

# Λοιμώξεις και Πρόωρος Τοκετός: Ανασκόπηση βιβλιογραφίας

Αντσακλής Π., Δασκαλάκης Γ., Παπαντωνίου Ν., Μεσογίτης Σ., Αντσακλής Α.

Α' Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα», Τμήμα Εμβρυομητρικής Ιατρικής

Αλληλογραφία: Παναγιώτης Αντσακλής

24 Beech Road Manor Park Headington, Oxford OX3 7SJ United Kingdom

Τηλ.: 6945586417

E-mail: panosant@gmail.com

## Περίληψη

Τα ποσοστά του πρόωρου τοκετού (< 37 εβδομάδες) στις ανεπτυγμένες χώρες ανέρχονται σε 5-11%, και αυξάνονται σταθερά από την αρχή της δεκαετίας του 1980. Ο ΠΤ αποτελεί μία από τις κυριότερες αιτίες νεογνικής θνητότητας και την σημαντικότερη αιτία νεογνικής νοσηρότητας και ευθύνεται για το 65-75% των νεογνικών θανάτων. Τα σημαντικότερα προβλήματα της προωρότητας είναι το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των νεογνών και χρόνια αναπνευστική πάθηση, η νεκρωτική εντεροκολίτιδα, οι λοιμώξεις του νεογνού, βλάβες ακοής και η αμφιβληστροειδοπάθεια της προωρότητας. Ο ΠΤ είναι μία πολυπαραγοντική νόσος που προκαλείται από γενετικούς, κοινωνικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες και ο ακριβής μηχανισμός πρόκλησης του είναι τις περισσότερες φορές πολύ δύσκολο να εξακριβωθεί. Μέχρι πριν από μερικά χρόνια θεωρούσαν ότι η πλειονότητα των ΠΤ ήταν ιδιοπαθούς αιτιολογίας. Η πρόοδος της ιατρικής στην ανίχνευση λοιμώξεων που μπορεί να είναι ακόμα και ασυμπτωματικές ή υποκλινικές σε συνδυασμό με την εξέλιξη στην μελέτη μικροοργανισμών (βακτηριδίων, ιών, παράσιτων) και στον τρόπο δράσης τους (τοξίνες, ανοσολογική αντίδραση, προσταγλαδίνες, πρωτεάσες κλπ.) βοήθησε να κατανοήσουμε πολλά πράγματα σχετικά με τον σημαντικό ρόλο των λοιμώξεων στην πρόκληση του ΠΤ. Σκοπός αυτού του άρθρου είναι να γίνει μία εκτενής ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τον ρόλο των λοιμώξεων στην πρόκληση του ΠΤ.

Λέξεις κλειδιά: πρόωρος τοκετός, λοίμωξη, βακτηριακή κολπίτιδα

## Εισαγωγή

Ο πρόωρος τοκετός (ΠΤ) αποτελεί ένα από τα μεγαλύτερα προβλήματα της μαιευτικής και της νεογνολογίας και παρά τις σημαντικές προόδους που έχουν γίνει σε αυτούς τους τομείς της ιατρικής, η επίπτωση του ΠΤ όχι μόνον δεν έχει μειωθεί τα τε-

λευταία 40 έτη, αλλά αντίθετα παρουσιάζει μικρή αύξηση<sup>1-3</sup>. Στη Μ. Βρετανία το ποσοστό του ΠΤ ανέρχεται σε 7%<sup>4</sup> και παραμένει σταθερό από το 1953, από όταν δηλαδή ξεκίνησαν οι ακριβείς καταγραφές των τοκετών<sup>5</sup>, ενώ στη Σκωτία το ποσο-

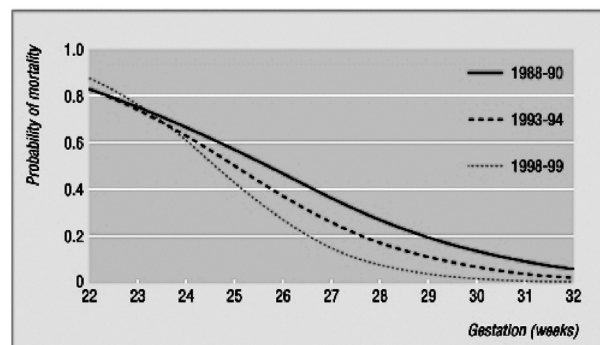
στό του ΠΤ αυξάνεται προοδευτικά φτάνοντας από 5,8% το 1980 σε 7,6% το 2005<sup>6-7</sup>. Στις Η.Π.Α. κατά την περίοδο 1987-98 το ποσοστό αυξήθηκε από 10,2% σε 11,6%<sup>8</sup>, και συνολικά από το 1981 έως το 2004 αυξήθηκε από 9,5% σε 12,7%<sup>9</sup>, ενώ σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες η αύξηση αυτή είναι ακόμη μεγαλύτερη<sup>2</sup>. Στην Αιθιοπία για παράδειγμα, το ποσοστό του ΠΤ κυμαίνεται από 11-22% και είναι υψηλότερο σε έφηβες μητέρες<sup>10</sup>.

Η πρόγνωση για τα νεογνά που γεννιούνται πρόωρα είναι καλύτερη όσο μεγαλύτερη είναι η ηλικία κύησης, και μετά τις 32 εβδομάδες η πρόγνωση και τα ποσοστά επιβίωσης είναι παρόμοια με αυτά των τελειόμηνων νεογνών (βλ. Σχέδιο-1). Τα πιο σοβαρά προβλήματα της προωρότητας αφορούν κυρίως το 1-2% των νεογνών που γεννιούνται πριν από τις 32 εβδομάδες και ιδιαίτερα το 0,4% των νεογνών που γεννιούνται πριν από τις 28 εβδομάδες (βλ. Πίνακα-1)<sup>11-12</sup>. Ο ΠΤ αποτελεί την κυριότερη αιτία περιγεννητικής θνητότητας και νοσηρότητας και ευθύνεται για το 75% των νεογνικών θανάτων και για το 50% των νευρολογικών προβλημάτων της παιδικής ηλικίας 14-16. Ο κίνδυνος σοβαρής αναπηρίας του πρόωρου νεογνού εξαρτάται από την εβδομάδα κύησης και μειώνεται από περίπου 54%-65% στις 23 εβδομάδες σε 52% στις 24 εβδομάδες, 45% στις 25 εβδομάδες και σε λιγότερο από 5% μετά τις 30 εβδομάδες<sup>2-3,16</sup>.

