

**UNIVERSITATEA DE MEDICINĂ ȘI FARMACIE DIN  
CRAIOVA**

**ȘCOALA DOCTORALĂ**

**TEZĂ DE DOCTORAT**

**IMPLICAREA MEDIATORILOR INFLAMATORI DIN  
PATOLOGIA PARODONTALĂ ÎN SARCINA CU RISC DE  
NAȘTERE PREMATURĂ**

**~ REZUMAT ~**

**Conducător științific:**

**Prof. Univ. Dr. NOVAC Liliana**

**Doctorand:**

**MAGLAVICEANU Camelia**

**CRAIOVA 2015**

## CUPRINS

INTRODUCERE	3
MATERIAL ȘI METODĂ	5
REZULTATE	6
Analiza biostatistică a loturilor de studiu	6
Analiza unor markeri ai inflamației sistemice în boala parodontală asociată sarcinii	7
CONCLUZII	10
BIBLIOGRAFIE	11

## INTRODUCERE

Parodontita este o boală inflamatorie cronică cauzată de o infecție a țesuturilor de susținere din jurul dinților. Termenul mai larg ”boală parodontală” include și alte condiții, cum ar fi prezența gingivitei, o stare reversibilă, care este diagnosticată de prezența și de gradul inflamației gingivale, măsurată frecvent prin sângerare la sondare.

Teoria clasică a ”infecției focale” speculează că focarele de infecție orală ar putea fi un factor care contribuie la declanșarea răspunsului inflamator sistemic. Investigatorii au emis ipoteza că translocația bacteriilor hematogene parodontale și a produselor lor sau a mediatorilor pro-inflamatorii de la site-urile infecției parodontale în membranele fetale, în placentă și în cavitatea amniotică ar induce procese patologice care ar putea determina complicații.

O serie de studii, din domeniul medicinei parodontale, s-au concentrat pe găsirea unor legături între boala parodontală, și reacțiile adverse în cazul sarcinilor, cum ar fi preeclampsia, greutatea scăzută la naștere [1] sau nașterea prematură.

Mediul bacterian din cavitatea bucală a evoluat timp de sute de mii de ani printr-o coabitare, într-o simbioză bacterie-ființă umană, cu beneficii de ambele părți. S-a dovedit că mediul bacterian oral la nou-născuți poate alimenta și mediul bacterian intestinal, asemănător cu cavitatea bucală, rezultatul fiind formarea unor bacterii specifice intestinului, în doar 2 săptămâni [2].

Multe studii au raportat o asociere între boala parodontală maternă și riscul asupra evoluției sarcinii [3]. Descoperirile recente în metodele de identificare bacteriene, au arătat că nișele orale sunt locuite de mai mult de 6 miliarde de bacterii care reprezintă aproximativ 700 de specii.

Riscul femeii de a face o boală parodontală în timpul sarcinii, sub influența hormonilor materni este crescut. Studiile indică faptul că infecția parodontală poate duce la expunerea placentară și fetală, atunci când este cuplat cu un răspuns inflamator fetal și poate determina naștere prematură [4]. A fost raportat faptul că în rândul femeilor gravide, parodontita și / sau gingivita sunt condiții clinice concomitente. Prin urmare, exacerbarea și remiterea bolii parodontale în timpul sarcinii determină rezultate imprevizibile asupra sarcinii [5].

Încă din 1996 cercetătorii au raportat existența unei relații între boala parodontală maternă și nașterea unui copil prematur. Boala parodontală este o infecție cu bacterii anaerobe

Gram-negative a cavității bucale care afectează până la 90% din populație [6] și a fost demonstrat a fi mai mare la femeile gravide.

