλά σημεία από την παρούσα μελέτη πέραν του σχεδιασμού μελέτης ασθενών μαρτύρων. Στη μελέτη των Davenport και συνεργατών ο μέσος όρος του βάθους θυλάκου υπολογίστηκε βάσει του βαθύτερου σημείου κάθε δοντιού αυξάνοντας έτσι το μέσο όρο βάθους θυλάκου ανά δόντι αφού εξαιρέθηκαν από τους υπολογισμούς οι υπόλοιπες μετρήσεις και επομένως αυξάνοντας το μέσο όρο του βάθους θυλάκου ανά ασθενή. Το δείγμα δεν αποτελούνταν μόνο από έγκυες καυκάσιας φυλής όπως στην παρούσα μελέτη. Μάλιστα οι πλειοψηφία των εγκύων στην μελέτη των Davenport και συνεργατών ήταν ασιατικής καταγωγής (Ινδές Bengali). Μια άλλη διαφορά είναι ότι εξαιρέθηκαν από τις μετρήσεις οι τρίτοι γομφίοι. Επίσης εξαιρέθηκαν έγκυες που γέννησαν με καισαρική και έγκυες που γέννησαν με πρόκληση τοκετού. Τέλος οι επιπλοκές της γέννησης πρόωρου και της γέννησης λιποβαρούς νεογνού εξετάσθηκαν ως μία, γέννηση πρόωρου και λιποβαρούς νεογνού (PLBW).

Ο μέσος όρος του βάθους θυλάκου έχει το μειονέκτημα ως κλινικός δείκτης ότι επηρεάζεται σημαντικά από τις πολλές σε αριθμό, μικρές και μη παθολογικές μετρήσεις, οι οποίες επηρεάζουν τον μέσο όρο περισσότερο από τις λιγότερες σε αριθμό, μεγαλύτερες και παθολογικές μετρήσεις. Από την άλλη μεριά αποτυπώνει καλύτερα από κάθε άλλο δείκτη το εμβαδό της επιφάνειας που φλεγμαίνει, του περιοδοντίου, και πιθανώς το μέγεθος της επιφάνειας που φλεγμαίνει να είναι ανάλογο με τα επίπεδα μικροβιαμίας ή τη συχνότητα μικροβιαμίας που βιώνει ο ασθενής. Όμως το παραπάνω φαίνεται τελικά να μην ισχύει γιατί όπως φάνηκε στη μελέτη των Forner και συνεργατών του 2006 τα επίπεδα της βακτηριαμίας στους περιοδοντικούς ασθενείς σχετίζονται με τον ουλικό δείκτη, τον δείκτη πλάκας και τον αριθμό των σημείων με αιμορραγία στην ανίχνευση και όχι με το βάθος θυλάκου. Αυτό που ίσως να αλλάζει να είναι το ποια μικρόβια εισέρχονται στην κυκλοφορία γιατί είναι γνωστό ότι η μικροβιακή χλωρίδα του θυλάκου διαφέρει από αυτή της ουλοδοντικής σχισμής (Μαντζαβίνος Βρότσος 2002).

Στη βιβλιογραφία οι προοπτικές μελέτες που αφορούν τη συσχέτιση της περιοδοντίτιδας της μητέρας με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού αναφέρουν τα εξής:

Οι Moore και συνεργάτες το 2004 δεν βρήκαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην περιοδοντίτιδα και τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού. Η περιοδοντίτιδα αναλύθηκε με τις συνεχείς μεταβλητές του μέσου όρου του βάθους θυλάκου και του μέσου όρου της απώλειας πρόσφυσης για τα εγγύς σημεία μόνο κάθε δοντιού. Το δείγμα ήταν 3738 άτομα.

Οι Marin και συνεργάτες το 2005 δεν βρήκαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην περιοδοντίτιδα και τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού. Συσχέτιση βρέθηκε μεταξύ της ηλικιακής υποομάδας των εγκύων με περιοδοντίτιδα άνω των 25 και της γέννησης λιποβαρούς νεογνού. Περιοδοντίτιδα ορίστηκε η ταυτόχρονη ύπαρξη κατά την εξέταση αιμορραγίας στην ανίχνευση άνω του 5% των εξεταζόμενων σημείων, απώλειας πρόσφυσης μεγαλύτερης από 6 χιλιοστά σε δύο ή περισσότερα σημεία και βάθους θυλάκου μεγαλύτερου ή ίσου των 5 χιλιοστών σε ένα ή περισσότερα σημεία. Το δείγμα ήταν 152 άτομα. Διενεργήθηκε πλήρες περιοδοντόγραμμα (6 σημεία ανά δόντι σε όλο τον οδοντικό φραγμό).

Οι Farrell και συνεργάτες το 2006, σε μια μελέτη που αποτελεί συνέχεια

της μελέτης των Moore και συνεργατών του 2004, δεν βρήκαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στην περιοδοντίτιδα και τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού, σε πληθυσμό εγκύων που δεν είχαν καπνίσει ποτέ. Για τη μελέτη του επιπολασμού της περιοδοντίτιδας χρησιμοποιήθηκαν οι συνεχείς μεταβλητές μέσος όρος βάθους θυλάκου, μέσος όρος απώλειας πρόσφυσης, ποσοστό σημείων με αιμορραγία στην ανίχνευση, ποσοστό σημείων με βάθος ουλοδοντικής σχισμής/ θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 3 χιλιοστών, ποσοστό σημείων με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 4 χιλιοστών, ποσοστό σημείων με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 5 χιλιοστών και ποσοστό σημείων με απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των 3 χιλιοστών. Το δείγμα ήταν 1793 άτομα. Μειονέκτημα της μελέτης αποτελεί το γεγονός ότι εξετάστηκαν μόνο δύο επιφάνειες ανά δόντι, γεγονός που υποεκτιμά τον επιπολασμό της περιοδοντίτιδας.

Οι Agueda και συνεργάτες το 2008 αναφέρουν συσχέτιση σε μονομεταβλητό επίπεδο ανάμεσα στην περιοδοντίτιδα και τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού, ορίζοντας την περιοδοντίτιδα ως την ύπαρξη τεσσάρων ή περισσότερων δοντιών με ένα ή περισσότερα σημεία με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των τεσσάρων χιλιοστών και απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των τριών χιλιοστών. Η γέννηση λιποβαρούς νεογνού δεν σχετίστηκε με τις κλινικές παραμέτρους στάθμισης της περιοδοντίτιδας. Επίσης η ανάλυση σε πολυμεταβλητό επίπεδο έδειξε απουσία συσχέτισης ανάμεσα στην περιοδοντίτιδα και τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού. Το δείγμα ήταν 1296 άτομα. Η περιοδοντική εξέταση έγινε σε όλο τον οδοντικό φραγμό με εξαίρεση τους τρίτους γομφίους και σε έξι σημεία ανά δόντι.

Οι Srinivas και συνεργάτες το 2009 αναφέρουν απουσία συσχέτισης ανάμεσα στην περιοδοντίτιδα και τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού. Περιοδοντίτιδα ορίστηκε η απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση από τρία χιλιοστά σε τρία ή περισσότερα δόντια. Το δείγμα ήταν 786 άτομα. Πλεονεκτήματα της μελέτης αποτελούν το μεγάλο δείγμα, η διεξαγωγή σε περισσότερα από ένα ερευνητικά κέντρα και η λήψη πλήρους περιοδοντογράμματος (6 σημεία ανά δόντι σε όλο το φραγμό).

Οι Rakoto-Alison και συνεργάτες το 2010 αναφέρουν ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στην περιοδοντίτιδα και την πρόωρη γέννηση και την περιοδοντίτιδα και τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού. Περιοδοντίτιδα ορίστηκε η ύπαρξη

τουλάχιστον τριών σημείων σε διαφορετικά δόντια με απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των τεσσάρων χιλιοστών. Επίσης ο μέσος όρος του βάθους θυλάκου και ο μέσος όρος της απώλειας πρόσφυσης βρέθηκαν στατιστικά σημαντικά ψηλότεροι στις ομάδες των πρόωρων και των λιποβαρών κυήσεων. Το δείγμα ήταν 204 άτομα. Πλεονέκτημα της μελέτης αποτελεί η διεξαγωγή της σε περισσότερα του ενός ερευνητικά κέντρα. Η καταγραφή των κλινικών δεικτών έγινε σε έξι σημεία από όλα τα δόντια, με την εξαίρεση όμως των τρίτων γομφίων. Οι τρίτοι γομφίοι αποτελούν σύνθετο σημείο κλινικής παθολογίας και μικροβιαμίας στην ηλικιακή ομάδα που εξετάστηκε λόγω της συχνής μη πλήρους ανατολής τους. Η εξαίρεσή τους πιθανώς δεν επηρεάζει το αποτέλεσμα της μελέτης βάσει του ορισμού της περιοδοντίτιδας που χρησιμοποιήθηκε καθότι λόγω της συχνής μη πλήρους ανατολής, εξαγωγής και έγκλεισης πιθανώς να μην υπάρχει διαφορά στις ομάδες στην απώλεια πρόσφυσης. Βάσει όμως του προτεινόμενου μηχανιστικού μοντέλου η περιοχή των τρίτων γομφίων μπορεί να έχει συμμετοχή στην αιτιοπαθογένεια των εξεταζόμενων νόσων, αποτελώντας συχνή εστία μικροβιαμίας και η εξαίρεσή τους ίσως θα πρέπει να καταγράφεται στα μειονεκτήματα των μελετών που την εξαιρούν. Καπνίστριες εξαιρέθηκαν από τη μελέτη.

Οι Vogt και συνεργάτες το 2010 αναφέρουν απουσία συσχέτισης σε μονομεταβλητό επίπεδο (univariate test) και στατιστικά σημαντική συσχέτιση σε πολυμεταβλητό επίπεδο (multivariate test). Περιοδοντίτιδα ορίστηκε η ύπαρξη τεσσάρων ή περισσότερων δοντιών με 4 χιλιοστά βάθους θυλάκου, 4 χιλιοστά απώλειας πρόσφυσης και αιμορραγία ανίχνευσης στο ίδιο σημείο. Το δείγμα ήταν 327 άτομα. Διενεργήθηκε πλήρες περιοδοντόγραμμα συμπεριλαμβανομένων και των τρίτων γομφίων.

Οι Al Habashneh και συνεργάτες το 2012 αναφέρουν συσχέτιση σε μονομεταβλητό επίπεδο μεταξύ της γέννησης λιποβαρούς νεογνού και της απώλειας πρόσφυσης, του ποσοστού των σημείων με απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερης ή ίσης των 5 χιλιοστών, του ποσοστού των σημείων με απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερης ή ίσης των 6 χιλιοστών και του αριθμού των εξαχθέντων δοντιών. Αναφέρουν όμως απουσία συσχέτισης όσον αφορά το βάθος θυλάκου. Επίσης αναφέρεται ότι ο μέσος όρος της απώλειας πρόσφυσης προέβλεψε το αποτέλεσμα της κύησης σημαντικά καλύτερα από ότι οι υπόλοιπες περιοδοντικές παράμετροι. Η διαστρωμάτωση έγινε για

παράγοντες που αφορούν δημογραφικά στοιχεία, στοιχεία του ιατρικού και μαιευτικού ιστορικού. Η διαστρωμάτωση ενίσχυσε το λόγο πιθανοτήτων (odds ratio) για την επίδραση των παραπάνω περιοδοντικών παραμέτρων στη γέννηση λιποβαρούς νεογνού. Το δείγμα ήταν 277 άτομα. Η εξέταση έγινε σε όλα τα δόντια του οδοντικού φραγμού, αλλά σε τέσσερα σημεία ανά δόντι.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης για τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού σε σχέση με την περιοδοντίτιδα συμφωνούν με τα αποτελέσματα των μελετών των Moore και συνεργατών του 2004, των Marin και συνεργατών του 2005 (με εξαίρεση τη συσχέτιση που βρέθηκε για την ηλικιακή ομάδα άνω των 25 ετών), των Farell και συνεργατών του 2006, των Srinivas και συνεργατών του 2009 και των Vogt και συνεργατών όσον αφορά την ανάλυση σε μονομεταβλητό επίπεδο.

Αντίθετα αποτελέσματα αναφέρουν οι Agueda και συνεργάτες το 2008 όσον αφορά την ανάλυση σε μονομεταβλητό επίπεδο, οι Rakoto-Alson το 2010 και οι Al Habashneh και συνεργάτες το 2012. Οι διαφορές στα αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται σε εγγενείς διαφορές των πληθυσμών που εξετάστηκαν, σε διαφορές στο μέγεθος του δείγματος και στο σχεδιασμό.

Οι Agueda και συνεργάτες όρισαν την περιοδοντίτιδα ως την παρουσία τεσσάρων ή περισσότερων δοντιών με ένα ή περισσότερα σημεία με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των τεσσάρων χιλιοστών και απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των τριών χιλιοστών στο ίδιο σημείο. Εξαιρέθηκαν όμως οι τρίτοι γομφίοι. Στην παρούσα μελέτη η περιοδοντίτιδα για την ανάλυση της σχέσης με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού ορίστηκε ως τουλάχιστον δύο δόντια με όμορη απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των 4mm ή τουλάχιστον δύο δόντια με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 5mm σε όμορη θέση (ορισμός 2) και ως 2 ή περισσότερα σημεία με θύλακο μεγαλύτερο ή ίσο των 4mm, απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των 4mm και αιμορραγία στην ανίχνευση (ορισμός 4). Δεν εξαιρέθηκαν οι τρίτοι γομφίοι. Μια άλλη διαφορά της μελέτης των Agueda και συνεργατών με την παρούσα μελέτη είναι ότι στην μελέτη των Agueda και συνεργατών, αν και σε μικρό ποσοστό (4,5%), συμπεριλήφθησαν και έγκυες αφρικανικής φυλής. Επίσης στην μελέτη των Agueda και συνεργατών, σε αντίθεση με την παρούσα μελέτη, εξαιρέθηκαν έγκυες με ιστορικό σακχάρου πριν την εγκυμοσύνη. Στην παρούσα μελέτη οι έγκυες με σακχαρώδη διαβήτη πριν την εγκυμοσύνη είναι

τέσσερις. Ο μέσος όρος του βάθους θυλάκου δεν σχετίστηκε με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού τόσο στη μελέτη των Agueda και συνεργατών όσο και στην παρούσα μελέτη. Στη μελέτη των Agueda και συνεργατών δεν βρέθηκε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας μικρότερο του 0,05 για καμία συνεχή μεταβλητή στάθμισης της περιοδοντίτιδας όπως οι μέσοι όροι βάθους θυλάκου και απώλεια πρόσφυσης ή το ποσοστό δοντιών με βάθος θυλάκου ή απώλεια πρόσφυσης συγκεκριμένου επιπέδου. Σε πολυμεταβλητό επίπεδο δεν βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στην περιοδοντίτιδα και τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού. Η γέννηση λιποβαρούς νεογνού σχετίστηκε με την εθνικότητα, το κάπνισμα, το ιατρικό ιστορικό, τις επιπλοκές της εγκυμοσύνης, το ιστορικό λιποβαρούς νεογνού και τον τύπο του τοκετού (φυσιολογικός ή καισαρική τομή).

Η μελέτη των Rakoto-Alson και συνεργατών το 2010 διαφέρει από την παρούσα μελέτη στο ότι όρισε την περιοδοντίτιδα ως την ύπαρξη τουλάχιστον τριών σημείων σε διαφορετικά δόντια με απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των τεσσάρων χιλιοστών. Επίσης σε αντίθεση με την παρούσα μελέτη εξαιρέθηκαν από τις μετρήσεις οι τρίτοι γομφίοι και το κάπνισμα αποτέλεσε αίτιο αποκλεισμού από τη μελέτη (στη Μαδαγασκάρη που διενεργήθηκε η μελέτη ο επιπολασμός του καπνίσματος στις γυναίκες είναι 2%). Βρέθηκε συσχέτιση της γέννησης λιποβαρούς νεογνού με τις συνεχείς μεταβλητές του μέσου όρου του βάθους θυλάκου και του μέσου όρου της απώλειας πρόσφυσης. Η μελέτη των Rakoto-Alson και συνεργατών έγινε σε έγκυες αφρικανικής φυλής σε αντίθεση με την παρούσα μελέτη που έγινε σε έγκυες καυκάσιας φυλής. Άλλες διαφορές είναι τα χαμηλά επίπεδα επιπολασμού της περιοδοντίτιδας (23%) και τα χαμηλά επίπεδα μορφωτικού επιπέδου (44% καθόλου, ελλιπή πρωτοβάθμια ή πρωτοβάθμια εκπαίδευση) που αναφέρονται στη μελέτη των Rakoto-Alson και συνεργατών. Στην παρούσα μελέτη ο επιπολασμός της περιοδοντίτιδας ήταν 39-94% ανάλογα με τον ορισμό που χρησιμοποιήθηκε και το επίπεδο μορφωτικού επιπέδου σαφώς ψηλότερο (19,67% καθόλου, ελλιπή πρωτοβάθμια ή πρωτοβάθμια εκπαίδευση και 40,67% τριτοβάθμια εκπαίδευση).

Η μελέτη των Al Habashneh και συνεργατών του 2012 διαφέρει από την παρούσα μελέτη στο ότι εξετάστηκαν μόνο 4 σημεία (αντί 6) ανά δόντι και δεν χρησιμοποιήθηκε κάποιος ορισμός της περιοδοντίτιδας αλλά οι συνεχείς

μεταβλητές της απώλειας πρόσφυσης, του ποσοστού των σημείων με απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερης ή ίσης των 5 χιλιοστών, του ποσοστού των σημείων με απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερης ή ίσης των 6 χιλιοστών και του αριθμού των εξαχθέντων δοντιών. Σε όλα τα παραπάνω βρέθηκε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας μικρότερο του 0,05. Η διαστρωμάτωση ενίσχυσε το λόγο πιθανοτήτων (odds ratio) για την επίδραση των παραπάνω περιοδοντικών παραμέτρων στη γέννηση λιποβαρούς νεογνού. Όμως όπως και στην παρούσα μελέτη αναφέρεται απουσία συσχέτισης όσον αφορά το μέσο όρο του βάθους των θυλάκων.

Συμπερασματικά δεν υπάρχει ομοφωνία στη βιβλιογραφία αναφορικά με τη σχέση της περιοδοντίτιδας με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού. Οι περισσότερες εργασίες συμφωνούν με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ότι ο μέσος όρος του βάθους θυλάκου δεν αυξάνει τον κίνδυνο για γέννηση λιποβαρούς νεογνού (Moore et al 2004, Farrell et al 2006 και Al Habashneh et al 2012).

Αντίθετα αποτελέσματα παρουσίασε η μελέτη των Rakoto-Alson και συνεργατών του 2010. Η μελέτη αυτή όμως διενεργήθηκε σε έγκυες αφρικανικής φυλής και εξαιρέθηκαν οι τρίτοι γομφίοι οι οποίοι όμως αποτελούν σύνηθες σημείο παρουσίας θυλάκων, κλινικής παθολογίας και μικροβιαμίας στην ηλικιακή ομάδα που εξετάστηκε λόγω της συχνής μη πλήρους ανατολής τους.

Όσον αφορά την απώλεια πρόσφυσης τα αποτελέσματα της βιβλιογραφίας ποικίλλουν και δεν μπορούν να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Με την εξαίρεση των μελετών των Moore και συνεργατών του 2004 και των Farrell και συνεργατών του 2006 που δεν εξέτασαν όλο τον οδοντικό φραγμό, γεγονός που υποεκτιμά τη βαρύτητα της περιοδοντίτιδας, οι περισσότερες μελέτες που ανέλυσαν τη σχέση της απώλειας πρόσφυσης (ως συνεχούς μεταβλητής ή σε συνδυασμό με το βάθος θυλάκου σε κατηγορική μεταβλητή) με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού αναφέρουν ύπαρξη συσχέτισης (Agueda et al 2008, Rakoto-Alson et al 2010, Vogt et al 2010 για την ανάλυση σε πολυμεταβλητό επίπεδο και Al Habashneh et al 2012).

Αντίθετα αποτελέσματα όσον αφορά την σχέση της απώλειας πρόσφυσης με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού είχε μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη στην Αμερική με δείγμα 786 άτομα (Srinivas et al 2009). Η περιοδοντίτιδα ορίστηκε

ως η απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση από τρία χιλιοστά σε τρία ή περισσότερα δόντια. Ως ιδιαιτερότητα της μελέτης αυτής σε σύγκριση με τις υπόλοιπες προοπτικές μελέτες θα πρέπει να αναφέρουμε το πολύ μεγαλύτερο δείγμα από τις υπόλοιπες μελέτες που προαναφέρθηκαν και ο ορισμός της περιοδοντίτιδας βάσει απώλειας πρόσφυσης 3 χιλιοστών και όχι 4 χιλιοστών όπως στη μελέτη των Rakoto-Alson και συνεργατών. Επίσης στη μελέτη των Srinivas και συνεργατών άνω του 80% των εγκύων ανήκαν στην αφρικανική φυλή.

Οι μελέτες στις αναπτυσσόμενες χώρες αναφέρουν συσχέτιση ανάμεσα στην περιοδοντίτιδα και τη γέννηση πρόωρου νεογνού ενώ οι μελέτες στις αναπτυγμένες χώρες αναφέρουν απουσία συσχέτισης ανάμεσα στην περιοδοντίτιδα και τη γέννηση πρόωρου νεογνού (Sugita et al 2012) και η επίπτωση της γέννησης λιποβαρούς νεογνού επηρεάζεται από την επίπτωση της γέννησης πρόωρου νεογνού . Αυτό επίσης μπορεί να συμβάλλει στην διαφορά των αποτελέσματα μεταξύ της μελέτης των Srinivas και συνεργατών και Rakoto-Alson και συνεργατών που και οι δύο έχουν μεγάλο ποσοστό συμμετεχόντων αφρικανικής καταγωγής. Οι έγκυες που ζουν σε ανεπτυγμένες χώρες δεχόμενες καλύτερη οδοντιατρική περίθαλψη είναι πιθανότερο να έχουν μικρότερο μέσο όρο βάθους θυλάκου, καθώς με την περιοδοντική θεραπεία οι θύλακοι μπορούν να μειωθούν ή και να εξαλειφθούν και να έχουν μικρότερο μέσο όρο απώλειας πρόσφυσης καθώς με την καλύτερη πρόληψη που δέχονται η εξέλιξη της νόσου είναι μικρότερη. Οι καλύτεροι περιοδοντικοί δείκτες , εφόσον δεν υπάρχει άριστη στοματική υγεία, δεν εξαλείφουν τα επίπεδα μικροβιαμίας και εφόσον υπάρχει κάποια γονιδιακή προδιάθεση για περιοδοντίτιδα και για γέννηση λιποβαρούς νεογνού τότε οι καλύτεροι περιοδοντικοί δείκτες πιθανώς δεν μειώνουν αντίστοιχα τον κίνδυνο λιποβαρούς νεογνού. Με άλλα λόγια οι έγκυες που ζουν σε ανεπτυγμένες χώρες πιθανώς να έχουν καλύτερους περιοδοντικούς δείκτες (βάθος θυλάκου και απώλεια πρόσφυσης) λόγω καλύτερης πρόσβασης σε οδοντιατρική περίθαλψη από ό,τι έγκυες σε μη ανεπτυγμένες ή αναπτυσσόμενες χώρες, αλλά πάλι υφίστανται επεισόδια μικροβιαμίας τα οποία είναι ικανά σε συνδυασμό με τη γονιδιακή προδιάθεση να οδηγήσουν σε γέννηση λιποβαρούς νεογνού. Άρα είναι πιθανό στις έγκυες που δέχονται καλή οδοντιατρική περίθαλψη αλλά η στοματική τους υγεία δεν είναι άριστη, οι

κλινικοί δείκτες του βάθους θυλάκου και της απώλειας πρόσφυσης να μην αντικατοπτρίζουν τα επίπεδα μικροβιαμίας που βιώνουν ή που έχουν βιώσει στο παρελθόν. Είναι συχνό φαινόμενο ασθενείς να προσέρχονται στον οδοντίατρο, παρότι δέχονται τακτικά οδοντιατρική φροντίδα, αφότου έχουν διαπιστώσει κλινικά σημεία ουλίτιδας.

Στη βιβλιογραφία αναφέρονται κοινοί γονιδιακοί πολυμορφισμοί ως παράγοντες κινδύνου τόσο για την εμφάνιση περιοδοντίτιδας όσο και για τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται ότι οι πολυμορφισμοί του υποδοχέα της βιταμίνης D VDR rs731236/TaqI, rs7975232/ApaI επηρεάζουν τόσο τον επιπολασμό της περιοδοντίτιδας όσο και την γέννηση λιποβαρούς νεογνού.

Οι Swamy και συνεργάτες αναφέρουν συσχέτιση πολυμορφισμών του VDR με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού. Μόνο οι πολυμορφισμοί rs731236/TaqI, rs7975232/ApaI έχουν ελεγχθεί για πιθανή σχέση τους με την περιοδοντίτιδα. Η συσχέτιση με την γέννηση λιποβαρούς νεογνού στη μελέτη των Swamy και συνεργατών ήταν στατιστικά σημαντική μόνο για έγκυες αφρικανικής φυλής και όχι για έγκυες καυκάσιας φυλής (Swamy et al 2011). Είναι πιθανό οι γενετικοί αυτοί πολυμορφισμοί να έχουν, σε συνδυασμό με την ύπαρξη μικροβιαμίας, σημαντικότερη επίδραση από την κλινική επίδραση της μικροβιακής προσβολής στη στοματική κοιλότητα που ονομάζουμε περιοδοντίτιδα.

