

# A várandós nő parodontális egészségi állapota és a terhességi komplikációk közötti kapcsolat\*

Gera István dr.

Semmelweis Egyetem, Fogorvostudományi Kar, Parodontológiai Klinika, Budapest

Az elmúlt két évtizedben publikált epidemiológiai és klinikai tanulmányok bizonyos összefüggéseket tártak fel a fogágybetegség és a koraszülés, valamint az alacsony születési testsúly incidenciája között. Bár ezeknek a vizsgálati eredményeknek az evidenciafoka elég alacsony, ennek ellenére ma az irodalom a fogágybetegséget a terhességi komplikációk egyik független, befolyásolható rizikótényezőjeként tartja számon. A jelen közlemény célja összefoglalni a parodontális gyulladásnak a terhességi komplikációkra gyakorolt hatásával kapcsolatos legújabb epidemiológiai és klinikai eredményeket és megkísérelni a kapcsolat mögött rejlő biológiai mechanizmusok feltárását. Az epidemiológiai és klinikai vizsgálatok túlnyomó többsége arra a konklúzióra jutott, hogy a várandós anyák rosszabb parodontális statusa bizonyos negatív hatással van a magzati fejlődésre és a születési testsúlyra, valamint fokozza a koraszülés, a praeeclampsia és a halvaszületés incidenciáját. Eddig az ezzel foglalkozó irodalomban két lehetséges biológiai mechanizmust mutattak ki: 1) a parodontális baktériumok és azok toxikus termékei direkt hematogén szóródás révén érik el a placentofoetalis szöveteket, illetve 2) olyan indirekt mechanizmusok, amelyekben a parodontális gyulladás következtében megemelkedett cirkuláló gyulladáshoz vezető mediátorok váltanak ki másodlagos gyulladást az amnionban, és okoznak magzati károsodást. A második és harmadik trimeszter során alkalmazott parodontális kezeléssel nem sikerült megnyugtatóan igazolni, hogy csökkentené a terhességi komplikációk incidenciáját. A termékeny korban levő nők esetében profilaxisorientált szemléletnek kell meghonosodnia, miszerint gyermekvállalás előtt kell a parodontális kezelést megejteni a jövőbeli várandós anya és magzata egészségének megőrzése érdekében. *Orv Hetil.* 2018; 159(25): 999–1007.

**Kulcsszavak:** fogágybetegség, koraszülés, alacsony születési testsúly

## The association between maternal periodontal health and adverse pregnancy outcomes

Data from epidemiological and clinical studies published in the past two decades indicate certain association between periodontal disease and increased risk for preterm birth or low birth weight. Although the strength of those observed associations is weak, periodontitis today is considered as one of the potentially modifiable risk factors for adverse pregnancy outcomes. The aims of the publication are to summarize the epidemiological and clinical evidence for the impact of periodontal disease on adverse pregnancy outcomes and to make an attempt to overview the potential biological mechanism behind this association. The majority of epidemiological and clinical studies found certain negative effect of poor maternal periodontal condition on the incidence of low birth weight, preterm birth, pre-eclampsy, restricted foetal growth or even stillbirth. Two possible biological pathways have so far been identified: 1) the direct dissemination of the periodontal pathogens or their toxic by-products which reach the foetal-placental unit, and 2) an indirect mechanism when the circulating systemic inflammatory mediators induced by the periodontal inflammation can provoke secondary inflammation and foetal damage in the amnion. The periodontal therapy applied during the second or third trimesters has not been proven to reduce the incidence of any adverse pregnancy outcomes in pregnant women. A much more prophylaxis-oriented approach in periodontal treatment is needed. The adequate periodontal therapy should be completed before the conception to provide benefit to the pregnant women and also the new born baby.

Semmelweis Ignác születésének 200. évfordulója évében a *Szerkesztőség* felkérésére készített tanulmány.

\*A közlemény megírását a European Federation of Periodontology 2018. évi európai „Oral Health and Pregnancy” kampánya inspirálta.

**Keywords:** periodontal disease, preterm birth, low birth weight

Gera I. [The association between maternal periodontal health and adverse pregnancy outcomes]. *Orv Hetil.* 2018; 159(25): 999–1007.

(Beérkezett: 2018. február 18.; elfogadva: 2018. március 25.)

### Rövidítések

CRP = C-reaktív protein; Ig = immunglobulin; LPS = lipopoliszacharid; PMN = polymorphonuclearis; TNF = tumornekrózis-faktor

Egy amerikai fogorvos, nevezetesen W. D. Miller 1891-ben „The human mouth as a focus of infection” (Az emberi száj mint az infekciós góc) című közleményében arra a következtetésre jutott, hogy az „orális fokális szepszis” (infekció) testszerte más gyulladásos betegségek oka lehet [1]. Ezt követően a góckutatásban voltak kiemelkedő és látens periódusok, azonban az orális gócbetegség teória ismételtelen csak az 1990-es években került a kutatások középpontjába, amikor a *World Workshop in Periodontics* megalkotta a „periodontal medicine” fogalmát [2]. Az 1980-as évek vége óta felhalmozódott epidemiológiai és klinikai követéses vizsgálatok alapján ma már kellő információ áll rendelkezésre ahhoz, hogy a szakmai körök elismerjék a krónikus parodontális gyulladást több szisztémás krónikus betegség egyik rizikófaktoraként [3]. Idesorolható a bacteriaemia, a terhességi komplikációk, az arteriosclerosis, a cardiovascularis betegségek, a diabetes, az infectív endocarditis és a légzőszervi betegségek [3, 4].

Ahhoz, hogy megértsük a parodontális infekció és az úgynevezett „parodontális góc” szisztémás hatásait, röviden át kell tekinteni a parodontális gyulladásról vallott legújabb ismereteinket. A szájüreg szervezetünk legkomplexebb commensalis bakteriális flórájának otthona. Eddig különböző tenyésztési és molekuláris biológiai módszerekkel több mint 700 orális baktériumot, illetve ezek klónjait mutatták ki. Ezek többsége ártalmatlan szaprofita, de még az egészséges száj is hordoz, alacsony százalékban, patogén mikrobákat. A nyálkahártya felszínét borító hámsejtréteg folyamatos és nagyon gyors megújulása gátját szabja tartós bakteriális kolóniák megtapadásának. A szájüreg az egyetlen olyan terület az emlősszervezetben, ahol fiziológias körülmények között is vannak olyan felszínek, amelyek nem újulnak meg, nem lökődnek le, és nem biztosítanak hatásos öntisztulási mechanizmust. A szájüregben lévő kemény képletek, a fogak, különböző tömések és fogpótlások olyan állandó, nem megújuló felszínrendszert alkotnak, amely lehetővé teszi tartós, jól szerveződött, érett bakteriális kolóniák megtapadását és fejlődését. Az ezeken a felszíneken megtapadt bakteriális vegetáció és ezek bomlástermékei tehetők felelőssé a caries, a gingivitis és parodontitis, vala-

mint a periimplantitis vagy éppen a műfogor lemeze alatt kifejlődő stomatitis kialakulásáért. A bakteriális kolónia (dentalis biofilm) csak mechanikai eszközökkel távolítható el [5].