Ο ΠΤ είναι μία πολυπαραγοντική νόσος που προκαλείται από γενετικούς, κοινωνικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες και ο ακριβής μηχανισμός πρόκλησης του είναι τις περισσότερες φορές πολύ δύσκολο να εξακριβωθεί. Μέχρι πριν από μερικά χρόνια θεωρούσαν ότι η πλειονότητα των ΠΤ ήταν ιδιοπαθούς αιτιολογίας. Η πρόοδος της ιατρικής στην ανίχνευση λοιμώξεων που μπορεί να είναι ακόμα και ασυμπτωματικές ή υποκλινικές σε συνδυασμό με την εξέλιξη στην μελέτη μικροοργανισμών (βακτηριδίων, ιών, παράσιτων) και στον τρόπο δράσης τους (τοξίνες, ανοσολογική αντίδραση, προσταγλαδίνες, πρωτεάσες κλπ.) βοήθησε να κατανοήσουμε πολλά πράγματα σχετικά με τον σημαντικό ρόλο των λοιμώξεων στην πρόκληση του ΠΤ. Σκοπός αυτού του άρθρου είναι να γίνει μία εκτενής ανασκόπηση της βιβλιογραφίας σχετικά με τον ρόλο των λοιμώξεων στην πρόκληση του ΠΤ.

## Ιστορικά Στοιχεία

Ο ρόλος των λοιμώξεων στην πρόκληση ΠΤ είχε αναγνωρισθεί από το 1943 από τους Zahl και Bjerknes, οι οποίοι κάνοντας πειράματα με ποντίκια, κατάφεραν να τους προκαλέσουν ΠΤ, χορηγώ-



**Σχέδιο 1:** θνητότητα νεογνών πριν από τις 32 εβδομάδες (από Parry και συν.<sup>14</sup>) Probability of mortality: πιθανότητα θνητότητας Gestation (weeks): Ηλικία κύησης (εβδομάδες).

**Πίνακας-1:** αποτελέσματα για νεογνά που γεννήθηκαν ζωντανά πριν από τις 26 εβδομάδες (αποτελέσματα από HB σύμφωνα με Wood και συν.[12])

Ηλικία κύησης (εβδομάδες)	Ποσοστό νεογνών που επιβιώνουν στην μονάδα νεογνών (%)	Ποσοστό νεογνών χωρίς αναπηρία στους 30 μήνες (%)
22	1	0,7
23	11	5
24	26	12
25	44	23

ντας ενδοτοξίνες Σιγκέλας και Σαλμονέλλας<sup>17</sup>. Αντίστοιχα, οι Takeda και Tsuchiya επιβεβαίωσαν αυτές τις παρατηρήσεις σε ποντίκια και κουνέλια, χορηγώντας ενδοτοξίνες κολοβακτηριδίου (E. Coli)<sup>59</sup>. Λίγα χρόνια μετά τους Zahl και Bjerknes, μία άλλη μελέτη από τις ΗΠΑ, επιβεβαίωσε τη συσχέτιση λοιμώξεων και ΠΤ, περιγράφοντας μειωμένα ποσοστά ΠΤ σε γυναίκες με βακτηριουρία, που έλαβαν θεραπεία με αντιβιοτικά<sup>18</sup>. Οι Knoch και Hoerner το 1950 παρατήρησαν ότι η παρουσία λοίμωξης στο γυναικείο αναπαραγωγικό σύστημα μπορεί να προκαλέσει πρόωρη ρήξη υμένων και ΠΤ, ενώ παρατήρησαν επίσης ότι σε όλες τις περιπτώσεις ΠΤ οι μεμβράνες είχαν μικροσκοπικά και μακροσκοπικά χαρακτηριστικά λοίμωξης<sup>19</sup>. Μελέτη σταθμό στη διερεύνηση του ρόλου των λοιμώξεων στον ΠΤ, αποτελεί αυτή από τους Bobitt και Ledger το 1977, οι οποίοι πραγματοποίησαν αμνιοπαρακέντηση σε 10 γυναίκες με ΠΤ και κλινικά άρρηκτες μεμβράνες<sup>20</sup>. Στα δείγματα αμνιακού υγρού σε 7 από αυτές τις 10 γυναίκες, καλλιιεργήθηκαν βακτήρια, κυρίως αναερόβια, με συγκέντρωση >1000 ανά ml. Κατέληξαν λοιπόν στην υπόθεση ότι ορισμένα

**Πίνακας 2:** Ενδοαμνιακή λοίμωξη σε γυναίκες με ΠΤ και άρρηκτους υμένες (τροποποιημένος από Goldenberg και Culhane[26])

Συγγραφέας	Έτος	Αριθμός ασθενών	Θετικές (+) καλλιέργειες αμνιακού υγρού (%)
Miller και συν. <sup>57</sup>	1980	23	11 (48%)
Bobitt και συν. <sup>55</sup>	1981	31	8 (26%)
Wallace & Herrick <sup>56</sup>	1981	25	3 (12%)
Hameed και συν. <sup>53</sup>	1984	37	4 (11%)
Wahbeh και συν. <sup>54</sup>	1984	33	7 (21%)
Weible & Randall <sup>52</sup>	1985	35	1 (3%)
Leigh & Garite <sup>50</sup>	1986	59	7 (12%)
Gravett και συν. <sup>51</sup>	1986	54	13 (24%)
Iams και συν. <sup>48</sup>	1987	5	0 (0%)
Duff & Kopelman <sup>49</sup>	1987	24	4 (10%)
Romero και συν. <sup>47</sup>	1988	41	4 (10%)
Skoll και συν. <sup>45</sup>	1989	127	7 (6%)
Romero και συν. <sup>46</sup>	1989	264	24 (9%)
Harger και συν. <sup>44</sup>	1991	38	0 (0%)
Watts και συν. <sup>42</sup>	1992	105	20 (19%)
Chaim και συν. <sup>43</sup>	1992	773	77 (9,9%)
Cherouny και συν. <sup>41</sup>	1992	86	53 (62%)
Hillier και συν. <sup>40</sup>	1993	50	9 (18%)
Greig και συν. <sup>39</sup>	1993	57	10 (18%)
Coultrip και συν. <sup>38</sup>	1994	89	12 (13%)
Greci και συν. <sup>37</sup>	1998	107	9 (8,7%)
Kara και συν. <sup>36</sup>	1998	74	25 (33,7%)
Gonzalez-Bosquet και συν. <sup>35</sup>	1999	113	13 (11,5%)
Odibo και συν. <sup>34</sup>	1999	181	53 (29%)
Yoon και συν. <sup>33</sup>	2001	206	21 (10%)
Maymon και συν. <sup>32</sup>	2001	371	34 (9%)
Hitti και συν. <sup>31</sup>	2001	151	45 (30%)
Jacobsson και συν. <sup>30</sup>	2003	61	10 (16%)
Jacobsson και συν. <sup>29</sup>	2005	21	8 (38%)
Figueroa και συν. <sup>28</sup>	2005	32	9 (28%)
Seong και συν. <sup>27</sup>	2008	109	6 (5,5%)
<b>Σύνολο</b>		<b>3382</b>	<b>507 (15%)</b>

