

УНИВЕРЗИТЕТ “СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ”  
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ  
СКОПЈЕ



**Влијание на нарушената орална флора и пародонталната  
болест кај мајката, врз некои акушерски исходи**

Докторска дисертација

Д-р Ирена Андонова

Ментор

Проф. Д-р Чедомир Димитровски

**СКОПЈЕ, 2018**

*На моите родители,  
за сета љубов и разбирање  
што безрезервно ми ги подарија*

*На Мила,  
мојата радост,  
за сите нејзини насмевки  
и прегратки*

## **Благодарност:**

- до мојот ментор, проф. д-р Чедомир Димитровски, кој стрпливо ме водеше низ овој процес последниве години, за неговата помош, критика и охрабрување.
- до проф. д-р Васил Илиев, за идејата, советите и несебичното вложување, кои на мене ми беа од огромна поддршка овие години. Без него оваа студија немаше да биде реализирана.
- до проф. д-р Гордана Адамова, за професионалната поддршка, знаењето кое ми го пренесува уште од првите денови на мојата специјализација.
- до проф. д-р Милена Петровска и проф. д-р Милка Здравковска, за несебична стручна поддршка при изработка на оваа дисертација.
- до д-р Никица Живковиќ и д-р Едита Сушиќ кои со својта ефикасност и стручност ми помогнаа во реализација на студијата.
- до фирмата А&Б од Загреб, за помошта при набавка на материјали потребни за студијата
- до проф д-р Никола Оровчанец, за помошта при статистичка обработка на податоците
- до сите кои ми ја покажаа насоката на ова патување и не ми дозволија да скринам од него

## СОДРЖИНА

КРАТЕНКИ.....	5
ИЗВАДОК.....	7
ABSTRACT.....	10
1 ВОВЕД .....	13
1.1 Влијание на оралната микрофлора.....	14
1.1.1 Биофилмови.....	15
1.2 Нормална флора на човечкиот организам.....	17
1.2.1 Анаеробни бактерии.....	17
1.2.2 Бактериска флора на здрава усната шуплина.....	19
1.2.3 Бактериска флора на усната шуплина кај пародонтални заболувања.....	21
1.2.4 Флора на женски генитален тракт.....	22
1.3 Пародонтална болест.....	23
1.3.1 Фактори на ризик.....	24
1.3.2 Етиопатогенеза на ПБ.....	25
1.3.3 Клиничка слика на ПБ.....	29
1.4 Пародонтална болест и системски болести.....	30
1.5 Акушерски исходи.....	37
1.5.1 Инциденца, морталитет и морбидитет.....	38
1.5.2 Ризични фактори за предвремено породување.....	38
1.5.3 Патогенеза на спонтано предвремено породување.....	41
1.6 ИУЗР.....	47
1.6.1 Епидемиологија и етиологија на ИУЗР.....	48
1.6.2 Морбидитет и морталитет.....	50
1.6.3 Дијагноза, менаџирање и ризик од рекурентност на бременост со ИУЗР.....	52
1.7 Пародонтална болест и негативни исходи на бременоста.....	53
2 МОТИВ.....	58
3 ЦЕЛИ.....	59
4 МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ.....	60
5 РЕЗУЛТАТИ.....	65
6 ДИСКУСИЈА.....	123
7 ЗАКЛУЧОЦИ.....	142
8 ЛИТЕРАТУРА.....	144

## КРАТЕНКИ

АЦ - абдоминална циркумференца

АГП - адвансирани гликолизирани продукти

АКТХ - адренкортикотропен хормон

АО - азотен оксид

БПД - бипариетален дијаметар

БВ - бактериска вагиноза

ВЕГФ рецептор - васкуларен ендотелијален фактор на раст рецептор

ГС - гестациска старост

ГЦТ - гингивална цервикуларна течност

Г-СФ - гранулоцитен-стимулирачки фактор

ДХЕА-с - дехидроепиандростерон сулфат

ДМ - дијабетес мелитус

ДНК - дезоксирибонуклеинска киселина

ДПЦ - длабочина на парадонтален џеп

ЕЦМ - екстрацелуларниот матрикс

ЗПП - заканувачко предвремено породување

ИУЗР - интраутерин застој во раст

ИЛ- интерлеукин

ИФН - интерферон

КВБ - кардиоваскуларни заболувања

КОХ - кортикотропин-ослободувачки хормон

ЛПС – липополисахариди

ЛТ - лимфотоксин

ММП - матрикс металопротеинази

ОПГ - остеопротегерин

ПБ - пародонтална болест

ПДЛ - пародонтален лигамент  
ПМНл - полиморфонуклеарни леукоцити  
ПРПо - предвремена руптура на плодови обвивки  
ПП - предвременно породување  
ПГЕ2 - простагландин Е2  
РА- ревматоиден артрит  
РАНКЛ - од англ. *Receptor Activator of Nuclear Factor κB Ligand*  
РНК - рибонуклеинска киселина  
С/т пародонтит – средно / тежок пародонтит  
СГА - мали за гестациската возраст  
ТИМП - ткивни инхибитори на металопротеинази  
TLR – од англ. *Toll like receptor*  
ТНФ-алфа - тумор некроза фактор-алфа  
TGF-beta - од англ. *Transforming growth factor beta*  
уПА - урокиназниот активатор на плазминогенот  
ФЛ - должина на фемур  
ХХНо - хипоталамо-хипофизна-надбубрежна оска  
ХББ - хронична бубрежна болест  
ХОББ - хронична обструктивна белодробна болест  
ХбА1Ц – хемоглобин А1Це  
ЦРП - це реактивен протеин  
CAL - *clinical attachment loss*  
СОХ-2 - *cyclo-oxygenase-2*  
EFW - проценетата фетална тежина  
WHO – светска здравствена организација

## ИЗВАДОК

*Андонова И.*

Влијание на нарушената орална флора и пародонталната болест кај мајката, врз некои акушерски исходи  
Докторска дисертација, Медицински факултет; Скопје 2018

**Вовед:** Мајчината пародонтална инфекција се обвинува за повеќе негативни перинатолошки исходи како, предвременно породување, фетален застој во раст, прееклампсија и мртвороденост. За појава на пародонталната болест се обвинуваат грам негативните орални бактерии, чиј број се зголемува при нарушување на оралната хомеостаза. Овие болести предизвикани од нарушување на ендогената орална флора, се по етиопатогенеза многу слични со бактериската вагиноза, која се јавува при промена на вагиналната бактериска рамнотежа, во корист на анаеробните бактерии, и која во студии се поврзува со предвременото породување. Предвременото породување и ниската родилна тежина се главна причина за перинатален морталитет и морбидитет, што претставува значаен медицински и економски товар врз општеството. Растечките докази дека инфекција од одалечени места од фето-плацентарната единица може да има улога во лош акушерски исход доведе до зголемување на свеста за потенцијалната улога на хроничните бактериски инфекции во телото. Патогените кои предизвикуваат пародонтална болест се осомничени дека може да се транслоцираат хематогено во амнионската празнина, или да делуваат индиректно преку системска дисеминација на инфламаторните медијатори и простагландини, доведувајќи до негативен исход на бременоста.

**Цел:** Целта на оваа студија е да утврди дали присуството на хронична пародонтална болест (ПБ) кај мајката влијае на појава на лош исход на бременоста како што се предвременото породување (ПП) и интраутериниот застој во раст (ИУЗР). Друга цел на студијата е да утврди дали и кои специфични пародонтопатогени анаеробни бактерии го зголемуваат ризикот за појава на несакани акушерски исходи.

**Материјал и методи:** Студија случаи - контрола, спроведена на одделот за гинекологија и акушерство, Општа болница Шибеник. Вкупно 110 жени, на возраст од 18-40 години беа вклучени во студијата. Контролна група: 50 пациентки со нормална бременост, анализирани до 48 часа по терминско породување, кои родиле бебе со тежина над 2500 гр. Групи случаи: I- 40 брени жени од 28 до 36+6 г.н. кои се хоспитализирани со знаци на заканувачко предвременно породување (ЗПП). II – 20 брени жени започнувајќи од 28 г.н. кои се со ултразвучно поставена дијагноза за фетален застој во раст хоспитализирани на одделот.

Стоматолошки пародонтален преглед, субгингивален микробиолошки рарег-ројнт брис, вагинални брисеви кај пациентките од групите случаи се земаше до 24 часа од нивна хоспитализација, како и лабораториски анализи, крвна слика и це реактивен протеин (ЦРП). Акушерски преглед и акушерски ултразвучен преглед како и анализа на антенаталните податоци од мајчините книшки се правеше при хоспитализацијата. Кај пациентките од контролната група, стоматолошки преглед со субгингивален брис, крвна слика и ЦРП се

земаше до 48 часа по породување, а вагиналните брисеви се анализираа од антенаталните контроли запишани во мајчините книшки. ЦРП од новороденче се земаше до 24 часа по раѓање. Се анализираа и останатите веќе докажани ризик фактори за ПП и ИУГР добиени од болничката историја и прашалник подготвен за студијата.

Податоците се анализирани со СПСС компјутерски програм (верзија 17). Во анализата на сериите со атрибутивни белези одредувани се проценти на структура (%), а разликите помеѓу трите групи се тестирани со примена на Pearson Chi-square тест, Fisher Exact тест / Monte Carlo Sig.(2-sided), (p). Кај сериите со нумерички белези изработена е Descriptive Statistics, дистрибуцијата на податоците тестирана е со: Kolmogorov-Smirnov test; Lilliefors test; Shapiro-Wilks test (p), а разликите помеѓу трите групи на трудници на одредени параметри тестирани се со Kruskal-Wallis Anova (H/p); При процена на предиктивните вредности на одредени параметри за заканувачко предвременно породување & фетален застој во раст & предвременно породување & родилна тежина на дете < 2500 грама применета е Logistic regression analysis (Wald, Exp(B), 95,0% CI for Exp(B), p). Сигнификантноста е одредувана за  $p < 0,05$ .

**Резултати:** Пациентките во групите беа релативно хомогени врз основа на социјалните и демографските податоци и без статистички сигнификантна разлика помеѓу групите во однос на возраста. Кај 41,8% од пациентките беше дијагностициран пародонтит, при што постои значајна разлика помеѓу групите во однос на постоење на средно/тешката форма на ПБ  $p < 0,01$  ( $p = 0,002$ ). Пациентките во групите случаи имаа значително полош пародонтален статус од контролите, жените во контролната група за  $p < 0,001$  имаа помала длабочина на пародонтален џеб во однос на групите случаи. Зголемувањето на длабочината на пародонталниот џеб за единечна вредност (1мм.) ја зголемува веројатноста за појава на заканувачко предвременно породување за OR 1,96 (95,0% CI: 1,19-3,24/  $p < 0,01$ ). Најголемо влијание за појава на ПП имаше средно/тешкиот пародонтит OR 8,86 (95,0% CI: 2,25-43,63)  $p < 0,01$ . Бремените жени кои имаа средно/тежок пародонтит за 4,38 пати имаат поголема веројатност за раѓање на дете со родилна тежина < 2500 грама во однос на здравите жени, OR 4,38 (95,0% CI: 1,03-18,63/  $p < 0,05$ ). Добивме и значајна разлика помеѓу трите групите  $p < 0,01$  ( $p = 0,001$ ) во однос на изолираните орални анаеробни бактерии и групите на оралните бактериски комплекси ( групирани по Сокрански и сор). Бремените жени кои имаат позитивен наод за *Porphyromonas gingivalis* за 6,65 пати имаат поголема веројатност за предвременно породување во однос на трудниците со негативни орални брисеви (95,0% CI: 1,38-32,11 /  $p < 0,05$ ), за 2,79 пати имаат поголема веројатност за плод со ИУГР (95,0% CI: 1,10-7,91/  $p < 0,05$ ) и за 5,87 пати поголема веројатност за раѓање на дете со родилна тежина < 2500 грама (95,0% CI: 1,28-26,90/  $p < 0,05$ ). Бремените жени кои имаа наод за изолирана орална бактерија која спаѓа во црвениот бактериски комплекс за 9 пати, а во портокаловиот бактериски комплекс за 6 пати, имаат поголема веројатност за појава на заканувачко предвременно породување во однос на трудниците со негативни бактериски комплекси  $p < 0,01$  за црвен и  $p < 0,05$  за портокалов бактериски комплекс. Од групите случаи жените кои имаат наод за бактерија од групата на црвениот бактериски комплекс имаат за



OR 10,50 (95,0%CI:2,69-81,33/p<0,01) поголема веројатност за раѓање на дете со родилна тежина < 2500 грама во однос на жените со негативни наод за присутна орална анаеробна бактерија.

**Заклучоци:** Во нашата студија влијанието на пародонталната болест врз сите испитувани перинатолошки исходи се покажа значајно. Најголема предиктивна вредност за несакан исход имаше средно / тешката форма на пародонтална болест, и бактериите од групата на црвениот орален комплекс, посебно *Porphyromonas gingivalis*. Од пародонтолошките иследувања за присуство или отсуство на пародонталната болест како најзначајно иследување во однос на предикација на компликациите во бременост се покажа длабочината на пародонталниот џеб. Пародонталната болест во нашата студија претставува силен, независен фактор на ризик за предвремено породување. Како резултат на тоа нејзината превенција и терапија треба да биде дел од пренатална нега. Во иднина ќе можеме да ги идентификуваме жените со ризик за развој на компликации во бременоста предизвикани од патогената пародонталната флора, и да преземеме превентивни мерки за секој поединечен случај. Само кога имаме јасно познавање на причините, можеме да развиеме терапевтски и превентивни мерки за да ги идентификуваме жените изложени на ризик и да го подобриме исходот на бременоста. Редукција на овие несакани (лоши) исходи на бременоста во голема мерка ќе го подобри квалитетот на перинаталната заштита.

**Клучни зборови** – предвремно породување, пародонтална болест, пародонтопатогени бактерии

## ABSTRACT

*Andonova I.*

Association of maternal periodontal disease and diversity in oral flora with adverse obstetric outcomes,  
Doctoral Dissertation, Medical faculty, Skopje 2018,

**Introduction:** Maternal periodontal infection is accused for adverse obstetric outcomes such as preterm birth, fetal growth retardation, pre-eclampsia and stillbirths. Periodontal diseases caused by imbalance of endogenous oral flora are very similar with pathogenesis of bacterial vaginosis, which occurs when the vaginal bacterial balance changes from healthy vaginal microbiom to a vagina dominated by mostly anaerobic bacteria. Preterm delivery and low birth weight are the main cause of perinatal mortality and morbidity in the world, which represents a significant medical and economic burden on society. There is growing evidence that the infection from distant sites of the fetoplacental unit may play a role in adverse obstetric outcome has led to an increase awareness of the potential role of chronic bacterial infections in the body. Bacteria causing periodontal disease are suspected of being able to spread hematogenously into the amniotic cavity, or acting indirectly through systemic dissemination of inflammatory mediators and prostaglandins, and lead to a negative outcome of pregnancy.

**The purpose** of this study is to determine whether the presence of periodontal disease in the mother affects the onset of a poor outcome of pregnancy, such as preterm delivery and intrauterine growth retardation. Another aim of the study is to determine whether the presence of specific periodontopathogenic anaerobic bacteria increases the risk of adverse obstetric outcomes.

**Material and Methods:** Case-control study, conducted at the Department of Gynecology and Obstetrics, General Hospital Sibenik. A total of 110 women aged 18-40 years were included in the study. Control group: 50 patients with normal pregnancy, analyzed up to 48 hours after term birth, who gave birth to a baby weighing more than 2500 g. Group cases: I- 40 pregnant women from 28 to 36 + 6 g.w. who have been hospitalized with signs of preterm labor. II - 20 pregnant women 28 g.w. or more, who have an ultrasound diagnosis of fetal growth retardation hospitalized on the department. Periodontal assessment, sub-gingival microbiological paper-point swab, vaginal swabs in patients from the groups of cases were taken up to 24 hours from their hospitalization, as well as laboratory analyzes, blood tests and CRP. Obstetric examination and obstetric ultrasound as well as analysis of antenatal data from the mother's records were done during hospitalization. In control group patients, a periodontal assessment with sub-gingival swab, blood test, and CRP is taken up to 48 hours after delivery, and the vaginal swabs are analyzed from the antenatal controls recorded in the maternity history. A newborn baby's blood was taken up to 24 hours after birth. We also analyzed other already proven risk factors for preterm birth and fetal growth retardation from mother's records and a questionnaire prepared for the study.

The data are analyzed with the SPSS computer program (version 17). In the analysis of the series with attribute data, percentages of the structure (%) were determined, and the differences between the three groups were tested using the Pearson Chi-square test, the Fisher Exact test / Monte Carlo Sig. (2-sided), (p),. In the series with numerical data, Descriptive Statistics was developed, the

distribution of data was tested with: Kolmogorov-Smirnov test; Lilliefors test; Shapiro-Wilks test (p), and the differences between the three pregnant groups of certain parameters were tested with Kruskal-Wallis Anova (H / p); In assessing the predictive values of certain parameters for preterm delivery & babies small for gestational age & birth weight of a child <2500 grams, Logistic regression analysis (Wald, Exp (B), 95.0% CI for Exp (B), p). The significance is determined by  $p < 0.05$ .

**Results:** The patients in the groups were relatively homogeneous on the basis of social and demographic data and without a statistically significant difference between groups in terms of age. In 41.8% of patients, periodontitis was diagnosed, with a significant difference between the groups in the occurrence of the severe form of periodontal disease  $p < 0.01$  ( $p = 0.002$ ). Patients in the case groups had significantly worse periodontal status, and women in the control group for  $p < 0.001$  had significantly less depth of periodontal pocket than in the case groups. The increase in the depth of the periodontal pocket for a single unit (1 mm) increases the likelihood of preterm delivery for OR 1.96 (95.0% CI: 1.19-3.24 /  $p < 0.01$ ). The greatest influence on the occurrence of preterm birth was with the severe form of periodontal disease OR 8.86 (95.0% CI: 2.25-43.63)  $p < 0.01$ . Pregnant women with a severe periodontitis are 4.38 times more likely to give birth to a child with a birth weight <2500 grams relative to healthy women, OR 4.38 (95.0% CI: 1.03-18.63 /  $p < 0.05$ ). We also found a significant difference in the isolated oral anaerobic bacteria and the oral bacterial complexes between the three groups  $p < 0.01$  ( $p = 0.001$ ). Pregnant women who have a positive finding of *Porphyromonas gingivalis* for 6.65 times are more likely to have preterm labor compare with pregnant women with negative oral swabs (95.0% CI: 1.38-32.11 /  $p < 0.05$ ), for 2,79 times more likely to have fetus with growth restriction (95.0% CI: 1.10-7.91 /  $p < 0.05$ ) and 5.87 times more likely to give birth to a child with birth weight <2500 grams (95.0% CI: 1.28-26.90 /  $p < 0.05$ ). Pregnant women who have a finding of isolated oral bacteria that belongs to the red bacterial complex for 9 times, and in the orange bacterial complex for 6 times, are more likely to have an preterm delivery compared to pregnant women with negative bacterial complexes, with significance  $p < 0.01$  for red and  $p < 0.05$  for orange bacterial complex. Also, women who have a bacterial finding in the red bacterial complex group have OR 10.50 (95.0% CI: 2.69-81.33 /  $p < 0.01$ ) greater probability of birth of a child with a birth weight <2500 grams in relation to women with negative findings for the oral anaerobic bacteria.

**Conclusions:** In our study, the impact of periodontal disease on all investigated perinatal outcomes proved to be significant. The highest predictive value for adverse pregnancy outcome was the severe form of periodontal disease, and bacteria from the group of the red oral complex, especially *Porphyromonas gingivalis*. From the periodontal investigations about the presence or absence of periodontal disease, the most significant predictor for complications in pregnancy was periodontal pocket depth. The periodontal disease in our study is a strong, independent risk factor for preterm delivery. As a result, its prevention and therapy should be part of the prenatal care. Our hope is that in the future we will be able to identify women at risk of developing complications in pregnancy caused by the pathogenic periodontal bacteria in order to take preventive measures for each individual case. Only when we have a clear understanding of the causes, we can develop

therapeutic and preventive measures to identify women at risk and improve the outcome of pregnancy and of course the quality of people's lives.

**Keywords:** Periodontal disease, oral bacteria, preterm delivery

# 1.ВОВЕД

## "Look to the mouth, diseases enter here" – Gorge Herbert (1593-1632)

Микрофлората во човечкиот организам, условите во кои таа станува патогена, болестите кои ги предизвикува, хомеостазата, дисбиозата, како и имуниот одговор на организмот домакин се сè почесто предмет на истражување во медицината.

Микроорганизмите ја населуваат секоја, па и најмала пора во нашиот организам, на кожата, на површината на окото, во секоја празнина, односно насекаде на и во нашиот организам, постојат милиони и милиони бактерии. За секоја една клетка од човечкиот организам имаме по уште 10 бактериски клетки, па можеме да кажеме дека 90% од нашиот организам го сочинуваат бактериите. Од ова би произлегло дека секој од нас е повеќе екосистем од индивидуа. Без нив не би можеле да ја вариме храната, да се бориме против инфекциите или не би можеле воопшто да постоиме. Тие ни плаќаат кирија за нивното потстанарско живеење, преку многу витални и за нас значајни биолошки сервиси со кои обезбедуваат да нивниот дом, остане жив. Во последно време почнавме да сфаќаме колку ни се неопходни за да не одржат во живот, во какви форми егзистираат и какви интерреакции и процеси продуцираат во нашиот организам. И покрај тоа што одамна знаеме дека сме дом на бенефитни микроорганизми, до скоро незнаевме ништо повеќе за тоа колку различни видови бактерии не викаат нас дом и како варираа микрофлората помеѓу различни особи или кај една иста особа, но во различни услови.

Препознавајќи ја важноста на микроорганизмите за нашето постоење, нашето здравје и болест, во САД во прогрес е мултицентрична студија која користи молекуларни методи за да го дефинира микробиомот на 15 различни анатомски локации кај човекот, односно целта е каталогизирање на микрофлората на цревата, устата, носот, кожата, уринарниот и гениталниот тракт (1). Досега се откриени во просек 8 милиони бактериски гени на еден човечки организам што е многу повеќе од 22000те гени во човечката ДНК. Околу 10 000 бактериски видови го нарекуваат човечкото тело дом и секоја индивидуа носи по 1000 различни видови на бактерии. Околу 2 кг од нашата тежина ја прават бактериите.

Во Европа се работи интензивно на истата тематика, проектот се вика -The metagenomics of the human intestinal tract (Meta HIT). Микробиолозите кои учествуваат во проектот тврдат дека врз основа на микрофлората на фецесот можат да дознаат неколку работи за индивидуата – колку е стара, на кој тип на микрофлора припаѓа и дали е дебела или слаба. Врз основа на досега направените анализи цревната микрофлора се дели на 3 типа. Кај секоја индивидуа кој тип на флора го има е лесно да се докаже преку анализа на

фецес, но зошто баш тој тип на микрофлора, сеуште е непознаница. Одредените типови на микрофлора ги поврзуваат со дебелење и со склоност кон одредени заболувања.

Целта на сите овие студии е да се унапреди здравјето, појаснат причините за појава на болестите и рационализира употребата на антибиотици и пробиотици. Секако ова се почетоци на ново поглавје во развојот на медицината и сеуште е рано да се извадат сите заклучоци. До денес од студиите за човечкиот микробиом произлезе следново: антибиотиците покажаа редукција на серолошките маркери при кардиоваскуларните заболувања (КВБ) (2), и единствена практична примена е со фекална трансплантација при колит со *Clostridium Difficile* (3).

Доминантни бактерии во човечкиот микробиом се облигаторни анаероби, но нивната улога во здравјето и болестите наложува поразличен пристап од досегашниот кој се темели на постулатите за инфекција од Кох. Од денешен аспект изгледа дека бактериите помеѓу себе комуницираат на начин досега несфатен и неразбран, и во медицината денес се смета дека влијаат и на многу други, посебно хронични состојби во човечкиот организам а не само инфективните заболувања, како што се КВБ, дијабетес мелитус (ДМ), психички заболувања (4), астма, обезност, метаболен синдром, ревматоиден артрит (РА) и др.

## 1.1 Влијание на оралната микрофлора

Најголем број на различни бактериски видови се изолирани од нашата уста, а секој од нас како индивидуа има околу 100 различни бактериски видови на различни површини во устата. Дисбиозата на оралната микрофлора со преминација на анаеробните бактериски видови, доведува до појава и развој на пародонтални болести (ПБ), кои пак во последнава декада се обвинети за негативно влијание врз системското здравје, со развој на хронични заболувања. Последниве години направени се поголем број на истражувања, каде е докажана врска помеѓу од една страна нарушената орална флора и ПБ и од друга страна заболувања како КВБ, ДМ, РА, болести на панкреас, респираторни болести...(5-7).

Денес проблемот на нарушена орална хомеостаза, се истражува и во перинатологијата, препишувајќи и влијание врз некои лоши исходи на бременоста. Од првата студија на Офенбахер, за влијанието на пародонталниот статус кај трудниците врз појава на предвремено породување (ПП), раѓање на бебиња со ниска гестациска тежина, интраутерин застој во раст (ИУЗР) и прееклампсија, полето на истражување на оваа проблематика во медицината е отворено и понатаму е проширено за иследување со, покрај клиничка дијагноза на ПБ, воведување на микробиолошка идентификација на причинителите, имунолошки и серолошки анализи, молекуларна медицина, патохистолошка верификација на имуниот процес, експериментални истражувања со лабораториски животни и др.(8,9).

### 1.1.1 Биофилмови

Новите достигнувања во микроскопската и молекуларната технологија, овозможуваат проучување на бактериските заедници *in situ*. Со директно набљудување на разновидните природни живеалишта на микроорганизите, утврдено е дека поголемиот број на микроорганизми живеат прикрупени на подлогите во рамките на екосистем на биофилмови, а не како слободни, независни организми. Преку овој модел на нивно здружување, извршуваат прилично сложени функции. Продуцираат околу био-заедницата заштитна обвивка или матрикс, користејќи ги мртвите клетки за таа намена (10). Можат да се изградени од популации кои се развиле од еден бактериски вид или пак да бидат заедница на неколку различни видови. Но, без оглед дали биофилмот е составен од еден или повеќе бактериски видови, тој се развива и егзистира по образец на повеќеклеточно постоење и однесување. Биофилмот, со бактериите во него, делува како еден организам, односно истражувачите покажаа дека биофилмовите не се прости бактериски наслаги на различни површини, туку тие се биолошки системи со високо организациско ниво, каде бактериите градат координирани и функционални заедници (11,12). Извонредниот напредок во филогенетската анализа на РНК, отвори можност за детално изучување на биофилмовите .

Бројни услови, како што се својствата за припојување на органската подлогата, достапноста на хранливи материи и кислород, хидродинамиката и др., влијаат врз полиморфната структурата на биофилмот. Интерстицијалните канали или засеци се составен дел од структурата на биофилмот. Овие каналчињата претставуваат линија на живот на овие системи, обезбедуваат проток на хранливи материи, како и размена на метаболни продукти (13). Исто така бактериите во биофилмот комуницираат помеѓу себе, го чувствуваат нивото на кислород во нивната околина, и врз основа на тоа некои го зголемуваат или го стопираат метаболизмот. Во биофилмот, хоризонталниот генски трансфер по пат на конјугација е најверојатен пат по кој бактериите вршат трансфер на гени помеѓу популациите и кој е важен за еволуцијата и генетската разновидност на микробните заедници (14).

Биофилмовите преживуваат во нашето тело долго време и нивната дисеминација игра клучна улога во ширењето на болестите. Во биофилмовите бактериите се кријат од нашиот имун систем. Исто така развојот на антибиотската резистентност на бактериите преку трансфер на РНК информација од една бактерија на друга исто така се случува во биофилмот. Бактериите кои се наоѓаат во биофилмот не предизвикуваат болест, тука тие се сигурни и далеку од имуниот систем, но кога ќе дојде до нарушување на хомеостазата, бактериите ги напуштаат биофилмовите, се размножуваат и го предизвикуваат имуниот систем. Го напуштаат биофилмот кога тој станува несигурно место за нивно живеење. (на пр. во контакт со вирус или некоја нова бактерија, или пад на отпорноста на организмот)

Инфекциите предизвикани од микробниот биофилм се често рекурентни и покрај антибиотската терапија бидејќи се елиминираат само планктонските клетки, а сесилните

форми остануваат во биофилмот и по завршената терапија. Потрбно е уште време за до крај да се проучат овие процеси, за да се утврди кога и при кои услови, микроорганизмите, од функција во наша полза, преминуваат да делуваат штетно врз нашето здравје, дали е тоа исто за сите индивидуи и дали кај една иста индивидуа остеливоста се менува и под кои услови!? Дали истите биофилмови во организмот кои се полезни за нас како на пример интестиналната флора, во одреден момент стануваат патогени, или пак контакт со страни, нерезидентни биозаедници и нивно населување на организмот доведуваа до болест!?

Адаптирањето на човечката микрофлора кон нас, но и ние кон неа, е предмет на долг еволуирачки процес. И ние заедно со микрофлората сме еволуирале. Но, за нормално да функционираме, на нашиот имун систем повремено му е неопходна боостер доза за да го ресетира своето функционирање.

Една од најиспитуваните бактериски заедници е денталниот плак (11,14,15). Овој систем е посебно сложен поради тоа што содржи стотици различни бактериски видови, како и нови бактериски видови кои сеуште се изолираат, а и познати патогени бактериски видови кои досега не се препознаени како членки на оралниот екосистем. Голем број на нови студии донесоа нови сознанија за структурата и составот на оралните бактериски заедници (12,13,17). Кога површината на забот е темелно исчистена многу брзо станува покриена со комплексна мешавина на компоненти кои вклучуваат гликопротеини, протеини кои се богати со пролин, муцин, дебрис од бактериските клетки, надворешни производи, како што се амилаза и сиалинска киселина. Ова служи како подлога на која атхерираат првата група на микроорганизми, познати како примарни колонизатори. Бактериски видови кои се од првите колонизатори на забот се *Streptococcus gordonii*, *Streptococcus sanguinis* и *Streptococcus parasanguinis*, кои сочинуваат 60-80% од бактериска популација која се прикрепува на површината на забот во раната фаза на формирање на биофилм.

Созревањето на биофилмот се одвива на база на клеточна интерреакција која се нарекува ко-агрегација и секундарна колонизација со грам негативни анаеробни бактерии. Ко-агрегација е препознавање и адхезија на бактерии кои се меѓусобно генетски различни, а прв пат е опишана пред 20 години (16,18). Истражувањето за ко-агрегација овозможи развој на модели на бактериски интерреакции во бактерискиот плак. Еден од првите доселеници во плакот, *Streptococcus gordonii* се врзува со грам-негативна бактерија *Fusobacterium nucleatum*, но не и со *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Fusobacterium nucleatum*, кој може да се врзе со двата вида делува како мост помеѓу нив. *Bacteroides* (*Porphyromonas*), исто така може да послужи како мост во оралните биофилмови. *Fusobacterium nucleatum* може да го редуцира оксидативниот потенцијал во средината, и на тој начин да обезбеди повољна средина за опстанок на другите анаеробни видови. Бактериите на различни површини на усната шуплина тежат да се поврзат со бактерии на истата површина и локација во устата, што укажува на директна просторна организација на оралните биофилови (19). Секундарната бактериска колонизација е карактеристична за



субгингивалниот сулкус, каде преовладуваат анаеробни услови, и каде со зреење на плакот се зголемува бројот на грам негативните бацили.

## 1.2 Нормална флора на човечкиот организам

Мукокутаните површини на човекот се живеалиште на бројна автохтона флора која се состои од аеробни и анаеробни бактерии, додека видот на бактериите и нивната концентрација варира на различни анатомски места во човечкиот организам. (табела 1)

Табела 1. Нормалана флора на човекот, преземено од UpToDate ( 2017)

Анатомско место	Бактерии (на мл. или грам)	Анаероби/ аероби сооднос
<b>Горни респираторни патишта</b>		
Носна шуплина	$10^3 - 10^4$	3 до 5:1
Плунка	$10^8 - 10^9$	1:1
Површина на заб	$10^{10} - 10^{11}$	1:1
Гингивален сулкус	$10^{11} - 10^{12}$	1000:1
<b>Гастроинтестинален тракт</b>		
Стомак	$0 - 10^5$	1:1
Тенко црево	$10^2 - 10^4$	1:1
Илеум	$10^4 - 10^7$	1:1
Колон	$10^{11} - 10^{12}$	1000:1
<b>Женски генитален тракт</b>		
Ендоцервикс	$10^7 - 10^9$	1 до 5:1
Вагина	$10^7 - 10^9$	1 до 5:1

Голем број од бактериите од нормалната флора не можат да се изолираат со моменталните лабораториски методи. Тоа се покажа и во проектот со анализа на 13,555 прокриотични рибозомални РНК генски секвенци од човечкото дебело црево при што голем број од бактериите се сметаа за досега некултивирани или нови микроорганизми (20).

### 1.2.1 Анаеробни бактерии

Анаеробните бактерии се доминантни бактерии и сочинуваат од 99 % до 99,9% од нормалната флора (21,22). Растат во отсуство на кислород и не покажуваат раст на подлогите во присуство на 10% јаглероден диоксид во воздухот. Тие можат понатаму да се поделата врз основа на релативната аеротолеранција – стриктни анаероби кои не толерираат

ни 0,5% на кислород и анаероби кои толерираат 2-8% на кислород, тука спаѓаат клинички значајни анаероби ( *Bacteroides fragillis*, *Prevotella melaninogenica* и *Fusobacterium nucleatum*). Овие анаероби можат да преживеат одреден период во воздух но во него неможат да се размножуваат. (табела 2)

**Табела 2.** Најчесто изолирани и клинички значајни анаероби, преземено од UpToDate ( 2017)

<b>Грам–негативни бактерии</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Bacteroides fragilis</i> група: <i>B. fragilis</i>, <i>B. thetaiotaomicron</i>, <i>B. distasonis</i>, <i>B. ovatus</i>, <i>B. vulgatus</i></li> <li>- Пигментирани <i>Prevotella</i> (предходно <i>Bacteroides</i>): <i>P. intermedia</i>, <i>P. melaninogenica</i>, <i>P. corporis</i>, <i>P. denticola</i>, <i>P. loescheii</i>, <i>P. nigrescens</i></li> <li>- <i>Prevotella</i> (останати): <i>P. bivia</i> , <i>P. disiens</i>, <i>P. oralis</i></li> <li>- <i>Porphyromonas asaccharolytica</i> (предходно <i>B. asaccharolyticus</i>)</li> <li>- <i>Fusobacterium</i>: <i>F. nucleatum</i>, <i>F. necrophorum</i>, <i>F. varium</i></li> <li>- <i>Bilophila</i>: <i>F. wadsworthia</i></li> </ul>
<b>Грам-позитивни коки</b>
<i>Peptostreptococcus</i> : <i>P. intermedius</i> , <i>P. micros</i> , <i>P. anaerobius</i> , <i>P. magnus</i> , <i>P. asaccharolyticus</i> , <i>P. prevotii</i>
<b>Грам-позитивни, бацили спорогени</b>
<i>Clostridium</i> : <i>C. perfringens</i> , <i>C. difficile</i> , <i>C. sporogenes</i> , <i>C. sordellii</i> , <i>C. septicum</i> , <i>C. tertium</i> , <i>C. ramosum</i> , <i>C. novyi</i> , <i>C. histolyticum</i> , <i>C. bifermentans</i> , <i>C. innocuum</i> , <i>C. tetani</i> , <i>C. botulinum</i>
<b>Грам-позитивни, бацили неспорогени</b>
<i>Propionibacterium</i> : <i>P. acnes</i> <i>Eubacterium</i> : <i>E. lentum</i> <i>Bifidobacterium</i> : <i>B. dentium</i> <i>Actinomyces</i> : <i>A. israelii</i> , <i>A. naeslundii</i> , <i>A. odontolyticus</i> , <i>A. viscosus</i>

Во последната декада анаеробните инфекции се во фокусот на медицинската јавност, особено по доказите за нивната улога во инфективните и хроничните процеси и нивно влијание на имуниот одговор. Анаеробните инфекции се јавуваат најчесто како резултат на инцидент во мукокутаната бариера, нејзино оштетување, кое резултира со нарушување на локалната хомеостаза и активирање на механизмот на одбрана на домакилот. Улога во патогенезата на анаеробните инфекции играат фактори на вируленција на бактеријата, постоење на бактериски синергизам, како и механизам на одбрана на домакилот. Како пример за фактори на вируленција кај бактериите се липополисахаридите (ЛПС) на *Fusobacterium nucleatum* кои предизвикуваат инхибиција на гингивалните фибробласти, па одтука имаат улога во појава и развој на ПБ (23,24).

## 1.2.2 Бактериска флора на здрава усна шуплина

Устата е живеалиште на многубројна, различна и комплексна микробна средина. Различни видови на бактерии живеат на различни површини во устата, акумулирајќи се на тврдото и мекото ткиво во форма на биофилмови, зафаќајќи ги еколошките нишки на денталната површина и гингивалниот епител (25,26). Повеќе од 750 видови на бактерии или флотипови, од кој 50% сеуште не култивирани, се детектирани во оралната шуплина. Тие развиле механизми на прилагодување кон домаќинот и механизми на модификација и избегнување на неговиот имун одговор. Но и имуниот систем на човекот постојано го мониторира нивниот раст и размножување, спречувајќи ја нивната инвазија на околното ткиво и развој на болест. Всушност постои динамичен еквилибриум помеѓу био-заедниците на бактериите и човечкиот имун систем, па оралното здравје зависи од интегритетот на сите природни бариери кои нормално го блокираат делувањето на микроорганизмите.

Оралната шуплина на новороденчето не содржи бактерии, но рапидно се колонизира со *Streptococcus salivarius*. Со појавата на првите заби се појавуваат и *Streptococcus mutans* и *Streptococcus sanguinis*. Во гингивалниот сулкус преобладаваат различни анаероби, додека пак бактериите и спирохетите се појавуваат во устата во периодот на пубертет (26). Концентрацијата на бактериите во плунката е околу  $10^8$ /мл со 90% на анаеробни бактерии, каде преобладава организам е *Veillonella parvula* (27). Во здрава усна шуплина, *Streptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Veillonella* и дифероиди учествуваат со повеќе од 80 % од вкупната микробна флора (табела 3) Многу клинички значајни орални анаеробни грам-негативни бацили претходно вклучени во рамките на "орална *Bacteroides*" група, сега се рекласифицирани како *Porphyromonas* или *Prevotella* видови (28).

Усната празнина не може да се смета за единствена униформна животна средина. Иако претставници од различни видови на микроорганизми може да бидат изолирани од повеќе области на устата, сепак одредени организми имаат тенденција да колонизираат одредени предилекциони места. Како на пр. *Fusobacterium*, пигментирани *Prevotella*, и анаеробни спирохети се концентрирани во гингивалниот сулкус. Бактериската адхеренција и интер-агрегација, локалните услови на животната средина, како што е присуството на кислород, рН вредноста и други фактори на домаќинот се чини дека ги регулираат овие единствени обрасци на колонизација и влијаат на составот на оралната флора. Со истражувањето на Аас и Пастер е потврдено дека различни бактерии живеат на различни површини во устата како резултат на специфични адхезиони молекули на површината на бактериската клетка кои се поврзуваат со комплементарни специфични рецептори на оралните површини (29,30).

Некои од бактериите во устата се одговорни за оралните заболувања како кариес и ПБ, кои се едни од најчестите заболувања кај човекот. Најмалку 35% од возрасните помеѓу 30–80 години во САД имаат некоја форма на ПБ (31). Специфични орални бактериски видови

се смета дека имаат улога и во системски заболувања како бактериски ендокардит (32), аспирациона пнеумонија (33), остеомиелит кај деца (34) и КВБ (6,7).

**Табела 3.** Бактерии од нормаланата орална флора, преземено од UpToDate (2017)

<b>Predominant cultivable flora from various sites of the oral cavity</b>					
Group	Predominant genus or family	Total viable count (mean percent)			
		Tongue	Saliva	Gingival crevice	Dental plaque
<b>Anaerobes (1011 CFU/g)*</b>					
Gram + cocci	Peptostreptococcus	4.2	13.0	7.4	13.0
Gram - cocci, Gram + rods	Veillonella	16.0	15.9	10.7	6.0
	Actinomyces, Eubacterium, Lactobacillus, Leptotrichia	7.4	4.8	20.2	18.0
Gram - rods	Fusobacterium, Bacteroides, Prevotella, Porphyromonas	8.2	4.8	16.1	10.0
<b>Aerobes (1010 CFU/g)*</b>					
Gram + cocci	Streptococcus	44.8	46.2	28.8	28.0
Gram - cocci	Moraxella	3.4	1.2	0.4	0.4
Gram + rods	Lactobacillus, Corynebacterium	13.0	11.8	15.3	24.0
Gram - rods	Enterobacteriaceae	3.2	2.3	1.2	Not done

\* Total viable colony-forming units per g net weight.  
Modified from Chow, AW, Roser, SM, Brady, FA, *Ann Intern Med* 1978; 88:392.

UpToDate®

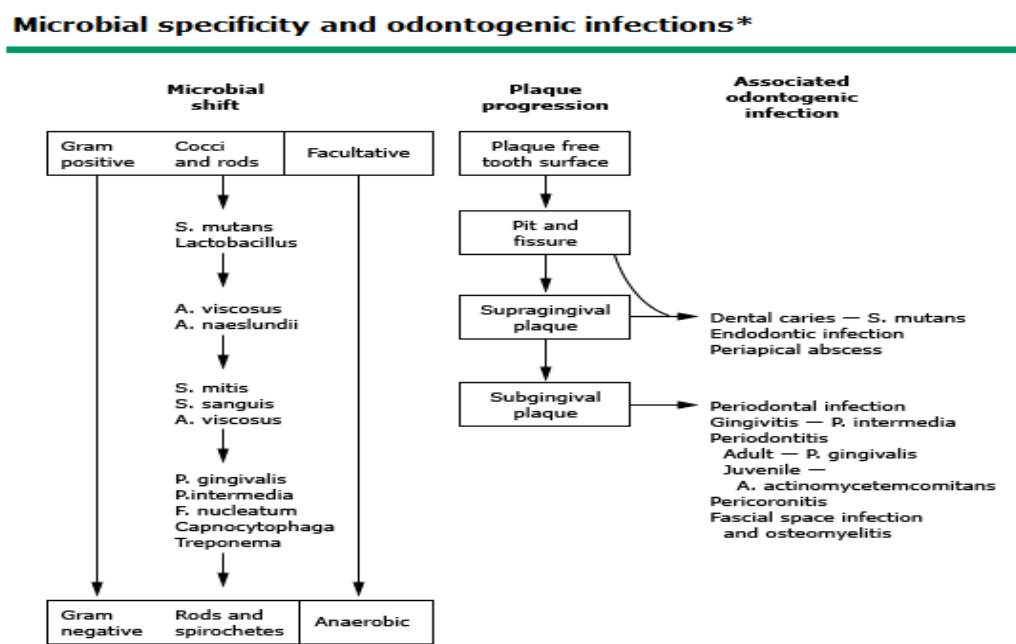
Бактерии во оралната шуплина со тек на времето еволуирале, со цел, заштита на индивидуалните бактериски организми, во супра и субгингивални бактериски заедници, односно денатлен плак. Денталниот плак е густа, неминерализирана, комплексна маса на бактериски колонии кои живеат во гел-интермикробна матрица и кој се адхерира на забот. Содржи бактериски клетки, саливарни полимери и бактериски екстрацелуларни продукти (35). Флората на формираните плак вклучува присуство на  $2,5 \times 10^7$  аеробни бактерии/мг плак и околу  $4,6 \times 10^7$  анаеробни бактерии/мг плак (36). Денталниот плак почнува да се акумулира во рок од 24 часа без редовно четкање на забите. Тој има егзополисахарид што го опкружува и го штити од пенетрација на антибиотик. По формирање на денталниот плак, видлива инфламација на гингива се развива за 2-4 дена како резултат на продукција на различни метаболити како што се ендотоксините, липотеихоична киселина, мукопептиди, метаболни продукти и протеолитични агенси како хиалоронидаза, и хондроитиназа кои можат да стигнат до гингивалното ткиво директно или да делуваат индиректно преку стимулација на имуниот систем кое понатаму доведува до понатамошна деструкција.

Акумулација на плакот може да биде стимулирана со зголемена продукција на гингивалната цервикуларна течност која содржи фактор за раст на различни бактерии вклучувајќи грам негативни анаероби како *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella melaninogenica* и *Fusobacterium nucleatum*.

### 1.2.3 Бактериска флора на усната шуплина кај пародонтални заболувања

Средината на субгингивалниот сулкус е слична со таа на колонот, оксидациско - редуциски потенцијал е – 300мВ, концентрацијата на бактериите достига до  $10^{12}$  мл, додека анаробните бактерии сочинуваат 99% од култивираната флора. Во овој простор се акумулира субгингивален плак кој доведува до ПБ. Специфичен и уникатен бактериски состав на субгингивалната плоча е идентификуван кај пациенти со ПБ (37-39). Многу бактерии кои се специфично асоцирани со пародонтални болести како *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* и *Treponema denticola* не се детектирани кај индивидуи без клинички показатели за пародонтит (25,40). Според студијата од 2009 година од Мане и сор., за присуство на орални бактерии кај пациенти со ПБ најчесто изолирани бактерии се: *P. gingivalis* 48%, *F. nucleatum* 24%, *Peptostreptococcus micros* 23% и *Prevotella spec* 26% (41).

Табела 4. Прогресија на микробната композиција на ПБ, преземено од UpToDate ( 2017)



\* A unifying hypothesis demonstrating a microbial shift from a plaque-free tooth surface and progression to supragingival and subgingival organisms. Modified with permission from Chow, AW. *Odontogenic infections*. In: *Infections of the Head and Neck*, Schlossberg, D (Ed), Springer-Verlag, New York 1987, p.149.

UpToDate®

Кај здрав пародонциум, микрофлора на субгингивалниот плак се состои главно од грам-позитивни организми, како *Streptococcus sanguinis* и *Actinomyces spp.* При гингивит,

во субгингивална флора се зголемува процентот на анаеробни грам-негативни бацили, со *Prevotella intermedialis* како доминантен изолат (42). Кај пародонтит, настанува натамошно зголемување на комплексноста на микробната композиција на плакот со доминантно присуство на анаеробни грам-негативни бацили *Aggregatibacter (Actinobacillus) actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedialis*, *Treponema denticola* и *Tannerella forsythia* (порано, *Bacteroides forsythus*) (43). (табела 4)

Денешната теорија е дека супрагингивалната плоча служи како резервоар на Грам негативни патогени бактерии, кои при погодни локални услови, мигрираат субгингивално и формираат субгингивален биофилм кој може да биде многу штетен за пародонталните структури. Патогените грам негативни бактерии, од кои околу 10 видови се ставени во групата на пародонтални патогени, претставуваат примарен етиолошки фактор кој доведува до појава и развој на ПБ (40). Сокрански и сор. ги групираа бактериите од денталниот плак во пет бактериски комплекси, при што посочија два од нив, одговорни за појава и развој на ПБ: "црвен" и "портокалов" комплекс. Покрај тоа, останатите бактерии ги групираа во "зелен", "жолт" и "виолетов" комплекс, како бактериски колонии кои се формираат на површината на забите и предходат на колонизацијата со "портокаловиот" и "црвениот" комплекс. "Црвениот" комплекс се состои од три тесно поврзани видови: *Tannerella forsythia*, *Porphyromonas gingivalis* и *Treponema denticola*. Овој бактериски комплекс покажа асоцијација со длабочина на пародонталниот џеб кај пациенти со ПБ. Портокаловата група во кој се *Prevotella intermedialis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Prevotella nigrescens*, *Peptostreptococcus micros*, *Campylobacter rectus*, *Campylobacter gracilis*, *Campylobacter showae*, *Eubacterium nodatum* и *Streptococcus constellatus*, претходи на колонизација од "црвениот" комплекс. "Жолт" комплекс го сочинуваат видови на *Streptococcus*: *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus oralis*, *Streptococcus intermedius*, *Streptococcus Gordonii* и *Streptococcus mitis*, додека *Capnocytophaga ochracea*, *Capnocytophaga gingivalis*, *Capnocytophaga sputigena*, *Ekinela corrodens* и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* се составен дел "зелен" комплекс. Петтиот и последен комплекс, "Виолетов" комплекс, составен од *Veillonella parvula*, *Actinomyces odontolyticus*, *Selenomonas noxia* и *Actinomyces naeslundii* *genospecies* 2. Специфични фактори на вируленција на пародонтопатогените бактерии, како липополисахариди и протеолитички ензими, играат важна улога во генезата на ПБ (44,45). Сепак, фактори на домакилот, како што е агравираниот инфламаторен одговор, генетската предиспозиција, еколошки фактори, како пушењето и лошата исхрана, се исто така значајни (46).

#### 1.2.4 Флора на женски генитален тракт

Флората на женскиот генитален тракт е помалку стабилна од флората на гастроинтестиналниот тракт. Концентрацијата на бактериите во цервиксот и вагината изнесува во репродуктивниот период  $10^8$  на мл., но покажува значајна индивидуална варијација од  $10^5$  до  $10^{11}$  на мл. (47-49). Фактори кои влијаат на гениталната флора се:

различните фази на менструалниот циклус, менарха, менопауза, бременоста како и антибиотската терапија (50-52). Доминантни изолирани анаеробни микроорганизми од вагина и цервикс се – *Lactobacillus*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides spp.* Улогата на флората на гениталниот тракт во одржување на вагиналната хомеостазата е добро позната. Бактериската вагиноза се јавува како резултат на дисбиоза на нормалната вагинална флора (53). При бактериска вагиноза концентрацијата на лактобацилите е намалена, а за сметка на нив концентрацијата на анаробите е покачена и вагиналниот секрет содржи предоминантно краток синцир на испарливи масни киселини кои ги продуцираат анаробите.

Бакториската вагиноза дели многу карактеристики со пародонталната болест, доминацијата на анаробните пародонтопатогените бактерии и нарушувањето на хомеостазата на субгингивалниот сулкус. Двете се карактеризираат со дисбиоза на нормалната флора на различни локации, и последниве години се смета дека и двете се резултат на хиперактивност на имуниот систем. Бактериската вагиноза е обвинета за предвремено породување (ПП).