Componentele plăcii microbiene au capacitatea de a induce infiltratul inițial de celule inflamatorii incluzând limfocite, macrofage și PMN. Componentele microbiene, în special lipopolizaharide (LPS), au capacitatea de a activa macrofagele să sintetizeze și să secrete o gamă largă de molecule, inclusiv citokine ca IL-1 și TNF-alfa, prostaglandine, în special PGE2 și agenți patogeni enzimatici subgingivali. Patogenii periodontali subgingivali afectează răspunsul imun local și sistemic. Răspunsul inflamator local la aceste bacterii gram-negative și la produsele bacteriene este caracterizat de infiltrarea țesuturilor parodontale cu celule inflamatorii, inclusiv leucocite polimorfonucleare, macrofage, limfocite și celule plasmatică [7].

S-au realizat numeroase studii pe întreg mapamondul pentru a identifica asocierea dintre boala parodontală și reacțiile adverse din perioada sarcinii la femei. Un studiu de grup realizat de către Mobeen [8] a stabilit că femeile însărcinate au un nivel înalt de boli dentare, atât moderate, cât și grave. De asemenea, morbiditatea fătului, morbiditatea perinatală și cea neonatală, cresc odată cu gravitatea bolii parodontale. Un studiu realizat de Saddki [9] a descoperit că riscul relativ la nașterile înainte de termen era de 4.2 ori mai mare la femeile cu parodontită în comparație cu cele care nu sufereau de parodontită (95% CI: 2.01-9.04).

A fost observat faptul că, în cel de-al doilea trimestru de sarcină, proporția de bacterii anaerobe gram-negative în placa dentară, crește puternic în raport cu bacteriile aerobe. La fel, nivelul de ser anti *P. gingivalis*, în cel de-al doilea trimestru de sarcină, este asociat cu nașterile premature și cu greutatea scăzută a fătului [10].

Rolul reacției inflamatoare a gazdei este un factor critic de sensibilitate exagerată și gravitate. Studiile arată că nivelul de proteină C reactivă este dependent de gravitatea infecției cronice parodontale și este mult mai mare la femeile cu preeclampsie [11].

Este necesară sensibilizarea profesioniștilor din domeniu (mai ales a obstetricienilor, deoarece, de multe ori, sunt singurii profesioniști care intră în contact cu pacientul) pentru a sfătui femeile însărcinate să meargă la stomatolog pentru evaluare, orientare și chiar tratament, în cazul în care acesta este necesar.

# **IMPLICAREA MEDIATORILOR INFLAMATORI DIN PATOLOGIA PARODONTALĂ ÎN SARCINA CU RISC DE NAȘTERE PREMATURĂ**

## **Material și metodă**

Studiul prospectiv efectuat a cuprins două loturi de paciente selectate din cazuistica Clinicii de Obstetrică Ginecologie a Spitalului Clinic Municipal Filantropia Craiova, cazuri studiate în perioada 2011 –2014. Pe parcursul acestei perioade menționate, pacientele au fost introduse în studiu, prin completarea fișei inițiale de evaluare și semnarea unui consimțământ informat, fiind supuse unui protocol de investigare stabilind setul de parametri cuantificabili, specifici, de urmărire a cazurilor. Au fost selecționate un număr total de 109 paciente gravide în trimestrul III de sarcină, care au fost repartizate în trei loturi, după cum urmează :

1. un lot de 56 paciente gravide cu gingivită
2. un lot de 26 paciente gravide cu parodontită dintre care:
  - 16 cazuri cu parodontite marginale cronice ușoare=PMC ușoară
  - 8 cazuri cu parodontite marginale cronice medii=PMC mediu
  - 2 cazuri cu parodontite marginale cronice severe=PMC severă
3. un lot de 27 paciente gravide sănătoase ca lot martor

Pentru fiecare pacientă care a acceptat să participe la studiu am întocmit o fișă personală de control parodontologic a gravidei.

La inițierea studiului am apreciat că nu există riscuri previzibile pentru paciente, iar beneficiile sunt evidente. Aprecierea statusului parodontal s-a efectuat printr-un examen clinic general, un examen clinic local, dar și cu ajutorul investigațiilor paraclinice ce pot explica afecțiunile parodontale și pot elucida factorii implicați în apariția manifestărilor clinice de boală parodontală, factori raportați la condițiile locale ale pacientelor participante la studiu.