βακτήρια μπορούν να διαπεράσουν άρρηκτους υμένες και ότι σε γυναίκες με ΠΤ πρέπει να προσέχουμε για υποκλινική αμνιονίτιδα. Εντυπωσιακό είναι δε, ότι 50 χρόνια πριν από αυτήν την μελέτη, το 1927, οι Brown και Harris κατέληξαν σε παρόμοια συμπεράσματα, μετά από δείγματα αμνιακού υγρού που πήραν από γυναίκες κατά τη διάρκεια καισαρικής τομής (KT)<sup>21</sup>. Μία άλλη ιστορικά σημαντική με-

λέτη ήταν αυτή από τους Elder και συν. το 1971, οι οποίοι χορήγησαν θεραπεία με 1 gr τετρακυκλίνες ημερησίως για 6 εβδομάδες σε γυναίκες 279 έγκυες, χωρίς βακτηριουρία. Η επίδραση των τετρακυκλινών στο έμβρυο ήταν άγνωστη μέχρι τότε, όμως στις γυναίκες που έλαβαν τα αντιβιοτικά το ποσοστό ΠΤ ήταν σημαντικά μικρότερο από ότι στην ομάδα των γυναικών που έλαβαν placebo<sup>22</sup>.

Περισσότερα στοιχεία για τον ρόλο των λοιμώξεων στην πρόκληση του ΠΤ ανακαλύφθηκαν μετά τις αρχές της δεκαετίας του 1980. Έχει αποδειχθεί πλέον ότι οι λοιμώξεις αποτελούν τον μοναδικό παθολογικό μηχανισμό με άμεση αιτιολογική συσχέτιση με τον ΠΤ και για τον οποίο έχει επιβεβαιωθεί ο μοριακός παθοφυσιολογικός μηχανισμός<sup>23-25</sup>. Ξεκινώντας από τους Bobitt και Ledger το 1977 μέχρι σήμερα έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μελέτες που περιλαμβάνουν γυναίκες με ΠΤ και άρρηκτους υμένες, που υποβλήθηκαν σε αμνιοπαρακέντηση και κατόπιν καλλιέργεια του αμνιακού υγρού, παρουσιάζοντας ωστόσο σημαντικές διαφορές στα αποτελέσματά τους (βλ. πίνακα-2). Από τον πίνακα αυτόν φαίνεται ότι τα ποσοστά των θετικών καλλιεργειών είναι μικρότερα κυρίως πριν από το 1992. Υπάρχουν τρεις πιθανοί λόγοι που εξηγούν αυτήν την διαφορά: πρώτον, πριν από το 1992 οι μελέτες δεν εξέταζαν το αμνιακό υγρό σε πολύ πρόωρα νεογνά (<32 εβδομάδες). Είναι πλέον γνωστό ότι όσο πιο μικρή είναι η ηλικία κύησης του ΠΤ, τόσο μεγαλύτερη είναι η πιθανότητα για θετικές καλλιέργειες στο αμνιακό υγρό<sup>58</sup>. Δεύτερον, πριν από το 1992 πολύ λίγες μελέτες έκαναν καλλιέργεια για μυκόπλασμα (*Mycoplasma Hominis*), ουρεόπλασμα (*Ureaplasma Urealyticum*) και κάποια εξειδικευμένα αναερόβια που έχει πλέον αποδειχθεί ότι προκαλούν ενδομήτριες λοιμώξεις. Μάλιστα, σήμερα τα πιο κοινά μικρόβια που απομονώνονται από την μήτρα είναι το μυκόπλασμα και το ουρεόπλασμα<sup>58</sup>. Επίσης, είναι γνωστό ότι σε παρουσία ενδομήτριας λοίμωξης μόνο το 50% των δειγμάτων αμνιακού υγρού θα έχει θετικές καλλιέργειες<sup>26</sup>. Οι παραπάνω λόγοι μπορεί να εξηγούν εν μέρει τα διαφορετικά ποσοστά στις μελέτες.

### Λοιμώξεις και Πρόωρος Τοκετός

Υπάρχουν τρεις διαφορετικοί μηχανισμοί που υποστηρίζουν την άμεση σχέση λοίμωξης και πρόκλησης ΠΤ:

- Η χορήγηση μικροοργανισμών ή ενδοτοξινών σε μοντέλα με πειραματόζωα έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί έκτρωση ή ΠΤ
- Συστηματικές λοιμώξεις της μητέρας όπως πνευμονοφρίτιδα, πνευμονία, ελονοσία και τυφοειδής πυρετός σχετίζονται με την πρόκληση τοκετού
- Ενδομήτριες λοιμώξεις σχετίζονται με ΠΤ<sup>60</sup>.

### Βακτηριακές τοξίνες και ΠΤ σε μοντέλα με πειραματόζωα

Υπάρχουν πολλές μελέτες που αποδεικνύουν ότι η χορήγηση προϊόντων μικροοργανισμών και κυρίως ενδοτοξινών μπορούν να προκαλέσουν ΠΤ ή απο-

βολή σε πειραματόζωα<sup>17,59,61-64</sup>. Πιο πρόσφατες μελέτες μάλιστα κατάφεραν να αναπαράγουν ανιούσα ενδομήτρια λοίμωξη σε πειραματόζωα χορηγώντας υπεροσκοπικά στην μήτρα τους βακτηρίδια<sup>65</sup>. Χρησιμοποιώντας αυτό το μοντέλο οι Dombroski και συν. και μεταγενέστερα οι Romero και συν. κατάφεραν να προκαλέσουν ΠΤ σε πειραματόζωα<sup>65-66</sup>. Οι Gravett και συν. έφτιαξαν ένα πιο εξελιγμένο μοντέλο χορηγώντας βακτηρίδια απευθείας στο αμνιακό υγρό ή τον φθαρό πιθήκων και προκαλώντας ΠΤ<sup>67</sup>. Στην βιβλιογραφία υπάρχουν πολλές μελέτες με παρόμοια ευρήματα<sup>68-71</sup>.