### 1.3 Пародонтална болест

ПБ е најчестата хронична воспалителна болест од микробно потекло, која делува на супортивните ткива на забот, вклучувајќи ги пародонталниот лигамент и алвеоларната коска. Најчеста форма на ПБ е лесна форма на гингивит, кој е прекурсор на пародонтит како најтешко заболување во оваа група и се дефинира како апикална екстензија на гингивалната инфламација, зафаќајќи го пародонциумот. Пародонциумот е специјализирано сврзно ткиво кое го опкружува коренот на забот и има улога во прицврстување на забот за коската на вилицата, во амортизација на механичкиот притисок кој се јавува при жвакање и говор, но и во формирање и ресорпција на коскениот ткиво. Во негов состав влегуваат гингивата и пародонталниот лигамент, како меки ткива и алвеоларната коска и цемтумот (гледта) како цврсти ткива (54).

ПБ е иницирана и агравирана од Грам-негативни, анаеробни или микроаерофилни бактерии кои го колонизираат субгингивалниот сулкус. Бактериите, го иницираат имуниот одговор на домаќинот и ги уништуваат ткивата кои даваат потпора на забот што доведува до апикална миграција на гингивалните ткива, губење на пародонталното прикрепување, и зголемување на длабочината на пародонталниот џеб. Најизложена на делување на микробите од плакот е врската помеѓу гингивата и забот, односно надворешниот епител на гингивата кој преку пародонталниот лигамент комуницира со коскениот ткиво на вилицата (55). Со формирање на пародонтални џебови, настанува конверзија на спојниот епител во џебен епител и кулминира со губење на забите.

Постои теорија дека ПБ е патолошка манифестација на имуниот одговор на домаќинот насочен против бактерискиот предизвик од субгингивалниот биофилм. Степенот на

оштетување на ткивото зависи од интеракцијата помеѓу одбранбените механизми на домаќинот и биофилмот. Одговорот на домаќинот е главно детерминиран од генетските фактори, животната средина, системски болести како дијабетес мелитус, ревматски заболувања и стекнати фактори, како пушењето, и емоционален стрес (61,62).

Исто така, ПБ, како хроничен резервоар на бактерии и ендотоксини, агравирајќи цитокини и системски инфламаторни медијатори доведува до ендотелни оштетувања, иницијација и егзацеребрација на атеро и тромбогенезата, и со тоа делува на одредени системски заболувања.

Во извештајот од САД од 2010 година, 64,7 милиони луѓе постари од 30-годишна возраст имаат пародонтит (56). Во светот, 15 -20 % од луѓето на возраст меѓу 35 и 44 години имаат тешка форма на ПБ (57).

### **1.3.1 Фактори на ризик**

Предиспонирачки фактори за појава на ПБ вклучуваат: несоодветна орална хигиена и постара возраста, хормонални промени - со влошување на активноста на болеста во текот на пубертетот, менструација и бременоста, дијабетес мелитус, разни генетски нарушувања кои ја нарушуваат функцијата на неутрофилите и ревматоиден артрит (58-60). Ефикасен механизам на одбраната на домаќинот е високо васкуларизираното гингивално ткиво, кое претставува оксидативна бариера за пенетрација на анаеробни бактерии од денталниот плак. Состојби како пушење и стрес ја модифицираат оваа бариера предизвикувајќи вазоконстрикција на периферните артериоли и го намалуваат протокот на крв во гингивалното ткиво (61,63). Ова обезбедува доволно време да преживеат анаеробите во ткивата и да предизвикаат имун одговор со активација на латентната колагеназа.

Пушење - врската помеѓу пушењето и пародонталното здравје се истражува од средината на минатиот век. Во поново време богатство на епидемиолошки, клинички и ин витро студии дадоа непобитни докази дека пушењето негативно влијае на пародонталното здравје (64). Ин витро студиите покажаа промена во гингивалната цервикаларна течност со профил на воспалителни цитокини, зголемена функција на имунолошките клетки и алтерирани протеолитичка активност кај пушачи (65,66).

Дијабетес мелитус - Истражувањата покажале асоцијација помеѓу лошата контрола на гликемијата и ПБ (67,68). Тејлор и сор. сугерираат двонасочна врска помеѓу ПБ и контрола на гликемијата (62,69).

Психолошки фактори - истражувањата покажаа дека лицата под психолошки стрес се со поголема веројатност да развијат ПБ. Можна алка во овој синџир може да е зголеменото производство на ИЛ-6 како одговор на зголемениот психолошки стрес (70). Друга студија



сугерира дека имуниот одговор на домаќинот на инфекција со *P. gingivalis* може да биде компромитиран кај лица кои се под психолошки стрес (71).

Генетски фактори - иако бактериската инфекција е етиолошки агенс во ПБ, студии на идентични близнаци покажале 50% подложност за ПБ и кај вториот близнак (72).

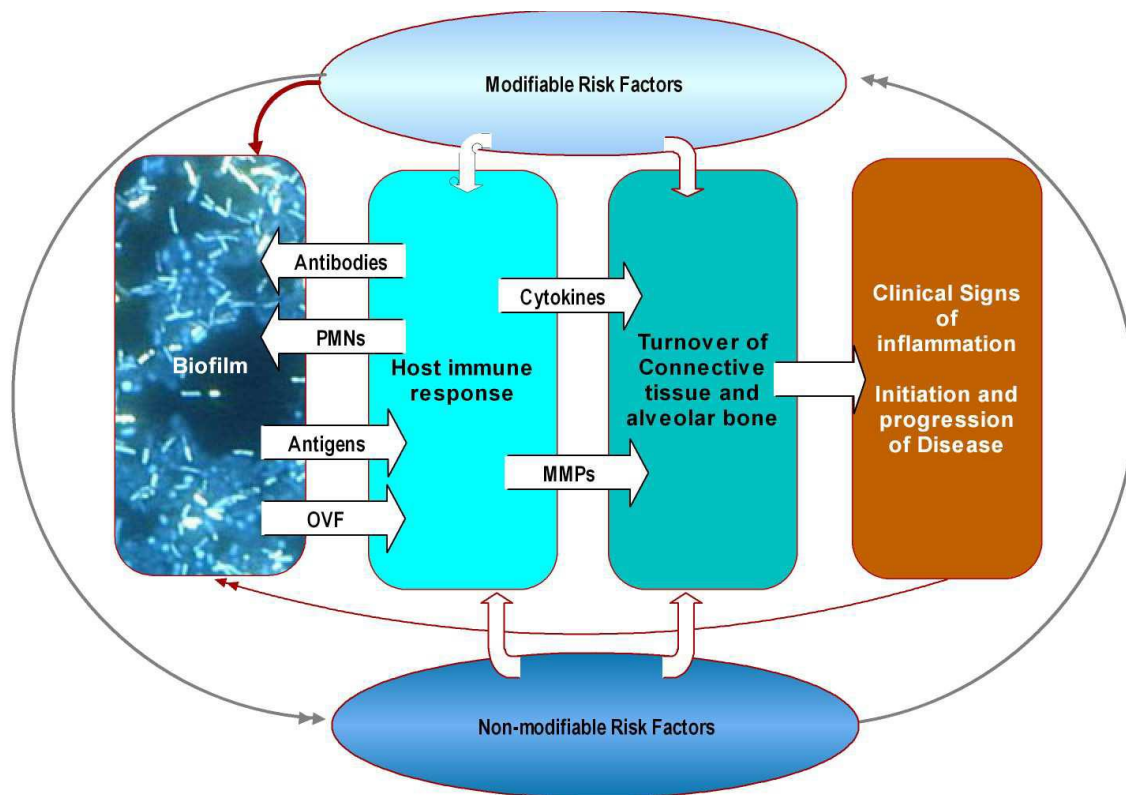
Имун одговор на домаќинот – постои мислење дека појавата и развојот на ПБ е резултат пред се на хипер-имун одговор на бактериската инфекција, отколку директен деструктивен ефект на самите бактериски патогени (73). Полиморфизми на генот за ИЛ-1 се поврзани со ПБ (74). Покрај тоа, доказите сугерираат можните интеракции помеѓу полиморфизми на генот за ИЛ-1 со пушење и дијабетес мелитус, покажувајќи дека постои интеракција помеѓу генетските и факторите на животната средина, што резултира со ПБ.

Дефицитност во неутрофилната функција е поврзана со ПБ. Тоа се Шедиак-Хигаши синдромот, циклична неутропенија, синдром на мрзливи леукоцити, агранулоцитоза и дефицит на леукоцитна адхезија, потоа Даунов синдром и синдром Папилон Лефевр.

Старењето е поврзано со зголемена инциденца на ПБ (75). Но се смета дека зголемувањето на ПБ забележана со стареењето е резултат на кумулативното уништување, па стареењето не е фактор на ризик сам по себе.

### **1.3.2 Етиопатогенеза на ПБ**

Бактериите во денталниот плак заедно со своите продукти како липополисахариди (ЛПС), предизвикуваат уништување на пародонталното ткиво директно и индиректно преку активирање на клетките на одбраната на домаќинот, кои пак, произведуваат и ослободуваат медијатори кои ги стимулираат ефекторите за разградба на сврзното ткиво. Компоненти на микробниот плак имаат капацитет да предизвикаат иницијална инфламација и инфилтрација на воспалителни клетки, вклучувајќи лимфоцити, макрофаги и полиморфонуклеарни леукоцити (ПМНл). Микробните компоненти посебно ЛПС, ги активираат макрофагите да синтетизираат и лачат разни проинфламаторни молекули, вклучувајќи ги и цитокините - ИЛ-1 и тумор некроза фактор-алфа (ТНФ-алфа); простагландини, особено простагландин Е2 (ПГЕ2) и хидролитички ензими. Бактериите ги активираат и Т лимфоцитите за производство на ИЛ-1 и лимфотоксин (ЛТ), молекула со слични својства на ТНФ-алфа. Овие цитокини манифестираат потентни проинфламаторни и катаболички активности, и играат клучна улога во формирање на пародонталните џебови преку колагенолитички ензими, како што се матрикс металопротеиназите (ММП) Овие латентни колагенолитички ензими се активираат преку реактивни кислород видови во воспалителната средина, и доведуваат до зголемено ниво на интерстицијална колагеназа во воспалената гингива со што се продлабочува гингивалниот сулкус, создавајќи пародонтален џеб (76). Пародонтален џеб со длабочина од 4 до 12 милиметри е пристаниште на  $10^7$  до  $10^9$  бактериски клетки. (сл. 1)



**Слика 1.** Патогенеза на ПБ- интерплеј на ризични фактори ( OVF-Other virulence factors), преземено од книгата Periodontal Diseases - A Clinician's Guide, edited by : Jane Manakil, publication date: February 2012

Покрај локалното дејство, системскиот ефект на грам негативните бактерии и ЛПС представува васкуларен одговор кој вклучува инфламаторно-клеточен инфилтрат на крвните садови, интраваскуларна коагулација, васкуларна мазна мускулна пролиферација и масна дегенерација (77). ЛПС ја зголемуваат експресијата на ендотелијалната клеточна адхезија и ги активираат макрофагите да синтетизираат и лачат различни проинфламаторни молекули и тромбосан, кој доведува до агрегација и адхезија на тромбоцити (78).

Патогенезата на ПБ беше ставена на рационална основа за прв пат од Паге и Шредер. Деструктивниот процесот е инициран од страна на бактериските ЛПС, но понатамошната еволуција зависи од имуниот систем на домаќинот. Во присуство на микробен предизвик, домаќинот реагира со непосреден воспалителен и имунолошки одговор со цел да го контролира предизвикот (79). Овој имун одговор на домаќинот, иако првично насочен против бактериите, доведува до пертуберација на локалната хомеостаза и посредува во уништувањето на пародонтално ткиво, доведувајќи до прогресија на болеста (80).

Во последните неколку години, стана јасно дека подложноста на ПБ значително варира меѓу поединците кои имаат иста, патогена микрофлора, и најголемиот дел од доказите укажуваат дека имуниот одговор на домаќинот на бактерискиот предизвик е главна

детерминанта за развојот на болеста (81,82). Се претпоставува дека деструкцијата на пародонталното ткиво е последица на претерана активација на инфламаторниот одговор на домаќинот на бактериската инфекција кој доведува до зголемена секреција на проинфламаторните цитокини (ИЛ-1бета, ТНФ алфа, ИЛ-6, ИЛ-17), ММП и ПГЕ2, истовремено индуцирајќи смалена продукција на ИЛ-10, ТГФ-бета кои се ткивни инхибитори на ММП. Од ова произлегува дека балансот на продуцираните цитокини ја регулира хомеостазата на коскениот ткиво, прогресијата или регресијата на болеста (83,84).

## 1. Пародонциум под хомеостатски услови

Гингивалниот епител е прва линија на одбрана на домаќинот, физички ја попречува микробната инвазија во пародонталните ткива, но, има и биолошко дејство со која врши сузбивање на ширењето на патогените микроби. Во отсуство на клинички знаци на воспаление, околу 30.000 ПМНл мигрираат во минута преку гингивалниот епителот до дното на гингивалниот сулкус, заедно со различни молекули, што претставува систем на одбрана на домаќинот против бактериската инвазија (85). Постои динамичка рамнотежа во односот бактерии-домаќин, која може да се наруши со зголемена акумулација на бактериите на површината на забите, или од присутни ко фактори.

Координирано регулирање на клеточната пролиферација и диференцијација се настани кои се контролирани од страна на сигналните механизми на домаќинот односно тоа претставува хомеостаза на ткивото. Овие сигнални механизми во одржување на хомеостазата на пародонциумот, се одвиваат преку регулирање на епителните клеточни функции, како и функциите на клетките на сврзното ткиво и хематопоетски клетки (86). Во раната фаза на болеста први клетки кои се среќаваат со бактериите, се фибробластите на пародонциумот, кои ослобдуваат цитокини и хемоатрактанти кои се важни регулатори на инфламаторниот процес, како и фактори кои учествуваат директно во метаболизмот на коскениот ткиво (од англ. *Receptor Activator of Nuclear Factor κB Ligand*, РАНКЛ). Овие клетки секретираат и молекули кои учествуваат во миграција на клетките и разградба на ЕСМ, кои пак доведуваат до понатамошна инфилтрација на леукоцитите и со тоа одбрана од патогените, но при тоа можат да доведат и до оштетување на ткивото (87).

ММП се фамилија на вонклеточни протеинази кои учествуваат во процесите на ремоделирање на ткивото во нормални и во патолошки услови (88). Во физиолошки услови активноста на ММП е ниска како резултат на строгата регулација на транскрипционо и посттранскрипционо ниво, и обично се наоѓаат во баланс со група на ендогени протеини, ткивни инхибитори на металопропротеинази (ТИМП). Нерамнотежа во системот на ММП / ТИМП е присутна кај ПБ и во патогенезата на неколку други болести како РА, кој дели уште неколку други карактеристики со ПБ, а една од нив е и хроничната природата на болеста (89). Во согласност со тоа инхибиција на ММП е предложена како адјувантна терапија на ПБ (90).

Пародонталниот лигамент (ПДЛ) е од клучно значење за позиционирање на забите во алвеоларната коска и апсорбирање на сили генерирани од цвакање. Клетките на ПДЛ (ПДЛк) имаат способност да се размножуваат, мигрираат и синтетизираат неколку компоненти на пародонциумот, а исто така учествуваат во двата механизми- заштитен и деструктивен кој спречува развој на ПБ или иницира лезии и промовира прогресија на болеста по дејство на разни биолошки механизми. Пролиферацијата на ПДЛк се смета за еден од главните настани во пародонталната хомеостаза, која зависи од одржување на деликатната рамнотежа помеѓу коскената ресорпција на остеокластите и коскената синтеза од остеобластите, односно рамнотежата меѓу РАНКЛ и остеопротегерин (ОПГ). ОПГ е од суштинско значење за коскено то ремоделирање (91). Во однос на ПБ, зголемена РАНКЛ експресија е опишана во студии (92).

Хомеостазата на ткивото претставува деликатната рамнотежа помеѓу анаболички и катаболички активности. Пародонциумот и во здрава уста, постојано создава цитокини, хемокини и мобилни адхезивни молекули, кои се поврзани со базално ниво на воспаление, обезбедувајќи заштита од бактериски предизвик без да резултира со оштетување на ткивото. Интересно, некои цитокини кои се поврзуваат со хронично воспаление и оштетување на ткивото, како што се ИЛ-1, ИЛ-6, ТНФ-алфа, се наоѓаат во гингивалната цервикуларна течност од клинички здрави места, но во пониско ниво во однос од заболени места. Во овој контекст, преминот од здрава во воспалителна состојба се чини дека е поврзан со квантитативни и квалитативни промени во воспалителниот имун одговор.

## 2. Вроден и стекнат имун механизам кај ПБ

Одбраната на домаќинот против микробната инвазија вклучува вроден и стекнат имун одговор. Вродениот одговор на домаќинот ги препознава микробните компоненти како "опасни сигнали" и доведува до производство на инфламаторни медијатори. Toll-Like receptor (TLR) преку врзување со разни бактериски компоненти го активираат вродениот имун одговор. TLR-2 и TLR-4 учествуваат во препознавањето на пародонтопатогените микроорганизми како *A. actinomycetemcomitans*, *P.gingivalis* и *T. forsythia* (93). По активирањето на TLR, интрацелуларната сигнализациска каскада е започната и вклучува активирање на транскриптивни фактори и последователно ослободување на инфламаторни цитокини, леукоцитна миграција и остеокластогенеза. Во согласност со ова, отсуство на TLR-2 или TLR-4 резултира со намалување на алвеоларното губење на коскената маса кај глувци по инјектирање на *P.gingivalis* (94). Иако точниот придонесот на секој тип цитокин останува да се разјасни, во претходни студии е опишано дека хипер-реактивен фенотип на фагоцити е поврзан со зголемено производството на проинфламаторни цитокини и појава на агресивна форма на ПБ (95). Во патогенезата на воспалителни болести учествуваат и CD4 – T helper cell, Th1 и Th2 клетки (96). Како општо правило, имунолошките реакции со посредство на T-клетките поларизирани во Th1-тип фенотип се претежно проинфламаторни, додека Th2 клетки се поврзани со хуморалниот имунитет и имаат анти-

воспалителни својства. Зголемување на нивото на Th1 цитокини (ИФН- $\gamma$ , ИЛ-12) кои се инволвирани во деструкција на коската, постои при прогресија на хроничната ПБ (97). Но, за да се одржи хомеостаза на пародонциумот, проинфламаторни механизмите се контролират со Th2 цитокини (ИЛ-4, ИЛ-10), кои се класични антагонисти на одговорот на Th1, поврзани со хуморалниот имунитет и производство на антитела, што доведува до ограничување на воспалителниот имунолошки механизам (98). На тој начин се спречува понатамошната деструкција на пародонциумот.

### 1.3.3 Клиничка слика на ПБ

ПБ се јавува во две форми како гингивит или пародонтит. Разликата е во присуството на коскена алвеоларна зафатеност што се случува со пародонтит, а не со гингивит (99).

Гингивитот е најчеста форма на ПБ, 75% од возрасните имаат клинички знаци за гингивалната инфламација на едно или повеќе места на устата (100). Гингивит е воспалителен процес кој се карактеризира со црвенило, оток и крварење од гингивата спонтано или предизвикано од страна на четкање или чистење со конец на забите. Бактерискиот биофилм, индуцира гингивит, но кога бактериски биофилм е отстранет на дневна основа, гингивата се враќа во нормала за околу две недели.

Пародонтитот е хронично заболување, кое се карактеризира покрај со воспаление на гингивата, и со губење на поддршката на забот од сврзните ткива, вклучувајќи ја и алвеоларната коска, и резултира со губење на прицврстување на ПДЛ на цементум, и во краен стадиум до губиток на забите. Клиничките наоди вклучуваат зголемување на длабочината на пародонталниот џеб, крварење и мобилност на забите, додека губитокот на коскена маса се гледа на радиографија. Умерен пародонтит влијае на поголемиот дел од возрасните. Застапен е, кај приближно 30% од возрасната популација во светот (101). Се проценува дека 5 до 15 % од населението страда од тешка генерализирана форма на ПБ. Оваа болест обично се јавува како бавна прогресивна состојба, со непредвидливи епизоди на брзо напредување и губење на прикрепата на забот (102). Деструктивниот процес е бавен, но ако не се лекува болеста предизвикува архитектонски дефекти во коските, зголемување на длабочината на гингивалниот џеб, и резултира со губиток на забот.

Различни студии користат различни мерења на тежината на ПБ, што ја прави споредба на податоците помеѓу студиите посложена. Дизајнирани се неколку индекси, секој со свои предности и слабости и секој вклучува субјективни и објективни проценки на степенот на болеста. Според Нан најдобри и најпознати прагматични мерки на ПБ се ниво на уништување на алвеоларна коска и длабочината на пародонталниот џеб.

Мерењето на ПБ во нашето истражување се базирало на класификацијата од 1999 година од Армитаж (103) врз основа на главните и секундарните критериуми. (табела 5). Рентгенографија, поради специфичната популација во студијата не се применуваше.

**Табела 5.** Кинички параметри за дијагностицирање и класифицирање на ПБ, преземено од Armitage, GC. Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. Ann Periodontol 1999; 4:1-6.

Дијагноза и класификација:	Тежина на болеста		
	Главен критериум: <i>CAL</i>	Секундарен критериум: <i>PPD</i>	Дополнителен критериум: <i>РТГ на алвеоларна коска</i>
Гингивит	0	≤3 mm	нема
Лесна форма на пародонтит	1 or 2 mm	1-4 mm	1-2 mm
Средно тежок пародонтит	3 or 4 mm	4-6 mm	1/3 од коренот на забот
Тежок пародонтит	≥5 mm	≥6 mm	>50 % од коренот на забот

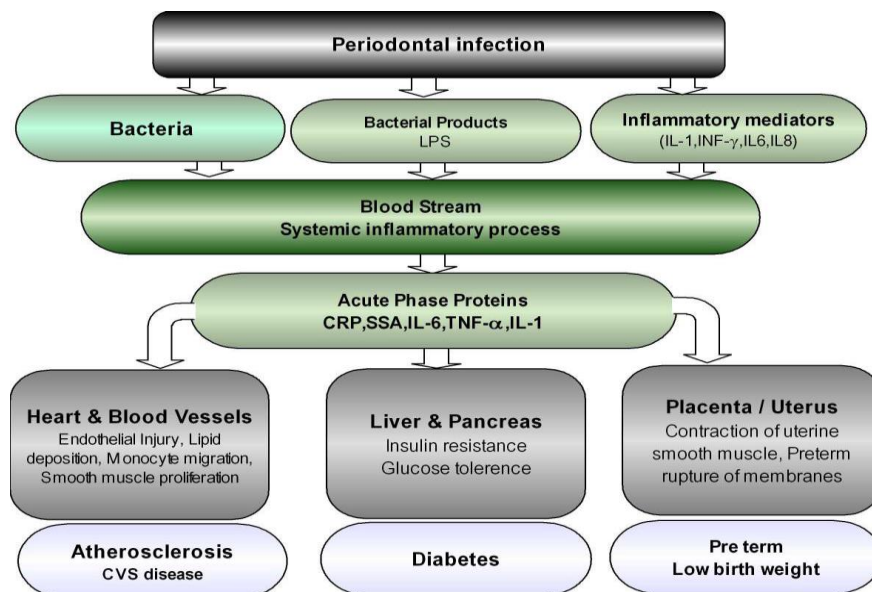
Локализирана ПБ ≤30 % и генерализирана >30 % од испитуваните места на сите заби во устата

Во дијагностицирање на степенот на ПБ, длабочината на пародонталниот џеб е добар показател за напредокот на болеста. Во здрав пародонциум, не постои загуба на епителниот атачмент и пародонталниот џеб е помал од 2мм длабочина. Пародонталните џебови може да се прошират до 12 мм длабочина, и во нив свое засолниште ќе најдат патогени бактериски соеви, дури над 500 бактериски видови кои можат да бидат индуктори на системски заболувања и хронични инфламаторни процеси.

#### 1.4 ПБ и системски болести

Концептот дека ПБ може да влијае на далечени органи во човечкиот организам, се разви како резултат на теоријата за фокална инфекција од 1900 година, која се базира на тврдењето дека "инфективни жаришта" се одговорни за иницијација и прогресија на различни инфламаторни болести (104). Повторно навраќање на оваа теорија настана во 90-те години, кога поставените хипотези се испитуваа во согласност со новите медицински постулати. Од тука, пародонталната инфекција може да биде место на потекло за појава на микробната инвазија во организмот. Врз основа на новите сознанија, ПБ се смета како фактор на ризик за КВБ поврзани со атеросклероза, бактериски ендокардит, ДМ, заболување на дишните патишта, предвремено породување, РА, и, од неодамна, остеопороза, рак на панкреас, метаболен синдром, бубрежни заболувања и невродегенеративни заболувања како што е Алцхајмерова болест. Различни хипотези, вклучувајќи заеднички ризик фактори, системско воспаление, директна бактериска инфекција и крос-реактивност или молекуларна мимикрија, помеѓу бактериски антигени и авто-антигени, се обидоа да ги објаснат овие односи. (105) (слика 2)

Паге предложи дека ПБ може да влијае на подложноста на домаќинот на системска болест на три начини: со заеднички фактори на ризик, преку субгингивални биофилмови кои дејствуваат како резервоар на грам-негативни бактерии и преку пародонциумот како резервоар на воспалителни медијатори (106).



**Слика 2.** Можни механизми на делување на ПБ врз системски болести. (SSA – Sjogrens's antibodies), преземено од книгата Periodontal Diseases - A Clinician's Guide, edited by: Jane Manakil, publication date: February 2012

**1. Заеднички фактори на ризик** – Ризични фактори кои делуваат поединецот да има поголема можност за појава на ПБ, исто така може да го стави во група на индивидуи кои имаат ризик за системски заболувања, како што се на пр. КВБ. Заеднички фактори на ризик за ПБ и КВБ се пушење, стрес, стареење, раса или етничка припадност и машки пол (12).

**2. Субгингивален биофилм** - Присуството на субгингивален биофилм претставува огромен и постојан бактериски товар. Биофилмот е постојан обновувачки резервоар на ЛПС и грам-негативни бактерии со брз пристап од пародонциумот до циркулацијата, каде тие можат да предизвикаат васкуларна реакција, со воспалителна клеточна инфилтрација во сидовите на крвните садови, интраваскуларна коагулација, васкуларна пролиферација на мазните мускули и масна дегенерација (78).

**3. Пародонциум како резервоар на цитокини** - Про-инфламаторните цитокини достигнуваат високи концентрации во пародонталното ткиво, кое може да послужи како резервоар за дисеминација на овие посредници, кој можат да влезат во циркулацијата и да предизвикаат системски ефекти, да делуваат на далечни ткива и органи, како срцето, интимата на крвните садови, постелката кај трудница, предизвикувајќи предвремено породување и интраутерин застој во раст (107,108).

Истражувањата за врската помеѓу ПБ и системското здравје се во нагол пораст последниве години, и донесоа докази дека ПБ негативно влијае на системското здравје, со предложени механизми на делување (109-112). Денес, широко е прифатено дека ПБ може да индуцира производство на проинфламаторни цитокини, хемокини и медијатори во

системската циркулација, кои може да играат голема улога во развојот на различни системски болести (113). Исто така етиолошката улогата на ПБ во патогенезата на овие системски болести доаѓа и преку високото ниво на циркуирачки пародонтални бактериски компоненти, како што се ендотоксини, кои преку крвта доаѓаат до други органи во телото и го активираат имуниот систем. Со познавање на можните релации помеѓу ПБ и системските болести, пациенти со напреднат пародонтит може да се сметаат за системски компромитирани дури и во отсуство на очигледни клинички симптоми или болест.

## - ПБ и КВБ

КВБ е одговорна за 29% од смртните случаи во светот (77). Проценките од 2012 година покажуваат дека повеќе од 70 милиони Американци се дијагностицирани со една од формите на КВБ, како висок крвен притисок, коронарна срцева болест, периферна артериска болест и мозочен удар, со атеросклероза како главна причина за сите КВБ. Па според горе изнесеното, атеросклерозата е одговорна за 50% од смртноста во светот.

КВБ се јавуваа како резултат на комплексен сет на генетски и фактори на околината (114). Во фактори на ризик од животната средина влегува и хроничен инфламаторен процес кој е и карактеристика на ПБ. Предложени се неколку механизми за да се објасни како ПБ иницирана од страна на микроорганизми во денталниот плак може да придонесе за развој на КВБ. Се смета дека имуниот одговор на домакилот на пародонталните патогени продуцира инфламаторни медијатори кои можат да ја забрзаат прогресијата на постоечките атеросклеротични плаки и да доведе до појава на кардиоваскуларни случувања. Исто така неколку студии покажаа дека пародонтопатогените бактерии можат да индуцираат агрегацијата на тромбоцитите и формирање на атероми.

**Прв механизам** - Оралните бактерии како *P. gingivalis* имаат колаген-лике молекула (протеин асоциран со тромбоцитна агрегација) на нивната површина, што доведува до агрегација на тромбоцити и формирање на тромб (78). Дешпанде и сор покажаа дека *P. gingivalis* може активно да се адхерира и да ги нападне ендотелните клетки на срцето на фетусот на говедото, потоа аортните ендотелни клетки и ендотелијалните клетки од папочна вена (115). Други автори студирале протеолитички ензими наречени "gingipains R", кои кога се ослободуваат во големи количини од *P. gingivalis* можат да влезат во циркулацијата и да ги активираат фактор X, протромбин и протеин C, да иницираат тромбоцитната агрегација, а со тоа и формирање интраваскуларни згрутчувања (116). *P. gingivalis* и *S. sanguis*, се изолирани од атеросклеротични плаки од човечки каротиден ендартеректомиски примерок (117).

**Втор механизам** - Пациентите со појава на агресивен пародонтит во рана возраст, имаат хипер инфламаторен моноцитен фенотип. Моноцитите од периферна крв кај овие лица лачат од 3 до 10 пати поголемо количество на ПГЕ2, ТНФ- алфа и ИЛ-1бета како



одговор на ЛПС од микробите, во споредба со луѓе со нормален моноцитен фенотип (118).

**Трет механизам** - ЛПС од пародонтални патогени кога ќе навлезат во циркулација, можат директно да влијаат врз ендотелот и да промовираат атеросклероза, или ЛПС можат да агравираат воспалителни клетки во големите крвни садови, да го стимулираат растот на васкуларните мазни мускули, да доведат до васкуларна масна дегенерација и интраваскуларна коагулација, со хипер- функција на тромбоцитите. Овие промени се резултат на дејство на разни биолошки медијатори на васкуларниот ендотел и мазните мускули (6). Зголемувањето на вредностите на фибриноген и бројот на леукоцитите забележано кај пациенти со ПБ може да е секундарен ефект од горенаведените механизми или конститутивна карактеристика на оние кои се изложени на ризик и за КВБ и за ПБ (119).

**Четврти механизам** - Покачено ниво на Ц-реактивен протеин (ЦРП), не-специфичен маркер за воспаление, е поврзан со зголемен ризик од КВБ. ПБ може да го стимулира црниот дроб да произведува ЦРП, кој за возврат ќе формира наследи на повредените крвните садови. ЦРП се врзува за оштетените клетките и го фиксира комплементот, кој пак ги активира фагоцитите, вклучувајќи ги и неутрофилите. Генцо и сор, го испитувале односот помеѓу КВБ и ЦРП (120). Кај пациенти со КВБ и ПБ, средното ниво на CRP (8,7 g/ml) е сигнификантно повисоко за (1,14 g/ml) од нивото кај контролни пациенти со КВБ а без ПБ. Третман на ПБ предизвикува намалување на нивото на ЦРП за 65% по 3 месеци.

**Пети механизам** - Двете се хронични, мултифакториални болести, со многу заеднички ризик фактори, па проблемот при дефинирање на причинско-последичниот односот помеѓу ПБ и КВБ произлегува токму од тој факт. На пр. при пушење компонентата на чаdot од цигарите, арил јаглеводород, има способност да ја инхибира остеобластната активност, но исто така може да предизвика васкуларна болест, преку васкуларна калцификација (121).

По прилагодување на останатите ризик фактори, истражувањата покажаа дека тешката форма на ПБ е поврзана со зголемен ризик за КВБ од 25% - 40% (122). Друга студија покажа дека 91% од пациентите со КВБ имале умерена до тешка ПБ, додека само 36% од здрави пациенти имале ПБ (119). Примероци од атероматозни плаки на каротидна артерија, покажала присутна ДНК на *T. Forsythia* во 79%, *F. nucleatum* во 63%, *P. intermedialis* во 53%, *P. gingivalis* кај 37%, и *A. actinomycetemcomitans* во 5% од примероците (123). Различни орални бактерии беа откриени во оклутирани артерии кај пациенти со Buerger Disease (124). Етиолошки, пародонтопатогените микроби можат да доведат до атерогенезата преку директна инвазија на артерискиот зид и ослободување на системски воспалителни посредници со атероген ефект (125). Овие бактерии, особено *P. gingivalis*, имаат способност да адхерираат на ендотелната површина, непречено да се размножуваат, ослабувајќи ја вазомоторната функционалност на ендотелните клетки (126). Мета анализа од 2003 год покажа скромна но сигнификантна асоцијација помеѓу ПБ и КВБ (122).

Неодамнешните студии покажаа дека ЦРП може директно да влијае на ендотелната достапност на азотен оксид (АО), преку два пата намалување на АО синтаза и истовремено зголемување на производството на реактивен кислород, кој ги инактивира серумските нивоа на АО. Покачено ЦРП ниво кореспондира со преминот од стабилна коронарна артериска болест во нестабилна. Друг механизам преку кои се намалува биорасположивоста на АО е оксидативна инактивација со реактивни кислородни видови предизвикана од бактериски компоненти како ЛПС од *P. gingivalis*, макрофагите и другите клетки кои ослободуваат цитокини (127). Овие наоди може да се покажат како значајни клинички, затоа што оштетен ендотел и вазодилатација предизвикана од зголемено ниво на ЦРП во серумот може да се користи како предвесник во дијагностицирање на КВБ во иднина (128).

#### - ПБ и ДМ

ДМ е метаболно нарушување кое влијае на повеќе од 16 милиони луѓе во светот, и се карактеризира со хипергликемија која произлегува од дефект во инсулинската секреција, инсулинска резистенција или и двете. Тип 1 ДМ е резултат од уништувањето на бета-клетки во Лангерхансовите островца на панкреасот, веројатно поради автоимуна или вирусна болест, што доведува до недостаток на инсулин во организмот. Тип 2 ДМ се карактеризира со недостаток на одговор на инсулин од страна на целни клетки, иако производството на инсулин е обично нормално или дури зголемено кај овие лица, и се должи на промена во структурата или бројот на клеточни рецептори за инсулин. Се смета дека типот 2 ДМ може да биде нарушување на вродениот имунолошки систем и резултат на хронично, ниско ниво на воспалителен процес. Бројот на возрасните дијагностицирани со ДМ тип 2 во светот се очекува да се зголеми од 135 милиони во 1995 година на околу 300 милиони во 2025 год. Луѓето со дијабетес мелитус тип 2 чинат 90% од ДМ популацијата (129).

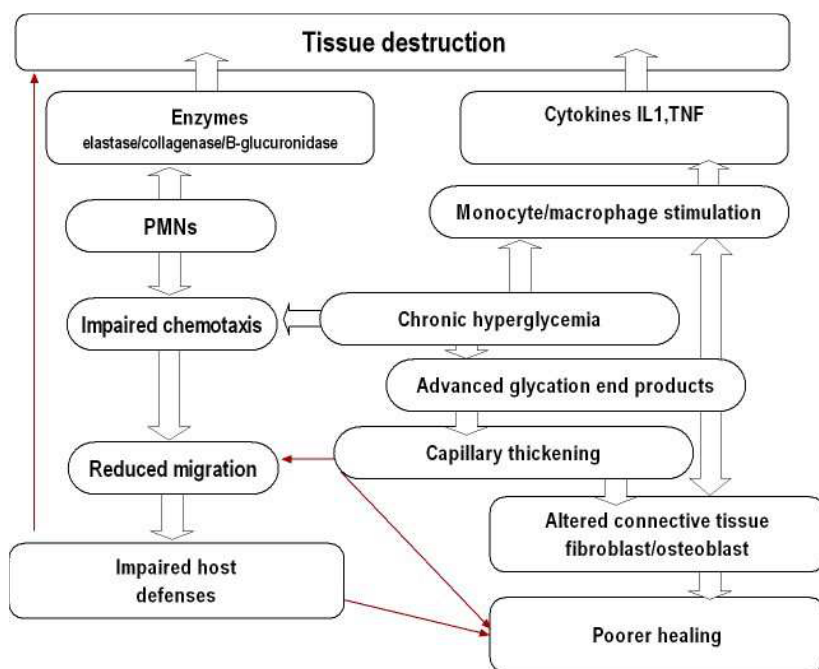
Една неодамнешна хипотеза ја поврза субклиничката хронична инфламација со отпорност кон инсулин, поттикнувајќи го развојот на ДМ тип 2. Тригер на воспаление потенцијално вклучува и орален инфект, кој може да доведе до каскада на настани, вклучувајќи зголемување на производството на цитокини, активирање на синтеза на протеини на акутната фаза која води до редукција на панкреатичната Б-клеточна функција, апоптоза и инсулинска резистенција, односно хронична субклиничка инфламација се поврзува со инсулинската резистанција и иницијација на ДМ тип 2 (130). Болестите кои доведуваат до хронична инфламаторна реакција го зголемуваат ризикот за развој на ДМ и влијаат на ДМ контролата и развојот на ДМ компликациите.

ДМ и ПБ се комплексни хронични заболувања со воспоставена двонасочна врска. Кај пациенти со ДМ постои директна дозно-зависна врска помеѓу тежината на ПБ и ДМ компликациите. ПБ е бта најчеста компликација на ДМ. Постојат студии кои покажуваат дека лошата контрола на гликемијата може да доведе до лошо орално здравје и овие индивидуи имаат 2.8 пати поголема шанаса за ПБ и 4.2 пати поголема шанса за деструкција

на коската. Постои конзистентен доказ дека тешката форма на ПБ, делува лошо на нивоата на гликемијата и на ХБА1Ц кај пациенти со и без ДМ (131).

Студии кои ја испитувале релативната застапеност на пародонтални патогени меѓу поединци со ДМ тип 1 и тип 2, не добиле статистички значајна корелација освен за *A. Actinomycetemcomitans* (132). Откако пародонтопатогените бактерии ќе се населат во дијабетичен домаќин, пародонталната инфекција може да ги влоши микроваскуларните компликации на ДМ, и понатаму да доведе до макроваскуларни компликации.

Еден веројатен биолошки механизам за тоа зошто дијабетичарите имаат потешка форма на ПБ е дека хипергликемија во крвта предизвикува адвансирани гликолизирани крајни продукти (АГЕ) чија акумулација влијае на миграцијата и фагоцитната активност на фагоцитните клетки, што резултира со формирање на пообилна патогена субгингивална флора. Постепената трансформација на субгингивалната микрофлора во грам-негативна флора ќе претставува хроничен извор за системски предизвик со "инфекциски трасирана" цитокин нагорна регулација. ПБ може и самата да доведе до инсулинска резистенција, придонесувајќи за циклусот на хипергликемија, АГЕ протеини акумулација, проширување на класичната патека на дијабетична деградација и уништување на сврзното ткиво. Оттука, односот помеѓу ДМ и ПБ станува двонасочен. Двете болести имаат релативно висока инциденца во населението и се полигенски нарушувања во кој има одреден степен на дисфункција на имунолошкиот систем (136). (слика 3)



**Слика 3.** Ефект на ДМ на имуниот одговор на домаќинот. Преземено од книгата *Periodontal Diseases - A Clinician's Guide*, edited by: Jane Manakil, publication date: February 2012

Неодамна, Блуер и сор истражуваа дали плазма концентрациите на воспалителните маркери се поврзани со дебелина, инсулинска осетливост и хипергликемија, при што добија значајна корелација (130). Во слична студија, Аугсбург студијата, авторите заклучиле дека кај пациенти со ДМ тип 2 се покачени нивоата на ИЛ-18, ЦРП и ИЛ-6 (137). Овие набљудувања покажуваат дека имуниот одговорот на акутната фаза е поврзан со резистенција кон инсулин, и може да е нишка на развојот на ДМ тип 2. Рандомизирани контролирани студии покажаа дека механичката пародонтална терапија доведува до 0,4% редукција на HbA1C нивоата во рок од три месеци, кое е еквивалентно со воведување на втор лек во терапија на ДМ кај пациентот (138).

Студија посочи дека ефикасна терапија на ПБ кај пациенти со ДМ може да го намали нивото на АГЕ продуктите во серумот, кои предизвикуваат хипергликемија, и на тој начин, пародонталниот третман да влијае на контрола на гликемијата (139). Терапија на ПБ мора да се смета како составен дел на терпијата и контролата на ДМ. Големи напори треба да бидат насочени кон спречување на ПБ кај пациенти кои се изложени на ризик од ДМ, како и кај оние пациенти кои се со слаба метаболна контрола.

#### - ПБ и РА

Ревматоидниот артрит е автоимуна болест со деструкција на сврзното ткиво и коските чиј механизам на ткивна деструкција е сличен со механизмот кај ПБ. ПБ и РА претставуваат нерамнотежа помеѓу про-инфламаторни и антиинфламаторни цитокини, која се смета за одговорна за оштетување на ткивото. Оваа сличност помеѓу двете болести доведе до хипотеза за двонасочна асоцијација помеѓу нив (133-135). Експериментална студија во која РА беше предизвикан кај стаорци покажа дека развојот на артритис е поврзан со присутни ММП, ТНФ - алфа и ИЛ-1 во сврзното ткиво во споредба со контролните стаорци. Во гингивалните ткива на стаорецот, наведените цитокини исто така биле покачени и развој на ПБ било забележано кај артритични стаорци (133).

РА пациенти имаат повисоко ниво на серумски антитела кон пародонтопатогените бактерии. Зголемено ниво на антитела кон *P. intermedialis* и *T. forsythia* биле пријавени и во синовијалната течност кај пациенти со РА. Зголемено ниво на антитела кон *P. gingivalis* се во корелација со тежината на РА и со ЦРП концентрации во серумот (140).

## 1.5 Акушерски исходи

Терминот "несакани исходи на бременоста" вклучува: ПП, ниска родилна тежина, ИУЗР, мртвородено и прееклампија. Лошите исходи на бременоста представуваат значаен здравствен и општествен проблем, како финансиски, така и значаен емоционален проблем. Стапката на прематуритет и покрај развојот на медицината и технологијата се одржува на одредено ниво последниве години. Секако дека преживувањето на овие деца е зголемено, но тоа пак од своја страна повлекува голем финансиски здравствен трошок, бидејќи тие деца често патат од морбидитети како - церебрална парализа, проблеми со учење и однесување, респираторни болести, проблеми со имунитет, вид и слух. И како резултат на ова популацијата на луѓе со хендикеп постојано расте.

Според Светската здравствена организација, ниска родилна тежина е дефинирана како телесна тежина < 2500гр. Оваа ниска родилна тежина може да биде или поради ПП (раѓање под 37г.н.) или новороденчиња - родени мали за гестациска возраст. ПП и ниската родилна тежина се главна причина за морталитет и морбидитет во светот и кај нас што претставува значаен медицински и економски товар врз општеството. (табела 6) (141,142). ПП е одговорно за 23% од неонаталната смрт во светот, со над еден милион смртни случаи годишно. Покрај тоа ПП е втора најчеста причина за смрт (по пнеумонија) кај деца помали од 5 години. Поради оваа, патолошките процеси кои доведуваат до ПП како и развој на превентивни стратегии се главни цели на голем број научни истражувања.

Табела 6. Водечки причини за неонатална смртност во САД, преземено од UpToDate (2017)

**Leading causes of neonatal death in the United States**

	Neonatal deaths	Percentage of neonatal deaths
Disorders related to prematurity and low birth weight	4318	23.0
Congenital malformations, chromosomal abnormalities	4144	22.1
Maternal complications	1394	7.4
Placenta, cord, and membrane complications	1049	5.6
Respiratory distress	929	4.9
Bacterial sepsis	737	3.9
Intrauterine hypoxia and birth asphyxia	589	3.1
Neonatal hemorrhage	563	3.0
Atelectasis	483	2.6
Necrotizing enterocolitis	313	1.7

Neonatal deaths: death within 28 days of birth.  
Data adapted from: the Centers for Disease Control and Prevention, 2000.

### 1.5.1 Инциденца, морталитет и морбидитет

Предвремено се раѓаат околу 15 милиони деца секоја година, а стапката на ПП се движи од 5% делови на Европа до 18% делови од Африка (141), додека 1 од 14 новороденчиња се родени со телесна тежина под нормалната гестациска, па двете заедно сочинуваат 2/3 од целокупниот перинатален морталитет. Значеан придонес имаат и во морбидитетот, скоро 1/2 од долготрајниот неуролошки морбидитет, проблеми во психо-физичкиот развој, астма, церебрална парализа, лоша моторика и функционални пореметувања, се должат на нив (143). Од сите ПП, 84 % се од 32 до 36 недела, 10 % се од 28 до <32 недела, 5% се под <28 недела. Најсериозни компликации имаат децата кои се родени пред 32г. недела и со тежина под 1500гр.

Ризикот од неонатална смртност се намалува со зголемување на гестациската старост при раѓањето, но врската не е линеарна. Додека новороденчињата под 1000 г сочинуваат само 0,8 проценти од раѓањата, тие придонеле за 55% од сите смртни случаи на доенчиња во 2005 година (144). Ризикот од неонатална смртност, исто така, зависи од причината за ПП. Во студија на живородени новороденчиња < 34 гестациска недела родени поради ИУЗР имало од 2 до 3 пати повисока стапка на смртност од новороденчињата предвремено родени во иста гестациска недела но без ограничување во раст (145). Децата предвремено родени и по првите години од животот остануваат со ризик за рана смрт во споредба со оние кои се родени во термин. Во една студија од Норвешка од над 1.000.000 лица родени помеѓу 1967 и 1988 г., следени до 2002 г., оние кои се родени предвремено (5,2 % од вкупната група) имале зголемен ризик за смрт во текот на детството во споредба со лица родени доносени.

Жените кои имаат спонтано ПП, имаат зголемен ризик за кардиоваскуларниот морбидитет и морталитет години по породувањето. Во 2014 година мета-анализа на 10 студии покажа дека жените кои имале спонтано ПП во својата анамнеза се изложени на поголем ризик за идни кардиоваскуларни настани, во споредба со жените кои родиле во термин, следени 12 до 35 години после породување (146). Се чини дека спонтаното ПП е маркер за подоцнежни КВБ, но поврзаноста сеуште не е разјаснета.

### 1.5.2 Ризични фактори за ПП

Постојат многу ризик фактори за ПП (табела7) и различни патишта по кои овие фактори делуваат, предизвикувајќи каскада на настани што резултира со краен ефект, појава на предвремена контракција. Идеално, идентификација на ризик факторите за ПП пред концепција или во рана бременоста би довело до интервенции кои ќе помогнат да се спречи оваа компликација на бременоста. Оваа цел е тешка за достигнување поради неколку причини: две третини жените со ПП, се без познати ризични фактори, каузалноста е тешко да се докаже (на пр. може да постои кофактор а тоа го комплицира синџирот на каузалноста), и нема соодветен животински модел за студирање на спонтани ПП.

Табела 7 Ризик фактори за ПП, преземено од UpToDate 2017

### Ризик-фактори за предвремено породување

Живеење без партнер, Настани во животот (развод, разделба, смрт)
Низок социо-економски статус, Ниско ниво на образование
Анксиозност, Депресија
Професионални проблеми (долго стоење, користење на индустриски машини, физички напор, психички или еколошки стрес поврзан со работата или
Повеќеплодна бременост
Полихидрамнион
Аномалии на утерус и леомиоми
Предвремена руптура на плодови обвивки
Анамнеза за абортуси во вториот триместар
Анамнеза за операции на грлото на матката
Прерана цервикална дилатација или скратување на грлото на матката
Сексуално преносливи инфекции
Системски инфекции, пиелонефрит, апендицит, пнеумониа
Бактериуриа
Placenta previa
Абрупција на постелка
Вагинално крварење, особено во повеќе од еден триместар
Претходно предвремено породување
Злоупотреба на субстанции, алкохол, дрога , пушење
Абдоминална операција за време на бременост
Мајчина старост (<18 или >40)
Слаба исхрана и низок индекс на телесна маса
Несоодветна пренатална грижа
Анемиа (хемоглобин <10 g/dL)
Анамнеза за предвремени спонтани породувања во фамилијата на мајката, особено ако таа била предвремено родена.
Фетални аномалии
Интраутерин застој во раст

Повеќе студии покажаа поврзаност помеѓу ПП и генитоуринарна инфекција (Табела 8). Сепак, причинско-последична врска за овие инфекции и ПП е сеуште нејасна (147).

Табела 8 Ризик од појава на ПП при одредени инфекции, преземено од UpToDate (2017)

### Risk of preterm birth with selected infections

Infection	Odds ratio (95% CI)
Bacterial vaginosis before 16 weeks	7.55 (1.8-31.7)
<i>N. gonorrhoeae</i>	5.31 (1.57-17.9)
Asymptomatic bacteriuria	2.08 (1.45-3.03)
<i>Chlamydia trachomatis</i>	
at 24 weeks	2.2 (1.03-4.78)
at 28 weeks	0.95 (0.36-2.47)
<i>Trichomonas vaginalis</i>	1.3 (1.1-1.4)
<i>U. urealyticum</i>	1.0 (0.8-1.2)

Data from: Klein LL, Gibbs RS. Use of microbial cultures and antibiotics in the prevention of infection-associated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1493.

UpToDate®

БВ е клиничка состојба предизвикана од прекумерен раст на вагиналната флора со одредени анаеробни бактерии. Многу од бактериите кои го колонизираат долниот генитален тракт имаат капацитет да произведат фосфолипаза А2, која отпушта нестероидна арахноидна киселина и резултира со зголемена продукција на ПГ, кои се утеротоници и делуваат на размекнување на цервикс. Вагиналните микроби го зголемуваат бројот на неутрофилите во вагина и цервикс, а тоа колерира со зголемена концентрација на цитокини и ИЛ 1 и 8, кои пак предизвикуваат каскадна реакција и зголемена продукција на ПГ (148). Имунолошкиот одговор на домаќинот на бактериската инвазија на ендоцервиксот и / или феталните мембрани води до производство на веќе спомнатите воспалителни медијатори кои можат да предизвикаат локализирано слабеење на амнионската мембрана што ќе резултира со нејзина предвремена руптура (ПРПО). Но исто така се чини дека генетски регулатор на имунолошкиот и воспалителниот одговор на домаќинот игра улога во одговорот на организмот на инфекции поврзани со ПРПО. Неколку генетски полиморфизми поврзани со инфекција, воспаление и колаген деградација се идентификувани како потенцијални ризични фактори за ПРПО (149,150).