Pentru prelucrarea datelor s-au folosit programul Microsoft Excel (Microsoft Corp., Redmond, WA, USA), împreună cu suita XLSTAT pentru MS Excel (Addinsoft SARL, Paris, Franța) și programul IBM SPSS Statistics 20.0 (IBM Corporation, Armonk, NY, USA).

## **Rezultate**

### *Analiza biostatistică a loturilor de studiu*

Aspectele demografice și stilul de viață au o mare importanță în asocierea patologiei dentare cu complicațiile apărute în sarcină. Corelarea vârstei materne cu boala parodontală arată că vârsta este direct implicată și corelată cu patologia dentară, cu cât se înainteză în vârstă, crește și riscul de a dezvolta boala parodontală, deoarece schimbările hormonale din timpul sarcinii pot agrava o gingivită existentă ( $p=0,040$ , deci  $p<0,05$ ).

Persoanele cu un nivel de educație superior sunt de obicei angajate, au un venit constant și tind să folosească serviciile de sănătate orală mai des. În schimb, persoanele cu venituri mici au bariere financiare în a accesa îngrijirea sănătății orale, sunt mai puțin conștiente de nevoia de îngrijire dentară, au mai multe șanse de a fi fumători și au un stil de viață sărac. Deși se observă unele variații în ceea ce privește nivelul de educație al pacienților din cele patru subloturi, per ansamblu nu putem afirma că aceste diferențe sunt semnificative din punct de vedere statistic, deoarece rezultatul testului Chi pătrat este  $p=0,441$   $p> 0.05$ .

Femeile gravide au un risc mai mare de carii din mai multe motive, inclusiv aciditate crescută în cavitatea bucală, la care se adaugă tendința către alimentele dulci și scăderea atenției prenatale față de întreținerea sănătății orale. De asemenea, placa dentară sau tartrul, conține multe tipuri diferite de bacterii și unele tipuri de bacterii sunt asociate cu dezvoltarea bolilor gingivale. Analiza statistică ne-a arătat că prezența cariilor și a tartrului la gravide este înalt semnificativă statistic,  $p<0.001$ , astfel că putem spune că prezența cariilor și a tartrului poate fi un factor de risc în instalarea bolii parodontale.

Fumatul și consumul de alcool este unicul factor de risc major pentru boala parodontală, care poate fi prevenit. Deși în literatura de specialitate, fumatul este prezentat ca un factor de risc major pentru boala parodontală, în studiul nostru nu am găsit o reprezentativitate statistică a acestui parametru ( $p>0.05$ ). Aceasta deoarece se știe că riscul de boli parodontale crește cu numărul de țigări fumate pe zi, în cazul nostru, gravidele au afirmat că nu fumau decât 1-3 țigări/zi. În schimb, am constatat că între cele patru grupuri există diferențe înalt semnificative în ceea ce privește consumul de alcool,  $p <0,001$ , pacientele din grupul cu PMC medie și severă afirmând în proporție net superioară față de cele cu gingivită, dar și față de cele din grupul martor și cel cu PMC ușoară, faptul că sunt consumatoare de alcool, chiar dacă în cantitate redusă sau moderată.

Pentru a vedea dacă igiena orală la pacientele luate în studiu, a avut o influență asupra declanșării bolii parodontale, am investigat acest parametru și am constatat că igiena orală este un parametru care variază în mod semnificativ între cele patru loturi, rezultatul testului Chi pătrat fiind înalt semnificativ statistic ( $p < 0,001$ ). Se observă că diferența cea mai mare o regăsim între lotul martor și toate celelalte loturi, dar și că, odată cu gravitatea afecțiunii parodontale, crește procentajul persoanelor cu o igienă deficitară.

Pentru o standardizare a evaluării condițiilor clinice și pentru a se putea contoriza rezultatele obținute la studiul unor populații diferite am folosit atât indicii parodontali ce evaluează gingivita, parodontita, cât și indicii ce evaluează ambele afecțiuni.