### Συστηματικές (μη-ενδομήτριες) λοιμώξεις και ΠΤ

Οι συστηματικές λοιμώξεις όπως πνευμονία, πυελονεφρίτιδα, ελονοσία και τυφοειδής πυρετός έχουν συσχετιστεί με την πρόκληση ΠΤ<sup>72-82</sup>. Το ποσοστό ΠΤ που σχετίζεται με πνευμονία στην κύηση κυμαίνεται από 15-48% και παρά το γεγονός ότι η πρόοδος στον τομέα της αντιμικροβιακής θεραπείας έχει μειώσει σημαντικά τα ποσοστά μητρικής θνητότητας και νοσηρότητας, εντούτοις το ποσοστό ΠΤ έχει παραμείνει αμετάβλητο<sup>60,72-75</sup>. Η πυελονεφρίτιδα στο παρελθόν σχετιζόταν άμεσα με την πρόκληση ΠΤ. Από τότε που άρχισαν να χρησιμοποιούνται ευρέως τα αντιβιοτικά για την θεραπεία της πυελονεφρίτιδας στην κύηση η πυελονεφρίτιδα φαίνεται να ευθύνεται για πρόωρες συσπάσεις, όχι όμως για ΠΤ, κυρίως λόγω της έγκαιρης θεραπείας<sup>60,76</sup>. Αντίστοιχα, πριν από την ευρεία διάδοση των αντιβιοτικών, το ποσοστό ΠΤ σε εγκύους με τυφοειδή πυρετό ήταν μεταξύ 60-80%. Αυτό το ποσοστό φαίνεται να έχει μειωθεί σημαντικά λόγω της έγκαιρης θεραπείας με αντιβιοτικά<sup>60,78-80</sup>. Η ελονοσία έχει, επίσης, συσχετιστεί άμεσα με την πρόκληση ΠΤ με ποσοστά που ανέρχονται σε 50%. Ωστόσο, η θεραπεία και χημειοπροφύλαξη φαίνεται να προστατεύει τις εγκύους από ΠΤ<sup>60,81-82</sup>. Σημαντική αναφορά γίνεται επίσης στη βιβλιογραφία σχετικά με τον ρόλο των περιδοοντικών λοιμώξεων στον ΠΤ<sup>83-93</sup>. Όλα αυτά τα δεδομένα οδηγούν στο συμπέρασμα ότι συστηματικές λοιμώξεις σχετίζονται με αύξηση του ποσοστού ΠΤ και ότι η θεραπεία ορισμένων από αυτές τις λοιμώξεις μειώνει τον κίνδυνο ΠΤ (π.χ. πυελονεφρίτιδα), ενώ η θεραπεία κάποιων άλλων δεν επηρεάζει τον κίνδυνο ΠΤ (π.χ. πνευμονία)<sup>60</sup>.

### Ενδομήτρια λοίμωξη και ΠΤ

Αν και οι συστηματικές λοιμώξεις αυξάνουν κατά πολύ τον κίνδυνο ΠΤ, δεν αποτελούν συχνό φαινόμενο κατά τη διάρκεια της κύησης. Οι ενδομήτριες λοιμώξεις από την άλλη, αποτελούν μείζονα παράγοντα κινδύνου για ΠΤ και είναι πολύ πιο συχνές από τις συστηματικές λοιμώξεις.