Egészséges állapotban a szervezet és a bakteriális ökoszisztéma között egyensúly van. Ilyenkor vagy a biofilm mennyisége és a patogén törzsek aránya csekély, vagy a szervezet immunválasza képes neutralizálni még az erős negatív hatásokat is. Ennek az egyensúlynak kell felborulnia ahhoz, hogy fogágybetegség alakuljon ki. A gyulladásos láncreakció aktiválódásának előfeltétele, hogy a sulcusban lokálisan normál bakteriális flóra eltolódjon olyan patogén bakteriális közösség irányába, amelyben már többségben lesznek a szervezetre ártalmas, destruktív immunválaszt gerjesztő baktériumok [6]. A fogágybetegséggel társuló subgingivalis bakteriális mikroflórát csaknem kivétel nélkül Gram-negatív obligát vagy fakultatív anaerob baktériumok alkotják. A flóra legagresszívebb tagjai: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Campylobacter rectus*, *Filifactor alocis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella intermedia*, *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Treponema denticola* [7, 8]. Ma már egyértelmű, hogy a tapadásvesztéssel járó destruktív parodontitis egyik, de nem egyedüli etiológiai tényezője a dentalis biofilm. Ugyanakkor a destruktív folyamat kifejlődéséhez mindig szükség van arra, hogy bizonyos specifikus patogén mikroorganizmusok domináns szerepet kapjanak ebben a bakteriális ökoszisztémában [5]. Egyértelmű az is, hogy az orális bakteriális ökoszisztéma és a szervezet helyi és általános specifikus és nem specifikus védekezőrendszereinek komplex kölcsönhatása szabja meg a gyulladásos folyamat lefolyását, a pusztulás mértékét és a kezelés sikerét is [5]. A tömeges dysbiotikus kórokozó mikroflóra és ezek virulens toxikus termékei, proteolitikus enzimeik, a leukotoxin- és az endotoxinrendszer (lipopoliszacharid [LPS]) aktivizálja, vagy éppen blokkolja a helyi immunválaszt [9].

A gingivalis sulcusepithelium és a dentritikus sejtek felszíni receptorai felismerik a patogén behatolókat, és bizonyos specifikus jelátvitel révén lokálisan aktivizálják az immunrendszert abból a célból, hogy eliminálják a patogén baktériumokat, és helyreállítsák a szervezet-mikroba homeosztázist. Fogékony egyénekben azonban a baktériumok immunrendszert megtévesztő tulajdonságai és/vagy bizonyos immunreguláló defektus révén képesek a tasakban tartósan megtelepedni és a szövetekbe behatolni. A subgingivalis bakteriális biofilm akár évtizedekig perzisztálhat a tasakban, annak ellenére, hogy a

sulcusfolyadékba a gyulladt tasakfalból nagyszámú polymorphonuclearis (PMN) leukocytá lép ki, magas a komplementkoncentráció, és a tasakfalban felszaporodó plazmasejtek tömegesen termelnek IgM- és IgG-molekulákat [5, 6, 10]. Mivel azonban lokálisan a humorális immunválasz sejtjeinek többségét az LPS alternatív úton képes aktivizálni, a B-sejtekből képződő plazmasejtek által termelt immunglobulinok nem ismerik fel az antigént, nem kötődnek hozzá, nem vesznek részt az opsonizációban sem. Ezek a proteinmolekulák inkább táplálékkul szolgálhatnak a tasak anaerob, proteolitikus baktériumai számára. A tasakban akár évtizedekig háborítatlanul perzisztáló biofilmbaktériumok egy része szöveti invázióra képes, behatol a parodontális szövetekbe, és a tasakfalon keresztül a véráram útján állandóan kommunikál a szervezettel is. Generalizált krónikus parodontitisben, minden fog mentén 4–5 mm mély tasakot feltételezve, összességében közel tenyérnyi nyitott seb felszínnel kell számolnunk, amelyen keresztül a legagresszívebb obligát anaerob, endotoxint termelő bakteriális közösség állandó kontaktusban van a szervezettel [5].

A szövetpusztulás során a parodontiumban lokálisan nagy mennyiségű gyulladáshoz vezető mediátor és enzim termelődik. A gyulladáshoz vezető citokineket – például interleukin (IL1 és IL6) – nem csupán a hámsejtek, fibroblastok, neutrophyl és macrophag sejtek expresszálják, hanem a gyulladás krónikus szakában már a lymphocyták is termelik [9]. Az IL1 és az IL6 fontos szerepet játszik a gyulladáshoz vezető sejtmigrációban és az osteoclastogenesisben is. Ezek direkt vagy indirekt módon aktivizálják az osteoclast sejteket, ami alveolaris csontreszorpcióhoz vezet. Ezenfelül a prosztaglandin- $E_2$  ( $PGE_2$ ) is érintett minden lokális és szisztémás gyulladásban és a csontreszorpcióban is [9]. Tehát a nem kezelt, és egyre mélyülő parodontális tasakban hihetetlenül komplex, zömében Gram-negatív anaerob bakteriális közösség perzisztál. A 2–3 mm-nél mélyebb tasak esetén a fogmosásnak vagy a legújabb generációs antibakteriális öblítőszernek (klórhexidin, esszenciális olajok) sincs hatásuk, hiszen a subgingivalis biofilmet nem érhetik el. Másrészt az antibiotikus kezelés sem adhat tartós eredményt, mivel az antibiotikumok sem képesek a biofilm mélyebb rétegeit elérni, éppen azt a zónát, ahol a legagresszívebb obligát anaerobok szaporodnak. A subgingivalis biofilm csak sebészi, mechanikai eszközökkel, subgingivalis kürettálással távolítható el. Ha ezt nem tesszük meg, ez a krónikus gyulladáshoz vezető állapot akár évtizedekig fennállhat, és extrém esetben a fog végül kilazul, és a szervezet spontán megszabadul a gyulladt góctól [5].

Ugyanakkor nem csupán a parodontális infekció lehet hatással a terhesség kimenetelére, hanem a terhesség is komoly hatással van a szájüregre. A szájüreg az egyik legfontosabb terület, ahol terhesség során a szexuális hormonváltozások manifesztálódnak. A terhességi gingivitis a leggyakoribb orális elváltozás, amely várandós anyáknál előfordulhat.