Досегашните истражувања покажаа дека покрај асцендентната трансмисија на бактериите, постојат докази и за хематогена трансмисија од негенитални извори, што значи дека инфекција од далечни места може да го нападне фетоплацентарното ткиво. Мајчината ПБ претставува потенцијален извор на микроорганизми и нивни продукти за кои е докажано дека навлегуваат во циркулацијата и директно или индиректно имаат потенцијал да делуваат на фето - плацентарната единица (151). БВ и ПБ се карактеризираат со пертубација на нормалната вагинална и орална микрофлора, со слични или идентични видови бактерии изолирани и кај двете состојби. БВ и ПБ исто така имаат некои бихејвиорални и



социодемографски ризик фактори, кои сугерираат можна заедничка патофизиологија (152).

### 1.5.3 Патогенеза на спонтано ПП

Од ПП 20% се јатрогени, односно порано завршување на бременоста поради мајчини или фетални причини, а остантите 80% се спонтани како резултат на предвремени контракции 50% или предвремена руптура на плодовите обвивки 30%. 40% од ПП се предизвикани од амниохорионска-децидуална или системска инфекција.(табела 9)

Табела 9 , Етиологија на ПП, преземено од UpToDate ( 2017)

Етиологија	Фреквенција (процент)
Спонтани предвремени контракции	30% – 50%
Предвремена руптура на плодови обвивки	5% - 40%
Повеќеплодна бременост	10% - 30%
Прееклампсија/Еклампсија	12%
Антепартално крварење	6 %- 9%
Фетален застој во раст	2 %- 4%
Друго	8% - 9%

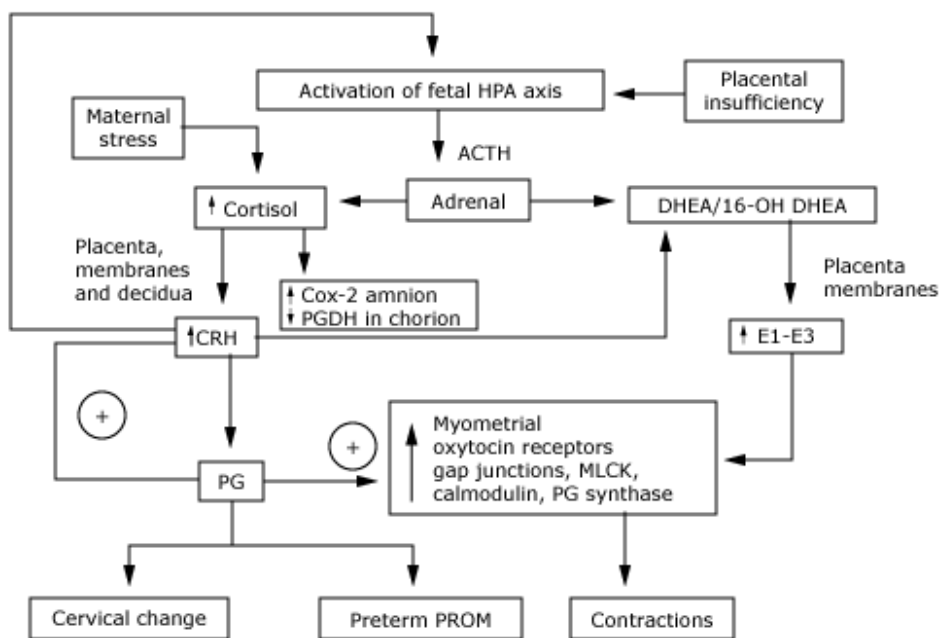
Релевантни клинички и научно-истражувачки докази укажуваат на тоа дека голем број на патолошки процеси може да доведат до конечен заеднички пат, кој резултира со ПП. Четирите основни процеси се: предремено активирање на мајчината или феталната хипоталамо-хипофизна-надбубрежна оска (ХХН), претеран инфламаторен одговор / инфекција, абрупција (децидуално крварење) и патолошка дистензија на матката.

#### 1. Активирање на ХХН оската

Стресот е заеднички елемент на активирање на серија на физиолошки адаптивни одговори кај мајката и фетусот. Од оваа перспектива, предремено активирање на хипоталамо-хипофиза-надбубрежната оска може да иницира ПП (сл.4).

Физички или психички стрес на мајката, вклучувајќи анксиозност и депресија, може да ја активира мајчината ХХН оска. Студија кај трудници со депресивни симптоми во почетокот на бременоста, покажа дека овие жени имаат речиси двојно поголем ризик за ПП од жените без такви симптоми (153). Покрај тоа, податоците добиени од голема база на податоци од Њујорк обезбедија докази дека мајките со пост-трауматски стрес имаат поголема веројатност да се породат предремено (OR 2.48, 95% CI 1,05-5,84) (154).

## Pathogenesis of preterm birth



HPA: hypothalamus-pituitary-adrenal; ACTH: Adrenocorticotrophic hormone 16-OH; DHEA: 16-hydroxydehydroepiandrosterone; E1 - E3: estrogen, estradiol, estrone; CRH: Corticotropin releasing hormone; Cox-2: Cyclooxygenase 2; PG: Prostaglandin; MLCK: Myosin light chain kinase; PROM: Premature rupture of membranes; PGDH: Hydroxyprostaglandin dehydrogenase

UpToDate®

Слика 4, Патогенза на предвремено породување, преземено од UpToDate (2017)

Предвремено активирање на феталната ХХН оска може да е резултат на стрес кој е предизвикан од утероплацентарната васкулопатија. Во една студија, спонтано ПП е поврзано со 4 до 7 пати поголем ризик за појава, доколку постојат патолошки докази за васкуларно оштетување на плацентата, крварење, фетални васкуларни нарушувања, или недостаток на нормална физиолошка конверзија на мајчините спирални артерии (155). За разлика од жените со некомплицирана првата бременост, една третина од жените чија прва бременост завршила со спонтано ПП се изложени на зголемен ризик од ПП, прееклампсија и ИУГР во својата втора бременост (156).

Механизми со кои активирање на ХХН оска предизвикува спонтано ПП вклучуваат: Зголемување на плацентарното производство и ослободување на кортикотропин-ослободувачки хормон (КОХ), кој го програмира "плацентарниот часовник". Зголемено ослободување од феталната хипофиза на адренокортикотропен хормон (АКТХ),

кој го стимулира производството на плацентарните естрогенски соединенија и ПГ, кои можат да доведат до миоетријална активност и предизвикаат почеток на контракции.

КОХ се чини дека игра улога и во терминско и во предвременно породување. Тој се ослободува за време на бременоста од плацентата, трофобластот, амниохорионот и децидуалните клетки. Го стимулира лачењето на АКТХ од хипофизата, која потоа го промовира лачењето на кортизол од надбубрежните жлезди. Во мајчината ХХН оска, кортизолот го инхибира КОХ од хипоталамусот и АКТН од хипофизата, создавајќи негативна повратна оска. Спротивно на тоа, кортизол го стимулира ослободувањето на КОХ во децидуалната-трофобластна мембрана. КОХ, пак, уште повеќе ја активира мајчината или феталната ХХН оска, со создавање на силна позитивна повратна оска. КОХ исто така го подобрува производство на ПГ во амнион, хорион и децидуата. За возврат, ПГ го стимулира ослободувањето КОХ од плацентата, создавајќи втора позитивна оска за секреција КОХ.

Во бременост, се претпоставува дека созревање на плодот ХХН оската и развојот на феталната надбубрежна жлезда со почеток во вториот триместар предизвикува физиолошко зголемување на лачењето на феталниот кортизол и подобрување на ослободување на КОХ од плацентата. Ефектите на КОХ се зголемуваат блиску до терминот за раѓање со намалување на мајчините нивоа на плазма КОХ врзувачки протеин. Како што е наведено погоре, КОХ индуцира зголемување на мајчината и феталната адренална синтеза на кортизол и плацентарното простагландин производство кои пак промовираат позитивна повратна оска што ќе доведе до уште повисоко ниво на КОХ, кортизол, и простагландини. Постојат докази дека КОХ може директно да влијае на миоетријалните контракции.

Со зголемувањето на ПГ како краен ефект при породувањето е дејството на протеази во гениталниот тракт и зголемена миоетријална контрактилност. Ин витро студии укажуваат на тоа дека ПГ предизвикаат функционално прогестеронско намалување во миоетриумот. Всушност, ПГ можат да предизвикаат породување во речиси секоја момент од бременоста, бидејќи тие се составен дел на севкупната финална патека на ПП. Ако редоследот на настаните што се наведени погоре се случува премногу рано во бременоста, ќе дојде до ПП. Ова беше илустрирано во студијата која ги мери серумските концентрации КОХ помеѓу 17 и 30 недела од бременоста кај 860 бремени жени (157). Серумската концентрација во бременост, кај жените кои спонтано предвременно родиле (37 жени) била двојно поголема од концентрацијата кај жените на иста г.н., но кои се породиле во термин.

Активирање на феталната ХХН оска води до ПП и преку патека која ги вклучува естрогените. Феталната АКТН секреција ги стимулира надбубрежните жлезди на синтеза на дехидроепиандростерон сулфат (ДХЕА), која се претвора во 16-хидрокси-ДХЕА-С во феталниот црн дроб. Плацентарната КОХ исто така може да го зголеми производството на ДХЕА директно. Плацентата ги претвора овие андрогени прекурсори во естрон, естрадиол,

и естриол, кој, во присуство на естроген рецептор-алфа(ER-алфа), го активираат миометриумот преку зголемување на врските, окситоцински рецептори, ПГ активност и ензимите одговорни за мускулна контракција (миозин киназа, калмодулин). Покрај тоа, функционалното намалување на прогестерон што е наведено погоре, се очекува да биде придружено со зголемување на концентрациите на миометријалните ER-алфа.

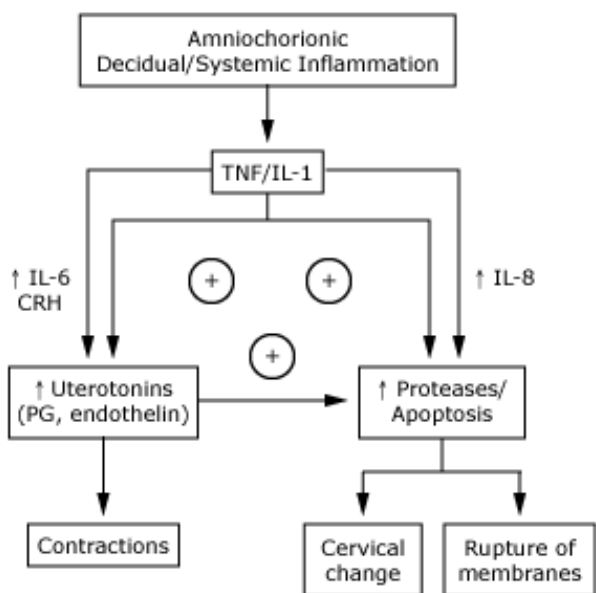
## 2. Инфекција и воспаление

Лабораториски и клинички податоци укажуваат на врската помеѓу ПП и присуство на патогени микроорганизми во генитоуринарниот тракт. Интраутерините инфекции се една од главните причина за лош опстетрички исход како предвременно породување или мртвороденост. Брзата и точна дијагноза на предизвикувачот на инфекцијата како и изворот на инфекцијата се значајни за брзо и соодветно делување.

Во голема ретроспективна студија на 199.093 породувања, 2,5 % од пациентите имале асимптоматска бактериурија, која независно од други фактори била поврзана со ПП (158). Во студија на 759 жени кои биле подложени на вагинални брисеви во прв триместар, оние со нормална вагинална флора имале за 75 % помал ризик за породување пред 35 недела од жените со абнормална вагинална флора (159). Отсуство на лактобацилите и присуство на БВ е поврзано со двојно поголем ризик за ПП. Клинички и субклинички хориоамнионитис е многу почест кај предвременно родените од родените во термин, и може да се смета одговорен за 50 % од ПП пред 30-та недела од бременоста (160).

Студии укажуваат на тоа дека нарушувањето на мајчиниот вроден или стекнат имунитет, заедно со присуство на одредени бактерии во гениталниот тракт, се основните причини за инфекциски трасирано ПП. Врзувањето на бактериските лиганди за TLR во децидуата, амнион-хорион, грлото на матката и плацентарните клетки предизвикува транскрипција на фактор кој, предизвикува инфламаторен одговор кај подложни поединци што е пак поврзан со ПП. Овој TLR-посредуван одговор се карактеризира со присуство на активирани неутрофили, макрофаги и разни проинфламаторни медијатори ИЛ 1, 6 и 8; TNF-алфа, гранулоцитен-стимулирачки фактор и MMP. Иницијалните медијатори го подобруваат ПГ производство со поттикнување на циклооксигеназа - 2 експресијата во амнионот и децидуата додека во исто време го инхибираат метаболизмот на 15-хидрокси-простагландин дехидрогеназа во хорионот. Покрај тоа, истите, директно го подобруваат ослободувањето на различни MMP во амнион-хорион, децидуата и грлото на матката при што се деградира ЕЦМ на феталните мембрани и грлото на утерусот. (слика 5)

## Amniochorionic inflammation



CRH: corticotropin releasing hormone; TNF: tumor necrosis factor; IL: interleukin; PG: prostaglandins.

*Courtesy of Charles Lockwood, MD.*

UpToDate®

Слика 5, Амниохорионска инфламација, преземено од UpToDate (2017)

Хориоамнионитис е поврзан со интензивна децидуална реакција со ослободување на ИЛ-8 и Г-ЦСФ, кои атхерираат неутрофили способни за ослободување на дополнителни инфламатори. ТНФ-алфа игра дополнителна улога, бидејќи може да предизвика апоптоза. Зголемено ниво на ТНФ- алфа и зголемена апоптоза во амнионските епителните клетки се поврзани со ПРПо. Според тоа, имуните реакции насочени кон инфекцијата се процеси кои доведуваат до ПП. Спротивно на тоа, присуство на бактерии, без одговор на домаќинот, не секогаш предизвикува негативен исход.

Докажано е зголемено ниво на проинфламаторни медијатори во амнионската течност кај жените со ПП, а интактни мембрани и овие зголемени нивоа се во корелација со позитивните наоди од амнионкултурата. Мета анализа на 17 студии, 6270 асимптоматски трудници, прикажа дека покачено цервиковагинално и амнионско ниво на ИЛ -6 во вториот триместар е предиктивно за појава на ПП (161). Во студија, 104 примероци на амнионската течност од трудници со ризик за ПП биле анализирани со помош на протеомичко профилирање. Присуството на повеќе од два од протеините на инфламација кај пациентките имало до 90 % сензитивност и специфичност во откривањена амнионинфекција (162).

**Табела 10**, Изолирани бактерии од амнионската течност кај 404 пациенти со интрамнионска инфекција, преземено од Sperling, RS, Newton, E, Gibbs, RS. J Infect Dis 1998; 157:113.

Микроорганизам	Број	Процент
<i>Group B streptococcus</i>	59	14.6
<i>Escherichia coli</i>	33	8.2
<i>Enterococci</i>	22	5.4
<i>Gardnerella vaginalis</i>	99	24.5
<i>Peptostreptococcus sp.</i>	38	9.4
<i>Bacteroids bivius</i>	119	29.5
<i>Bacteroides fragilis</i>	14	3.5
<i>Fusobacterium sp.</i>	22	5.4
Грам-негативни анаероби	155	38.4
<i>Mycoplasma hominis</i>	123	30.4
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	190	47.0

Промени од неинфективна етиологија, како плацентарна хипоperfузија, исто така, може да го зголеми производството на проинфламаторни медијатори, што може да биде еден механизам за повисока стапка на асоцијација помеѓу спонтано ПП и ИУЗР деца (163).

### 3. Децидуално крварење

Во студија со 341 пациенти, вагинално крварење во повеќе од еден триместар го зголемува ризикот од ПП за седум пати (164). Во друга студија, окултна децидуална хеморагија (се манифестира со таложeње на хемосидерин и ретро-хорионски хематом) била присутна кај 38 % пациентки со ПП помеѓу 22 и 32 недела од бременоста. Овие плацентарни наоди биле присутни само кај 0,8 % од терминските породувања ( $p < 0.01$ ) (165).

Развојот на ПРПО во услови на абрупција може да е поврзано со висока децидуална концентрација на ткивен фактор, кој во комбинација со фактор VIIa го активира факторот Ха, кој се врзува во комплекси со својот кофактор и генерира тромбин. Во прилог на своите хемостатски својства, тромбин врзува децидуална протеаза, и ги активира рецепторите со кои се регулира активноста на ММП, зголемувајчи ја нејзината активност која пак промовира деградација на ЕЦМ на феталната мембрана, што може да резултира со ПРПО.

Инфекција за време на бременоста, мајчина хеморагија, плацентарна исхемија и стрес, можат да доведат до алтерација на нормалните цитокини и хормони кои ја регулираат гестацијата и да доведат до ПП. Ромеро и сор. сметаат дека ПП се јавува кога интраутерината средина станува негативна, штетна и се заканува на здравјето на плодот (166).

## 1.6 ИУЗР

Новороденчињата со ограничување на феталниот раст кои не успеале да го искористат потенцијалот за раст ин утеро поради генетски или фактори од околината се изложени на зголемен ризик од значителен морбидитет и морталитет во споредба со оние бебиња кои го постигнале својот нормален раст. Неколку термини се користат за да се опишат фетусите со помала тежина за нивната гестациска возраст. Мали за гестациската возраст (СГА) и интраутерино ограничување на феталиот раст (ИУЗР). Овие два термини, иако поврзани, бидејќи може да вклучуваат многу од истите фетуси, сепак не се исти (168).

Дијагнозата на СГА се базира на отстапувања помеѓу фактичката и очекуваната сонографска биометрија за дадена гестациска возраст. СГА е дефинирана како тежина <10 от перцентил од нормалната тежина за гестациската возраст. (табела11) Сепак, оваа дефиниција не прави разлика меѓу СГА бебиња кои се конституционално мали од оние кои се ограничени во растот. Конституционално мали деца се оние кои се со нормална родилна тежина под 10 перцентил поради конституционални фактори. Овие деца не се изложени на зголемен ризик за перинатална смрт или морбидитет.

Табела 11, родилна тежина за гестациска недела, преземено од UpToDate ( 2017)

**Smoothed percentiles of birth weight (grams) by gestational age: United States, 1991, single live births to resident mothers**

Gestational age, weeks	5th percentile	10th percentile	50th percentile	90th percentile
24	435	498	674	977
25	480	558	779	1138
26	529	625	899	1362
27	591	702	1035	1635
28	670	798	1196	1977
29	772	925	1394	2361
30	910	1085	1637	2710
31	1088	1278	1918	2986
32	1294	1495	2203	3200
33	1513	1725	2458	3370
34	1735	1950	2667	3502
35	1950	2159	2831	3596
36	2156	2354	2974	3668
37	2357	2541	3117	3755
38	2543	2714	3263	3867
39	2685	2852	3400	3980
40	2761	2929	3495	4060
41	2777	2948	3527	4094
42	2764	2935	3522	4098

Note that the 10th percentile birth weight at the lower limit for term pregnancy (37 weeks of gestation) corresponds to approximately 2500 grams, which is also the upper limit for defining low birth weight.

Adapted from: Alexander GR, Himes JH, Kaufman RB, et al. A United States national reference for fetal growth. *Obstet Gynecol* 1996; 87:163.

UpToDate®

ИУЗР се однесува на фетус кој не го постигнал очекуваниот потенцијал за раст ин утеро. Умерен ИУЗР од 3-ти до 10-ти перцентил, тежок ИУЗР под 3-ти перцентил. Користење на СГА како маркер за ИУЗР ќе се пропуштат фетуси со ИУЗР кои се поголеми од 10-ти перцентил. Сепак, оваа разлика, понекогаш е тешко да се направи пренатално. Индивидуални криви на фетален раст овозможуваат толкување на проценетата тежина на фетусот во контекст на индивидуалниот потенцијал за раст, наместо стандардизирани популациони криви. Сепак, рутинската клиничка употреба на овие криви на раст останува контроверзна бидејќи нема јасни докази за корист од нивната примена во студиите.

Постои поделаба на симетрична СГА, кој сочинува од 20 до 30 % од сите СГА фетуси, во која сите фетални органи се намалени пропорционално како резултат на глобално оштетување во раната фетална клеточна хиперплазија, или пак во оваа група спаѓаат конституционални мали фетуси. Асиметрична СГА (најчесто ИУЗР) се карактеризира со релативно поголемо намалување на абдоминалниот обем, од обемот на главата, 70 до 80 % од СГА популацијата. Асиметричен развој на фетусот се смета дека е резултат на феталниот капацитет да се прилагоди на непријателска средина со прераспределба на протокот на крв во виталните органи (мозокот, срцето, плацентата) за сметка абдоминалните органи, белите дробови, кожата, бубрезите. Вкупната телесна маст, мускулната маса и коскената минерална содржина се намалува, што резултира со појава на типична слика кај деца со тешка ИУЗР (169). Азот и содржина на протеини се пониски поради намалена мускулна маса, а содржина на гликоген е намалена во скелетните мускули и црниот дроб поради пониските концентрации на феталната гликоза и инсулин во плазмата (170).

Ризикот од морталитет и морбидитет се зголемува кај новороденчињата со ИУЗР поради компромитиран раст и намалување на енергетските резерви кои ја зголемуваат ранливоста на овие деца за време на стресниот перинаталниот период со премин од интраутерин во екстраутерин живот. Една од главните цели на антенатална заштита е да се дијагностицираат фетусите кои ин утеро се изложени на ризик за ограничување во растот, да се откријат оние фетуси кои се со ограничен раст и секако да се дефинираат фетусите кои се изложени на зголемен ризик од несакан перинатален исход, што представува сеуште предизвик. Покрај тоа, ИУЗР новороденчиња, според одредени студии почесто како возрасни развиваат хипертензија, хиперлипидемија, коронарна срцева болест и ДМ (Баркер хипотеза – фетално потекло на болестите кај возрасните).

### **1.6.1 Епидемиологија и етиологија на ИУЗР**

Инциденцата на ИУЗР варира помеѓу популацијата и се зголемува со намалување на гестациската возраст. Околу 10% од новороденчињата во развиените земји се помали од гестациската возраст во споредба со 23% од новороденчињата во земјите во развој (171). Во



студија од предвремено родени деца, 22 % од 4438 новороденчиња со родилна тежина 500 до 1500 g биле класифицирани како СГА (172).

Генетски предодредениот потенцијал за раст на фетусот може да биде нарушен како резултат на фактори од страна на мајката, плацентата или фетални фактори. Но, причината за СГА и покрај сите иследувања не може секогаш да се утврди, најчесто е комбинација од повеќе фактори. Идиопатска етиологија е идентификувана во најмалку 40 % од фетусите со СГА. Во останатите 60% СГА предизвикана од генетско заболување е околу една третина, а во две третини причините се од животната средина (173).

## **1. Фактори од фетусот**

Генетски фактори - Специфични алелни варијанти делуваат на родилната тежина како мутации на одредени гени кои се асоцирани со ниска родилна тежина или со покачена родилна тежина. Епидемиолошки студии покажаа дека жените кои се родени како СГА имаат 2 пати поголем ризик за раѓање на СГА дете. Абнормалности на кариотипот учествуваат до 20% од сите СГА.

Конгенитални аномалии - Сочинуваат 1-2% од сите СГА без присутен генетски дефект. Комбинација на структурни и хромозомски аномалии се среќава често кај СГА.

Инфекции - Учествуваат со 5% од сите случаи со СГА. Вируси и паразити го напаѓаат фетусот најчесто трансплацентарно преку различни механизми како – клеточна смрт и васкуларна инсуфициенција. Во последниве години во тек се студии за ниско ниво на инфламација при хронични бактериски заболувања во организмот и нивно влијание врз фетусот, како ПБ.

## **2. Плацентарни фактори**

Најголем број на ИУЗР фетуси посебно оние кои рекурентно се јавуваат во неколку бремености се резултат на исхемична плацентарна болест. Со овој термин се означени состојби кои се манифестираат како прееклампсија, ИУЗР, абрупција или комбинација од нив. Исто така фетусот е многу осетлив на редукција на масата на постелката со тоа што одредени студии покажаа дека кај плодови со ИУЗР постелка тежи 24% помалку од постелка кај плод со нормална родилна тежина во истата гестациска недела. Идентифицирани плацентарни хистолошки аномалии кај ИУЗР вклучуваат абнормалност на утероплацентарната васкулатура, хронична абрупција, хронична инфекција и идиопатски инфламаторни лезии, инфаркти, дистална вилус хипоплазија, масивна фибрин депозиција и тромбоза на утероплацентарната, интервилозната и фетоплацентарната васкулатура. Дифузен хроничен вилитис од непозната етиологија е најчест кај идиопатската СГА. Мозаицизам на постелката се јавува многу почесто кај СГА од нормални фетуси. Околу 10% од идиопатски СГА имаат мозаицизам ограничен на постелката.

### 3. Мајчини фактори

Болести кои предизвикуваат редуциран утероплацентален проток, кој може да биде намален како резултат на слаб развој, стекната опструкција или дисрупција на утероплацентарната васкулатура, доведуваат до ИУЗР. Мајчини болести како хипертензија, ренална инсуфициенција, ДМ, колаген-васкуларна болест, лупус, антифосфолипиден синдром и акушерски компликации како прееклампија доведуваат до ИУЗР. Ниска телесна тежина кај мајката пред бременоста и споро покачување на тежината во бременост, делува до 10% варирање на феталната тежина. Малапсорбција, хронична хипооксемија, хематолошки и имунолошки заболувања кај мајката исто така се поврзани со ИУЗР.

#### 1.6.2 Морбидитет и морталитет

Бебињата родени како ИУЗР се изложени на ризик од следниве компликации во перинаталниот период (174): ПП, перинатална асфиксија, која може да биде придружена од страна на мекониум аспирација или перзистентна пулмонална хипертензија, нарушена терморегулација, хипогликемија и нарушена функцијата на имунолошкиот систем. Исто така ИУЗР бебињата се изложени на ризик за перинатална смртност и значаен долгорочен морбидитет, дури вклучувајќи и хронични заболувања како возрасни индивидуи.

Перинатална смртност е зголемена кај ИУЗР новороденчиња кои се родени и предвремено и во термин (175). Перинатална смртност се зголемува како ИУЗР станува потешок, под 6-ти перцентил. Вродени деформитети, перинатална асфиксија и преодни кардиореспираторн нарушувања придонесуваат за високата стапка на смртност и кај терминските ИУЗР деца (177,178). Во мета анализа, апсолутната родилна тежина е во корелација со неонатален морталитет, па родилна тежина под 1,5 kg на термински новороденчиња е поврзана со најголем ризик од смртност (OR 48,6, 95% CI 28,6-82,5) (176). Во студијата EPIPAGE, стапката на смртност кај бебињата родени помеѓу 24 и 28 гестациска недела е 62%, 42%, и 30% за бебиња, кои биле родени ИУЗР, со родилна тежина помеѓу 10 и 20 перцентил, и со родилна тежина  $\geq 20$  перцентил. За бебиња родени помеѓу 29 и 32 гестациска недела, смртност била 10,5%, 4,8% и 4,24% во истите групи.

Физички раст - Во една студија, просечната висина на возраст од 17 години на адолесценти кои биле родени со родилна тежина под 3-ти перцентил била помала од онаа на контролната група (169 см наспроти 175 см кај момчињата и 159 см наспроти 163 см кај девојчињата) (179). Покрај тоа, висината на СГА родените адолесцентите е поверојатно да биде помала од 10-ти перцентил (OR 4.13 за момчиња и 3,32 за девојчиња).

Неуроразвој - ИУЗР бебиња се чини дека се изложени на зголемен ризик за невролошки абнормалности и намалени когнитивните перформанси. Ова е илустрирано во мета анализа на 16 студии во кои се оценува невролошкиот развој во детство на ИУЗР

новороденчиња (180). Десет студии пријавиле одложување во моториката, осум во когнитивни перформанси, а седум одложување на зборувањето (181). Исто така, постојат податоци во кои ИУЗР (особено тешка ИУЗР) влијае на невролошки развој и однесување на адолесцентите и младите (182) - пониски резултати на когнитивните тестирања, потреба од посебно образование, груби моторни и мали невролошки дисфункции, проблеми со однесувањето (дефицит на внимание, хиперактивно нарушување) и успорен раст.

**Возрасни хронични заболувања** - ИУЗР во поновата литература се поврзува со појава на хронични болести, кај децата кои се родени како ИУЗР, како коронарна артериска болест, хиперлипидемија, хипертензија и хронична бубрежна болест.

Коронарна артериска болест - Оваа асоцијација се заснова на претпоставката дека потхранетоста на фетусот резултира со промени во васкуларниот развој кој е предиспозиција за појава на болести кај возрасните, како што се хипертензија, мозочен удар, ДМ и хиперхолестеролемија (183,184). Асоцијацијата на ИУЗР со исхемична срцева болест кај возрасните лица родени ИУЗР е најдобро илустрирана во една кохорт студија од 6425 лица кои се или предвремено родени или ИУЗР во четири главни болници во Шведска помеѓу 1945 и 1949 година (185). Нивното следење во текот на временскиот период 1987-2002, ризикот од исхемична срцева болест бил поголем кај лица кои се родени ИУЗР во споредба со контролите без разлика на возраст и пол. Иако овие наоди укажуваат на фетален придонес за подоцнежни КВБ, потребни се долгорочни лонгитудиналните студии за да се разбере во целост клиничкото значење на овие промени и дали тие придонесуваат за атеросклероза.

Хронична бубрежна болест (ХББ) - Во студија од Норвешка на лица родени помеѓу 1967 и 2004 година, лицата со родилна тежина <10 перцентил имале поголема веројатност да развијат ХББ отколку оние родени со нормална тежина ([RR] 1.5, 95% CI 1,2-1,9) (186). Мета анализа прикажа асоцијација помеѓу ниска родилна тежина и ХББ (187).

Во патогенезата на примарна хипертензија, изминатите неколку години, голем број на нови фактори се проучуваа, вклучувајќи генетика, ендотелна дисфункција и ниска родилна тежина, често придружена со прееклампсија. Бебињата кои се ИУЗР, се со поголема веројатност да имаат повисок крвен притисок во текот на адолесценцијата и да бидат хипертензивни како возрасни (188). Тие, исто така, се со поголема веројатност да имаат метаболни абнормалности кои се поврзани со подоцнежниот развој на хипертензија и срцеви заболувања, вклучувајќи отпорност на инсулин, ДМ и хиперлипидемија (189). Ефектот на ИУЗР врз крвен притисок на возрасен прв пат е опишан во 1988 година. (190) Голем број на хипотези се предложени да се објасни можната поврзаност помеѓу ИУЗР и последователната хипертензија (191). Најлогична хипотеза добро поддржана од страна на експериментални и клинички студии "конгенитална олигонефропатија", што сугерира дека

ИУЗР води до нарушување на бубрежниот развој (192). Намалувањето на бројот на нефроните резултира во компензаторна хипертрофија на нефроните; интрагломеруларна хипертензија потоа може да доведе во текот на еден период од неколку години до гломеруларна склероза и развој на хипертензија слична на онаа при губење на нефронот во хронична ренална инсуфициенција (193). Бубрезите кај ИУЗР бебиња, се мали, со намален број на гломерули, што може да го зголеми ризикот од развој на бубрежна болест понатаму во животот (194).

### 1.6.3 Дијагноза, менаџирање и ризик од рекурентност на бременост со ИУЗР

Оптимален пристап во менаџирање на бременоста со сомневање за ограничување во растот како резултат на утероплацентарна инсуфициенција не е воспоставен; има ограничени докази од рандомизирани испитувања (195). Сериска ултразвучна евалуација на феталниот раст, фетално однесување (биофизички профил), и доплер на феталните артериски и венски крвни садови претставуваат клучни елементи во феталната проценка и водич на менаџирање на бременоста. Целта е да се идентификуваат оние фетуси кои се со најголем ризик од морталитет и неонатален морбидитет и кои може да имаат корист од ПП.

Прецизна проценка на гестациската старост (ГС) е од клучно значење за дијагноза на ИУЗР, со оглед дека постојат табели на фетална биометрија и тежина кои за одредена гестациската возраст. Проценетата феталната тежина се пресметува со користење на различни публикуирани равенки и формули. Во 1975 година, Кембел и Вилкин први издадоа равенка за пресметка на тежина на фетусот врз основа на сонографски мерење на АЦ и ХЦ (196). Други равенки се објавени со тек на годините, оние кои вклучат АЦ, БПД и ФЛ се чини обезбедуваат најточни проценки на феталната тежина, која е и користена во студијава (197). Пресметаната тежина, потоа се споредува на популациона- или индивидуална крива на раст, која овозможува да се утврди кога проценетата фетална тежина (EFW) е под 10-от перцентил. Повеќето студии репортираа намален АЦ како еден најчувствителен морфометрички показател на ИУЗР (198).

Проспективна кохорт студија од Холандија објави дека ризикот од не-аномаличен ИУЗР плод (<5-ти перцентил) во втора бременост на жени чија прва бременост била "ИУЗР" наспроти "не ИУЗР" бил 23% и 3%, соодветно (199). Исто така, утероплацентарна инсуфициенција може да се манифестира на различни начини во различни бремености. Ограничување на растот, ПП, прееклампсија, абрупција, и мртвородено сите можат да бидат секвели на оштетена плацентарна функција. Поврзаноста помеѓу раѓањето на ИУЗР дете во првата бременост и раѓање на мртво дете во следните бременост се илустрира со анализа на податоците од шведскиот регистар на раѓање (200). Последователни студии од САД и Австралија објавија слични наоди (201). Најголем ризик за раѓање на мртво дете било кај жени кои родиле предходно ИУЗР дете.

## 1.7 ПБ и негативни исходи на бременоста

ПП и ниската родилна тежина се сметаат за најрелевантни биолошки детерминанти на новороденчињата за опстанок, од што произлегува важноста на откривање, превенирање и лекување на причините кои доведуваат до нив. Лошите исходи на бременоста се воглавном поврзани со зголемени локални и системски инфламаторни медијатори и интраутерина инфекција, која се смета дека е одговорна во 30% до 50% од сите случаи (9). Инфекција на фето-плацентарната единица, може да доведе до ПП, ПРПо, и исто така, постоење на хронична инфламација во организмот да доведе до ИУЗР. Студии покажаа дека состојби како што е бактериска инфекција на генитоуринарниот тракт, бактериска вагиноза се поврзани со несакани исходи на бременоста. Исто така можно е инфективни процеси кои се случуваат на други далечни места во телото да придонесат за неонатален морбидитет и морталитет, што укажува на тоа дека ПБ, како хроничен инфламаторен процес може да се вброи во етиолошките фактори.

Докази за врската меѓу ПБ и негативни исходи на бременоста, особено ПП, предвремено родени деца со ниска родилна тежина и ИУЗР фетуси, се појавија во медицината од неколку истражувања последниве години. Првата студија во светот за овој проблем е студијата од 1996 од Офенбахер и сор, која покажа дека жените ПБ имаат 7 пати поголем ризик од лош исход на бременоста. (OR= 7.5, CI 1.98-28.8) (9) . Од оваа студија која беше тешко да се игнорира започнаа истражувањата на оваа тема.

### 1. Гингивит во бременост

Хормоналните и васкулрните промени во бременоста можат да го егзацеребрираат гингивалниот одговор на трудницата резултирајќи со инфламаторен гингивит. Гингивитот во бременост се среќава кај 30-75% од бремените жени, агравиран од ендогените стероидни хормони и зголемената васкуларизација на гингивата. Студија контрола на случаи покажа дека пародонталниот статусот на бремени жени оценет во првиот, вториот и третиот триместар од бременоста и три месеци после породувањето, и покрај тоа што нивото на субгингивалниот плак останал непроменет, гингивалниот индекс кај бремените жени значително се зголемил и го достигнал својот врв во третиот триместар, но се вратил на нормала 3 месеци по породувањето (214). Во прилог на пародонталните клинички параметри како, клиничкото ниво на прикрепување, мерено во студијата спомената погоре не постои прогресија во текот на бременоста, влошување на воспалението има само на гингивата, што води до заклучок дека промените во бременоста имаат ефект врз појавата на гингивит, а не и на пародонитот. Всушност пародонтитот бара хронично воспаление на гингивата кое трае подолго од траењето на бременоста.

Зголеменото ниво на стероидните хормоните во бременост ја фаворизираат локалната продукција на инфламаторни медијатори како ПГЕ2, а прогестеронот ја редуцира

фибробластната пролиферација, ја алтерира колаген продукцијата и го намалува нивото на плазминоген активатор инхибитор тип 2 (значаен инхибитор на ткивната протеолиза), што доведува до зголемување на инциденцата на ПБ во бременоста.

## **2. Патишта на делување на ПБ врз негативните исходи на бременоста**

Во литературата постојат доволно докази за поврзаноста помеѓу субклиничка инфекција на фетоплацентарната единица и лоши исходи на бременоста. Гибс во својата статија, даде одличен преглед на можната поврзаност помеѓу инфекциите и негативни исходи на бременоста (202). Хипотезата е дека микроорганизмите и нивните ЛПС навлегуваат во утерус за време на бременоста по асцендентен пат од долниот генитален тракт, или хематогено по не-генитален пат, предизвикувајќи ПП. Различни студии покажаа дека спонтан абортус, ПП, ПРПо, како и хориоамнионит, се поврзани со присутна бактериска вагиноза во бременост. Други студии, донесоа докази дека далечни инфекции од гениталниот тракт може да предизвикаат воспаление на фето-плацентарната единица на начин аналоген на оној што се гледа при бактериски вагиноза, и како краен резултат да доведат до ПП, фетален дистрес и рестрикција на фетален раст (203,204).

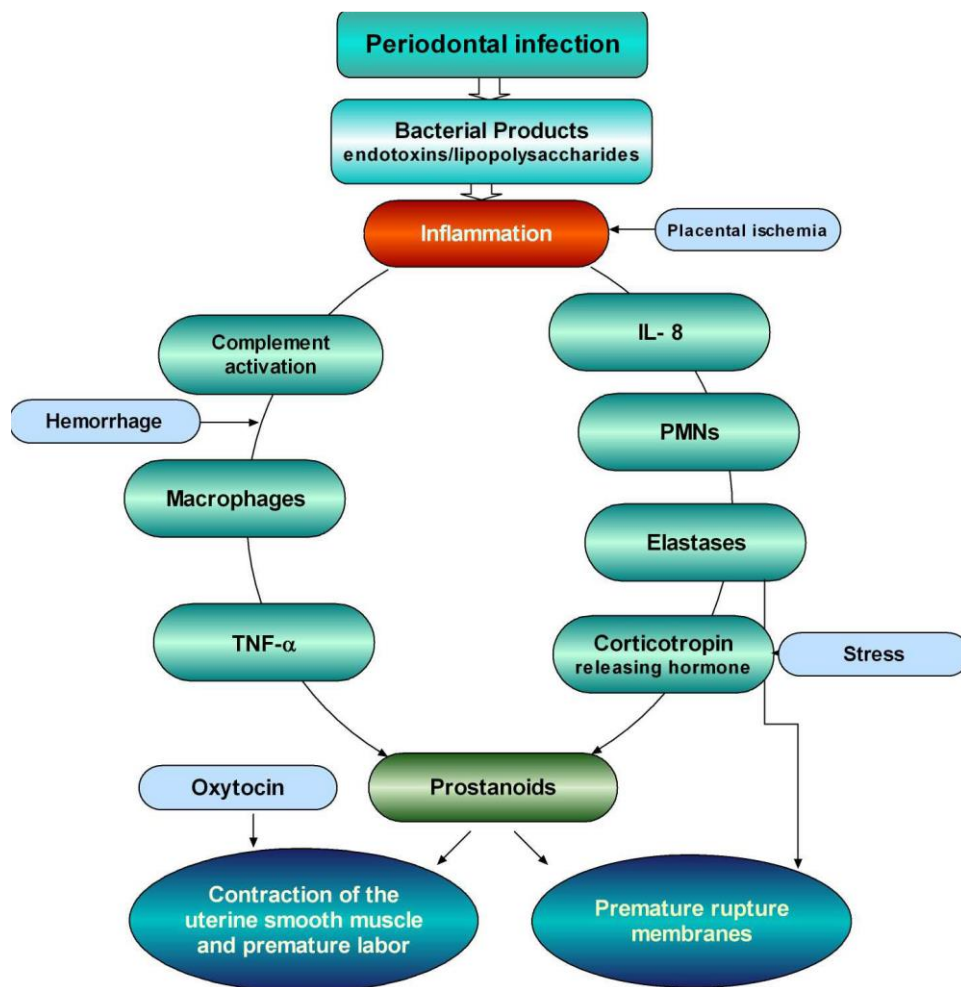
Анатомската блискост на оралната микрофлора со крвотокот може да ја олесни системската расејка на бактериите, нивните продукти и имунокомплекси. Можни патишта на оралната инфекција и нејзина асоцијација со системски болести и далечни ткива се :

- Метастатска инфекција преку бактериемијата
- Метастатска повреда од циркулирање на орални микробиолошки токсини
- Метастатска инфламација предизвикана од имунолошка повреда од орални бактерии

Хематогената дисеминација на микроорганизмите до фетоплацентарната единица доведува до лош опстетрични исход кој зависи од времето (г.н) на експозицијата и бројот и вируленцијата на микробите. Се смета дека ИУЗР и ПП пред 32 г.н. се должи на експозиција во рана г.н. или со поголем број и повирulentни микроби (112) .

Пародонталната инфекција е еден од многуте потенцијални стимули на имуниот одговор на домаќинот. ПБ може да делува на фето-плацентарната единица и преку биолошки механизми кои вклучуваат бактериско предизвикано активирање на клеточниот имунитет што доведува до производство на цитокини и последователната синтеза и ослободување на простагландини. Значи системската дисеминација на инфламаторните медијатори, поттикната од ПБ делува на фетоплацентарната единица со механизам кој не се разликува од механизмот кој настанува на почетокот на ПП. Нивоата на овие медијатори биле покачени во амнионската течност на пациентите со ПП и со амнион инфекција (162). Интра-амнионските нивоа на ПГЕ2 и ТНФ-алфа постојано се зголемуваат во текот на бременоста се додека не достигнат критичниот праг за да предизвикаат контракции,

цервикална дилатација и породување (9). Се смета дека ПП е резултат на единечен или кумулативен ефект на зголемено ниво на инфламаторен процес. Откако ќе започне каскадата на ПП тешко е да се таргетира патот и превенира лошиот исход на бременоста. Исто така, воспалителните медијатори можат да доведат до рестрикција во феталниот раст. Секоја состојба што резултира со зголемување на нивните нивоа може да имаат потенцијал да предизвика лош исход на бременоста. (слика 6)



**Слика 6.** Биолошки механизми за индукција на предвременно породување од ПБ, Преземено од книгата Periodontal Diseases - A Clinician's Guide, edited by: Jane Manakil, publication date: February 2012

За време на бременост, бројот на анаеробни грам-негативни бактерии во споредба со аеробни се зголемува во денталниот плак во вториот триместар, што може да доведе до зголемување на локалното производство на цитокини. Грам-негативните бактерии, поврзани со прогресија на ПБ, продуцираат различни биоактивни молекули кои делуваат директно на синтеза и секреција на различни цитокини. Доколку тие понатаму влезат во системската циркулација и ја поминат плацентарната бариера, можат да ги зголемат

физиолошките нивоа на ПГЕ2 и ТНФ- алфа во амнионската течност и да предизвикаат ПП. Како на пр. студија кај бремен зајак, хронично изложен на *P. gingivalis* резултира со системски ширење, трансплацентарен премин, и развој на фетална инфекција (205).

Бременоста предизвикува промени на пародонталните структури погоре опишани, па местата на крварење на гингивите можат да бидат влезна врата за бактериите во циркулацијата. Доколку мајката има и други болести, или нарушен имун механизам, бактериите можат да му побегнат на имуниот ситем и да се транслоцираат во утерус. Во хумни и анимални студии пародонталните патогени се изолирани од амнионската течност кај пациентки со ПП, ИУЗР, прееклампсија и фетална смрт. Користејќи анимален модел, Колинс и сор, имплантирале *P. Gingivalis* субкутано во лабораториски хрчак. Тежината на новороденото во испитуваната група било сигнификантно помало од контролата (207). Експериментална студии на глувци покажа дека инфекција со *P. gingivalis* во бременост резултира со системско ширење во организмот, плацентарна транслокација на *P. gingivalis*, зголемување на мајчините ТНФ-алфа, како и промени во плацентарната цитокини рамнотежа Th1 / Th2, што резултирало со ИУЗР на фетусите (245). Будунели (8) ја споредувал субгингивалната микрофлора кај мајки со ПП, ИУЗР и контроли, при што објави дека пародонтопатогените бактерии, *P. gingivalis*, *A. actinomycetemcomitans*, *P. intermedialis*, биле значително почесто изолирани во групата на случаи отколку кај контролите.

Хил и сор.го изолирале *Fusobacterium nucleatum* од амнионската течност кај жени со предвремени контракции и интактни мембрани, сугерирајќи хематоген пат на транслокација. Хан и сор објавиле случај на терминско мртвородено со позитивна култура за *Fusobacterium nucleatum* од желудникот на плодот, која била идентична со сојот од субгингивалниот сулкус кај мајката (208). Интравенска апликација на оваа бактерија кај бремен глушец довела до ПП, но значајно е дека инфекцијата била ограничена само на утерус, без системска дисеминација, одејќи во прилог на место - специфична инфекција. Преку ендотелот на крвните садови на постелката инфламацијата се проширила на фетоплацентарната единица (23).

Прв случај објавен во литературата 2006 година на жена која се породила во 24 г.н. Со ПЦР метода на амнионската течност, добиена со амниоцентеза е изолирана орална бактерија која не е детектирана во вагината на мајката туку идентичен клон од истата бактерија во денталниот плак кај мајката (209).

Студија која го оценувала феталниот инфламаторен и имунолошки одговор на орални патогени и ризик за ПП, примероци од папочната врвца биле иследени за присуството на фетален имуноглобулин М (IgM) антителиа против орални патогени како и нивоата на ЦРП, ИЛ-1-6, ТНФ- алфа, ПГ2 и 8-исопропан. Резултатите покажале дека присуство на ИгМ антителиа на орални патогени и зголемување на нивото на ТНФ-алфа и 8-исопропан се поврзани со зголемување на стапките на ПП, и дека комбинираниот ефект на



феталниот ИгМ, ЦРП, ТНФ-алфа, ПГЕ2 и 8 исопростан резултирал со значително зголемен ризик за ПП (206).

Истражувањата покажаа дека покачени нивоа на серумски и плацентарни растворливи ВЕГФ рецептори-1 се поврзани со зголемен ризик од прееклампсија. Зголемено ниво на растворливи ВЕГФ рецептори се забележани и кај мајките со ПБ кои родиле ИУЗР новороденчиња (210). Пациенти со ПБ имаат покачено ниво на Бета 2-гликопротеин I зависни анти-кардиолипински автоантитела, класа на антитела поврзани со несакани исходи на бременоста и фетална загуба, како и зголемено ниво на маркери на васкуларна инфламација, ЦРП, ИЛ 6, хаптоглобин и фибриноген (211).

Покачени нивоа на ИЛ6 во мајчиниот серум и во амнионската течност е предложен како индикатор на интраутерина инфекција и предиктор за ПП (204). Исто така ИЛ6 се смета дијагностички маркер за ПБ. Студии кај експериментални животни покажаа дека мајчината инфекција со пародонтопатогените бактерии ги зголемува системските циркулаторни нивоа на ИЛ-1 бета, ИЛ 6, ИЛ-8, ИЛ -17 и ТНФ- алфа и индуцира ПП. Ин витро моделите покажаа дека овие бактерии и нивните продукти индуцираат секреција на СОХ-2, ИЛ -9 , ИФН – гама и ТНФ- алфа и последователна апоптоза на плацентарното ткиво / клетки. Клиничките студии ја поддржаа асоцијацијата помеѓу зголемено ниво на циркулирачки проинфламаторни медијатори и ПП и ги посочија ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6, како главни играчи за ЗПП (212,213). Покрај тоа, полиморфизам во проинфламаторни гени, вклучувајќи ги и горенаведените цитокини, се поврзани со ПП (214).

Потенцијалното влијание на ПБ врз лошите исходи на бременоста може да се објасни со следниве механизми. Прво, пародонталните патогени / и нивните продукти можат хематогено да дојдат до фетоплацентарната единица, и да предизвикаат имунолошки / воспалителни реакции, ослободување на проинфламаторни медијатори во амнионската течност кои дополнително ќе придонесат за компликации на бременоста. Второ, системските воспалителни промени предизвикани од ПБ може да ги егзацеребрираат локалните воспалителни реакции во фетоплацентарната единица и да го зголемат ризикот за појава на несакан ( лош) исход на бременоста.

И на крај, механизмите со кои ПБ може да доведе до негативен исход на бременоста сè уште не се разјаснети, но постојат докази за биолошки изводлива основа. Сепак, врската помеѓу мајчината ПБ и негативните исходи на бременоста треба да биде дополнително истражена и појаснета за да се утврди дали тоа е причинско-последична или едноставно асоцијативна. Потребно е понатамошно истражување за улогата на пародонтопатогените микроорганизми, директно или индиректно, да придонесат во појава на компликации на бременоста. Овие случувања ќе бидат од значење за акушерство, бидејќи ПБ може да стане променливи ризик-фактор за повеќе сериозни системски болести, вклучително и компликации на бременоста кои се среќаваат во секојдневната пракса.

## 2. МОТИВ

Откривање на причините за лош исход на една бременост, уште при нејзиниот почеток или пред концепција, е желба на секој лекар и голем предизвик во медицината. Покрај добро познатите ризик фактори за лош акушерски исход, постојат многу досега непознати, идиопатски фактори. Кога овие непознати ризик фактори би успеале да ги префрлиме во категоријата на познати и препознатливи би можеле со соодветни превентивни и тераписки мерки да делуваме и да ја намалиме инциденцата на овие компликации во бременоста. Крајниот биланс од навременото препознавање и делување врз лошите исходи на бременоста е огромен.