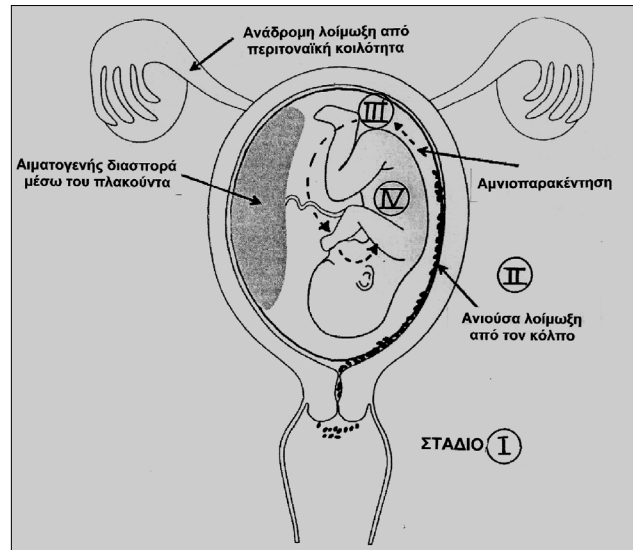


## Ορισμός και διάγνωση ενδομήτριων λοιμώξεων

Το αμνιακό υγρό φυσιολογικά είναι άσηπτο και η καλλιέργεια οποιουδήποτε μικροοργανισμού από αυτό αποτελεί ένδειξη μικροβιακής μόλυνσης. Κάτι τέτοιο μπορεί να συμβεί ακόμα και χωρίς εμφανή κλινικά σημεία ή συμπτώματα λοίμωξης<sup>94</sup>. Ο χρυσός κανόνας για την διάγνωση ενδομήτριων λοιμώξεων είναι η καλλιέργεια αμνιακού υγρού, και ανάλογα με τον χώρο από τον οποίο προέρχονται οι μικροοργανισμοί οι λοιμώξεις μπορούν να διακριθούν σε ένδο-αμνιακές και εξω-αμνιακές<sup>60</sup>. Η μέθοδος που χρησιμοποιείται για τη λήψη δείγματος αμνιακού υγρού είναι πολύ σημαντική. Υπάρχουν δύο κυρίως μέθοδοι, η πρώτη είναι η κλασική διακοιλιακή λήψη αμνιακού υγρού με αμνιοπαρακέντηση και η δεύτερη είναι διακολπικά με βελόνα ή μέσω ενδομήτριου καθετήρα. Αυτή η δεύτερη μέθοδος έχει μεγαλύτερο κίνδυνο επιμόλυνσης από την χλωρίδα του κόλπου και δεν προτιμάται για την μελέτη και καλλιέργεια αμνιακού υγρού. Εκτός από το αμνιακό υγρό δείγματα για καλλιέργεια μπορούν να ληφθούν και από το χόριο, ενώ καλλιέργεια δειγμάτων από τον φθαρτό δεν είναι εύκολη<sup>60</sup>. Εκτός από την καλλιέργεια μικροοργανισμών στο αμνιακό υγρό, που αποτελεί την καλύτερη μέθοδο διάγνωσης ενδομήτριας λοίμωξης, και άλλες μέθοδοι έχουν χρησιμοποιηθεί για την διάγνωση ενδομήτριων λοιμώξεων με καλές ευαισθησίες, όπως ιστολογική διάγνωση της χοριοαμνιονίτιδας και η εύρεση λευκοκυττάρων στο αμνιακό υγρό ή στο χόριο. Επίσης, τα τελευταία χρόνια μεγάλη έμφαση έχει δοθεί σε άλλες εργαστηριακές εξετάσεις για τη διάγνωση ενδομήτριων λοιμώξεων όπως: (1) κυττοκίνες (IL-6, IL-1β, IL-8), (2) μεταλλοπρωτεϊνάσες του στρώματος και (3) η παρουσία λευκοκυττάρων στο αμνιακό υγρό (βλ. Πίνακας-3)<sup>26,29,95-106</sup>.

## Τύποι ενδομήτριας λοίμωξης και μηχανισμός μετάδοσης

Οι ενδομήτριες λοιμώξεις μπορεί να εντοπίζονται σε τέσσερις κυρίως περιοχές: (1) στον χώρο μεταξύ του φθαρτού και των εμβρυϊκών μεμβρανών, (2) ανάμεσα στις εμβρυϊκές μεμβράνες, (3) στο αμνιακό υγρό και (4) στο ίδιο το έμβryo. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, από τις γυναίκες με λοίμωξη στις εμβρυϊκές μεμβράνες, μόνο το 50% θα έχουν θετικές καλλιέργειες αμνιακού υγρού, ενώ το ποσοστό αυτό είναι ακόμα μικρότερο σε περιπτώσεις εμβρυϊκής λοίμωξης<sup>26</sup>. Η ενδομήτρια λοίμωξη, ειδικά όταν είναι βακτηριδιακής

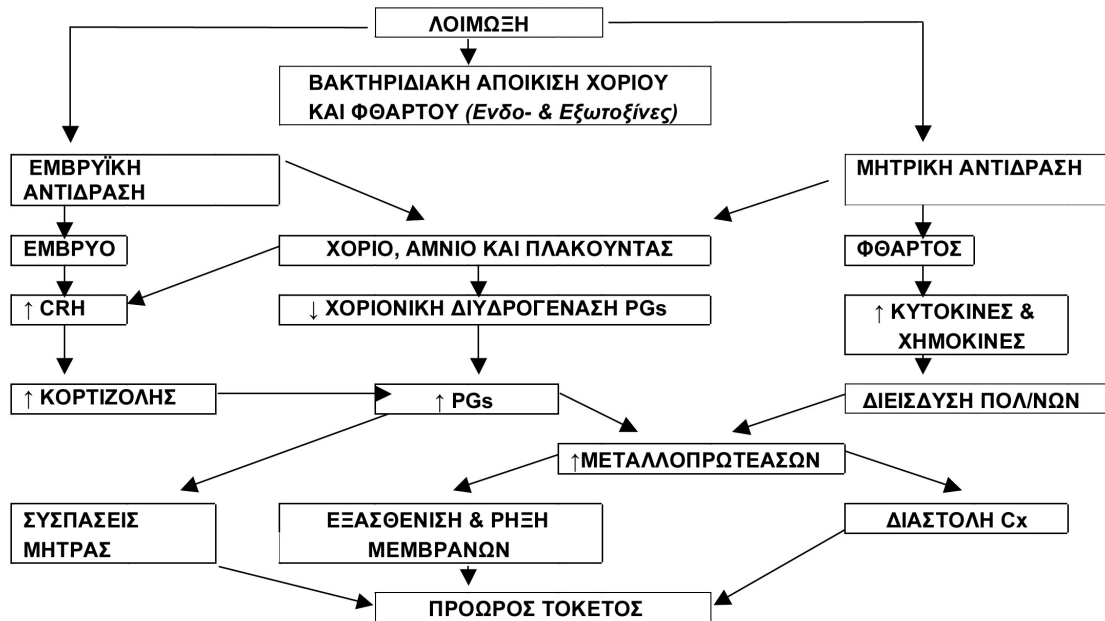


**Σχέδιο 2:** οι πιθανές οδοί διασποράς ενδομήτριας λοίμωξης και τα στάδια της ανιούσας λοίμωξης: στάδιο I → κολπική λοίμωξη, στάδιο II → φλεγμονή εμβρυϊκών μεμβρανών, στάδιο III → διείσδυση μικροβίων στο αμνιακό υγρό, στάδιο IV → εμβρυϊκή λοίμωξη (σχέδιο τροποποιημένο από Goldenberg και συν.<sup>58</sup> και Romero και συν.<sup>60</sup>).

αιτιολογίας, μπορεί να εκδηλωθεί ως συστηματική λοίμωξη, γνωστή ως κλινική χοριοαμνιονίτιδα, που χαρακτηρίζεται από εμπύρετο, ευαισθησία στην μήτρα και αυξημένα λευκά αιμοσφαίρια. Ωστόσο, οι περισσότερες γυναίκες με ενδομήτρια λοίμωξη δεν θα παρουσιάσουν κλινική συμπτωματολογία και μόνο ένα ποσοστό 5-10% από τις περιπτώσεις με ιστολογικά επιβεβαιωμένη χοριοαμνιονίτιδα ή θετικές καλλιέργειες από τις εμβρυϊκές μεμβράνες, θα έχουν τελικά και συμπτώματα χοριοαμνιονίτιδας<sup>26,107</sup>.