A *terhességi gingivitis* gyakori betegség, amelyet az American Academy of Periodontology 1999. évi, ma még mindig érvényben lévő klasszifikációs rendszerében a plakk okozta szisztémás módosítófaktorokkal társuló ínybetegségek csoportjába soroltak [5]. Jellemzője a vöröses íny, amely könnyen vérzik, a megduzzadt ínyszél, az interdentalis papilla hyperplasiája, amely végül áltasakok kialakulásához vezet. Különböző irodalmi adatok szerint a terhességi gingivitis a várandós anyák 30–100%-át érinti [11].

A terhességi gingivitis klinikai képe nem sokban különbözik a közönséges gingivitisétől, csak az a különbség, hogy már viszonylag csekély plakkmennyiség mellett is sokkal súlyosabb gyulladáshoz vezető reakció alakul ki [5, 11]. A klinikai vizsgálatok többsége kimutatta, hogy a gyulladás kiterjedése és súlyossága a terhesség során fokozódik. Az ínylesio súlyossági foka az enyhe ínygyulladástól a fájdalmas és súlyos vérzéssel társuló ínygyulladáshoz, valamint súlyos ínyhyperplasiáig terjed. A gingivitis a második és a harmadik trimeszter között a legsúlyosabb. A gyulladás sokkal súlyosabb a frontfogak területén, és az interdentalis papilla mindig jobban érintett. Bár a gyulladás mértékét alapvetően a várandós nő szájhygiéniája határozza meg, még tökéletes szájhygiéniára és alacsony supragingivalisplakk-értékekre is emelkedik a gingiva folyadék tartalma, fokozódik a sulcusváladék (exsudatum) mennyisége. Az ínyvérzési hajlam egészen a szülésig emelkedik [12]. A pontos mechanizmus, hogy milyen módon felelnek a terhességi hormonok az ínyelváltozásokért, még a mai napig sem teljesen tisztázott. Különböző hipotézisek születtek. Ezek között említhető a biofilm-összetétel megváltozása, a várandós anya relatív immunszuppressziója, az ínyszövet fokozott vascularisatiója és a megemelkedett sulcusváladék-termelés, valamint egyéb szöveti változások. A parodontális reakciók valószínűleg nem egyetlen oki tényező, hanem multifaktoriális hatások következményei [11].

## A parodontális gyulladás és a terhességi komplikációk kapcsolata

Galloway már 1931-ben leírta, hogy a fogágybetegséget előidéző Gram-negatív kórokozók káros hatással lehetnek a terhességre és a magzat fejlődésére [11]. Az 1990-es évek közepén már számos eset-kontroll és keresztmetszeti vizsgálat mutatott ki összefüggést a rossz parodontális status és a cardiovascularis betegségek incidenciája között [5]. Ezek ismeretében Collins és mtsai 1994-ben aranyhórcsögökön vizsgálták, hogy a vemhesség 8. napján alkalmazott egyszeri intravénás endotoxininjekció (*Escherichia coli* és *P. gingivalis*) milyen hatással van a fejlődő magzatokra. Az egyszeri endotoxininjekció a dózistól függő mértékben súlyos magzatkárosodást okozott, és emelkedett a halva született egyedek száma [13]. Ugyanez a munkacsoport egy másik állatkísérletben a vemhesség 8. napján subcutan szöveti rezervoártartályba inokulált *P. gingivalis* bakteriális endotoxin által kivált

tott lokális gyulladás hatását vizsgálták a vemhesség kimenetelére. A szöveti kamrában öt nappal később szignifikáns mértékben nőtt a PGE<sub>2</sub> (4,7 pg/ml–362 pg/ml) és a TNF $\alpha$  (26,4 pg/ml–724 pg/ml) koncentrációja, és szignifikánsan emelkedett a halva született fetuskok aránya, továbbá az élve születettek testsúlya szignifikánsan alacsonyabb volt, mint a kontrollcsoportban [14]. Az emelkedett PGE<sub>2</sub>- és TNF $\alpha$ -szint és a fetus súlyának csökkenése, valamint az embriópusztulás gyakorisága között szignifikáns összefüggést találtak. A kísérleti eredmények szerint tehát egy távoli anaerob baktérium okozta lokális infekció is képes magzati károsodást okozni. Egy másik kísérletben, aranyhórcsögmodellben a tesztcsoportban *P. gingivalis*-inokulációval experimentális parodontitist idéztek elő, és a kontrollcsoportéhoz képest szignifikánsan emelkedett az amnion-TNF $\alpha$ - és -PGE<sub>2</sub>-koncentráció, és szignifikánsan csökkent az átlagos alomsúly, valamint nőtt a halvaszületések aránya [15].

Tudományosan megalapozott bizonyítékok alapján elsőnek *Offenbacher és mtsai* (1996) 124 várandós és post partum nő bevonásával végzett vizsgálata alapján vetették fel, hogy a fogágybetegség az alacsony testsúlyú koraszülés egyik független rizikófaktora lehet. Az eredmények alapján a parodontitisben szenvedő anyákban még a szerzők számára is meglepő, 6,7 körüli korrigált rizikófaktor-emelkedést kalkuláltak [2, 16]. Egy 1998-as kelet-londoni vizsgálat azonban rámutatott arra, hogy csak magas, 800 körüli esetszám mellett lehet valóban szignifikáns különbségeket biztonsággal kimutatni [17].

Az 1990-es évek második felében több olyan esetkontroll és keresztmetszeti közlemény jelent meg, amely a fogágybetegséget és a koraszülést kapcsolatba hozta [15–20]. Ezek többsége valamilyen fokon pozitív korrelációt talált a parodontális góc és a különböző terhességi komplikációk incidenciája között, azonban több vizsgálat negatív eredménnyel zárult [11, 17, 21–23]. Ezt követően az elmúlt két évtizedben is több száz esetkontroll, keresztmetszeti és követéses progresszív epidemiológiai vizsgálat született, keresve az összefüggést a várandós anya parodontális állapota és a terhességi komplikációk, azaz az alacsony születési testsúly és a szülés időpontja között [23]. Az eredmények továbbra is ellentmondásosak voltak. Ennek okai elsősorban a különböző etnikai, szociális-gazdasági csoportokban, illetve az eltérő vizsgálmódszerekben keresendők. A parodontitis megfelelő definíciója alapján végzett epidemiológiai vizsgálatok azonban egyértelmű pozitív korrelációt találtak a várandós nők parodontális állapota és a terhesség kimenetele között. A legerősebb összefüggés az aktuális gyulladásos paraméterek, azaz a tasakmélység és az ínyszerzés mértéke és a terhességi komplikációk között állt fent [5, 11, 15, 16, 20, 24–27]. Ugyancsak szignifikáns összefüggést mutattak ki a várandós anya parodontális gyulladása és a praeeclampsia incidenciája között [28–31]. Hazánkban *Radnai, Gorzó és munkatársai* szignifikáns összefüggést találtak kezdődő parodontitis és az alacsony testsúlyú koraszülések incidenciája között

[25–27]. Az utóbbi években több szisztematikus elemző közlemény foglalta ismét össze az epidemiológiai vizsgálatok eredményeit, amelyek szerint a várandós nő rossz parodontális statusa a terhességi komplikációk egyik független rizikófaktora [11, 22–24, 32].