Во истражувањето на литературата за делувањето на ПБ, и патолошката субгингивална флора врз појавата на ПП и деца со ИУЗР, наидов на мал број студии изведени на Балканот. Различни популации имаат различни ризик фактори за појава на болестите, и секако по анализирање на литературата, увидов дека бактериската субгингивална микрофлора се разликува на различни географски реони во светот. Исто така, реферирани се недоволно разјаснети и конфликтни резултати во различни публикувани студии што ме поттикна да истражувам на оваа тема, со идеја за поставување на ваква докторска дисертација која ќе го потврди или оповргне линкот помеѓу наведените болести.

Медицинските и општествените секвени од лошиот исход на бременоста се факти со кои се соочуваме и денес, во секојдневната работа и живеење. Откривањето на причините за лош исход на бременоста, ќе отвори ново поглавје во современото акушерство, отварајќи нови можности за терапија и превенција. Доколку дисертацијата позитивно одговори на поставените цели, ќе бидат потребни понатамошни истражувања за превенција и лекување на хроничните орални инфекции во бременост, како и кај женската популација во репродуктивен период.

### 3. ЦЕЛИ

1. Да се утврди дали присуството на хронична пародонтална болест кај мајката влијае на појава на некои несакани акушерски исходи: предвремено породување, интраутерин застој во раст, независно од останатите ризик фактори, за појава на истите.
2. Да утврди дали и кои специфични пародонтопатогени анаеробни бактерии од оралната флора кај мајката, го зголемуваат ризикот и / или придонесуваат за појава на несакани акушерски исходи.
3. Да се утврди преваленцата на различните видови на пародонтална болест во бременост.

## 4. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДИ

**Дизајн на студија:** Студијата претставува студија - контрола на случаи, спроведена на одделот за Гинекологија и акушерство, Општа болница – Шибеник, Р. Хрватска.

**Етички стандарди на студијата:** Студијата е одобрена од етичката комисија на болницата. Пациентките кои учествуваа во студијата потпишаа информативна согласност.

### **Испитувана популација:**

Група случаи - I - 40 бремени жени од 28 до 36+6 г. н. со знаци за заканувачко предвременно породување, хоспитализирани на одделот. II - 20 бремени жени со дијагноза за ИУЗР, поставена врз основа на фетална ултразвучна биометрија, од 28 г.н. на бременоста.

Контролна група - 50 жени кои имале уредна бременост, родиле во термин (од 37 г.н.) на одделот, кои родиле дете со родилна тежина поголема од 2500гр.

### **Инклузиони критериуми:**

Бремени жени од 28 г.н., Родилки до 48 часа по породување,  
Возраст на пациентите од 18 – 40 години, Потпишале согласност

### **Ексклузиони критериуми:**

Мултифетална бременост, предходно ПП, хабитуални абортуси, аномалии на утерус, миоми, конизација, полихидрамнион, серклаж во оваа бременост, дијабет пред бременоста, гестациски дијабет, конгенитални аномалии, акутна симптоматска вагинална инфекција, орални протези, акутна орална инфекција, пушење, зависност од алкохол и наркотици, без антибиотска терапија од 3 месеци пред земање на субгингивален брис.

### **Протокол на студијата:**

Акушерски и ултразвучен преглед, пародонтален преглед, микробиолошки субгингивален брис, вагинални брисеви кај пациентките во групите случаи се земаше до 24 часа од нивната хоспитализација, како и лабораториски анализи, крвна слика, урина и ЦРП.

Кај пациентките од контролната група, пародонтален преглед, микробиолошки субгингивален брис, до 48 часа по породување. Вагиналните брисеви и уринокултура се анализираа од добиените податоци од антенаталните контроли од мајчината книшка. Крвна слика, урина и ЦРП се земаше при хоспитализација.

ЦРП се земаше и од сите новороденчиња од групите до 48 часа по раѓање.

## Постапки и иследувања:

Кај сите пациентки при хоспитализација, беше направена клиничка процена. Детална анамнеза, стандарден анкетен прашалник и податоци внесени во историјата на болест во однос на: социодемографски податоци, број на антенатални контроли, стоматолошки контроли, телесна тежина пред забременување, детални податоци за фамилијарни и минати заболувања, репродуктивна и гинеколошка анамнеза со дата на последен менструален циклус и растојание помеѓу менструалните циклуси.

Општ преглед со антропометриски мерења, телесна тежина (кг) и телесна висина (см). Индексот на телесна маса пред концепција (БМИ) беше одреден според формулата: телесна тежина во килограми поделена со квадрат на телесната висина во метри. Пациентките врз основа на БМИ беа анализирани во 4 групи. Нормален индекс на телесна тежина помеѓу 18,5 –24.9 кг/м<sup>2</sup>, неухранетост под 18.5 кг/м<sup>2</sup>, од 25-29.9 кг/м<sup>2</sup> прекумерна тежина и од 30 кг/м<sup>2</sup> обезност. Телесната тежина при хоспитализација се мереше и се споредуваше со телесната тежина пред забременување. ТТ при хоспитализација – ТТ при забременување = број на килограми кои се добиени во тек на бременоста. Пациентките беа поделени во три групи: недоволно покачување на ТТ под 8 кг, нормално покачена ТТ од 8.1 до 16.0 кг, премногу покачена ТТ над 16.1 кг.

Гестациската недела на бременоста беше утврдена преку датумот на последниот менструален циклус и ултразвучниот преглед направен во првиот триместар на бременоста.

Дијагнозата на ЗПП се постави врз основа на клиничките критериуми за регуларни болни контракции ( 4 на секои 20 минути или 8 на секои 60 минути ) придружени со промени на грлото на матката (скратување за најмалку 80% или дилатација поголема од 2 см) пред 37 г. недела (179).

Фетална ултрасонографија е изведена од еден гинеколог акушер, на одделот, со ултрасонографски апарат (Medison SonoAce 5) и конвексна абдоминална сонда. Прегледот е изведен во лежечка позиција на пациентот и се состоеше во фетална биометрија со одредување на БПД, ХЦ, АЦ и ФЛ, врз основа на што, акушерскиот софтвер ја даваше феталната тежина и гестациската недела на која таа и феталните биометриски анализи одговараат (197). Се анализираше и феталната морфологија и динамика, како и анализа на количина на плодовата вода, позицијата и степенот на стареење на постелката. Добиените вредности за фетална тежина се споредуваа на популациони криви за да се утврди дали постои отстапување под 10 перцентил за гестациската недела, што беше дијагностички критериум за селектирање на ИУЗР фетуси.

**Пародонтален преглед** го направи еден стоматолог со артефицијлно светло, WHO пародонтометар и огледало, во болнички кревет. Иследени се бте страни на сите заби во устата за следниве параметри – дентален плак, калкулус, гингивален индекс (ГИ), длабочина на пародонтален џеп (ДПЦ) и (CAL - clinical attachment loss) губиток на припој на забот.

Гингивален индекс по Loe i Silness ја опишува гингивата од 4 страни на забот: 0- нема промена во боја, облик, нема воспаление, 1- промена во боја, нема крварење на тап притисок, благо воспаление, благ едем, 2- крварење на тап притисок, умерено воспаление, црвенило, едем, 3- изразен еритем, хипертрофија, улцерација, спонтано крварење од гингивата. Гингивален индекс од 4те страни на забот се собира и дели со 4, и тоталните скорови од сите заби се делат со бројот на забите, по што пациентките се класифицираа во една од групите на гингивален индекс: 0-нема гингивит, 0.1-1.0 благ, 1.1-2.0 –умерен, 2.1-3.0 тежок гингивит

Плак индекс е одреден по тестот на Sillnes и Loe. Се проценува состојбата на дентален плак со стругање на површината на забот со сонда и се степенува во: 0 –нема плак, 1- плакот се добива само со стругање, 2- видливи наслаги на плак, 3- обилен плак. Денталниот плак од 4те страни на забот, се собра и подели со 4, при што го даде скорот на еден заб. Збирот на сите скорови од сите заби поделени со бројот на забите, ги класифицираше пациентките во една од групите на плак индекс: 0- нема плак, 0.1-0.9 малку плак, 1.0-1.9 умерено присуство на плак, 2.0-3.0 многу плак. Дентален калкулус се одреди: присутен или отсутен

Длабочина на пародонтален џеп- со помош на сонда со означени милиметри се мери од гингивалната ивица на забот до најапикалната пенетрација на пробата и се означува до најблискиот следен цел милиметар. Клиничко ниво на загуба на припој, се мери од емајл-цементниот спојот до најапикална пенетрација на пробата.

Поделбата на трудниците врз основа на присуството и степенот на постоење на ПБ се направи врз основа на класификациониот систем од Армитраж од 1999 година. (103)

- Здрави - гингивален индекс: 0-1, ДПЦ под 4мм без CAL
- Гингивит – гингивален индекс над 1, ДПЦ под 4мм без CAL
- Инципиентен ( лесен) пародонтит: ДПЦ < 4мм и CAL < 3мм на исто место на забот
- Средно/тежок пародонтит: ДПЦ  $\geq$  4мм и CAL  $\geq$  3мм на исто место на забот, на два или повеќе заба.

## **Микробиологија:**

Пациентките кои не беа дијагностицирани со ПБ, субгингивален (reper point) брис се земаше во тек на стоматолошкиот преглед, од страна на стоматолог, од секој квадрант од

прв молар, ако недостига тогаш од втор молар. Кај пациентките кај кој беше поставена дг за ПБ, субгингивален брис (2 paper points) од најдлабокиот џеб, поставени 15 сек во џебот. Местата на земање на брисот предходно се изолираа со памучни ролни, исчистени со стерилна вата и исушени со воздух. Брисевите се транспортраа во Portagerm прередуциран анаеробен транспортен медиум (bioMeritux), за 1 час до акредитирана микробиолошка лабораторија (Завод за јавно здравје, Институт за Микробиологија – Шибеник, Р. Хрватска). Култивацијата и идентификацијата на бактериите ја изврши еден микробиолог. Микроорганизмите се механички дисперзирани со Вортекс миксер во траење од 30 сек. и потоа сериски разредени до  $10^{-3}$  -  $10^{-5}$ . Со стерилна еза, 0.1 мл од дисперзираниот раствор, беше засаден на не - селективен Schaedler анаеробен агар. Плочите инкубирани во анаеробни услови на 37 Ц, 48 часа. Прелиминарната иднтификација беше базирана на клеточната морфологија визуелизирана со стереоскопска леќа со 16 × зголемување, Грам-боење, и аеротолеранција. Од прочистена култура на анаеробни бактерии (повеќе од пет колонии) се направи инокулум со дензитет од 2.7 -3.3 Mc Farland и се спроведе понатамошна идентификација со автоматизирани тестови (Vitek 2 ANC ID Card and Vitek NH ID Card). Идентификација се спроведе во согласност со препораките на производителот на идентификациските картички.

### **Лабораториски анализи :**

Кај сите пациентки беа иследувани следниве лаб. анализи: Крвна слика, урина седимент и ЦРП во болничката лабораторија на Општа болница Шибеник. ЦРП се анализираше со имунотурбидометриска метода, со апарат Abbot ARCHITECT c8000.

### **Статистичка обработка :**

Анализата на податоците изведена е во статистички програми

Statistica 7.1 for Windows и SPSS Statistics 17.0

Применети се следните методи:

1. Во анализата на сериите со атрибутивни белези (степен на образование, брачен статус, вработување, месечни приходи/поделба, место на живеење, стоматолошки контроли, последна стоматолошка контрола, добиени килограми во бременост/поделба, болести и операции, БМИ/поделба, чести вагинални инфекции, број на антенатални контроли/поделба, вид на породување, гингивален индекс/поделба, дентален калкулус, плак индекс/поделба, вагинални брисеви антенатално, уринокултура антенатално, ЦРП антенатално / референтни & зголемени, ЦРП на мајка/ референтни & зголемени, ЦРП на дете/ референтни & зголемени, орални брисеви,бактериски комплекс, лабораторија /

референтни вредности & намалени вредности & зголемени вредности, лесна & средно тешка анемија, гестациска недела на породување/37 и > г.н. & < 37 г.н., родилна тежина / 2500 гр. и > & < 2500 гр., дијагноза за ПБ) одредувани се проценти на структура (%);

1.1 Разликите помеѓу трите групи на трудници кај сериите со атрибутивни белези тестирани се со примена на Pearson Chi-square тест, Fisher Exact тест / Monte Carlo Sig.(2-sided), (p);

2. Кај сериите со нумерички белези / возраст на трудниците, висина на трудниците, телесна тежина пред бременост, БМИ пред бременост, гестациска недела, гестациска недела по ултразвук, ЦРП антенатално, ЦРП на мајка, ЦРП на дете, еритроцити, хемоглобин, леукоцити, неутрофили број, неутрофили %, гестациска недела на породување, родилна тежина, САЛ, ДПЦ / изработена е Descriptive Statistics (Mean; Std.Deviation;±95,00%CI; Minimum; Maximum);

2.1 Дистрибуцијата на податоците тестирана е со: Kolmogorov-Smirnov test; Lilliefors test; Shapiro-Wilks test (p);

2.2 Разликите помеѓу трите групи на трудници на одредени параметри тестирани се со Kruskal-Wallis Anova (H/p);

3. При процена на предиктивните вредности на одредени параметри за заканувачко предвремено породување & интраутерин застој во раст & предвремено породување & родилна тежина на дете < 2500 грама применета е Logistic regression analysis (Wald, Exp(B), 95,0% CI for Exp(B), p);

4. Во трите групи на трудници одредена е преваленца на пародонтални болести (%).

Сигнификантноста е одредувана за  $p < 0,05$ .

Податоците се табеларно и графички прикажани.



## 5. РЕЗУЛТАТИ

### 5.1 Демографски и социоекономски карактеристики на пациентките

#### 5.1.1 Возраст на пациентките

Кај трудниците со знаци за ЗПП возраста варира во интервалот  $29,95 \pm 5,14$  години, кај трудниците во ИУЗР групата возраста варира во интервалот  $27,65 \pm 4,55$  години а кај трудниците во контролната група возраста варира во интервалот  $29,90 \pm 4,47$  години.

#### 5.1.2 Степен на образование

Од 40 трудниците со знаци за ЗПП 3(7,50%) биле со основно образование, 26(65,00%) со средно образование, а 11(27,50%) со високо образование. Кај 20 трудниците во ИУЗР групата 2(10,00%) биле со основно образование, 11(55,00%) со средно образование а 7(35,00%) со високо образование. Во контролната група 1(2,00%) била со основно образование, 29(58,00%) имале средно образование а 20(40,00%) биле со високо образование. За Fisher's Exact Test=3,78 и  $p > 0,05$  ( $p=0,42$ ) / Monte Carlo sig. /0,40 – 0,43/ помеѓу трите групи нема значајна разлика во степенот на образование на трудниците.

#### 5.1.3 Брачен статус

Од 40 трудниците со знаци за ЗПП 29(72,50%) биле мажени, 9(22,50%) биле немажени а 2(5,00%) биле во вонбрачна заедница. Кај 20 трудниците во ИУЗР групата 12(60,00%) биле мажени, 5(25,00%) биле немажени а 3(15,00%) биле во вонбрачна заедница. Во контролната група од 50 трудници 41(82,00%) биле мажени, 6(12,00%) биле немажени а 3(6,00%) биле во вонбрачна заедница. За Fisher's Exact Test=5,09 и  $p > 0,05$  ( $p=0,26$ ) / Monte Carlo sig. /0,25 – 0,28/ помеѓу трите групи нема значајна разлика во брачниот статус на трудниците.

#### 5.1.4 Вработување

Од 40 трудниците со знаци за ЗПП 12(30,00%) биле невработени а 28(70,00%) вработени. Кај 20 трудниците во ИУЗР групата 7(35,00%) биле невработени а 13(65,00%) вработени. Во контролната група 11(22,00%) биле невработени а 39(78,00%) биле вработени. За Pearson Chi-Square=1,45 и  $p > 0,05$  ( $p=0,48$ ) помеѓу трите групи нема значајна разлика во вработувањето на трудниците.

На табела 12 се дадени демографските и социоекономските податоци за пациентките во трите групи.

Табела 12. Демографски и социоекономски податоци

Демографски и социоекономски податоци	Контролна група (n = 50)	Група со ЗПП (n = 40)	Група ИУЗР (n = 20)	P вредност
<b>Возраст на пациентките ± SD</b>	29,9 ± 4,5	29.9 ± 5.2	27.6 ± 4.5	p>0,05
<b>Брачна состојба [n (%)]</b>				
мажени	41(82,0%)	29(72,5%)	12(60,0%)	p=0,26
немажени	6 (12,0%)	9 (22,5%)	5 (25,0%)	
вонбрачна заедница	3 (6,0%)	2 (5,0%)	3 (15,0%)	
<b>Степен на образование [n (%)]</b>				
основно образование	1(2,0%)	3(7,5%)	2(10,0%)	p=0,42
средно образование	29 (58,0%)	26 (65,0%)	11 (55,0%)	
високо образование	20 (40,0%)	11(27,5%)	7 (35,0%)	
<b>Вработување</b>				
вработена	39(78,0%)	28(70,0%)	13(65,0%)	p=0,48*
невработена	11(22,0%)	12(30,0%)	7(35,0%)	
<b>Месечни приходи</b>				
до 5000 куни	12(24,0%)	13(32,5%)	9(45,0%)	p=0,25
5000 – 10 000 куни	24(48,0%)	21(52,5%)	6(30,0%)	
над 10 000 куни	14(28,0%)	6(15,0%)	5(25,0%)	
<b>Место на живеење</b>				
град	25(50,0%)	19(47,5%)	9(45,0%)	p=0,86*
село	25(50,0%)	21(52,5%)	11(55,0%)	

p - Fisher s Exact test; p\* - Pearson Chi- Square ;

### 5.1.5 Месечни приходи

Од 40 трудниците со знаци за ЗПП 13(32,50%) имале месечни приходи до 5000 куни, 21(52,50%) имале месечни приходи од 5000 – 10000 куни а 6(15,00%) имале месечни приходи над 10000 куни. Кај 20 трудниците во ИУЗР групата 9(45,00%) имале месечни приходи до 5000 куни, 6(30,00%) имале месечни приходи од 5000 – 10000 куни а 5(25,00%) имале месечни приходи над 10000 куни. Во контролната група од 50 трудници 12(24,00%) имале месечни приходи до 5000 куни, 24(48,00%) имале месечни приходи од 5000 – 10000 куни а 14(28,00%) имале месечни приходи над 10000 куни. За Fisher´s Exact Test=5,38 и  $p>0,05(p=0,25)$  / Monte Carlo sig. /0,24 – 0,26/ помеѓу трите групи нема значајна разлика во месечните приходи на трудниците.

### 5.1.6 Место на живеење

Од 40 трудниците со знаци за ЗПП 19(47,50%) живееле во град а 21(52,50%) живееле на село. Кај 20 трудниците во ИУЗР групата 11(55,00%) живееле во град а 9(45,00%) живееле на село. Во контролната група од 50 трудници 25(50,00%) живееле во град а 25(50,00%) живееле на село. За Pearson Chi-Square=0,30 и  $p>0,05(p=0,86)$  помеѓу трите групи нема значајна разлика во местото на живеење на трудниците.

## 5.2 Стоматолошки контроли & Антенатални контроли

Податоците кои се однесуваат на стоматолошките и антенаталните контроли кај трудниците во трите групи прикажани се на табела 13..

### 5.2.1 Стоматолошки контроли

Од 40 трудниците со знаци за ЗПП 8(20,00%) имале ретки стоматолошки контроли, 21(52,50%) имале нередовни стоматолошки контроли а 11(27,50%) имале редовни стоматолошки контроли. Кај 20 трудниците во ИУЗР групата 4(20,00%) имале ретки стоматолошки контроли, 8(40,00%) имале нередовни стоматолошки контроли а 8(40,00%) имале редовни стоматолошки контроли. Во контролната група од 50 трудници 11(22,00%) имале ретки стоматолошки контроли, 14(28,00%) имале нередовни стоматолошки контроли а 25(50,00%) имале редовни стоматолошки контроли. За Fisher´s Exact Test=6,30 и  $p>0,05(p=0,17)$  / Monte Carlo sig. /0,16 – 0,18/ помеѓу трите групи нема значајна разлика во стоматолошките контроли на трудниците.

### 5.2.2 Последна стоматолошка контрола

Од 40 трудниците со знаци за ЗПП 11(27,50%) имале последна стоматолошка контрола повеќе од 1 година пред бременоста, 20(50,00%) имале последна стоматолошка контрола 1

година и помалку пред бременоста а 9(22,50%) имале последна стоматолошка контрола во текот на бременоста. Кај 20 трудниците во ИУЗР групата 9(45,00%) имале последна стоматолошка контрола повеќе од 1 година пред бременоста, 7(35,00%) имале последна стоматолошка контрола 1 година и помалку пред бременоста а 4(20,00%) имале последна стоматолошка контрола во текот на бременоста. Во контролната група од 50 трудници 10(20,00%) имале последна стоматолошка контрола повеќе од 1 година пред бременоста, 23(46,00%) имале последна стоматолошка контрола 1 година и помалку пред бременоста а 17(34,00%) имале последна стоматолошка контрола во текот на бременоста. За Pearson Chi-Square=5,59 и  $p>0,05(p=0,24)$  помеѓу трите групи нема значајна разлика во последната стоматолошка контрола на трудниците.

Табела 13 Антенатални и стоматолошки контроли

Аntenатални и стоматолошки прегледи	Контролна група (n = 50)	Група со ЗПП (n = 40)	Група ИУЗР (n = 20)	P вредност
<i>Аntenатални контроли [n (%)]</i>				
0-3 контроли	0(0%)	2(5,0%)	1(5,0%)	
4-6 контроли	6(12,0%)	16(40,0%)	5(25,0%)	<b>p=0,03</b>
7 и > контроли	44(88,0%)	22 (55,0%)	14(70,0%)	
<i>Стоматолошки контроли [n (%)]</i>				
ретки (по потреба)	11(22,0%)	8(20,0%)	4(20%)	
нередовни (под 1 годишно)	14(28,0%)	21(52,5%)	8(40,0%)	p=0,17
редовни (1 годишно)	25(50,0%)	11(27,5%)	8(40,0%)	
<i>Последна стоматолошка контрола [n (%)]</i>				
над 1 год. пред бременост	10(20,0%)	11(27,5%)	9(45,0%)	
1 година пред бременост	23(46,0%)	20(50,0%)	7(35,0%)	p=0,24
во бременост	17(34,0%)	9(22,5%)	4(20,0%)	

Fisher's Exact Test

### 5.2.3 Број на антенатални контроли

Од 40 трудниците со знаци за ЗПП 2(5,00%) имале од 0–3 антенатални контроли, 16(40,00%) имале од 4–6 антенатални контроли а 22(55,00%) имале 7 и > антенатални контроли. Кај 20 трудниците во ИУЗР групата 1(5,00%) имала од 0–3 антенатални контроли, 5(25,00%) имале од 4–6 антенатални контроли а 14(70,00%) имале 7 и > антенатални контроли. Во контролната група од 50 трудници 6(12,00%) имале од 4–6 антенатални контроли а 44(88,00%) имале 7 и > антенатални контроли. За Fisher´s Exact Test=13,26 и  $p < 0,01$  ( $p = 0,005$ ) / Monte Carlo sig. /0,003 – 0,006/ помеѓу трите групи постои значајна разлика во бројот на антенатални контроли на трудниците.

## 5.3 Антропометриски мерки

### 5.3.1 Висина

Кај трудниците со знаци за ЗПП висината варира во интервалот  $169,35 \pm 4,04$  см, кај трудниците во ИУЗР групата висината варира во интервалот  $169,55 \pm 5,03$  см, а кај трудниците во контролната група висината варира во интервалот  $170,66 \pm 6,31$  см.

### 5.3.2 Телесна тежина пред бременост

Кај трудниците со знаци за ЗПП телесната тежина пред бременост варира во интервалот  $61,50 \pm 6,69$  кг., кај трудниците во ИУЗР групата телесната тежина пред бременост варира во интервалот  $58,95 \pm 4,75$  кг., а кај трудниците во контролната група телесната тежина пред бременост варира во интервалот  $65,44 \pm 10,09$  кг.. За  $H(2, N = 110) = 7,78$  и  $p < 0,05$  ( $p = 0,02$ ) постои значајна разлика во телесната тежина пред бременост на трудниците помеѓу трите групи. Трудниците во контролната група за  $p < 0,05$  ( $p = 0,02$ ) имаат значајно поголема телесната тежина пред бременост во однос на трудниците со ИУЗР (табела 14.1).

Табела 14.1 Група \* Телесна тежина пред бременост /

Multiple Comparisons p values

Група	ЗПП R:52,06	ИУЗР R:41,50	Контролна R:63,85
ЗПП		0,68	0,24
ИУЗР	0,68		<b>0,02</b>
Контролна	0,24	<b>0,02</b>	

Табела 14 Антропометриски мерки

Антропометриски мерки	Контролна група (n = 50)	Група со ЗПП (n = 40)	Група ИУЗР (n = 20)	Р вредност
<i>Телесна тежина пред бременост ± sd</i>	65,4 ± 10,09	61,50 ± 6,69	58,95 ± 4,75	p=0,02*
<i>Висина ± sd</i>	170,66 ± 6,31	169,35 ± 4,04	169,55 ± 5,03	p=0,42*
<i>Индекс на телесна маса пред бременост</i>				
неухранети < 18,5кг/м	5(10,0%)	2(5,0%)	1(5,0%)	
нормална тежина	33(66,0%)	35(87,5%)	19(95,0%)	p=0,03
прекумерна тежина	12(24,0%)	3(7,5%)	0(0%)	
<i>Добиени килограми во бременост</i>				
недоволно, 8 кг и помалку	2 (4,0%)	7 (17,5%)	2(10,0%)	
нормално 8,1 до 16,0 кг	35(70,0%)	29(72,5%)	14(70,0%)	p=0,12
прекумерно над 16 кг	13(26,0%)	4(10,0%)	4(20,0%)	

p - Fisher s Exact test;

p\* - Pearson Chi- Square ;

### 5.3.3 БМИ пред бременост

Кај трудниците со знаци ЗПП, БМИ пред бременост варира во интервалот 21,44±2,22 кг/м<sup>2</sup>, кај трудниците со ИУЗР, БМИ пред бременост варира во интервалот 20,48±1,22 кг/м<sup>2</sup>, а кај трудниците во контролната група БМИ пред бременост варира во интервалот 22,54±3,17 кг/м<sup>2</sup>. Од 40 трудниците со знаци за ЗПП 2(5,00%) биле неухранети, 35(87,50%) имале нормален БМИ а 3(7,50%) имале прекумерен БМИ. Кај 20 трудниците со ИУЗР 1(5,00%) била неухранета а 19(87,50%) имале нормален БМИ. Во контролната група од 50 трудници 5(10,00%) биле неухранети, 33(66,00%) имале нормален БМИ а 12(24,00%) имале

прекумерен БМИ. За Fisher's Exact Test=10,13 и  $p < 0,05$  ( $p=0,03$ ) / Monte Carlo sig. /0,02 – 0,03/ помеѓу трите групи постои значајна разлика во БМИ.

#### 5.3.4 Добиени килограми до крај на бременост

Од 40 трудниците со знаци за ЗПП 7(17,50%) недоволно добиле килограми до крај на бременост, 29(72,50%) нормално добиле килограми до крај на бременост а 4(10,00%) прекумерно добиле килограми до крај на бременост. Кај 20 трудниците со ИУЗР 2(10,00%) недоволно добиле килограми до крај на бременост, 14(70,00%) нормално добиле килограми до крај на бременост а 4(20,00%) прекумерно добиле килограми до крај на бременост. Во контролната група од 50 трудници 2(4,00%) недоволно добиле килограми до крај на бременост, 35(70,00%) нормално добиле килограми до крај на бременост а 13(26,00%) прекумерно добиле килограми до крај на бременост. За Fisher's Exact Test=7,04 и  $p > 0,05$  ( $p=0,12$ ) / Monte Carlo sig. /0,11 – 0,13/ помеѓу трите групи нема значајна разлика во добиените килограми до крај на бременоста.

### 5.4 Број на раѓања и абортуси

#### 5.4.1 Број на раѓања

Од 40 трудниците со знаци за ЗПП 16(40,00%) немале раѓање, 18(45,00%) имале по едно раѓање, 5(12,50%) по две раѓања а 1(2,50%) имала три раѓања. Кај 20 трудниците со ИУЗР 11(55,00%) немале раѓање, 6(30,00%) имале по едно раѓање, 2(10,00%) по две раѓања а 1(5,00%) имала три раѓања. Во контролната група од 50 трудници 20(40,00%) немале раѓање, 22(44,00%) имале по едно раѓање, 5(10,00%) по две раѓања, 2(4,00%) по три раѓања а 1(0,90%) трудница имала четири раѓања. За Fisher's Exact Test=3,99 и  $p > 0,05$  ( $p=0,93$ ) / Monte Carlo sig. /0,92 – 0,92/ помеѓу трите групи нема значајна разлика во бројот на раѓања.

#### 5.4.2 Број на спонтани абортуси

Од 40 трудниците со знаци за ЗПП 26(65,00%) немале спонтани абортуси, 11(27,50%) имале еден спонтан абортус и 3(7,5%) имале два спонтани абортуси. Кај 20 трудниците со ИУЗР 15(75,00%) немале спонтани абортуси, 3(15,00%) имале еден спонтан абортус а 2(10,00%) имале два спонтани абортуси. Во контролната група од 50 трудници 46(92,00%) немале спонтани абортуси, 2(4,00%) имале еден спонтан абортус а 2(4,00%) имале два спонтани абортуси. За Fisher's Exact Test=13,69 и  $p < 0,01$  ( $p=0,009$ ) / Monte Carlo sig. /0,007 – 0,012/ помеѓу трите групи постои значајна разлика во бројот на спонтани абортуси.

Табела 15. Група \* Број на раѓања

			Број на раѓања					Total
			0	1	2	3	4	
Група	ЗПП	Count	16	18	5	1	0	40
		%	40,0%	45,0%	12,5%	2,5%	,0%	100,0%
	ИУЗР	Count	11	6	2	1	0	20
		%	55,0%	30,0%	10,0%	5,0%	,0%	100,0%
	Контролна	Count	20	22	5	2	1	50
		%	40,0%	44,0%	10,0%	4,0%	2,0%	100,0%

Табела 16. Група \* Број на спонтани абортуси

			Број на спонтани абортуси			
			0	1	2	Total
Група	ЗПП	Count	26	11	3	40
		%	65,0%	27,5%	7,5%	100,0%
	ИУЗР	Count	15	3	2	20
		%	75,0%	15,0%	10,0%	100,0%
	Контролна	Count	46	2	2	50
		%	92,0%	4,0%	4,0%	100,0%

За  $H(2, N=110) = 9,29$  и  $p < 0,01 (p=0,009)$  постои значајна разлика во бројот на спонтани абортуси на трудниците помеѓу трите групи.



## 5.5 Вагинални брисеви & Уринокултура антенатално

### 5.5.1 Вагинални брисеви

На табела 17. прикажаните податоци се однесуваат на наодите за вагинални брисеви антенатално регистрирани кај пациентките од трите групи.

Од 40 трудниците со знаци за ЗПП 32(80,00%) имале негативни вагинални брисеви, 4(10,00%) имале позитивен наод за *Ureoplasma*, 3(7,50%) имале позитивен наод за Бактериска вагиноза а 1(2,50%) трудница имала позитивен наод за *Esherihia colli*. Кај 20 трудниците со ИУЗР 11(55,00%) имале негативни вагинални брисеви, 2(10,00%) имале позитивен наод за *Ureoplasma*, 3(15,00%) имале позитивен наод за *Ureoplasma /Mycoplasma*, 3(15,00%) имале позитивен наод за *Streptococcus gr B* а 1(5,00%) трудница имала позитивен наод за *Chlamydia trachomatis*. Во контролната група од 50 трудници 41(82,00%) имале негативни вагинални брисеви, 8(16,00%) имале позитивен наод за *Ureoplasma* а 1(2,00%) имала позитивен наод за *Ureoplasma /Mycoplasma*. За Fisher´ s Exact Test=24,78 и  $p < 0,01$  ( $p = 0,001$ ) / Monte Carlo sig. /0,000 – 0,002/ помеѓу трите групи на трудници постои значајна разлика во наодите на вагинални брисеви.

### 5.5.2 Уринокултура антенатално

На табела 18. прикажаните податоци се однесуваат на наодите за уринокултура антенатално регистрирани кај пациентките од трите групи.

Од 40 трудниците со знаци за ЗПП 38(95,00%) имале негативни наоди на уринокултура антенатално а 2(5,00%) трудници имале позитивен наод за *Esherihia colli*. Кај 20 трудниците со ИУЗР 19(95,00%) имале негативни наоди на уринокултура антенатално а 1(5,00%) трудница имала позитивен наод за *Klebsiella pneumoniae*. Во контролната група од 50 трудници 49(98,00%) имале негативни наоди на уринокултура антенатално а 1(2,00%) трудница имала позитивен наод за *Esherihia colli*.

За Fisher´ s Exact Test=4,31 и  $p > 0,05$  ( $p = 0,31$ )/Monte Carlo sig. /0,30 – 0,32/ помеѓу трите групи на трудници нема значајна разлика во наодите за уринокултура антенатално.

Табела 17. Група \* Вагинални брисеви

Група	Вагинални брисеви антенатално							Total	
	Негативни	<i>Ureoplasma</i>	<i>Ureoplasma / Mycoplasma</i>	Бактериска вагиноза	<i>Streptococcus gr B</i>	<i>Esheria coli</i>	<i>Chlamydia trachomatis</i>		
ЗПП	Count	32	4	0	3	0	1	0	40
	%	80,0%	10,0%	,0%	7,5%	,0%	2,5%	,0%	100,0%
ИУЗР	Count	11	2	3	0	3	0	1	20
	%	55,0%	10,0%	15,0%	,0%	15,0%	,0%	5,0%	100,0%
Конт.	Count	41	8	1	0	0	0	0	50
	%	82,0%	16,0%	2,0%	,0%	,0%	,0%	,0%	100,0%
Total	Count	84	14	4	3	3	1	1	110
	%	76,4%	12,7%	3,6%	2,7%	2,7%	,9%	,9%	100,0%

Табела 18. Група \* Уринокултура антенатално

Група	Уринокултура антенатално				Total
	Негативна	<i>Esheria coli</i>	<i>Klebsiella pneumoniae</i>		
ЗПП	Count	38	2	0	40
	%	95,0%	5,0%	,0%	100,0%
ИУЗР	Count	19	0	1	20
	%	95,0%	,0%	5,0%	100,0%
Контролна	Count	49	1	0	50
	%	98,0%	2,0%	,0%	100,0%
Total	Count	106	3	1	110
	%	96,4%	2,7%	,9%	100,0%

## 5.6 ЦРП антенатално & ЦРП на мајка & ЦРП на дете

Кај трудниците со знаци за ЗПП, ЦРП антенатално варира во интервалот  $4,94 \pm 2,13$  мг/Л, ЦРП на пациентките при хоспитализација варира во интервалот  $5,73 \pm 3,26$  мг/Л, а ЦРП на дете варира во интервалот  $6,08 \pm 2,82$  мг/Л. Кај трудниците со ИУЗР, ЦРП антенатално варира во интервалот  $4,93 \pm 1,90$  мг/Л, ЦРП на пациентките при хоспитализација варира во интервалот  $5,45 \pm 1,64$  мг/Л, а ЦРП на дете варира во интервалот  $5,37 \pm 1,72$  мг/Л. Кај трудниците во контролната група ЦРП антенатално варира во интервалот  $3,58 \pm 1,22$  мг/Л, ЦРП на пациентките при хоспитализација варира во интервалот  $4,40 \pm 2,51$  мг/Л, а ЦРП на дете варира во интервалот  $4,57 \pm 1,75$  мг/Л.

Табела 19. Група \* ЦРП на дете , антенатално и при хоспитализација

ЦРП	Контролна група (n = 50)	Група со ЗПП (n = 40)	Група ИУЗР (n = 20)	Р вредност
<i>Антенатално ± sd</i>	$3,58 \pm 1,22$	$4,94 \pm 2,13$	$4,93 \pm 1,90$	<b>p=0,006</b>
<i>При хоспитализација ± sd</i>	$4,40 \pm 2,51$	$5,73 \pm 3,26$	$5,45 \pm 1,64$	<b>p=0,001</b>
<i>ЦРП на дете ± sd</i>	$4,57 \pm 1,75$	$6,08 \pm 2,82$	$5,37 \pm 1,72$	<b>p=0,001</b>

p - Pearson Chi- Square ;

### 5.6.1 ЦРП антенатално

Податоците кои се однесуваат на ЦРП антенатално на трудниците во трите групи прикажани се на табела 19.1.

Од 40 трудниците со знаци за ЗПП 24(60,00%) имале референтни вредности на ЦРП антенатално а 16(40,00%) имале зголемени вредности на ЦРП антенатално. Кај 20 трудниците со ИУЗР 11(55,00%) имале референтни вредности на ЦРП антенатално а 9(45,00%) имале зголемени вредности на ЦРП антенатално. Во контролната група од 50 трудници 43(86,00%) имале референтни вредности на ЦРП антенатално а 7(14,00%) имале зголемени вредности на ЦРП антенатално. За Pearson Chi-Square=10,28 и  $p < 0,01$  ( $p=0,006$ ) помеѓу трите групи на трудници постои значајна разлика во вредностите на ЦРП антенатално.

Табела 19.1 Група \* ЦРП антенатално

			ЦРП антенатално		Total
			Референтни вредности 0 - 5 мг/Л	Зголемени вредности > од 5 мг/Л	
Група	ЗПП	Count	24	16	40
		%	60,0%	40,0%	100,0%
	ИУЗР	Count	11	9	20
		%	55,0%	45,0%	100,0%
	Контролна	Count	43	7	50
		%	86,0%	14,0%	100,0%
Total		Count	78	32	110
		%	70,9%	29,1%	100,0%

### 5.6.2 ЦРП на пациенти при хоспитализација

Податоците кои се однесуваат на ЦРП при хоспитализација на трудниците во трите групи прикажани се на табела 19.2.

Од 40 трудниците со знаци за ЗПП 18(45,00%) имале референтни вредности на ЦРП при хоспитализација а 22(55,00%) имале зголемени вредности. Кај 20 трудниците со ИУЗР 7(35,00%) имале референтни вредности на ЦРП на при хоспитализација а 13(65,00%) имале зголемени вредности. Во контролната група од 50 трудници 38(76,00%) имале референтни вредности на ЦРП при хоспитализација а 12(24,00%) имале зголемени вредности на ЦРП. За Pearson Chi-Square=13,68 и  $p < 0,01$  ( $p = 0,001$ ) помеѓу трите групи на трудници постои значајна разлика во вредностите на ЦРП на трудниците при хоспитализација.

### 5.6.3 ЦРП на дете

Податоците кои се однесуваат на ЦРП на дете кај трудниците во трите групи прикажани се на табела 19.3.

Од 40 трудниците со знаци за ЗПП 14(35,00%) имале референтни вредности на ЦРП на дете а 26(65,00%) имале зголемени вредности. Кај 20 трудниците со ИУЗР 7(35,00%) имале

референтни вредности на ЦРП на дете а 13(65,00%) имале зголемени вредности. Во контролната група од 50 трудници 35(70,00%) имале референтни вредности на ЦРП на дете а 15(30,00%) имале зголемени вредности . За Pearson Chi-Square=13,37 и  $p < 0,01$  ( $p = 0,001$ ) помеѓу трите групи на трудници постои значајна разлика во вредностите на ЦРП на дете.

Табела 19.2 Група \* ЦРП на трудници при хоспитализација

			ЦРП на мајка		Total
			Референтни вредности 0 - 5 мг/Л	Зголемени вредности > од 5 мг/Л	
Група	ЗПП	Count	18	22	40
		%	45,0%	55,0%	100,0%
	ИУЗР	Count	7	13	20
		%	35,0%	65,0%	100,0%
	Контролна	Count	38	12	50
		%	76,0%	24,0%	100,0%
Total		Count	63	47	110
		%	57,3%	42,7%	100,0%

Табела 19.3 Група \* ЦРП на дете

			ЦРП на дете		Total
			Референтни вредности 0 - 5 мг/Л	Зголемени вредности > од 5 мг/Л	
Група	ЗПП	Count	14	26	40
		%	35,0%	65,0%	100,0%
	ИУЗР	Count	7	13	20
		%	35,0%	65,0%	100,0%
	Контролна	Count	35	15	50
		%	70,0%	30,0%	100,0%
Total		Count	56	54	110
		%	50,9%	49,1%	100,0%

## 5.7 Орални брисеве & Бактериски комплекс

### 5.7.1 Орални брисеве

На табела 20. прикажаните податоци се однесуваат на наодите за орални брисеве регистрирани кај пациентките од трите групи.

Од 40 трудниците со знаци за ЗПП 12(30,00%) имале негативни орални брисеве, 6(15,00%) имале позитивен наод за *Porphyromonas gingivalis*, 4(10,00%) за *Veillonella parvulla*, 4(10,00%) за *Fusobacterium nucleatum*, 3(7,50%) за *Actinomyces odontolyticus*, 4(10,00%) за *Eikenella corrodens*, 2(5,00%) за *Peptostreptococcus micros*, 3(7,50%) за *Prevotella intermedia*, 1(2,50%) за *Tannerella forsythia* а 1(2,50%) имала позитивен наод за *Actinomyces israeli*. Кај 20 трудниците со ИУЗР 6(30,00%) имале негативни орални брисеве, 4(20,00%) имале позитивен наод за *Porphyromonas gingivalis*, 1(5,00%) за *Veillonella parvulla*, 1(5,00%) за *Fusobacterium nucleatum*, 1(5,00%) за *Actinomyces odontolyticus*, 2(10,00%) за *Eikenella corrodens*, 1(5,00%) за *Prevotella intermedia*, 2(10,00%) за *Tannerella forsythia*, 1(5,00%) за *Streptococcus intermedius* а 1(5,00%) имала позитивен наод за *Bifidobacterium sp.* Во контролната група од 50 трудници 33(66,00%) имале негативни орални брисеве, 1(2,00%) имала позитивен наод за *Porphyromonas gingivalis*, 3(6,00%) за *Veillonella parvulla*, 3(6,00%) за *Fusobacterium nucleatum*, 3(6,00%) за *Actinomyces odontolyticus*, 3(6,00%) за *Peptostreptococcus micros*, 3(6,00%) за *Eubacterium lentum* а 1(2,50%) имала позитивен наод за *Streptococcus intermedius*. За Fisher's Exact Test=39,64 и  $p < 0,01$  ( $p = 0,001$ ) / Monte Carlo sig. /0,000 – 0,002/ помеѓу трите групи на трудници постои значајна разлика во наодите на орални брисеве.

### 5.7.2 Бактериски комплекс

На табела 21. прикажаните податоци се однесуваат на наодите за бактериски комплекс регистрирани кај пациентките од трите групи.

Од 40 трудниците со знаци за ЗПП 12(30,00%) имале негативен наод, 8(20,00%) имале изолирано бактерија од групата на портокаловиот комплекс, 8(20,00%) од виолетовиот комплекс, 7(17,50%) од црвениот комплекс, 4(10,00%) од зелениот комплекс а 1(2,50%) од жолтиот комплекс. Кај 20 трудниците со ИУЗР 6(30,00%) имале негативен наод, 2(10,00%) имале изолирано бактерија од портокаловиот комплекс, 3(15,00%) од виолетовиот комплекс, 6(30,00%) од црвениот комплекс, 2(10,00%) од зелениот комплекс а 1(5,00%) од жолтиот комплекс. Во контролната група од 50 трудници 33(66,00%) имале негативен наод, 9(18,00%) од портокаловиот комплекс, 6(12,00%) од виолетовиот комплекс, 1(2,00%) од црвениот комплекс а 1(2,00%) од жолтиот комплекс. За Fisher's Exact Test=26,16 и  $p < 0,01$  ( $p = 0,001$ ) / Monte Carlo sig. /0,000 – 0,002/ помеѓу трите групи на трудници постои значајна разлика во наодите за бактериски комплекс.

Табела 20 Орални брисеви			Група			Total
			ЗПП	ИУЗР	Контролна	
Орални брисеви	Негативен	Count	12	6	33	51
		%	30,0%	30,0%	66,0%	46,4%
	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	Count	6	4	1	11
		%	15,0%	20,0%	2,0%	10,0%
	<i>Veilonella parvulla</i>	Count	4	1	3	8
		%	10,0%	5,0%	6,0%	7,3%
	<i>Fusobacterium nucleatum</i>	Count	4	1	3	8
		%	10,0%	5,0%	6,0%	7,3%
	<i>Actinomyces odontolyticus</i>	Count	3	1	3	7
		%	7,5%	5,0%	6,0%	6,4%
	<i>Eikenella corrodens</i>	Count	4	2	0	6
		%	10,0%	10,0%	,0%	5,5%
	<i>Peptostreptococcus micros</i>	Count	2	0	3	5
		%	5,0%	,0%	6,0%	4,5%
	<i>Prevotella intermedia</i>	Count	3	1	0	4
		%	7,5%	5,0%	,0%	3,6%
	<i>Eubacterium lentum</i>	Count	0	0	3	3
		%	,0%	,0%	6,0%	2,7%
	<i>Tannerella forsythia</i>	Count	1	2	0	3
		%	2,5%	10,0%	,0%	2,7%
	<i>Streptococcus intermedius</i>	Count	0	1	1	2
		%	,0%	5,0%	2,0%	1,8%
	<i>Actinomyces israeli</i>	Count	1	0	0	1
		%	2,5%	,0%	,0%	,9%
	<i>Bifidobacterium spc</i>	Count	0	1	0	1
		%	,0%	5,0%	,0%	,9%
	Total	Count	40	20	50	110
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Табела 21. Група \* Бактериски комплекс

			Група			Total
			ЗПП	ИУЗР	Контролна	
Бактериски комплекс	Негативен	Count	12	6	33	51
		%	30,0%	30,0%	66,0%	46,4%
	Портокалов	Count	8	2	9	19
		%	20,0%	10,0%	18,0%	17,3%
	Виолетов	Count	8	3	6	17
		%	20,0%	15,0%	12,0%	15,5%
	Црвен	Count	7	6	1	14
		%	17,5%	30,0%	2,0%	12,7%
	Зелен	Count	4	2	0	6
		%	10,0%	10,0%	,0%	5,5%
	Жолт	Count	1	1	1	3
		%	2,5%	5,0%	2,0%	2,7%
Total		Count	40	20	50	110
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

## 5.8 Лабораториски параметри

### 5.8.1 Еритроцити

Кај трудниците со знаци за ЗПП вредноста на еритроцитите варира во интервалот  $3,82 \pm 0,32 \times 10^{12} / \text{Л}$ , кај трудниците со ИУЗР вредноста на еритроцитите варира во интервалот  $3,97 \pm 0,36 \times 10^{12} / \text{Л}$ , а кај трудниците во контролната група вредноста на еритроцитите варира во интервалот  $4,00 \pm 0,37 \times 10^{12} / \text{Л}$ . Од 40 трудниците со знаци за ЗПП 22(55,00%) имале референтни вредности на еритроцити а 18(45,00%) имале намалени вредности на еритроцити. Кај 20 трудниците со ИУЗР 12(60,00%) имале референтни вредности на еритроцити а 8(40,00%) имале намалени вредности на еритроцити. Во контролната група од 50 трудници 32(64,00%) имале референтни вредности на еритроцити а 18(36,00%) имале



намалени вредности на еритроцити. За Pearson Chi-Square=0,75 и  $p>0,05(p=0,69)$  помеѓу трите групи на трудници нема значајна разлика во вредностите на еритроцити

На табела 22. прикажана е дескриптивна статистика за вредностите на еритроцити кај пациентките во трите групи. Податоците кои се однесуваат на вредностите на еритроцити кај трудниците во трите групи прикажани се на табела 22.1

Табела 22. Група \* Еритроцити

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
					ЗПП	40		
ИУЗР	20	3,97	,36	,08	3,80	4,14	3,46	4,95
Контролна	50	4,00	,37	,05	3,90	4,11	3,28	4,83
Total	110	3,93	,36	,03	3,87	3,99	3,13	4,95

Табела 22.1 Група \* Еритроцити

Група	ЗПП	Count	Еритроцити		Total
			Референтна вредност 3.86 - 5.08 x 10 <sup>12</sup> /Л	Намалена вредност < од 3.86 x 10 <sup>12</sup> /Л	
			22	18	40
		%	55,0%	45,0%	100,0%
	ИУЗР	Count	12	8	20
		%	60,0%	40,0%	100,0%
	Контролна	Count	32	18	50
		%	64,0%	36,0%	100,0%
Total		Count	66	44	110
		%	60,0%	40,0%	100,0%

## 5.8.2 Хемоглобин

На табела 23. прикажана е дескриптивна статистика за вредностите на хемоглобин кај пациентките во трите групи.

Кај трудниците со знаци за ЗПП вредноста на хемоглобин варира во интервалот  $111,25 \pm 10,21$  г/Л, кај трудниците со ИУЗР вредноста на хемоглобин варира во интервалот  $115,40 \pm 9,19$  г/Л, а кај трудниците во контролната група вредноста на хемоглобин варира во интервалот  $116,96 \pm 8,21$  г/Л.

Табела 23. Група \* Хемоглобин

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
					ЗПП	40		
ИУЗР	20	115,40	9,19	2,06	111,10	119,70	99	132
Контролна	50	116,96	8,21	1,16	114,63	119,29	94	137
Total	110	114,60	9,44	,90	112,82	116,38	92	137

Податоците кои се однесуваат на вредностите на хемоглобин кај трудниците во трите групи прикажани се на табела 23.1.

Од 40 трудниците со знаци за ЗПП 20(50,00%) имале референтни вредности на хемоглобин, 14(35,00%) имале лесна анемија а 6(15,00%) средно тешка анемија. Кај 20 трудниците со ИУЗР 15(75,00%) имале референтни вредности на хемоглобин, 4(20,00%) имале лесна анемија а 1(5,00%) трудница средно тешка анемија. Во контролната група 46(92,00%) имале референтни вредности на еритроцити а 3(6,00%) лесна анемија а 1(2,00%) средно тешка анемија. За Fisher´s Exact Test=20,15 и  $p < 0,001$  ( $p = 0,000$ ) / Monte Carlo sig. /0,000 – 0,001/ помеѓу трите групи постои значајна разлика во наодите за хемоглобин.