Οι Kayar και συνεργάτες το 2015 σε μια μελέτη ασθενών μαρτύρων 156 ατόμων αναφέρουν ότι η περιοδοντίτιδα, η οποία χαρακτηρίζεται από απώλεια πρόσφυσης, το γονίδιο IL-1RN, το ιστορικό πρόωρου και λιποβαρούς νεογνού (συνδυαστικά-PLBW) και η ηλικία πιθανώς να αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την πρόκληση πρόωρου και λιποβαρούς νεογνού (συνδυαστικά-PLBW) . Πολυμορφισμοί των IL1A-4845 και IL1B-3954 δεν σχετίστηκαν με την πρόκληση πρόωρου και λιποβαρούς νεογνού (συνδυαστικά-PLBW). Ο μέσος όρος του βάθους θυλάκων και ο μέσος όρος της απώλειας πρόσφυσης σχετίστηκαν με την πρόκληση πρόωρου και λιποβαρούς νεογνού (PLBW) σε στατιστικά σημαντικό βαθμό. Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν μόνο άτομα που δεν είχαν καπνίσει ποτέ και ηλικίας 18 με 35 ετών.

Οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί που αναφέρονται στη βιβλιογραφία ως κοινοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση και εξέλιξη της περιοδοντίτιδας και για τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού, rs731236/TaqI και rs7975232/ApaI, είναι λιγότερα από τα κοινά γονίδια για την περιοδοντίτιδα με τη γέννηση πρόωρου νεογνού, όμως ένα από τα σημαντικότερα αίτια γέννησης λιποβαρούς νεογνού είναι ο πρόωρος τοκετός ο οποίος όπως προαναφέρθηκε πιθανώς να σχετίζεται με την περιοδοντίτιδα.

Ενδιαφέρον έχει το γεγονός ότι από τις τρεις προοπτικές μελέτες που βρήκαν συσχέτιση μεταξύ της γέννησης λιποβαρούς νεογνού και της περιοδοντίτιδας οι δύο αφορούσαν έγκυες αφρικανικής καταγωγής κατά 80% ή 100% του δείγματος και η μία έγκυες ασιατικής καταγωγής ενώ καμία δεν αφορούσε έγκυες καυκάσιας φυλής. Ταυτόχρονα η συσχέτιση των γονιδιακών πολυμορφισμών του υποδοχέα της βιταμίνης D VDR με την γέννηση λιποβαρούς νεογνού στη μελέτη των Swamy και συνεργατών ήταν στατιστικά σημαντική πάλι μόνο για έγκυες αφρικανικής φυλής και όχι για έγκυες καυκάσιας φυλής (Swamy et al 2011). Δηλαδή η αφρικανική καταγωγή φαίνεται να επηρεάζει τόσο τη σχέση των γονιδιακών πολυμορφισμών της βιταμίνης D VDR με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού όσο και τη σχέση της περιοδοντίτιδας με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού. Επίσης η πρόωρη γέννηση με πρόωρη ρήξη των μεμβρανών έχει σχετιστεί τόσο με την Αφρικανική καταγωγή όσο και με τις λοιμώξεις (Sata et al 2009) και μπορεί να οδηγήσει στη γέννηση λιποβαρούς νεογνού.

Έρευνες σε πειραματόζωα έχουν σχετίσει συγκεκριμένα περιοδοντοπαθογόνα μικροβιακά στελέχη με γέννηση λιποβαρούς νεογνού ή μείωση του βάρους του νεογνού. Σε μελέτες σε πειραματόζωα, ο υποδόριος εμβολιασμός με ζώντα ή θερμικά αδρανοποιημένα (heat killed) στελέχη του περιοδοντοπαθογόνου βακτηρίου *Porphyromonas gingivalis* οδήγησε σε μείωση του βάρους του νεογνού κατά 24% (Zi et al 2015). Επίσης τα μικροβιακά στελέχη W83 και A7436 του *Porphyromonas gingivalis*, έχουν συνδεθεί με πρόκληση εμβρυϊκής καθυστέρησης ανάπτυξης (fetal growth restriction-FGR) (Reyes et al 2017). Το περιοδοντοπαθογόνο βακτήριο *Fusobacterium nucleatum* ανιχνεύθηκε στο 94% δειγμάτων πλακούντα εγκύων με περιοδοντίτιδα και πρόωρο και λιποβαρές νεογνό (PLBW) και μόλις στο 36,4% των δειγμάτων από μη πρόωρες κυήσεις και εγκύους χωρίς περιοδοντίτιδα. Επίσης πιθανώς ο

αποικισμός του πλακούντα από διαφορετικά μικροβιακά στελέχη να οδηγεί σε διαφορετική επιπλοκή της κύησης, με τις αλλαγές που παρατηρήθηκαν στο πλακουντικό μικροβίωμα στις περιπτώσεις γέννησης πρόωρου νεογνού να μην είναι ίδιες με τις μεταβολές που παρατηρήθηκαν στο πλακουντικό μικροβίωμα στις περιπτώσεις λιποβαρούς νεογνού (Fischer et al 2019).

Η γέννηση λιποβαρούς νεογνού πιθανώς να μπορεί να προκληθεί τόσο από επιμόλυνση από βακτήρια της μητρικής πλευράς του πλακούντα και η καθυστέρηση ανάπτυξης (FGR-fetal growth restriction) να είναι αποτέλεσμα της μη φυσιολογικής πλακουντοποίησης ή πλακουντικής αγγειογένεσης και μπορεί να συνοδεύει τη σοβαρή ή την πρώιμη προεκλαμψία (early onset preeclampsia), όσο και από επιμόλυνση του εμβρυϊκού σάκου και τότε να είναι αποτέλεσμα πρόωρου τοκετού (Reyes et al 2017).

Χρειάζονται περισσότερες μελέτες που να ερευνούν τη σχέση της περιοδοντίτιδας και της γέννησης λιποβαρούς νεογνού λαμβάνοντας υπόψιν τους γονιδιακούς πολυμορφισμούς που αποτελούν κοινούς παράγοντες κινδύνου καθώς και το ρόλο συγκεκριμένων μικροβιακών στελεχών περιοδοντοπαθογόνων μικροβίων ανεξάρτητα από την επίδραση της διάρκειας της κύησης στο βάρος του νεογνού.

Συμπερασματικά τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης όσον αφορά τη σχέση της περιοδοντίτιδας της μητέρας με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού ήταν τα εξής:

- υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά για τη σχέση του καπνίσματος με το βάρος του νεογνού
- υπάρχει τάση για στατιστική σημαντικότητα για τη σχέση του μέσου όρου του βάθους θυλάκου με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού ($p=0,065$). Η διάμεσος του μέσου όρου του βάθους θυλάκου για την ομάδα των νεογνών φυσιολογικού βάρους είναι μεγαλύτερη από τη διάμεσο του μέσου όρου του βάθους θυλάκου για την ομάδα των λιποβαρών νεογνών
- η περιοδοντίτιδα της εγκύου (ανεξαρτήτως ορισμού) δεν επηρέασε το βάρος του νεογνού, ούτε μετέβαλε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τον αριθμό των νεογνών που γεννιούνται λιποβαρή στο πληθυσμιακό δείγμα που μελετήθηκε

- οι περιοδοντικοί δείκτες που χρησιμοποιούνται για την επιδημιολογική στάθμιση της περιοδοντικής νόσου δεν σχετίστηκαν με το βάρος του νεογνού ούτε μετέβαλαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τον αριθμό των νεογνών που γεννήθηκαν λιποβαρή
- η φλεγμονή οδοντικής αιτιολογίας κατά τη διάρκεια της κύησης δεν αυξάνει τον κίνδυνο για γέννηση λιποβαρούς νεογνού
- η ύπαρξη κατεστραμμένων δοντιών που χρήζουν εξαγωγής ή ενδοδοντικής θεραπείας δε σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο γέννησης λιποβαρούς νεογνού
- στη βιβλιογραφία δεν έχει μελετηθεί εκτενώς η σχέση των γονιδιακών πολυμορφισμών που σχετίζονται με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού
- στη βιβλιογραφία φαίνεται οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της βιταμίνης D VDR, rs731236/TaqI και rs7975232/ApaI, να σχετίζονται τόσο με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού όσο και με την περιοδοντίτιδα. Η σχέση των γονιδιακών πολυμορφισμών rs731236/TaqI και rs7975232/ApaI με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού φαίνεται να αφορά τις εγκύους αφρικανικής φυλής και όχι τις εγκύους καυκάσιας φυλής. Επίσης η πλειοψηφία των μελετών που αναφέρουν συσχέτιση μεταξύ της περιοδοντίτιδας και της γέννησης λιποβαρούς νεογνού αφορούν έγκυες αφρικανικής και όχι καυκάσιας φυλής
- είναι πιθανό να υπάρχει συμμετοχή περιοδοντοπαθογόνων βακτηρίων στη γέννηση λιποβαρούς νεογνού τόσο ως αποτέλεσμα καθυστέρησης ανάπτυξης , όσο και ως αποτέλεσμα επιπλοκών της κύησης όπως η προεκλαμψία και ο πρόωρος τοκετός. Το ανατομικό σημείο που θα επιμολυνθεί μπορεί να επηρεάζει και την επιπλοκή της κύησης που θα εμφανιστεί. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες προς αυτή την κατεύθυνση γιατί υπάρχει μικρός αριθμός μελετών με μικρό αριθμό δείγματος ώστε να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα
- χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την πλήρη διαλεύκανση της πιθανής σχέσης της περιοδοντίτιδας με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού

Όσον αφορά την εμφάνιση προεκλαμψίας τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ήταν τα εξής:

- έγκυες με τουλάχιστον 5 σημεία με θύλακο 5 χιλιοστών ή μεγαλύτερο (ορισμός περιοδοντίτιδας 6) είχαν 256% μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν προεκλαμψία. (chi-square test $p=0,010$ και $p=0,026$ με διόρθωση Yates OR:3,56, 95% CI:1,29-9,84 // kendall's tau-b test $p=0,083$)
- υπάρχει οριακή στατιστικά σημαντική διαφορά για τη σχέση του ορισμού περιοδοντίτιδας 2 με την εμφάνιση προεκλαμψίας ($p=0,051$). Βάσει του ορισμού 2 η περιοδοντίτιδα ορίστηκε ως τουλάχιστον δύο δόντια με όμορη απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των 4mm ή τουλάχιστον δύο δόντια με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 5mm σε όμορη θέση (ορισμός CDC/AAP 2003, με τροποποίηση της μη εξαίρεσης των τρίτων γομφίων)
- υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά για τη σχέση του ορισμού περιοδοντίτιδας 2 με την εμφάνιση προεκλαμψίας για την ηλικιακή ομάδα 31-35 ετών ($p=0,017$)
- υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά για τη σχέση του ορισμού περιοδοντίτιδας 5 με την εμφάνιση προεκλαμψίας ($p=0,042$) για την ηλικιακή ομάδα 31-35 ετών. Βάσει του ορισμού περιοδοντίτιδας 5 η περιοδοντίτιδα ορίστηκε ως η ύπαρξη τουλάχιστον 4 σημείων με θύλακο
- υπάρχει τάση για στατιστική σημαντικότητα για τη σχέση του μέσου όρου του βάθους θυλάκου με την εμφάνιση προεκλαμψίας όσον αφορά τον έλεγχο των διαφορών μέσων τιμών ($p=0,0573$) και των διαμέσων ($p=0,072$) του μέσου όρου του βάθους θυλάκου

Στη βιβλιογραφία οι μελέτες ασθενών μαρτύρων που αφορούν τη σχέση της περιοδοντίτιδας της μητέρας με την εμφάνιση προεκλαμψίας αναφέρουν τα εξής:

Οι Canakci και συνεργάτες το 2004 αναφέρουν συσχέτιση σε μονομεταβλητό επίπεδο ανάμεσα στην προεκλαμψία και το μέσο όρο του βάθους θυλάκου, το μέσο όρο της απώλειας πρόσφυσης, το ποσοστό των

σημείων με αιμορραγία στην ανίχνευση, τον αριθμό των σημείων με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 4 χιλιοστών και απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των 3 χιλιοστών. Επίσης βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στην προεκλαμψία την περιοδοντίτιδα. Περιοδοντίτιδα ορίστηκε η παρουσία 4 ή περισσότερων δοντιών με ένα ή περισσότερα σημεία με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 4 χιλιοστών και απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερης ή ίσης των 3 χιλιοστών στο ίδιο σημείο. Η περιοδοντίτιδα παρέμεινε σχετιζόμενη σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με την προεκλαμψία μετά την υπό συνθήκη πολυμεταβλητή λογιστική παλινδρόμηση. Το δείγμα ήταν 41 έγκυες με προεκλαμψία και 41 έγκυες χωρίς προεκλαμψία. Η εξέταση έγινε σε έξι σημεία κάθε δοντιού του οδοντικού φραγμού με την εξαίρεση των τρίτων γομφίων.

Οι Khader και συνεργάτες το 2006 αναφέρουν συσχέτιση σε μονομεταβλητό επίπεδο μεταξύ της εμφάνισης προεκλαμψίας και του μέσου όρου της απώλειας πρόσφυσης, του μέσου όρου της υφίζησης και του αριθμού των τερηδονισμένων επιφανειών. Όμως η προεκλαμψία δεν φάνηκε να σχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με το ποσοστό των σημείων με απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των 3 χιλιοστών, το ποσοστό των σημείων με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 3 χιλιοστών, το ποσοστό των σημείων με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο των 4 χιλιοστών και τον αριθμό των ελλειπόντων δοντιών. Μετά από διαστρωμάτωση για την ηλικία της μητέρας, την πατρότητα, το δείκτη μάζας σώματος (pregnancy body mass index), το στρες, το ατομικό ιστορικό προεκλαμψίας, το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακών προβλημάτων και τη δίδυμη κύηση ο μόνος παράγοντας που παρέμεινε συσχετιζόμενος σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με την εμφάνιση προεκλαμψίας ήταν ο αριθμός των τερηδονισμένων επιφανειών. Το δείγμα ήταν 115 ασθενείς (έγκυες με ιστορικό προεκλαμψίας) και 230 μάρτυρες. Το δείγμα περιλάμβανε μόνο μη καπνίστριες μητέρες. Η εξέταση έγινε σε όλα τα δόντια του οδοντικού φραγμού με την εξαίρεση των τρίτων γομφίων και σε έξι σημεία ανά δόντι.

Οι Contreras και συνεργάτες το 2006 αναφέρουν συσχέτιση ανάμεσα στην περιοδοντίτιδα και την προεκλαμψία σε μονομεταβλητό επίπεδο. Ως περιοδοντίτιδα ορίστηκε η ύπαρξη δύο ή περισσότερων σημείων με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 4 χιλιοστών, απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη

ή ίση των 4 χιλιοστών και αιμορραγία στην ανίχνευση. Η περιοδοντίτιδα χωρίστηκε σε δύο υποκατηγορίες. Σε αρχόμενη περιοδοντίτιδα (incipient) εφόσον η απώλεια πρόσφυσης ήταν 4-5 χιλιοστά και σε μέση/προκεχωρημένη εφόσον η απώλεια πρόσφυσης ήταν μεγαλύτερη ή ίση των 6 χιλιοστών. Ο σχετικός λόγος πιθανοτήτων (OR) για την εμφάνιση προεκλαμψίας ήταν ψηλότερος για την υποομάδα της μέσης/προκεχωρημένης περιοδοντίτιδας. Επίσης ο μέσος όρος του βάθους θυλάκου και ο μέσος όρος της απώλειας πρόσφυσης βρέθηκαν να σχετίζονται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με την προεκλαμψία. Το δείγμα ήταν 130 έγκυες με προεκλαμψία και 243 έγκυες χωρίς προεκλαμψία. Η εξέταση έγινε σε έξι σημεία κάθε δοντιού του οδοντικού φραγμού.

Οι Cota και συνεργάτες το 2006 αναφέρουν συσχέτιση ανάμεσα στην περιοδοντίτιδα και την προεκλαμψία σε πολυμεταβλητό επίπεδο. Ως περιοδοντίτιδα ορίστηκε η παρουσία 4 ή περισσότερων δοντιών με ένα ή περισσότερα σημεία με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 4 χιλιοστών και απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερης ή ίσης των 3 χιλιοστών στο ίδιο σημείο. Η διαστρωμάτωση έγινε για το μορφωτικό επίπεδο, τη χρόνια υπέρταση, την πρωτοτοκία, το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της κύησης, την κατανάλωση αλκοόλ κατά την κύηση, την ηλικία της μητέρας και τις επισκέψεις στο γυναικολόγο. Επίσης αναφέρθηκε συσχέτιση σε μονομεταβλητό επίπεδο ανάμεσα στον αριθμό των σημείων με βάθος θυλάκου και απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερων ή ίσων των 3 χιλιοστών, μεγαλύτερων ή ίσων των 4 χιλιοστών, των 5 χιλιοστών και των 7 χιλιοστών. Το δείγμα ήταν 81 έγκυες με προεκλαμψία και 295 έγκυες χωρίς προεκλαμψία. Η εξέταση έγινε σε έξι σημεία κάθε δοντιού του οδοντικού φραγμού.

Οι Siqueira και συνεργάτες το 2008, σε συνέχεια της μελέτης των Cota και συνεργατών του 2006, αναφέρουν συσχέτιση ανάμεσα στην περιοδοντίτιδα και την προεκλαμψία. Ως περιοδοντίτιδα ορίστηκε η παρουσία 4 ή περισσότερων δοντιών με ένα ή περισσότερα σημεία με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 4 χιλιοστών και απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερης ή ίσης των 3 χιλιοστών στο ίδιο σημείο. Η συσχέτιση παρέμεινε και μετά τη διαστρωμάτωση. Ο αριθμός των σημείων με αιμορραγία στην ανίχνευση, ο αριθμός των σημείων με βάθος θυλάκου και απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερων ή ίσων των 4 χιλιοστών και ο αριθμός των σημείων με βάθος

θυλάκου και απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερων ή ίσων των 5 χιλιοστών βρέθηκαν να σχετίζονται σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με την εμφάνιση προεκλαμψίας. Αντίθετα ο αριθμός των σημείων με βάθος θυλάκου και απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερων ή ίσων των 7 χιλιοστών δεν σχετίστηκαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό με την εμφάνιση προεκλαμψίας. Το δείγμα ήταν 164 έγκυες με προεκλαμψία και 1042 έγκυες χωρίς προεκλαμψία. Η εξέταση έγινε σε έξι σημεία ανά δόντι, όμως δόντια με αδυναμία καθορισμού της αδαμαντινοοστεϊνικής ένωσης (και επομένως αδυναμία ακριβούς προσδιορισμού της απώλειας πρόσφυσης), δόντια υπό ανατολή, δόντια με κακότεχνες εργασίες, δόντια με εκτεταμένες τερηδόνες ή κατάγματα και οι τρίτοι γομφίοι εξαιρέθηκαν από τη μελέτη. Η επιλογή αυτή ενώ μειώνει την πιθανότητα σφάλματος στις μετρήσεις, υποεκτιμά την επίπτωση και τη βαρύτητα της περιοδοντίτιδας καθώς αφαιρεί δόντια που πιθανώς έχουν περιοδοντική προσβολή. Μάλιστα δόντια με κακότεχνες εργασίες, με εκτεταμένες ισοουλικές ή υποουλικές τερηδόνες ή εκτεταμένα ισοουλικά ή υποουλικά κατάγματα είναι υψηλού κινδύνου για εμφάνιση περιοδοντικής προσβολής καθώς ο καθαρισμός στα σημεία αυτά είναι από δυσχερής έως αδύνατος. Επίσης δόντια υπό ανατολή που είναι συνήθως οι τρίτοι γομφίοι στις ηλικίες που μελετήθηκαν είναι δυνατό να έχουν θυλάκους, οι οποίοι ενώ δεν οφείλονται σε περιοδοντική καταστροφή είναι δυνατό να αποτελέσουν πηγή φλεγμονής, διασποράς μικροβίων και τοξινών. Επομένως δύναται να συμμετέχουν βάσει του προτεινόμενου μοντέλου συσχέτισης της περιοδοντίτιδας με την προεκλαμψία, καθότι η μικροβιακή χλωρίδα των περιοχών αυτών αποικίζεται από περιοδοντοπαθογόνα μικρόβια και αποτελούν εστίες φλεγμονής.

Η παρούσα μελέτη συμφωνεί με το σύνολο των μελετών ασθενών μαρτύρων της βιβλιογραφίας που αναφέρουν συσχέτιση της περιοδοντίτιδας με την εμφάνιση προεκλαμψίας (Canakci et al 2004, Khader et al 2006, Contreras et al 2006, Cota et al 2006 και Siqueira et al 2008). Οι Canakci και συνεργάτες το 2004 και οι Contreras και συνεργάτες το 2006 αναφέρουν συσχέτιση σε μονομεταβλητό επίπεδο του μέσου όρου του βάθους θυλάκου με την εμφάνιση προεκλαμψίας, αποτέλεσμα που είναι σύμφωνο με τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. Αντίθετα οι Khader και συνεργάτες το 2006 αναφέρουν συσχέτιση της εμφάνισης προεκλαμψίας με το μέσο όρο της

απώλειας πρόσφυσης αλλά απουσία συσχέτισης μεταξύ της εμφάνισης προεκλαμψίας και του ποσοστού των σημείων με θύλακο (επομένως δεν λαμβάνονταν υπόψιν τα σημεία με φυσιολογικό βάθος ουλοδοντικής σχισμής 0-3 χιλιοστά, σε αντίθεση με το μέσο όρο του βάθους θυλάκων). Άλλες διαφορές από την παρούσα μελέτη, πέραν του τρόπου εφαρμογής των μετρήσεων του βάθους θυλάκου σε δείκτη αξιοποιήσιμο για συγκρίσεις, είναι ότι το δείγμα των εγκύων περιλάμβανε μόνο μη καπνίστριες και ότι οι τρίτοι γομφίοι εξαιρέθηκαν από τις μετρήσεις. Το κάπνισμα σύμφωνα με τη βιβλιογραφία είναι επιβαρυντικός παράγοντας για την περιοδοντίτιδα, ενώ για την προεκλαμψία η βιβλιογραφία είναι συγκεχυμένη καθότι υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι αυξάνει τον κίνδυνο για προεκλαμψία και μελέτες που υποστηρίζουν ότι μειώνει τον κίνδυνο για προεκλαμψία. Στην παρούσα μελέτη το κάπνισμα δεν σχετίστηκε στατιστικά με την εμφάνιση προεκλαμψίας.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει το γεγονός ότι στη βιβλιογραφία αλλά και στην παρούσα μελέτη η χρήση δεικτών στάθμισης της περιοδοντίτιδας που αφορούν μόνο το βάθος θυλάκου χωρίς τις μετρήσεις της απώλειας πρόσφυσης δίνουν στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα. Επίσης στην παρούσα μελέτη η χρήση ορισμού της περιοδοντίτιδας που χρησιμοποιεί μόνο το βάθος θυλάκου έδωσε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα. Αυτό αποτελεί μια σημαντική διαφορά στη βιβλιογραφία για τη σχέση της περιοδοντίτιδας με τις υπόλοιπες επιπλοκές της κύησης, τη γέννηση πρόωρου νεογνού και τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού. Γιατί όπως προαναφέρθηκε το βάθος θυλάκου αποτελεί καλύτερο δείκτη της ενεργότητας της νόσου και ο μέσος όρος του βάθους θυλάκου (και το ποσοστό σημείων με θύλακο) επηρεάζεται και από την ύπαρξη ψευδοθυλάκων και τη διόγκωση των ούλων ή την βαθύτερη διείσδυση του περιοδοντικού ανιχνευτήρα λόγω φλεγμονής.

Επίσης υπάρχει μεγαλύτερη ομοφωνία στη βιβλιογραφία για την ύπαρξη στατιστικά σημαντικής σχέσης της περιοδοντίτιδας με την εμφάνιση προεκλαμψίας. Οι δείκτες που σταθμίζουν τα επίπεδα φλεγμονής όπως ο αριθμός σημείων με αιμορραγία και ο αριθμός θυλάκων με αιμορραγία δεν έδωσαν όμως στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα. Επομένως είναι πιθανό η σχέση να αφορά περισσότερο τις αναερόβιες συνθήκες που επικρατούν στους θυλάκους που σχετίζονται με συγκεκριμένη μικροβιακή χλωρίδα παρά με τα επίπεδα φλεγμονής και η επίδραση του γονιδιακού παράγοντα στη

σχέση να μην είναι τόσο ισχυρή όσο για τη γέννηση πρόωρων και λιποβαρών νεογνών.