## A parodontális infekció és a terhességi komplikációk feltételezett patomechanizmusa

Jelenlegi irodalmi ismereteink szerint a parodontális góc három különböző módon okozhat akut vagy krónikus szisztémás komplikációkat a szervezetben: metasztatikus infekció, direkt szöveti sérülés és metasztatikus gyulladás útján. Ezek külön-külön vagy együtt játszhatnak szerepet a terhességi komplikációk patomechanizmusában is [11, 22].

*Metasztatikus fertőzés* – A parodontális tasakból a patogén baktériumok a vérkeringéssel metasztatikus úton a placentába és az amnionfolyadékba jutva másodlagos fertőzést és gyulladást okozhatnak [33–35].

*Metasztatikus károsítás* – A cirkuláló mikrobák toxinjai és egyéb toxikus melléktermékei váltanak ki gyulladást a foetoplacentális szövetekben [34, 36, 37].

*Metasztatikus gyulladás* – A parodontiumból származó gyulladásos mediátorok és/vagy az anya mája által expresszált akutfázis-molekulák képesek másodlagos gyulladást generálni a foetoplacentális szövetekben [11, 38].

### *Metasztatikus fertőzés*

A krónikus infekció szerepe a koraszülésben már régóta igazolt. Nagyon sok adat mutat arra, hogy az alsó genitális infekciók koraszüléshez vezethetnek. Ezen hatások pontos patomechanizmusa még nem világos teljesen, de feltételezhető, hogy az aszcendáló bakteriális fertőzés olyan gyulladásos citokin-termelést indít el az amnionban, amely idő előtti szülést indukál [33, 39, 40]. Szemben azzal a korábbi állásponttal, miszerint a magzat steril körülmények között növekszik, újabb vizsgálatok rámutattak arra, hogy a foetoplacentális szövetek még klinikailag egészséges magzatok esetében is speciális mikroflórát hordoznak [41, 42]. Az amnionfolyadék nagyon gyakran tartalmaz *F. nucleatum* baktériumokat. Ezek a parodontális tasak egyik leggyakoribb és legtömegesebb obligát anaerob mikroorganizmusai [33, 36, 37], és sokan feltételezik, hogy hematogén szóródás útján fertőzhetik az amniót [33, 35–37].

### *Parodontális patogének és ezek anyagcseretermékei*

Humán morfológiai és hisztológiai vizsgálatok szerint több közlemény számolt be orális baktériumok jelenlétéről a foetoplacentális egység különböző területein [11,

29, 41–43]. Ma már tudományosan igazolt, hogy a legtöbb parodontális patogén baktérium képes szöveti invázióra és hematogén szóródásra [36, 37]. A gingivitis prevalenciája várandós nőkben igen magas, bizonyos populációkban eléri a 90%-ot. A nők nagy többsége már terhesség előtt is krónikus gingivitisben vagy parodontitisben szenved. A plakk okozta parodontális infekció ínygyulladásához és ínyvérzéshez vezet. A terhesség alatt megemelkedett nemihormon-szint még tovább növeli a gyulladást, mivel fokozza az érpermeabilitást és az ödémaképződést. Ennek hatására tovább mélyül az ínytasak, és a subgingivalis bakteriális flóra még inkább anaerob irányba tolódik el. Ez a két faktor együtt a terhesség alatt elősegíti a hematogén szóródást [5].

A parodontális tasakban legnagyobb százalékban előforduló obligát anaerob, a *F. nucleatum* kimutatható volt a placentában praeclampsziás anyákban [29], illetve alacsony testsúlyú koraszülés esetén is [43]. Egy 2014-es mikrobiológiai vizsgálat szerint 320 placenta-szövetmintából származó mikrobiológiai lelet sokkal jobban hasonlított a nem várandós anyák orális mikroflórájára, mintsem a kontrollnők urogenitalis traktusának vagy a végbélnyílásukból nyert székletmintának a baktériumösszetételére. Ez a nagyfokú egyezés általánosságban azt támasztja alá, hogy a szájüreg és a foetoplacentalis szövetek között bakteriális transzmisszió létezik [41]. A legújabb eset-kontroll vizsgálatok PCR- (polimeráz-láncreakció) technikával kimutatták, hogy a placenta az anya parodontális státusától függetlenül tartalmazhat orális mikroorganizmusokat. A különböző parodontális patogén baktériumok aránya azonban szignifikánsan magasabb a parodontitisben szenvedő nők körében, mint a parodontális egészségesekben [43, 44]. *Chaparro és mtsai* (2013) várandós nők között összefüggést mutattak ki a placentában jelen lévő *P. gingivalis* és *T. denticola* mennyisége és a praeclampsia és gestációs hipertensio között [44]. Egy másik vizsgálat szerint krónikus parodontitisben a *P. gingivalis*, a *T. forsythia* és az *Eikenella corrodens* subgingivalis jelenléte szignifikáns korrelációt mutatott a praeclampsia incidenciájával [30]. Egy másik vizsgálatban pedig az *E. corrodens* és a *Campylobacter* spp. jelenléte mutatott szoros kapcsolatot alacsony testsúlyú koraszüléssel [45]. Egy japán populáción végzett vizsgálat szerint a subgingivalis biofilm *A. actinomycetemcomitans*-mennyisége és a praeclampsia előfordulása között szignifikáns korreláció volt [31]. Más vizsgálatok azonban nem mutattak ki pozitív korrelációt a parodontitis és az alacsony testsúlyú koraszülés között, bár a koraszülő anyákban szignifikánsan magasabb volt a subgingivalis *Campylobacter ochracea*, a *Parvimonas micra*, a *Streptococcus oralis*, a *Streptococcus sanguinis*, a *T. denticola* és a *T. forsythia* koncentrációja, mint a normálidőben szülő anyákban [46]. Egy másik vizsgálat szerint 26 veszélyeztetett várandós nő közül nyolcban (30,8%) a magzatvíz *P. gingivalis*-szal volt fertőzött [47]. Ugyanakkor egy spanyol vizsgálat szerint annak ellenére, hogy a parodontitis prevalenciája sokkal magasabb volt a kora-

szülő anyákban, mint a normálidőben szülők körében, összességében nem volt szignifikáns különbség a subgingivalis bakteriális flóra összetételében [48].