Табела 23.1 Група \* Хемоглобин

			Хемоглобин			Total
			Реф. вредност 110 г/Л и >	Лесна анемија 100 - 109 г/Л	Средно тешка анемија 70 - 99 г/Л	
Група	ЗПП	Count	20	14	6	40
		%	50,0%	35,0%	15,0%	100,0%
	ИУЗР	Count	15	4	1	20
		%	75,0%	20,0%	5,0%	100,0%
	Контролна	Count	46	3	1	50
		%	92,0%	6,0%	2,0%	100,0%
Total		Count	81	21	8	110
		%	73,6%	19,1%	7,3%	100,0%

### 5.8.3 Леукоцити

Кај трудниците со знаци за ЗПП вредноста на леукоцити варира во интервалот  $9,32 \pm 2,60 \times 10^9 / \text{Л}$ , кај трудниците со ИУЗР вредноста на леукоцити варира во интервалот  $9,55 \pm 1,28 \times 10^9 / \text{Л}$ , а кај трудниците во контролната група вредноста на леукоцити варира во интервалот  $9,38 \pm 2,12 \times 10^9 / \text{Л}$ .

Од 40 трудниците со знаци за ЗПП 26(65,00%) имале референтни вредности на леукоцити а 14(35,00%) имале зголемени вредности. Кај 20 трудниците со ИУЗР 10(50,00%) имале референтни вредности на леукоцити а 10(50,00%) имале зголемени вредности. Во контролната група 31(62,00%) имале референтни вредности на леукоцити а 19(38,00%) имале зголемени вредности. За Pearson Chi-Square=1,31 и  $p > 0,05$  ( $p = 0,52$ ) помеѓу трите групи на трудници нема значајна разлика во вредностите на леукоцити.

### 5.8.4 Неутрофили број

На табела 24. прикажана е дескриптивна статистика за вредностите на бројот на неутрофили кај пациентките во трите групи.

Кај трудниците со знаци за ЗПП бројот на неутрофили варира во интервалот  $7,79 \pm 2,47 \times 10^9 / \text{Л}$ , кај трудниците со ИУЗР бројот на неутрофили варира во интервалот  $7,45 \pm 1,09 \times 10^9 / \text{Л}$ , а кај трудниците во контролната група бројот на неутрофили варира во интервалот  $6,68 \pm 1,62 \times 10^9 / \text{Л}$ .

Табела 24. Група \* Неутрофили број

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
					ЗПП	40		
ИУЗР	20	7,45	1,09	,24	6,94	7,96	4,1	9,2
Контролна	50	6,68	1,62	,23	6,23	7,143	2,7	10,1
Total	110	7,23	1,96	,19	6,86	7,596	2,7	15,9

Податоците кои се однесуваат на бројот на неутрофили кај трудниците во трите групи прикажани се на табела 24.1.

Од 40 трудниците со знаци за ЗПП 13(32,50%) имале референтни вредности на неутрофили а 27(67,50%) зголемени вредности. Кај 20 трудниците со ИУЗР 3(15,00%) имале референтни вредности на неутрофили а 17(85,00%) зголемени вредности. Во контролната група 30(60,00%) имале референтни вредности на неутрофили а 20(40,00%) зголемени вредности. За Pearson Chi-Square=14,13 и  $p < 0,01$  ( $p = 0,001$ ) помеѓу трите групи на трудници постои значајна разлика во бројот на неутрофили.

Табела 24.1 Група \* Неутрофили број

			Неутрофили број		Total
			Референтна вредност 2.06 - 6.49 x 10 <sup>9</sup> /Л	Зголемена вредност 6.50 x 10 <sup>9</sup> /Л и >	
Група	ЗПП	Count	13	27	40
		%	32,5%	67,5%	100,0%
	ИУЗР	Count	3	17	20
		%	15,0%	85,0%	100,0%
	Контролна	Count	30	20	50
		%	60,0%	40,0%	100,0%
Total		Count	46	64	110
		%	41,8%	58,2%	100,0%

### 5.8.5 Неутрофили %

На табела 25. прикажана е дескриптивна статистика за вредностите на неутрофили % кај пациентките во трите групи.

Кај трудниците со знаци за ЗПП неутрофили % варира во интервалот  $76,48 \pm 6,63$  %, кај трудниците со ИУЗР неутрофили % варира во интервалот  $73,75 \pm 6,25$  %, а кај трудниците во контролната група неутрофили % варира во интервалот  $68,30 \pm 8,13$  %.

Табела 25. Група \* Неутрофили %

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
ЗПП	40	76,48	6,63	1,05	74,35	78,60	66	89
ИУЗР	20	73,75	6,25	1,40	70,83	76,67	58	86
Контролна	50	68,30	8,13	1,15	65,99	70,61	53	82
Total	110	72,26	8,144	,78	70,72	73,80	53	89

Табела 25.1 Група \* Неутрофили %

			Неутрофили %		Total
			Референтна вредност 44 - 72 %	Зголемена вредност > од 72 %	
Група	ЗПП	Count	12	28	40
		%	30,0%	70,0%	100,0%
	ИУЗР	Count	7	13	20
		%	35,0%	65,0%	100,0%
	Контролна	Count	34	16	50
		%	68,0%	32,0%	100,0%
Total		Count	53	57	110
		%	48,2%	51,8%	100,0%

Податоците кои се однесуваат на неутрофили % кај трудниците во трите групи прикажани се на табела 25.1.

Од 40 трудниците со знаци за ЗПП 12(30,00%) имале референтни вредности на неутрофили % а 28(70,00%) имале зголемени вредности. Кај 20 трудниците со ИУЗР 7(35,00%) имале референтни вредности на неутрофили % а 13(65,00%) имале зголемени вредности. Во контролната група 34(68,00%) имале референтни вредности на неутрофили % а 16(32,00%) имале зголемени вредности. За Pearson Chi-Square=14,55 и  $p < 0,01$  ( $p = 0,001$ ) помеѓу трите групи на трудници постои значајна разлика во неутрофили %.

### 5.8.6 Уринокултура

Податоците кои се однесуваат на наодите за уринокултура кај трудниците во трите групи прикажани се на табела 26..

Од 40 трудниците со знаци за заканувачко предвремено породување 36(90,00%) имале негативен наод а 4(10,00%) имале позитивен наод. Кај 20 трудниците со ИУЗР 14(70,00%) имале негативен наод а 6(30,00%) имале позитивен наод. Во контролната група од 50 трудници 47(94,00%) имале негативен наод а 3(6,00%) имале позитивен наод. Fisher's Exact Test=6,84 и  $p < 0,05$  ( $p = 0,025$ ) / Monte Carlo sig. /0,021 – 0,028/ помеѓу трите групи на трудници постои значајна разлика во наодите од уринокултура.

Табела 26. Група \* Уринокултура

			Уринокултура		Total
			Негативен	Позитивен	
Група	ЗПП	Count	36	4	40
		%	90,0%	10,0%	100,0%
	ИУЗР	Count	14	6	20
		%	70,0%	30,0%	100,0%
	Контролна	Count	47	3	50
		%	94,0%	6,0%	100,0%
Total		Count	97	13	110
		%	88,2%	11,8%	100,0%

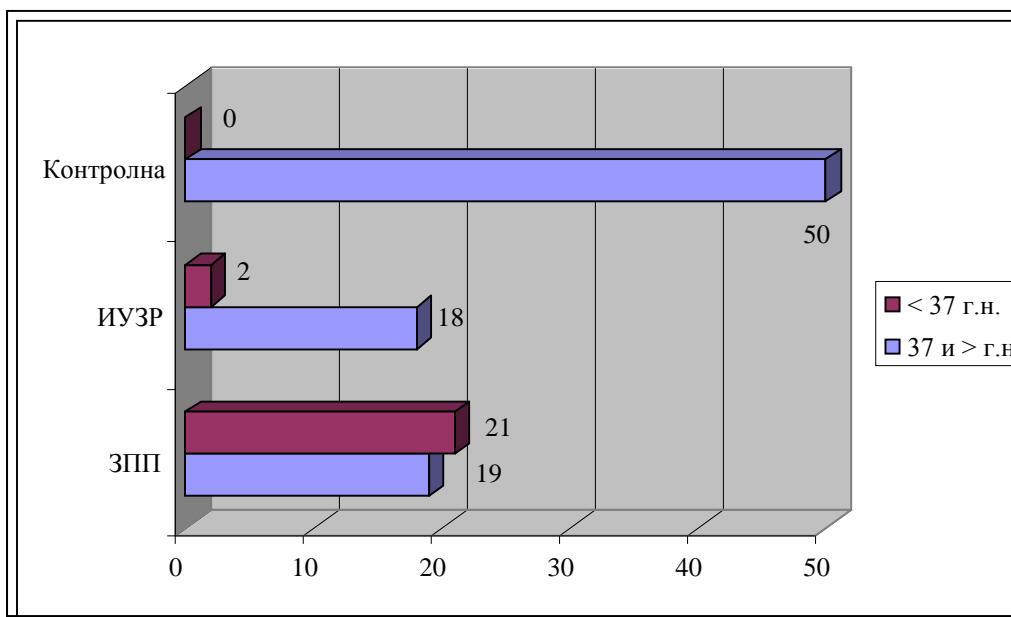
## 5.9 Гестациска недела на породување & Родилна тежина

### 5.9.1 Гестациска недела на породување

Кај трудниците со знаци за ЗПП г. недела на породување варира во интервалот  $35,93 \pm 2,34$  г.н., кај трудниците со ИУЗР г. недела на породување варира во интервалот  $37,25 \pm 0,85$  г.н., а кај трудниците во контролната група г. недела на породување варира во интервалот  $39,14 \pm 1,07$  г.н.. Податоците кои се однесуваат на наодите за гестациска недела на породување во трите групи прикажани се на табела 27 и графикон 1..

Табела 27 Група \* Гестациска недела на породување

			Гестациска недела на породување		Total
			37 и > г.н.	< 37 г.н.	
Група	ЗПП	Count	19	21	40
		%	47,5%	52,5%	100,0%
	ИУЗР	Count	18	2	20
		%	90,0%	10,0%	100,0%
	Контролна	Count	50	0	50
		%	100,0%	,0%	100,0%
Total		Count	87	23	110
		%	79,1%	20,9%	100,0%



Графикон 1: Група \* Гестациска недела на породување

### 5.9.2 Родилна тежина

Кај трудниците со знаци за ЗПП родилната тежина на новородените варира во интервалот 2750,25±575,71 гр., кај трудниците со ИУЗР родилната тежина на новородените варира во интервалот 2501,50±291,68 гр., а кај трудниците во контролната група родилната тежина на новородените варира во интервалот 3504,60±326,61 гр..

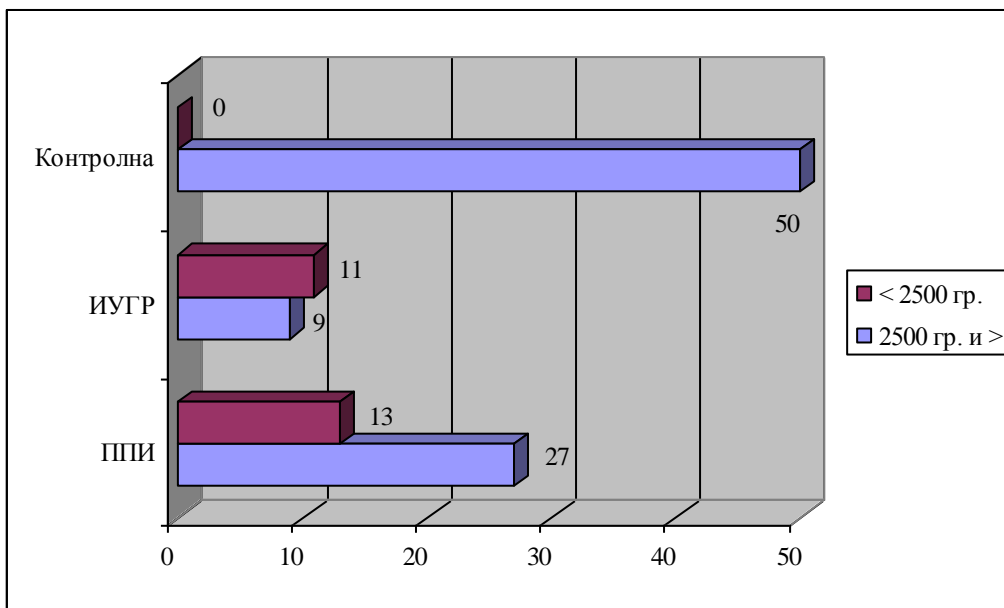
Податоците кои се однесуваат на наодите за родилната тежина на новородените во трите групи на трудници прикажани се на табела 28 и графикон 2..

Од 40 трудниците со знаци за ЗПП 27(67,50%) имале родилната тежина на новородените од 2500 гр. и > а 13(32,50%) имале родилната тежина на новородените < 2500 гр.. Кај 20 трудниците со ИУЗР 9(45,00%) имале родилната тежина на новородените од 2500 гр. и > а 11(55,00%) имале родилната тежина на новородените < 2500 гр.. Во контролната група од 50 трудници сите 50(100,00%) имале родилна тежина на новородените < 2500 грама.

Табела 28 Група \* Родилна тежина

			Родилна тежина		Total
			2500 гр. и >	< 2500 гр.	
Група	ЗПП	Count	27	13	40
		%	67,5%	32,5%	100,0%
	ИУЗР	Count	9	11	20
		%	45,0%	55,0%	100,0%
	Контролна	Count	50	0	50
		%	100,0%	,0%	100,0%
Total		Count	86	24	110
		%	78,2%	21,8%	100,0%





Графикон 2: Група \* Родилна тежина

## 5.10 Пародонтални мерења

### 5.10.1 Гингивален индекс

Податоците кои се однесуваат на наодите за гингивален индекс (г.и.) кај трудниците прикажани се на табела 29..

Табела 29. Група \* Гингивален индекс

			Гингивален индекс				Total
			Здрава	0.1 - 1.0	1.1 - 2.0	2.1 - 3.0	
Група	ЗПП	Count	9	10	15	6	40
		%	22,5%	25,0%	37,5%	15,0%	100,0%
	ИУЗР	Count	5	4	8	3	20
		%	25,0%	20,0%	40,0%	15,0%	100,0%
	Контролна	Count	24	9	13	4	50
		%	48,0%	18,0%	26,0%	8,0%	100,0%
Total		Count	38	23	36	13	110
		%	34,5%	20,9%	32,7%	11,8%	100,0%

За Fisher's Exact Test=7,86 и  $p > 0,05$  ( $p = 0,242$ ) / Monte Carlo sig. /0,231 – 0,253/ помеѓу трите групи на трудници нема значајна разлика во гингивалниот индекс.

### 5.10.2 Длабочина на пародонтален џеб (PPD)

На табела 30. прикажана е дескриптивна статистика за длабочина на пародонтален џеб кај пациентките во трите групи.

Кај трудниците со знаци за ЗПП длабочината на пародонтални џебови варира во интервалот  $3,63 \pm 1,89$  мм., кај трудниците со ИУЗР во интервалот  $3,85 \pm 1,76$  мм., а кај трудниците во контролната група варира во интервалот  $1,86 \pm 1,37$  мм..

Табела 30. Група \* Длабочина на пародонтални џебови (PPD)

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
ЗПП	40	3,63	1,89	,30	3,02	4,23	1	7
ИУЗР	20	3,85	1,76	,39	3,03	4,67	1	7
Контролна	50	1,86	1,37	,19	1,47	2,25	1	6
Total	110	2,86	1,87	,18	2,51	3,22	1	7

За  $H(2, N = 110) = 31,31$  и  $p < 0,001$  ( $p = 0,000$ ) помеѓу трите групи на трудници постои значајна разлика во длабочината на пародонтални џебови (табела 30.1).

Табела 30.1 и 30.2 Група \* Длабочина на пародонтални џебови

Група	Code	Valid	Sum of Ranks
ЗПП	0	40	2762,00
ИУЗР	1	20	1471,00
Контролна	2	50	1872,00

Група	ЗПП R:69,05	ИУЗР R:73,55	Контролна R:37,44
ЗПП		1,00	0,000
ИУЗР	1,00		0,000
Контролна	0,000	0,000	

Трудниците во контролната група за  $p < 0,001$  ( $p = 0,000$ ) имаат значајно помала длабочина на пародонтални џебови во однос на трудниците во ЗПП групата. Трудниците во контролната група за  $p < 0,001$  ( $p = 0,000$ ) имаат значајно помала длабочина на пародонтални џебови во однос на трудниците со ИУЗР (табела 30.2).

### 5.10.3 Плак индекс

Податоците кои се однесуваат на наодите за индексот на денталниот плак кај трудниците прикажани се на табела 31..

За Fisher's Exact Test=11,23 и  $p>0,05(p=0,071)$  / Monte Carlo sig. /0,064 – 0,078/ помеѓу трите групи на трудници нема значајна разлика во индексот на денталниот плак.

Табела 31 Група \* Плак индекс

			Плак индекс				Total
			Нема	Од 0.1 - 0.9	Од 1.0 - 1.9	Од 2.0 - 3.0	
Група	ЗПП	Count	11	15	8	6	40
		%	27,5%	37,5%	20,0%	15,0%	100,0%
	ИУЗР	Count	8	4	6	2	20
		%	40,0%	20,0%	30,0%	10,0%	100,0%
	Контролна	Count	22	21	6	1	50
		%	44,0%	42,0%	12,0%	2,0%	100,0%
Total		Count	41	40	20	9	110
		%	37,3%	36,4%	18,2%	8,2%	100,0%

### 5.11 Дијагноза на пародонтална болест

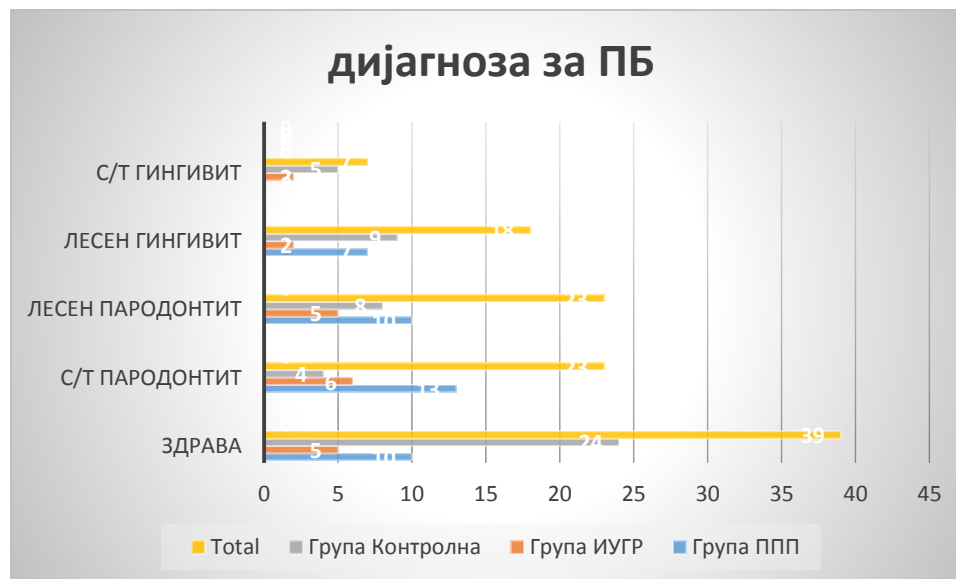
Податоците кои се однесуваат на дијагнозата на пародонталната болест кај трудниците прикажани се на табела 32. и графикон 3..

Од групата со ЗПП, 10(25,00%) трудници биле здрави, 13(32,50%) имале средно тежок пародонтит, 10(25,00%) имале лесен пародонтит а 7(17,50%) имале лесен гингивит. Во групата со ИУЗР 5(25,00%) биле здрави, 6(30,00%) имале средно тежок пародонтит, 5(25,00%) имале лесен пародонтит, 2(10,00%) имале лесен гингивит а 2(10,00%) имале средно тежок гингивит. Во контролната група 24(48,00%) биле здрави, 4(8,00%) имале средно тежок пародонтит, 8(16,00%) имале лесен пародонтит, 9(18,00%) имале лесен гингивит а 5(10,00%) имале средно тежок гингивит. / *Преваленцата на пародонтални болести кај трудниците изнесува 69(64,60%). Преваленцата на гингивитот е 25(22,80%), преваенцата на пародонтитот е 46( 41.80%)*

За Fisher's Exact Test=22,79 и  $p<0,01(p=0,002)$  / Monte Carlo sig. /0,001 – 0,003/ помеѓу трите групи на трудници постои значајна разлика во дијагнозата на пародонталната болест (ПБ).

Табела 32. Група \* Дијагноза за ПБ

			Група			Total
			ЗПП	ИУЗР	Контролна	
Дијагноза за ПБ	Здрава	Count	10	5	24	39
		%	25,0%	25,0%	48,0%	35,4%
	с/т пародонтит	Count	13	6	4	23
		%	32,5%	30,0%	8,0%	20,9%
	лесен пародонтит	Count	10	5	8	23
%		25,0%	25,0%	16,0%	20,9%	
лесен гингивит	Count	7	2	9	18	
	%	17,5%	10,0%	18,0%	16,4%	
с/т гингивит	Count	0	2	5	7	
	%	,0%	10,0%	10,0%	6,4%	
Total		Count	40	20	50	110
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%



Графикон 3: Група \* Дијагноза за ПБ

## 5.12 ЦЕЛИ

### 5.12.1 Предиктивност / Заканувачко предвремено породување & Пародонтална болест

При утврдување на предиктивните вредности на пародонталната болест за заканувачко предвремено породување применет е методот ентер. Глобалната точност на овај модел да предскаже заканувачко предвремено породување е 75,00%. Сензитивноста изнесува 65,20% а специфичноста изнесува 81,10%. (табела 33.).

Табела 33. Заканувачко предвремено породување & Пародонтална болест  
Модел на дискриминација

Observed			Predicted		
			Заканувачко предвремено породување		Percentage Correct
			37 и > г.н.	< 37 г.н.	
Step 1	Заканувачко предвремено породување	37 и > г.н.	30	7	81,1
		< 37 г.н.	8	15	65,2
Overall Percentage					75,0

Како референтна категорија земени се здравите трудници (табела 33.1)

Од анализата е исклучен средно/тежок гингивит (2 трудници / 3,33%) поради голема стандардна грешка. Најголемо влијание на заканувачко предвременото породување има средно/тешкиот пародонтит (Wald=8,23 /  $p < 0,01$  ( $p=0,004$ ), потоа лесниот пародонтит (Wald=1,37 /  $p > 0,05$  ( $p=0,24$ ), а најслабо е влијанието на лесниот гингивит (Wald=0,05 /  $p > 0,05$  ( $p=0,83$ )).

Трудниците кои имале средно тежок пародонтит за 8,86 пати /  $\text{Exp}(B)=8,86$  / имаат поголема веројатност за заканувачко предвремено породување во однос на здравите жени, влијанието на средно/тешкиот пародонтит е значајно (95,0%CI:2,25-43,63 /  $p < 0,01$ ).

Трудниците кои имале лесен пародонтит за 3 пати /  $\text{Exp}(B)=3,00$  / имаат поголема веројатност за заканувачко предвремено породување во однос на здравите жени, влијанието на лесниот пародонтит не е значајно (95,0%CI:0,48-18,93 /  $p > 0,05$ ).

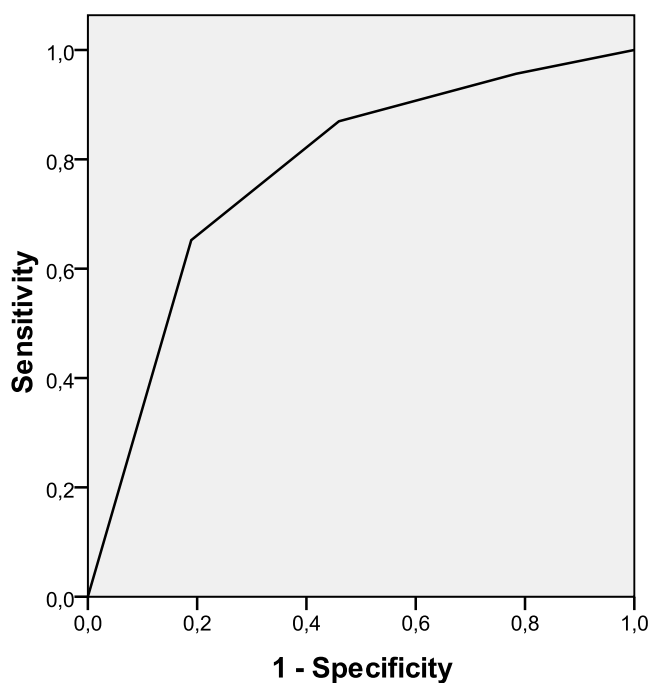
Трудниците кои имале лесен гингивит за 0,75 пати /  $\text{Exp}(B)=0,75$  / имаат помала веројатност за заканувачко предвремено породување во однос на здравите жени, влијанието на лесниот гингивит не е значајно (95,0%CI:0,06-9,72 /  $p > 0,05$ ).

Табела 33.1 Предикција / Заканувачко предвремено породување &  
Пародонтална болест

Периодонтални болести Step 1 <sup>a</sup>	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Лесен гингивит(1)	-,29	1,31	,05	1	,83	,75	,06	9,72
Лесен пародонтит(1)	1,10	,94	1,37	1	,24	3,00	,48	18,93
С/Т пародонтит(1)	2,55	,89	8,23	1	,004	8,86	2,25	43,63
Constant	-1,79	,76	5,50	1	,02	,17	-1,79	

ROC ареата е 0,775, што значи дека кај 77,50% од сите можни парови на трудници во кои кај една има ЗПП а кај друга трудница нема ЗПП, овој модел ќе одреди повисока веројатност за ЗПП (графикон 4.).

ROC Curve



Diagonal segments are produced by ties.

Графикон 4.

### 5.12.2 Предиктивност / ИУЗР & Пародонтална болест

При утврдување на предиктивните вредности на пародонталната болест за интраутерин застој во раст применет е методот ентер. Глобалната точност на овај модел да предскаже раѓање на бебиња мали за гестациската старост е 74,3%. Сензитивноста изнесува 66,2% а специфичноста изнесува 78,4%. (табела 34.).

Табела 34. Интраутерин застој во раст & Пародонтална болест

#### Модел на дискриминација

Observed			Predicted		
			Интраутерин застој во раст		Percentage Correct
			Нормална тежина	Помала тежина	
Step 1	Интраутерин застој во раст	Нормална тежина	29	8	78,4
		Помала тежина	7	16	66,2
Overall Percentage					74,3

Како референтна категорија земени се здравите трудници (табела 34.1).

Од анализата е исклучен средно/тежок гингивит (2 трудници / 3,33%) поради голема стандардна грешка. Најголемо влијание за интраутерин застој во раст има средно/тешкиот пародонтит (Wald=2,45/p<0,05(p=0,01), потоа лесниот гингивит (Wald=0,99/p>0,05(p=0,32), потоа а најслабо е влијанието на лесниот пародонтит (Wald=0,28/p>0,05(p=0,60).

Трудниците кои имале средно/тежок пародонтит за 3,35 пати / Exp(B)=3,35 / имаат поголема веројатност за интраутерин застој во раст во однос на здравите жени, влијанието на средно/тешкиот пародонтит е значајно (95,0%CI:1,20-9,55 / p=0,01).

Трудниците кои имале лесен гингивит за 0,38 пати / Exp(B)=0,38 / имаат помала веројатност за интраутерин застој во раст во однос на здравите жени, влијанието на лесниот гингивит не е значајно (95,0%CI:0,06-2,53 / p>0,05).

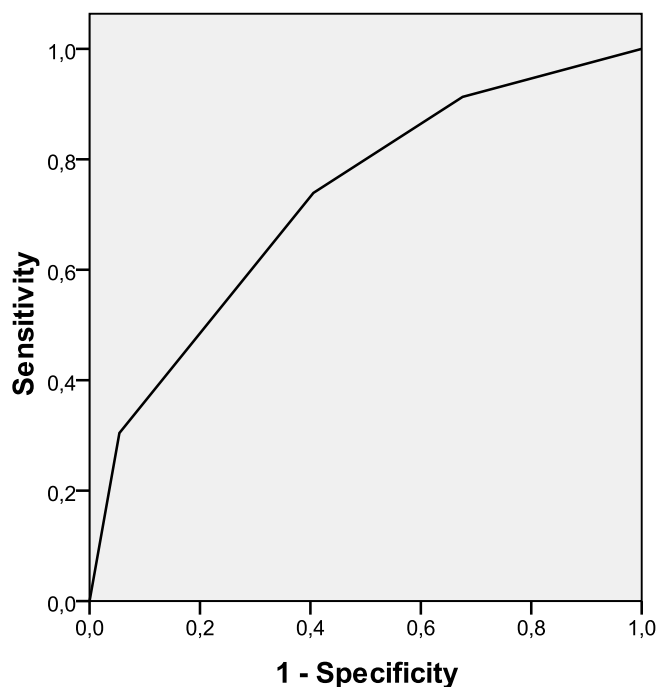
Трудниците кои имале лесен пародонтит за 0,67 пати / Exp(B)=0,67 / имаат помала веројатност за интраутерин застој во раст во однос на здравите жени, влијанието на лесниот пародонтит не е значајно (95,0%CI:0,15-3,01 / p>0,05).

Табела 34.1 Предикција / Интраутерин застој во раст &  
Пародонтална болест

Периодонтални болести Step 1 <sup>a</sup>	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Лесен гингивит(1)	-,97	,97	,99	1	,32	,38	,06	2,53
Лесен пародонтит(1)	-,41	,77	,28	1	,60	,67	,15	3,01
С/Т пародонтит(1)	1,47	,71	2,45	1	,01	3,35	1,20	9,55
Constant	-,99	,54	,28	1	,59	,75		

ROC ареата е 0,725, што значи дека кај 72,50% од сите можни парови на трудници во кои кај една има ИУЗР а кај друга трудница нема ИУЗР, овој модел ќе одреди повисока веројатност за постоење на ИУЗР (графикон 5.).

ROC Curve



Diagonal segments are produced by ties.

Графикон 5.



### 5.12.3 Предиктивност / Заканувачко предвремено породување & Орални брисеви

При утврдување на предиктивните вредности на оралните брисеви за ЗПП применет е методот ентер. Глобалната точност на овај модел да предскажи претечко предвремено породување е 71,70%. Сензитивноста изнесува 56,50% а специфичноста изнесува 81,10%. Како референтна категорија земени се негативните орални брисеви (табела 35). Од анализата се исклучени *Actinomyces odontolyticus* 2 (3,33%), *Streptococcus intermedius* 1(1,67%), *Actinomyces israeli* 1(1,67%), *Bifidobacterium spc* 1(1,67%) поради голема стандардна грешка.

Најголемо влијание на ЗПП има *Porphyromonas gingivalis* (Wald=5,56/p<0,05(p=0,02), потоа *Prevotella intermedia* (Wald=3,73/ p>0,05(p=0,053), *Tannerella forsythia* (Wald=2,35 / p>0,05(p=0,13), *Veilonella parvulla* (Wald=0,80 / p>0,05(p=0,37), *Fusobacterium nucleatum* (Wald=0,80 / p>0,05(p=0,37), *Peptostreptococcus micros* (Wald=0,79 / p>0,05(p=0,37) а најслабо е влијанието на *Eikenella corrodens* (Wald=0,05 / p>0,05(p=0,82).

Трудниците кои имале наод за *Porphyromonas gingivalis* за 6,65 пати / Exp(B)=6,65 / имаат поголема веројатност за заканувачко предвремено породување во однос на трудниците со негативни орални брисеви, влијанието е значајно (95,0%CI:1,38-32,11 / p<0,05).

Трудниците кои имале наод за *Prevotella intermedia* за 11,40 пати / Exp(B)=11,40 / имаат поголема веројатност за ЗПП породување во однос на трудниците со негативни орални брисеви, влијанието е незначајно (95,0%CI:0,97-134,55 / p>0,05).

Трудниците кои имале наод за *Tannerella forsythia* за 7,60 пати / Exp(B)=7,60 / имаат поголема веројатност за заканувачко предвремено породување во однос на трудниците со негативни орални брисеви, влијанието е незначајно (95,0%CI:0,57-101,79 / p>0,05).

Трудниците кои имале наод за *Veilonella parvulla* за 2,53 пати / Exp(B)=2,53 / имаат поголема веројатност за заканувачко предвремено породување во однос на трудниците со негативни орални брисеви, влијанието е незначајно (95,0%CI:0,33-19,53 / p>0,05).

Трудниците кои имале наод за *Fusobacterium nucleatum* за 2,53 пати / Exp(B)=2,53 / имаат поголема веројатност за заканувачко предвремено породување во однос на трудниците со негативни орални брисеви, влијанието е незначајно (95,0%CI:0,33-19,53 / p>0,05).

Трудниците кои имале наод за *Peptostreptococcus micros* за 3,80 пати / Exp(B)=3,80 / имаат поголема веројатност за заканувачко предвремено породување во однос на трудниците со негативни орални брисеви, влијанието е незначајно (95,0%CI:0,20-72,00 / p>0,05).

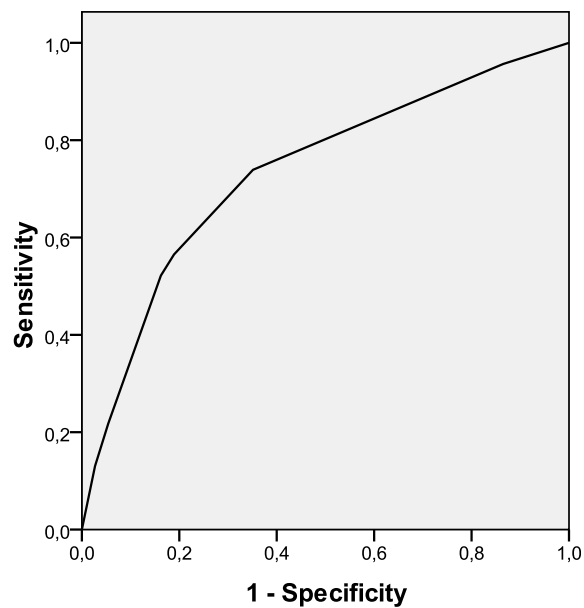
Трудниците кои имале наод за *Eikenella corrodens* за 0,76 пати / Exp(B)= 0,76 / имаат помала веројатност за заканувачко предвремено породување во однос на трудниците со негативни орални брисеви, влијанието е незначајно (95,0%CI:0,07-8,07 / p>0,05).

Табела 35 Предикција / ЗПП &amp; Орални брисеви

Орални брисеви	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
<i>Peptostreptococcus micros</i> (1)	1,34	1,50	,79	1	,37	3,80	,20	72,00
<i>Veilonella parvulla</i> (1)	,93	1,04	,80	1	,37	2,53	,33	19,53
<i>Fusobacterium nucleatum</i> (1)	,93	1,04	,80	1	,37	2,53	,33	19,53
<i>Porphyromonas gingivalis</i> (1)	1,90	,80	5,56	1	,02	6,65	1,38	32,11
<i>Eikenella corrodens</i> (1)	-,27	1,21	,05	1	,82	,76	,07	8,07
<i>Tannerella forsythia</i> (1)	2,03	1,32	2,35	1	,13	7,60	,57	101,79
<i>Prevotella intermedia</i> (1)	2,43	1,26	3,73	1	,053	11,40	,97	134,55
Constant	-1,34	,50	7,05	1	,01	,263		

ROC ареата е 0,734, што значи дека кај 73,4% од сите возможни парови на трудници во кои кај една има ЗПП а кај друга трудница нема ЗПП, овој модел ќе одреди повисока веројатност за заканувачко предвремено породување (графикон б.).

ROC Curve



Diagonal segments are produced by ties.

#### 5.12.4 Предиктивност / ИУЗР & Орални брисеви

При утврдување на предиктивните вредности на оралните брисеви за ИУЗР применет е методот ентер. Глобалната точност на овај модел да предскажи ИУЗР е 70,30%. Сензитивноста изнесува 56,15% а специфичноста изнесува 82,5%.. Како референтна категорија земена се негативните орални брисеви (табела 36). Од анализата се исклучени *Peptostreptococcus micros* 2 (3,33%), *Streptococcus intermedius* 1(1,67%), *Actinomyces israeli* 1(1,67%), *Bifidobacterium spc* 1(1,67%) поради голема стандардна грешка.

Најголемо влијание за ИУЗР има *Porphyromonas gingivalis* (Wald=1,98/p<0,05(p=0,04), *Tannerella forsythia* (Wald=1,24/p>0,05(p=0,051), *Fusobacterium nucleatum* (Wald=0,27p>0,05(p=0,61), *Veilonella parvulla* (Wald=0,27/p>0,05(p=0,61), *Actinomyces odontolyticus* (Wald=0,07/>0,05(p=0,79), *Prevotella intermedia* (Wald=0,07/p>0,05(p=0,79) а најслабо е влијанието на *Eikenella corrodens* (Wald=0,005/p>0,05(p=0,94).

Трудниците кои имале наод за *Porphyromonas gingivalis* за 2,79 пати / Exp(B)=2,79/ имаат поголема веројатност за ИУЗР во однос на трудниците со негативни орални брисеви, влијанието е значајно (95,0%CI:1,40-7,91/ p<0,05 (p=0,04).

Трудниците кои имале наод за *Tannerella forsythia* за 4,29 пати / Exp(B)=4,29 / имаат поголема веројатност за ИУЗР во однос на трудниците со негативни орални брисеви, влијанието е незначајно (95,0%CI:0,99-55,59 / p>0,05(p=0,051).

Трудниците кои имале наод за *Fusobacterium nucleatum* за 0,54 пати / Exp(B)=0,54/ имаат помала веројатност за ИУЗР во однос на трудниците со негативни орални брисеви, влијанието е незначајно (95,0%CI:0,05-5,72/ p>0,05).

Трудниците кои имале наод за *Veilonella parvulla* за 0,54 пати / Exp(B)=0,54/ имаат помала веројатност за ИУЗР во однос на трудниците со негативни орални брисеви, влијанието е незначајно (95,0%CI:0,05-5,72/ p>0,05).

Трудниците кои имале наод за *Actinomyces odontolyticus* за 0,71 пати / Exp(B)=0,71/ имаат помала веројатност за ИУЗР во однос на трудниците со негативни орални брисеви, влијанието е незначајно (95,0%CI:0,06-8,15/ p>0,05).

Трудниците кои имале наод за *Prevotella intermedia* за 0,71 пати / Exp(B)=0,71/ имаат помала веројатност за ИУЗР во однос на трудниците со негативни орални брисеви, влијанието е незначајно (95,0%CI:0,06-8,15/ p>0,05).

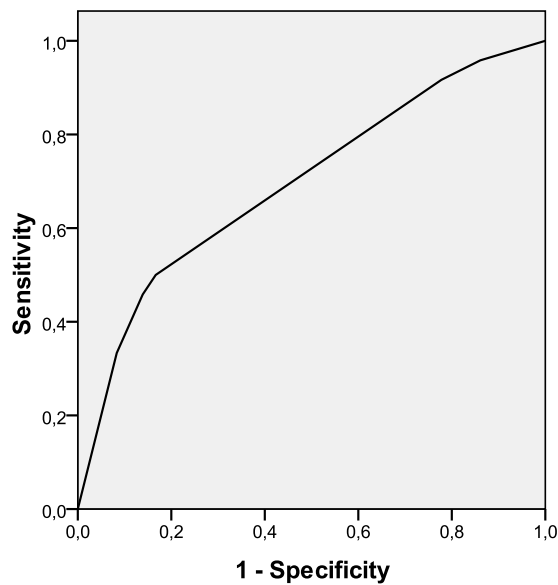
Трудниците кои имале наод за *Eikenella corrodens* за 0,16 пати / Exp(B)= 0,16/ имаат помала веројатност за ИУЗР во однос на трудниците со негативни орални брисеви, влијанието е незначајно (95,0%CI:0,16-7,31/ p>0,05).

Табела 36 Предикција / ИУЗР & Орални брисеви

Орални брисеви	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
<i>Actinomyces odontolyticus</i> (1)	-,34	1,24	,07	1	,79	,71	,06	8,15
<i>Veilonella parvulla</i> (1)	-,62	1,21	,27	1	,61	,54	,05	5,72
<i>Fusobacterium nucleatum</i> (1)	-,62	1,21	,27	1	,61	,55	,05	5,72
<i>Porphyromonas gingivalis</i> (1)	2,58	,96	1,98	1	,04	2,79	1,40	7,91
<i>Eikenella corrodens</i> (1)	,07	,98	,01	1	,94	1,07	,16	7,31
<i>Tannerella forsythia</i> (1)	1,46	1,31	1,24	1	,051	4,29	,99	55,59
<i>Prevotella intermedia</i> (1)	-,34	1,24	,07	1	,79	,71	,06	8,15
Constant	-,76	,46	2,77	1	,10	,47		

ROC ареата е 0,697, што значи дека кај 69,7% од сите возможни парови на трудници во кои кај една има ИУЗР а кај друга трудница нема ИУЗР, овој модел ќе одреди повисока веројатност за ИУЗР (графикон 7.).

ROC Curve



Diagonal segments are produced by ties.

### 5.12.5 Предиктивност / Заканувачко предвремено породување & Бактериски комплекс

При утврдување на предиктивните вредности на бактерискиот комплекс за ЗПП применет е методот ентер. Глобалната точност на овај модел да предскаже ЗПП е 73,30%. Сензитивноста изнесува 65,20% а специфичноста изнесува 78,40%. Како референтна категорија земени се негативните наоди за бактериски комплекс (табела 37). Од анализата се исклучени наодите за жолт бактериски комплекс 2(3,33%) поради голема стандардна грешка. Најголемо влијание за заканувачко ПП има црвениот бактериски комплекс (Wald=7,17/p<0,01(p=0,007), потоа портокаловиот (Wald=4,40/p<0,05(p=0,04), виолетов бактериски комплекс (Wald=0,21/p>0,05(p=0,64) а најслабо е влијанието на зелениот бактериски комплекс (Wald=0,03/p>0,05(p=0,86).

Трудниците кои имале наод за црвен бактериски комплекс за 9 пати / Exp(B)=9,00/ имаат поголема веројатност за заканувачко предвремено породување во однос на трудниците со негативни бактериски комплекси, влијанието е значајно (95,0%CI:1,80-44,96 / p<0,01).

Трудниците кои имале наод за портокалов бактериски комплекс за 6 пати / Exp(B)=6,00/ имаат поголема веројатност за ЗПП во однос на трудниците со негативни бактериски комплекси, влијанието е значајно (95,0%CI:1,13-31,99 / p<0,05).

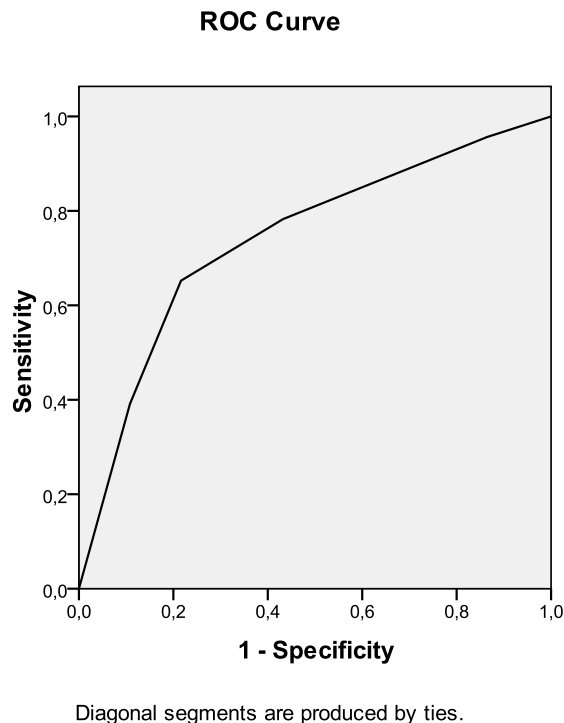
Трудниците кои имале наод за виолетов бактериски комплекс за 1,5 пати / Exp(B)=1,50/ имаат поголема веројатност за ЗПП во однос на трудниците со негативни бактериски комплекси, влијанието е незначајно (95,0%CI:0,27-8,38 / p>0,05).

Трудниците кои имале наод за зелен бактериски комплекс за 0,8 пати / Exp(B)=0,80/ имаат помала веројатност за заканувачко предвремено породување во однос на трудниците со негативни бактериски комплекси, влијанието е незначајно (95,0%CI:0,07-8,91 / p>0,05).

Табела 37 Предикција / ЗПП & Бактериски комплекс

Бактериски комплекс Step 1 <sup>a</sup>	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Црвен(1)	2,20	,82	7,17	1	,007	9,00	1,80	44,96
Виолетов(1)	,41	,88	,21	1	,64	1,50	,27	8,38
Портокалов(1)	1,79	,85	4,40	1	,04	6,00	1,13	31,99
Зелен(1)	-,22	1,23	,03	1	,86	,80	,07	8,91
Constant	-1,39	,56	6,15	1	,01	,25		

ROC ареата е 0,741, што значи дека кај 74,1% од сите можни парови на трудници во кои кај една има ЗПП а кај друга трудница нема ЗПП, овој модел ќе одреди повисока веројатност за ЗПП (графикон 8)..



Графикон 8.

### 5.12.6 Предиктивност / ИУЗР & Бактериски комплекс

При утврдување на предиктивните вредности на бактерискиот комплекс за ИУЗР применет е методот ентер. Глобалната точност на овај модел да предскажи ИУЗР е 71,30%. Сензитивноста изнесува 65,00% а специфичноста изнесува 77,50%. Како референтна категорија земена се негативните наоди за бактериски комплекс (табела 38). Од анализата се исклучени наодите за зелен бактериски комплекс поради голема стандардна грешка.

Најголемо влијание за ИУЗР има црвениот комплекс (Wald=1,59/ $p < 0,05$  ( $p=0,01$ )), потоа портокаловиот комплекс (Wald=1,59/ $p > 0,05$  ( $p=0,06$ )), жолтиот бактериски комплекс (Wald=0,22/ $p > 0,05$  ( $p=0,64$ )) а најслабо е влијанието на виолетовиот бактериски комплекс (Wald=0,11/ $p > 0,05$  ( $p=0,72$ )).

Трудниците кои имале наод за црвен бактериски комплекс за 2,71 пати /  $\text{Exp}(B)=2,71$ / имаат поголема веројатност за ИУЗР во однос на трудниците со негативни бактериски комплекси, влијанието е значајно (95,0%CI: 1,43-6,83 /  $p < 0,05$  ( $p=0,01$ )).

Трудниците кои имале наод за портокалов бактериски комплекс за 1,5 пати /  $\text{Exp}(B)=1,50$ / имаат поголема веројатност за ИУЗР во однос на трудниците со негативни бактериски комплекси, влијанието не е значајно (95,0%CI: 0,89-2,93 /  $p > 0,05$ ).

Трудниците кои имале наод за жолт бактериски комплекс за 2 пати /  $\text{Exp}(B)=2,00$ / имаат поголема веројатност за ИУЗР во однос на трудниците со негативни бактериски комплекси, влијанието е незначајно ( $95,0\% \text{CI}:0,11-36,31 / p>0,05$ ).

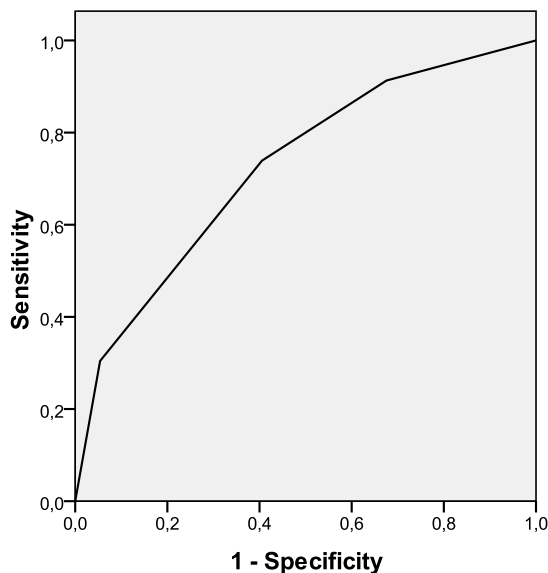
Трудниците кои имале наод за виолетов бактериски комплекс за 0,75 пати /  $\text{Exp}(B)=0,75$ / имаат помала веројатност за ИУЗР во однос на трудниците со негативни бактериски комплекси, влијанието е незначајно ( $95,0\% \text{CI}:0,16-3,62 / p>0,05$ ).

Табела 38 Предикција / ИУЗР & Бактериски комплекс

Бактериски комплекс Step 1 <sup>a</sup>	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Црвен(1)	1,54	,71	1,59	1	,01	2,71	1,43	6,83
Виолетов(1)	-,29	,80	,13	1	,72	,75	,16	3,62
Портокалов(1)	1,19	,90	1,59	1	,06	1,50	,89	2,93
Жолт(1)	,69	1,48	,22	1	,64	2,00	,11	36,31
Constant	-,69	,43	2,56	1	,11	,50		

ROC ареата е 0,701, што значи дека кај 70,1% од сите можни парови на трудници во кои кај една има фетус со ИУЗР а кај друга трудница нема, овој модел ќе одреди повисока веројатност за раѓање на бебиња мали за гестациската старост (графикон 9.).

ROC Curve



Diagonal segments are produced by ties.

### 5.12.7 Предиктивност / Предвременно породување & Пародонтална болест

При утврдување на предиктивните вредности на пародонталната болест за предвременно породување применет е методот ентер. Глобалната точност на овај модел да предскажи предвременно породување е 75,00%. Сензитивноста изнесува 85,70% а специфичноста изнесува 63,20%.

Табела 39. Предвременно породување & Пародонтална болест

Модел на дискриминација

Observed		Predicted			
		Предвременно породување		Percentage Correct	
		37 и > г.н.	< 37 г.н.		
Step 1	Предвременно породување	37 и > г.н.	12	7	63,2
		< 37 г.н.	3	18	85,7
Overall Percentage					75,0

Како референтна категорија земени се здравите трудници (табела 39.1).