Επίσης στην βιβλιογραφία οι ορισμοί της περιοδοντίτιδας που οδήγησαν σε στατιστικά σημαντική σχέση για τη σχέση περιοδοντίτιδας με τη γέννηση πρόωρου νεογνού αφορούσαν την ύπαρξη *τεσσάρων* ή περισσότερων δοντιών με ένα ή περισσότερα σημεία με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των τεσσάρων χιλιοστών και απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των τριών χιλιοστών (Agueda et al 2008) ή *τεσσάρων* ή περισσότερων δοντιών με 4 χιλιοστά βάθους θυλάκου, 4 χιλιοστά απώλειας πρόσφυσης και αιμορραγία ανίχνευσης στο ίδιο σημείο (Vogt et al 2010). Αντίθετα στην παρούσα μελέτη όπως και στη μελέτη των Contreras και συνεργατών του 2006 η συσχέτιση αφορούσε ορισμό περιοδοντίτιδας που αφορούσε 2 και όχι 4 δόντια. Με την παρούσα μελέτη να βρήκε συσχέτιση για την περιοδοντίτιδα οριζόμενη ως τουλάχιστον δύο δόντια με όμορη απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των 4mm ή τουλάχιστον δύο δόντια με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 5mm σε όμορη θέση και οι Contreras και συνεργάτες να βρήκαν συσχέτιση για ορισμό περιοδοντίτιδας ως ύπαρξη δύο ή περισσότερων σημείων με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 4 χιλιοστών, απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των 4 χιλιοστών και αιμορραγία στην ανίχνευση. Η παραπάνω παρατήρηση που ίσως δείχνει ότι η συσχέτιση της περιοδοντίτιδας να αφορά μια χαμηλότερη ουδό (2 δοντιών αντί 4) για την προεκλαμψία σε σχέση με τη γέννηση πρόωρου νεογνού σε συνδυασμό με τις προαναφερθείσες παρατηρήσεις για συσχέτιση της περιοδοντίτιδας με την εμφάνιση προεκλαμψίας και μέσω του μέσου όρου του βάθους θυλάκου και ορισμών που αφορούν μόνο τις μετρήσεις των θυλάκων ίσως καταδεικνύουν πρώτον διαφορές στον παθογενετικό μηχανισμό της σύνδεσης της περιοδοντίτιδας με τη εμφάνιση προεκλαμψίας και τη γέννηση πρόωρου και λιποβαρούς νεογνού και δεύτερον μια ευκολότερη – αμεσότερη σύνδεση των νοσημάτων. Αυτό μπορεί να αφορά την επίδραση των γονιδιακών πολυμορφισμών, που και στην περίπτωση τη σχέσης προεκλαμψίας με την περιοδοντίτιδα όπως και στις προηγούμενες επιπλοκές κύησης που προαναφέρθηκαν, υπάρχουν γονιδιακοί πολυμορφισμοί που μεταβάλλουν τον κίνδυνο τόσο για την περιοδοντίτιδα όσο και την προεκλαμψία αλλά επίσης μπορεί να αφορά και διαφορές στο μηχανισμό γένεσης των επιπλοκών της κύησης και βάσει του

προτεινόμενου μοντέλου σύνδεσης της περιοδοντίτιδας με τις επιπλοκές της κύησης, μπορεί να προκαλείται από τη διαφορά στο σημείο της μητροπλακουντικής μονάδας που προσβάλλεται βάσει του προτεινόμενου παθογενετικού μηχανισμού.

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία η προεκλαμψία μπορεί να προκληθεί από την επιμόλυνση από τα περιοδοντοπαθογόνα μικρόβια της μητρικής πλευράς του πλακούντα (φθαρτό) η οποία οδηγεί σε μη φυσιολογική πλακουντοποίηση, πλακουντική αγγειογένεση και αναδιαμόρφωση των σπειροειδών αρτηριών ενώ η γέννηση πρόωρου νεογνού έχει συσχετιστεί στη βιβλιογραφία με την επιμόλυνση του χοριακού μεσεγχύματος, της συγκυτιοτροφοβλάστης και του εμβρυϊκού σάκου δηλαδή της εμβρυϊκής μοίρας του πλακούντα (Reyes et al 2017, Vanterpool et al 2016). Καθότι λοιπόν φαίνεται ότι η προεκλαμψία πιθανώς να σχετίζεται με τη μικροβιακή επιμόλυνση της μητρικής μοίρας του πλακούντα ενώ η γέννηση πρόωρου νεογνού με τη μικροβιακή επιμόλυνση της εμβρυϊκής μοίρας του πλακούντα, είναι λογικό η ουδός να είναι χαμηλότερη για τη σύνδεση των δύο νοσημάτων καθώς τα μικρόβια δια της αιματικής κυκλοφορίας πρέπει να περάσουν πρώτα από την μητρική πλευρά του πλακούντα και ύστερα στην εμβρυϊκή πλευρά του πλακούντα και επομένως είναι ευκολότερο να προσβάλλουν τη μητρική πλευρά του πλακούντα. Αυτή λοιπόν η διαφορά στη βιβλιογραφία της χαμηλότερης ουδού που απαιτήθηκε για τη στατιστική συσχέτιση των νοσημάτων, της μεγαλύτερης ομοφωνίας για τη σχέση της περιοδοντίτιδας με την προεκλαμψία και της καταγραφής συσχέτισης και για το βάθος θυλάκου για την προεκλαμψία πιθανώς να αποτελεί μια έμμεση επιβεβαίωση της υπόθεσης της αιματογενούς επιμόλυνσης της εμβρυοπλακουντικής μονάδας ως αιτιολογικού παράγοντα της πρόκλησης των επιπλοκών της κύησης όσον αφορά την περιοδοντίτιδα. Τέλος γέννηση λιποβαρούς νεογνού πιθανώς να μπορεί να προκληθεί τόσο από επιμόλυνση από βακτήρια της μητρικής πλευράς του πλακούντα και η καθυστέρηση ανάπτυξης (FGR-fetal growth restriction) να είναι αποτέλεσμα της μη φυσιολογικής πλακουντοποίησης ή πλακουντικής αγγειογένεσης και μπορεί να συνοδεύει τη σοβαρή ή την πρώιμη προεκλαμψία (early onset preeclampsia), όσο και από επιμόλυνση του εμβρυϊκού σάκου και τότε να είναι αποτέλεσμα πρόωρου τοκετού (Reyes et al 2017).

Το γεγονός ότι προεκλαμψία και πρόωρος τοκετός διαφέρουν στην αιτιοπαθογένεια, με την προεκλαμψία να σχετίζεται με παθολογία (πιθανώς μικροβιακή προσβολή) στην μητρική πλευρά του πλακούντα και ο πρόωρος τοκετός με παθολογία (πιθανώς μικροβιακή προσβολή) στην εμβρυϊκή πλευρά του πλακούντα αποτυπώθηκε και στην παρούσα μελέτη όπου παρόλο του γεγονότος ότι η προεκλαμψία είναι αίτιο για πρόκληση ιατρογενούς πρόωρου τοκετού και οι δύο μέθοδοι λογιστικής παλινδρόμησης που εφαρμόστηκαν έδειξαν μείωση της πιθανότητας εμφάνισης προεκλαμψίας με θετικό ιστορικό πρόωρου νεογνού και αύξηση της πιθανότητας προεκλαμψίας με την αύξηση της διάρκειας κύησης. Επίσης η αντίστροφη σχέση προεκλαμψίας και πρόωρου τοκετού που καταγράφηκε συμφωνεί με την αναφερόμενη στη βιβλιογραφία αντίστροφη επίδραση που έχει ο γονιδιακός πολυμορφισμός IL1A-889T στην προεκλαμψία (μειώνει τον κίνδυνο) και τον πρόωρο τοκετό (αυξάνει τον κίνδυνο). Από τα παραπάνω μπορεί να εξαχθεί πιθανώς το συμπέρασμα ότι πρόωρος τοκετός και προεκλαμψία είναι ανεξάρτητα και αλλά και αντίθετα μεταξύ τους καθότι αν η μικροβιακή αποίκιση ή προσβολή γίνει στη μητρική πλευρά του πλακούντα το αποτέλεσμα είναι εμφάνιση προεκλαμψίας και αν η μικροβιακή αποίκιση ή προσβολή γίνει στην εμβρυϊκή πλευρά του πλακούντα το αποτέλεσμα είναι πρόωρος τοκετός και ίσως υπάρχει κάποιος παράγοντας που αποφασίζει αν η έγκυος έχει μεγαλύτερο κίνδυνο για προσβολή του μητρικού ή του εμβρυϊκού τμήματος του πλακούντα.

Ένας τέτοιος παράγοντας είναι ο γονιδιακός παράγοντας. Η μητρική πλευρά του πλακούντα έχει το DNA της μητέρας ενώ η εμβρυϊκή πλευρά το DNA του εμβρύου που είναι συνδυασμός του γενετικού υλικού του πατέρα και της μητέρας. Επίσης αν ο μόνος παράγοντας κινδύνου ήταν ο παράγων βακτήρια θα ήταν λογικό να υποθέσει κανείς ότι θα έπρεπε η επίπτωση της προεκλαμψίας να ήταν μεγαλύτερη από την επίπτωση της γέννησης πρόωρου νεογνού, αφού το αίτιο είναι η αιματογενής διασπορά των μικροβίων και αυτά είναι ευκολότερο να φθάσουν στη μητρική πλευρά του πλακούντα. Αυτό δεν ισχύει γιατί τόσο η προεκλαμψία όσο και η γέννηση πρόωρου νεογνού είναι πολυπαραγοντικά νοσήματα. Η εξήγηση για τη μεγαλύτερη επίπτωση του πρόωρου τοκετού μπορεί να είναι η καλύτερη αιμάτωση της περιοχής της μητρικής μοίρας του πλακούντα η οποία δίνει

στον οργανισμό τη δυνατότητα καλύτερης αντιμετώπισης της φλεγμονώδους πρόκλησης. Με άλλα λόγια μπορεί τα μικρόβια να είναι πιο εύκολο να φθάσουν στη μητρική μοίρα του πλακούντα αλλά είναι πιο δύσκολο να δημιουργήσουν παθολογία στην περιοχή. Αντίθετα μπορεί τα μικρόβια να φθάνουν πιο δύσκολα στην εμβρυϊκή μοίρα του πλακούντα αλλά αν φθάσουν μπορεί η πιθανότητα δημιουργίας παθολογίας να είναι μεγαλύτερη. Το αν θα γίνει αυτό πιθανώς να εξαρτάται περισσότερο από γονιδιακούς παράγοντες από ό,τι για την προεκλαμψία για αυτό η μεγαλύτερη σύνδεση με την απώλεια πρόσφυσης. Επομένως ένας άλλος παράγοντας είναι η επίδραση που ασκούν οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί στην εγκαθίδρυση παθολογικού μικροβιώματος και στην επικράτηση δυσβίωσης μεταξύ μικροβιώματος και ξενιστή (infectogenomics).

Επίσης η μικροβιακή προσβολή μπορεί να ευθύνεται για ένα μέρος μόνο των πρόωρων κυήσεων πράγμα που αυξάνει την συνολική επίπτωση της νόσου σε σχέση με την προεκλαμψία. Οι τρεις κατηγορίες πρόωρων νεογνών φαίνεται στη βιβλιογραφία να έχουν διαφορετικά αίτια και παράγοντες κινδύνου. Η προεκλαμψία όπως προαναφέρθηκε είναι μία πολυπαραγοντική νόσος άγνωστης αιτιολογίας και η μετανάστευση μικροβίων από τη στοματική κοιλότητα πιθανώς να είναι ένας από τους αιτιολογικούς παράγοντες.

Συμπερασματικά όπως προαναφέρθηκε στο γενικό μέρος, η προεκλαμψία ίσως προκαλείται από την αλληλεπίδραση μικροβιακών, περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων. Στους μικροβιακούς παράγοντες ανήκει το μικροβίωμα των σπειροειδών αρτηριών και του πλακούντα με τη συμμετοχή των μικροβίων που μεταφέρονται αιματογενώς από τη στοματική κοιλότητα. Στους περιβαλλοντικούς-τοπικούς παράγοντες ανήκουν αυτοί που αυξάνουν τις απαιτήσεις σε αιμάτωση και αφορούν τόσο το σύστημα πλακούντα-εμβρύου όσο και τη μητέρα, όπως ο αυξημένος όγκος του πλακούντα, η αυξημένη μάζα του πλακούντα (πχ σε δίδυμη κύηση), η μητροπλακουντική ανεπάρκεια (uteroplacental insufficiency), η παχυσαρκία, η ηλικία της μητέρας, η υπέρταση και η βλάβη του ενδοθηλίου. Στους γενετικούς παράγοντες ανήκει το γονιδίωμα της μητέρας που δημιουργεί προδιάθεση για υπέρμετρη φλεγμονώδη απάντηση, όπως πολυμορφισμοί των γονιδίων των IL1A , IL-1RN, IL-10 και COX-2 και το γονιδίωμα του πατέρα και του εμβρύου και επηρεάζουν την συμβατότητα τον εμβρυϊκών αντιγόνων με το

ανοσοποιητικό σύστημα της μητέρας. Οι πολυμορφισμοί IL6-174G, IL10-592C, IL10-819C και TNFα-308A φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο τόσο για περιοδοντίτιδα όσο και για εμφάνιση προεκλαμψίας. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες που να ερευνούν τη σχέση της περιοδοντίτιδας και της εμφάνισης προεκλαμψίας λαμβάνοντας υπόψιν τους γονιδιακούς πολυμορφισμούς που αποτελούν κοινούς παράγοντες κινδύνου καθώς και το ρόλο συγκεκριμένων μικροβιακών στελεχών περιοδοντοπαθογόνων μικροβίων.

Συμπερασματικά τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης όσον αφορά τη σχέση της περιοδοντίτιδας με την εμφάνιση προεκλαμψίας ήταν τα εξής:

- έγκυες με τουλάχιστον 5 σημεία με θύλακο 5 χιλιοστών ή μεγαλύτερο (ορισμός περιοδοντίτιδας 6) είχαν 256% μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν προεκλαμψία. (chi-square test $p=0,010$ και $p=0,026$ με διόρθωση Yates OR:3,56, 95% CI:1,29-9,84 // kendall's tau-b test $p=0,083$)
- υπάρχει οριακή στατιστικά σημαντική διαφορά για τη σχέση του ορισμού περιοδοντίτιδας 2 με την εμφάνιση προεκλαμψίας ($p=0,051$) Βάσει του ορισμού 2 η περιοδοντίτιδα ορίστηκε ως τουλάχιστον δύο δόντια με όμορη απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των 4mm ή τουλάχιστον δύο δόντια με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 5mm σε όμορη θέση (ορισμός CDC/AAP 2003, με τροποποίηση της μη εξαίρεσης των τρίτων γομφίων)
- υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά για τη σχέση του ορισμού περιοδοντίτιδας 2 με την εμφάνιση προεκλαμψίας για την ηλικιακή ομάδα 31-35 ετών ($p=0,017$)
- υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά για τη σχέση του ορισμού περιοδοντίτιδας 5 με την εμφάνιση προεκλαμψίας ($p=0,042$) για την ηλικιακή ομάδα 31-35 . Βάσει του ορισμού περιοδοντίτιδας 5 η περιοδοντίτιδα ορίστηκε ως η ύπαρξη τουλάχιστον 4 σημείων με θύλακο
- υπάρχει τάση για στατιστική σημαντικότητα για τη σχέση του μέσου όρου του βάθους θυλάκου με την εμφάνιση προεκλαμψίας ($p=0,0573$)

όσον αφορά τον έλεγχο των διαφορών μέσων τιμών και των διαμέσων ($p=0,072$)

- στη βιβλιογραφία αναφέρονται γενετικοί πολυμορφισμοί που είναι παράγοντες κινδύνου τόσο για την περιοδοντίτιδα όσο και τη γέννηση πρόωρου νεογνού. Οι πολυμορφισμοί IL6-174G, IL10-592C, IL10-819C και TNF α -308A φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο τόσο για περιοδοντίτιδα όσο και για εμφάνιση προεκλαμψίας
- στη βιβλιογραφία φαίνεται να υπάρχει μεγαλύτερη ομοφωνία σχετικά με τη σχέση της περιοδοντίτιδας με την εμφάνιση προεκλαμψίας από ότι για τη σχέση της περιοδοντίτιδας με τη γέννηση πρόωρου νεογνού.
- στη βιβλιογραφία το βάθος θυλάκου σχετίζεται με την εμφάνιση προεκλαμψίας ανεξάρτητα από την απώλεια πρόσφυσης
- στη βιβλιογραφία ο ορισμός της περιοδοντίτιδας που βρέθηκε να σχετίζεται με την προεκλαμψία χρησιμοποίησε μικρότερο αριθμό δοντιών από τον ορισμό της περιοδοντίτιδας που βρέθηκε να σχετίζεται με τη γέννηση πρόωρου νεογνού
- οι διαφορές στη βιβλιογραφία στα αποτελέσματα των επιδημιολογικών μελετών για τη σχέση της περιοδοντίτιδας με την προεκλαμψία και τη σχέση της περιοδοντίτιδας με τη γέννηση πρόωρου νεογνού μπορεί να οφείλονται στο γεγονός ότι η επίδραση του μικροβιακού παράγοντα για την προεκλαμψία πρέπει να γίνει στη μητρική πλευρά του πλακούντα ενώ για τη πρόκληση πρόωρου τοκετού στην εμβρυϊκή πλευρά του πλακούντα, γεγονός που μπορεί να αποτελεί και μια έμμεση επιβεβαίωση της θεωρίας της αιματογενούς προσβολής

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Από την παρούσα μελέτη, λαμβάνοντας υπόψιν τους περιορισμούς που υπάρχουν λόγω του σχεδιασμού και του μεγέθους του δείγματος, σε συνδυασμό με την κριτική ανάλυση της βιβλιογραφίας μπορούν να εξαχθούν τα παρακάτω συμπεράσματα:

- ο μέσος όρος ηλικίας των εγκύων ήταν υψηλός με μέση τιμή $30,7 \pm 6,3$ έτη και για το 50,67% ήταν η πρώτη κύηση πράγμα που πιθανώς να αποτυπώνει την υπογεννητικότητα που υπάρχει στη χώρα μας
- καταγράφηκαν υψηλά ποσοστά επιπολασμού περιοδοντίτιδας τα οποία ανάλογα με τον ορισμό που χρησιμοποιήθηκε κυμαίνονταν από 39 έως 94%. Επίσης 48,33% ανέφεραν ιστορικό φλεγμονής δοντιού, 19,67% ανέφεραν φλεγμονή σε δόντι κατά την κύηση, 18,33% είχαν κατεστραμμένα δόντια που έχρηζαν ενδοδοντικής θεραπείας ή εξαγωγής (καταστροφή μύλης με αποκάλυψη μυλικού θαλάμου) και 19% είχαν ημιέγκλειστα δόντια. Τα παραπάνω αποτυπώνουν τα χαμηλά επίπεδα στοματικής υγείας και υγιεινής των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία και τη μεγάλη ανάγκη τους για καλύτερη οδοντιατρική πρόληψη και περίθαλψη

Όσον αφορά στη σχέση της περιοδοντικής νόσου της μητέρας με τη γέννηση πρόωρου νεογνού τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ήταν τα εξής:

- **Για την ανάλυση σε μονομεταβλητό επίπεδο**
 - η ηλικία της εγκύου άνω των 35 ετών μειώνει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τη διάρκεια της κύησης
 - το κάπνισμα μειώνει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τη διάρκεια της κύησης
 - η διακοπή του καπνίσματος πριν την εγκυμοσύνη παρατείνει τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε στατιστικά σημαντικό βαθμό
 - ο σακχαρώδης διαβήτης μειώνει τη διάρκεια της κύησης σε στατιστικά σημαντικό βαθμό

- η περιοδοντίτιδα της εγκύου (για τους ορισμούς που χρησιμοποιήθηκαν) δεν επηρέασε τη διάρκεια κύησης, ούτε μετέβαλε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τον αριθμό των νεογνών που γεννιούνται πρόωρα στο πληθυσμιακό δείγμα που μελετήθηκε
 - οι περιοδοντικοί δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν για την επιδημιολογική στάθμιση της περιοδοντικής νόσου δεν σχετίστηκαν με τη διάρκεια της κύησης (αριθμός σημείων με αιμορραγία στην ανίχνευση, ο αριθμός θυλάκων με αιμορραγία στην ανίχνευση) ούτε μετέβαλαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τον αριθμό των νεογνών που γεννιούνται πρόωρα (μέσος όρος βάθους θυλάκων, αριθμός σημείων με αιμορραγία στην ανίχνευση).
 - η φλεγμονή οδοντικής αιτιολογίας κατά τη διάρκεια της κύησης δεν αύξησε τον κίνδυνο για γέννηση πρόωρου νεογνού
 - η ύπαρξη κατεστραμμένων δοντιών που χρήζουν εξαγωγής ή ενδοδοντικής θεραπείας δε σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο γέννησης πρόωρου νεογνού
- **Για την ανάλυση σε πολυμεταβλητό επίπεδο**
- Η γραμμική παλινδρόμηση για τη σχέση της διάρκειας κύησης με τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου (για την περιοδοντίτιδα χρησιμοποιήθηκε ο ορισμός 5 - τουλάχιστον 4 σημεία με θύλακο) κατέληξε στα παρακάτω μοντέλα:
 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΚΥΗΣΗΣ = 38,029 – 1,927 ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΡΟΩΡΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ (stepwise)
 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΚΥΗΣΗΣ = 39,352 – 0,055 ΗΛΙΚΙΑ – 1,828 ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΡΟΩΡΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ + 0,628 ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΤΙΔΑ ΟΡΙΣΜΟΣ 5 (backward)
 ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΚΥΗΣΗΣ = 39,352 – 1,927 ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΡΟΩΡΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ (forward)
 - τα τρία μοντέλα ανάλυσης παλινδρόμησης συμφωνούν ότι το ιστορικό προωρότητας μειώνει τη διάρκεια της κύησης (περίπου 2 βδομάδες). Στη μέθοδο γραμμικής παλινδρόμησης backward προτάθηκε ότι η ύπαρξη τουλάχιστον 4 θυλάκων στη στοματική κοιλότητα της εγκύου

αυξάνει τη διάρκεια της κύησης κατά 6/10 της εβδομάδας που είναι χωρίς κλινική σημασία. Επίσης στη μέθοδο γραμμικής παλινδρόμησης backward προτάθηκε ότι κάθε ένας χρόνος αύξησης της ηλικίας της μητέρας μειώνει τη διάρκεια της κύησης κατά 0,055 της εβδομάδας. Αυτό σημαίνει ότι 10 χρόνια μεγαλύτερη ηλικία μειώνει τη διάρκεια κύησης κατά περίπου 6/10 της εβδομάδας που είναι χωρίς κλινική σημασία αλλά ταυτόχρονα σημαίνει ότι μία έγκυος 40 ετών θα έχει μία εβδομάδα μικρότερη διάρκεια κύησης από ότι μια έγκυος 20 ετών λόγω της διαφοράς στην ηλικία που είναι κλινικά σημαντικό.