Pentru Indicele gingival, Indicele de placă, Indicele de sângerare gingivală, Indicele parodontal Rusell, am obținut diferențe înalt semnificative statistic între cele patru loturi, cu valori  $p$  ANOVA  $< 0,001$ , diferențe existând între oricare dintre subploturi la efectuarea ulterioară a testului post-hoc Fisher LSD. De asemenea, pentru toate cele trei compartimente, gingival, placă și tartru, din cadrul Indicelui de afectare parodontală Ramfjord, am obținut diferențe înalt semnificative statistic între cele patru loturi, cu valori  $p$  ANOVA  $p < 0,001$ .

#### *Analiza unor markeri ai inflamației sistemice în boala parodontală asociată sarcinii*

Din cauza asociațiilor dintre infecție, inflamație și nașterea prematură, preeclampsia și restricția de creștere intrauterină, cercetătorii au încercat să identifice biomarkerii inflamatori care pot avea un caracter predictiv asupra acestor complicații.

Documente justificative arată asocierea dintre parodontită și Proteina C reactivă (CRP), se bazează doar pe studii la bărbați și femei care nu sunt gravide. Nu există studii de parodontită și CRP la femeile gravide. Aceasta este o zonă importantă pentru studiu, deoarece inflamația sistemică joacă un rol important în patogenia nașterii premature, inclusiv a preeclampsiei, restricției de creștere intrauterină.

Analizând repartiția nașterii premature în funcție de forma bolii parodontale, am constatat o creștere a incidenței nașterii premature la cazurile cu PMC ușoară, medie și severă, față de celelalte categorii, rezultatul testului Chi pătrat,  $p = 0,00032$ ,  $p < 0,001$  fiind înalt semnificativ statistic.

Analiza statistică a repartiției intrauterine growth restriction (IUGR) ne-a arătat că gravidele din lotul cu PMC medie și severă au prezentat un procentaj semnificativ mai mare de

IUGR decât celelalte categorii, rezultatul testului Chi pătrat fiind  $p=0,00035$ ,  $p<0,001$ , înalt semnificativ statistic.

Analiza statistică a gravidelor care au dezvoltat preeclampsie, ne arată că pacientele cu PMC medie și severă tind să aibă semnificativ mai multe cazuri de preeclampsie decât celelalte categorii, rezultatul testului Chi pătrat,  $p=0,00061$ ,  $p<0,001$ , fiind înalt semnificativ statistic.

Am ales ca și cut-off pentru proteina C reactivă, valoarea de 2.5 mg/dl, valoare dată de analiza statistică efectuată. Efectuând testul ANOVA pentru a compara valorile CRP, am constatat, diferențe înalt semnificative statistic între loturi,  $p<0.001$ . Continuând analiza cu testul post-hoc Fisher LSD am constatat că loturile cu gingivită și PMC ușoară au avut valori semnificativ mai mari decât lotul martor, dar și că au valori semnificativ mai mici decât lotul cu PMC medie și severă. Analiza statistică a CRP plasmatic la gravidele care au născut prematur, ne-a arătat că nu există o legătură utilă între valoarea crescută a CRP și posibilitatea unei nașteri premature, chiar dacă am găsit valori  $> 2.5$  mg/dl la majoritatea cazurilor care au născut prematur. Acuratețea scăzută a acestui test, 46.79% ca și specificitatea, 26.03%, fac ca acest test singur să nu aibă precizie în determinarea probabilității unei nașteri premature. Doar valoarea predictiv negativă poate avea utilitate practică, deoarece ne arată că la valori sub 2.5 mg/dl, doar 17.39 % dintre gravide vor naște prematur. A fost analizată și implicarea CRP în preeclampsie, dar rezultatul testului Chi pătrat a depășit valoarea prag de semnificație ( $p>0,05$ ), deci nu există o legătură utilă între valoarea crescută a CRP și posibilitatea de apariție a preeclampsiei. Folosirea unei valori a  $CRP>2.5$  ca și test de identificare a preeclampsiei nu este recomandată ca test unic, deoarece prezintă o specificitate și o acuratețe mici, 24.72% respectiv 37.61%, însă sensibilitatea de 95% ne face să considerăm că ar putea fi util în conjuncție cu un alt test cu o specificitate peste pragul de 75%. Valoarea predictiv negativă de 95,65% arată că, în cazul unei valori  $CRP < 2,5$  putem aproape exclude apariția preeclampsiei. Implicarea CRP în cazul restricției de creștere intrauterină a fost analizată statistic și s-a constatat că rezultatul testului Chi pătrat a fost semnificativ statistic,  $p<0,05$ , deci există posibilitatea ca identificarea unei valori crescute a PCR să fie utilă în detectarea IUGR. Folosirea unei valori a  $CRP>2.5$  ca și test de identificare a RCIU nu este recomandată ca test unic, deoarece prezintă o specificitate și o acuratețe mici, 25.00% respectiv 36.70%, însă sensibilitatea de 100% ne face să considerăm că ar putea fi util în conjuncție cu un alt test cu o specificitate peste pragul de 75%. Ca utilitate practică, valoarea