Најголемо влијание на предвременото породување има средно/тешкиот пародонтит (Wald=7,10/p<0,01(p=0,008), потоа лесниот пародонтит (Wald=1,13/p>0,05(p=0,29) а најслабо е влијанието на лесниот гингивит (Wald=0,26 / p>0,05(p=0,61).

Трудниците кои имале средно/тежок пародонтит за 10,50 пати / Exp(B)=10,50 / имаат поголема веројатност за предвременно породување во однос на здравите жени, влијанието на средно тешкиот пародонтит е значајно (95,0%CI:2,19-115,49 / p<0,01).

Трудниците кои имале лесен пародонтит за 3 пати / Exp(B)=3,00 / имаат поголема веројатност за предвременно породување во однос на здравите жени, влијанието на лесниот пародонтит не е значајно (95,0%CI:0,40-22,71/ p>0,05).

Трудниците кои имале лесен гингивит за 0,5 пати / Exp(B)=0,50 / имаат помала веројатност за предвременно породување во однос на здравите жени, влијанието на лесниот гингивит не е значајно (95,0%CI:0,04-7,10/ p>0,05).

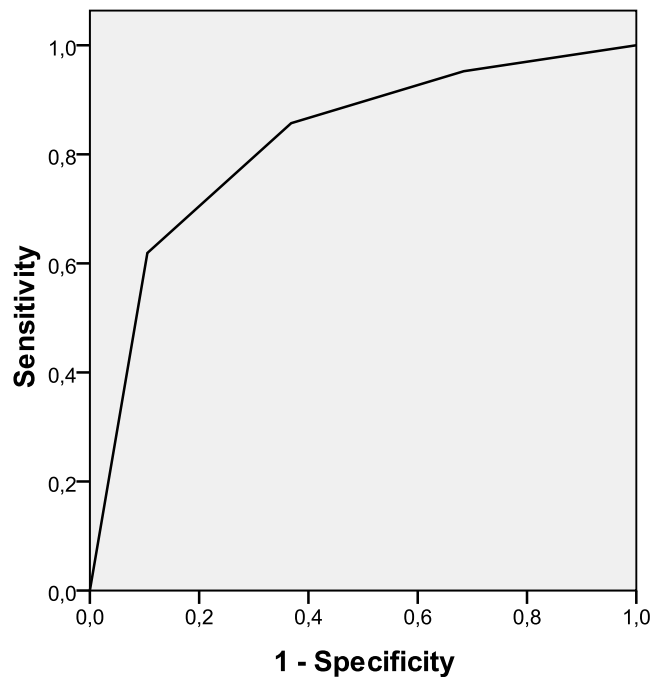


Табела 39.1 Предикција / ПП &ПБ

Пародонтални болести Step 1 <sup>a</sup>	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Лесен гингивит(1)	-,69	1,35	,26	1	,61	,50	,04	7,10
Лесен пародонтит(1)	1,10	1,03	1,13	1	,29	3,00	,40	22,71
С/Т пародонтит(1)	2,97	1,12	7,10	1	,008	10,50	2,19	115,49
Constant	-1,10	,82	1,81	1	,18	,33		

ROC ареата е 0,821, што значи дека кај 82,1% од сите можни парови на трудници во кои кај една има предвремено породување а кај друга трудница нема, овој модел ќе одреди повисока веројатност за предвремено породување (графикон 10.).

ROC Curve



Diagonal segments are produced by ties.

Графикон 10.

### 5.12.8 . Предиктивност / Родилна тежина на дете < 2500 грама & Пародонтална болест

При утврдување на предиктивните вредности на дијагнозата за пародонтални болести за родилна тежина на дете < 2500 грама применет е методот ентер. Глобалната точност на овај модел да предскажи родилна тежина на дете < 2500 грама е 70,00%. Сензитивноста изнесува 58,30% а специфичноста изнесува 77,80%. (табела 40.).

Табела 40. Родилна тежина на дете < 2500 грама & Пародонтална болест  
/ Модел на дискриминација

Observed		Predicted		
		Родилна тежина		Percentage Correct
		2500 гр. и >	< 2500 гр.	
Step 1	Родилна тежина 2500 гр. и >	28	8	77,8
	< 2500 гр.	10	14	58,3
Overall Percentage				70,0

Како референтна категорија земени се здравите трудници.(табела 40.1). Од анализата е исклучен наодот за средно тежок гингивит поради голема стандардна грешка.

Најголемо влијание на родилна тежина на дете < 2500 грама има средно тешкиот пародонтит (Wald=3,99/p<0,05(p=0,04), потоа лесниот гингивит (Wald=0,11/p>0,05(p=0,74) а најслабо е влијанието на лесниот пародонтит (Wald=0,01/p>0,05(p=0,91).

Трудниците кои имале средно/тежок пародонтит за 4,38 пати / Exp(B)=4,38 / имаат поголема веројатност за родилна тежина на дете < 2500 грама во однос на здравите жени, влијанието на средно тешкиот пародонтит е значајно (95,0%CI:1,03-18,63/p<0,05).

Трудниците кои имале лесен гингивит за 0,71 пати / Exp(B)=0,71 / имаат помала веројатност за родилна тежина на дете < 2500 грама во однос на здравите жени, влијанието на лесниот гингивит не е значајно (95,0%CI:0,10-5,04/p>0,05).

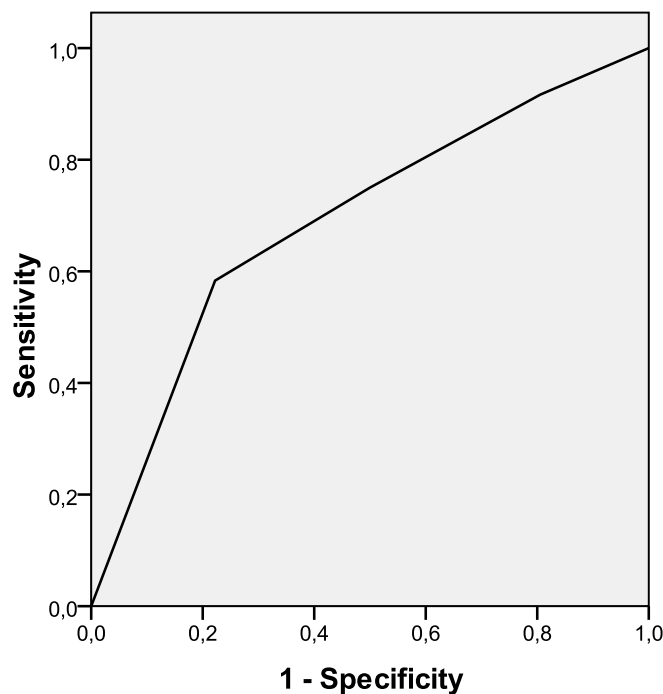
Трудниците кои имале лесен пародонтит за 0,91 пати / Exp(B)=0,91 / имаат помала веројатност за родилна тежина на дете < 2500 грама во однос на здравите жени, влијанието на лесниот пародонтит не е значајно (95,0%CI:0,18-4,64/ p>0,05)

Табела 40.1 Предикција / Родилна тежина на дете < 2500 грама & ПБ

Пародонтални болести Step 1 <sup>a</sup>	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Лесен гингивит(1)	-,34	,99	,11	1	,74	,71	,10	5,04
Лесен пародонтит(1)	-,10	,83	,01	1	,91	,91	,18	4,64
С/Т пародонтит(1)	1,48	,74	3,99	1	,04	4,38	1,03	18,63
Constant	-,92	,59	2,40	1	,12	,40		

ROC ареата е 0,701 што значи дека кај 70,10% од сите можни парови на трудници во кои кај една има родилна тежина на дете < 2500 грама а кај друга трудница нема родилна тежина на дете < 2500 грама, овој модел ќе одреди повисока веројатност за родилна тежина на дете < 2500 грама (графикон 11.).

ROC Curve



Diagonal segments are produced by ties.

Графикон 11.

### 5.12.9 Предиктивност / Родилна тежина на дете < 2500 грама & Орални брисеви

При утврдување на предиктивните вредности на оралните брисеви за родилна тежина на дете < 2500 грама применет е методот ентер. Глобалната точност на овај модел да предскажи родилна тежина на дете < 2500 грама е 70,00%. Сензитивноста изнесува 50,00% а специфичноста изнесува 83,30%. (табела 41.).

Табела 41. Родилна тежина на дете < 2500 грама & Орални брисеви /  
Модел на дискриминација

Observed			Predicted		
			Родилна тежина		Percentage Correct
			2500 гр. и >	< 2500 гр.	
Step	Родилна тежина	2500 гр. и >	30	6	83,3
1		< 2500 гр.	12	12	50,0
Overall Percentage					70,0

Како референтна категорија земени се негативните орални брисеви (табела 41.1).

Од анализата се исклучени *Actinomyces odontolyticus*, *Veilonella parvulla*, *Streptococcus intermedius*, *Actinomyces israeli*, *Tannerella forsythia*, *Bifidobacterium spc* поради голема стандардна грешка. Најголемо влијание за родилна тежина на дете < 2500 грама има *Porphyromonas gingivalis* (Wald=5,19/p<0,05(p=0,02), потоа *Fusobacterium nucleatum* (Wald=1,46/p<0,05(p=0,04), *Eikenellacorrodens*(Wald=0,50/p>0,05(p=0,48) *Peptostreptococcus micros* (Wald=0,29/p>0,05(p=0,59) а најслабо е влијанието на *Prevotella intermedia* (Wald=0,07/ p>0,05(p=0,80).

Трудниците кои имале наод за *Porphyromonas gingivalis* за 5,87 пати / Exp(B)=5,87 / имаат поголема веројатност за родилна тежина на дете < 2500 грама во однос на трудниците со негативни орални брисеви, влијанието е значајно (95,0%CI:1,28-26,90/p<0,05).

Трудниците кои имале наод за *Fusobacterium nucleatum* за 3,30 пати / Exp(B)=3,30/ имаат поголема веројатност за родилна тежина на дете < 2500 грама во однос на трудниците со негативни орални брисеви, влијанието е значајно (95,0%CI:1,18-22,94/p<0,05).

Трудниците кои имале наод за *Eikenella corrodens* за 0,44 пати / Exp(B)= 0,44 / имаат помала веројатност за родилна тежина на дете < 2500 грама во однос на трудниците со негативни орални брисеви, влијанието е незначајно (95,0%CI:0,05-4,27/p>0,05).

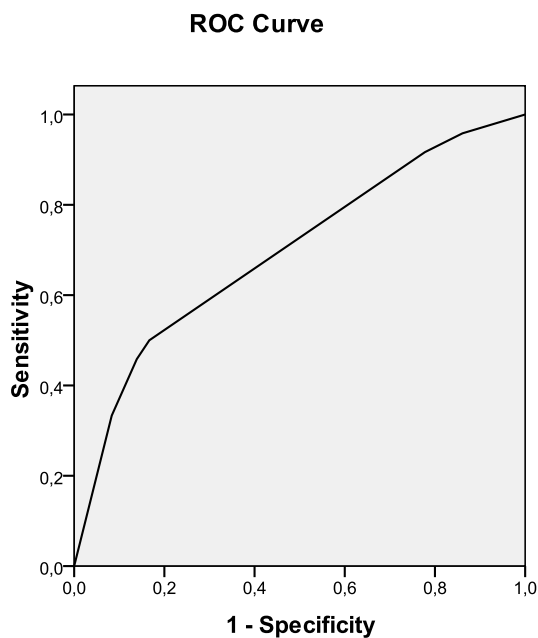
Трудниците кои имале наод за *Peptostreptococcus micros* за 2,20 пати/ Exp(B)=2,20/ имаат поголема веројатност за родилна тежина на дете < 2500 грама во однос на трудниците со негативни орални брисеви, влијанието е незначајно (95,0%CI:0,13-38,83/p>0,05).

Трудниците кои имале наод за *Prevotella intermedia* за 0,73 пати / Exp(B)=0,73/ имаат помала веројатност за родилна тежина на дете < 2500 грама во однос на трудниците со негативни орални брисеви, влијанието е незначајно (95,0%CI:0,07-7,95/p>0,05).

Табела 41.1 Предикција / Родилна тежина на дете < 2500 грама & Орални брисеви

Орални брисеви	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
<i>Peptostreptococcus micros</i> (1)	,79	1,465	,29	1	,59	2,20	,13	38,83
<i>Fusobacterium nucleatum</i> (1)	1,19	,989	1,46	1	,04	3,30	1,18	16,94
<i>Porphyromonas gingivalis</i> (1)	1,77	,777	5,19	1	,02	5,87	1,28	26,90
<i>Eikenella corrodens</i> (1)	-,82	1,16	,50	1	,48	,44	,05	4,27
<i>Prevotella intermedia</i> (1)	-,31	1,22	,07	1	,80	,73	,07	7,95
Constant	-,79	,38	4,27	1	,04	,46		

ROC ареата е 0,706 што значи дека кај 70,60% од сите можни парови на трудници во кои кај една има родилна тежина на дете < 2500 гр. а кај друга трудница нема, овој модел ќе одреди повисока веројатност за родилна тежина на дете < 2500 гр. (графикон 14)..



Diagonal segments are produced by ties.

Графикон 12.

### 5.12.10 Предиктивност / Родилна тежина на дете < 2500 грама & Бактериски комплекс

При утврдување на предиктивните вредности на бактерискиот комплекс за родилна тежина на дете < 2500 грама применет е методот ентер. Глобалната точност на овај модел да предскажи родилна тежина на дете < 2500 грама е 75,00%. Сензитивноста изнесува 66,70% а специфичноста изнесува 80,60%. (табела 42.).

Табела 42. Родилна тежина на дете < 2500 грама & Бактериски комплекс /  
Модел на дискриминација

Observed		Predicted		
		Родилна тежина		Percentage Correct
		2500 гр. и >	< 2500 гр.	
Step 1 Родилна тежина	2500 гр. и >	29	7	80,6
	< 2500 гр.	8	16	66,7
Overall Percentage				75,0

Како референтна категорија земени се негативните наоди за бактериски комплекс (Табела 41.1). Од анализата се исклучени наодите за жолт бактериски комплекс поради голема стандардна грешка. Најголемо влијание за родилна тежина на дете < 2500 грама има црвениот комплекс (Wald=9,16/p<0,01(p=0,002), потоа портокаловиот бактериски комплекс (Wald=1,81/p>0,05(p=0,18), виолетов бактериски комплекс (Wald=0,19/p>0,05(p=0,67) а најслабо е влијанието на зелениот бактериски комплекс (Wald=0,18/p>0,05(p=0,67).

Трудниците кои имале наод за црвен бактериски комплекс за 10,50 пати/ Exp(B)=10,50/ имаат поголема веројатност за родилна тежина на дете < 2500 грама во однос на трудниците со негативни бактериски комплекси, влијанието е значајно (95,0%CI:2,69-81,33/p<0,01).

Трудниците кои имале наод за портокалов бактериски комплекс за 3 пати/ Exp(B)=3,00/ имаат поголема веројатност за родилна тежина на дете < 2500 грама во однос на трудниците со негативни бактериски комплекси, влијанието не е значајно (95,0%CI:0,06-14,86/p>0,05).

Трудниците кои имале наод за виолетов бактериски комплекс за 0,67 пати / Exp(B)=0,67/ имаат помала веројатност за родилна тежина на дете < 2500 грама во однос на трудниците со негативни бактериски комплекси, влијанието не е незначајно (95,0%CI:0,11-4,18/p>0,05).

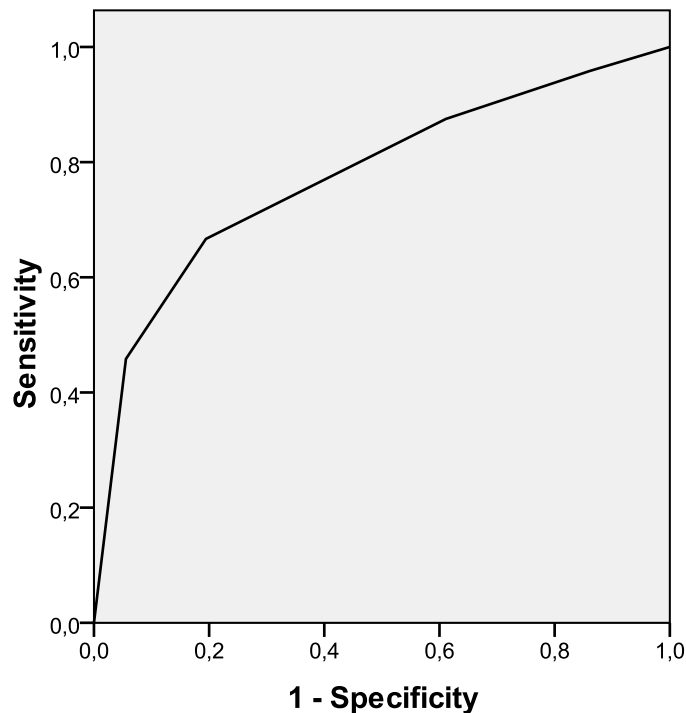
Трудниците кои имале наод за зелен бактериски комплекс за 0,60 пати / Exp(B)=0,60/ имаат помала веројатност за родилна тежина на дете < 2500 грама во однос на трудниците со негативни бактериски комплекси, влијанието не е значајно (95,0%CI:0,06-6,44/p>0,05).

Табела 42.1 Предикција / Родилна тежина на дете < 2500 грама & Бактериски комплекс

Бактериски комплекс Step 1 <sup>a</sup>	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Црвен(1)	2,80	,93	9,16	1	,002	10,50	2,69	81,33
Виолетов(1)	-,41	,94	,19	1	,67	,67	,11	4,18
Портокалов(1)	1,10	,82	1,81	1	,18	3,00	,61	14,86
Зелен(1)	-,51	1,21	,18	1	,67	,60	,06	6,44
Constant	-1,10	,52	4,53	1	,03	,33		

ROC ареата е 0,777 што значи дека кај 77,70% од сите можни парови на трудници во кои кај една има родилна тежина на дете < 2500 грама а кај друга трудница нема родилна тежина на дете < 2500 грама, овој модел ќе одреди повисока веројатност за родилна тежина на дете < 2500 грама (графикон 13.).

ROC Curve



Diagonal segments are produced by ties.

Графикон 13.

### 5.12.11. Предиктивност / Заканувачко предвременно породување / Еритроцити & Хемоглобин & Леукоцити & Неутрофили број & Неутрофили % & Уринокултура

При утврдување на предиктивните вредности на Еритроцити & Хемоглобин & Леукоцити & Неутрофили број & Неутрофили % & Уринокултура за заканувачко предвременно породување применет е методот ентер. Глобалната точност на овај модел да предскажи претечко предвременно породување е 66,70%. Сензитивноста изнесува 43,50% а специфичноста изнесува 81,10%.

Најголемо влијание на заканувачко предвременно породување имаат леукоцитите (Wald=3,49/p>0,05(p=0,06), потоа неутрофили број (Wald=2,45/p>0,05(p=0,12), неутрофили% (Wald=0,92 / p>0,05 (p=0,34), еритроцити (Wald=0,78 / p>0,05 (p=0,38), хемоглобин (Wald=0,50 / p>0,05 (p=0,48) а најслабо е влијанието на урината (Wald=0,37 / p>0,05 (p=0,55) (табела 43).

Зголемувањето на леукоцитите за единечна вредност ( $1 \times 10^9/\text{Л}$ ) ја зголемува веројатноста за заканувачко ПП за 58,00% (Exp(B)=1,58), влијанието на леукоцитите не е значајно (95,0% CI:0,98-2,56/p>0,05).

Зголемувањето на неутрофили број за единечна вредност ( $1 \times 10^9/\text{Л}$ ) ја намалува веројатноста за заканувачко ПП за 38,00% (Exp(B)=0,62), влијанието на неутрофили број не е значајно (95,0% CI:0,34-1,13/p>0,05).

Зголемувањето на неутрофили % за единечна вредност (1%) ја зголемува веројатноста за заканувачко предвременно породување за 6,00% (Exp(B)=1,06), влијанието на неутрофили % не е значајно (95,0% CI:0,94-1,19/p>0,05).

Зголемувањето на еритроцитите за единечна вредност ( $1 \times 10^{12}/\text{Л}$ ) ја намалува веројатноста за заканувачко предвременно породување за 63,00% (Exp(B)=0,37), влијанието на еритроцитите не е значајно (95,0% CI:0,04-3,41/p>0,05).

Зголемувањето на хемоглобинот за единечна вредност (1 гр./Л) ја зголемува веројатноста за заканувачко предвременно породување за 3,00% (Exp(B)=1,03), влијанието на хемоглобинот не е значајно (95,0% CI:0,95-1,12/p>0,05).

Трудниците кои имаат позитивен наод од уринокултура за 0,61 пати (Exp(B)=0,61) имаат помала веројатност за заканувачко предвременно породување од трудниците кои имаат негативен наод, влијанието на наодите за урина не е значајно (95,0% CI:0,12-3,05/p>0,05).

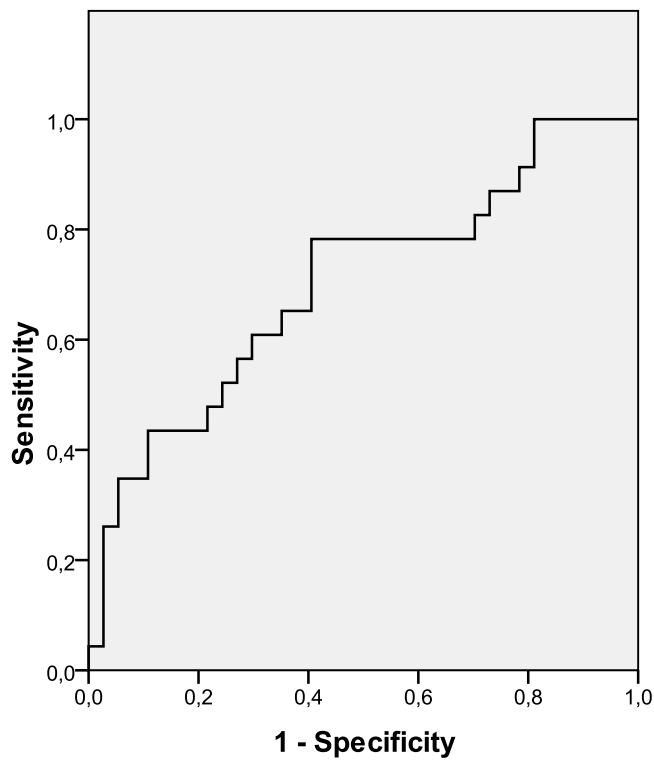


Табела 43 Предикција / ЗПП / Лабораториски параметри

Лабораториски наоди	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Еритроцити	-1,00	1,14	,78	1	,38	,37	,04	3,41
Хемоглобин	,03	,04	,50	1	,48	1,03	,95	1,12
Леукоцити	,46	,25	3,49	1	,06	1,58	,98	2,56
Неутрофили број	-,49	,31	2,45	1	,12	,62	,34	1,13
Неутрофили %	,06	,06	,92	1	,34	1,06	,94	1,19
Уринокултура	-,50	,82	,37	1	,55	,61	,12	3,05
Constant	-4,74	6,32	,56	1	,45	,01		

ROC ареата е 0,700 што значи дека кај 70,00% од сите можни парови на трудници во кои кај една има ЗПП а кај друга трудница нема, овој модел ќе одреди повисока веројатност за заканувачко предвремено породување (графикон 14.).

ROC Curve



Графикон 14.

### 5.12.12 Предиктивност / ИУЗР / Еритроцити & Хемоглобин & Леукоцити & Неутрофили број & Неутрофили % & Уринокултура

При утврдување на предиктивните вредности на Еритроцити & Хемоглобин & Леукоцити & Неутрофили број & Неутрофили % & Уринокултура за ИУЗР применет е методот ентер. Глобалната точност на овај модел да предскажи раѓање на бебиња мали за гестациската старост е 76,70%. Сензитивноста изнесува 45,00% а специфичноста изнесува 92,50%.

Најголемо влијание за интраутерин застој во раст има уринокултурата (Wald=3,15/p>0,05(p=0,08), леукоцити (Wald=0,72/p>0,05(p=0,40), еритроцити (Wald=0,66/p>0,05(p=0,42), неутрофили% (Wald=0,66/p>0,05 (p=0,42), хемоглобин (Wald=0,43/p>0,05(p=0,51) а најслабо е влијанието на неутрофили број (Wald=0,11/p>0,05(p=0,74) (табела 44).

Трудниците кои имаат позитивен наод на уринокултура за 4,27 пати (Exp(B)=4,27) имаат поголема веројатност за интраутерин застој во раст од трудниците кои имаат негативен наод, влијанието на наодите за урина не е значајно (95,0%CI:0,12-3,05/p>0,05).

Зголемувањето на леукоцитите за единечна вредност ( $1 \times 10^9/\text{Л}$ ) ја зголемува веројатноста за интраутерин застој во раст за 17,00% (Exp(B)=1,17), влијанието на леукоцитите не е значајно (95,0%CI:0,82-1,68/p>0,05).

Зголемувањето на еритроцитите за единечна вредност ( $1 \times 10^{12}/\text{Л}$ ) ја зголемува веројатноста за интраутерин застој во раст за 151,00% (Exp(B)=2,51), влијанието на еритроцитите не е значајно (95,0%CI:0,28-22,89/p>0,05).

Зголемувањето на неутрофили % за единечна вредност (1%) ја намалува веројатноста за интраутерин застој во раст за 6,00% (Exp(B)=0,94), влијанието на неутрофили % не е значајно (95,0%CI:0,63-1,39/p>0,05).

Зголемувањето на хемоглобинот за единечна вредност (1 гр./Л) ја зголемува веројатноста за интраутерин застој во раст за 3,00% (Exp(B)=1,03), влијанието на хемоглобинот не е значајно (95,0%CI:0,95-1,12/p>0,05).

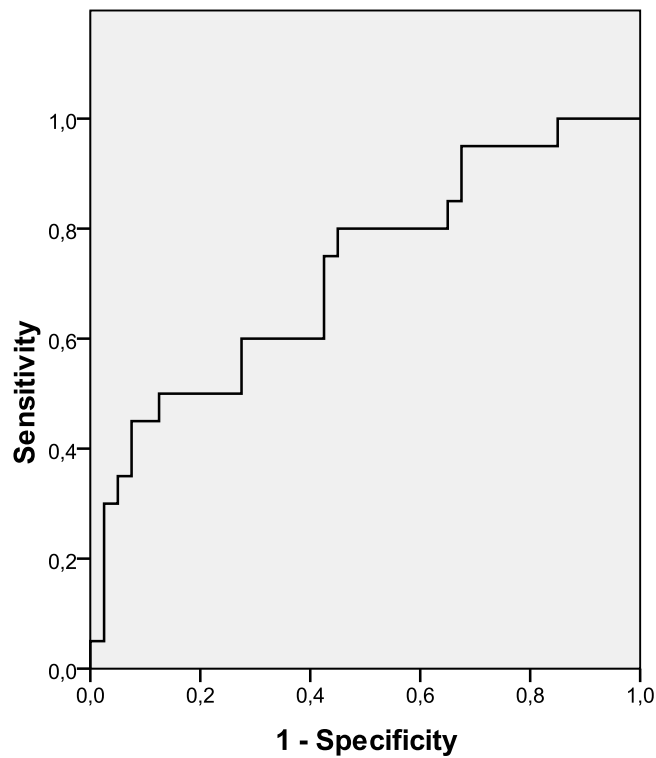
Зголемувањето на неутрофили број за единечна вредност ( $1 \times 10^9/\text{Л}$ ) ја намалува веројатноста за интраутерин застој во раст за 6,00% (Exp(B)=0,94), влијанието на неутрофили број не е значајно (95,0%CI:0,63-1,39/p>0,05).

Табела 44 Предикција / ИУЗР / лабораториски параметри

Лабораториски наоди	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Еритроцити	,92	1,13	,66	1	,42	2,51	,28	22,89
Хемоглобин	,03	,04	,43	1	,51	1,03	,95	1,12
Леукоцити	,16	,18	,72	1	,40	1,17	,82	1,68
Неутрофили број	-,07	,20	,11	1	,74	,94	,63	1,39
Неутрофили %	-,05	,06	,66	1	,42	,96	,86	1,07
Уринокултура	1,45	,82	3,15	1	,08	4,27	,86	21,20
Constant	-5,17	6,33	,67	1	,41	,01		

ROC ареата е 0,721 што значи дека кај 72,10% од сите возможни парови на трудници во кои кај една има ИУЗР а кај друга трудница нема, овој модел ќе одреди повисока веројатност за интраутерин застој во раст (графикон 15.).

ROC Curve



Графикон 15.

### 5.12.13 Предиктивност / Заканувачко предвремено породување / ЦРП антенатално & ЦРП на мајка & ЦРП на дете

При утврдување на предиктивните вредности на ЦРП антенатално & ЦРП на мајка & ЦРП на дете за заканувачко предвремено породување применет е методот ентер. Глобалната точност на овај модел да предскажи претечко предвремено породување е 70,00%. Сензитивноста изнесува 34,80% а специфичноста изнесува 91,90%. (табела 45.).

Табела 45. ППП / ЦРП антенатално & ЦРП на мајка & ЦРП на дете / Модел на дискриминација

Observed		Predicted			
		Заканувачко предвремено породување		Percentage Correct	
		37 и > г.н.	< 37 г.н.		
Step 1	Заканувачко предвремено породување	37 и > г.н.	34	3	91,9
		< 37 г.н.	15	8	34,8
Overall Percentage					70,0

За предикција на заканувачкото предвремено породување како референтна категорија земени се нормалните вредности на ЦРП (табела 45.1).

Најголемо влијание за заканувачкото предвремено породување има ЦРП на мајка (Wald=4,58/p<0,05(p=0,03), потоа ЦРП антенатално (Wald=2,31/p>0,05(p=0,13) а најслабо е влијанието на ЦРП на дете (Wald=1,60/p>0,05(p=0,21).

Трудниците (ЦРП на мајка) кои имаат зголемени вредности на ЦРП за 7,76 пати (Exp(B)=7,76) имаат поголема веројатност за заканувачко предвремено породување во однос на трудниците кои имаат нормални вредности на ЦРП, влијанието на ЦРП на мајка е значајно (95,0%CI:1,19-50,65/p<0,05).

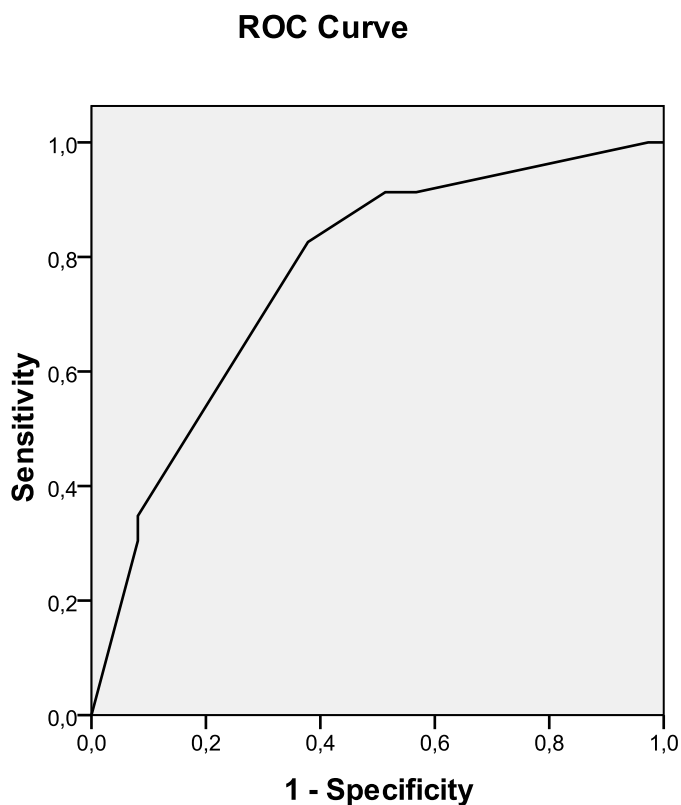
Трудниците (ЦРП антенатално) кои имаат зголемени вредности на ЦРП за 0,30 пати (Exp(B)=0,30) имаат помала веројатност за заканувачко предвремено породување во однос на трудниците кои имаат нормални вредности на ЦРП, влијанието на ЦРП антенатално не е значајно (95,0%CI:0,06-1,42/p>0,05).

Децата (ЦРП на дете) кои имаат зголемени вредности на ЦРП за 2,97 пати (Exp(B)=2,97) имаат поголема веројатност да се предвремено родени во однос на децата кои имаат нормални вредности на ЦРП, влијанието на ЦРП на дете не е значајно (95,0%CI:0,55-16,06/p>0,05).

Табела 45.1 Предикција / ЗПП / ЦРП антенатално & ЦРП на мајка & ЦРП на дете

ЦРП Step 1 <sup>a</sup>	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
ЦРП антенатално 1(1)	-1,21	,80	2,31	1	,13	,30	,06	1,42
ЦРП на мајка(1)	2,05	,96	4,58	1	,03	7,76	1,19	50,65
ЦРП на дете(1)	1,09	,86	1,60	1	,21	2,97	,55	16,06
Constant	-2,02	,68	8,97	1	,00	,13		

ROC ареата е 0,769 што значи дека кај 76,90% од сите можни парови на трудници во кои кај една има заканувачко предвремено породување а кај друга трудница нема заканувачко предвремено породување, овој модел ќе одреди повисока веројатност за заканувачко предвремено породување (графикон 16.).



Diagonal segments are produced by ties.

Графикон 16.

#### 5.12.14 Предиктивност / Заканувачко предвремено породување / Гингивален индекс

При утврдување на предиктивните вредности на гингивалниот индекс за ЗПП применет е методот ентер. Глобалната точност на овај модел да предскажи ЗПП е 70,00%. Сензитивноста изнесува 34,80% а специфичноста изнесува 94,60%. За предикција на ЗПП како референтна категорија земени се здравите трудници (табела 46).

Најголемо влијание за ЗПП има гингивалниот индекс 2.1 -3.0 (Wald=7,56 /  $p < 0,01$  ( $p = 0,006$ ), потоа 1.1 -2.0 (Wald=3,08 /  $p > 0,05$  ( $p = 0,08$ ) а најслабо е влијанието на 0.1-1.0 (Wald=0,83 /  $p > 0,05$  ( $p = 0,37$ )).

Трудниците кои имаат гингивалниот индекс 2.1 -3.0, за 11 пати (Exp(B)=11,00) имаат поголема веројатност за ЗПП во однос на здравите трудници, влијанието е значајно (95,0% CI:2,40-183,99/ $p < 0,01$ ).

Трудниците кои имаат гингивалниот индекс 1.1 -2.0, за 4,62 пати (Exp(B)=4,62) имаат поголема веројатност за ЗПП во однос на здравите трудници, влијанието на средниот гингивит не е значајно (95,0% CI:0,84-25,49/ $p > 0,05$ ).

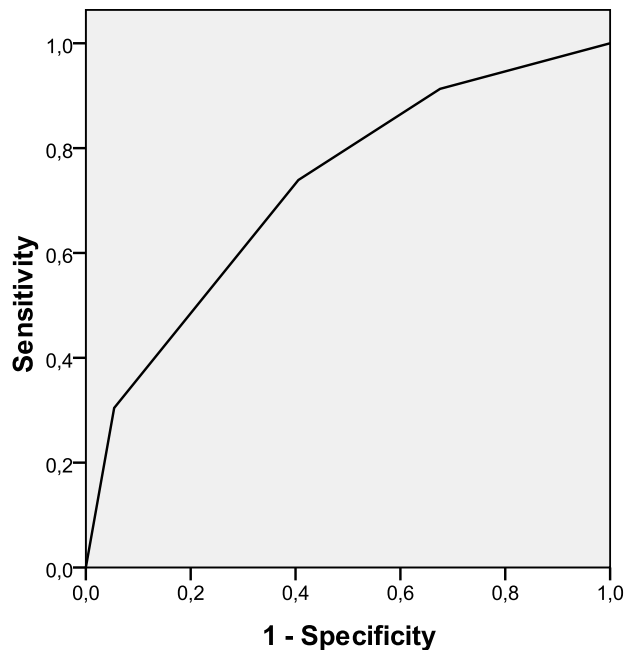
Трудниците кои имаат гингивалниот индекс 0.1 -1.0, за 2,40 пати (Exp(B)=2,40) имаат поголема веројатност за ЗПП во однос на здравите трудници, влијанието на лесниот гингивит не е значајно (95,0% CI:0,36-15,94/ $p > 0,05$ ).

Табела 46 Предикција / Заканувачко предвремено породување / Гингивален индекс

Гингивален индекс Step 1 <sup>a</sup>	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
0,1-1,0(1)	,88	,97	,82	1	,37	2,40	,36	15,94
1,1-2,0(1)	1,53	,87	3,08	1	,08	4,62	,84	25,49
2,1-3,0(1)	3,05	1,11	7,56	1	,006	11,00	2,40	83,99
Constant	-1,79	,76	5,50	1	,02	,17		

ROC ареата е 0,725 што значи дека кај 72,50% од сите можни парови на трудници во кои кај една има заканувачко предвремено породување а кај друга трудница нема заканувачко предвремено породување, овој модел ќе одреди повисока веројатност за заканувачко предвремено породување (графикон 17.).

**ROC Curve**



Diagonal segments are produced by ties.

Графикон 17.

5.12.15 Предиктивност/ ЗПП / пародонтален џеб (ДПЦ)

При утврдување на предиктивните вредности на ДПЦ за ЗПП применет е методот ентер. Глобалната точност на овај модел да предскажи ЗПП е 73,30%. Сензитивноста изнесува 56,50% а специфичноста изнесува 83,80%. (табела 47.).

Табела 47. Заканувачко предвремено породување / ДПЦ / Модел на дискриминација

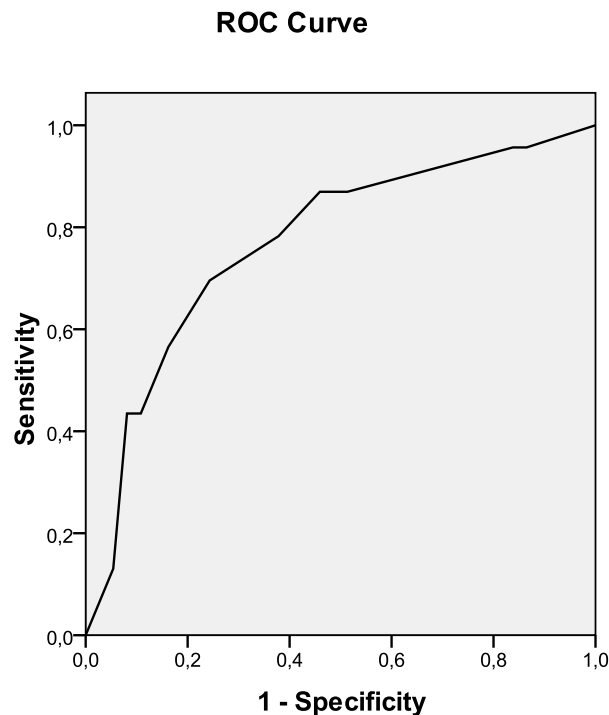
			Predicted		Percentage Correct
			Заканувачко предвремено породување		
			37 и > г.н.	< 37 г.н.	
Observed					
Step 1	Заканувачко предвремено породување	37 и > г.н.	31	6	83,8
		< 37 г.н.	10	13	56,5
Overall Percentage					73,3

Зголемувањето на длабочината на парадонталниот џеб (ДПЦ) за единечна вредност (1мм.) ја зголемува веројатноста за заканувачко предвремено породување за 96,00% (Exp(B)=1,96), влијанието на ДПЦ е значајно (95,0%CI:1,19-3,24/  $p<0,01$ ).

Табела 47.1 Предикција / ЗПП / ДПЦ

ДПЦ Step 1 <sup>a</sup>	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
ДПЦ	,67	,26	6,87	1	,009	1,96	1,19	3,24

ROC ареата е 0,769 што значи дека кај 76,90% од сите можни парови на трудници во кои кај една има заканувачко предвремено породување а кај друга трудница нема заканувачко предвремено породување, овој модел ќе одреди повисока веројатност за заканувачко предвремено породување (графикон 18.).



Графикон 18.



### 5.12.16 Предиктивност / Заканувачко предвремено породување / Дентален плак

При утврдување на предиктивните вредности на денталниот плак за заканувачко предвремено породување применет е методот ентер. Глобалната точност на овај модел да предскажи заканувачко предвремено породување е 71,70%. Сензитивноста изнесува 60,90% а специфичноста изнесува 78,40%. (табела 48.).

Табела 48. ЗПП / Дентален плак / Модел на дискриминација

Observed		Predicted			
		Заканувачко предвремено породување		Percentage Correct	
		37 и > г.н.	< 37 г.н.		
Step 1	Заканувачко предвремено породување	37 и > г.н.	29	8	78,4
		< 37 г.н.	9	14	60,9
Overall Percentage					71,7

За предикција на претечкото предвремено породување како референтна категорија земени се здравите трудници (табела 48.1).

Најголемо влијание за заканувачкото предвремено породување има денталниот плак од 2,0-3,0 (Wald=8,52/p<0,01(p=0,004), потоа денталниот плак од 1,0-1,9 (Wald=4,11/p<0,05(p=0,04) а најслабо е влијанието на денталниот плак од 0,1-0,9 (Wald=1,27/p>0,05 (p=0,26).

Трудниците кои имаат денталниот плак од 2,0-3,0 за 17,33 пати (Exp(B)=17,33) имаат поголема веројатност за заканувачко предвремено породување во однос на трудниците кои немаат дентален плак, влијанието на денталниот плак од 2,0-3,0 е значајно (95,0%CI:3,28-424,58/p<0,01).

Трудниците кои имаат денталниот плак од 1,0-1,9 за 5,33 пати (Exp(B)=5,33) имаат поголема веројатност за заканувачко предвремено породување во однос на трудниците кои немаат дентален плак, влијанието на денталниот плак од 1,0-1,9 е значајно (95,0%CI:1,06-26,90/p<0,05).

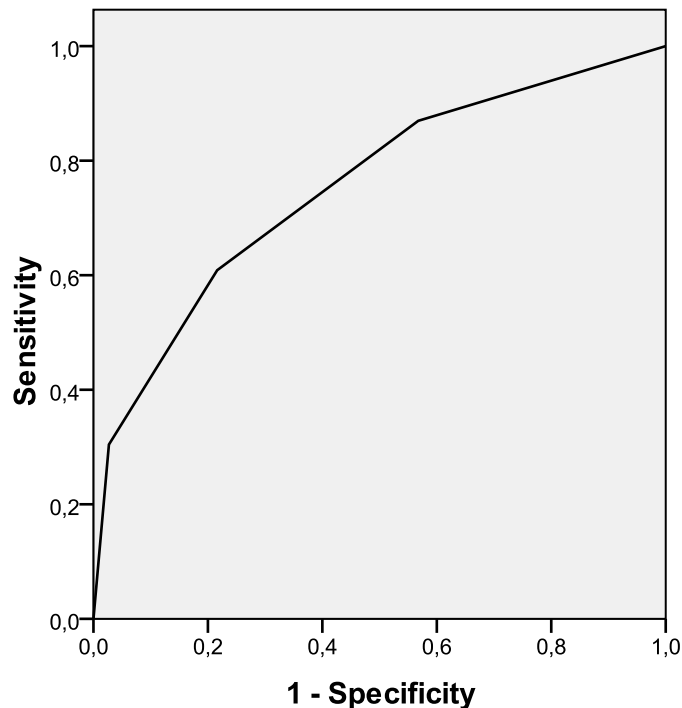
Трудниците кои имаат денталниот плак од 0,1-0,9 за 2,46 пати (Exp(B)=2,46) имаат поголема веројатност за заканувачко предвремено породување во однос на трудниците кои немаат дентален плак, влијанието на денталниот плак од 0,1-0,9 не е значајно (95,0%CI:0,51-11,80/p>0,05).

Табела 48.1 Предикција / Заканувачко предвремено породување / Дентален плак

Дентален плак Step 1 <sup>a</sup>	B	SE	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95,0% CI for Exp(B)	
							Lower	Upper
Од 0,1-0,9(1)	,90	,80	1,27	1	,26	2,46	,51	11,80
Од 1,0-1,9(2)	1,67	,83	4,11	1	,04	5,33	1,06	26,90
Од 2,0-3,0(3)	3,62	1,24	8,52	1	,004	17,33	3,28	124,58
Constant	-1,67	,63	7,08	1	,01	,19		

ROC ареата е 0,754 што значи дека кај 75,40% од сите можни парови на трудници во кои кај една има заканувачко предвремено породување а кај друга трудница нема заканувачко предвремено породување, овој модел ќе одреди повисока веројатност за заканувачко предвремено породување (графикон 26.).

ROC Curve



Diagonal segments are produced by ties.

Графикон 19.

## 6. ДИСКУСИЈА

Етиологијата на лошите акушерски исходи е мултифакториелна, при што голем дел од причините се сеуште идиопатски, но во последнава декада постои напредок во разјаснување на етиологијата и патогенезата на ПП и ИУЗР, преку препознавање на нови етиолошки фактори, препознавање и на различните механизми преку кој овие фактори доведуваат до компликации на бременоста. Но и покрај сите овие напори во медицината, сепак и ден денес, лошите исходи на бременоста остануваат енигма и голем предизвик за пронаоѓање на причините, а во согласност со тоа и пронаоѓање на соодветни превентивни и интервентни постапки за нивно спречување и намалување на нивната инциденца. Кога би можеле да ги дијагностицираме причините кои би довеле до лош исход на бременоста, уште пред самата концепција, или во рана бременост, пред тие да доведат до патолошки механизми кои би иницирале патеки за проблеми во бременоста, би можеле да делуваме и да ги превенираме компликациите .

Лошите акушерски исходи се голем медицински и општествен проблем, чија инциденца во последнива години е на исто ниво, и покрај севкупниот напредок во медицината. Секако дека стапката на преживување на децата родени предвремено се зголемува последниве години, но тоа од друга страна носи соочување со долгорочен морбидитет и инвалидитет на тие деца, финансиски трошок и медицински надзор што не секоја држава може да го овозможи.

Во литературата многу често за компликациите на бременоста е одговорна инфекцијата и предизвиканата инфламација, според некој студии дури до 60% а доказите за оваа тврдење во перинатологијата дојдоа од патолозите, преку анализа на постелките и плодовите обвивки на децата кои се родени од бремености со лош исход (160,166). Ако досега целото внимание беше свртено на асцендентен пат на инфекција и инфламација, во последниве години се постави хипотеза дека инфекција од одалечни места од фетоплацентарната единица може исто така да предизвика инфламаторен одговор ин утеро. Патолозите, докажаа хематоген пат на инфекција на фетоплацентарната единица, која се карактеризира со вилитис и интервилоситис без присутна инфекција во хориодецидуалниот простор, што би значело бактерии кои по крвен пат стигнале до утерус.

Како далечно место на инфекција, во нашава студија го посочивме и истраживме субгингивалниот сулкус, како резервоар на грам негативни анароби, инфламаторни медијатори посбно при присутни пародонтални болести кај луѓето. Присутната васкуларизација на гингивата која под дејството на стероидните хормони во бременоста е потенцирана, представува отворена врата кон циркулацијата и системското транслоцирање на микробите, нивните продукти и инфламаторните медијатори. За време на бременоста,

постои пертурбација во односот на клеточниот/хуморалниот имунитет во корист на вториот, кои влијаат врз клиничкиот тек на голем број на инфективни болести, вклучувајќи ги и оние кои влијаат на пародонталните ткива. Воспалението на пародонталните ткива поради плак-индуцираните пародонтолошки заболувања драматично се зголемува во обем и тежина за време на бременост. Зголемувањето на воспалението на гингивите поврзани со бременоста се добро документирани феномени кои универзално ги прифаќа научната заедница.

Но секако дека е потребен имуно приемчив домакин, кај кој пародонталните бактерии, нивните продукти и инфламаторните медијатори би довеле до компликации во бременоста. Во 2017 излезе студија во која се прикажа дека полиморфизмот на FcγRIIb генот кај бремени жени е поврзан со појава на несакани исходи на бременоста како прееклампсија, ПП и ИУЗР, и исто така ниското ниво на продукција на ИгГ антитела за пародонтопатогените бактерии предизвикано од полиморфизмот на FcγRIIb генот може да доведе до ПБ. ИгГ е единствен глобулин кој ја преминува плацентата, правејќи протекција на фетусот ин утеро. Ниската продукција на ИгГ антитела против *Porphyromonas gingivalis* во рана бременост била поврзана со ИУЗР и ПП под 28 г. недела. Оваа поврзаност помеѓу полиморфизмот на генот FcγRIIb со ПП, ИУЗР и прееклампсија може да биде резултат на послаба имуна протекција од бактериска инвазија и соодветно на тоа нагорна регулација на проинфламаторните цитокини и ЦРП (294,295).

Во студијата беа вклучени вкупно 110 пациентки, контролна група 50 пациентки и група на случаи 40 пациентки со знаци за ЗПП и 20 пациентки со фетуси дијагностицирани со интраутерин застој во растот.

Поради тоа што постојат многу заеднички фактори на ризик за лошите исходи на бременоста и ПБ во оваа студија ги исклучивме оние познати фактори кои можат да се исклучат при формирање на групите во студијата како на пр. пушење, наркотици, ДМ пред и во бременоста.

Исто така поради бројните ризични фактори за појава на ПП, ги исклучивме од студијата оние ко фактори кои се познати, можеме да ги исклучиме и кои можат да влијаат на резултатита на студијата.

Присутна акутна симптоматска орална инфекција, орална акутна инфекција како и оние кои биле на антибиотска терпија 3 месеци пред вклучување во студијата се исклучени поради веродостојноста на микробиолошките орални брисеви.

## 1. Демографски карактеристики на пациентките

Возраста на пациентки вклучени во студијата се движеше во интервалот  $29,95 \pm 5,14$  години кај трудниците со ЗПП, кај трудниците со ИУЗР возраста варира во интервалот  $27,65 \pm 4,55$  години а кај трудниците во контролната група возраста варира во интервалот  $29,90 \pm 4,47$  години, при што не постоеше сигнификантна разлика помеѓу групите. За да можеме да го контролираме влијанието на мајчината возраст како ризик фактор за лош перинатолошки исход во студијата ги исклучивме трудниците помлади од 18 години и постари од 40 години. Пациентките во нашата студија беа релативно хомогени врз основа на социоекономските и демографските фактори кои се поврзуваат со несакан исход на бременоста. Така да во однос на степенот на образование, вработување, месечните приходи и местото на живеење (град или село) не постоеше значајна разлика помеѓу групите. Во литературата постојат студии кои покажаа дека ПБ се јавуваат почесто кај пониска социоекономска класа, што во нашата студија не влијае на исходот поради не постоење на сигнификантна разлика помеѓу групите.