- η ύπαρξη τουλάχιστον 4 θυλάκων στο περιοδόντιο της εγκύου δεν επηρέασε την πιθανότητα γέννησης πρόωρου νεογνού
 - η ανάλυση συνιστωσών (principal component analysis-PCA) δεν βρήκε συσχέτιση των συνεχών μεταβλητών στάθμισης της περιοδοντικής νόσου αριθμός σημείων με θύλακο, μέσος όρος βάθος θυλάκου και αριθμός σημείων με αιμορραγία στην ανίχνευση καθώς και των δεικτών μικροβιαμίας και φλεγμονής της ύπαρξης ημιέγκλειστων δοντιών, της ύπαρξης ριζών, της εμφάνισης φλεγμονής οδοντικής αιτιολογίας κατά την κύηση και του ιστορικού εξαγωγής δοντιού με τον αριθμό εβδομάδων της κύησης, με το βάρος του νεογνού και με την εμφάνιση προεκλαμψίας
- **Από την κριτική ανάλυση της βιβλιογραφίας**
- στη βιβλιογραφία ο πρόωρος τοκετός σχετίζεται συνεπέστερα με την απώλεια πρόσφυσης από ό,τι με το βάθος θυλάκου
 - στη βιβλιογραφία διαφαίνεται η σχέση της περιοδοντίτιδας με τον πρόωρο τοκετό να αφορά και τον γονιδιακό παράγοντα
 - υπάρχουν γονιδιακοί πολυμορφισμοί που αυξάνουν τον κίνδυνο τόσο για εμφάνιση περιοδοντίτιδας όσο και για εμφάνιση πρόωρου τοκετού
 - στη βιβλιογραφία υπάρχει σημαντικός αριθμός μελετών που σχετίζουν τα περιοδοντοπαθογόνα βακτήρια καθώς και το δυσβιωτικό πλακουντικό μικροβίωμα με την εμφάνιση πρόωρου τοκετού
 - είναι πιθανό ένα μέρος των πρόωρων γεννήσεων να οφείλονται στη συνδυασμένη επίδραση του δυσβιωτικού πλακουντικού

μικροβιώματος, το οποίο προκύπτει ως αποτέλεσμα της μετανάστευσης μικροβίων από τη στοματική κοιλότητα δια της αιματικής οδού, και της ανοσιακής απάντησης του οργανισμού σε έγκυες που έχουν γενετική προδιάθεση ανεξάρτητα του αν υπάρχει ενεργής περιοδοντική νόσος

- χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την πλήρη διαλεύκανση της πιθανής σχέσης της περιοδοντίτιδας με τη γέννηση πρόωρου νεογνού

Όσον αφορά στη σχέση της περιοδοντικής νόσου της μητέρας με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ήταν τα εξής:

ο **Για την ανάλυση σε μονομεταβλητό επίπεδο**

- υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ του καπνίσματος και του βάρους του νεογνού
- υπήρξε τάση για στατιστική σημαντικότητα για τη σχέση του μέσου όρου του βάθους θυλάκου με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού ($p=0,065$). Με τη διάμεσο του μέσου όρου του βάθους θυλάκου για την ομάδα των νεογνών φυσιολογικού βάρους να είναι μεγαλύτερη από τη διάμεσο του μέσου όρου του βάθους θυλάκου για την ομάδα των λιποβαρών νεογνών
- η περιοδοντίτιδα της εγκύου (ανεξαρτήτως ορισμού που χρησιμοποιήθηκε) δεν επηρέασε το βάρος του νεογνού, ούτε μετέβαλε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τον αριθμό των νεογνών που γεννιούνται λιποβαρή
- οι περιοδοντικοί δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν για την επιδημιολογική στάθμιση της περιοδοντικής νόσου (μέσος όρος βάθους θυλάκων, αριθμός σημείων με θύλακο, αριθμός σημείων με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 5 χιλιοστών, αριθμός σημείων με αιμορραγία στην ανίχνευση, αριθμός θυλάκων με αιμορραγία στην ανίχνευση) δεν σχετίστηκαν με το βάρος του νεογνού ούτε μετέβαλαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τον αριθμό των νεογνών που γεννήθηκαν λιποβαρή (μέσος όρος βάθους θυλάκων, αριθμός σημείων με αιμορραγία στην ανίχνευση)

- η φλεγμονή οδοντικής αιτιολογίας κατά τη διάρκεια της κύησης δεν αύξησε τον κίνδυνο για γέννηση λιποβαρούς νεογνού
 - η ύπαρξη κατεστραμμένων δοντιών που χρήζουν εξαγωγής ή ενδοδοντικής θεραπείας δε σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο γέννησης λιποβαρούς νεογνού
- **Για την ανάλυση σε πολυμεταβλητό επίπεδο**
- Η λογιστική παλινδρόμηση με τη μέθοδο forward για τη σχέση της γέννησης λιποβαρούς νεογνού με τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου (για την περιοδοντίτιδα χρησιμοποιήθηκε ο ορισμός 5 - τουλάχιστον 4 σημεία με θύλακο) κατέληξε στο παρακάτω μοντέλο:

$$\log(\text{Πιθανότητα λιποβαρούς}/1 - \text{πιθανότητα λιποβαρούς}) = 47,550 - 1,332 \text{ Εβδομάδες κύησης} + 0,558 \text{ Κάπνισμα (Ναι)} + 1,727 \text{ Κάπνισμα (Ναι πριν)}$$
 - Από την λογιστική παλινδρόμηση εξάγεται το συμπέρασμα ότι ο σημαντικότερος παράγοντας για τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού είναι η γέννηση πρόωρου νεογνού. Λύνοντας την παραπάνω εξίσωση βρίσκουμε ότι οι εβδομάδες κύησης που οι πιθανότητες γέννησης λιποβαρούς νεογνού και νεογνού φυσιολογικού βάρους είναι ίσες είναι για τις μη καπνίστριες 35,7 εβδομάδες για τις καπνίστριες 36,1 εβδομάδες και για τις γυναίκες που διέκοψαν το κάπνισμα λιγότερο από ένα χρόνο πριν τη έναρξη της εγκυμοσύνης 37 εβδομάδες. Από τα παραπάνω φαίνεται ότι ενώ για καπνίστριες και μη καπνίστριες το όριο για την ύπαρξη ίσης πιθανότητας γέννησης λιποβαρούς νεογνού και νεογνού κανονικού βάρους είναι κύηση διάρκειας 36 εβδομάδων περίπου (διαφορά 4/10 της εβδομάδας), για τις γυναίκες που διέκοψαν το κάπνισμα λιγότερο από ένα χρόνο πριν την κύηση το όριο αυξάνεται στις 37 εβδομάδες. Αυτό πιθανώς να δείχνει ότι οι συνέπειες του στερητικού συνδρόμου να οδηγούν σε καθυστέρηση ανάπτυξης.
 - Η λογιστική παλινδρόμηση με τη μέθοδο backward για τη σχέση της γέννησης λιποβαρούς νεογνού με τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου (για την περιοδοντίτιδα χρησιμοποιήθηκε ο ορισμός 5 - τουλάχιστον 4 σημεία με θύλακο) δεν κατέληξε σε κάποιο μοντέλο

- η ύπαρξη τουλάχιστον 4 θυλάκων στο περιοδόντιο της εγκύου δεν επηρέασε την πιθανότητα γέννησης λιποβαρούς νεογνού
 - η ανάλυση συνιστωσών (principal component analysis-PCA) δεν βρήκε συσχέτιση των συνεχών μεταβλητών στάθμισης της περιοδοντικής νόσου αριθμός σημείων με θύλακο, μέσος όρος βάθος θυλάκου και αριθμός σημείων με αιμορραγία στην ανίχνευση καθώς και των δεικτών μικροβιαμίας και φλεγμονής της ύπαρξης ημιέγκλειστων δοντιών, της ύπαρξης ριζών, της εμφάνισης φλεγμονής οδοντικής αιτιολογίας κατά την κύηση και του ιστορικού εξαγωγής δοντιού με τον αριθμό εβδομάδων της κύησης, με το βάρος του νεογνού και με την εμφάνιση προεκλαμψίας
- **Από την κριτική ανάλυση της βιβλιογραφίας**
- στη βιβλιογραφία δεν έχει μελετηθεί εκτενώς η σχέση των γονιδιακών πολυμορφισμών που σχετίζονται με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού
 - στη βιβλιογραφία φαίνεται οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της βιταμίνης D VDR, rs731236/TaqI και rs7975232/ApaI, να σχετίζονται τόσο με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού όσο και με την περιοδοντίτιδα. Η σχέση των γονιδιακών πολυμορφισμών rs731236/TaqI και rs7975232/ApaI με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού φαίνεται να αφορά τις εγκύους αφρικανικής φυλής και όχι τις εγκύους καυκάσιας φυλής. Επίσης η πλειοψηφία των μελετών που αναφέρουν συσχέτιση μεταξύ της περιοδοντίτιδας και της γέννησης λιποβαρούς νεογνού αφορούν έγκυες αφρικανικής και όχι καυκάσιας φυλής
 - είναι πιθανό να υπάρχει συμμετοχή περιοδοντοπαθογόνων βακτηρίων στη γέννηση λιποβαρούς νεογνού τόσο ως αποτέλεσμα καθυστέρησης ανάπτυξης, όσο και ως αποτέλεσμα επιπλοκών της κύησης όπως η προεκλαμψία και ο πρόωρος τοκετός. Το ανατομικό σημείο που θα επιμολυνθεί μπορεί να επηρεάζει και την επιπλοκή της κύησης που θα εμφανιστεί. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες προς αυτή την κατεύθυνση γιατί υπάρχει μικρός αριθμός μελετών με μικρό αριθμό δείγματος ώστε να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα

- είναι πιθανό ένα μέρος των γεννήσεων λιποβαρών νεογνών να οφείλονται στη συνδυασμένη επίδραση του δυσβιωτικού πλακουντικού μικροβιώματος, το οποίο προκύπτει ως αποτέλεσμα της μετανάστευσης μικροβίων από τη στοματική κοιλότητα δια της αιματικής οδού, και της ανοσιακής απάντησης του οργανισμού σε έγκυες που έχουν γενετική προδιάθεση ανεξάρτητα του αν υπάρχει ενεργής περιοδοντική νόσος
- χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την πλήρη διαλεύκανση της πιθανής σχέσης της περιοδοντίτιδας με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού

Όσον αφορά στη σχέση της περιοδοντικής νόσου της μητέρας με την εμφάνιση προεκλαμψίας τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ήταν τα εξής:

- **Για την ανάλυση σε μονομεταβλητό επίπεδο**
 - έγκυες με τουλάχιστον 5 σημεία με θύλακο 5 χιλιοστών ή μεγαλύτερο (ορισμός περιοδοντίτιδας 6) είχαν 256% μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν προεκλαμψία. (chi-square test $p=0,010$ και $p=0,026$ με διόρθωση Yates OR:3,56, 95% CI:1,29-9,84 // kendall's tau-b test $p=0,083$)
 - υπήρξε οριακή στατιστικά σημαντική διαφορά για τη σχέση του ορισμού περιοδοντίτιδας 2 με την εμφάνιση προεκλαμψίας ($p=0,051$) Βάσει του ορισμού 2 η περιοδοντίτιδα ορίστηκε ως τουλάχιστον δύο δόντια με όμορη απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των 4mm ή τουλάχιστον δύο δόντια με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 5mm σε όμορη θέση (ορισμός CDC/AAP 2003, με τροποποίηση της μη εξαίρεσης των τρίτων γομφίων)
 - υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά για τη σχέση του ορισμού περιοδοντίτιδας 2 με την εμφάνιση προεκλαμψίας για την ηλικιακή ομάδα 31-35 ετών ($p=0,017$)
 - υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά για τη σχέση του ορισμού περιοδοντίτιδας 5 με την εμφάνιση προεκλαμψίας ($p=0,042$) για την

ηλικιακή ομάδα 31-35. Βάσει του ορισμού περιοδοντίτιδας 5 η περιοδοντίτιδα ορίστηκε ως η ύπαρξη τουλάχιστον 4 σημείων με θύλακο

- υπήρξε τάση για στατιστική σημαντικότητα για τη σχέση του μέσου όρου του βάθους θυλάκου με την εμφάνιση προεκλαμψίας, όσον αφορά τον έλεγχο των διαφορών μέσων τιμών ($p=0,0573$) και των διαμέσων ($p=0,072$) του μέσου όρου του βάθους θυλάκου

ο **Για την ανάλυση σε πολυμεταβλητό επίπεδο**

- Η λογιστική παλινδρόμηση για τη σχέση της προεκλαμψίας με τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου (για την περιοδοντίτιδα χρησιμοποιήθηκε ο ορισμός 5 - τουλάχιστον 4 σημεία με θύλακο) κατέληξε στα παρακάτω μοντέλα:

$\log(\text{Πιθανότητα προεκλαμψίας}/1 - \text{πιθανότητα προεκλαμψίας}) =$
 $-22,062 + 0,393 \text{ BMI} - 3,049 \text{ ΙΣΤΟΡΙΚΌ ΠΡΌΩΡΟΥ ΝΕΟΓΝΌΥ} -$
 $0,006 \text{ ΒΆΡΟΣ ΝΕΟΓΝΌΥ} + 0,681 \text{ ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΚΎΗΣΗΣ (backward)}$

$\log(\text{Πιθανότητα προεκλαμψίας}/1 - \text{πιθανότητα προεκλαμψίας}) =$
 $-22,062 + 0,363 \text{ BMI} - 3,049 \text{ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΡΌΩΡΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ} -$
 $0,006 \text{ ΒΑΡΟΣ ΝΕΟΓΝΟΥ} + 0,681 \text{ ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΚΥΗΣΗΣ (forward)}$

- η πιθανότητα εμφάνισης προεκλαμψίας αυξάνει με την αύξηση του δείκτη μάζας σώματος της εγκύου κατά την εξέταση και με την αύξηση της διάρκειας της κύησης ενώ μειώνεται με ιστορικό πρόωρου νεογνού και όσο αυξάνει το βάρος του νεογνού
- στο πληθυσμιακό δείγμα που εξετάστηκε η προεκλαμψία είχε αντιστρόφως ανάλογη σχέση με τον πρόωρο τοκετό. Επίσης η πιθανότητα προεκλαμψίας σχετίστηκε θετικά με τη μείωση του βάρους του νεογνού, επομένως και με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού. Το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί με την αναφορά στη βιβλιογραφία ότι τόσο η προεκλαμψία όσο και η εμβρυϊκή καθυστέρηση ανάπτυξης (FGR) σχετίζονται με παθολογία (μικροβιακή προσβολή) της μητρικής πλευράς του πλακούντα, ενώ η γέννηση πρόωρου νεογνού με παθολογία (μικροβιακή προσβολή) της εμβρυϊκής πλευράς του πλακούντα (Reyes et al 2017). Επίσης συμφωνεί με την αναφερόμενη αντίστροφη επίδραση που έχει ο γονιδιακός πολυμορφισμός IL1A-

889T στην προεκλαμψία (μειώνει τον κίνδυνο) και τον πρόωρο τοκετό (αυξάνει τον κίνδυνο).

- η ύπαρξη τουλάχιστον 4 θυλάκων στο περιοδόντιο της εγκύου δεν επηρέασε την πιθανότητα εμφάνισης προεκλαμψίας
 - η ανάλυση συνιστωσών (principal component analysis-PCA) δεν βρήκε συσχέτιση των συνεχών μεταβλητών στάθμισης της περιοδοντικής νόσου αριθμός σημείων με θύλακο, μέσος όρος βάθος θυλάκου και αριθμός σημείων με αιμορραγία στην ανίχνευση καθώς και των δεικτών μικροβιαμίας και φλεγμονής της ύπαρξης ημιέγκλειστων δοντιών, της ύπαρξης ριζών, της εμφάνισης φλεγμονής οδοντικής αιτιολογίας κατά την κύηση και του ιστορικού εξαγωγής δοντιού με τον αριθμό εβδομάδων της κύησης, με το βάρος του νεογνού και με την εμφάνιση προεκλαμψίας
- **Από την κριτική ανάλυση της βιβλιογραφίας**
- στη βιβλιογραφία αναφέρονται γενετικοί πολυμορφισμοί που είναι παράγοντες κινδύνου τόσο για την περιοδοντίτιδα όσο και για την εμφάνιση προεκλαμψίας. Οι πολυμορφισμοί IL6-174G, IL10-592C, IL10-819C και TNFα-308A φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο τόσο για περιοδοντίτιδα όσο και για εμφάνιση προεκλαμψίας
 - στη βιβλιογραφία φαίνεται να υπάρχει μεγαλύτερη ομοφωνία σχετικά με τη σχέση της περιοδοντίτιδας με την εμφάνιση προεκλαμψίας από ό,τι για τη σχέση της περιοδοντίτιδας με τη γέννηση πρόωρου νεογνού
 - στη βιβλιογραφία το βάθος θυλάκου σχετίζεται με την εμφάνιση προεκλαμψίας ανεξάρτητα από την απώλεια πρόσφυσης (σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει για τη γέννηση πρόωρου νεογνού)
 - στη βιβλιογραφία ο ορισμός της περιοδοντίτιδας που βρέθηκε να σχετίζεται με την προεκλαμψία χρησιμοποιούσε μικρότερο αριθμό δοντιών από τον ορισμό της περιοδοντίτιδας που βρέθηκε να σχετίζεται με τη γέννηση πρόωρου νεογνού
 - οι διαφορές στη βιβλιογραφία στα αποτελέσματα των επιδημιολογικών μελετών για τη σχέση της περιοδοντίτιδας με την προεκλαμψία και τη σχέση της περιοδοντίτιδας με τη γέννηση πρόωρου νεογνού μπορεί να

οφείλονται στο γεγονός ότι η επίδραση του μικροβιακού παράγοντα για την προεκλαμψία πρέπει να γίνει στη μητρική πλευρά του πλακούντα ενώ για την πρόκληση πρόωρου τοκετού στην εμβρυϊκή του πλευρά, γεγονός που μπορεί να αποτελεί και μια έμμεση επιβεβαίωση της θεωρίας της αιματογενούς προσβολής καθότι κατά την αιματογενή διασπορά τα βακτήρια για να φθάσουν στην εμβρυϊκή πλευρά του πλακούντα πρέπει να περάσουν πρώτα από τη μητρική πλευρά. Η πιθανή μεγαλύτερη εξάρτηση της σχέσης για τα πρόωρα από το γονιδιακό παράγοντα (λόγω μεγαλύτερης εξάρτησης από την απώλεια πρόσφυσης) μπορεί να οφείλεται στην ανάγκη που υπάρχει να περάσει ο επιβαρυντικός παράγοντας (βακτήρια, κυτοκίνες, τοξίνες) τον πλακουντιακό φραγμό, πράγμα που σημαίνει μεγαλύτερη εξάρτηση από παράγοντες που αφορούν την ανοσιακή απάντηση του ξενιστή.

- είναι πιθανό ένα μέρος των περιστατικών προεκλαμψίας να οφείλονται στη συνδυασμένη επίδραση του δυσβιωτικού πλακουντιακού μικροβιώματος, το οποίο προκύπτει ως αποτέλεσμα της μετανάστευσης μικροβίων από τη στοματική κοιλότητα δια της αιματικής οδού, και της ανοσιακής απάντησης του οργανισμού σε έγκυες που έχουν γενετική προδιάθεση

Συμπερασματικά η περιοδοντική νόσος πιθανώς να σχετίζεται με κίνδυνο γέννησης πρόωρου νεογνού, λιποβαρούς νεογνού και εμφάνισης προεκλαμψίας στο βαθμό που η περιοδοντική νόσος αποτυπώνει την συνύπαρξη παθογόνου-δυσβιωτικής μικροβιακής χλωρίδας σε συνδυασμό με υπερφλεγμονώδη γονότυπο. Η περιοδοντίτιδα είναι η κλινική εκδήλωση στη στοματική κοιλότητα της ταυτόχρονης ύπαρξης παθογόνου μικροβιώματος, με συγκεκριμένα γονίδια και κακής στοματικής φροντίδας. Η περιοδοντίτιδα και οι προαναφερθείσες επιπλοκές της κύησης πιθανώς να μοιράζονται κοινούς παράγοντες κινδύνου (μικροβίωμα και γονιδίωμα) και η κακή στοματική υγεία πιθανώς να ανοίγει τη θύρα για την αιματογενή διασπορά της δυνητικά παθογόνου μικροβιακής χλωρίδας.

Έγκυες με θεραπευμένη περιοδοντίτιδα ή έγκυες που η περιοδοντίτιδα δεν έχει εκδηλωθεί διότι δέχονται οδοντιατρική περίθαλψη και είναι μικρής ηλικίας αλλά δεν έχουν άριστη στοματική υγεία εάν έχουν τη γονιδιακή

προδιάθεση πιθανώς να παραμένουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου καθότι αιματογενής διασπορά της παθογόνου χλωρίδας μπορεί να έχει ήδη γίνει πριν τη θεραπεία της περιοδοντίτιδας και μπορεί να γίνει και με την ουλίτιδα. Αυτό εξηγεί την ετερογένεια των αποτελεσμάτων της βιβλιογραφίας και τη διαφορά που υπάρχει στα αποτελέσματα μεταξύ αναπτυγμένων και αναπτυσσόμενων κρατών όπου η πρόσβαση σε οδοντιατρική περίθαλψη διαφέρει. Υπάρχει μεγάλη ετερογένεια στη βιβλιογραφία στους ορισμούς της περιοδοντίτιδας για τους οποίους βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση με τις επιπλοκές της κύησης γιατί η έκβαση του αποτελέσματος περιοδοντίτιδα (που για τη σχέση του με το γονιδίωμα και το μικροβίωμα είναι εξαρτημένη μεταβλητή) εξαρτάται και από τη στοματική υγιεινή και τη χρήση οδοντιατρικών υπηρεσιών υγείας. Η στοματική υγεία καθώς και το ιστορικό της στοματικής υγείας είναι οι παράγοντες που σταθμίζουν τα επεισόδια μικροβιαιμίας και επομένως τον κίνδυνο της μετανάστευσης βακτηρίων ενώ η περιοδοντίτιδα είναι ο παράγοντας που σταθμίζει την ανοσιακή απάντηση του ξενιστή, τη γονιδιακή προδιάθεση για υπεραντίδραση (απώλεια πρόσφυσης) και την αναερόβια παθογόνα μικροβιακή χλωρίδα (βάθος θυλάκου).

Είναι δύσκολο όταν μελετούμε πολυπαραγοντικά νοσήματα όπως η περιοδοντική νόσος και οι επιπλοκές της κύησης να καταλήξουμε σε ένα απλό και μονοσήμαντο αποτέλεσμα. Μικροβιακή χλωρίδα, στοματική υγεία και γονιδίωμα πιθανώς αλληλεπιδρούν και επηρεάζουν τη γέννηση πρόωρου νεογνού, λιποβαρούς νεογνού ή την εμφάνιση προεκλαμψίας.

Στο μέλλον εφόσον κατανοηθεί καλύτερα η σχέση μεταξύ περιοδοντικής νόσου και επιπλοκών της κύησης μπορεί συνδυαστικά η χαρτογράφηση του μικροβιώματος της στοματικής χλωρίδας, το περιοδοντόγραμμα, το οδοντιατρικό ιστορικό και γονιδιακά τεστ για πολυμορφισμούς που οδηγούν σε υπερφλεγμονώδη φαινότυπο να δίνουν μια καλύτερη εικόνα για τον κίνδυνο που διατρέχει μια έγκυος για γέννηση πρόωρου νεογνού, λιποβαρούς νεογνού και εμφάνιση προεκλαμψίας. Επίσης για πληθυσμούς με πτωχή πρόσβαση σε οδοντιατρική περίθαλψη μια πανοραμική ακτινογραφία που να έχει ληφθεί πριν την εγκυμοσύνη ίσως να δίνει μια καλή εικόνα για το ποια άτομα είναι υψηλού κινδύνου για επιπλοκές της κύησης καθώς αποτελεί μια χαμηλού κόστους, απλή, επαναλήψιμη και γρήγορη καταγραφή με απεικονιστική μέθοδο της απώλειας πρόσφυσης καθώς και άλλων

παθολογιών της στοματικής κοιλότητας που σχετίζονται με υψηλό κίνδυνο μικροβιαμίας όπως ημιέγκλειστα δόντια και δόντια που χρήζουν ενδοδοντικής θεραπείας ή εξαγωγής.

Η άριστη στοματική υγεία πριν αλλά και κατά τη διάρκεια της κύησης είναι προς όφελος των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας τόσο λόγω της σημασίας της στοματικής υγείας για την ποιότητα ζωής του ανθρώπου όσο και γιατί πιθανώς μειώνοντας τα επεισόδια μικροβιαμίας μειώνει τον κίνδυνο δημιουργίας δυσβιωτικής μικροβιακής χλωρίδας στον πλακούντα, η οποία για άτομα με γενετική προδιάθεση πιθανώς να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση επιπλοκών της κύησης.

Χρειάζονται περισσότερες και καλύτερα σχεδιασμένες μελέτες για την εξακρίβωση της σχέσης μεταξύ της περιοδοντικής νόσου και της γέννησης πρόωρου νεογνού, λιποβαρούς νεογνού και εμφάνισης προεκλαμψίας. Εφόσον όμως η σχέση αυτή τεκμηριωθεί θα αποτελέσει έναυσμα για διεπιστημονική προσέγγιση της γέννησης πρόωρου νεογνού, λιποβαρούς νεογνού και της εμφάνισης προεκλαμψίας όπου μαιευτική, οδοντιατρική, μικροβιολογία και γενετική θα πρέπει να συνδυαστούν για την καλύτερη κατανόηση των επιπλοκών της κύησης και την πρόταση πρακτικών για την πρόληψή τους. Αν αποδειχθεί ότι τα περιοδοντοπαθογόνα μικρόβια μπορούν αλληλεπιδρώντας με την άμυνα του ξενιστή να προκαλέσουν παθολογία τόσο στη στοματική κοιλότητα (περιοδοντίτιδα) όσο και στον πλακούντα (επιπλοκές της κύησης) τότε θα πρέπει να θεωρηθεί πιθανό ότι αυτή η κατάσταση δυσβίωσης είναι δυναμικά ικανή να προκαλέσει παθολογία και σε άλλες απομακρυσμένες περιοχές τις οποίες τα βακτήρια αυτά είναι ικανά να αποικίσουν (πχ σχέση περιοδοντικής νόσου με καρδιαγγειακές νόσους και σχηματισμό αθηρωματικών πλακών) σε άτομα που έχουν τη γενετική προδιάθεση. Σε κάθε περίπτωση διαφαίνεται ότι στο εγγύς μέλλον είναι πιθανό να απαιτείται όλο και συχνότερα η στενότερη συνεργασία διαφορετικών ειδικοτήτων επιστημών υγείας για την καλύτερη αντιμετώπιση των προβλημάτων υγείας που αντιμετωπίζει η ενότητα που ονομάζουμε ανθρώπινος οργανισμός.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η γέννηση πρόωρου ή λιποβαρούς νεογνού και η εμφάνιση προεκλαμψίας αποτελούν τρεις από τις σημαντικότερες επιπλοκές της κύησης. Παρά τις επιστημονικές προσπάθειες η επίπτωση της γέννησης πρόωρου νεογνού αυξάνει στις ανεπτυγμένες χώρες και τα αίτια εμφάνισης της προεκλαμψίας δεν έχουν διευκρινιστεί πλήρως.

Σκοπός αυτής της μελέτης ήταν η διερεύνηση της σχέσης της περιοδοντικής νόσου της μητέρας με την εμφάνιση προεκλαμψίας και γέννηση πρόωρου ή λιποβαρούς νεογνού. Για το σκοπό αυτής της μελέτης εξετάστηκαν 359 έγκυες που προσήλθαν στα εξωτερικά μαιευτικά ιατρεία ή νοσηλεύονταν στην κλινική Βενιζέλου του νοσοκομείου Αλεξάνδρα. Κριτήρια επιλεξιμότητας των συμμετεχουσών ήταν η γυναίκα να ήταν έγκυος, να έχει την συγκατάθεση του κηδεμόνα της εφόσον ήταν ανήλικη, να έχει τουλάχιστον 16 δόντια στο στόμα και να ανήκει στην καυκάσια φυλή. Κριτήρια αποκλεισμού αποτέλεσαν η ανάγκη χημειοπροφύλαξης για την καταγραφή του περιοδοντογράμματος και οι πολύδυμες κυήσεις. Για το κομμάτι της έρευνας που αφορά την προεκλαμψία προστέθηκαν στα κριτήρια αποκλεισμού το ατομικό ιστορικό προεκλαμψίας και η γνωστή θρομβοφιλική μετάλλαξη. Η μελέτη είχε δύο φάσεις. Στην πρώτη φάση έγινε η επιλογή των συμμετεχουσών, η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου και η κλινική εξέταση. Στη δεύτερη φάση έγινε τηλεφωνική επικοινωνία με τη συμμετέχουσα μετά τον τοκετό. Καταγράφηκε η ημερομηνία του τοκετού, η διάρκεια του τοκετού, αν έγινε στο Αλεξάνδρα ή σε άλλο νοσοκομείο, το βάρος του νεογνού, αν υπήρξαν επιπλοκές της κύησης μετά την εξέταση και αν ο τοκετός ήταν φυσιολογικός ή με καισαρική τομή. Η κλινική εξέταση περιελάμβανε πλήρες περιοδοντόγραμμα (με λήψη μετρήσεων του βάθους θυλάκου και της απώλειας πρόσφυσης σε έξι σημεία κάθε δοντιού) και καταγραφή της αιμορραγίας κατά την ανίχνευση. Επίσης κατά την κλινική εξέταση γινόταν καταγραφή στοιχείων του οδοντιατρικού ιστορικού που είτε αποτελούσαν είτε πιθανώς να αποτελούσαν πηγή τοπικής φλεγμονής και κατά συνέπεια να συνέβαλαν στην αύξηση του συστηματικών επιπέδων φλεγμονής. Στη συνέχεια τα στοιχεία που δόθηκαν διασταυρώθηκαν με το αρχείο του νοσοκομείου

Αλεξάνδρα. Από το βιβλίο γεννήσεων καταγράφηκε μετά την κύηση η διάρκεια της κύησης, το βάρος του νεογνού, η παθολογία της κύησης και αν ο τοκετός ήταν φυσιολογικός ή με καισαρική τομή.