Az első praeclampsia komplett mikrobiomvizsgálatban *Amarasekara és mtsai* (2015) 110 egészséges és praeclampsziás nő placentáit dolgozták fel. Az 55 praeclampsziás nőből hét (12,7%) esetében a PCR pozitív eredményt adott orális mikroorganizmusokra, szemben az összes egészséges nőből (kontroll) származó 55 placentáival, amely mind negatív volt [28]. Ugyanakkor ebben a vizsgálatban a hematogén szóródás tényét nem tudták igazolni, mivel egyik fentebb említett ágens sem volt kinyerhető az anya vénás véréből vagy a vizeletből a szülés vagy a császármetszés pillanatában [28].

Vemhes egereken végzett kísérletek szerint az intravénásan beadott *F. nucleatum* specifikus módon kolonizálta a foetoplacentalis szöveteket, és ott elszaporodott, ugyanakkor direkt a deciduumba adott injekció chorioamnionitist okozott. Mind a két eset végezetül magzati károsodáshoz vagy halvaszületéshez vezetett [36]. Egy másik vizsgálatban egerek mesterséges *P. gingivalis* és *C. rectus* parodontális infekciója után ezek a baktériumok a placentában megjelentek, ami végül alacsony testsúlyú koraszüléshez vezetett [49].

Ugyanakkor ma még megoldásra váró kérdés, hogy miért alakul ki bizonyos anyákban terhességi komplikáció, míg másokban a placenta bakteriális kolonizációja ellenére is komplikációmentes szülés zajlik le. Ennek értelmében ma még nagyon nehéz megmondani, hogy milyen faktorok járulnak hozzá a terhességi komplikációhoz olyankor, amikor orális baktériumok jelen vannak a foetoplacentalis szövetekben. Még az sem világos, hogy milyen a baktériumok koaggregációs és biofilmképző képessége az amnionüregben [50]. Következésképpen ezen a területen további jól kontrollált klinikai vizsgálatokra van szükség.

## Gyulladásos citokinek

Parodontitisben szignifikánsan emelkedik a tasak gyulladást okozó citokin-koncentrációja, és egyben a szisztémás gyulladást közvetítő citokinek szintje is magasabb, mint egészséges egyéneknél [51]. Több vizsgálat kimutatta, hogy koraszülő anyák körében sokkal rosszabb volt a parodontális státus, és a sulcusvályadékokban szignifikánsan magasabb volt az IL1 $\beta$  és a PGE<sub>2</sub> szintje a normálidőben szülő anyák értékeihez képest. Egy várandós nők körében a közelmúltban végzett eset-kontroll vizsgálatban kimutatták, hogy egészséges parodontiumú várandós anyákkal összehasonlítva, az IL4- és a TNF $\alpha$ -szérumszintek is szignifikánsan magasabbak voltak azokban, akiknek gingivitis vagy parodontitis volt [52]. A TNF $\alpha$ -szint azonban szignifikánsan alacsonyabb volt olyan, parodontitisben szenvedő várandós anyákban, akikben a második trimeszter kezdetén praeclampsia fejlődött ki [52].

Egy másik vizsgálat szerint a parodontitisben szenvedő várandós anyák sulcus-IL1 $\beta$ -, -IL6-, -TNF $\alpha$ - és -PGE $_2$ -értékei szignifikánsan magasabbak voltak és a szérumszintjeik is magasabbak voltak, mint a parodontális egészséges kontrollokban [51]. Ezek a vizsgálati eredmények arra mutatnak, hogy esetleg a fogágybetegség a megemelkedett szisztémás gyulladással és potenciálisan abortív faktorok (IL1 $\beta$ , IL6, TNF $\alpha$  és PGE $_2$ ) útján játszhat szerepet a praeeclampsia és a terhességi komplikációk patogenezisében [51, 52].

A gyulladást előidéző citokinek – IL1, IL6 és TNF $\alpha$  – fokozzák az endogén prosztaglandin-termelést a chorionban, és e szérumszintek és a magasabb amnionértékek összefüggésbe hozhatók voltak amnionitisszel és korai magzatburok-repedéssel [53]. Elméletileg a parodontális szövetekben keletkező magasabb PGE $_2$ -szint is hozzájárulhat a chorionban a PGE $_2$ -szint emelkedéséhez, de sokkal inkább a szisztémás keringésbe jutó baktériumok és gyulladást előidéző citokinek váltanak ki lokálisan fokozott PGE $_2$ -termelést, ami végül méhnyaktáguláshoz és uteruskontrakcióhoz vezet. Ma azonban még nincsenek megcáfolhatatlan bizonyítékok arra vonatkozóan, hogy parodontitisben szenvedőkben a tasak megemelkedett gyulladást előidéző faktorai vagy a magasabb szérumszintjeik és amnionértékek ok-okozati összefüggésbe hozhatók lennének terhességi komplikációkkal [11, 51, 52].

### C-reaktív protein

A fertőzött parodontális szövetekből felszabaduló baktériumok és gyulladást előidéző citokinek a szisztémás keringésbe jutva akut fázis-reakciót válthatnak ki a májban, ami akut fázis-fehérjék (C-reaktív protein – CRP) és fibrinogén fokozott felszabadulásához vezet [11, 53]. Parodontitisben átlagosan 1–1,5 mg/l CRP-szint-emelkedést mutatnak ki. Ennek ma már komoly szerepet tulajdonítanak a thromboemboliás kórképek patogenezisében is [54]. A mérsékelt/súlyos parodontitis és a megemelkedett szisztémás szérumszintjeik között kapcsolatot mutattak ki afroamerikai nőkben [11]. Miután a CRP a keringés útján elterjed az egész szervezetben, ez elvileg járulékos módon intrauterin gyulladást is produkálhat [11, 53].

A magasabb CRP-szintet is kapcsolatba hozták sok, fertőzés keltette intrauterin gyulladással. Terhesség során a magasabb szérumszintjeik és a magasabb amnionértékek között kapcsolatot mutattak ki a foetoplacentális szövetekben gyulladást előidéző válaszreakciót generálhat, komplementaktiváció, direkt szövetkárosodás és a lokálisan termelődő proinflammatorikus citokin-termelés stimulálása révén [55]. Keresztmetszeti vizsgálatok parodontitisben szenvedő várandós anyák megemelkedett CRP-értékeit összefüggésbe hozták koraszüléssel [51, 55, 56] vagy praeeclampsiaival [11, 52].

### Immunglobulinok

Az anyai és magzati orális patogénellenes immunválaszt illetően csak kevés vizsgálat született [23, 57]. Parodon-

titisben szenvedő várandós nők immunológiai vizsgálata szerint azokban az anyákban, akikben a tasakban lévő anaerob patogén baktériumok (*P. gingivalis*, *T. forsythia*, *Prevotella intermedia*) elleni szisztémás IgG-titer alacsony volt, szignifikánsan erősebb volt a tasakbaktériumok szóródása és a fetooszó fertőzése [5, 11].