predictiv negativă de 100% arată că, în cazul unei valori CRP sub 2,5, putem exclude apariția IUGR.

Se pare că persoanele cu boală parodontală sunt mai susceptibile de a avea o formă rară a genei responsabile de exprimare a fibrinogenului decât persoanele fără boli parodontale.

Valorile fibrinogenului, stabilind statistic un cut-off de 5.4 g/l, au fost diferite în mod înalt semnificativ statistic între cele 4 loturi,  $p$  ANOVA<0.001.

Analiza statistică a valorilor fibrinogenului plasmatic la gravidele care au născut prematur, ne-a arătat un rezultat al testului Chi pătrat semnificativ statistic,  $p<0,05$ , deci există posibilitatea ca identificarea unei valori crescute a fibrinogenului să fie utilă în detectarea unei nașteri premature. Însă valoarea fibrinogenului  $> 5,4$  nu pare să aibă utilitate practică în nașterea prematură, având o acuratețe scăzută, 55.05%, o specificitate și o sensibilitate mică, 43.84% respectiv 77.78%. Valoarea predictiv pozitivă și negativă nu au o valoare statistică utilă. În cazul gravidelor care au dezvoltat ulterior PE, rezultatul testului Chi pătrat a depășit valoarea prag de semnificație,  $p>0,05$ , deci nu există o legătură utilă între o valoare crescută a fibrinogenului și apariția preeclampsiei în timpul sarcinii. Nici în cadrul PE, valoarea fibrinogenului  $> 5,4$  nu pare să aibă utilitate practică în detectarea preeclampsiei, datorită valorilor ne semnificative statistic ale parametrilor statistici utilizați. În cazul IUGR, rezultatul testului Chi pătrat a fost semnificativ statistic  $p<0,05$ , deci există posibilitatea ca identificarea unei valori crescute a fibrinogenului să fie utilă în detectarea RCIU. Analiza statistică a loturilor, ne arată că doar valoarea predictiv negativă de 95.00%, are aplicabilitate practică, 95% dintre pacientele cu fibrinogen $<5,4$  putând avea sarcini fără RCIU.