Εν τέλει στη μελέτη εντάχθηκαν 300 γυναίκες, 14-45 ετών, με μέση τιμή ηλικίας $30,7\pm 6,3$ έτη. Η μέση ηλικία κύησης κατά την οποία έγινε η εξέταση ήταν $31,3\pm 8,3$ εβδομάδες, υπολογιζόμενη βάσει τελευταίας περιόδου. Η μέση διάρκεια κύησης ήταν $37,9\pm 2,8$ εβδομάδες. Το βάρος των νεογνών κατά την γέννησή τους ήταν $2942,2\pm 712,3$ γραμμάρια. Τα ποσοστά επιπολασμού της περιοδοντίτιδας στον εξεταζόμενο πληθυσμό εγκύων ήταν ανάλογα με τον ορισμό περιοδοντίτιδας που χρησιμοποιήθηκε 39-94%. Συγκεκριμένα για τον ορισμό περιοδοντίτιδας 1 ήταν 60,33% (181/300), για τον ορισμό περιοδοντίτιδας 2 60,67% (182/300), για τον ορισμό περιοδοντίτιδας 3 85,67% (257/300), για τον ορισμό περιοδοντίτιδας 4 39% (117/300), για τον ορισμό περιοδοντίτιδας 5 50% (150/300), για τον ορισμό περιοδοντίτιδας 6 10,33% (31/300) και για τον ορισμό περιοδοντίτιδας 7 94,33% (283/300). Η περιοδοντίτιδα ορίστηκε ως τρία ή παραπάνω σημεία με βάθος θυλάκου 4mm ή μεγαλύτερο (**Περιοδοντίτιδα ορισμός 1**), τουλάχιστον δύο δόντια με όμορη απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των 4mm ή τουλάχιστον δύο δόντια με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 5mm σε όμορη θέση(ορισμός CDC/AAP 2003, με τροποποίηση της μη εξαίρεσης των τρίτων γομφίων) (**Περιοδοντίτιδα ορισμός 2**), τουλάχιστον ένα σημείο με θύλακο (**Περιοδοντίτιδα ορισμός 3**), 2 ή περισσότερα σημεία με θύλακο μεγαλύτερο ή ίσο των 4mm, απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των 4mm και αιμορραγία στην ανίχνευση (**Περιοδοντίτιδα ορισμός 4**), τουλάχιστον 4 σημεία με θύλακο (**Περιοδοντίτιδα ορισμός 5**), τουλάχιστον 5 σημεία με θύλακο μεγαλύτερο ή ίσο των 5mm (**Περιοδοντίτιδα ορισμός 6**), απώλεια πρόσφυσης σε όμορη θέση μεγαλύτερη ή ίση των 3mm σε περισσότερα από δύο μη όμορα δόντια (**Περιοδοντίτιδα ορισμός 7**).

Όσον αφορά στο μορφωτικό επίπεδο, 10,67%(32/300) είχαν ελλιπή πρωτοβάθμια εκπαίδευση, 9%(27/300) είχαν πρωτοβάθμια εκπαίδευση, 25,33%(76/300) είχαν δευτεροβάθμια εκπαίδευση, 14,33%(43/300) είχαν μεταλυκειακή εκπαίδευση και 40,67%(122/300) είχαν τριτοβάθμια εκπαίδευση.

18,33% (55/300) κάπνιζαν κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, 18,67%

(56/300) κάπνιζαν πριν την εγκυμοσύνη και το διέκοψαν λιγότερο από ένα χρόνο πριν μείνουν έγκυες, ενώ οι υπόλοιπες, 63% (189/300), αποτέλεσαν την κατηγορία των μη καπνιστριών.

Για το 50,67% (152/300) των εγκύων ήταν η πρώτη κύηση, 9,6% (29/300) είχαν ιστορικό πρόωρου νεογνού, 23% (69/300) είχαν ιστορικό παλίνδρομης κύησης και 9,3% (28/300) είχαν ιστορικό λιποβαρούς νεογνού.

Κατά την εξέταση 16%(48/300) είχαν διαγνωστεί με σακχαρώδη διαβήτη (σακχαρώδη διαβήτη κύησης (44/48), σακχαρώδη διαβήτη τύπου I (3/48) ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου II (1/48)). Επίσης κατά την εξέταση 29% (87/300) είχαν διαγνωστεί με ουρολοίμωξη και στο 36% (108/300) τους είχε συνταγογραφηθεί κατά την κύηση αντιβιοτική αγωγή.

Όσον αφορά στο οδοντιατρικό ιστορικό 48,33% (145/300) ανέφεραν ιστορικό φλεγμονής οδοντικής αιτιολογίας, 19,67% (59/300) ανέφεραν φλεγμονή οδοντικής αιτιολογίας κατά την κύηση, 18,33% (55/300) είχαν κατεστραμμένα δόντια που έχρηζαν ενδοδοντικής θεραπείας ή εξαγωγής (καταστροφή μύλης με αποκάλυψη μυλικού θαλάμου) και 19% (57/300) είχαν ημιέγκλειστα δόντια.

Όσον αφορά στη σχέση της περιοδοντικής νόσου της μητέρας με την εμφάνιση προεκλαμψίας τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ήταν τα εξής:

ο **Για την ανάλυση σε μονομεταβλητό επίπεδο**

- έγκυες με τουλάχιστον 5 σημεία με θύλακο 5 χιλιοστών ή μεγαλύτερο (ορισμός περιοδοντίτιδας 6) είχαν 256% μεγαλύτερη πιθανότητα να αναπτύξουν προεκλαμψία (chi-square test $p=0,010$ και $p=0,026$ με διόρθωση Yates OR:3,56, 95% CI:1,29-9,84 // kendall's tau-b test $p=0,083$)
- υπάρχει οριακή στατιστικά σημαντική διαφορά για τη σχέση του ορισμού περιοδοντίτιδας 2 με την εμφάνιση προεκλαμψίας ($p=0,051$). Βάσει του ορισμού 2 η περιοδοντίτιδα ορίστηκε ως τουλάχιστον δύο δόντια με όμορη απώλεια πρόσφυσης μεγαλύτερη ή ίση των 4mm ή τουλάχιστον δύο δόντια με βάθος θυλάκου μεγαλύτερο ή ίσο των 5mm

σε όμορη θέση (ορισμός CDC/AAP 2003, με τροποποίηση της μη εξαίρεσης των τρίτων γομφίων)

- υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά για τη σχέση του ορισμού περιοδοντίτιδας 2 με την εμφάνιση προεκλαμψίας για την ηλικιακή ομάδα 31-35 ετών ($p=0,017$)
- υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά για τη σχέση του ορισμού περιοδοντίτιδας 5 με την εμφάνιση προεκλαμψίας ($p=0,042$). Βάσει του ορισμού περιοδοντίτιδας 5 η περιοδοντίτιδα ορίστηκε ως η ύπαρξη τουλάχιστον 4 σημείων με θύλακο
- υπάρχει τάση για στατιστική σημαντικότητα για τη σχέση του μέσου όρου του βάθους θυλάκου με την εμφάνιση προεκλαμψίας, όσον αφορά τον έλεγχο των διαφορών των μέσων τιμών ($p=0,0573$) και των διαμέσων ($p=0,072$) του μέσου όρου του βάθους θυλάκου

ο **Για την ανάλυση σε πολυμεταβλητό επίπεδο**

- η λογιστική παλινδρόμηση για τη σχέση της προεκλαμψίας με τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου (για την περιοδοντίτιδα χρησιμοποιήθηκε ο ορισμός 5 - τουλάχιστον 4 σημεία με θύλακο) κατέληξε στα παρακάτω μοντέλα:

$$\log(\text{Πιθανότητα προεκλαμψίας}/1 - \text{πιθανότητα προεκλαμψίας}) = -22,062 + 0,393 \text{ BMI} - 3,049 \text{ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΡΟΩΡΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ} - 0,006 \text{ ΒΑΡΟΣ ΝΕΟΓΝΟΥ} + 0,681 \text{ ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΚΎΗΣΗΣ (backward)}$$

$$\log(\text{Πιθανότητα προεκλαμψίας}/1 - \text{πιθανότητα προεκλαμψίας}) = -22,062 + 0,363 \text{ BMI} - 3,049 \text{ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΡΟΩΡΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ} - 0,006 \text{ ΒΑΡΟΣ ΝΕΟΓΝΟΥ} + 0,681 \text{ ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΚΥΗΣΗΣ (forward)}$$

- η πιθανότητα εμφάνισης προεκλαμψίας αυξάνει με την αύξηση του δείκτη μάζας σώματος της εγκύου κατά την εξέταση και με την αύξηση της διάρκειας της κύησης ενώ μειώνεται με ιστορικό πρόωρου νεογνού και όσο αυξάνει το βάρος του νεογνού
- η ύπαρξη τουλάχιστον 4 θυλάκων στο περιοδόντιο της εγκύου δεν επηρέασε την πιθανότητα εμφάνισης προεκλαμψίας
- η ανάλυση συνιστωσών (principal component analysis-PCA) δεν βρήκε συσχέτιση των συνεχών μεταβλητών στάθμισης της περιοδοντικής

νόσου αριθμός σημείων με θύλακο, μέσος όρος βάθος θυλάκου και αριθμός σημείων με αιμορραγία στην ανίχνευση καθώς και των δεικτών μικροβιαμίας και φλεγμονής της ύπαρξης ημιέγκλειστων δοντιών, της ύπαρξης ριζών, της εμφάνισης φλεγμονής οδοντικής αιτιολογίας κατά την κύηση και του ιστορικού εξαγωγής δοντιού με τον αριθμό εβδομάδων της κύησης, με το βάρος του νεογνού και με την εμφάνιση προεκλαμψίας

○ **Από την κριτική ανάλυση της βιβλιογραφίας**

- στη βιβλιογραφία αναφέρονται γενετικοί πολυμορφισμοί που είναι παράγοντες κινδύνου τόσο για την περιοδοντίτιδα όσο και τη γέννηση πρόωρου νεογνού. Οι πολυμορφισμοί IL6-174G, IL10-592C, IL10-819C και TNFα-308A φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο τόσο για περιοδοντίτιδα όσο και για εμφάνιση προεκλαμψίας
- στη βιβλιογραφία φαίνεται να υπάρχει μεγαλύτερη ομοφωνία σχετικά με τη σχέση της περιοδοντίτιδας με την εμφάνιση προεκλαμψίας από ό,τι για τη σχέση της περιοδοντίτιδας με τη γέννηση πρόωρου νεογνού
- στη βιβλιογραφία το βάθος θυλάκου σχετίζεται με την εμφάνιση προεκλαμψίας ανεξάρτητα από την απώλεια πρόσφυσης (σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει για τη γέννηση πρόωρου νεογνού)
- στη βιβλιογραφία ο ορισμός της περιοδοντίτιδας που βρέθηκε να σχετίζεται με την προεκλαμψία χρησιμοποίησε μικρότερο αριθμό δοντιών από τον ορισμό της περιοδοντίτιδας που βρέθηκε να σχετίζεται με τη γέννηση πρόωρου νεογνού
- οι διαφορές στη βιβλιογραφία στα αποτελέσματα των επιδημιολογικών μελετών για τη σχέση της περιοδοντίτιδας με την προεκλαμψία και τη σχέση της περιοδοντίτιδας με τη γέννηση πρόωρου νεογνού μπορεί να οφείλονται στο γεγονός ότι η επίδραση του μικροβιακού παράγοντα για την προεκλαμψία πρέπει να γίνει στη μητρική πλευρά του πλακούντα ενώ για την πρόκληση πρόωρου τοκετού στην εμβρυϊκή του πλευρά, γεγονός που μπορεί να αποτελεί και μια έμμεση επιβεβαίωση της θεωρίας της αιματογενούς προσβολής καθότι κατά την αιματογενή διασπορά τα βακτήρια για να φθάσουν στην εμβρυϊκή πλευρά του

πλακούντα πρέπει να περάσουν πρώτα από τη μητρική πλευρά. Η πιθανή μεγαλύτερη εξάρτηση της σχέσης για τα πρόωρα από το γονιδιακό παράγοντα (λόγω μεγαλύτερης εξάρτησης από την απώλεια πρόσφυσης) μπορεί να οφείλεται στην ανάγκη που υπάρχει να περάσει ο επιβαρυντικός παράγοντας (βακτήρια, κυτοκίνες, τοξίνες) τον πλακουντιακό φραγμό, πράγμα που σημαίνει μεγαλύτερη εξάρτηση από παράγοντες που αφορούν την ανοσιακή απάντηση του ξενιστή.

- είναι πιθανό ένα μέρος των περιστατικών προεκλαμψίας να οφείλονται στη συνδυασμένη επίδραση του δυσβιωτικού πλακουντιακού μικροβιώματος, το οποίο προκύπτει ως αποτέλεσμα της μετανάστευσης μικροβίων από τη στοματική κοιλότητα δια της αιματικής οδού, και της ανοσιακής απάντησης του οργανισμού σε έγκυες που έχουν γενετική προδιάθεση

Όσον αφορά στη σχέση της περιοδοντικής νόσου της μητέρας με τη γέννηση πρόωρου νεογνού τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ήταν τα εξής:

○ **Για την ανάλυση σε μονομεταβλητό επίπεδο**

- η ηλικία της εγκύου άνω των 35 ετών μειώνει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τη διάρκεια της κύησης
- το κάπνισμα μειώνει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τη διάρκεια της κύησης
- η διακοπή του καπνίσματος πριν την εγκυμοσύνη παρατείνει τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε στατιστικά σημαντικό βαθμό
- ο σακχαρώδης διαβήτης μειώνει τη διάρκεια της κύησης σε στατιστικά σημαντικό βαθμό
- η περιοδοντίτιδα της εγκύου (για τους ορισμούς που χρησιμοποιήθηκαν) δεν επηρέασε τη διάρκεια κύησης, ούτε μετέβαλε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τον αριθμό των νεογνών που γεννιούνται πρόωρα στο πληθυσμιακό δείγμα που μελετήθηκε
- οι περιοδοντικοί δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν για την επιδημιολογική στάθμιση της περιοδοντικής νόσου δεν σχετίστηκαν με τη διάρκεια της κύησης (αριθμός σημείων με αιμορραγία στην ανίχνευση, ο αριθμός

θυλάκων με αιμορραγία στην ανίχνευση) ούτε μετέβαλαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τον αριθμό των νεογνών που γεννιούνται πρόωρα (μέσος όρος βάθους θυλάκων, αριθμός σημείων με αιμορραγία στην ανίχνευση).

- η φλεγμονή οδοντικής αιτιολογίας κατά τη διάρκεια της κύησης δεν αύξησε τον κίνδυνο για γέννηση πρόωρου νεογνού
- η ύπαρξη κατεστραμμένων δοντιών που χρήζουν εξαγωγής ή ενδοδοντικής θεραπείας δε σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο γέννησης πρόωρου νεογνού

ο **Για την ανάλυση σε πολυμεταβλητό επίπεδο**

- η γραμμική παλινδρόμηση για τη σχέση της διάρκειας κύησης με τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου (για την περιοδοντίτιδα χρησιμοποιήθηκε ο ορισμός 5 - τουλάχιστον 4 σημεία με θύλακο) κατέληξε στα παρακάτω μοντέλα:

ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΚΥΗΣΗΣ = 38,029 – 1,927 ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΡΟΩΡΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ (stepwise)

ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΚΥΗΣΗΣ = 39,352 – 0,055 ΗΛΙΚΙΑ – 1,828 ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΡΟΩΡΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ + 0,628 ΠΕΡΙΟΔΟΝΤΙΤΙΔΑ ΟΡΙΣΜΟΣ 5 (backward)

ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ ΚΥΗΣΗΣ = 39,352 – 1,927 ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΠΡΟΩΡΟΥ ΝΕΟΓΝΟΥ (forward)

- τα τρία μοντέλα ανάλυσης παλινδρόμησης συμφωνούν ότι το ιστορικό προωρότητας μειώνει τη διάρκεια της κύησης (περίπου 2 εβδομάδες). Στη μέθοδο γραμμικής παλινδρόμησης backward προτάθηκε ότι η ύπαρξη τουλάχιστον 4 θυλάκων στη στοματική κοιλότητα της εγκύου αυξάνει τη διάρκεια της κύησης κατά 6/10 της εβδομάδας που είναι χωρίς κλινική σημασία. Επίσης στη μέθοδο γραμμικής παλινδρόμησης backward προτάθηκε ότι κάθε ένας χρόνος αύξησης της ηλικίας της μητέρας μειώνει τη διάρκεια της κύησης κατά 0,055 της εβδομάδας. Αυτό σημαίνει ότι 10 χρόνια μεγαλύτερη ηλικία μειώνει τη διάρκεια κύησης κατά περίπου 6/10 της εβδομάδας που είναι χωρίς κλινική σημασία αλλά ταυτόχρονα σημαίνει ότι μία έγκυος 40 ετών θα έχει μία

εβδομάδα μικρότερη διάρκεια κύησης από ότι μια έγκυος 20 ετών λόγω της διαφοράς στην ηλικία που είναι κλινικά σημαντικό.

- η ύπαρξη τουλάχιστον 4 θυλάκων στο περιοδόντιο της εγκύου δεν επηρέασε την πιθανότητα γέννησης πρόωρου νεογνού
 - η ανάλυση συνιστωσών (principal component analysis-PCA) δεν βρήκε συσχέτιση των συνεχών μεταβλητών στάθμισης της περιοδοντικής νόσου αριθμός σημείων με θύλακο, μέσος όρος βάθος θυλάκου και αριθμός σημείων με αιμορραγία στην ανίχνευση καθώς και των δεικτών μικροβιαμίας και φλεγμονής της ύπαρξης ημιέγκλειστων δοντιών, της ύπαρξης ριζών, της εμφάνισης φλεγμονής οδοντικής αιτιολογίας κατά την κύηση και του ιστορικού εξαγωγής δοντιού με τον αριθμό εβδομάδων της κύησης, με το βάρος του νεογνού και με την εμφάνιση προεκλαμψίας
- **Από την κριτική ανάλυση της βιβλιογραφίας**
- στη βιβλιογραφία η απώλεια πρόσφυσης σχετίζεται συνεπέστερα με τον πρόωρο τοκετό από ό,τι το βάθος θυλάκου
 - στη βιβλιογραφία διαφαίνεται η σχέση της περιοδοντίτιδας με τον πρόωρο τοκετό να αφορά και τον γονιδιακό παράγοντα
 - υπάρχουν γονιδιακοί πολυμορφισμοί που αυξάνουν τον κίνδυνο τόσο για εμφάνιση περιοδοντίτιδας όσο και για εμφάνιση πρόωρου τοκετού
 - στη βιβλιογραφία υπάρχει σημαντικός αριθμός μελετών που σχετίζουν τα περιοδοντοπαθογόνα βακτήρια καθώς και το δυσβιωτικό πλακουντικό μικροβίωμα με την εμφάνιση πρόωρου τοκετού
 - είναι πιθανό ένα μέρος των πρόωρων γεννήσεων να οφείλονται στη συνδυασμένη επίδραση του δυσβιωτικού πλακουντικού μικροβιώματος, το οποίο προκύπτει ως αποτέλεσμα της μετανάστευσης μικροβίων από τη στοματική κοιλότητα δια της αιματικής οδού, και της ανοσιακής απάντησης του οργανισμού σε έγκυες που έχουν γενετική προδιάθεση ανεξάρτητα του αν υπάρχει ενεργής περιοδοντική νόσος
 - χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την πλήρη διαλεύκανση της πιθανής σχέσης της περιοδοντίτιδας με τη γέννηση πρόωρου νεογνού

Όσον αφορά στη σχέση της περιοδοντικής νόσου της μητέρας με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ήταν τα εξής:

○ **Για την ανάλυση σε μονομεταβλητό επίπεδο**

- υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά για τη σχέση του καπνίσματος με το βάρος του νεογνού
- υπάρχει τάση για στατιστική σημαντικότητα για τη σχέση του μέσου όρου του βάθους θυλάκου με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού (έλεγχος διαμέσων, $p=0,065$). Με τη διάμεσο του μέσου όρου του βάθους θυλάκου για την ομάδα των νεογνών φυσιολογικού βάρους να είναι μεγαλύτερη από τη διάμεσο του μέσου όρου του βάθους θυλάκου για την ομάδα των λιποβαρών νεογνών
- η περιοδοντίτιδα της εγκύου (ανεξαρτήτως ορισμού) δεν επηρέασε το βάρος του νεογνού, ούτε μετέβαλε σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τον αριθμό των νεογνών που γεννιούνται πρόωρα στο πληθυσμιακό δείγμα που μελετήθηκε
- οι περιοδοντικοί δείκτες που χρησιμοποιούνται για την επιδημιολογική στάθμιση της περιοδοντικής νόσου δεν σχετίστηκαν με το βάρος του νεογνού ούτε μετέβαλαν σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τον αριθμό των νεογνών που γεννήθηκαν λιποβαρή
- η φλεγμονή οδοντικής αιτιολογίας κατά τη διάρκεια της κύησης δεν αυξάνει τον κίνδυνο για γέννηση λιποβαρούς νεογνού
- η ύπαρξη κατεστραμμένων δοντιών που χρήζουν εξαγωγής ή ενδοδοντικής θεραπείας δε σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο γέννησης λιποβαρούς νεογνού

○ **Για την ανάλυση σε πολυμεταβλητό επίπεδο**

- η λογιστική παλινδρόμηση με τη μέθοδο forward για τη σχέση της γέννησης λιποβαρούς νεογνού με τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου (για την περιοδοντίτιδα χρησιμοποιήθηκε ο ορισμός 5 - τουλάχιστον 4 σημεία με θύλακο) κατέληξε στο παρακάτω μοντέλο:

$\log(\text{Πιθανότητα λιποβαρούς}/1 - \text{πιθανότητα λιποβαρούς}) = 47,550 - 1,332 \text{ Εβδομάδες κύησης} + 0,558 \text{ Κάπνισμα (Ναι)} + 1,727 \text{ Κάπνισμα (Ναι πριν)}$

- από την λογιστική παλινδρόμηση εξάγεται το συμπέρασμα ότι ο σημαντικότερος παράγοντας για τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού είναι η γέννηση πρόωρου νεογνού. Λύνοντας την παραπάνω εξίσωση βρίσκουμε ότι οι εβδομάδες κύησης που οι πιθανότητες γέννησης λιποβαρούς νεογνού και νεογνού φυσιολογικού βάρους είναι ίσες είναι για τις μη καπνίστριες 35,7 εβδομάδες για τις καπνίστριες 36,1 εβδομάδες και για τις γυναίκες που διέκοψαν το κάπνισμα λιγότερο από ένα χρόνο πριν τη έναρξη της εγκυμοσύνη 37 εβδομάδες. Από τα παραπάνω φαίνεται ότι ενώ για καπνίστριες και μη καπνίστριες το όριο για την ύπαρξη ίσης πιθανότητας γέννησης λιποβαρούς νεογνού από ό,τι νεογνού κανονικού βάρους είναι κύηση διάρκειας 36 εβδομάδων περίπου (διαφορά 4/10 της εβδομάδας), για τις γυναίκες που διέκοψαν το κάπνισμα λιγότερο από ένα χρόνο πριν την κύηση το όριο αυξάνεται στις 37 εβδομάδες. Αυτό πιθανώς να δείχνει ότι οι συνέπειες του στερητικού συνδρόμου να οδηγούν σε καθυστέρηση ανάπτυξης.
- η λογιστική παλινδρόμηση με τη μέθοδο backward για τη σχέση της γέννησης λιποβαρούς νεογνού με τους πιθανούς παράγοντες κινδύνου (για την περιοδοντίτιδα χρησιμοποιήθηκε ο ορισμός 5 - τουλάχιστον 4 σημεία με θύλακο) δεν κατέληξε σε κάποιο μοντέλο
- η ύπαρξη τουλάχιστον 4 θυλάκων στο περιοδόντιο της εγκύου δεν επηρέασε την πιθανότητα γέννησης λιποβαρούς νεογνού
- η ανάλυση συνιστωσών (principal component analysis-PCA) δεν βρήκε συσχέτιση των συνεχών μεταβλητών στάθμισης της περιοδοντικής νόσου αριθμός σημείων με θύλακο, μέσος όρος βάθος θυλάκου και αριθμός σημείων με αιμορραγία στην ανίχνευση καθώς και των δεικτών μικροβιαμίας και φλεγμονής της ύπαρξης ημιέγκλειστων δοντιών, της ύπαρξης ριζών, της εμφάνισης φλεγμονής οδοντικής αιτιολογίας κατά την κύηση και του ιστορικού εξαγωγής δοντιού με τον αριθμό εβδομάδων της κύησης, με το βάρος του νεογνού και με την εμφάνιση προεκλαμψίας

- **Από την κριτική ανάλυση της βιβλιογραφίας**
 - στη βιβλιογραφία δεν έχει μελετηθεί εκτενώς η σχέση των γονιδιακών πολυμορφισμών που σχετίζονται με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού
 - στη βιβλιογραφία φαίνεται οι γονιδιακοί πολυμορφισμοί του γονιδίου που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της βιταμίνης D VDR, rs731236/TaqI και rs7975232/ApaI, να σχετίζονται τόσο με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού όσο και με την περιοδοντίτιδα. Η σχέση των γονιδιακών πολυμορφισμών rs731236/TaqI και rs7975232/ApaI με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού φαίνεται να αφορά τις εγκύους αφρικανικής φυλής και όχι τις εγκύους καυκάσιας φυλής. Επίσης η πλειοψηφία των μελετών που αναφέρουν συσχέτιση μεταξύ της περιοδοντίτιδας και της γέννησης λιποβαρούς νεογνού αφορούν έγκυες αφρικανικής και όχι καυκάσιας φυλής
 - είναι πιθανό να υπάρχει συμμετοχή περιοδοντοπαθογόνων βακτηρίων στη γέννηση λιποβαρούς νεογνού τόσο ως αποτέλεσμα καθυστέρησης ανάπτυξης , όσο και ως αποτέλεσμα επιπλοκών της κύησης όπως η προεκλαμψία και ο πρόωρος τοκετός. Το ανατομικό σημείο που θα επιμολυνθεί μπορεί να επηρεάζει και την επιπλοκή της κύησης που θα εμφανιστεί. Χρειάζονται περισσότερες μελέτες προς αυτή την κατεύθυνση γιατί υπάρχει μικρός αριθμός μελετών με μικρό αριθμό δείγματος ώστε να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα
 - είναι πιθανό ένα μέρος των γεννήσεων λιποβαρών νεογνών να οφείλονται στη συνδυασμένη επίδραση του δυσβιωτικού πλακουντικού μικροβιώματος, το οποίο προκύπτει ως αποτέλεσμα της μετανάστευσης μικροβίων από τη στοματική κοιλότητα δια της αιματικής οδού, και της ανοσιακής απάντησης του οργανισμού σε έγκυες που έχουν γενετική προδιάθεση ανεξάρτητα του αν υπάρχει ενεργής περιοδοντική νόσος
 - χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την πλήρη διαλεύκανση της πιθανής σχέσης της περιοδοντίτιδας με τη γέννηση λιποβαρούς νεογνού

SUMMARY

Premature birth, low birth weight and preeclampsia are among the most important pregnancy complications. Despite scientific efforts incidence of premature birth is on the rise in developed countries and the causes of preeclampsia are not fully understood.