Οι μηχανισμοί πρόκλησης ενδομήτριας λοίμωξης απεικονίζονται στο Σχήμα-1. Αυτός ο μηχανισμός έχει πλέον αποδειχθεί σε μοντέλα με πειραματόζωα. Η ενδομήτρια λοίμωξη οδηγεί σε μία ανοσολογική αντίδραση που έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή κυτοκινών, προσταγλαδινών και μεταλλοπρωτεασών. Αυτές οι φλεγμονώδεις χημικές ουσίες προκαλούν συσπάσεις της μήτρας, διαστολή του τραχήλου, ρήξη των μεμβρανών και τελικά ΠΤ<sup>26,58,95-96,109</sup>. Πώς όμως οι μικροοργανισμοί διεισδύουν στην ενδομήτρια κοιλότητα και προκαλούν λοιμώξεις; Υπάρχουν τέσσερις βασικές οδοί μέσω των οποίων μπορεί να προκληθεί ενδομήτρια λοίμωξη (βλ. Σχέδιο-2):

- Ανιούσα οδός από τον κόλπο και τον τράχηλο. Αποτελεί την πιο συχνή οδό και θα την αναλύσουμε εκτενώς παρακάτω.



**Σχήμα-1:** ο μηχανισμός πρόκλησης πρόωρου τοκετού μέσω λοίμωξης (CRH = κορτικοτροπίνη, PGs = προσταγλαδίνες, Cx = τράχηλος, Πολ/νων = Πολυμορφοπύρηνων). Τροποποιημένο από Goldenberg και συν.<sup>58</sup> και Friese<sup>108</sup>

- Αιματογενής διασπορά μέσω του πλακούντα (διαπλακουντιακή λοίμωξη). Για παράδειγμα, εάν η μητέρα έχει βακτηριαμία, μικροοργανισμοί μπορούν να εισέλθουν στην μήτρα, αιματογενώς, μέσω του πλακούντα. Αν και κάτι τέτοιο είναι σπάνιο, έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να συμβεί και έμβρυα έχουν μολυνθεί από τα αντίστοιχα μικρόβια σε περιπτώσεις μητρικής σηψαιμίας όπως λιστέρια και τουλαραϊμία<sup>26,111</sup>. Επίσης, κάποια μικρόβια της στοματικής κοιλότητας όπως *Carnocytophaga* και διάφορα ατρακτοειδή βακτήρια έχει βρεθεί ότι εισέρχονται στην μήτρα μέσω του πλακούντα<sup>112-113</sup>.
  - Ανάδρομη λοίμωξη από την περιτοναϊκή κοιλότητα, μέσω των σαλπίγγων
  - Επιλοίμωξη κατά τη διάρκεια επεμβατικών μεθόδων όπως αμνιοπαρακέντηση, λήψη τροφοβλάστης (CVS) και λήψη εμβρυϊκού αίματος
- Οι Romero και Mazor έχουν προτείνει τέσσερα στάδια για την ανάπτυξη ενδομήτριας λοίμωξης (βλ. Σχέδιο-2): **Στάδιο I:** υπερανάπτυξη επαμφοτεριζόντων μικροοργανισμών ή παρουσία παθογόνων μικροοργανισμών (π.χ. *Neisseria Gonorrhoeae*), στον κόλπο ή στον τράχηλο. Η βακτηριδιακή κολπίτιδα (BV) ανήκει σε αυτό το στάδιο. **Στάδιο II:** με την είσοδο στην ενδομήτρια κοιλότητα οι μικροοργανισμοί αποικίζουν τον

φθαρτό. Αυτό προκαλεί φλεγμονή του φθαρτού και επακόλουθη επέκταση της φλεγμονής στο χόριο. **Στάδιο III:** η λοίμωξη μπορεί να επεκταθεί μέσω των εμβρυϊκών αγγείων (χοριοαγγειίτιδα) ή να διαπεράσει το άμνιο (αμνιονίτιδα) και να εισέλθει στο αμνιακό υγρό, προκαλώντας ενδοαμνιακή λοίμωξη. Η ρήξη των εμβρυϊκών μεμβρανών δεν είναι απαραίτητη προκειμένου να εισχωρήσουν τα μικρόβια στο αμνιακό υγρό, εφόσον πολλοί μικροοργανισμοί μπορούν να διαπεράσουν τις μεμβράνες<sup>110</sup>. **Στάδιο IV:** Από την στιγμή που θα βρεθούν στο αμνιακό υγρό είναι πολύ εύκολο να προκληθεί εμβρυϊκή λοίμωξη, όπως συγγενής πνευμονία από εισρόφηση του μολυσμένου αμνιακού υγρού, εντοπισμένες λοιμώξεις από απευθείας επαφή, όπως ωτίτιδα, επιπεφυκίτιδα και ομφαλίτιδα. Επιμέρους λοιμώξεις μπορεί να επεκταθούν και να προκαλέσουν βακτηριαμία και σηψαιμία. Μία άλλη πιθανότητα είναι η μία λοίμωξη που εντοπίζεται στον παρυφώδη φθαρτό να επεκταθεί στον βασικό φθαρτό και από εκεί κατευθείαν στις εμβρυϊκές λάχνες και στην εμβρυϊκή κυκλοφορία<sup>60</sup>.

### Μικροβιολογία ενδομήτριας λοίμωξης

Τα μικρόβια που απομονώνονται πιο συχνά από

**Πίνακας 3:** δείκτες ενδομήτριας λοίμωξης σε έγκυες γυναίκες (τροποποιημένο από Goldenberg και Culhane<sup>26</sup>)

Αμνιακό Υγρό	Τράχηλος ή Κόλπος	Ορός Αίματος
<b>• Γυναίκες χωρίς συμπτώματα τοκετού</b>		
↑ Ιντερλευκίνη-6	Βακτηριδιακή Κολπίτιδα (BV)	↑ Παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF)
	↑ Ιντερλευκίνη-6	↑ Φερριτίνη
	↑ Φερριτίνη	
	↑ εμβρυϊκή φιβρονεκτίνη (FFN)	
	↑ φετοπρωτεΐνη (α-FP)	
	↑ Γοναδοτροπίνη (hCG)	
	↑ Προλακτίνη	
	↑ Προπεπτιδίο C κολλαγόνου τύπου I	
<b>• Γυναίκες σε τοκετό</b>		
Βακτηρίδια	Βακτηριδιακή Κολπίτιδα (BV)	↑ Παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF)
↓ Γλυκόζη	↑ Παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF)	↑ Ιντερλευκίνη-6
↑ αριθμός Λευκοκυττάρων	↑ TNF-α	↑ TNF-α
↑ Παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (G-CSF)	↑ Ιντερλευκίνη-1	↑ C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP)
↑ Ιντερλευκίνη-1	↑ Ιντερλευκίνη-6	
↑ Ιντερλευκίνη-6	↑ Ιντερλευκίνη-8	
	↑ εμβρυϊκή φιβρονεκτίνη (FFN)	