Исто така во однос на грижата за стоматолошко здравје, не постоеше значајна разлика помеѓу групите за стоматолошките контроли, превентивни / терапевски, како и во однос на последната стоматолошка контрола дали е пред или во текот на бременоста., што ни даде можност да ја избегнеме и оваа ко-вариабла во однос на постоење на ПБ.

## 2. Антропометриски мерки

Водејќи се од фактот дека ризични фактори за лош акушерски исход се висина на мајката под 160 см, како и екстреман индекс на телесна маса (неухранетост или обезност), направивме компарација помеѓу групите со цел да видиме каква е нивната дистрибуција.

Во однос на висината на мајките немавме пациентки со висина под 160см, односно кај трудниците со знаци за ЗПП висината варира во интервалот  $169,35 \pm 4,04$  сантиметри, кај трудниците со ИУЗР фетуси висината варира во интервалот  $169,55 \pm 5,03$  сантиметри а во контролната група висината варира во интервалот  $170,66 \pm 6,31$  сантиметри. Оваа се должи на просечно повисока популацијата од далматинскиот регион, Р. Хрватска. Трудниците кои се пониски од 160 см се со поголем ризик од појава на ПП, покажано во студијата на 192,432 трудници во Шведска (215).

Постои значајна разлика во телесната тежина пред бременост на трудниците помеѓу трите групи. Трудниците во контролната група за  $p < 0,05$  ( $p = 0,02$ ) имаат значајно поголема

телесната тежина пред бременост во однос на трудниците во групата со ИУЗР. Оваа разлика се должи на поголем број на трудници со прекумерна тежина според индексот на телесна маса во контролната група за разлика од групите случаи. Но, кај испитуваните пациентки немавме пациентки со индекс на телесна маса во групата обезност, која според литературата се одликува со зголемен ризик за перинатален и перипартален морбидитет. Во категоријата на неухранетост имавме 1 во групата со ИУЗР, 2 во групата со ЗПП и 5 трудници во контролната група, што не беше статистички сигнификантно.

Екстремите во телесната тежина и / или индексот на телесна маса пред концепција се поврзуваат со зголемена стапка на ПП. (216) Додека пак неухранетоста, малиот раст на телесната тежина во тек на бременоста се одговорни за околу 10% на плодови со рестрикција во раст.

Не постои значајна разлика помеѓу групите во однос на килограмите добиени во текот на бременоста, што е значајно бидејќи во литературата, како ризик фактор за лош исход на бременоста е нискиот пораст на ТТ во текот на бременоста. Мета анализа од 2017 година, која ја проценувала поврзаноста помеѓу добиената тежина во бременост според упатствата на ИОМ од 2009 година, покажаа дека 47 проценти од жените ја надминале и 23 проценти не го постигнале препорачаниот раст на ТТ според препораките од ИОМ (23 кохортни студии, 1,3 милиони жени) (217).

### **3. Податоци од акушерската анамнеза**

Во однос на антенаталните контроли како и акушерската и гинеколошката анамнеза кај испитуваните пациентки го добивме следново - Бројот на антенатални контроли е очекувано мален кај групата со ЗПП поради нивната хоспитализација на одделот во порана гестациска недела, за разлика од трудниците кои се породиле во термин, како и завршување на бременоста во пониска гестациска недела кај некои од нив. Во однос на трудници кои имале 0-3 антенатални контроли, имаме 2 во групата со ЗПП и една трудница во ИУЗР групата. Во однос на 4-6 антенатални конторли имаме поголем број од ЗПП групата што дел се должи на погоре изнесеното.

Во трите групи не постои разлика во број на раѓања, но во однос на бројот на спонтани абортуси постои статистичка сигнификантна разлика помгу контроланата група и групите случаи. Во студијата ги исклучивме пациентките со хабитуални абортуси, бидејќи се ризични фактори за појава на ПП, но се покажа дека сепак бројот на спонтани абортуси е поголем во ЗПП групата. Во литературата наидовме на податоци кои сугерираат дека различни етиолошки причини за лош исход на бременоста, во различна бременост се презентираат како различен лош акушерски исход. Исто така Мета анализа за исходот на

бременоста по предходна бременост завршена со артефицијална евакуација на гравидниот утерус од 2015 год, вклучувајќи ги артефицијалните и спонтаните абортуси, на над еден милион жени (31 студија за прекинување на бременоста, пет студии кои вклучуваат спонтан абортус), жените со историја на хируршка евакуација на гравиден утерус имале мало, но статистички сигнификантно зголемување на ризикот за ПП во следна бременост во споредба со контролите (218).

#### 4. Вагинални брисеви антенатално & Уринокултура антенатално

Вагинални брисеви и уринокултурата анализирани од антенаталните контроли од мајчините книшки ги вклучивме во студијата поради присутни бројни студии кои ги доведуваат во асоцијација со негативните акушерски исходи посебно ПП. Во групата со ЗПП, добивме 8 позитивни наоди кои се третирано пренатално, 4(10,00%) имале позитивен наод за *Ureoplasma*, 3(7,50%) имале позитивен наод за *Бактериска вагиноза* а 1(2,50%) трудница имала позитивен наод за *Esherihia colli*. Кај 20 трудниците со ИУЗР 9 со позитивни наоди антенатално, 5(25,00%) имале позитивен наод за *Ureoplasma*, 3(15,00%) имале позитивен наод за *Streptococcus gr B* а 1(5,00%) трудница имала позитивен наод за *Chlamydia trachomatis*. Во контролната група имаме 9(18,00%) имале позитивен наод за *Ureoplasma*. Постои за  $p < 0,01$  ( $p = 0,001$ ) помеѓу трите групи на трудници постои значајна разлика во наодите на вагинални брисеви антенатално, со најголем број на изолирани бактерии во групата со ИУЗР, што како наод беше изненадување и за нас, што не натера на анализа на литературата за влијание на вагинилани инфекции и појава на ИУЗР во бременоста.

По нашето иследување на научните бази наидовме на докази дека абнормалната вагинална микрофлора може да биде инволвирана во настанување на ИУЗР. Асцендентната генитална инфекција може да доведе до ниско ниво на интраутерина инфекција и инфламација, селективно оштетувајќи ги инавзивните трофобластни клетки, нарушувајќи ја плацентарната инвазија и резултирајќи со понатамошна плацентарна дисфункција, и на тој начин да делува на растот на плодот. Оштетувањето на трофобластните клетки може да настане од зголемено ниво на проинфламаторни цитокини ИЛ-1 бета и инхибиција на останатите хемокини. Маркони и сор. нашле дека при присуство на Хламидија ендоцервикално, се зголемени цервиковагинални нивоа на ИЛ-1 бета, ИЛ 6 и ИЛ8 кај жени кои приотоа имаат и бактериска вагиноза, но не и кај оние кои имаат нормална вагинална флора. Исто така покажале дека кај жени кои имаат само бактериска вагиноза зголемено е нивото на ИЛ-1 бета, но не и на ИЛ6 и ИЛ8. Друг можен механизам е трансплацентарен трансфер на вирулентна бактерија од вагината, која предизвикува ниско ниво на инфекција на фетусот во периодот на развој, делувајќи на неговите органи, или пак

индуцираните плацентарни промени од настанатата инфекција како тромбоза, некроза и деструкција на плацентарните ресички доведуваат до ИУЗР.

Напревена мета анализа на студии од Ведмедовска и сор. во 2015 за влијанието на нарушената вагиналната микрофлора на развој на ИУЗР плод, анализираше 14 студии објавени во литературата од 1988 до 2010 година, при што дел од нив покажале сигнификантна асоцијација помеѓу БВ, Уреоплазма, Хламидија и ИУЗР (219).

Голдберг и сор. објавија дека до 80% од жените кои раѓаат предвремено имаат докази за асцендентна бактериска инфекција на амнионската течност или мембрани, со преминација на микроорганизми кои се поврзани со бактериска вагиноза (БВ), состојба предизвикана од дисбаланс и промена на нормалната вагинална флора во корист на анаеробните бактерии (269). Кога се споредуваат жените со БВ и без гингивитис со оние кои имале БВ плус гингивитис, зголемен број на вагинални микроорганизми биле забележани во последниве (270). Ова може да укаже на асоцијација помеѓу БВ и пародонтална болест со ПП, бидејќи и двете состојби се случуваат често за време на бременоста, и двете настануваат како резултат на промена на ендогената микрофлора со претежно зголемен број на анаеробни организми и двете споделуваат заеднички бактериски ко-колонизатори како што се *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Bacteroides*, *Peptostreptococcus* и *Fusobacterium* (237).

Во однос на наодите од антенаталната уринокултура (податок добиен од мајчината крвоточка) не постои статистичка разлика помеѓу групите, што за нашата студија е важно бидејќи и овој ко-фактор, асимтоматската бактериурија, во литературата се спомнува како ризик фактор за ПП.

## 5. Лабораториски анализи

ПБ се карактеризираат со присутно хронично ниво на инфекција и инфламација, студии докажале присутни покачени инфламаторни медијатори во крвта и ГЦТ. Одредени студии со анализа на ЦРП кај мајки со присутни ПБ покажаа дека тие трудници имаат покачени ЦРП, ИЛ 6, хаптоглобин и фибриноген. Во нашата студија го испитавме ЦРП на мајките од антенаталните контроли, при хоспитализација на нашиот оддел и кај новороденчињата родени од мајките од трите групи.

Добивме значајна разлика помеѓу групите во сите три испитувани параметри и нашите резултати се во согласност со следниве студии. Студијата на Питифат покажа покачено ЦРП ниво за 65% кај бремените жените со ПБ, во споредба со бремените жени во контролната група, независно од останатите ко-фактори, како на пр. индексот на телесна



маса пред бременост (238). Покаченото ЦРП ниво за време на бременост, кај трудниците со присутна ПБ, е маркер на хронично, ниско ниво на инфламација, и е поврзано со зголемен ризик од несакан исход на бременоста како ПП, ИУЗР, ниска родилна тежина под 2500гр. Хроничното ниво на инфламација е асоцирано со ендотелна дисфункција и субоптимален плацентарен развој. Студијата од Ернст покажа дека мајчиното пренатално покачено ниво на ЦРП е асоцирано со ИУЗР и зголемен ризик од неонатални компликации (220).

Анемијата која е дефинира како хемоглобин под 10 г/л е познат ризик фактор за појава на ПП. Ние добивме сигнификантна разлика помеѓу групите во нивото на хемоглобин и тоа кај трудниците со знаци за ЗПП вредноста на хемоглобин варира во интервалот  $111,25 \pm 10,21$  г/л, во споредба со трудниците во контролната група вредноста на хемоглобин варира во интервалот  $116,96 \pm 8,21$  г/л. Од 40 трудниците во ЗПП групата кај 14(35,00%) имаме лесна анемија, а кај 6(15,00%) средно тешка анемија. Според студијата на Занг и сор. кој како реф вредност го ставиле Хг 11г/дл добиле дека пад на Хг од 5 г/дл под тоа ниво во првиот триместар на бременоста го зголемуваа ризикот за ПП за 3,3 пати. Друга студија од 2009 година покажа дека ризикот за ПП и ИУЗР се зголемува со зголемување на тежината на анемија OR 1.4, 2.4 и 4.1 за лесна, средна и тешка анемија.

Постои значајна разлика во бројот на неутрофили и нивниот процентуален сооднос помеѓу групите што оди во прилог на теоријата за присутна бактериска инфламација како ризик фактор за лош акушерски исход. Односно покачените вредности на неутрофилите како и покачената вредност на ЦРП во серумот се неинвазивни маркери за плацентарен инфламаторен одговор кој е асоциран со компликации во бременоста. Од пред неколку години се појавија студии во кој соодносот помеѓу неутрофилите и лимфоцитите во серумот на мајката е предиктор за предвремено породување.

Исто така позитивните наоди од уринокултура при хоспитализација на пациентките се покажа статистички сигнификантни помеѓу групите. Во нашата студија поголем процент на позитивни уринарни наоди имавме кај мајките од ИУЗР групата. Задек и сор. во студија контрола / случаи од 2013 го анализирале влијанието на асимптоматската бактериурија врз појавата на ИУЗР и добиле  $p < 0.001$  сигнификантно влијание.

## 6. Орални брисеви & Бактериски комплекс

Постои сигнификантна разлика помеѓу групите за присуство на пародонтопатогени бактерии и присутни бактериски комплекси. Процентуалниот однос на негативни брисеви се 66% во контролната група, и 30% во групите случаи. Бактериите *Prevotella intermedia*, *Eikenella corrodens* се изолирани само во групите случаи, а не во контролната група. Додека

бактеријата *Eubacterium lentum* е изолирана од субгингивалните брисеви само кај контролната група.

Малку се знае сеуште за промени во субгингивалната микрофлора кај трудниците и нејзиното влијание во лошите акушерски исходи. Различни студии од различни делови на светот покажаа стапка на изолација на стриктни анаероби од 52-100% кај ПБ и од 28-70% кај здрави. Варијација во видот на изолирани анаероби од субгингивалниот сулкус може да зависи и од географската положба и географските разлики. Самото присуство на анаеробот или патогенот, можеби не е доволен сам по себе да предизвика заболување но во комбинација со генетски фактори и фактори од средината може да доведе до развој на ПБ.

Во 2012 годин Бриттани Л.Ху и сор публикуваа приказ на случај на прематурно новородено со конгенитална сепса, изолирана *Eikenella corrodens*, која се развила кај новороденото без евидентни знаци за постоење на хориоамнионит, ниту пак знаци од страна на мајката за постоење на мајчина инфекција, освен лесно покачување на леукоцитите. По пребарување на литературата најдовме на уште два приказ на случај кои се поврзани со ЗПП, интактни плодови обвивки и без клинички знаци за мајчина инфекција. Вагинаалните брисеви земени кај овие жени при хоспитализација при постоење на интактни обвивки покажале само присутна нормална вагинална флора, сугерирајќи хематогена расејка (221).

Во однос на комплексите најчесто изолирани бактерии се од групата на портокаловиот комплекс 17,3%, виолетов комплекс 15,5%, црвен комплекс 12,7%, зелен 5,5% и жолт 2,7%, постои статистички сигнификантна разлика помеѓу групите, при што се двојно црвениот и портокаловиот комплекс со најголем број на случаи изолирани во групите случаи, и зелениот кој не се среќава кај контролната група. Токму црвениот и портокаловиот бактериски комплекс се најчесто изолирани комплекси кај пациенти со ПБ, па нашите наоди се во согласност со наодите од литературата (40).

## **7. Гестациска недела на породување & Родилна тежина**

Во однос на г.н на завршување на бременоста во групата со ЗПП, 21 трудница бременоста ја завршија предвремно, додека во групата со ИУЗР 2 трудници се родија во 36 г.н. Трудниците кои предвремно родија ги анализиравме и посебно за присутни ПБ и анаеробни бактерии. Истото тоа го направивме и со оние трудници кои родија плод под 2500гр. Такви имавме во ЗПП групата 13 пациентки, а во групата со ИУЗР имавме 11 пациентки.

## 8. Гингивален индекс & ДПЦ & Плак индекс & Пародонтална болест

Во нашата студија во однос на состојбата на оралното здравје добивме дека кај 35,4 % од сите испитаници немаме ПБ. Кај 22,8% беше дијагностициран гингивит, додека 41,8% од пациентки беа со пародонтит. Оваа преваленца на ПБ е компарабилна со објавени студии во светот, каде преваленцата се движи помеѓу 20-50% кај бремените жени на различни популации. Исто така нашата преваленца се движи во рамките на објавената студија од Бошњак која анализира хрватаска популација на бремени жени (222).

Постои значајна разлика помеѓу групите во однос на постоење на средно/тешката форма на ПБ, која како фактор на ризик за лош перинатолошки исход е најпосочувана од ПБ во објавените студии. Во нашата студија пародонтиот кај бремените жени беше почест во испитуваната групата во споредба со контролната група со статистички сигнификантна разлика  $p = 0,002$ , што е компарабилно со предходни студии (212).

Споредбената анализа помеѓу трите групи на иследуваните параметри во однос на пародонталната болест покажа значајни разлики во однос на ДПЦ, со поголема вредност (длабочина) во испитуваните групи во однос на контролите. Во однос на гингивалниот индекс немаме статистички сигнификантна разлика помеѓу групите  $p=0,242$ , што оди во прилог на теоријата дека во бременост под хормонално дејство имаме зголемување на преваленцата на гингивит, посебно во вториот и третиот триместар на бременоста, но тој не е поврзан во литературата со лош акушерски исход. Исто така немаме значајна разлика во групите во однос на постоење на дентален калкулус  $p = 0,08$  и дентален плак  $p = 0,071$ , што повторно не враќа на објавените студии дека зголемената преваленца на гингивитот во бременост не се должи на зголемување на присуството на денталниот плак, туку на влијанието на хормоните (223).

Помеѓу групите постои статистички сигнификантна разлика во длабочината на пародонтални џебови  $p < 0,001$ . Трудниците во контролната група за  $p < 0,001$  имаат значајно помала длабочина на пародонтален џеб во однос на трудниците во испитуваната групата. Во литературата оваа разлика помеѓу групите ја сретнавме и во други студии каде средната вредност на длабочината на пародонтални џебови е поголема сигнификантно во групите со лош акушерски исход (224,225).

## 9. Цели

### 9.1 Предиктивност / заканувачко ПП / ИУЗР & Пародонтална болест

Во нашата студија трудниците со средно/тешка ПБ за 8 пати имаат поголема веројатност за појава на ЗПП во однос на жените без ПБ, при што влијанието е статистички значајно (95,0% CI:2,25-43,63 /  $p < 0,01$ ). Додека пак трудниците кои имаат лесен пародонтит за 3 пати имаат поголема веројатност за појава на ЗПП во однос на здравите жени, но влијанието не е статистички значајно (95,0% CI:0,48-18,93 /  $p > 0,05$ ). Нашите резултати се во корелација со добиените резултати од студиите во светската литература и со хипотезата која циркулира последнава година дека всушност само влијанието на средно/тешката форма на ПБ е одговорно за појава на лош акушерски исход.

Во студијата на Реза и сор од 2015 година мајките со ПБ имале 8 пати поголем ризик да родат ИУЗР бебе, и 10 пати поголем ризик да родат предвремено, споредени со контролата (226). Во нашата студија имавме сигнификантно повеќе ИУЗР бебиња кај жените со ПБ во споредба со контролната група OR = 3.35 (95% CI 1.20-9.55). Ху во својата студија прикажа OR 2.30 (95% CI 1.10-4.50) за влијанието на ПБ врз раѓање на ИУЗР новороденче. Богес покажа дека средно/тешката ПБ и мајчината хронична изложеност на пародопатогените микроорганизми доведуваат до застој во растот на фетусот. Спротивно на овие тврдења Сринивас и сор 2009 репортираа во нивната студија дека во групата на жени со ПБ имале помалку ИУЗР фетуси отколку во контролната групата (206, 227).

Кога ќе ја земеме во предвид првата студија од Офенбахер со 7.5 покачен ризик кај мајките со ПБ за ПП, би добиле дека 18% од децата предвременно родени се должат на ПБ. Во 5-годишна проспективна студија со наслов "орални состојби и бременост (OCAР)" Офенбахер, покажаа дека, антепарталната мајчина ПБ и прогресија на истата во текот на гестацијата, се поврзани со предвременно раѓање и ограничување на растот RR 1,6 CI 1.1-2.3 за ПП, и OR 2.4 CI 1.1-5.3 за ИУЗР. Исто така проспективна студија на голем примерок од 1.313 жени, која го испитувала пародонталниот статус кај трудниците од 21-24 гестациска недела, добиле дека постоје на ПБ во вториот триместар од бременоста го зголемува ризикот од предвременно породување. По приспособување за пушење, прееклампсија и инфекции / воспаленија, освен ПБ, статистички сигнификантна асоцијација е пронајдена помеѓу предвременно раѓање и умерен до тежок пародонтит OR 5.8, 95% CI = 1.2-37.5,  $p = 0.04$  (204).

Но покарај студиите кои покажаа асоцијација помеѓу ПБ и компликациите во бременоста, други студиите не ги потврдија горенаведените тврдења, покажувајќи сомнение кон добиените резултати сугерирајќи делување на присутни ко-фактори, кои придонесуваат

за покажаната асоцијација. Басини од Бразил не добил сигнификантно влијание на ПБ врз ПП и ИУЗР (228). Од овде и идејата за оваа студија, со елиминација на оние фактори кои можеме да ги исклучиме, а со тоа да го намалиме влијанието на познатите ко –фактори. Студијата во која ги отклониле коваријаблите како пушење и конзумација на алкохол, добиле дека ПБ е сигнификантно асоцирана со ЗПП - OR 4.47 CI 2.3-8.20 (229). Исто така Лопез и сор. го потврдија влијанието на ПБ како независен ризик фактор за појава на ПП  $p < 0,0004$ . Питифат во склоп на проект Вива на 1635 жени покажал дека лошите акушерски исходи кога се анализира заедно ПП и ИУЗР се јавуваат OR 2.26 ( CI 1.05-4.85) почесто кај мајки со ПБ, и оваа асоцијација останала сигнификантна по исклучување на кофакторите (211).

Две големи студии од Италија покажаа контрадикторни резултати. Студија од 2013 година од Абати и сор не покажа влијание помеѓу ПБ и лошите акушерски исходи. Во студијата учествувале 750 породени жени иследувани до 5 дена по породување. Додека студијата на Пискоја кај 718 пуерпери поделени во контролна и група случаи со ПП, покажа дека пародонтитот за 6,6 пати го зголемува ризикот од прематуритет (230,231). Истата година Кумар и сор. во студија на 340 бремени жени добија дека пародонтитот а не гингивитот е поврзан со лош исход на бременоста: прееклампсија OR 7.48 ( CI 2.72-22.42), ПП , OR 3.35 ( CI 1.20-9.55), ИУЗР OR 2.72 ( CI 1.30-5.68) и бебиња под 2500 гр. OR 3.03 (CI 1.53-5.97) (232).

Кохорт студија на прееклампитични жени покажа дека 49,3% од пациентите со благ пародонтит и 82,6% од пациентите со умерен до тежок пародонтит родиле предвремено (260). Неколку студии (234,235) покажа сигнификантна асоцијација помеѓу ЗПП и умерен до тежок пародонтит, а други студии (236,237), укажа дека влијанието на ПБ врз појавата на ЗПП се зголемува со зголемување на тежината на пародонтопатија. Покрај тоа, неколку студии (233,235 ) објавија поголем ризик за ЗПП кај мајки ако ПБ напредува во тек на бременоста. Студија од Бразил на 1305 жени покажала сигнификантна асоцијација на ПБ со ПП со OR 1.77 CI 1.12-2.59, СГА OR 1.6 CI 1.11-2.51 и ИУЗР OR 2.06 CI 1.07-4.19. (238 ). Мета анализа од 2016 за влијание на ПБ врз ПП, ИУЗР и прееклампсија покажа OR 2.83, 95% CI 1.95-4.10. (239).

## 9.2 Предиктивност / ЗПП, ИУЗР & Орални брисеви & Бактериски комплекс

Во нашата студија трудниците кои имаа позитивен наод за *Porphyromonas gingivalis* за 6 пати имаат поголема веројатност за појава на заканувачко предвремено породување, а 2 пати поголема веројатност за ИУЗР во однос на трудниците со негативни орални брисеви, при што влијанието е статистички значајно. Трудниците кои имаа наод за *Prevotella intermedia* за 11 пати, а оние кои имале наод за *Tannerella forsythia* за 7 пати имаат поголема

веројатност за заканувачко предвремено породување во однос на трудниците со негативни орални брисеви, но и за двата бриса влијанието е статистички незначајно. Исто така најголемо влијание за интраутерин застој во раст има *Tannerella forsythia*. Трудниците кои имале позитивен наод за оваа бактерија за 4 пати имаат поголема веројатност за интраутерин застој во раст во однос на трудниците со негативни орални брисеви. Најголемо влијание за заканувачко предвремено породување има црвениот бактериски комплекс, трудниците кои имале наод за црвен бактериски комплекс за 9 пати имаат поголема веројатност за заканувачко предвремено породување, а за 1,71 пати имаат поголема веројатност за интраутерин застој во раст во однос на трудниците со негативни орални брисеви, при што влијанието е статистички значајно. Исто така трудниците кои имале наод за портокалов бактериски комплекс за 6 пати имаат поголема веројатност за заканувачко предвремено породување, а за 2 пати имаат поголема веројатност за ИУЗР во однос на трудниците со негативни орални брисеви.

Преку базите на податоци најдовме на студии кои ги потврдуваат нашите наоди и студии кои укажале на други изолирани орални анаеробни бактерии .

Во неколку студии нивоата на пародонтопатогените бактерии биле сигнификантно зголемени кај мајки со ПП, и кога *Prevotella intermedialis* и *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* не се детектирале во пародонталниот џеб на мајките, новороденчињата имаале 129% поголема шанса да имаат нормална родилна тежина. Присуство на *Eikenella corrodens*  $p = 0,022$  било поврзано со ПП , а присуството на *Porphyromonas gingivalis*  $p = 0.008$  со ИУЗР (240,241).

Студии сугерираат дека пародонталните бактерии можат да бидат присутни во постелката, и нивното присуство зависи од мајчиниот пародонтален статус. Студија од Шпанија од 2015 година чија цел била да се идентификуваа ДНКта на оралните бактерии во примероци од плацентата кај жени со или без пародонтална болест кои предвремено родиле, имале плод со ИУЗР и контролна група од жени кои термински ја завршиле бременоста. Во плацентите на жени со пародонтална болест имало поголема преваленца на пародонтопатогените бактерии во споредба со оние од жени без ПБ ( $p = 0,009$ ). Сигнификантна асоцијација била пронајдена помеѓу *Eikenella corrodens* во плацентата со присутна ПБ кај мајката ( $P = 0,002$ ). Најизолирана бактерија од плацентите на мајките со ПБ и компликации во бременост била *Fusobacterium nucleatum*, ( $p = 0.033$ ) (242).

*P. Gingivalis*, бил детектиран во плацентарното ткиво (243). Друга студија прикажа дека истата бактерија била присутна во мезенхимот на вилусните ресички и тоа само кај плацентите на мајки со ПП.( 244) Исто така го детектирале присуството на *F. Nukleatum* во хорионското ткиво на трудници со високо ризична бременост, а не кај трудници со нормална бременост. *F. Nukleatum* индуцирал продукција на ИЛ 6 и КОХ преку TLR-2 и TLR-4 рецептори во хорионските клетки.

Експериментална дентална инфекција на глувци со *P. gingivalis* значително го зголемила нивото на циркуирачките ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-17, и ТНФ- $\alpha$ . Дефектите во плацентарните ткива на *P. Gingivalis* инфицираните глувци вклучувале дегенеративни промени на ендотелни и трофобластните клетки, зголемување на плацентарното одлепување и предвремена руптура на плодови обвивки. *P. gingivalis* бил детектиран во плацентарните ткива со помош на PCR и имунохистохемија. *P. Gingivalis* - инфицираната група родила предремено во споредба со не-инфицираната контрола група ( $p < 0.01$ ), почесто родиле глувчиња кои биле ИУЗР во споредба со контролите ( $p < 0.01$ ) (245). Експериментална студија кај мајмуни, значително поголем број од новороденчиња од пародонтит мајчината група се родиле предремено и биле ИУЗР. Спонтан абортус, мртвородено, фетална смрт исто така биле почести во групата со пародонтит наспроти контролната група (246). Генерално, повеќето студии на животни пријавија штетно влијание на пародонтитот и пародонтопатогените бактерии врз исходот од бременоста. Сепак, една студија изведена од страна Fogacci et al. 2016 не нашла зголемен ризик за ПП или ИУЗР во Wistar стаорци со предизвикан пародонтит (247).

Voges и сор го анализирале микробиолошки мајчиниот дентален палк и имунолошки мајчиниот и феталниот серум. Највисока стапка за ПП имале мајките кои немаат ИГГ одговор на *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, односно бактериите од црвениот комплекс. Во истата студија имунолошката анализа на феталната крв од папчаникот покажала дека бебињата кои имаат ИГМ на орални патогени сигнификантно почесто се родени предремено (206).

Студија од Лин покажала покачени антепартални нивоа на пародонталните патогени во ПП групата во споредба со контролната групата, додека пак Анти *Porphyromonas gingivalis* ИГГ нивото биле сигнификантно пониски кај ПП групата. Постпартум нивоата на *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia*, *Prevotella intermedialis* биле сигнификантно повисоки кај бремените жени кои предремено родиле во споредба со контролната група (248).

Студија која ги изолирала пародонтопатогените бактерии од гастричните аспирати на новороденчињата родени од комплицирани бремености, ги споредувала со изолираните бактерии од мајчината орална и вагинална флора со PCR техника, со цел да го открие местото на потекло на гастричните изолирани орални бактерии. Најчесто изолирани бактерии биле *P. Gingivalis* и *F. Nukleatum*, кои по своите карактеристики било поверојатно дека потекнуваат од оралната флора на мајката (249).

Студија од САД од 2017 година испитувала дали мајчината орална флора може да биде вклучена во интраутерина инфекција, која довела до фетална или неонатална смрт и може да се детектира во феталните и неонаталните постмортални бактериски култури. Десет годишна студија со бактериски култури за чести орални инфекции од крв од срцето или биопсија на феталните бели дробови. Добиле чисти изолати на орална флора во исто

време со хистолошки докази за воспаление / инфекција во плацентата и фетусот или доенчето, при што заклучиле дека постои силна асоцијација помеѓу мајчината пародонтална состојба и перинатална смрт (250).

Присуството на *Tannerella forsythia* во плацентите на мајки со ПП/ИУЗР била поврзана и со зголемена длабочина на пародонтален џеб причината за тоа авторите ја поврзуваат со тоа што бактеријата поседува протеолитички фактори на вируленција опишани претходно во екстраорални средини, како што се атероматозни плаки и плаценти (251). *Fusobacterium nucleatum* беше изолиран при инфекции на амнионска течност и од папочна врвца на новороденчиња со рана појава на неонатална сепса, и селективноста што ја има *F. Nucleatum* за ткивата на плацентата доаѓа од неговиот висок капацитет да го премине ендотелот со помош на комплекс за адхезија наречен FadAc што овозможува директна инвазија на ендотелните клетки и транслокација преку клеточните спојници. Затоа негативниот исход на бременоста можеме да го поврземе со промена во плацентарниот микробен профил или со зголемување на бактерискиот број. Ова ќе генерира нерамнотежа помеѓу микробите-домаќинот која би била тригер на имунолошкиот одговор. Во согласност со ова, значајно подобрување на преживувањето на фетусот, опишан кај глувци инфицирани со *F. nucleatum*, е кога инфламаторниот одговор со посредство на TLR4 е инхибиран (23).

Портокаловиот и Црвениот комплекс се изолирани кај 16-18% мајки со термински новороденчиња, и 80-100% кај ПП. (9,252) Ваква сигнификантна разлика во присутен портокалов и црвен комплакс кај ПП и ИУЗР групи беше прикажана и во студијата на Лин. (248) како и во студијата кај ЗПП на популација во Јапан (253).

### 9.3 Предиктивност / Предвремено породување & Пародонтална болест

Кај пациентките кои предвремено родија најголемо влијание на предвременото породување имаше средно/тешкиот пародонтит, и тоа трудниците кои имаа средно /тежок пародонтит за 10,50 пати имаат поголема веројатност за предвремено породување во однос на здравите жени. ( $p < 0,01$ ). Трудниците кои имаа лесен пародонтит за 3 пати имаат поголема веројатност за предвремено породување во однос на здравите жени, но влијанието статистички не е значајно ( $p > 0,05$ ). Трудниците кои имаа наод за портокалов бактериски комплекс за 2,46 пати имаат поголема веројатност за предвремено породување во однос на трудниците со негативни бактериски комплекси.

Во студијата на Перунович од 2016 година, жените со ПП имале полоши пародонтални параметри и сигнификантно покачени цитокини во гингивалниот цервикаларен флуид од жениите кои се породиле во термин и родиле бебе со тежина над 2500гр. Врз основа на



сигнификантната асоцијација помеѓу нивото на ПГЕ2 во серумот и длабочината на пародонталниот џеб, како и присутните инфламаторни медијатори во ГЦФ, авторите заклучиле дека ПБ може да го покачи нивото на тригерите неопходни за отпочнување на контракциите и со тоа да влијае на појавата на ПП (254). Како и да е Мартинез истата година сугерира дека ПБ е мултифакторијална состојба и дека самото присуство на инфламација и пародонтопатогените бактерии не е доволно да предизвика ПП (234).

Студија публикувана 2016 година докажа дека ПБ независен ризик фактор за ПП и ИУЗР (255). Студијата од Бошњак на хрватска популација на бремени жени доби дека ПБ е независен сигнификантен ризик фактор за за појава на ПП 8,13 (95%CI 2.73 -45.9) (222). Студија која не покажала разлика помеѓу контролната и ПП групата во присуство ПБ и разлики во длабочина на пародонтален џеб, но добиле разлика во присуство на неутрофил еластазата во ГЦФ помеѓу групите како маркер на акутна ПБ (256). Друга студија која не покажала асоцијација е студијата од Данска, во која немало разлики помеѓу длабочина на пародонтален џеб, но постоеле разлики помеѓу субгингивалната микробиота, па заклучиле дека жените со ПП имаат зголемен број на пародонтопатогени бактерии субгингивално (257). Објавените студии покажа дека ПБ се ризик за ПП во ранк од ОР 2.12 – 20.0.

Студии докажаа дека оралните бактерии "се транслоцираат" во фето-плацентарна единица и предизвикуваат имун одговор на мајката и на фетусот, што може да резултира со предвремено раѓање на плодот, или застој во неговиот раст (11). Системската дисеминација преку хематоген пат на воспалителни медијатори и простагландини како што се ИЛ-6, ИЛ-8 и ТНФ-а, ПГЕ 2 кои потекнуваат од воспалителниот процес на пародонтот не се разликуваат од оние поврзани со почетокот на породувањето. Па во овој случај почетокот на породувањето е кумулативен ефект на зголемените нивоа на инфламаторниот процес што потекнува од инфицираниот пародонциум кој делува како резервоар за микробите, нивните производи и воспалителни медијатори.

#### **9.4 Предиктивност / Родилна тежина на дете < 2500 грама & Пародонтални болести**

Најголемо влијание на родилна тежина на дете < 2500 грама има средно/тешкиот пародонтит, овие трудниците за 4,38 пати имаат поголема веројатност за родилна тежина на дете < 2500 грама во однос на здравите жени, влијанието е статистички значајно (95,0%CI:1,03-18,63/p<0,05). Додека пак трудниците кои имале наод за *Porphyromonas gingivalis* за 5,87 пати имаат поголема веројатност за родилна тежина на дете < 2500 грама во однос на трудниците со негативни орални брисеви, влијанието е статистички значајно (95,0%CI:1,28-26,90/p<0,05). Трудниците кои имале наод за *Fusobacterium nucleatum* за 3,30 пати, а оние кои имале наод за *Peptostreptococcus micros* за 2,20 пати имаат поголема веројатност за родилна тежина на дете < 2500 грама во однос на трудниците со негативни

орални брисеви, но влијанието е статистички незначајно. Најголемо влијание за родилна тежина на дете < 2500 грама има црвениот бактериски комплекс ( $p=0,002$ ). Трудниците кои имале наод за црвен бактериски комплекс за 10,50 пати имаат поголема веројатност за родилна тежина на дете < 2500 грама во однос на трудниците со негативни бактериски комплекси, влијанието е значајно (95,0%CI:2,69-81,33/ $p<0,01$ ). Трудниците кои имале наод за портокалов бактериски комплекс за 3 пати имаат поголема веројатност за родилна тежина на дете < 2500 грама во однос на трудниците со негативни бактериски комплекси, но влијанието не е статистички значајно.

Три клинички студии покажаа асоцијација со ниска родилна тежина во ранг од OR 3.5 до 7.5, додека две студии од Германија и САД покажаа дека всушност ПБ е асоцирана со намален ризик за ниска родилна тежина (249). Кумар доби OR 3.03 (1.53–5.97) за ПБ и ниската родила тежина. Мета анализа од Конопка OR 1.5 (95% CI: 1.26-1.79,  $p=0.001$ ) за родилна тежина под 2500 гр и 2.73 (95% CI: 2.06-3.6,  $p<0.0001$ ) за ПП (258).

## 9.5 Предиктивност / ПП / ИУЗР /Лабораториски параметри

Кога во предиктивна анализа ги поставивме лабораториските параметри добивме дека зголемувањето на леукоцитите за единечна вредност ( $1 \times 10^9/L$ ) ја зголемува веројатноста за предвремено породување за 58,00%, а за плод со застој во раст за 17,00%. додека зголемувањето на неутрофили % за единечна вредност (1%) ја зголемува веројатноста за предвремено породување за 6,00%. Нашите наоди одат во прилог на постоење на инфламаторен процес, потиканат од пародонталните грам негативни бактерии, кој негативно влијае на бременоста доведувајќи до нејзини компликации.

Зголемувањето на еритроцитите за единечна вредност ( $1 \times 10^{12}/L$ ) ја намалува веројатноста за предвремено породување за 63,00%, додека пак ја зголемува веројатноста за интраутерин застој во раст за 151,00 %, но влијанието на еритроцитите не е значајно ( $p>0,05$ ). Овој наод оди во прилог на фактот дека анемија под 10г/л е ризик фактор за појава на ПП, и дека хемоконцентрацијата кај трудницата може да биде поврзана со ИУЗР плод.

## 9.6 Предиктивност / ПП / ИУЗР/ ЦРП антенатално & ЦРП на мајка & ЦРП на дете

Најголемо влијание за лошите акушерски исходи има ЦРП на мајка при хоспитализација, потоа ЦРП од антенаталните контроли а најслаба е предикцијата на ЦРП

на дете. Трудниците кои имаат зголемени вредности на ЦРП во трет триместар за 7,76 пати имаат поголема веројатност за предвременно породување, а за 2,30 пати имаат поголема веројатност за фетален застој во раст во однос на трудниците кои имаат нормални вредности на ЦРП, влијанието е статистички значајно. Децата кои се предвременно родени имаат зголемени вредности на ЦРП за 2,97 пати, а оние кои се ИУГР имаат зголемени вредности на ЦРП за 0,59 пати во однос на децата кои се родени во термин од некомплицирани бремености.

Богес и сор во нивната анализа на нивоата на ЦРП кај трудници со ПБ, покажале дека средно/тешкиот периодонтит е асоциран со покачени нивоа на ЦРП OR 4,0; (95% CI: 1.2-8.5) (206). Рума и Боггес во студијата во која ја истражуваат асоцијацијата помеѓу ПБ, системската инфламација и развој на прееклампсија, го иследувале и влијанието на покачено ниво на ЦРП над 75 от перцентил. Жените со покачено ниво на ЦРП и присутна ПБ имаа зголемен ризик за развој на прееклампсија во бременост и тоа RR 5.8, (1.2-26.9), во споредба со жените со нормално ЦРП ниво (233). Студија ги истражувала биомаркерите на инфламација рано во бременост во крв и ГЦТ и ризок за развој на прееклампсија кај пациенти со ПБ. Жените кои развиле прееклампсија имале покачено ниво на ИЛ 6 во ГЦТ и ЦРП во серумот OR 1.07,  $p = 0.003$ .

Кај пациентите со тешка ПБ, локално продуцираните инфламаторни медијатори, можат да влезат во циркулацијата и да предизвикаат одговор на акутна фаза во хепарот, што се карактеризира со покачено ЦРП ниво. Серумското ЦРП ниво е покачено кај пациенти со ПБ (259). Пејчич го испитувал нивото на ЦРП, кај пациенти со ПБ, како и присуство на *Porphyromonas gingivalis* и *Fusobacterium nucleatum* во ГФЦ. Колку потежок степен на ПБ толку имале повисоко серумско ЦРП ниво, и доклку во исто време се изолирани и горе наведените бактерии, нивото на ЦРП било над 5 г/л. Студии покажале зголемени вредности на ЦРП, ИЛ6, хаптоглобин и фибриноген кај ПБ пациенти (220,259). Питфат го истражувал ЦРП нивото кај трудници со ПБ и без. ЦРП било за 65% повисоко кај трудниците со ПБ отколку во контролите. Исто така добил покачено ЦРП ниво кај мајки со ИУЗР фетуси (211).

ЦРП е протеин на акутната фаза кој се синтетизира во хепар како одговор на инфламаторните цитокини ИЛ6, ИЛ 1 и ТНФ алфа. Покачените нивоа на ЦРП се маркер на системска инфламација и се асоцирани со ПБ. Исто така покачени нивоа на ЦРП се среќаваат и кај мајки со ПП и ИУЗР. Феталната инфламација ќе се манифестира исто така со покачено ЦРП ниво, па односот помеѓу ЦРП на фетусот и лошите акушерски исходи може да покаже дури поголема асоцијација од мајчините нивоа. Vogges и колегите (206) испитувале 640 примероци крв од папочна врвца за да детектираат нивоа на С-реактивен протеин, ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ТНФ- $\alpha$ , ПГЕ 2 и присуство на фетални ИГМ антитела против пет орални патогени. Забележан е значаен ризик за ПП за специфичен ИГМ одговор на орални патогени, како и присуството на С-реактивен протеин OR 5.0 (95% CI 1.9, 16.4), висок 8-изопропан OR 3.7

(95% CI 1.4, 9.3) и висок ПГЕ 2 OR 3,0 (95% CI 1,1, 8,1). Покачено ЦРП може да доведе до ендотелиална дисфункција на плацентаните крвни садови, лимитирајќи ги дотокот на хранливи материи и резултирајќи со ИУЗР плод .

## 9.7 Предиктивност / Предвремено породување / Пародонтални параметри

Во нашата студија сигнификантно влијание за појава на заканувачко предвремено породување има ДПЦ (Wald=6,87 /  $p < 0,01$  ( $p = 0,009$ )). Зголемувањето на длабочината на пародонталниот џеб за единечна вредност (1мм) ја зголемува веројатноста за заканувачко предвремено породување за 96,00% ( $p < 0,01$ ). Зголемувањето на длабочината на пародонталниот џеб за единечна вредност (1мм.) ја зголемува веројатноста за интраутерин застој во раст за 22,00%. Најголемо влијание за заканувачко предвремено породување има денталниот плак од 2,0-3,0. Трудниците кои имаат денталниот плак индекс од 2,0-3,0 за 17,33 пати имаат поголема веројатност за заканувачко предвремено породување во однос на трудниците кои немаат дентален плак, ( $p < 0,01$ ).

Длабочина на пародонталниот џеб е асоцирана со покачени плазма нивоа на ИЛ-1 бета и ТНФ алфа кај трудници, со што може да се предизвикаат контракции преку активација на плацентарна хорион-амнионска продукција на ПГЕ2 (270). Анализа од 2012 (261) покажа асоцијација помеѓу зголемено ниво на инфламаторни медијатори во ГФЦ и лоши исходи на бременоста..

Контрерас доби статистичка сигнификантност од  $p = 0.001$  во однос на ДПЦ помеѓу контролната и група случаи со лош акушерски исход со присутна поголема длабина во групата случаи (262). Додека Давенпорт и колегите кој иследуваа 747 жени, статистички добиле дека ризикот за ПП се намалува со зголемување на длабочината на пародонталниот џеб (263). И други студии покажеле зголемување на длабочината на џебот кај мајки со лош акушерски исход (204,236). Студија потврди дека гингивална рецесија на повеќе од два заби го зголемуваат ризикот од ПП (264). Во однос на плак индексот слични резултати како нашите добил и Јалцин во својата студија , додека Раднаи не покажал сгнификантна разлика помеѓу случаите и контролата.  $p = 0.198$  (265,266).

Хунтер во 1910 година прв ја промовираше теоријата за фокална инфекција, и сугерираше дека патогение микроорганизми и нивните продукти од инфективните фокуси можат да се рашират во организмот, дојдат до одалечени места и да бидат тригери за различни болести. Теорија многу критикувана и неприфатена во тоа време и многу години потоа поради недостиг на докази за нејзината точност. Дури пред триесет години со развојот на молекуларната биологија, епидемиологијата и биостатистиката доведе до рехабилитација на Хунтер теоријата од страна на О' Реили во 2000 година.

Тргувајќи од тука оралните бактерии можат да имаат досега препознатлива улога во развој на интраутерини инфекции, кои можат да доведат до лош исход на бременоста. Прашањето кое треба да се одговори е: до кој степен оралните бактерии влијаат на исходот на бременоста? Разумно е да се сугерира дека инфекцијата на пародонталните ткива со Грам-негативни анаеробни бактерии е резервоар на микробни производи кој го предизвикува имуниот одговор на домаќинот, ослободувајќи имуни медијатори кои можат да бидат штетни за бремената жена и фетусот. Исто така има доволно докази за поддршка на теоријата за хематегена транслокација на пародонталните патогени до фето-плацентарната единица, асоцирана со кумулативниот воспалителен одговор. Овој воспалителен процес може да биде и последната карика во каскадата која резултира со негативен исход на бременоста. Идните истражувања би требало да се фокусираат на причините зошто некои жени развиваат компликации во бременоста поради орален инфламаторен товар, а другите пак не. Останува важно да се препознае потребата за подобрување на оралното здравје за време на бременоста, за одржување на доброто општо здравје и за обезбедување на неопходен механизам за промоција на истото.

Прашањето е како да пронајдеме ефективна терапија и стратегија да го подобриме исходот на бременоста. Само кога ние во целост ќе го познаваме механизмот на дејство, ќе можеме да спроведеме и дизајнираме интервенциски студии таргетирајќи соодветна популација, користејќи соодветен тераписки пристап и мерејќи ги релевантните мерки за лошите акушерски исходи. Нашата надеж е дека во иднина ќе можеме да ги идентификуваме жените со ризик за развој на компликации во бременоста предизвикаа од орални анаеробни бактерии, и ќе можеме да развиеме терапевтски и превентивни мерки со цел да го подобриме исходот на бременоста и секако квалитетот на животот на луѓето.

Пародонталната болест претставуваат силен, независен фактор на ризик за предвремено породување. Како резултат на тоа нејзината превенција и терапија треба да биде дел од пренатална нега.