The objective of the present study is to determine the relationship between mother's periodontal disease and incidence of preeclampsia, premature birth and low birth weight. For the purposes of this study 359 pregnant women were examined while they visited Alexandra hospital for their antenatal care or while being hospitalized for various reasons. The participants after being informed of the purposes of this study and if they fulfilled the selection criteria were asked for their written consent and a means of communication (telephone number), in order to give additional information if needed about later complications or pregnancy outcomes if labor would take place in other hospital than Alexandra hospital. Selection criteria were women to be pregnant, if underage to be given the guardian's consent for participation, to have at least 16 teeth and to be of Caucasian heritage. Women were excluded if they required prophylactic antibiotics before dental treatment and if they had a current multiple pregnancy. For the analysis of the relationship between periodontal disease and preeclampsia in the exclusion criteria history of preeclampsia and hereditary thrombophilia were added. The study was conducted in two phases. In the initial phase the participants were selected, a questionnaire was filled in and a thorough clinical periodontal exam was completed. In the second phase after the labor participants were contacted by the means of communication they had provided (telephone number) and were asked the date of delivery, the duration of gestation, if labor took place in Alexandra hospital or in another hospital, the newborn's weight at delivery, if there had been any pregnancy complications after the exam that took place in the first phase and if labor took place by caesarian section or vaginal delivery. The clinical examination included a full-mouth periodontal examination (determining probing depth and attachment loss at six sites on all of the teeth) and bleeding on probing index. After the clinical

examination aspects of dental history, which indicated local inflammation and could potentially raise the systemic inflammatory burden, were registered. Alexandra hospital's medical records verified the data that were collected. Also from the hospital's medical records data about gestation duration, birth weight, pregnancy pathology and type of delivery were verified.

Finally in this study complete data from 300 pregnant women were gathered, 14-45 years old, with mean age $30,7 \pm 6,3$ years old. The mean gestational age at which the clinical examination took place was $31,3 \pm 8,3$ weeks, calculated based on last menstrual period. Mean pregnancy duration was $37,9 \pm 2,8$ weeks. Mean birth weight was $2942,2 \pm 712,3$ grams. Periodontitis prevalence was depending on periodontitis definition 39-94%. Periodontitis by definition 1 had prevalence of 60,33% (181/300), by definition 2 had prevalence of 60,67% (182/300), by definition 3 had prevalence of 85,67% (257/300), by definition 4 39% (117/300), by definition 5 50% (150/300), by definition 6 10,33% (31/300) and by definition 7 94,33% (283/300). By definition 1 periodontitis was defined as the presence of three or more sites with probing depth 4mm or more, by definition 2 periodontitis was defined as the presence of at least two teeth with interdental attachment loss greater or equal to 4mm or with interdental probing depth greater or equal to 5mm, by definition 3 periodontitis was defined as the presence of at least one site with a pocket, by definition 4 periodontitis was defined as the presence of 2 or more sites with probing depth 4mm or more, attachment loss 4mm or more and bleeding on probing, by definition 5 periodontitis was defined as the presence of at least 4 sites with a periodontal pocket, by definition 6 periodontitis was defined as the presence of at least 5 sites with probing depth of 5mm or more and finally by definition 7 periodontitis was defined as the presence of attachment loss 3mm or greater at two or more non adjacent teeth.

Regarding educational level 10,67%(32/300) had incomplete primary education, 9%(27/300) had primary education, 25,33%(76/300) had secondary education, 14,33%(43/300) had post high school education and 40,67%(122/300) had higher education.

18,33% (55/300) were current smokers, 18,67% (56/300) had quit smoking less than a year before they were pregnant and the rest 63% (189/300) were regarded as no smokers.

For 50,67% (152/300) this was their first pregnancy, 9,6% (29/300) had a history of preterm birth, 23% (69/300) had history of miscarriage and 9,3% (28/300) had history of low birth weight.

16% (48/300) had been diagnosed with diabetes mellitus (gestational diabetes 44/48, diabetes mellitus type I 3/48, diabetes mellitus type II 1/48). 29% (87/300) had been diagnosed with urinary tract infection during pregnancy and 36% (108/300) had been prescribed with antibiotic treatment during pregnancy.

48,33% (145/300) of the participants reported dental history of inflammation of dental etiology, 19,67% (59/300) reported inflammation of dental etiology during pregnancy, 18,33% (55/300) had teeth which should be endodontically treated or extracted (pulp chamber exposure) and 19% (57/300) had semi impacted teeth.

Regarding the relationship of maternal periodontal disease with the incidence of preeclampsia the results of this study were the following:

○ **Univariate analysis**

- pregnant women with at least 5 sites with probing depth of 5 mm or more (periodontitis definition 6) were 256% more likely to develop preeclampsia (chi-square test $p=0,010$ and $p=0,026$ with Yates correction OR:3,56, 95% CI:1,29-9,84 // kendall's tau-b test $p=0,083$).
- there was a marginal statistical significance in the relationship of periodontitis definition 2 with preeclampsia ($p=0,051$). By definition 2 periodontitis was defined as at least two teeth with interdental attachment loss of 4mm or greater or with interdental probing depth greater or equal to 5mm
- there was a statistical significance for the relationship of periodontitis definition 2 with preeclampsia for the age group 31-35 ($p=0,017$)

- there was a statistical significance for the relationship of periodontitis definition 5 with preeclampsia for the age group 31-35 ($p=0,042$)
 - there was a tendency towards statistical significance for the relationship of mean probing depth with preeclampsia, when test was performed for the means ($p=0,0573$) and the medians ($p=0,072$) of mean probing depth
- **Multivariate analysis**
- binary logistic regression analysis for the relationship of preeclampsia with the potential risk factors (for periodontitis definition 5 was used) resulted in the following models:

$$\log(\text{preeclampsia probability}/1 - \text{preeclampsia probability}) = -22,062 + 0,393 \text{ BMI} - 3,049 \text{ PRETERM BIRTH HISTORY} - 0,006 \text{ BIRTH WEIGHT} + 0,681 \text{ WEEKS OF GESTATION (backward)}$$

$$\log(\text{preeclampsia probability}/1 - \text{preeclampsia probability}) = -22,062 + 0,363 \text{ BMI} - 3,049 \text{ PRETERM BIRTH HISTORY} - 0,006 \text{ BIRTH WEIGHT} + 0,681 \text{ WEEKS OF GESTATION (forward)}$$
 - the probability of preeclampsia incidence is increasing with the increase of mother's BMI and with the increase of gestation duration. The probability of preeclampsia incidence is decreasing with history of preterm birth and with increase of birth weight
 - the presence of at least 4 pockets did not alter the probability of preeclampsia incidence
 - principal component analysis-PCA did not result in any relationship of periodontal parameters such as the number of sites with a pocket, the mean pocket depth and the number of sights with bleeding on probing and inflammation and bacteremia markers such as the presence of semi impacted teeth, the presence of destroyed teeth with pulp chamber exposure, the incidence of inflammation of dental etiology during pregnancy and the history of tooth extraction with preeclampsia incidence

○ **Critical review of the literature**

- in the literature it is mentioned that periodontitis and preeclampsia share as common risk factors some genetic polymorphisms such as IL6-174G, IL10-592C, IL10-819C and TNF α -308A
- in the literature there is greater unanimity in the results regarding the relationship between periodontitis and preeclampsia than the results regarding periodontitis and preterm birth
- in the literature probing depth is associated with the incidence of preeclampsia independently of the presence of attachment loss (that is not the case for the relationship of probing depth with premature birth)
- in the literature periodontitis definitions which reached statistical significance regarding the relationship between periodontitis and preeclampsia used lower number of teeth for periodontitis definition than periodontitis definitions which reached statistical significance regarding the relationship between periodontitis and premature birth
- the observed differences in the literature about the relationship of periodontitis and preeclampsia and periodontitis and premature birth could be a result of the possible need for the bacteria to reach the maternal side of placenta in order to cause preeclampsia and the fetal side of the placenta in order to cause premature birth. The for mentioned difference in the literature could be an indirect confirmation of the theory of the hematogenous bacteria spread because travelling through blood vessels because bacteria travelling through blood vessels reach first the maternal side of placenta and then reach the fetal side of placenta. The probability of a greater dependence of the relationship of premature birth with genetic factors (because of the stronger relationship of premature birth with attachment loss) could exist due to the need for the bacteria, cytokines or bacteria toxins to cross the placenta barrier
- it is possible that some of preeclampsia incidents could be attributed in the combined effect of dysbiotic placenta microbiome, which is the result of hematogenous migration of bacteria from the oral cavity, and the immune response in pregnant women who have genetic

predisposition

Regarding the relationship of maternal periodontal disease with the incidence of preterm birth the results of this study were the following:

○ **Univariate analysis**

- pregnant women over 35 years old have statistically significant shorter gestation duration
- smoking results in statistically significant shorter gestation duration
- diabetes mellitus results in statistically significant shorter gestation duration
- periodontitis (for the definitions of periodontitis that were used) neither affected gestation duration nor altered the number of newborn that were born preterm
- periodontal parameters neither affected gestation duration (number of sites with bleeding on probing, number of pockets with bleeding on probing) nor altered the number of newborn that were born preterm (mean probing depth, number of sights with bleeding on probing)
- inflammation of dental etiology during pregnancy did not alter the risk for preterm birth
- teeth with exposed pulp chamber which need extraction or endodontic therapy did not alter the risk for preterm birth

○ **Multivariate analysis**

- Linear regression analysis for the relationship of preterm birth with the potential risk factors (for periodontitis definition 5 was used) resulted in the following models:

WEEKS OF GESTATION= 38,029 – 1,927 HISTORY OF PRETERM BIRTH (stepwise)

WEEKS OF GESTATION= 39,352 – 0,055 AGE – 1,828 HISTORY OF PRETERM BIRTH + 0,628 PERIODONTITIS DEFINITION 5 (backward)

WEEKS OF GESTATION= = 39,352 – 1,927 HISTORY OF PRETERM BIRTH (forward)

- the results from the three models of linear regression analysis agree that history of preterm birth reduces gestation duration (approximately 2 weeks). The model, which resulted from backward linear regression analysis, proposed that the presence of at least 4 pockets in the oral cavity of a pregnant woman increases gestation duration 6/10 of a week which is of no clinical significance. Also the model, which resulted from backward linear regression analysis, proposed that one year increase in mother's age, decreases gestation duration 0,055weeks. This means that 10 years older age decrease gestation duration almost 6/10 of a week which is of no clinical significance, but in the same time also means that a pregnant woman 40years old would have one week shorter gestation duration from a pregnant woman 20 years old which is clinically significant.
 - the presence of 4 pockets in mother's periodontium did not alter the risk of preterm birth
 - principal component analysis-PCA did not result in any relationship of periodontal parameters such as the number of sites with a pocket, the mean pocket depth and the number of sights with bleeding on probing and inflammation and bacteremia markers such as the presence of semi impacted teeth, the presence of destroyed teeth with pulp chamber exposure, the incidence of inflammation of dental etiology during pregnancy and the history of tooth extraction with preeclampsia incidence
- **Critical review of the literature**
- in the literature attachment loss is associated more consistently with preterm birth than probing depth
 - in the literature there is some evidence that the relationship between periodontitis and preterm birth is affected by genetic factors
 - periodontitis and preterm birth share same genetic polymorphisms as common risk factors

- in the literature there is sufficient number of studies which link periodopathic bacteria and dysbiotic placenta microbiome with preterm birth
- it is possible a part of premature births to occur due to the combined effect of dysbiotic placenta microbiome, which is a result of the hematogenous spread of bacteria from the oral cavity, and the immune response in pregnant women who are genetically predisposed, independently of if there is an active periodontal disease
- there is a need for more studies in order to clarify the possible relationship between maternal periodontitis and preterm birth

Regarding the relationship of maternal periodontal disease with the incidence of low birth weight the results of this study were the following:

○ **Univariate analysis**

- there is a statistically important difference between the incidence of smoking and birth weight
- there is a tendency towards statistical importance for the relationship of mean probing depth with low birth weight (median test, $p=0,065$). The median of mean probing depth for the group of normal weight infants was greater than the median of mean probing depth for the group of low birth weight infants
- maternal periodontitis (regardless the definition that was used) neither altered the infant weight nor altered the number of low birth weight infants
- the periodontal parameters that were used neither altered the infant weight nor altered the number of low birth weight infants
- inflammation of dental etiology during gestation did not alter the risk of low birth weight infant
- teeth with exposed pulp chamber which need extraction or endodontic therapy did not alter the risk for low birth weight

○ **Multivariate analysis**

- binary logistic regression –forward method for the relationship of

preterm birth with the potential risk factors (for periodontitis definition 5 was used) resulted in the following model:

$$\log(\text{low birth weight possibility}/1 - \text{low birth weight possibility}) = 47,550 - 1,332 \text{ WEEKS OF GESTATION} + 0,558 \text{ SMOKING (YES)} + 1,727 \text{ SMOKING (YES BEFORE)}$$

- binary logistic regression –forward method resulted that most important factor for incidence of low birth weight is preterm birth. If we solve the for mentioned equation we come to the conclusion that the weeks of gestation in which the possibility of low birth weight infant is equal to the possibility of infant of normal weight are 35,7 weeks for non smokers, 36,1 weeks for smokers, and 37 weeks for the women who quitted smoking less than a year before pregnancy. While for smokers and no smokers the probability of low birth weight infant and infant of normal weight infant are equal at approximately 36 weeks (4/10 week difference), for women who quitted smoking this happens later at 37 weeks. This might indicate the consequences of smoking withdrawal syndrome which lead to infant growth restriction
 - binary logistic regression – backward method for the relationship of preterm birth with the potential risk factors (for periodontitis definition 5 was used) did not result in any model
 - the presence of at least 4 pockets did not alter the probability of low birth weight incidence
 - principal component analysis-PCA did not result in any relationship of periodontal parameters such as the number of sites with a pocket, the mean pocket depth and the number of sights with bleeding on probing and inflammation and bacteremia markers such as the presence of semi impacted teeth, the presence of destroyed teeth with pulp chamber exposure, the incidence of inflammation of dental etiology during pregnancy and the history of tooth extraction with preeclampsia incidence
- **Critical review of the literature**
 - in the literature the relationship between genetic polymorphisms and

incidence of low birth weight has not been studied thoroughly

- in the literature genetic polymorphisms of the gene that codes the receptor of vitamin D VDR, rs731236/TaqI and rs7975232/ApaI, appear to be related with both low birth weight and periodontitis. The relationship between polymorphisms rs731236/TaqI and rs7975232/ApaI and low birth weight seems to regard only pregnant mothers of African origin and not pregnant mothers Caucasian heritage. Also the majority of the studies, which report correlation between periodontitis and low birth weight regard pregnant women of African and not Caucasian heritage
- it is possible a part of the incidents of low birth weight infants to occur due to the combined effect of dysbiotic placenta microbiome, which is a result of the hematogenous spread of bacteria from the oral cavity, and the immune response in pregnant women who are genetically predisposed, independently of if there is an active periodontal disease
- there is a need for more studies in order to clarify the possible relationship between maternal periodontitis and low birth weight

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Μαντζαβίνος Ζ, Βρότσος Ι.** Κλινική Περιοδοντολογία. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας 2002.
- Μήτσης ΦΙ.** Φάκελος για το μάθημα εισαγωγή στην οδοντιατρική και στις επιστήμες συμπεριφοράς 2005.
- Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J.** The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014 May 21;6(237):237ra65. doi: 10.1126/scitranslmed.3008599.
- Adkins RM, Somes G, Morrison JC, Hill JB, Watson EM, Magann E, Krushkal J.** Association of birth weight with polymorphisms in the IGF2, H19, and IGF2R genes. *Pediatric research* 2010. 68(5):429-34.
- Agerholm DM, Ashley FP.** Clinical assessment of periodontitis in young adults - evaluation of probing depth and partial recording methods. *Community Dent Oral Epidemiol* 1996; 24: 56-61.
- Agueda A, Echeverrva A, Manau C.** Association between periodontitis in pregnancy and preterm or low birth weight: Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008 Sep1;13(9):E609-15
- Agueda A, Ramon JM, Manau C, Guerrero A, Echeverria JJ.** Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy out- comes: a prospective cohort study. *Journal of Clinical Periodontology* 2008 35, 16–22.
- Ahrens P, Kattner E, Köhler B, Härtel C, Seidenberg J, Segerer H, Möller J, Göpel W; Genetic Factors in Neonatology Study Group.** Mutations of genes involved in the innate immune system as predictors of sepsis in very low birth weight infants. *Pediatr Res.* 2004 Apr;55(4):652-6. Epub 2004 Jan 22.
- Ai D, Huang R, Wen J, Li C, Zhu J, Xia LC.** Integrated metagenomic data analysis demonstrates that a loss of diversity in oral microbiota is associated with periodontitis. *BMC genomics* 2017;18(1), 1041.
- Akram Z, Abduljabbar T, Abu Hassan MI, Javed F, Vohra F.** Cytokine Profile in Chronic Periodontitis Patients with and without Obesity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dis Markers.* 2016;2016:4801418. Epub 2016 Sep 26. Review

- Albuquerque CM, Cortinhas AJ, Morinha FJ, Leitão JC, Viegas CA, Bastos EM.** Association of the IL-10 polymorphisms and periodontitis: a meta-analysis *Mol Biol Rep.* 2012 Oct;39(10):9319-29.
- Al Habashneh R, Khader YS, Jabali OA, Alchalabi H.** Prediction of preterm and low birth weight delivery by maternal periodontal parameters: receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. *Maternity and Child Health Journal* 2012. DOI: 10.1007/s10995-012-0974-2
- AlJehani Y.** Risk Factors of Periodontal Disease: Review of the Literature *International Journal of Dentistry* 2014; 1-9
- Alvarado-Esquivel C, Vazquez-Alaniz F, Sandoval-Carrillo AA, Salas-Pacheco JM, Hernandez-Tinoco J, Sanchez-Anguiano LF, Liesenfeld O.** Lack of association between *Toxoplasma gondii* infection and hypertensive disorders in pregnancy: a case-control study in a Northern Mexican population. *Parasites & Vectors* 2014, 7:167-173
- Amarasekara R, Jayasekara RW, Senanayake H, et al.** Microbiome of the placenta in pre-eclampsia supports the role of bacteria in the multifactorial cause of pre-eclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2015;41:662–669.
- Anagnou-Vareltzides A, Diamanti-Kipiotti A, Afentoulidis N, Moraitaki-Tsami, Lindhe J, Mitsis F, Papapanoti PN.** A clinical survey of periodontal conditions in Greece. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 758-763.
- Anand N, Chandrasekaran SC, Rajput NS.** Vitamin D and periodontal health: Current concepts. *Journal of Indian Society of Periodontology* 2013 17(3):302-8.
- Baggia S, Gravett MG, Witkin SS, Haluska GJ, Novy MJ.** Interleukin-1 beta intra-amniotic infusion induces tumor necrosis factor-alpha, prostaglandin production, and pre-term contractions in pregnant rhesus monkeys. *J Soc Gynecol Invest* 1996; Q: 121-126.
- Bansal T, Pandey A, D D, Asthana AK.** C-Reactive Protein (CRP) and its Association with Periodontal Disease: A Brief Review. *J Clin Diagn Res.* 2014 Jul;8(7):ZE21-4. doi: 10.7860/JCDR/2014/8355.4646. Epub 2014 Jul 20.

- 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.
- Barchitta M, Maugeri A, La Rosa MC, Magnano San Lio R, Favara G, Panella M, Cianci A, Agodi A**. Single Nucleotide Polymorphisms in Vitamin D Receptor Gene Affect Birth Weight and the Risk of Preterm Birth: Results From the "Mamma & Bambino" Cohort and A Meta-Analysis. *Nutrients*. 2018 Aug 27;10(9). pii: E1172. doi: 10.3390/nu10091172.
- Bartold PM, Van Dyke TE**: Host modulation: controlling the inflammation to control the infection. *Periodontol 2000* 2017; 75:317–329.
- Bascones-Martínez A, Muñoz-Corcuera M, Bascones-Ilundain J**. Diabetes and periodontitis: A bidirectional relationship. *Med Clin (Barc)*. 2015; 145(1):31–35.
- Blanc V, O'Valle F, Pozo E, Puertas A, León R, Mesa F**. Oral bacteria in placental tissues: increased molecular detection in pregnant periodontitis patients. *Oral Dis*. 2015 Oct;21(7):905-12. doi: 10.1111/odi.12364. Epub 2015 Sep 7.
- Bouchard P, Carra MC, Boillot A, Mora F, Range H**. Risk factors in periodontology: a conceptual framework. *J Clin Periodontol* 2017; 44:125–131.
- Boukourt KN, Saidi-Ouahrani N, Boukerzaza B, Ouhaibi-Djellouli H, Hachmaoui K, Benaissa FZ, Taleb L, Drabla-Ouahrani H, Deba T, Ouledhamou SA, Mehtar N, BOudjema A**: Association analysis of the IL-1 gene cluster polymorphisms with aggressive and chronic periodontitis in the Algerian population. *Archives Of Oral Biology* 2015;60: 1463–1470
- Canakci V, Canakci CF, Yildirim A, Ingec M, Eltas A, Erturk A**. Periodontal disease increases the risk of severe pre-eclampsia among pregnant women. *J Clin Periodontol* 2007;34:639–645.
- Canakci V, Canakci CF, Canakci H, Canakci E, Cicek Y, Ingec M, Ozgoz M, Demir T, Dilsiz A, Yagiz H**. Periodontal disease as a risk factor for pre-eclampsia: a case control study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2004 Dec;44(6):568-73.

- Carrillo-de-Albornoz A, Figuero E, Herrera D, Bascones-Martínez A.** Gingival changes during pregnancy: II. Influence of hormonal variations on the subgingival biofilm. *J Clin Periodontol* 2010; 37(3): 230–40. doi:10.1111/j.1600-051X.2009.01514.x
- Chambrone L, Pannuti CM, Guglielmetti MR, Chambrone LA.** Evidence grade associating periodontitis with preterm birth and/or low birth weight. II. A systematic review of randomized trials evaluating the effects of periodontal treatment. *J Clin Periodontol* 2011; 38: 902–914. doi: 10.1111/j.1600-051X.2011.01761.x.
- Chandy S, Joseph K, Sankaranarayanan A, Issac A, Babu G, Wilson B, Joseph J.** Evaluation of C-Reactive Protein and Fibrinogen in Patients with Chronic and Aggressive Periodontitis: A Clinico-Biochemical Study. *J Clin Diagn Res.* 2017 Mar;11(3):ZC41-ZC45. doi:10.7860/JCDR/2017/23100.9552. Epub 2017 Mar 1.
- Chávarry NG, Vettore MV, Sansone C, Sheiham A.** The Relationship Between Diabetes Mellitus and Destructive Periodontal Disease: A Meta-Analysis. *Oral Health Prev Dent.* 2009;7(2):107-27. Review.
- Chaparro A, Sanz A, Quintero A, Inostroza C, Ramirez V, Carrion F, Figueroa F, Serra R, Illanes SE.** Increased inflammatory biomarkers in early pregnancy is associated with the development of pre-eclampsia in patients with periodontitis: a case control study. *Journal of Periodontal Research* 2013;48:302–307.
- Chauhan M, McGuire W.** Interleukin-6 (-174C) polymorphism and the risk of sepsis in very low birth weight infants: meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008 Nov;93(6):F427-9. doi: 10.1136/adc.2007.134205. Epub 2008 Mar 28.
- Chen YP, Pfab T, Slowinski T, Richter CM, Godes M, Hoher B.** Impact of genetic variation of tumor necrosis factor-alpha on gestational hypertension. *Chin Med J (Engl).* 2006 May 5;119(9):719-24.
- Chiappe V, Gómez M, Fernández-Canigia L, Romanelli H.** The effect of spiramycin on *Porphyromonas gingivalis* and other "classic" periopathogens. *Acta Odontol Latinoam.* 2011;24(1):115-21.