Egy nagy amerikai terhességi követéses vizsgálatban a post partum anyák parodontális patogén antigénekkel szembeni szérumszintjeik alakulását és a fetooszó bakteriális expozícióját a köldökzsinórvér IgM-ellenanyag-titere alapján vizsgálták [23]. A koraszülöttek között 2,9-szer volt gyakoribb az orális anaerob baktériummal szembeni IgM-szeropozitivitás, mint az egészséges kontrollokban [22, 23]. A legmagasabb arányban azoknál az anyáknál fordult elő koraszülés, akikben nem fejlődött ki az obligát parodontális anaerobok elleni IgG-válasz, viszont a magzati specifikus IgM-ellenanyag-szint magas volt [22, 23]. Ezeket az eredményeket megerősítik *Ebersole és munkatársainak* (2009) vizsgálatai, amelyek a normálidőben szülő kontrollokhoz viszonyítva a koraszülő anyákban szignifikánsan alacsonyabb *P. gingivalis*-ellenes szérumszintet mutattak ki [57]. Miután az anyai IgM nem tud átjutni a placentabARRIEREN, jelenlétük másként nem magyarázható, mint hogy a baktériumok vagy antigénjeik a magzatba bejutva indukáltak IgM típusú immunválaszt [23]. Azonban több, a fentieknek ellentmondó közlemény is megjelent, amelyekben a vizsgálatok nem tudtak különbséget kimutatni a szérumszintjeikben koraszülő és normálidőben szülő anyák között [58, 59].

A fenti adatok alapján felállítható egy olyan hipotézis, amely további igazolásra szorul, miszerint a várandós anya alacsony parodontálisbaktérium-ellenes szisztémás ellenanyag-szintje elősegíti, hogy a baktériumok könnyebben jussanak a foetoplacentális szövetekbe, és okozzanak terhességi komplikációt. Ugyanakkor a megemelkedett szérumszintjeik és a magasabb amnionértékek között kapcsolatot mutattak ki az úgynevezett „hyper-inflammatory” fenotípusnak is lehet a jele, amely a várandós anyákat fokozott foetoplacentális gyulladással vagy magzatkárosodással hajlamosítja [22, 23].

Kérdés, hogy milyen prevenciós és terápiás lépések előzhetik meg a parodontális góccal kapcsolatos negatív magzati hatásait. Az intervenciós klinikai vizsgálatok arra mutatnak, hogy azokban a parodontitisben szenvedő nőkben, akiknél a terhesség előtt adekvát parodontális kezelést kezdtek el, lényegesen kisebb arányban fordult elő koraszülés, mint a nem kezelt kontrolcsoportban [60–62]. Azonban a legtöbb metaanalízis szerint a terhesség második-harmadik trimeszterében végzett nem sebészi parodontális kezelésnek nincs pozitív hatása a terhességi komplikációkra [63, 64]. Ugyanakkor a veszélyeztetett terhesek csoportján végzett nem sebészi parodontális kezelés csökkentette a koraszülés incidenciáját [65].

## Következtetés

Fontos megjegyezni, hogy a legtöbb vizsgálat, amelyben pozitív összefüggést találtak a parodontális status és az alacsony testsúlyú koraszülések között, szociálisan hátrányos helyzetben lévő populáció vizsgálatából született, olyan populációban, amelyben egyébként is magasabb a koraszülések kockázata [15, 17–20, 59, 66]. Ezzel szemben a jobb szociális helyzetben lévő csoportokon végzett vizsgálatokban lényegesen gyengébb összefüggés mutatkozott a parodontális gyulladás és a perinatalis komplikációk gyakorisága között [21, 67]. Így feltételezhető, hogy a parodontális infekció magzati hatása nagyban függ számos magatartási rizikótényezőtől, az adott populáció átlagéletkorától, általános szociális és családi helyzetétől és az egészségügyi szolgáltatás színvonalától [68–70].

A jelenlegi klinikai bizonyítékok többsége keresztmetszeti és eset-kontroll vizsgálatokból született. A tárgyalt klinikai vizsgálatok és egyes állatmodellek kibővítették mai tudásunkat a parodontális gyulladás és a terhességi komplikációk közötti kapcsolatok lehetséges biológiai mechanizmusáról. Érdekes módon a szájüregi normál commensalis és patogén baktériumok képesek a foetoplacentalis szövetek kolonizációjára, mind időben szülő, mind pedig koraszülő anyákban. A parodontium és a foetoplacentalis szövetek közötti kapcsolatnak a legvalószínűbb útja az orális baktériumok hematogén szóródása. Bár bizonyos anaerob parodontális patogén baktériumok összefüggésbe hozhatók praeclampsiaival [30, 31], koraszüléssel [20, 26, 27, 39, 51, 66], chorioamniotisszel és/vagy halvaszületéssel [36, 37], nagyon keveset tudunk ezek pontos szerepéről a terhességi komplikációk etiopatogenezisében és patomechanizmusában [11, 63]. Ahhoz, hogy jobban megértsük a komplex biológiai folyamatokat a terhesség egésze alatt, valamint a baktériumok pontos szerepét a terhességi komplikációk etiopatogenezisében, további jól tervezett randomizált longitudinális követéses vizsgálatokra van szükség. Ma úgy tűnik, hogy parodontitisben nincs egyetlen olyan mikrobiológiai vagy immunbiomarker sem, amely megjelölhetné a terhességi komplikációk veszélyét [11, 22, 23].

*Anyagi támogatás:* A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

A szerző a cikk végleges változatát elolvasta és jóváhagyta.

*Érdekeltségek:* A szerzőnek nincsenek érdekeltségei.