## 7. ЗАКЛУЧОЦИ

1. Преваленцата на пародонтитот во нашата студија изнесуваше 41.8%, од кој случаи со средно/тешка форма на пародонтална болест беа 20,9%, при што постоеше сигнификантна разлика помеѓу контролната и испитуваната група.
2. Групите беа хомогени во однос на демографските, социоекономските карактеристики и антропометриските вредности, што ни овозможи да одстраниме одредени веќе познати ко- фактори кои би можеле да влијаат на студијата.
3. Влијанието на пародонталната болест врз сите испитувани негативни перинатолошки исходи се покажа значајно. Најголема предиктивна вредност за несакан акушерски исход имаше средно/тешката форма на пародонтална болест и тоа со најголемо влијание врз појавата на предвремено породување.
4. Од пародонтолошките параметри најголемо значење во предикција на компликации во бременоста беше длабочината на пародонталниот џеб, помало влијание имаше денталниот плак индекс
5. Бактерија која имаше најголемо сигнификантно влијание беше бактерија од групата на црвениот орален комплекс *Porphyromonas gingivalis*.
6. Бремените жени кои имаа наод за изолирана орална бактерија која спаѓа во црвениот или во портокаловиот бактериски комплекс имаат поголема веројатност за појава на предвремено породување, и раѓање на новороденче под 2500гр
7. Покачената вредност на ЦРП над 5г/л во третиот триместар на бременоста во нашата студија имаше предиктивно влијание за појава на ПП и фетален застој во раст, што оди во прилог на теоријата за ниско, хронично ниво на инфламација предизвикана од пародонталниот инфламаторен процес.
8. Пародонталната болест во нашата студија претставуваат силен, независен фактор на ризик посебно за предвремено породување.
9. Пародонталната болест дели многу слична патофизиологија, слични ризични фактори со бактериската вагиноза, која е докажан ризик фактор за предвремено породување. И двете се одликуваат со промена на ендогената флора во полза на анаеробните бактерии, па сигурно имаат и сличности во механизмот со кој доведуваат до лош исход на бременоста.
10. Со препознавање на улогата на пародонтопатогените микроорганизми во иднина ќе можеме да ги идентификуваме жените со ризик за развој на компликации во бременоста предизвикани од патогената анаеробна пародонталната флора.
11. Важно е да се препознае потребата за подобрување на оралното здравје за време на бременоста, кое влијае за одржување на целокупната здравствена состојба и за обезбедување на неопходен механизам за промоција на истото.
12. Идните истражувања треба да се фокусираат на ефективна превенција и терапија на пародонталната болест, со мултидисциплинарни тимови.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Cho I, Blaser MJ. The human microbiome: at the interface of health and disease. *Nat Rev Genet* 2012; 13:260.
2. Tang WH, Wang Z, Levison BS, et al. Intestinal microbial metabolism of phosphatidylcholine and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2013; 368:1575.
3. Drekonja D, Reich J, Gezahegn S, et al. Fecal Microbiota Transplantation for *Clostridium difficile* Infection: A Systematic Review. *Ann Intern Med* 2015; 162:630.
4. Friedrich MJ. Unraveling the influence of gut microbes on the mind. *JAMA* 2015; 313:1699.
5. Cullinan MP, Ford PJ, Seymour G. Periodontal disease and systemic health: current status. *Australian Dental Journal*, 2009; 54(1):62-69
6. Beck J, Gracia R, Heiss G, Vokonas PS, Offenbacher S. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J. Periodontol.* 1996; 67:1123-1137
7. Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Dorn JP, Sempos CT. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow-up study. *Arch. Intern. Med.* 2000;160:2749-2755
8. Buduneli N, Baylas H, Buduneli E, Turkoglu O, Dahlen G. Periodontal infection and pre-term low birth weight: a case-control study. *J. Clin. Periodontol.* 2005; 32:174-181
9. Offenbacher, S, Jared HL, O'Reilly PG, Wells SR, Salvi GE, Beck JD. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated complications. *Ann. Periodontol.* 1998; 3:233-250
10. Davey ME, O'Toole GA: Microbial biofilms: From ecology to molecular genetics; *Microbiol Molecular Biol* 2000, 64(4): 847-67
11. Scheie AA, Petersen FC: The biofilm concept: Consequences for future prophylaxis of oral diseases? *Crit Rev Oral Biol Med* 2004, 15(1): 4-12
12. Filoche SK, Zhu M, Wu CD: IN SITU biofilm formation by multi-species oral bacteria under flowing and anaerobic conditions; *J Dent Res* 2004, 83(10): 802-6
13. Foster JS, Kolenbrander PE: Development of a multi-species oral bacterial community in a saliva-conditioned flow-cell; *Appl Environment Microbiol* 2004, 70(7): 4340-8
14. Roberts AP, Pratten J, Wilson M, Mullany P: Transfer of a conjugative transposon Tn5397 in a model oral biofilm; *FEMS Microbiol Lett* 1999, 177:63-6
15. Kolenbrander PE, Andersen N, Blehert DS, Eglund PG, Foster JS, Palmer Jr. RJ: Communication among oral bacteria; *Microbiol Mol Biol Rev* 2002, 66(3): 486-505
16. Marsh PD: Dental plaque as a microbial biofilm; *Car Res* 2004, 38: 204-11, *Serbian Dental J*, 2006, 53 41
17. Netuschil L, Reich E, Unteregger G, Sculean A, Brex M: A pilot study of confocal laser scanning microscopy in assessment of undisturbed dental plaque vitality and topography; *Arch Oral Biol* 1998, 43: 277-85
18. Rickard AH, Gilbert P, High NJ, Kolenbrander PE, Handley PS: Bacterial coaggregation: An integral process in the development of multi-species biofilms; *Trends microbial* 2003, 11(2): 94-100

19. Ivanovik M: Peptidase activity from *Treponema denticola*, *Porphyromonas gingivalis* and *Bacteroides forsythus* and clinical periodontal parameters (PI,GI,BOP); 2001, 6th Congress of the Balcan Stomatological Society, Bucharest, Romania
20. Eckburg PB, Bik EM, Bernstein CN, et al. Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science* 2005; 308:1635.
21. James PA, al-Shafi KM. Clinical value of anaerobic blood culture: a retrospective analysis of positive patient episodes. *J Clin Pathol* 2000; 53:231.
22. Sutter VL. Anaerobes as normal oral flora. *Rev Infect Dis* 1984; 6 Suppl 1:S62.
23. Liu H, Redline RW, Han YW. *Fusobacterium nucleatum* induces fetal death in mice via stimulation of TLR4-mediated placental inflammatory response. *J Immunol* 2007; 179:2501-2508.
24. Onoue S, Niwa M, Isshiki Y, Kawahara K. Extraction and characterization of the smooth-type lipopolysaccharide from *Fusobacterium nucleatum* JCM 8532 and its biological activities. *Microbiol Immunol* 1996; 40:323.
25. Paster BJ, Aas AJ, Stokes NL, Olsen I, Dewhirst EF. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. *J. Clin. Mikrobiol.* 2005; 25:134-44
26. Rogers AH (editor). (2008). *Molecular Oral Microbiology*. Caister academic Press. ISBN 978-1-904455-24-0.
27. Chow AW. Infections of the oral cavity, neck and head. In: *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed, Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds), Churchill Livingstone, Philadelphia 2005. p.787.
28. Jousimies-Somer H, Summanen P. Recent taxonomic changes and terminology update of clinically significant anaerobic gram-negative bacteria (excluding spirochetes). *Clin Infect Dis* 2002; 35:S17.
29. Gibbons, R. J. Bacterial adhesion to oral tissues: a model for infectious diseases. *J. Dent. Res.* 1989; 68:750–760.
30. Gibbons, R. J., D. M. Spinell, and Z. Skobe. Selective adherence as a determinant of the host tropisms of certain indigenous and pathogenic bacteria. *Infect. Immun.* 1976; 13:238–246.
31. Albandar, J. M., J. A. Brunelle, and A. Kingman. Destructive periodontal disease in adults 30 years of age and older in the United States, 1988-1994. *J. Periodontol.* 1990; 70:13-29.
32. Berbari, E. F., F. R. Cockerill III, and J. M. Steckelberg. Infective endocarditis due to unusual or fastidious microorganisms. *Mayo Clin. Proc.* 1997; 72:532–542
33. Scannapieco, F. A. Role of oral bacteria in respiratory infection. *J. Periodontol.* 1999; 70:793–802.
34. Dodman, T., J. Robson, and D. Pincus. *Kingella kingae* infections in children. *J. Paediatr. Child. Health* 2000; 36:87–90.
35. Daniluk T, Tokajuk G, Cylwik-Rokicka D, Rozkiewicz D, Zaremba ML, Stokowska W. Aerobic and anaerobic bacteria in subgingival and supragingival plaques of adult patients with periodontal disease, *Advances in Medical Sciences*, 2006; Vol. 51, suppl 1
36. Spratt D. 4.1 Dental plaque and bacterial colonization. In: *Medical biofilms*. Jass J, Surman S, Walker J, editors, John Wiley and Sons Ltd, 2003; 175-98.
37. Paster, B. J., S. K. Boches, J. L. Galvin, R. E. Ericson, C. N. Lau, V. A. Levanos, A. Sahasrabudhe, and F. E. Dewhirst. Bacterial diversity in human subgingival plaque. *J. Bacteriol.* 2001; 183:3770–3783.



38. Kroes, I., P. W. Lepp, and D. A. Relman. Bacterial diversity within the human subgingival crevice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999; 96:14547–14552.
39. Kuriyama T, Williams DW, Yanagisawa M, et al. Antimicrobial susceptibility of 800 anaerobic isolates from patients with dentoalveolar infection to 13 oral antibiotics. *Oral Microbiol Immunol* 2007; 22:285.
40. Socransky SS, Haffajee AD, Cugini MA, Smith C, Kent RL Jr. Microbial complexes in subgingival plaque. *J Clin Periodontol*, 1998; 25:134-44
41. Mane Ak, Karmarkar AP, Bharadwaj RS. Anaerobic bacteria in subject with chronic periodontitis and in periodontal health, *J Oral Health Comm Dent*. 2009;3(3):49-51
42. Johnson TC, Reinhardt RA, Payne JB, et al. Experimental gingivitis in periodontitis-susceptible subjects. *J Clin Periodontol* 1997; 24:618.
43. López R, Dahlén G, Retamales C, Baelum V. Clustering of subgingival microbial species in adolescents with periodontitis. *Eur J Oral Sci* 2011; 119:141.
44. Van Dyke TE, Sheilesh D. Risk factors for periodontitis. *J Int Acad Periodontol* 2005;7:3.
45. Preshaw PM, Seymour RA, Heasman PA. Current concepts in periodontal pathogenesis. *Dent Update* 2004; 31:570.
46. Loesche W. Dental caries and periodontitis: contrasting two infections that have medical implications. *Infect Dis Clin North Am* 2007; 21:471.
47. Bartlett JG, Polk BF. Bacterial flora of the vagina: quantitative study. *Rev Infect Dis* 1984; 6 Suppl 1:S67.
48. Redondo-Lopez V, Cook RL, Sobel JD. Emerging role of lactobacilli in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora. *Rev Infect Dis* 1990; 12:856.
49. Hillier SL, Krohn MA, Klebanoff SJ, Eschenbach DA. The relationship of hydrogen peroxide-producing lactobacilli to bacterial vaginosis and genital microflora in pregnant women. *Obstet Gynecol* 1992; 79:369.
50. Sautter RL, Brown WJ. Sequential vaginal cultures from normal young women. *J Clin Microbiol* 1980; 11:479.
51. Hammerschlag MR, Alpert S, Rosner I, et al. Microbiology of the vagina in children: normal and potentially pathogenic organisms. *Pediatrics* 1978; 62:57.
52. Goplerud CP, Ohm MJ, Galask RP. Aerobic and anaerobic flora of the cervix during pregnancy and the puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 1976; 126:858.
53. Spiegel CA. Bacterial vaginosis. *Clin Microbiol Rev* 1991; 4:485.
54. Maeda H, Wada N, Fuji S, Tomokiyo A and Akamine A. Periodontal ligament stem cell. In: Gholamrezanezhad A. Editor. *Stem cells in clinic and research*. In Tech Chapter 25: 619-636, 2011.
55. Cawson RA, Odell EW. *Essentials of oral pathology and oral medicine*. Churchill Livingstone, Edinburgh, 6th ed, 2000.
56. Eke PI, Dye BA, Wei L, et al. Prevalence of periodontitis in adults in the United States: 2009 and 2010. *J Dent Res* 2012; 91:914.
57. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/en/](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs318/en/) (Accessed on November 05, 2016).
58. Ricci M, Garoia F, Tabarroni C, et al. Association between genetic risk score and periodontitis onset and progression: a pilot study. *Arch Oral Biol* 2011; 56:1499.
59. Stashenko P, Van Dyke T, Tully P, et al. Inflammation and genetic risk indicators for early periodontitis in adults. *J Periodontol* 2011; 82:588.
60. Orbak R, Simsek S, Orbak Z, et al. The influence of type-1 diabetes mellitus on dentition and oral health in children and adolescents. *Yonsei Med J* 2008; 49:357.

61. Hujoel PP, Drangsholt MT, Spiekerman C, Derouen TA. Periodontitis-systemic disease associations in the presence of smoking: causal or coincidental? *J Periodontol.* 2000 2002; 30:51–60.
62. Taylor GW. Bidirectional interrelationships between diabetes and periodontal diseases: an epidemiologic perspective. *Ann Periodontol* 2001; 6:99.
63. Salvi GE, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000* 1997; 14:173.
64. Albandar JM. Global risk factors and risk indicators for periodontal diseases. *Periodontology*, 2000. 2002; 29:177–206.
65. Ryder MI, Fujitaki R, Johnson G, Hyun W. Alterations of neutrophil oxidative burst by in vitro smoke exposure: implications for oral and systemic disease. *Annals of Periodontology.* 1998a; 3:76–97.
66. Ryder MI, Fujitaki R, Lebus S, et al. Alterations of neutrophil L-selection and CD 18 expression by tobacco smoke: implications for periodontal diseases. *Journal of Periodontal Research.* 1998b; 33:359–368.
67. Guzman S, Karima M, Wang HY, Van Dyke TE. Association between interleukin-1 genotype and periodontal disease in a diabetic population. *Journal of Periodontology.* 2003; 74:1183–1190.
68. Tsai C, Hayes C, Taylor GW. Glycemic control of type 2 diabetes and severe periodontal disease in the US adult population. *Community Dentistry and Oral Epidemiology.* 2002; 30:182–192.
69. Nishimura F, Iwamoto Y, Mineshiba J, Shimizu A, Soga Y, Murayama Y. Periodontal disease and diabetes mellitus: the role of tumor necrosis factor- $\alpha$  in a 2-way relationship. *Journal of Clinical Periodontology.* 2003; 74:97–102.
70. Kiccolt-Glaser JK, Preacher KJ, MacCallum RC, Arkinson C, Malarkey WB, Glaser R. Chronic stress and age-related increases in the proinflammatory cytokine IL-6. *Proceedings of the National Academy of Science USA.* 2003; 100:9090–9095.
71. Hourri-Haddad Y, Itzchaki O, Ben-Nathan D, Shapira L. The effect of chronic emotional stress on the humoral immune response to *Porphyromonas gingivalis* in mice. *Journal of Periodontal Research.* 2003; 38:204–209.
72. Michalowicz BS, Diehl SR, Gunsolley JC, et al. Evidence of a substantial genetic basis for risk of adult periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology.* 2000; 71:1699–1707.
73. Van Dyke TE, Serhan CN. Resolution of inflammation: a new paradigm for the pathogenesis of periodontal diseases. *Journal of Dental Research.* 2003; 82:82–90.
74. Socransky SS, Haffajee AD, Smith C, Duff GW. Microbiological parameters associated with IL-1 gene polymorphisms in periodontitis patients. *Journal of Clinical Periodontology.* 2000; 27:810–818.
75. Grossi SG, Genco RJ, Machtei EE, et al. Assessment of risk for periodontal disease. II. Risk indicators for alveolar bone loss. *Journal of Periodontology.* 1995; 66:23–29.
76. Lee W, Aitken S, Sodek J, McCulloch CA. Evidence of a direct relationship between neutrophil collagenase activity and periodontal tissue destruction in vivo: role of active enzyme in human periodontitis. *J Periodontal Res.* 1995; 30:23–33.
77. Mattila K. Does periodontitis cause heart disease? *Eur heart J.* 2003; 24:2079-81

78. Herzberg MC, Meyer MW. Effects of oral flora on platelets: possible consequences in cardiovascular disease. *J Periodontol.* 1996; 67(10):1138-42
79. Jotwani, R., and C. W. Cutler. Multiple dendritic cell (DC) subpopulations in human gingiva and association of mature DCs with CD4<sup>+</sup> T-cells in situ. *J. Dental Res.* 2003; 82:736-741.
80. Garlet GP, Cardoso CR, Campanelli AP, Martins W, Silva JS. Expression of suppressors of cytokine signaling in diseased periodontal tissues: a stop signal for disease progression? *J Periodontal Res* 2006; 41(6):580-84
81. Hajishengallis G. Immunomicrobial pathogenesis of periodontitis: keystones, pathobionts, and host response. *Trends Immunol* 2014; 35(1):3-11
82. Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nature Reviews Immunology.* 2015; 15(1):30-44
83. Bernardo ME, Fibbe WE. Mesenchymal stromal cells: sensors and switchers of inflammation. *Cell Stem Cell,* 2013; 13(4):392-402
84. Kayal RA. The Role of Osteoimmunology in Periodontal Disease. *Biomed Research International* 2013:639368, 2013.
85. Darveau RP, Tanner A, Page RC. 1997. The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol* 2000 14:12-32.
86. Darveau RP. Periodontitis: a polymicrobial disruption of host homeostasis. *Nat Rev Microbiol* 8(7):481-90, 2010.
87. Bodet C, Andrian E, Tanabe S, Grenier D. Actinobacillus actinomycetemcomitans lipopolysaccharide regulates matrix metalloproteinase, tissue inhibitors of matrix metalloproteinase, and plasminogen activator production by human gingival fibroblasts: a potential role in connective tissue destruction. *J Cell Physiol* 2007; 212(1):189-94
88. Sekhon BS. Matrix metalloproteinases – an overview. *Research and Reports in Biology.* 2010; 1:1-20.
89. Hannas, A. R., Pereira, J. C., Granjeiro, J. M. & Tjdderhane, L.. The role of matrix metalloproteinases in the oral environment. *Acta Odontologica Scandinavica,* 2007; Vol. 65, No. 1:13, ISSN 0001-6357.
90. Giannobile, W.V. Host-response therapeutics for periodontal diseases. *Journal of Periodontology,* 2008; Vol. 79, No. 8 Suppl pp. 1592-1600, ISSN 18673015.
91. Leibbrandt, A. & Penninger, J. M. RANK/RANKL: regulators of immune responses and bone physiology. *Annals of the New York Academy of Sciences,* 2008; Vol. 1143. 123-150, ISSN 1749-6632.
92. Cochran, D. L. Inflammation and bone loss in periodontal disease. *Journal of Periodontology,* 2008; Vol. 79, Vol. Suppl 8, pp. 1569-1576, ISSN 0022-3492.
93. Lima, H.R., Gelani, V., Fernandes, A.P., Gasparoto, T.H., Torres, S.A., Santos, C.F. The essential role of toll like receptor-4 in the control of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* infection in mice. *Journal of Clinical of Periodontology,* 2010; Vol.37, No. 3, 248-254, ISSN 20149215.
94. Costalonga, M., Batas, L. & Reich, B.J. Effects of Toll-like receptor 4 on *Porphyromonas gingivalis*-induced bone loss in mice. *Journal of Periodontal Research,* 2009; Vol. 44, No. 4; 537-542, ISSN 18752565.
95. Shaddox, L., Wiedey, J., Bimstein, E., Magnuson, I., Clare-Salzler, M., Aukhil, I. & Wallet, S.M. Hyper-responsive phenotype in localized aggressive periodontitis. *Journal of Dental Research,* 2010; Vol. 89, No. 2: 143-148, ISSN 20042739.

96. Wang D, Ji YR, Chen K, Du WT, Yang ZX, Han ZB, Chi Y, Liang L, Bayard F, Han ZC. IL-6 production stimulated by CD14(+) monocytes-paracrined IL-1 $\beta$  does not contribute to the immunosuppressive activity of human umbilical cord mesenchymal stem cells. *Cell Physiol Biochem* 2012; 29(3-4):551-60
97. Trombone, A.P., Claudino, M., Colavite, P., de Assis, G.F., Avila-Campos, M.J., Silva, J.S., Campanelli, A.P., Ibanez, O.M., de Franco, M. & Garlet, G.P. Periodontitis and arthritis interaction in mice involves a shared hyper-inflammatory genotype and functional immunological interferences. *Genes and Immunity*, 2010; Vol. 11, No. 6: 479–489, ISSN 20428191.
98. Fukada, S.Y., Silva, T.A., Garlet, G.P., Rosa, A.L., da Silva, J.S. & Cunha, F.Q. Factors involved in the T helper type 1 and type 2 cell commitment and osteoclast regulation in inflammatory apical diseases. *Oral Microbiol Immunol*, 2009; Vol. 24, No. 1 :25–31
99. Laudenschlager JM, Simon Z. Common dental and periodontal diseases: evaluation and management. *Med Clin North Am* 2014; 98:1239.
100. Ronderos M, Michalowicz B. Epidemiology of Periodontal Diseases and Risk Factors. In: *Periodontics Medicine, Surgery, and Implants*, Mealey B, Genco R, Cohen W (Eds), Elsevier Mosby, St Louis 2004.
101. Oliver RC, Brown LJ, Loe H. Periodontal diseases in the United States population. *J Periodontol* 1998; 69:269.
102. Brown LJ, Loe H. Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease. *Periodontol* 2000 1993; 2:57.
103. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999; 4:1.
104. Scannapieco FA. Position paper of The American Academy of Periodontology: periodontal disease as a risk factor for systemic diseases. *J Periodontol* 1998; 69:841-850.
105. Li X, Kolltveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:547-558.
106. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Annals of periodontology* 1998; 3:108-120.
107. Clinton SK, Fleet JC, Loppnow H, Salomon RN, Clark BD, Cannon JG, Shaw AR, Dinarello CA, Libby P. Interleukin-1 gene expression in rabbit vascular tissue in vivo. *Am J Pathol* 1991; 138:1005-1014.
108. Silva JAF, Ferrucci DL, Peroni LA, Abrahao PGS, Salamene AF, Rossa CJ, Carvalho HF, Stach-Machado AD. Sequential IL-23 and IL-17 and Increased Mmp8 and Mmp14 Expression Characterize the Progression of an Experimental Model of Periodontal Disease in Type 1 Diabetes. *J Cell Physiol* 2012; 227(6):2441-50
109. Geerts SO, Legrand V, Charpentier J, Albert A, Rompen EH. Further evidence of the association between periodontal conditions and coronary artery disease. *J Periodontol*. 2004; 75:1274–80.
110. Amar S, Han X. The impact of periodontal infection on systemic diseases. *Med Sci Monit*.2003; 9:RA291–9.
111. Fisher MA, Taylor GW, Shelton BJ, Jamerson KA, Rahman M, Ojo AO, Sehgal AR. Periodontal disease and other nontraditional risk factors for CKD. *Am J Kidney Dis* 2008; 51:45-52
112. Marakoglu I, GURSOY UK, Marakoglu K, Cakmak H, Ataoglu T. Periodontitis as a risk factor for preterm low birth weight. *Yonsei Med J* 2008; 49:200-203

113. Kuo LC, Polson AM, Kang T. Associations between periodontal diseases and systemic diseases: a review of the inter-relationships and interactions with diabetes, respiratory diseases, cardiovascular diseases and osteoporosis. *Public Health* 2008; 122:417-433
114. Herzberg MC, Weyer MW. Dental plaque, platelets, and cardiovascular diseases. *Ann Periodontol* 1998; 3:151-160
115. Deshpande RG, Khan MB, Genco CA. Invasion of aortic and heart endothelial cells by *Porphyromonas gingivalis*. *Infect Immun* 1998; 66:5337-5343
116. Potempa J, Sroka A, Imamura T, Travis J. Gingipains, the major cysteine proteinases and virulence factors of *Porphyromonas gingivalis*: structure, function and assembly of multidomain protein complexes. *Current Protein and Peptide Science* 2003; 4:397-407
117. Haraszthy VI, Zambon JJ, Trevisan M, Zeid M, Genco RJ. Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques. *J Periodontol* 2000; 71:1554-1560
118. Hernichel-Gorbach E, Kornman KS, Holt SC, Nichols F, Meador H, Kung JT, Thomas CA. Host responses in patients with generalized refractory periodontitis. *J Periodontol* 1994; 65:8-16
119. Kweider M, Lowe GD, Murray GD, Kinane DF. Dental disease, fibrinogen and white cell count; links with myocardial infarction? *Scott Med J* 1993; 38:73-74
120. Genco R, Offenbacher S, Beck J. Periodontal disease and cardiovascular disease: epidemiology and possible mechanisms. *J Am Dent Assoc* 2002; 133 Suppl:14S-22S
121. Singh SU, Casper RF, Fritz PC, Sukhu B, Ganss B, Girard B, Jr., Savouret JF. Inhibition of dioxin effects on bone formation in vitro by a newly described aryl hydrocarbon receptor antagonist, resveratrol. *J Endocrinol* 2000; 167:183-195.
122. Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endo.* 2003;95(5):559–69
123. Cairo F, Gaeta C, Dorigo W, Oggioni MR, Pratesi C, Pini Prato GP, Pozzi G. Periodontal pathogens in atheromatous plaques. A controlled clinical and laboratory trial. *J Periodontal Res.* 2004; 39:442–6.
124. Iwai T, Inoue Y, Umeda M, Huang Y, Kurihara N, Koike M, Ishikawa I. Oral bacteria in the occluded arteries of patients with Buerger disease. *J Vasc Surg.* 2005; 42:107–15.
125. Loos BG, Craandijk J, Hoek FJ, Wertheim-van Dillen PM, van der Velden U. Elevation of systemic markers related to cardiovascular diseases in the peripheral blood of periodontitis patients. *J Periodontol.* 2000; 71:1528–34.
126. Khlgatian M, Nassar H, Chou HH, Gibson FC, 3rd, Genco CA. Fimbria-dependent activation of cell adhesion molecule expression in *Porphyromonas gingivalis*-infected endothelial cells. *Infect Immun.* 2002; 70:257–67.
127. Chun YH, Chun KR, Olguin D, Wang HL. Biological foundation for periodontitis as a potential risk factor for atherosclerosis. *J Periodontal Res.* 2005; 40:87–95.
128. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation.* 2001; 103:1194–7.
129. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995–2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care.* 1998; 21:1414–31.
130. Bluher M, Fasshauer M, Tonjes A, Kratzsch J, Schon MR, Paschke R. Association of interleukin-6, C-reactive protein, interleukin-10 and adiponectin plasma concentrations

- with measures of obesity, insulin sensitivity and glucose metabolism. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2005; 113:534–7
131. Matthews DC. The relationship between diabetes and periodontal disease. *J Can Dent Assoc*. 2002;68:161–4
  132. Tervonen T, Oliver RC, Wolff LF, Bereuter J, Anderson LA, Aeppli DM. Prevalence of periodontal pathogens with varying metabolic control of diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*. 1994; 21:375–9
  133. Mercado FB, Marshall RI, Klestov AC, Bartold PM. Relationship between rheumatoid arthritis and periodontitis. *J Periodontol* 2001; 72:779-787
  134. Bozkurt FY, Berker E, Akkus S, Bulut S. Relationship between interleukin-6 levels in gingival crevicular fluid and periodontal status in patients with rheumatoid arthritis and adult periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71:1756-1760
  135. Pinho Mde N, Oliveira RD, Novaes AB, Jr., Voltarelli JC. Relationship between periodontitis and rheumatoid arthritis and the effect of non-surgical periodontal treatment. *Braz Dent J* 2009; 20:355-364
  136. Anil S, Remani P, Ankathil R, Vijayakumar T. Circulating Immune complexes in diabetic patients with periodontitis. *Ann Dent*. 1990; 49:3–5
  137. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A proposed model linking inflammation to obesity, diabetes, and periodontal infections. *J Periodontol*. 2005;76:2075
  138. Stewart JE, Wager KA, Friedlander AH, Zadeh HH. The effect of periodontal treatment on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*. 2001; 28:306–10
  139. Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: A two-way relationship. *Ann Periodontol*. 1998; 3:51–61
  140. Mikuls TR, Payne JB, Reinhardt RA, et al. Antibody responses to *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*) in subjects with rheumatoid arthritis and periodontitis. *International immunopharmacology*. 2009; 9(1):38-42. doi:10.1016/j.intimp.2008.09.008.
  141. WHO, March of Dimes, Partnership for Maternal, Newborn & Child Health, Save the Children. Born too soon: the global action report on preterm birth. [www.who.int/maternal\\_child\\_adolescent/documents/born\\_too\\_soon/en/](http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/born_too_soon/en/) (Accessed on May 04, 2017).
  142. WHO, Statistical Information System (WHOSIS). Low birthweight newborns. [www.who.int/whosis/indicators/compendium/2008/2bwn/en/index.html](http://www.who.int/whosis/indicators/compendium/2008/2bwn/en/index.html) (Accessed on April 16, 2017).
  143. Mwaniki MK, Atieno M, Lawn JE. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet* 2012; 379:445.
  144. Mathews TJ, MacDorman MF and Thoma ME. Infant mortality statistics from the 2013 period linked birth/infant death data set. *Natl Vital Stat Rep* 2015; 64:1.
  145. Mohamed MA, Nada A, Aly H. Day-by-day postnatal survival in very low birth weight infants. *Pediatrics* 2010; 126:e360.
  146. Robbins CL, Hutchings Y, Dietz PM, Kuklina EV, Callaghan WM. History of preterm birth and subsequent cardiovascular disease: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Apr; 210(4):285-97.
  147. Mancuso MS, Figueroa D, et al. Midtrimester bacterial vaginosis and cervical length in women at risk for preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:342.e1.

148. Guaschino S, De Seta F, Piccoli M, Maso G, Alberico S. Aetiology of preterm labour: bacterial vaginosis. *BJOG*. 2006 Dec; 113 Suppl 3:46-51.
149. Ward K, Argyle V, Meade M, Nelson L. The heritability of preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2005; 106:1235.
150. Hao K, Wang X, Niu T, et al. A candidate gene association study on preterm delivery: application of high-throughput genotyping technology and advanced statistical methods. *Hum Mol Genet* 2004; 13:683.
151. Bobetsis YA, Barros SP, Offenbacher S. Exploring the relationship between periodontal disease and pregnancy complications. *J Am Dent Assoc* 2006; 137 Suppl:7S-13S.
152. Pretorius C, Jagatt A, Lamont RF. The relationship between periodontal disease, bacterial vaginosis, and preterm birth. *J Perinat Med*. 2007;35(2):93-9
153. Li D, Liu L, Odouli R. Presence of depressive symptoms during early pregnancy and the risk of preterm delivery: a prospective cohort study. *Hum Reprod* 2009; 24:146.
154. Lipkind HS, Curry AE, Huynh M, et al. Birth outcomes among offspring of women exposed to the September 11, 2001, terrorist attacks. *Obstet Gynecol* 2010; 116:917.
155. Kelly R, Holzman C, Senagore P, et al. Placental vascular pathology findings and pathways to preterm delivery. *Am J Epidemiol* 2009; 170:148.
156. Lykke JA, Paidas MJ, Langhoff-Roos J. Recurring complications in second pregnancy. *Obstet Gynecol* 2009; 113:1217.
157. McLean M, Bisits A, Davies J, et al. Predicting risk of preterm delivery by second-trimester measurement of maternal plasma corticotropin-releasing hormone and alpha-fetoprotein concentrations. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:207.
158. Sheiner E, Mazor-Drey E, Levy A. Asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22:423.
159. Donders GG, Van Calsteren K, Bellen G, et al. Predictive value for preterm birth of abnormal vaginal flora, bacterial vaginosis and aerobic vaginitis during the first trimester of pregnancy. *BJOG* 2009; 116:1315.
160. Gravett MG, Novy MJ, Rosenfeld RG, et al. Diagnosis of intra-amniotic infection by proteomic profiling and identification of novel biomarkers. *JAMA* 2004; 292:462.
161. Wei SQ, Fraser W, Luo ZC. Inflammatory cytokines and spontaneous preterm birth in asymptomatic women: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2010; 116:393.
162. Buhimschi IA, Christner R, Buhimschi CS. Proteomic biomarker analysis of amniotic fluid for identification of intra-amniotic inflammation. *BJOG* 2005; 112:173.
163. Zeitlin J, Ancel PY, Saurel-Cubizolles MJ, Papiernik E. The relationship between intrauterine growth restriction and preterm delivery: an empirical approach using data from a European case-control study. *BJOG* 2000; 107:750.
164. Harger JH, Hsing AW, Tuomala RE, et al. Risk factors for preterm premature rupture of fetal membranes: a multicenter case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 163:130.
165. Salafia CM, López-Zeno JA, Sherer DM, et al. Histologic evidence of old intrauterine bleeding is more frequent in prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173:1065.
166. Romero R, Kusanovic JP, Chaiworapongsa T, Hassan SS. Placental bed disorders in preterm labor, preterm PROM, spontaneous abortion and abruptio placentae. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2011; 25:313.
167. Iams JD, Cebrik D, Lynch C, et al. The rate of cervical change and the phenotype of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 205:130.e1.

168. Gardosi J. New definition of small for gestational age based on fetal growth potential. *Horm Res* 2006; 65 Suppl 3:15.
169. Lapillonne A, Braillon P, Claris O, et al. Body composition in appropriate and in small for gestational age infants. *Acta Paediatr* 1997; 86:196.
170. Anderson MS, Hay WW. Intrauterine growth restriction and the small-for-gestational-age infant. In: *Neonatology Pathophysiology and Management of the Newborn*, 5th ed, Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG (Eds), Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia 1999. p.411.
171. de Onis M, Blössner M, Villar J. Levels and patterns of intrauterine growth retardation in developing countries. *Eur J Clin Nutr* 1998; 52 Suppl 1:S5.
172. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics* 2001; 107:E1.
173. Wollmann HA. Intrauterine growth restriction: definition and etiology. *Horm Res* 1998; 49 Suppl 2:1.
174. Liu J, Wang XF, Wang Y, et al. The incidence rate, high-risk factors, and short- and long-term adverse outcomes of fetal growth restriction: a report from Mainland China. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93:e210.
175. Zeitlin J, El Ayoubi M, Jarreau PH, et al. Impact of fetal growth restriction on mortality and morbidity in a very preterm birth cohort. *J Pediatr* 2010; 157:733.
176. Malin GL, Morris RK, Riley R, et al. When is birthweight at term abnormally low? A systematic review and meta-analysis of the association and predictive ability of current birthweight standards for neonatal outcomes. *BJOG* 2014; 121:515.
177. Griffin IJ, Lee HC, Profit J, Tancedi DJ. The smallest of the small: short-term outcomes of profoundly growth restricted and profoundly low birth weight preterm infants. *J Perinatol* 2015; 35:503.
178. Baer RJ, Rogers EE, Partridge JC, et al. Population-based risks of mortality and preterm morbidity by gestational age and birth weight. *J Perinatol* 2016; 36:1008.
179. Paz I, Seidman DS, Danon YL, et al. Are children born small for gestational age at increased risk of short stature? *Am J Dis Child* 1993; 147:337.
180. Levine TA, Grunau RE, McAuliffe FM, et al. Early childhood neurodevelopment after intrauterine growth restriction: a systematic review. *Pediatrics* 2015; 135:126.
181. Guellec I, Lapillonne A, Renolleau S, et al. Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction. *Pediatrics* 2011; 127:e883.
182. Løhaugen GC, Ostgard HF et al. Small for gestational age and intrauterine growth restriction decreases cognitive function in young adults. *J Pediatr* 2013; 163:447.
183. Barker DJ. Early growth and cardiovascular disease. *Arch Dis Child* 1999; 80:305.
184. Barker DJ. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995; 311:171.
185. Kaijser M, Bonamy AK, Akre O, et al. Perinatal risk factors for ischemic heart disease: disentangling the roles of birth weight and preterm birth. *Circulation* 2008; 117:405.
186. Vikse BE, Irgens LM, Leivestad T, et al. Low birth weight increases risk for end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19:151.
187. White SL, Perkovic V, Cass A, et al. Is low birth weight an antecedent of CKD in later life? A systematic review of observational studies. *Am J Kidney Dis* 2009; 54:248.



188. Davies AA, Smith GD, May MT. Association between birth weight and blood pressure is robust, amplifies with age, and may be underestimated. *Hypertension* 2006; 48:431.
189. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, et al. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia* 1993; 36:62.
190. Gennser G, Rymark P, Isberg PE. Low birth weight and risk of high blood pressure in adulthood. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988; 296:1498.
191. IJzerman RG, Stehouwer CD et al. Low birth weight is associated with increased sympathetic activity: dependence on genetic factors. *Circulation* 2003; 108:566.
192. Hoy WE, Hughson MD, Bertram JF, et al. Nephron number, hypertension, renal disease, and renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:2557.
193. Eriksson J, Forsén T, Tuomilehto J, et al. Fetal and childhood growth and hypertension in adult life. *Hypertension* 2000; 36:790.
194. Schmidt IM, Chellakooty M, Boisen KA, et al. Impaired kidney growth in low-birth-weight children: distinct effects of maturity and weight for gestational age. *Kidney Int* 2005; 68:731.
195. Grivell RM, Wong L, Bhatia V. Regimens of fetal surveillance for impaired fetal growth. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; CD007113.
196. Campbell S, Wilkin D. Ultrasonic measurement of fetal abdomen circumference in the estimation of fetal weight. *Br J Obstet Gynaecol* 1975; 82:689.
197. Hadlock FP. Evaluation of fetal weight estimation procedures. In: *Quantitative Obstetrical Ultrasonography*, Deter RL (Ed), Wiley Medical, New York 1986
198. Chambers SE, Hoskins PR, Haddad NG, et al. A comparison of fetal abdominal circumference measurements and Doppler ultrasound in the prediction of small-for-dates babies and fetal compromise. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:803.
199. Voskamp BJ, Kazemier BM, Ravelli AC, et al. Recurrence of small-for-gestational-age pregnancy: analysis of first and subsequent singleton pregnancies in The Netherlands. *Am J Obstet Gynecol* 2013; 208:374.e1.
200. Surkan PJ, Stephansson O, Dickman PW. Previous preterm and small-for-gestational-age births and the subsequent risk of stillbirth. *N Engl J Med* 2004; 350:777.
201. Gordon A, Raynes-Greenow C, McGeechan K, et al. Stillbirth risk in a second pregnancy. *Obstet Gynecol* 2012; 119:509.
202. Gibbs RS. The relationship between infections and adverse pregnancy outcomes: an overview. *Ann Periodontol.* 2001 Dec; 6(1):153-63.
203. Han YW. Can oral bacteria cause pregnancy complications? *Womens Health (Lond Engl)* 2011; 7:401.
204. Goepfert AR, Jeffcoat MK, Andrews WW, et al. Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2004; 104:77
205. Boggess KA, Madianos PN, Preisser JS, Moise KJ, Jr., Offenbacher S. 2005. Chronic maternal and fetal *Porphyromonas gingivalis* exposure during pregnancy in rabbits. *Am J Obstet Gynecol* 192:554-557
206. Boggess KA, Moss K, Madianos P, et al. Fetal immune response to oral pathogens and risk of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1121
207. Collins JG<sup>1</sup>, Windley HW 3rd, Arnold RR, Offenbacher S. Effects of a *Porphyromonas gingivalis* infection on inflammatory mediator response and pregnancy outcome in hamsters. *Infect Immun.* 1994 Oct; 62(10):4356-61.

208. Han YW, Fardini Y, Chen C. Term stillbirth caused by oral *Fusobacterium nucleatum*. *Obstet. Gynecol.* 2010;115, 442-445
209. Han YW, Ikegami A, Bissada NF, Herbst M, Redline RW, Ashmead GG. Transmission of an uncultivated *Bergeyella* strain from the oral cavity to amniotic fluid in a case of preterm birth. *J. Clin. Microbiol.* 2006; 44(4), 1475–1483.
210. Sert T, Kirzioglu FY, Fentoglu O, Aylak F, Mungan T. 2011. Serum Placental Growth Factor (PIGF), Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Soluble VEGF Receptor -1 and -2 Levels In Periodontal Disease and Adverse Pregnancy Outcomes. *J Periodontol.* 2006; 30(1), 175–183
211. Pitiphat W, Joshipura KJ, Rich-Edwards JW, Williams PL, Douglass CW. Periodontitis and plasma C-reactive protein during pregnancy. *J Periodontol* 2006; 77:821-825.
212. Ide M, Papananou, Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcome- systematic review. *J Periodontal.* 2013; 84(4):S181-84
213. Lyon D, Cheng CY, Howland L, Rattican D, Jallo N, Pickler R, et al. Integrated review of cytokines in maternal, cord, and newborn blood: part I – associations with preterm birth. *Biol Res Nurs* 2010; 11(4):371–6. doi:10.1177/1099800409344620
214. Moura E, Mattar R, de Souza E, Torloni MR, Goncalves-Primo A, Daher S. Inflammatory cytokine gene polymorphisms and spontaneous preterm birth. *J Reprod Immunol* 2009; 80(1–2):115–21. doi:10.1016/j.jri.2008.11.007
215. Derraik JG, Lundgren M, Cutfield WS, Ahlsson F. Maternal Height and Preterm Birth: A Study on 192,432 Swedish Women *PLoS One.* 2016;11(4):e0154304. Epub 2016.04 21
216. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, Edstedt Bonamy AK, Persson M, Wikström AK. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA.* 2013 Jun; 309 (22):2362-70.
217. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, et al. Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2017; 317:2207.
218. Saccone G, Perriera L, Berghella V Prior uterine evacuation of pregnancy as independent risk factor for preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2016; 214(5):572.
219. Vedmedovska N, Rezeberga D. Is abnormal vaginal microflora a risk factor for intrauterine fetal growth restriction? *Asian Pacific J Reprod* 2015; 4(4): 313-316
220. Ernst GDS, de Jonge LL, Hofman A, et al. C-reactive protein levels in early pregnancy, fetal growth patterns, and the risk for neonatal complications: the Generation R Study. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:132.e1-8
221. Sawyer C, Angelis D, Bennett R. *Eikenella corrodens* Sepsis with Cerebrospinal Fluid Pleocytosis in a Very Low Birth Weight Neonate. *Case Reports in Pediatrics.* 2015; 2015:686812. doi:10.1155/2015/686812.
222. Bosnjak, A., Relja, T., Vucicevic-Boras, V. Plasaj, H. & Placak, D. Pre-term delivery and periodontal disease: a case-control study from Croatia. *Journal of Clinical Periodontology* 2006; 33, 710–716.
223. Charlene W.J. Africa. Oral colonization of Gram-negative anaerobes as a risk factor for preterm delivery, *Virulence,* 2011; 2:6, 498-508, DOI: 10.4161/viru.2.6.17719
224. Moore, S., Randhawa, M. & Ide, M. A case-control study to investigate an association between adverse pregnancy outcome and periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* 2005; 32, 1–5.

225. Noack, B., Klingenberg, J., Weigelt, J. Periodontal status and preterm low birth weight: a case control study. *Journal of Periodontal Research* 2005; 40, 339–345.
226. Reza KM, Hamissi JH, Naeini SR, Karimi M. The relationship between maternal periodontal status of and preterm and low birth weight infants in Iran: a case control study. *Glob J Health Sci* 2015 8(5):184–8. doi:10.5539/gjhs.v8n5p184
227. Sirinivas SK, Sammel MD, Stamilio DM, Clothier B, Jeffcoat M, Parry S, et al. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: is there as association? *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:497-8
228. Bassani, D. G., Olinto, M. T. & Kreiger, N. Periodontal disease and perinatal outcomes: a case-control study. *Journal of Clinical Periodontology* 2007; 34, 31–39
229. Wang YL, Liou JD, Pan WL. Association between maternal periodontal disease and preterm delivery and low birth weight. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2013; 52(1):71–6. doi:10.1016/j.tjog.2013.01.011
230. Abati S, Villa A, Cetin I, Dessole S, Luglie PF, Strohmenger L, et al. Lack of association between maternal periodontal status and adverse pregnancy outcomes: a multicentric epidemiologic study. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2013; 26(4):369–72.
231. Piscocoya MD, Ximenes RA, Silva GM, Jamelli SR, Coutinho SB. Maternal periodontitis as a risk factor for prematurity. *Pediatr Int* 2012; 54(1):68–75.
232. Kumar A, Basra M, Begum N, Rani V, Prasad S, Lamba AK, et al. Association of maternal periodontal health with adverse pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol Res* 2013; 39(1):40–5.
233. Riche EL, Boggess KA, Lieff S, Murtha AP, Auten RL, Beck JD, et al. Periodontal disease increases the risk of preterm delivery among preeclamptic women. *Ann Periodontol* 2002; 7(1):95–101. doi:10.1902/annals.2002.7.1.95
234. Martinez-Martinez RE, Moreno-Castillo DF, Loyola-Rodriguez JP, Sanchez-Medrano AG, Miguel-Hernandez JH, Olvera-Delgado JH, et al. Association between periodontitis, periodontopathogens and preterm birth: is it real? *Arch Gynecol Obstet* (2016) 294(1):47–54. doi:10.1007/s00404-015-3945-1
235. Sharma R, Maimanuku LR, Morse Z, Pack AR. Preterm low birth weights associated with periodontal disease in the Fiji Islands. *Int Dent J* 2007; 57(4):257–60.
236. Manau C, Echeverria A, Agueda A, Guerrero A, Echeverria JJ. Periodontal disease definition may determine the association between periodontitis and pregnancy outcomes. *J Clin Periodontol* 2008; 35(5):385–97. doi:10.1111/j.1600-051X.2008.01222.x
237. Nabet C, Lelong N, Colombier ML, Sixou M, Musset AM, Goffinet F, et al. Maternal periodontitis and the causes of preterm birth: the case-control Epipap study. *J Clin Periodontol* 2010; 37(1):37–45. doi:10.1111/j.1600-051X.2009.01503.x
238. Siqueira, F. M., Cota, L. O., Costa, J. E., Haddad, J. P., Lana, A. M. & Costa, F. O. Intrauterine growth restriction, low birth weight, and preterm birth: adverse pregnancy outcomes and their association with maternal periodontitis. *Journal of Periodontology* 2007; 78, 2266–2276
239. Corbella S, Taschieri S, Del FM, Francetti L, Weinstein R, Ferrazzi E. Adverse pregnancy outcomes and periodontitis: a systematic review and meta-analysis exploring potential association. *Quintessence Int* 2016; 47(3):193–204. doi:10.3290/j.qi.a34980
240. Santa CI, Herrera D, Martin C, Herrero A, Sanz M. Association between periodontal status and pre-term and/or low-birth weight in Spain: clinical and microbiological parameters. *J Periodontal Res* 2013; 48(4):443–51. doi:10.1111/jre.12024

241. Chen ZB, He L, Kang J, Huang Z, Sha YQ, Zhu WF, et al. Relationship between the preterm low birth weight infant and the periodontal pathogen bacteria in maternal saliva. *Beijing Da Xue Xue Bao* 2012; 44(1):29–33.
242. Blanc V, O’Valle F, Pozo E, Puertas A, Leon R, Mesa F. Oral bacteria in placental tissues: increased molecular detection in pregnant periodontitis patients. *Oral Dis* 2015; 21(7):905–12. doi:10.1111/odi.12364
243. Hasegawa-Nakamura K, Tateishi F, Nakamura T, Nakajima Y, Kawamata K, Douchi T, et al. The possible mechanism of preterm birth associated with periodontopathic *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontal Res* 2011; 46(4):497–504
244. Vanterpool SF, Been JV, Houben ML, Nikkels PG, De Krijger RR, Zimmermann LJ, et al. *Porphyromonas gingivalis* within placental villous mesenchyme and umbilical cord stroma is associated with adverse pregnancy outcome. *PLoS One* 2016; 11(1):e146157.
245. Ao M, Miyauchi M, Furusho H, Inubushi T, Kitagawa M, Nagasaki A, et al. Dental infection of *Porphyromonas gingivalis* induces preterm birth in mice. *PLoS One* 2015; 10(8):e137249. doi:10.1371/journal.pone.0137249
246. Ebersole JL, Holt SC, Cappelli D. Periodontitis in pregnant baboons: systemic inflammation and adaptive immune responses and pregnancy outcomes in a baboon model. *J Periodontal Res* 2014; 49(2):226–36. doi:10.1111/jre.12099
247. Fogacci MF, Barbirato DS, Amaral CS, Da SP, Coelho MO, Bertozzi G, et al. No association between periodontitis, preterm birth, or intrauterine growth restriction: experimental study in Wistar rats. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214(6):741–9.
248. Lin D, Moss K, Beck J, Hefti A, Offenbacher S. Persistently high levels of periodontal pathogens associated with preterm pregnancy outcome. *J Periodontol* 2007; 78:833–41;
249. Gonzales-Marin C, Spratt DA, Allaker RP. Maternal oral origin of *Fusobacterium nucleatum* in adverse pregnancy outcomes as determined using the 16S-23S rRNA gene intergenic transcribed spacer region. *J Med Microbiol* 2013; 62(Pt 1):133–44.
250. Mai He, Alison R. Migliori, Patricia Lauro, C. James Sung, and Halit Pinar, “Perinatal Mortality Associated with Positive Postmortem Cultures for Common Oral Flora,” *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, vol. 2017, Article ID 9027918, 9 pages, 2017. doi:10.1155/2017/9027918
251. Sharma A Virulence mechanisms of *Tannerella forsythia*. *Periodontol* 2000, 2010; 54: 106–116.
252. Dörtbudak O, Eberhardt R, Ulm M, Persson GR. Periodontitis, a marker of risk in pregnancy for preterm birth. *J Clin Periodontol* 2005; 32:45–52;
253. Hasegawa K, Furuichi Y, Shimotsu A, Nakamura M, Yoshi-naga M, Kamitomo M, et al. Associations between systemic status, periodontal status, serum cytokine levels, and delivery outcomes in pregnant women with a diagnosis of threatened premature labor. *J Periodontol* 2003; 74: 1764
254. Perunovic N, Rakic MM, Nikolic LI, Jankovic SM, Aleksic ZM, Plecas DV, et al. The association between periodontal inflammation and labor triggers (elevated cytokine levels) in preterm birth: a cross-sectional study. *J Periodontol* 2016; 87(3):248–56.
255. Soucy-Giguere L, Tetu A, Gauthier S, Morand M, Chandad F, Giguere Y, et al. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a prospective study in a low-risk population. *J Obstet Gynaecol Can* 2016; 38(4):346–50. doi:10.1016/j.jogc.2016.02.012

256. Stadelmann P, Alessandri R, Eick S, Salvi GE, Surbek D, Sculean A. The potential association between gingival crevicular fluid inflammatory mediators and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *Clin Oral Investig* 2013; 17(6):1453–63.
257. Skuldbøl T, Johansen KH, Dahlén G, Stoltze K, Holmstrup P. Is preterm labour associated with periodontitis in a Danish maternity ward? *J Clin Periodontol* 2006; 33:177–83; PMID:16489943
258. Konopka T, Paradowska-Stolarz A. Periodontitis and risk of preterm birth and low birthweight – a meta-analysis. *Ginekol Pol* 2012; 83(6):446–53.
259. Patil VA, Desai MH. Effect of periodontal therapy on serum C-reactive protein levels in patients with gingivitis and chronic periodontitis: a clinicobiochemical study. *J Contemp Dent Pract* 2013; 14(2):233–7. doi:10.5005/jp-journals-10024-1305
260. Mesa F, Pozo E, O’Valle F, Puertas A, Magan-Fernandez A, Rosel E, et al. Relationship between periodontal parameters and plasma cytokine profiles in pregnant woman with preterm birth or low birth weight. *Clin Oral Investig* 2016; 20(4):669–74.
261. Cetin I, Pileri P, Villa A, Calabrese S, Abati S. Pathogenic mechanisms linking periodontal diseases with adverse pregnancy outcomes. *Reprod Sci* 2012; 19(6):633–41.
262. Contreras A, Herrera JA, Soto JE, Arce RM, Jaramillo A, Botero JE. Periodontitis is associated with preeclampsia in pregnant women. *J Periodontol*. 2006;77:182–8
263. Davenport ES, Williams CE, Sterne JA, Murad S, Sivapathasundram V, Curtis MA. Maternal Periodontal Disease and Preterm Low Birth weight: Case-Control Study. *J Dent Res*. 2002; 81:313–8.
264. Resende M, Pinto E, Pinto M, Montenegro N. Periodontal disease, tobacco and preterm delivery. *Acta Med Port* 2011; 24(Suppl 2):419–30.
265. Yalcin F, Eskinazi E, Soydinc M, Issever H, Isik G, et al. The effect of Sociocultural Status on Periodontal Conditions in Pregnancy. *J Periodontol*. 2002; 73:178–82.
266. Radnai M, Gorzo I, Urban E, Eller J, Novak T, Pal A. Possible association between mother's periodontal status and preterm delivery. *J Clin Periodontol*. 2006; 33:791–6.
267. Iwanaga, R., Sugita, N., Hirano, E., Sasahara, J., Kikuchi, A., Tanaka, K. and Yoshie, H. *FcyRIIB* polymorphisms, periodontitis and preterm birth in Japanese pregnant women. *Journal of Periodontal Research*, 2011; 46: 292–302.
268. Wang Y, Sugita N, Wang I, Meng P, Gao L, Lin J, Yoshie H, Bi I. Relationship between *FcyRIIB* gene polymorphisms, periodontitis and adverse pregnancy outcomes in pregnant women. *Int J Clin Exp Pathol* 2017; 10(4):4739-4747
269. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med* 2000; 342:1500-7;
270. Persson R, Hitti J, Verhelst R, Vaneechoutte M, Persson R, Hirschi R, et al. The vaginal microflora in relation to gingivitis. *BMC Infect Dis* 2009; 9:6;