- Cockle JV, Gopichandran N, Walker JJ, Levene MI, Orsi NM.** Matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in preterm perinatal complications. *Reproductive Sciences* 2007 14, 629-645.
- 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.
- Contreras A, Herrera JA, Soto JE, Arce RM, Jaramillo A, Botero JE.** Periodontitis is associated with preeclampsia in pregnant women. *J Periodontol.* 2006 Feb;77(2):182-8.
- Corbella S, Taschieri S, Francetti L, De Siena F, Del Fabbro M.** Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes: A systematic review and meta-analysis of case-control studies. *Odontology* 2012; 100: 232–240.
- Costeas PA, Koumouli A, Giantsiou-Kyriakou A, Papaloizou A, Koumas L.** Th2/Th3 Cytokine Genotypes Are Associated With Pregnancy Loss. *Human Immunology* 2004; 65:135–141
- Cota LO, Guimarães AN, Costa JE, Lorentz TC, Costa FO.** Association between maternal periodontitis and an increased risk of preeclampsia. *J Periodontol.* 2006 Dec;77(12):2063-9.
- Coughlan MT, Oliva K, Georgiou HM, Permezel JMH, Rice GE.** Glucose-induced release of tumour necrosis factor-alpha from human placental and adipose tissues in gestational diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 2001 18:921– 927.
- Cullinan MP, Westerman B, Hamlet SM, Palmer JE, Faddy MJ, Seymour GJ, Middleton PG, Taylor JJ.** Progression of periodontal disease and interleukin-10 gene polymorphism. *J Periodontal Res.* 2008 Jun;43(3):328-33.
- Da Silva MK, de Carvalho ACG, Alves EHP, da Silva FRP, Pessoa LDS, Vasconcelos DFP.** Genetic Factors and the Risk of Periodontitis Development: Findings from a Systematic Review Composed of 13 Studies of Meta-Analysis with 71,531 Participants. *Int J Dent.* 2017;2017:1914073. doi: 10.1155/2017/1914073. Epub 2017 Apr 26

- Da Silva HEC, Stefani CM, de Santos Melo N, de Almeida de Lima A, Kuchenbecker Rösing C, Porporatti AL, De Luca Canto G.** Effect of intra-pregnancy nonsurgical periodontal therapy on inflammatory biomarkers and adverse pregnancy outcomes: a systematic review with meta-analysis. *Systematic Reviews* 2017;6:197-209. doi 10.1186/s13643-017-0587-3
- Davenport ES, Williams CE, Sterne JA, Murad S, Sivapathasundram V, Curtis MA.** Maternal Periodontal Disease and Preterm Low Birthweight: Case-Control Study. *J Dent Res.* 2002 May;81(5):313-8.
- Deng H, Liu F, Pan Y, Jin X, Wang H, Cao J.** Bsm1, Taq1, Apal, and FokI polymorphisms in the vitamin D receptor gene and periodontitis: a meta-analysis of 15 studies including 1338 cases and 1302 controls. *J Clin Periodontol.* 2011 Mar;38(3):199-207
- Deng JS, Qin P, Li XX, Du YH.** Association between interleukin-1 β C (3953/4)T polymorphism and chronic periodontitis: evidence from a meta-analysis. *Hum Immunol.* 2013 Mar;74(3):371-8
- Divaris K, Monda KL, North KE, Olshan AF, Lange EM, Moss K, Barros S P, Beck JD, Offenbacher S.** Genome-wide association study of periodontal pathogen colonization. *Journal of Dental Research* 2012 91;21S-28S.
- Dye B.** Global periodontal disease epidemiology. *Periodontol 2000* 2012 58:10-25
- Doyle RM, Alber DG, Jones HE, Harris K, Fitzgerald F, Peebles D, Klein N.** Term and preterm labour are associated with distinct microbial community structures in placental membranes which are independent of mode of delivery. *Placenta.* 2014;35:1099–1101.
- Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans G, Borgnakke WS, Taylor GW, Page RC, Beck JD, Genco RJ.** Update on Prevalence of Periodontitis in Adults in the United States: NHANES 2009 – 2012. *J Periodontol.* 2015 May ; 86(5): 611–622.
- Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ.** Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1991;62:123-131.

- Faas MM, de Vos P.** Maternal monocytes in pregnancy and preeclampsia in humans and in rats. *J Reprod Immunol.* 2017 Feb;119:91-97. doi: 10.1016/j.jri.2016.06.009. Epub 2016 Jun 30.
- Fardini Y, Chung P, Dumm R, Joshi N, Han W.** Transmission of Diverse Oral Bacteria to Murine Placenta: Evidence for the Oral Microbiome as a Potential Source of Intrauterine Infection. *Infect. Immun.* 2010 Apr;78(4):1789-1796 doi:10.1128/IAI.01395-09
- Farrell (nee Moore) S, Ide M, Wilson RF.** The relationship between maternal periodontitis, adverse pregnancy outcome and miscarriage in never smokers. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 115–120. doi: 10.1111/j.1600-051X.2005.00884.x.
- Figuro E, Carrillo-de-Albornoz A, Martin C, Tobias A, Herrera D.** Effect of pregnancy on gingival inflammation in systemically healthy women: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2013;40(5):457-73.
- Fischer LA, Demerath E, Bittner-Eddy P, Costalonga M.** Placental colonization with periodontal pathogens: the potential missing link. *Am J Obstet Gynecol.* 2019 Apr 30. pii: S0002-9378(19)30614-3. doi: 10.1016/j.ajog.2019.04.029. [Epub ahead of print]
- Fogacci MF, Vettore MV, Thomé Leão AT.** The effect of periodontal therapy on preterm low birth weight: a meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 2011 Jan;117(1):153-65.
- Forner L, Larsen T, Kilian M, Holmstrup P.** Incidence of bacteremia after chewing, tooth brushing and scaling in individuals with periodontal inflammation. *J Clin Periodontol* 2006; 33: 401–407. doi: 10.1111/j.1600-051X.2006.00924.x.
- Forsgren M, Isolauri E, Salminen S, Rautava S.** Late preterm birth has direct and indirect effects on infant gut microbiota development during the first six months of life. *Acta Pædiatrica* 2017;106:1103–1109
- Fukui A, Yokota M, Funamizu A, Nakamura R, Fukuhara R, Yamada K, Kimura H, Fukuyama A, Kamoi M, Tanaka K, Mizunuma H.** Changes of NK Cells in Preeclampsia. *Am J Reprod Immunol* 2012; 67: 278–286 doi:10.1111/j.1600-0897.2012.01120.x
- Gabriela Teixeira F, Mendonça SA, Menezes Oliveira K, Barbosa Dos Santos D, Miranda Marques L, Mendonça Amorim M, de Souza**

- Gestinari R.** Interleukin-6 c.-174G>C Polymorphism and Periodontitis in a Brazilian Population. *Mol Biol Int.* 2014;2014:490308
- Ghasemi Masoumeh, Kashani Elham, Fayyaz Azadeh, Attar Marzieh.** Interleukin-1 alpha variation is associated with the risk of developing preeclampsia. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2015;193:75–78
- Giorgi VS, Witkin SS, Bannwart-Castro CF, Sartori MS, Romao-Veiga M, Borges VTM, Peracoli JC, Peracoli MT.** Elevated circulating adenosine deaminase activity in women with preeclampsia: association with pro-inflammatory cytokine production and uric acid levels. *Pregnancy Hypertension: An International Journal of Women's Cardiovascular Health* 6 2016 :400–405
- Genco R, Borgnakke W.** Risk factors for periodontal disease. *Periodontol* 2000 2013 62:59–94
- Gilad S, Meiri E, Yogev Y, Benjamin S, Lebanony D, Yerushalmi N.** Serum microRNAs are promising novel biomarkers. *PLoS One* 2008;3:e3148.
- Glavind L, Loe H.** Errors in the clinical assessment of periodontal destruction. *Journal of Periodontal Research* 1967 2(3), 180–184. doi:10.1111/j.1600-0765.1967.tb01887.x
- Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R.** Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet.* 2008 Jan 5;371(9606):75-84. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60074-4.
- Greig PC, Murtha AP, Jimmerson CJ, Herbert WN, Roitman-Johnson B, Allen JR.** Maternal serum interleukin-6 during pregnancy and during term and preterm labor. *Obstetrics and Gynecology* 1997;90:465–469.
- Gücer F, Balkanlı-Kaplan P, Yüksel M, Yüce MA, Türe M, Yardim T.** Maternal serum tumor necrosis factor-alpha in patients with preterm labor. *Journal of Reproductive Medicine* 2001;46:232–236.
- Gurdol F, Cakmakoglu B, Dasedemir S, Isbilen E, Bekpinar S, Isbir T.** -765 G→C and -1195 A→G promoter variants of the cyclooxygenase-2 gene decrease the risk for preeclampsia. *Genet Test Mol Biomarkers.* 2012 May;16(5):435-8. doi:10.1089/gtmb.2011.0178. Epub 2012 Jan 6.
- Gürsoy M, Könönen E, Gürsoy UK, Tervahartiala T, Pajukanta R, Sorsa T.** Periodontal status and neutrophilic enzyme levels in gingival

crevicular fluid during pregnancy and postpartum. *Journal of Periodontology* 2010;81:1790–1796.

Habib G, Hoen B, Tornos P, Thuny F, Prendergast B, Vilacosta I, Moreillon P, Antunes MJ, Thilen U, Lekakis J, Lengyel M, Muller L, Naber CK, Nihoyannopoulos P, Moritz A, Zamorano LJ. Guidelines on the prevention, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009): the Task Force on the Prevention, Diagnosis, and Treatment of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) and the International Society of Chemotherapy (ISC) for Infection and Cancer. *Eur Heart J.* 2009;30(19):2369-2413

Hajishengallis G, Korostoff JM. Revisiting the Page & Schroeder model: the good, the bad and the unknowns in the periodontal host response 40 years later. *Periodontol* 2000. 2017 Oct;75(1):116-151.

Hajishengallis G, Lamont R. Dancing with the Stars: How Choreographed Bacterial Interactions Dictate Nososymbiocity and Give Rise to Keystone Pathogens, Accessory Pathogens, and Pathobionts. *Trends in Microbiology*, 2016, June; 24(6): 477-489.

Halasz M, Szekeres-Bartho J. The role of progesterone in implantation and trophoblast invasion. *Journal of Reproductive Immunology* 2013 97:43-50.

Han YW: *Fusobacterium nucleatum*: a commensal-turned pathogen *Current Opinion in Microbiology* 2015, 23:141–147

Han YW, Fardini Y, Chen C, Iacampo KG, Peraino VA, Shamonki JM, Redline RW. Term stillbirth caused by oral *Fusobacterium nucleatum*. *Obstet Gynecol* 2010, 115:442-445.

Han YW, Houcken W, Loos BG, Schenkein HA, Tezal M. Periodontal Disease, Atherosclerosis, Adverse Pregnancy Outcomes and Head-and-Neck Cancer. *Adv Dent Res* 2014;26(1):47-55.

Haram K, Seglem Mortensen JH, Wollen AL. Preterm delivery:an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003: 82: 687--704

Harper M, Zheng SL, Thom E, Klebanoff MA, Thorp J Jr, Sorokin Y, Varner MW, Iams JD, Dinsmoor M, Mercer BM, Rouse DJ, Ramin

- SM, Anderson GD; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units Network (MFMU).** Cytokine gene polymorphisms and length of gestation. *Obstet Gynecol.* 2011 Jan;117(1):125-30. doi: 10.1097/AOG.0b013e318202b2ef. PubMed PMID: 21173653; PubMed Central PMCID: PMC3819724.
- Hasturk H, Kantarci A.** Activation and resolution of periodontal inflammation and its systemic impact. *Periodontol 2000* 2015 69: 255–273
- Hirano E, Sugita N, Kikuchi A, Shimada Y, Sasahara J, Iwanaga R, Tanaka K, Yoshie H.** The association of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* with preeclampsia in a subset of Japanese pregnant women. *J Clin Periodontol.* 2012 Mar;39(3):229-38.
- Hitti J, Tarczy-Hornoch P, Murphy J, Hillier SL, Aura J, Eschenbach DA.** Amniotic fluid infection, cytokines, and adverse outcome among infants at 34 weeks' gestation or less. *Obstetrics and Gynecology* 2001;98:1080–1088.
- Ho YP, Lin YC, Yang YH, Ho KY, Wu YM, Tsai CC.** Cyclooxygenase-2 Gene-765 single nucleotide polymorphism as a protective factor against periodontitis in Taiwanese. *J Clin Periodontol.* 2008 Jan;35(1):1-8
- Huang X, Wang J, Liu J, Hua L, Zhang D, Hu T, Ge Z.** Maternal Periodontal Disease and Risk of Preeclampsia: A Meta-analysis. *J Huazhong Univ Sci Technol[Med Sci]* 2014; 34(5):729-735. DOI 10.1007/s11596-014-1343-8
- Hunter:** The coming of age of oral sepsis. *British Medical Journal* 1921(3154):859.
- Ide M, Papapanou PN.** Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes – systematic review. *J Clin Periodontol* 2013; 40 (Suppl. 14): S181–S194. doi: 10.1111/jcpe.12063.
- Iheozor-Ejiofor Z, Middleton P, Esposito M, Glenny AM.** Treating periodontal disease for preventing adverse birth outcomes in pregnant women. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 6. Art. No.: CD005297. DOI: 10.1002/14651858.CD005297.pub3.

- Inglis SR.** Biochemical markers predictive of preterm delivery. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology* 1997; 5:158–164.
- Islam SA, Seo M, Lee YS, Moon SS.** Association of periodontitis with insulin resistance, β -cell function, and impaired fasting glucose before onset of diabetes. *Endocrine Journal* 2015; 62(11):981-989
- Javorski N, Lima CAD, Silva LVC, Crovella S, de Azêvedo Silva J.** Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms are associated to spontaneous preterm birth and maternal aspects. *Gene*. 2018 Feb 5;642:58-63. doi: 10.1016/j.gene.2017.10.087. Epub 2017 Nov 8.
- Jiang L, Weng H, Chen MY, Zhang C, Zeng XT.** Association between cyclooxygenase-2 gene polymorphisms and risk of periodontitis: a meta-analysis involving 5653 individuals. *Mol Biol Rep*. 2014 Jul;41(7):4795-801
- Katz J, Chegini N, Shiverick KT, Lamont RJ.** Localization of *P. gingivalis* in preterm delivery placenta. *J Dent Res* 2009 88(6):575–8. doi:10.1177/0022034509338032.
- Kayar NA, Alptekin NÖ, Erdal ME.** Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism, adverse pregnancy outcome and periodontitis in Turkish women. *Arch Oral Biol*. 2015 Dec;60(12):1777-83. doi: 10.1016/j.archoralbio.2015.09.013. Epub 2015 Sep 21.
- Kell DB, Kenny LC.** A Dormant Microbial Component in the Development of Preeclampsia. *Front. Med*. 2016; 3:60. doi: 10.3389/fmed.2016.00060
- Kell D, Potgieter M and Pretorius E.** Individuality, phenotypic differentiation, dormancy and ‘persistence’ in culturable bacterial systems: commonalities shared by environmental, laboratory, and clinical microbiology [version 2; referees: 2 approved, 1 approved with reservations]. *F1000Research* 2015, 4:179(doi: 10.12688/f1000research.6709.2)
- Kerk J, Dördelmann M, Bartels DB, Brinkhaus M-J, Dammann CE, Dörk T Dammann O.** Multiplex measurement of cytokine/receptor gene polymorphisms and interaction between interleukin-10 (-1082) genotype and chorioamnionitis in extreme preterm delivery. *J Soc Gynecol Invest* 2006; 13:350-356.

- Khosravi R, Ka K, Huang T, Khalili S, Nguyen BH, Nicolau B, Tran S.** Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-6: Potential Interorgan Inflammatory Mediators Contributing to Destructive Periodontal Disease in Obesity or Metabolic Syndrome. *Mediators of Inflammation* 2013, 1-6.
- Khosravi R, Tran D, Lambert M.** Adiposity and gingival cervical fluid tumour necrosis factor- α levels in children. *Journal of Clinical Periodontology* 2009; 36(4): 301-307.
- Kilian M, Chapple ILC, Hannig M, Marsh PD, Meuric V , Pedersen AML, Tonetti MS, Wade WG, Zaura E.** The oral microbiome – an update for oral healthcare professionals. *British Dental Journal* 2016; 221: 657-666
- Knobloch J, Schild K, Jungck D, Urban K, Müller K, Schweda EK, Rupp J, Koch A.** The T-helper cell type 1 immune response to gram-negative bacterial infections is impaired in COPD. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Jan 15;183(2):204-14. doi: 10.1164/rccm.201002-0199OC. Epub 2010 Aug 13
- Komatsu Y, Galicia JC, Kobayashi T, Yamazaki K, Yoshie H.** Association of interleukin-1 receptor antagonist +2018 gene polymorphism with Japanese chronic periodontitis patients using a novel genotyping method. *Int J Immunogenet.* 2008 Apr;35(2):165-70.
- Kumar A, Begum N, Prasad S, Agarwal S, Sharma S.** IL-10, TNF- α & IFN- γ : potential early biomarkers for preeclampsia. *Cell Immunol* 2013;283:70–4.
- Kumar A, Begum N, Prasad S, Lamba AK, Verma M, Agarwal S, Sharma S.** Role of cytokines in development of pre-eclampsia associated with periodontal disease – Cohort Study. *J Clin Periodontol* 2014; 41: 357–365. doi: 10.1111/jcpe.12226.
- Kunnen A, van Doormaal JJ, Abbas F, Aarnoudse JG, van Pampus MG, Faas MM.** Periodontal disease and pre-eclampsia: a systematic review. *J Clin Periodontol.* 2010 Dec;37(12):1075-87. doi: 10.1111/j.1600-051X.2010.01636.x.
- Kushner I, Rzewnicki D, Samols D.** What does minor elevation of C-reactive protein signify? *Am J Med.* 2006 Feb;119(2):166.e17-28. Review.
- Lachmeijer AM, Nosti-Escanilla MP, Bastiaans EB, Pals G, Sandkuijl LA, Kostense PJ, Aarnoudse JG, Crusius JB, Peña AS, Dekker GA,**

- Arngrímsson R, ten Kate LP.** Linkage and association studies of IL1B and IL1RN gene polymorphisms in preeclampsia. *Hypertens Pregnancy.* 2002;21(1):23-38.
- Leroy R, Eaton KA, Savage A.** Methodological issues in epidemiological studies of periodontitis—how can it be improved? *BMC Oral Health* 2010;10:8.
- Li J, Liu M, Zong J, Tan P, Wang J, Wang X, Ye Y, Liu S, Liu X.** Genetic variations in IL1A and IL1RN are associated with the risk of preeclampsia in Chinese Han population. *Scientific reports* 2014; 4: 5250
- Li Y, Shibata Y, Zhang L, Kuboyama N, Abiko Y.** Periodontal pathogen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* LPS induces mitochondria-dependent-apoptosis in human placental trophoblasts. *Placenta* 2011;32:11-19
- Lin D, Smith MA, Elter J, Champagne C, Downey CL, Beck J, Offenbacher S.** Porphyromonas gingivalis Infection in Pregnant Mice Is Associated with Placental Dissemination, an Increase in the Placental Th1/Th2 Cytokine Ratio, and Fetal Growth Restriction . *Infection and Immunity.* 2003;71(9):5163-5168. doi:10.1128/IAI.71.9.5163-5168.2003.
- Lokki AI, Heikkinen-Eloranta JK, Laivuori H.** The Immunogenetic Conundrum of Preeclampsia. *Front. Immunol.* 2018;9:2630. doi: 10.3389/fimmu.2018.02630
- Loos BG, Raymond J ,Laine JM.** Identification of genetic risk factors for periodontitis and possible mechanisms of action *J Clin Periodontol* 2005; 32 (Suppl. 6): 159–179
- Lundin M, Yucel-Lindberg T, Dahllof G, Marcus C, Modeer T.** Correlation between TNF α in gingival crevicular fluid and body mass index in obese subjects. *Acta Odontologica Scandinavica* 2004, 62(5): 273-277
- Ma L, Chu WM, Zhu J, Wu YN, Wang ZL.** Interleukin-1 β (3953/4) C \rightarrow T polymorphism increases the risk of chronic periodontitis in Asians: evidence from a meta-analysis of 20 case-control studies. *Arch Med Sci.* 2015 Apr 25;11(2):267-73.

- Madianos PN, Bobetsis Y, Offenbacher S.** Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *J Clin Periodontol* 2013; 40 (Suppl. 14): S170–S180. doi: 10.1111/jcpe.12082.
- Madianos PN, Lieff S, Murtha AP, Boggess KA, Auten RL Jr, Beck JD, Offenbacher S.** Maternal periodontitis and prematurity. Part II: Maternal infection and fetal exposure. *Annals of Periodontology* 2001; 6, 175–182.
- Madianos PN, Papapanou PN, Sandros J.** Porphyromonas gingivalis infection of oral epithelium inhibits neutrophil transepithelial migration. *Infection and Immunity* 1997;65, 3983–3990
- Majumder P, Thou K, Bhattacharya M, Nair V, Ghosh S, Dey SK.** Association of tumor necrosis factor- α (TNF- α) gene promoter polymorphisms with aggressive and chronic periodontitis in the eastern Indian population. *Biosci Rep.* 2018;38(4):BSR20171212. Published 2018 Jul 31. doi:10.1042/BSR20171212
- Manau C, Echeverria A, Agueda A, Guerrero A, Echeverria J.** Periodontal disease definition may determine the association between periodontitis and pregnancy outcomes *J Clin Periodontol.* 2008 May;35(5):385-97. Epub 2008 Mar 12
- Manzon L, Altarescu G, Tevet A, Schimmel MS, Elstein D, Samueloff A, Grisar-Granovsky S.** Vitamin D receptor polymorphism FokI is associated with spontaneous idiopathic preterm birth in an Israeli population. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2014 Jun;177:84-8. doi:10.1016/j.ejogrb. 2014.03.008.Epub 2014 Mar 15.
- Mao M, Zeng XT, Ma T, He W, Zhang C, Zhou J.** Interleukin-1 α - 899 (+ 4845) C→T polymorphism increases the risk of chronic periodontitis: Evidence from a meta-analysis of 23 case–control studies. *Gene* 2013 532:121–126.
- Mason MR, Nagaraja HN, Camerlengo T, Joshi V, Kumar PS.** Deep sequencing identifies ethnicity-specific bacterial signatures in the oral microbiome. *PLoS ONE* 2013; 8:e77287.
- Matevosyan NR.** Periodontal disease and perinatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Apr;283(4):675-86. Epub 2010 Dec 1.

- McClure EM, Goldenberg RL.** Use of antibiotics to reduce preterm birth. *Lancet Glob Health.* 2019 Jan;7(1):e18-e19. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30543-6.
- Mitchell-Lewis D, Engebretson SP, Chen J, Lamster IB, Papapanou PN.** Periodontal infections and pre-term birth: early findings from a cohort of young minority women in New York. *Eur J Oral Sci* 2001;109: 34-39
- Mobini M, Mortazavi M, Nadi S, Zare-Bidaki M, Pourtalebi S, Kazemi Arababadi M.** Significant roles played by interleukin-10 in outcome of pregnancy. *Iran J Basic Med Sci* 2016; 19:119-124.
- 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 Sep 11;197(5):251-8; discussion 247.
- Moore S, Ide M, Randhawa M, Walker JJ, Reid JG, Simpson NA.** An investigation into the association among preterm birth, cytokine gene polymorphisms and periodontal disease. *BJOG.* 2004 Feb;111(2):125-32.
- Moreira PR, Costa JE, Gomez RS, Gollob KJ, Dutra WO.** The IL1A (-889) gene polymorphism is associated with chronic periodontal disease in a sample of Brazilian individuals. *J Periodont Res* 2007; 42: 23–30.
- Moutsopoulos N, Madianos P.** Low-Grade Inflammation in Chronic Infectious Diseases Paradigm of Periodontal Infections. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 2006; 1088: 251–264
- Nakajima M, Arimatsu K, Kato T, Matsuda Y, Minagawa T, Takahashi N, Ohno H, Yamazaki K.** Oral administration of *P. gingivalis* induces dysbiosis of gut microbiota and impaired barrier function leading to dissemination of enterobacteria to the liver. *PLoS One.* 2015;10:e0134234.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Prophylaxis Against Infective Endocarditis: Antimicrobial Prophylaxis Against Infective Endocarditis in Adults and Children Undergoing Interventional Procedures. London, United Kingdom: Centre for Clinical Practice at NICE; March 2008. NICE Clinical Guideline 64.