## Irodalom

- [1] Miller WD. The human mouth as a focus of infection. *Dent Cosmos* 1891; 33: 689–713.
- [2] Offenbacher S, Katz V, Fertik G. Periodontal infection as a risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol*. 1996; 67: 1103–1113.
- [3] Párkányi L, Vályi P, Nagy K, et al. Odontogenic foci and systemic diseases. A review. [Az odontogén góc és a szisztémás betegségek. Irodalmi áttekintés.] *Orv Hetil*. 2018; 159: 415–422. [Hungarian]
- [4] Scannapieco FA. Position paper of the American Academy of Periodontology: periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases. *J Periodontol*. 1998; 69: 841–850.
- [5] Gera I, Gorzó I. Periodontal disease as a risk factor for systemic diseases. In: Gera I. (ed.) *Periodontology*. 2nd edn. [A fogágybetegség mint az általános szervezeti betegségek rizikófaktora – Parodontális Medicina. In: Gera I. (szerk.) *Parodontológia*. 2. kiadás.] Semmelweis Kiadó, Budapest, 2009; pp. 203–215. [Hungarian]
- [6] Hajshengallis G, Lamont RJ. Beyond the red complex and into more complexity: the polymicrobial synergy and dysbiosis (PSD) model of periodontal disease etiology. *Mol Oral Microbiol*. 2012; 27: 409–419.
- [7] Könönen E, Paju S, Pussinen PJ, et al. Population based study of salivary carriage of periodontal pathogens in adults. *J Clin Microbiol*. 2007; 45: 2446–2451.
- [8] Stingu CS, Jentsch H, Eick S, et al. Microbial profile of patients with periodontitis compared with healthy subjects. *Quintessence Int*. 2012; 43: e23–e31.
- [9] Van Dyke TE, Van Winkelhoff AJ. Infection and inflammatory mechanisms. *J Clin Periodontol*. 2013; 40(Suppl 14): S1–S7.
- [10] Hajshengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15: 30–44.
- [11] Gürsoy M, Graziani F. Biological mechanisms between periodontal diseases and pregnancy complications. *Oral Health and Pregnancy: oralhealthandpregnancy.ehp.org* 2018.
- [12] Wu M, Chen SW, Su WL, et al. Sex hormones enhance gingival inflammation without effecting IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in periodontally healthy women during pregnancy. *Mediators Inflamm*. 2016; 2016: 4897890.
- [13] Collins JG, Windley HW, Arnold RR, et al. Effects of *Porphyromonas gingivalis* infection on inflammatory mediator response on pregnancy outcome in hamsters. *Infect Immun*. 1994; 62: 4356–4361.
- [14] Collins JG, Smith MA, Arnold RR, et al. Effects of *Escherichia coli* and *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide on pregnancy outcome in golden hamsters. *Infect Immun*. 1994; 62: 4652–4655.
- [15] Offenbacher S, Jared HL, O'Reilly PG, et al. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann Periodontol*. 1998; 3: 233–250.
- [16] Offenbacher S, Zambon JJ. Consensus report for periodontal disease: pathogenesis and microbial factors. *Ann Periodontol*. 1996; 1: 926–932.
- [17] Davenport ES, Williams CE, Sterne JA, et al. The East London study of maternal chronic periodontal disease and preterm low birth weight infants: study design and prevalence data. *Ann Periodontol*. 1998; 3: 213–221.
- [18] Dasanayake AP. Poor periodontal health of the pregnant woman as a risk factor for low birth weight. *Ann Periodontol*. 1998; 3: 206–212.

- [19] Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, et al. Current evidence regarding periodontal disease as a risk factor in preterm birth. *Ann Periodontol.* 2001; 6: 183–188.
- [20] Offenbacher S, Beck JD, Lief S, et al. Role of periodontitis in systemic health: spontaneous preterm birth. *J Dent Educ.* 1998; 62: 852–858.
- [21] Holbrook WP, Óskarsdóttir A, Fridjónsson T, et al. No link between low-grade periodontal disease and preterm birth: a pilot study in a healthy Caucasian population. *Acta Odont Scand.* 2004; 62: 177–179.
- [22] Madianos PN, Bobetsis YA, Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *J Clin Periodontol.* 2013; 40(Suppl 14): S170–S180.
- [23] Madianos PN, Lief S, Murtha AP, et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part II: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol.* 2001; 6: 164–174.
- [24] Offenbacher S, Lief S, Boggess KA, et al. Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Maternal infections and fetal exposure. *Ann Periodontol.* 2001; 6: 175–182.
- [25] Radnai M, Gorzó I. Periodontal diseases as a potential risk factor for preterm birth and low birth weight (literature review). [A fogágybetegség mint a koraszülés és a kis súlyú újszülött születésének lehetséges rizikófaktora (irodalmi áttekintés).] *Fogorv Szle.* 2002; 95: 241–244. [Hungarian]
- [26] Radnai M, Gorzó I, Nagy E, et al. A possible association between preterm birth and early periodontitis. A pilot study. *J Clin Periodontol.* 2004; 31: 736–741.
- [27] Radnai M, Gorzó I, Urbán E, et al. Possible association between mother's periodontal status and preterm delivery. *J Clin Periodontol.* 2006; 33: 791–796.
- [28] 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.
- [29] Barak S, Oettinger-Barak O, Machtei EE, et al. Evidence of periopathogenic microorganisms in placentas of women with preeclampsia. *J Periodontol.* 2007; 78: 670–676.
- [30] Contreras A, Herrera JA, Soto JE, et al. Periodontitis is associated with preeclampsia in pregnant women. *J Periodontol.* 2006; 77: 182–188.
- [31] Hirano E, Sugita N, Kikuchi A, et al. The association of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* with preeclampsia in a subset of Japanese pregnant women. *J Clin Periodontol.* 2012; 39: 229–238.
- [32] Sanz M, Kornman K. Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol.* 2013; 40(Suppl 4): S164–S169.
- [33] Gauthier S, Tétu A, Himaya E, et al. The origin of *Fusobacterium nucleatum* involved in intra-amniotic infection and preterm birth. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011; 24: 1329–1332.
- [34] Han YW, Shen T, Chung P, et al. Uncultivated bacteria as etiologic agents of intra-amniotic inflammation leading to preterm birth. *J Clin Microbiol.* 2009; 47: 38–47.
- [35] Urbán E, Radnai M, Novák T, et al. Distribution of anaerobic bacteria among pregnant periodontitis patients who experience preterm delivery. *Anaerobe* 2006; 12: 52–57.
- [36] Han YW, Redline RW, Li M, et al. *Fusobacterium nucleatum* induces premature and term stillbirths in pregnant mice: implication of oral bacteria in preterm birth. *Infect Immun.* 2004; 72: 2272–2279.
- [37] Han YW, Fardini Y, Chen C, et al. Term stillbirth caused by oral *Fusobacterium nucleatum*. *Obstet Gynecol.* 2010; 115: 442–445.
- [38] Taylor BD, Ness RB, Klebanoff MA, et al. First and second trimester immune biomarkers in preeclamptic and normotensive women. *Pregnancy Hypertens.* 2016; 6: 388–393.
- [39] Eschenbach DA, Gravett MG, Chen KCS, et al. Bacterial vaginosis during pregnancy. An association with prematurity and postpartum complications. *Scand J Urol Nephrol.* 1985; 19(Suppl 86): 213–222.
- [40] Hay PE, Lamont RF, Taylor-Robinson D, et al. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage. *Br Med J.* 1994; 308: 295–298.
- [41] Aagaard K, Ma J, Antony KM, et al. The placenta harbors a unique microbiome. *Sci Transl Med.* 2014; 6: 237ra65.
- [42] Stout MJ, Conlon B, Landeau M, et al. 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.
- [43] Blanc V, O'Valle F, Pozo E, et al. Oral bacteria in placental tissues: increased molecular detection in pregnant periodontitis patients. *Oral Dis.* 2015; 21: 905–912.
- [44] Chaparro A, Blanlot C, Ramírez V, et al. *Porphyromonas gingivalis*, *Treponema denticola* and toll-like receptor 2 are associated with hypertensive disorders in placental tissue: a case-control study. *J Periodontol Res.* 2013; 48: 802–809.
- [45] Santa Cruz I, Herrera D, Martin C, et al. Association between periodontal status and pre-term and/or low-birth weight in Spain: clinical and microbiological parameters. *J Periodontol Res.* 2013; 48: 443–451.
- [46] Skuldbøl T, Johansen KH, Dahlén G, et al. Is pre-term labour associated with periodontitis in a Danish maternity ward? *J Clin Periodontol.* 2006; 33: 177–183.
- [47] León R, Silva N, Ovalle A, et al. Detection of *Porphyromonas gingivalis* in the amniotic fluid in pregnant women with a diagnosis of threatened premature labor. *J Periodontol.* 2007; 78: 1249–1255.
- [48] Mesa F, Pozo E, Blanc V, et al. Are periodontal bacterial profiles and placental inflammatory infiltrate in pregnancy related to birth outcomes? *J Periodontol.* 2013; 84: 1327–1336.
- [49] Ao M, Miyauchi M, Furusho H, et al. Dental infection of *Porphyromonas gingivalis* induces preterm birth in mice. *PLoS ONE* 2015; 10: e0137249.
- [50] Romero R, Schaudinn C, Kusanovic JP, et al. Detection of a microbial biofilm in intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198: 135.e1–135.e5.
- [51] Perunovic ND, Rakic MM, Nikolic LI, et al. The association between periodontal inflammation and labor triggers (elevated cytokine levels) in preterm birth: a cross-sectional study. *J Periodontol.* 2016; 87: 248–256.
- [52] Kumar A, Begum N, Prasad S, et al. Role of cytokines in development of pre-eclampsia associated with periodontal disease – cohort study. *J Clin Periodontol.* 2014; 41: 357–365.
- [53] Park CW, Yoon BH, Park JS, et al. An elevated maternal serum C-reactive protein in the context of intra-amniotic inflammation is an indicator that the development of amnionitis, an intense fetal and AF inflammatory response are likely in patients with preterm labor: clinical implications. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26: 847–853.
- [54] Paraskevas S, Huizinga JD, Loos BG. A systematic review and meta-analyses on C-reactive protein in relation to periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2008; 35: 277–290.
- [55] Sharma A, Ramesh A, Thomas B. Evaluation of plasma C-reactive protein levels in pregnant women with and without periodontal disease: a comparative study. *J Indian Soc Periodontol.* 2009; 13: 145–149.
- [56] Pitiphat W, Gillman MW, Josphipura KJ, et al. Plasma C-reactive protein in early pregnancy and preterm delivery. *Am J Epidemiol.* 2005; 162: 1108–1113.
- [57] Ebersole JL, Novak MJ, Michalowicz BS, et al. Systemic immune responses in pregnancy and periodontitis: relationship to pregnancy outcomes in the Obstetrics and Periodontal Therapy (OPT) study. *J Periodontol.* 2009; 80: 953–960.