## CONCLUZII

- Vârsta maternă a fost direct implicată și corelată cu patologia dentară, analiza statistică constatând că există o semnificație statistică semnificativă în cazul acestui parametru,  $p=0,040$ , deci  $p<0,05$ .
- Prezența cariilor și a tartrului, poate fi un factor de risc în instalarea bolii parodontale,  $p$  Chi pătrat= $0,000586$ ,  $p<0,001$ , ceea ce arată o diferență înalt semnificativă statistic.
- În studiul nostru nu am găsit o reprezentativitate statistică a parametrului referitor la fumat, dar am găsit diferențe înalt semnificative în ceea ce privește consumul de alcool,  $p<0,001$ .
- Igiena orală este un parametru care variază în mod semnificativ între cele patru loturi, rezultatul testului Chi pătrat fiind înalt semnificativ statistic ( $p<0,001$ ).
- Pentru Indicele gingival, Indicele de sângerare gingivală, Indicele parodontal Rusell, Indicele de afectare parodontală Ramfjord, Compartimentul gingival, Compartimentul placă și Compartimentul tartru, la analiza statistică am obținut diferențe înalt semnificative statistic între cele patru loturi, cu valori  $p$  ANOVA $<0,001$ .
- Loturile cu PMC ușoară și cele cu PMC medie și severă au avut un procentaj net superior de cazuri de naștere prematură față de celelalte categorii, rezultatul testului Chi pătrat,  $p=0,00032$ ,  $p<0,001$  fiind înalt semnificativ statistic.
- Analiza statistică ne-a arătat că gravidele din lotul cu PMC medie și severă au prezentat un procentaj semnificativ mai mare de RCIU decât celelalte categorii, rezultatul testului Chi pătrat fiind  $p=0,00035$ ,  $p<0,001$ , înalt semnificativ statistic.
- Analiza statistică ne arată că pacientele cu PMC medie și severă tind să aibă semnificativ mai multe cazuri de preeclampsie decât celelalte categorii, rezultatul testului Chi pătrat,  $p=0,00061$ ,  $p<0,001$ , fiind înalt semnificativ statistic.
- Efectuând testul ANOVA pentru a compara valorile proteinei C reactive, am constatat, așa cum era de așteptat, diferențe înalt semnificative statistic între loturi ( $p<0,001$ ).
- Valorile fibrinogenului au fost diferite în mod înalt semnificativ statistic între cele 4 loturi,  $p$  ANOVA,  $p<0,001$
- Studiul nostru a arătat o înaltă semnificație statistică între boala parodontală și acești doi markeri ai inflamației sistemice, dar nu pot fi folosiți ca markeri predictivi pentru evoluția complicațiilor sarcinii, decât în cazul restricției de creștere intrauterină.

## BIBLIOGRAFIE

1. Dailey DE. Social stressors and strengths as predictors of infant birth weight in low-income African American women. *Nurs Res.* 2009 ;58:340-7
2. Costello EK, Carlisle EM, Bik EM, Morowitz MJ, Relman DA. Microbiome assembly across multiple body sites in low-birthweight infants. *mBio* 4, 2013; e00782–e00713
3. Vergnes JN, Sixou M. Preterm low birth weight and maternal periodontal status: A meta-analysis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2007;196:135.e1–135.e7
4. Bobetsis YA, Barros SP, Offenbacher S, Exploring the relationship between periodontal disease and pregnancy complications, *Journal of the American Dental Association,* 2006; 137(10); 7S–13S
5. Adriaens LM, Alessandri R, Spörri S, Lang NP, Persson GR, Does pregnancy have an impact on the subgingival microbiota? *Journal of Periodontology,* 2009; 80(1):72–81
6. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet.* 2005;366(9499):1809–20
7. Gupta G. Gingival crevicular fluid as a periodontal diagnostic indicator- II: Inflammatory mediators, host-response modifiers and chair side diagnostic aids, *J Med Life.* 2013;6(1):7-13
8. Mobeen N, Jehan I, Banday N. Periodontal disease and adverse birth outcomes: a study from Pakistan. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198(5):514–e1-8
9. Saddki N, Bachok N, Hussain NH, Zainudin SL, Sosroseno W. The association between maternal periodontitis and low birth weight infants among Malay women. *Community Dent Oral Epidemiol .* 2008;36(4):296–304
10. Pattanashetti JI, Nagathan VM, Rao SM, Evaluation of Periodontitis as a Risk for Preterm Birth among Preeclamptic and Non–Preeclamptic Pregnant Women – A Case Control Study, *J Clin Diagn Res.* 2013; 7(8): 1776–1778
11. Herrera JA, Parra B, Herrera E. Periodontal disease severity is related to high levels of C-reactive protein in pre-eclampsia. *J Hypertens.* 2007;25(7):1459–64