- Nelson RG, Shlossman M, Budding LM, Pettitt DJ, Saad MF, Genco RJ, Knowler WC.** Periodontal disease and NIDDM in Pima Indians. *Diabetes Care* 1990;13:836-840.
- Newnham JP, Newnham IA, Ball CM, Wright M, Pennell CE, Swain J, Doherty DA.** Treatment of periodontal disease during pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2009 Dec;114(6):1239-48.
- Nibali L, Di Iorio A, Onabolu O, Lin GH.** Periodontal infectogenomics: systematic review of associations between host genetic variants and subgingival microbial detection. *J Clin Periodontol.* 2016 Nov;43(11):889-900. doi: 10.1111/jcpe.12600. Epub 2016 Sep 26
- Nibali L, Pelekos G, D'Aiuto F, Chaudhary N, Habeeb R, Ready D, Parkar M, Donos N.** Influence of IL-6 haplotypes on clinical and inflammatory response in aggressive periodontitis. *Clin Oral Investig.* 2013 May;17(4):1235-42.
- Niederman R.** Periodontal treatment did not prevent complications of pregnancy. *Evid Based Dent.* 2010;11(1):18-9.
- Nikolopoulos GK, Dimou NL, Hamodrakas SJ, Bagos PG.** Cytokine gene polymorphisms in periodontal disease: a meta-analysis of 53 studies including 4178 cases and 4590 controls. *J Clin Periodontol.* 2008;35(9):754-67. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01298.x
- Nussbaum G, Shapira L.** How has neutrophil research improved our understanding of periodontal pathogenesis? *J Clin Periodontol* 2011; 38 (Suppl. 11): 49–59.
- Okada H, Murakami S.** Cytokine Expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med* 1998;9(3):248-266
- Olsen I, Lambris JD, Hajishengalis G.** Porphyromonas gingivalis disturbs host-commensal homeostasis by changing complement function. *J Oral Microbiology* 2017;9
- Özçaka Ö, Ceyhan-Öztürk B, Gümüş P, Akcalı A, Nalbantsoy A, Buduneli N.** Clinical periodontal status and inflammatory cytokines in gestational diabetes mellitus. *Archives of Oral Biology* 72 (2016) 87–91
- Page RC, Eke PI.** Case Definitions for Use in Population-Based Surveillance of Periodontitis. *J Periodontol* 2007 78: 1387-1399

- Pallasch TJ & Wahl MJ.** The focal infection theory: Appraisal and reappraisal. *Journal of the California Dental Association* 28(3):194-200
- Pandey M, Awasthi S, Singh U, Mahdi AA.** Association of IL-10 Gene Polymorphism (-819C > T, -592C > A and -1082G > A) with Preterm Birth. *Indian J Pediatr.* 2018 Feb;85(2):93-101. doi: 10.1007/s12098-017-2496-9. Epub 2017 Nov 17.
- Pandey M, Chauhan M, Awasthi S.** Interplay of cytokines in preterm birth. *Indian J Med Res.* 2017 Sep;146(3):316-327. doi:10.4103/ijmr.IJMR_1624_14
- Park H, Park KH, Kim YM, Kook SY, Jeon SJ, Yoo HN.** Plasma inflammatory and immune proteins as predictors of intra-amniotic infection and spontaneous preterm delivery in women with preterm labor: a retrospective study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2018 May 9;18(1):146. doi:10.1186/s12884-018-1780-7.
- Perunovic NDj, Rakic MM, Nikolic LI, Jankovic SM, Aleksic ZM, Plecas DV, Madianos PN, Cakic SS.** The Association Between Periodontal Inflammation and Labor Triggers (Elevated Cytokine Levels) in Preterm Birth: A Cross-Sectional Study. *J Periodontol.* 2016 Mar;87(3):248-56. doi: 10.1902/jop.2015.150364. Epub 2015 Oct 8.
- Pirim Gorgun E, Toker H, Korkmaz EM, Poyraz O:** IL-6 and IL-10 gene polymorphisms in patients with aggressive periodontitis: effects on GCF, serum and clinic parameters. *Braz. Oral Res.* 2017;31:e12
- Pitiphat W, Gillman MW, Joshipura KJ, Williams PL, Douglass CW, Rich-Edwards JW.** Plasma C-reactive protein in early pregnancy and preterm delivery. *American Journal of Epidemiology* 2005;162:1108–1113.
- Pizzo G, Guiglia R, Lo Russo L, Campisi G.** Dentistry and internal medicine: from the focal infection theory to the periodontal medicine concept. *European Journal of Internal Medicine* 2010;21:496-502
- Polyzos NP, Polyzos IP, Zavos A, Valachis A, Davide M, Papanikolaou EG, Tzioras S, Weber D, Messinis IE.** Obstetric outcomes after treatment of periodontal disease during pregnancy: systematic review and meta-analysis *BMJ* 2010; 341 :c7017

- Prins JR, Gomez-Lopez N, Robertson SA.** Interleukin-6 in pregnancy and gestational disorders. *J Reprod Immunol.* 2012 Sep;95(1-2):1-14. doi: 10.1016/j.jri.2012.05.004. Epub 2012 Jul 21
- Qiu C, Luthy DA, Zhang C, Walsh SW, Leisenring WM, Williams MA.** A prospective study of maternal serum C-reactive protein concentrations and risk of preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2004;17:154- 160.
- Rakoto-Alson S, Tenenbaum H, Davideau JL.** Periodontal diseases, preterm births, and low birth weight: findings from a homogeneous cohort of women in Madagascar. *Journal of Periodontology* 2010;81:205–213.
- Ramma W, Ahmed A.** Is inflammation the cause of preeclampsia? *Biochem Soc Trans.* 2011 Dec;39(6):1619-27.
- Rams TE, Dujardin S, Sautter JD, Degener JE, van Winkelhoff AJ.** Spiramycin resistance in human periodontitis microbiota. *Anaerobe.* 2011 Aug;17(4):201-5. doi: 10.1016/j.anaerobe.2011.03.017. Epub 2011 Apr 16
- Ren H, Li Y, Jiang H, Du M.** Porphyromonas gingivalis induces IL-8 and IFN-gamma secretion and apoptosis in human extravillous trophoblast derived HTR8/SVneo cells via activation of ERK1/2 and p38 signaling pathways. *Placenta* 2016;45:8-15
- Ren R, Gao M, Fan P, Liu X, Liu R, Ma L, Chen Y, Liu Y, Bai H.** Association study between -765G > C and -1195G >. A functional polymorphisms in the cyclooxygenase 2 gene and risk of preeclampsia. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2015 Apr;32(2):245-9. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2015.02.021.
- Reyes L, Phillips P, Wolfe B, Golos TG, Walkenhorst M, Progulske-Fox A, Brown M.** Porphyromonas gingivalis and adverse pregnancy outcome. *J Oral Microbiol.* 2017 Sep 13;10(1):1374153. doi:10.1080/20002297.2017.1374153. eCollection 2018.
- Rhodin K, Divaris K, North KE, Barros SP, Moss K, Beck JD, Offenbacher S.** Chronic periodontitis genome-wide association studies: gene-centric and gene set enrichment analyses. *Journal of Dental Research* 2014 **93**:882-890.

- Rosier BT, De Jager M, Zaura E, Krom BP.** Historical and contemporary hypotheses on the development of oral diseases: are we there yet? *Front Cell Infect Microbiol.* 2014 Jul 16;4:92.
- Rustveld LO, Kelsey SF, Sharma R.** Association Between Maternal Infections and Preeclampsia: A Systematic Review of Epidemiologic Studies. *Matern Child Health J* (2008) 12:223–242
- Saito S, Dakai S.** Th1/Th2 balance in preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2003 Aug;59(2):161-73.
- Sakellari D, Koukoudetsos S, Arsenakis M, Konstantinidis A.** Prevalence of IL-1A and IL-1B polymorphisms in a Greek population. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 35– 41 .
- Salzberg TN, Overstreet BT, Rogers JD, Califano JV, Best AM, Schenkein HA.** C-reactive protein levels in patients with aggressive periodontitis. *J Periodontol.* 2006;77:933-39.
- 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 Periodontol.* 2013 Apr;84(4 Suppl):S164-9. doi: 10.1902/jop.2013.1340016.
- Sata F, Toya S, Yamada H, Suzuki K, Saijo Y, Yamazaki A, Minakami H, Kishi R.** Proinflammatory cytokine polymorphisms and the risk of preterm birth and low birthweight in a Japanese population. *Mol Hum Reprod.* 2009 Feb;15(2):121-30. doi: 10.1093/molehr/gan078. Epub 2009 Jan 12.
- Schmid M, Haslinger P, Stary S, Leipold H, Egarter C, Grimm C.** Interleukin-1 beta gene polymorphisms and preterm birth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012 Nov;165(1):33-6.doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.07. 013.Epub 2012 Aug 11.
- Seck A, Hichami A, Doucouré S, Diallo Agne F, Bassène H, Ba A, Sokhna C, Khan NA, Samb A.**Th1/Th2 Dichotomy in Obese Women with Gestational Diabetes and Their Macrosomic Babies. *J Diabetes Res.* 2018 Nov 14;2018:8474617. doi: 10.1155/2018/8474617. eCollection 2018.

- Serrano NC.** Immunology and genetic of preeclampsia. *Clinical & Developmental Immunology*, June–December 2006; 13(2–4): 197–201
- Slade G.D., Offenbacher S., Beck J.D., Heiss G., Pankow J.S.** Acute-phase Inflammatory Response to Periodontal Disease in the US Population. *J Dent Res* 79(1): 49-57, 2000
- Shah NM, Herasimtschuk AA, Boasso A, Benlahrech A, Fuchs D, Imami N, Johnson MR.** Changes in T Cell and Dendritic Cell Phenotype from Mid to Late Pregnancy Are Indicative of a Shift from Immune Tolerance to Immune Activation. *Front. Immunol.* 2017;8:1138. doi: 10.3389/fmmu.2017.01138
- Silk H, Douglass A, Douglass J, Silk L.** Oral Health During Pregnancy . *Am Fam Physician.* 2008;77(8):1139-1144
- Silva N, Abusleme L, Bravo D, Dutzan N, Garcia-Sesnich J, Vernal R, Hernandez M, Gamonal J:** Host response mechanisms in periodontal diseases. *J Appl Oral Sci.* 2015;23(3):329-55
- Stabholz A, Soskolne W.A, Shapira L.** Genetic and environmental risk factors for chronic periodontitis and aggressive periodontitis *Periodontol* 2000 2010 53:138-153
- Schuch HS, Peres KG, Singh A, Peres MA, Do LG.** Socioeconomic position during life and periodontitis in adulthood: a systematic review *Community Dent Oral Epidemiol.* 2017;45:201–208
- Sgolastra F, Petrucci A, Severino M, Gatto R, Monaco A.** Relationship between periodontitis and pre-eclampsia: A meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8: e71387.
- Song GG, Choi SJ, Ji JD, Lee YH.** Association between tumor necrosis factor- α promoter -308 A/G, -238 A/G, interleukin-6 -174 G/C and -572 G/C polymorphisms and periodontal disease: a meta-analysis. *Mol Biol Rep.* 2013 Aug;40(8):5191-203
- Soucy-Giguère L, Tétu A, Gauthier S, Morand M, Chandad F, Giguère Y, Bujold E.** Periodontal Disease and Adverse Pregnancy Outcomes: A Prospective Study in a Low-Risk Population. *J Obstet Gynaecol Can.* 2016 Apr;38(4):346-50. doi: 10.1016/j.jogc.2016.02.012. Epub 2016 Apr 19.

- Sowmya S, Manjari KS, Ramaiah A, Sunitha T, Nallari P, Jyothy A, Venkateshwari A.** Interleukin 10 gene promoter polymorphisms in women with early-onset pre-eclampsia. *Clin Exp Immunol* 2014;178: 334–341 doi:10.1111/cei.12402
- Sowmya S, Ramaiah A, Nallari P, Jyothy A, Venkateshwari A.** Role of IL-6 -174(G/C) promoter polymorphism in the etiology of early-onset preeclampsia. *Inflamm Res.* 2015 Jun;64(6):433-9. doi: 10.1007/s00011-015-0823-z. Epub 2015 Apr 28.
- Sowmya S, Ramaiah A, Sunitha T, Nallari P, Jyothy A, Venkateshwari A.** Role of IL-10 -819(t/c) promoter polymorphism in preeclampsia. *Inflammation.* 2014 Aug;37(4):1022-7. doi: 10.1007/s10753-014-9824-2.
- Sowmya S, Ramaiah A, Sunitha T, Nallari P, Jyothy A, Venkateshwari A.** Evaluation of Interleukin-10 (G-1082A) Promoter Polymorphism in Preeclampsia. *J Reprod Infertil.* 2013 Apr;14(2):62-6.
- Srinivas SK, Sammel MD, Stamilio DM, Clothier B, Jeffcoat MK, Parry S, Macones GA, Elovitz MA, Metlay J.** Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: is there an association? *Am J Obstet Gynecol.* 2009 May;200(5):497.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2009.03.003.
- Stonek F, Metzenbauer M, Hafner E, Philipp K, Tempfer C.** Interleukin-10 -1082 G/A promoter polymorphism and pregnancy complications: results of a prospective cohort study in 1,616 pregnant women. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2008 87: 430–433.
- Stout MJ, Conlon B, Landeau M, Lee I, Bower C, Zhao Q, Roehl KA, Nelson DM, Macones GA, Mysorekar IU.** Identification of intracellular bacteria in the basal plate of the human placenta in term and preterm gestations. *Am J Obstet Gynecol.* 2013; 208:226.e1–226.e7.
- Subramaniam A, Abramovici A, Andrews WW, Tita AT.** Antimicrobials for preterm birth prevention: an overview. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 2012;2012:157159. doi: 10.1155/2012/157159. Epub 2012 Feb 25. PubMed PMID: 22505797; PubMed Central PMCID: PMC3296158.
- Sugita N, Kobayashi T, Kikuchi A, Shimada Y, Hirano E, Sasahara J, Tanaka K, Yoshie H.** Immunoregulatory gene polymorphisms in Japanese women with preterm births and periodontitis. *J Reprod*

Immunol. 2012 Mar;93 (2):94-101. doi: 10.1016/j.jri.2012.01.005. Epub 2012 Feb 29.

Swamy GK, Garrett ME, Miranda ML, Ashley-Koch AE. Maternal vitamin D receptor genetic variation contributes to infant birthweight among black mothers. *Am J Med Genet A.* 2011 Jun;155A(6):1264-71. doi: 10.1002/ajmg.a.33583. Epub 2011 May 5.

Swati P, Thomas B, Vahab SA, Kapaettu S, Kushtagi P. Simultaneous detection of periodontal pathogens in subgingival plaque and placenta of women with hypertension in pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2012 Mar;285(3):613-9. Epub 2011 Aug 10

Sykes L, MacIntyre D.A, Yap X.J, Teoh T.G, Bennett PR. The Th1:Th2 dichotomy of pregnancy and preterm labour. *Mediators of In ammation* 2012, 967629.

Taylor BD, Ness RB, Klebanoff MA, Zoh R, Bass D, Hougaard DM, Skogstrand K, Haggerty CL. First and second trimester immune biomarkers in preeclamptic and normotensive women. *Pregnancy Hypertens.* 2016 Oct;6(4):388-393. doi: 10.1016/j.preghy.2016.09.002. Epub 2016 Sep 17.

Taylor GW, Burt BA, Becker MP, Genco RJ, Shlossman M, Knowler WC, Pettitt DJ. Severe periodontitis and risk for poor glycemic control in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol* 1996;67(10 Suppl):1085-1093.

Taylor JJ, Preshaw PM, Lalla E. A review of the evidence for pathogenic mechanisms that may link periodontitis and diabetes. *J Clin Periodontol* 2013; 40 (Suppl. 14): S113–S134.

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. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics* 2001; 75:243–249.

Tavakkol Afshari Z, Rahimi HR, Ehteshamfar SM, Ganjali R, Tara F, Shapouri Moghadam A. Tumor Necrosis Factor- α and Interleukin-1- β Polymorphisms in Pre-Eclampsia. *Iran J Immunol.* 2016 Dec;13(4):309-316. doi: IJlv13i4A7.

- Tettamanti L, Lauritano D, Nardone M, Gargari M, Silvestre-Rangil, Gavoglio P, Tagliabue A.** Pregnancy and periodontal disease: does exist a two-way relationship? *Oral Implantol (Rome)*. 2017 Apr-Jun; 10(2): 112–118. Published online 2017 Sep 27. doi: 10.11138/orl/2017.10.2.112
- Thinkhamrop J, Hofmeyr GJ, Adetoro O, Lumbiganon P, Ota E.** Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Jan 26;1:CD002250. doi: 10.1002/14651858.CD002250.pub2.
- Thornhill MH.** Can Changes in Guidelines on the Use of Antibiotic Prophylaxis Before Invasive Dental Procedures Tell Us Whether Antibiotic Prophylaxis Is Effective in Preventing Infective Endocarditis? *Mayo Clin Proc*. 2017 May 10. pii: S0025-6196(17)30289-6.
- Thornhill MH, Dayer M, Lockhart PB, McGurk M, Shanson D, Prendergast B, Chambers JB.** A change in the NICE guidelines on antibiotic prophylaxis *British Dental Journal* 2016 Aug 12 221(3):112 – 114.
- Todros T, Verdiglione P, Ogge G, Paladini D, Vergani P, Cardaropoli S.** Low incidence of hypertensive disorders of pregnancy in women treated with spiramycin for toxoplasma infection. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 61(3):336-340
- Turhan NO, Karabulut A, Adam B.** Maternal serum interleukin 6 levels in preterm labor: prediction of admission-to-delivery inter- val. *Journal of Perinatal Medicine* 2000;28:133–139.
- Urban E, Radnai M, Novak T, Gorzo I, Pal A, Nagy E.** Distribution of anaerobic bacteria among pregnant periodontitis patients who experience preterm delivery. *Anaerobe* 2006 12:52-57.doi:10.1016/j.anaerobe.2005.08. 001
- Uriarte SM, Edmisson JS, Jimenez-Flores E.** Human neutrophils and oral microbiota: a constant tug-of-war between a harmonious and a discordant coexistence. *Immunol Rev*. 2016 Sep;273(1):282-98
- Uzan J, Carbonnel M, Piconne O, Asmar R, Ayoubi JM.** Preeclampsia: pathophysiology, diagnosis, and management. *Vasc Health Risk Manag*. 2011;7:467-74. Epub 2011 Jul 19.

- Vadillo-Ortega F, Estrada-Gutiérrez G.** Role of matrix metalloproteinases in preterm labour. *BJOG*. 2005 Mar;112 Suppl 1:19-22.
- Valero de Bernabé J, Soriano T, Albaladejo R, Juarranz M, Calle ME, Martínez D, Dominguez-Rojas V.** Risk factors for low birth weight: a review. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2004;116:3–15
- Vanterpool SF, Been JV, Houben ML, Nikkels PG, De Krijger RR, Zimmermann LJ, Kramer BW, Progulske-Fox A, Reyes L.** Porphyromonas gingivalis within Placental Villous Mesenchyme and Umbilical Cord Stroma Is Associated with Adverse Pregnancy Outcome. *PLoS One*. 2016 Jan 5;11(1):e0146157. doi: 10.1371/journal.pone.0146157. eCollection 2016.
- Varner MW, Esplin MS.** Current understanding of genetic factors in preterm birth. *BJOG*. 2005 Mar;112 Suppl 1:28-31.
- Vecchié A, Bonaventura A, Carbone F, Maggi D, Ferraiolo A, Carloni B, Andraghetti G, Bonabello LA, Liberale L, Dallegri F, Montecucco F, Cordera R.** C-Reactive Protein Levels at the Midpregnancy Can Predict Gestational Complications. *BioMed Research International* 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/1070151>
- Vergnes JN.** Studies suggest an association between maternal periodontal disease and pre-eclampsia. *Evid Based Dent*. 2008;9(2):46-7.
- Vergnes JN, Sixou M.** Preterm low birth weight and maternal periodontal status: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196: 135.e1–135.e7.
- Vinturache AE, Gyamfi-Bannerman C, Hwang J, Mysorekar IU, Jacobsson B; Preterm Birth International Collaborative (PREBIC).** Maternal microbiome - A pathway to preterm birth. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2016 Apr;21(2):94-9. doi: 10.1016/j.siny.2016.02.004. Epub 2016 Feb 28
- Vivares-Builes AM, Rangel-Rincón LJ, Botero JE, Agudelo-Suárez AA.** Gaps in Knowledge About the Association Between Maternal Periodontitis and Adverse Obstetric Outcomes: An Umbrella Review. *J Evid Based Dent Pract*. 2018 Mar;18(1):1-27. doi: 10.1016/j.jebdp.2017.07.006. Epub 2017 Jul 15.

- Vogt M, Sallum A, Cecatti J, Morais S.** Periodontal disease and some adverse perinatal outcomes in a cohort of low risk pregnant women. *Reproductive Health* 2010; 7:29.
- Von Minckwitz G, Grischke EM, Schwab S, Hettinger S, Loibl S, Aulmann M, Kaufmann M.** Predictive value of serum interleukin-6 and -8 levels in preterm labor or rupture of the membranes. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica* 2000;79:667–672.
- Vural P, Degirmencioglu S, Saral NY, Demirkan A, Akgul C, Yildirim G, Issever H, Eroglu H.** Tumor necrosis factor alpha, interleukin-6 and interleukin-10 polymorphisms in preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010 Feb;36(1):64-71. doi: 10.1111/j.1447-0756.2009.01111.x.
- Wang X, Han X, Guo X, Luo X, Wang D.** The Effect of Periodontal Treatment on Hemoglobin A1c Levels of Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2014;9(9): e108412.
- Wang Y, Fan H, Zhao G, Liu D, Du L, Wang Z.** miR-16 inhibits the proliferation and angiogenesis-regulating potential of mesenchymal stem cells in severe pre- eclampsia. *FEBS J* 2012;279:4510e24.
- Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, Lockhart PB, Baddour LM, Levison M, Bolger A, Cabell CH, Takahashi M, Baltimore RS, Newburger JW, Strom BL, Tani LY, Gerber M, Bonow RO, Pallasch T, Shulman ST, Rowley AH, Burns JC, Ferrieri P, Gardner T, Goff D, Durack DT; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; American Dental Association.** Prevention of Infective Endocarditis: Guidelines From the American Heart Association: A Guideline From the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *J Am Dent Assoc.* 2007 Jun;138(6):739-45, 747-60.

- Wolf H, Rateitschak E, Rateitschak K, Hassell T.** Color Atlas of dental Medicine – Periodontology Thieme 2005
- Wu M, Chen SW, Jiang SY.** Relationship between Gingival Inflammation and Pregnancy. Mediators of Inflammation Volume 2015
<http://dx.doi.org/10.1155/2015/623427>
- Wulfken LM, Moritz R, Ohlmann C, Holdenrieder S, Jung V, Becker F.** MicroRNAs in renal cell carcinoma: diagnostic implications of serum miR-1233 levels. PLoS One 2011;6:e25787.
- Xie C-J, Xiao L-M, Fan W-H, Xuan D-Y, Zhang J-C.** Common single nucleotide polymorphisms in cyclooxygenase-2 and risk of severe chronic periodontitis in a Chinese population. J Clin Periodontol 2009; 36: 198–203. doi: 10.1111/j. 1600-051X.2008.01366.x.
- Xie C, Yao MZ, Liu JB, Xiong LK.** A meta-analysis of tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and interleukin-10 in preeclampsia. Cytokine. 2011 Dec;56(3):550-9. doi: 10.1016/j.cyto.2011.09.021. Epub 2011 Oct 21.
- Xie C, Yao MZ, Liu JB, Xiong LK.** A meta-analysis of tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and interleukin-10 in preeclampsia. Cytokine. 2011 Dec;56(3):550-9. doi: 10.1016/j.cyto.2011.09.021. Epub 2011 Oct 21.
- Xiong X, Buekens P, Vastardis S, Pridjian G.** Periodontal disease and gestational diabetes mellitus. American Journal of Obstetrics and Gynecology (2006) 195, 1086–9.
- Xue-Mei Wei, Yong-Ji Chen, Lan Wu, Li-Jun Cui, Ding-Wei Hu, Xian-Tao Zeng.** Tumor necrosis factor- α G-308A (rs1800629) polymorphism and aggressive periodontitis susceptibility: a meta-analysis of 16 case-control studies. Sci Rep. 2016; 6: 19099. Published online 2016 Jan 11. doi: 10.1038/srep19099.
- Yamazaki K, Honda T, Oda T, Ueki-Maruyama K, Nakajima T, Yoshie H, Seymour GJ.** Effect of periodontal treatment on the C-reactive protein and proinflammatory cytokine levels in Japanese periodontitis patients. J Periodont Res 2005; 40: 53–58.
- Yong HEJ, Murthi P, Brennecke SP, Moses EK.** Genetic Approaches in Preeclampsia. Methods Mol Biol. 2018;1710:53-72. doi: 10.1007/978-1-4939-7498-6_5.

- Zheng J, Xiao X, Zhang Q, et al.** The placental microbiome varies in association with low birth weight in full-term neonates. *Nutrients*.2015; 7:6924–6937.
- Zheng J, Xiao X, Zhang Q, et al.** The placental microbiota is altered among subjects with gestational diabetes mellitus: a pilot study. *Front Physiol* 2017;8:675.
- Zhong Q, Ding C, Wang M, Sun Y, Xu Y.** Interleukin-10 gene polymorphisms and chronic/aggressive periodontitis susceptibility: a meta-analysis based on 14 case-control studies. *Cytokine*. 2012 Oct;60(1):47-54.
- Zhu J, Guo B, Gan X, Zhang L, He Y, Liu B, Chen X, Zhang S, Yu H.** Association of circulating leptin and adiponectin with periodontitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Oral Health* (2017) 17:104
- Zhu Q, Sun J, Chen Y.** Preterm birth and single nucleotide polymorphisms in cytokine genes. *Translational pediatrics* 2014 3(2):120-34.
- Zi MYH, Longo PL, Bueno-Silva B and Mayer MPA.** Mechanisms involved in the association between periodontitis and complications in pregnancy. *Front. Public Health* 2015 2:290. doi: 10.3389/fpubh.2014.00290.
- Zubor P, Dokus K, Zigo I, Skerenova M, Pullmann R, Danko J.** TNF α G308A gene polymorphism has an impact on renal function, microvascular permeability, organ involvement and severity of preeclampsia. *Gynecol Obstet Invest*. 2014;78(3):150-61. doi: 10.1159/000364865. Epub 2014 Jul 22.