την αμνιακή κοιλότητα σε γυναίκες με ΠΤ και άρρηκτες μεμβράνες είναι το *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis* και νηματοειδή βακτήρια (*Fusobacterium species*)<sup>60,94</sup>. Στο 50% των γυναικών με ενδομήτρια λοίμωξη, θα αναπτυχθούν περισσότεροι από έναν μικροοργανισμούς σε δείγματα καλλιέργειας από την αμνιακή κοιλότητα. Η συγκέντρωση των μικροοργανισμών ποικίλλει σημαντικά και στο 70% των περιπτώσεων οι μονάδες αποικισμού των μικροοργανισμών (colony forming units-CFU) θα είναι μεγαλύτερες από 105 ανά ml<sup>46</sup>. Οι μικροοργανισμοί που έχουν συσχετιστεί με ενδομήτρια λοίμωξη σε γυναίκες που δεν έχουν κλινικά εμφανή συμπτώματα ρήξης των υμένων ανέρχονται σε περισσότερους από 50<sup>126-127</sup>. Είναι αξιοσημείωτο ότι μικροοργανισμοί που συναντώνται συχνά στον κόλπο όπως *E.Coli* και Group B *Streptococcus*, ανιχνεύονται σπάνια στο αμνιακό υγρό, εάν δεν υπάρχει ρήξη των υμένων. Το ίδιο ισχύει και για τους *N.Gonorrhoea* και *Chlamydia Trachomatis*. Οι μικροοργανισμοί που εντοπίζονται πιο συχνά στο αμνιακό υγρό σε γυναίκες χωρίς ρήξη των υμένων, περιγράφονται στον Πίνακα-4. Ο

λόγος για τον οποίο κάποιοι μικροοργανισμοί μπορούν να διαπεράσουν τις εμβρυϊκές μεμβράνες, ενώ κάποιοι άλλοι όχι, δεν είναι ξεκάθαροι. Οι Galask και συν. έδειξαν ότι οι μικροοργανισμοί *Chlamydia Trachomatis* και *Neisseria Gonorrhoeae* δεν μπορούν να προσκολληθούν στις εμβρυϊκές μεμβράνες και συνεπώς δεν μπορούν να εισχωρήσουν στην μητρική κοιλότητα, εάν δεν έχει προηγηθεί ρήξη των μεμβρανών<sup>128</sup>. Οι μικροοργανισμοί που απομονώνονται πιο συχνά στις ενδομήτριες λοιμώξεις είναι συνήθως χαμηλής μολυσματικότητας και σε αυτό μπορεί να οφείλεται το γεγονός ότι οι περισσότερες ενδομήτριες λοιμώξεις έχουν χαρακτηριστικά χρόνιας λοίμωξης και συνήθως δεν εκδηλώνονται κλινικά ως χοριοαμνιονίτιδες. Θα αναλύσουμε τους πιο συχνούς από αυτούς τους μικροοργανισμούς.

### Βακτηριδιακή Κολπίτιδα

Η βακτηριδιακή κολπίτιδα (BK) αποτελεί το συχνότερο αίτιο κολπικής λοίμωξης σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, με ποσοστό επίπτωσης κοντά στο 9% (4-60%) και για τις έγκυες αυτό το ποσοστό εί-

**Πίνακας-3: Κριτήρια διάγνωσης βακτηριακής κολπίτιδας (BK)****• Κριτήρια κατά Amsel 1983<sup>121</sup> (3 από τα 4 κριτήρια είναι απαραίτητα για την διάγνωση BK)**

1. Κολπική υπερέκκριση η οποία είναι λεπτόρρευση, με ανοιχτό φαιό χρώμα
2. Κολπικό pH > 4,5
3. Παρουσία Clue cells (κολπικά πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα πάνω στα οποία, και ιδιαίτερα στην περιφέρειά τους, έχουν κολλήσει παρά πολλά Gram (+) βακτήρια)
4. Θετικό τεστ αμινών (“whiff test” - παραγωγή χαρακτηριστικής οσμής ψαριού με προσθήκη στο κολπικό έκκριμα 10% KOH)

**• Κριτήρια κατά Nugent 1991<sup>122</sup>**

Βαθμολόγηση	Μορφότυποι Lactobacillus	Μορφότυποι Gardnerella και Bacteroides spp.	Καμπύλα ραβδία (Gram variable)
0	4+	0	0
1	3+	1+	1+ ή 2+
2	2+	2+	3+ ή 4+
3	1+	3+	
4	0	4+	

Πίνακας-3: Για τα κριτήρια κατά Nugent, λαμβάνεται ξηρό κολπικό επίχρισμα, το οποίο ελέγχεται για χρώση κατά Gram και βαθμολογείται ανάλογα με τον αριθμό των Lactobacillus (που είναι συνήθως χαμηλός) και ανάλογα με την παρουσία μικροοργανισμών Mobiluncus και Bacteroides (που συνήθως είναι αυξημένος). Βαθμός > 7 από 10 είναι διαγνωστικός για BK, - αν και κάποιες πρόσφατες μελέτες θεωρούν βαθμούς > 9 από 10 ως πιο ενδείκνυται, - , βαθμοί 0-3 είναι φυσιολογικοί και 4-6 ενδιάμεσο αποτέλεσμα<sup>60,118</sup>.