- [58] Dasanayake AP, Boyd D, Madianos PN, et al. The association between *Porphyromonas gingivalis*-specific maternal serum IgG and low birth weight. *J Periodontol.* 2001; 72: 491–497.
- [59] Jarjoura K, Devine PC, Perez-Delboy A, et al. Markers of periodontal infection and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2005; 192: 513–519.
- [60] López NJ, Da Silva I, Ipinza J, et al. Periodontal therapy reduces the rate of preterm low birth weight in women with pregnancy-associated gingivitis. *J Periodontol.* 2005; 76(Suppl): 2144–2153.
- [61] López NJ, Smith P, Gutierrez J. Periodontal therapy reduces the risk of preterm low birth weight. *J Dent Res.* 2001; 80(1 Suppl): 188 (Abstr. 1223).
- [62] López NJ, Smith PC, Gutierrez J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. *J Periodontol.* 2002; 73: 911–924.
- [63] Michalowicz BS, Gustafsson A, Thumbigere-Math V, et al. The effects of periodontal treatment on pregnancy outcomes. *J Clin Periodontol.* 2013; 40(Suppl 14): S195–S208.
- [64] Offenbacher S, Beck JD, Jared HL, et al. Effects of periodontal therapy on rate of preterm delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol.* 2009; 114: 551–559.
- [65] Radnai M, Pál A, Novák T, et al. Benefits of periodontal therapy when preterm birth threatens. *J Dent Res.* 2009; 88: 280–284.
- [66] López NJ, Smith PC, Gutierrez J. Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease. *J Dent Res.* 2002; 81: 58–63.
- [67] Meurman JH, Furuholm J, Kaaja R, et al. Oral health in women with pregnancy and delivery complications. *Clin Oral Investig.* 2006; 10: 96–101.
- [68] Szele ASz, Nagy BE. The connection between maltreatment and preterm birth – in the light of psychomotor development at 2 years old. [A bántalmazás és a koraszülés összefüggései a kétéves kori pszichomotoros fejlődés tükrében.] *Orv Hetil.* 2017; 158: 976–983. [Hungarian]
- [69] Szita B, Baji I, Rigó J Jr. Psychosocial aspects of preeclampsia. [A praeeclampsia pszichoszociális vonatkozásai.] *Orv Hetil.* 2015; 156: 2028–2034. [Hungarian]
- [70] Vanya M, Sili K, Devosa I, et al. Risk of maternal and fetal disease among women older than 40 years. [Magzati és anyai betegségek kockázata 40 évesnél idősebb édesanyák esetében.] *Orv Hetil.* 2015; 156: 1987–1990. [Hungarian]

(Gera István dr.,  
Budapest, Szentkirályi u. 47., 1088  
e-mail: gera.istvan@dent.semmelweis-univ.hu)

„Cum dabitur sonipes gratis, non inspice dentes!”  
(Ajándék lónak ne nézd a fogát!)



Szíves figyelmükbe ajánljuk a Magyar Személyre Szabott Medicina Társaság  
idén kilencedik alkalommal megrendezésre kerülő konferenciáját.  
Kongresszusunk előadásai a személyre szabott orvoslás kitörési lehetőségeire fókuszálnak.

Helyszín: Velence Resort and Spa  
Időpont: 2018. augusztus 31. – szeptember 1.  
További részletek: [www.msmt.hu](http://www.msmt.hu)