να μεταξύ 6-35%<sup>114,118</sup>. Χαρακτηρίζεται από μία πυκνή και υδαρή κολπική απέκκριση στην είσοδο του κόλπου και στα κολπικά τοιχώματα, η οποία είναι φαιόχρωμη, ομογενής και τη διακρίνει η χαρακτηριστική «οσμή ψαριού» (fishy odour), ιδίως όταν προστεθεί στο κολπικό έκκριμα 10% KOH, ενώ δεν συνοδεύεται συνήθως από κνησμό ή άλγος. Η BK λοιπόν αποτελεί περισσότερο ένα σύνδρομο, που σχετίζεται με παθολογικές μεταβολές στην χλωρίδα του κόλπου, παρά σε μία συγκεκριμένη λοίμωξη που οφείλεται σε έναν μικροοργανισμό. Στην BK διαταράσσεται η ισορροπία των μικροοργανισμών και οι λακτοβάκιλλοι που φυσιολογικά αποτελούν το κύριο στοιχείο της κολπικής χλωρίδας αντικαθίστανται από την υπερανάπτυξη άλλων μικροοργανισμών και κυρίως αναερόβιων μικροοργανισμών, οι οποίοι βρίσκονται φυσιολογικά στον κόλπο, αλλά σε πολύ μικρές συγκεντρώσεις<sup>60,118</sup>. Φυσιολογικά στην χλωρίδα του κόλπου ο λόγος αναερόβιων προς αερόβιων κυμαίνεται από 2:1 έως 5:1. Σε περιπτώσεις BK αυτός ο λόγος αυξάνεται σε επίπεδα που φτάνουν από 100:1 έως 1000:1, με τους ίδιους μικροοργανισμούς που φυσιολογικά βρίσκονται στον κόλπο αλλά σε διαφορετικές συγκεντρώσεις. Η BK έγκειται στην διαφορετική ποσότητα των μικροοργανισμών και όχι στην διαφορετική «ποιότητα» τους, δηλαδή δεν οφείλεται στην ύπαρξη άλλων μικροοργανι-

σμών που δεν υπάρχουν φυσιολογικά στον κόλπο. Έτσι λοιπόν, ως αίτιο της BK δεν εντοπίζεται ένας συγκεκριμένος μικροοργανισμός, αν και οι πιο συχνά συσχετιζόμενοι μικροοργανισμοί είναι οι Gardnerella vaginalis, Prevotell spp., Bacteroides spp., Mobiluncus spp. και Mycoplasma spp<sup>118</sup>.

Υπάρχουν δύο τρόποι διάγνωσης της BK, τα κριτήρια κατά Amsel, που χρησιμοποιούνται πιο συχνά και τα κριτήρια κατά Nugent (βλ. Πίνακα-3)<sup>121-122</sup>. Η BK κολπίτιδα κατά την εγκυμοσύνη έχει συσχετιστεί με αύξηση του ΠΤ σύμφωνα με πολλές μελέτες τα τελευταία 20 χρόνια<sup>115-120</sup>. Οι Leitich και συν. σε μία πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξαν ότι η BK διπλασιάζει τον κίνδυνο ΠΤ πριν από τις 37 εβδομάδες<sup>120</sup>. Στην ίδια μελέτη παρατηρήθηκε ότι όσο πιο νωρίς στην εγκυμοσύνη εντοπιστεί BK, τόσο περισσότερο αυξάνεται ο κίνδυνος ΠΤ. Το ποσοστό ΠΤ αυξανόταν κατά 7 φορές αν BK διαγνωζόταν πριν από τις 16 εβδομάδες και 4 φορές πριν από τις 20 εβδομάδες. Σε μία μελέτη με περισσότερες από 12,000 γυναίκες που ελέγχθηκαν για BK σε ηλικία κύηση (GA) μεταξύ 8 και 20 εβδομάδων, βρέθηκε ότι η BK να είχε σημαντική συσχέτιση με ΠΤ<sup>119</sup>. Οι Macone και συν. παρατήρησαν ότι ο κίνδυνος ΠΤ αυξανόταν σημαντικά (σχετικός κίνδυνος 6,1) σε γυναίκες με BK που είχαν το αλλήλιο 2 του παράγο-



**Πίνακας-4:** οι μικροοργανισμοί που απομονώθηκαν από το χόριο και το άμνιο σε 162 γυναίκες σε αυτόματο τοκετό (τροποποιημένο από Goldenberg και Culhane<sup>60</sup>)

Μικροοργανισμός	Ποσοστό (%)
Ureaplasma urealyticum	21,5
Mycoplasma Hominis	9,2
Peptostreptococci	9,2
Gardnerella vaginalis	7,4
Lactobacillus spp.	3,7
Group B Streptococcus	3,7
Streptococcus viridans	3,1
Bacteroides spp.	3,1
Propionibacterium acnes	3,1
Fusobacterium	1,8

να άλφα νέκρωσης νεοπλασίας (Tumor necrosis factor alpha, TNF-a), αποκαλύπτοντας μία γενετική προδιάθεση σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, που μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο ΠΤ<sup>123</sup>.

Η ΒΚ όπως έχει αποδειχθεί από πολλές μελέτες σχετίζεται άμεσα με τον ΠΤ. Οι μελέτες αυτές ωστόσο, εμφανίζουν σημαντικές στατιστικές διαφορές στα αποτελέσματά τους, δείχνοντας ότι μόνο μία υποομάδα γυναικών με ΒΚ βρίσκεται σε αυξημένο κίνδυνο για ΠΤ και το αποτέλεσμα της κύησης εξαρτάται κατά έναν μεγάλο βαθμό από την ανοσολογική αντίδραση της μητέρας<sup>118,124</sup>. Η Cochrane Collaboration συστήνει ότι η χορήγηση αντιβιοτικών στην εγκυμοσύνη μπορεί να θεραπεύσει την ΒΚ, δεν υπάρχουν όμως αρκετά στοιχεία που να υποστηρίζουν ότι ο έλεγχος και η θεραπεία όλων των ασυμπτωματικών εγκύων με ΒΚ μπορεί να εμποδίσει τον ΠΤ. Ωστόσο, η θεραπεία της ΒΚ πριν από τις 20 εβδομάδες φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο ΠΤ<sup>125</sup>.

### Άλλοι μικροοργανισμοί

#### • Στρεπτόκοκκος της Ομάδας Β

Ο Στρεπτόκοκκος της Ομάδας Β (GBS) αποτελεί ένα κοινό παθογόνο μικρόβιο του κόλπου και υπάρχουν πολλές μελέτες που συνδέουν την αποίκηση του κόλπου από GBS με την πρόκληση χοριοαμνιονιτίδας, ενδομητρίτιδας στη λοχεία και με νεογνική σήψη<sup>129-133</sup>. Η θεραπεία κατά τη διάρκεια του τοκετού για GBS μειώνει την πιθανότητα λοίμωξης των νεογνών, χωρίς να μειώνει όμως τον κίνδυνο νεογνικής θνητότητας<sup>134</sup>. Ωστόσο, ο ρόλος του GBS στον ΠΤ δεν είναι ξεκάθαρος. Οι περισσότερες μελέτες δεν έχουν δείξει συσχέ-

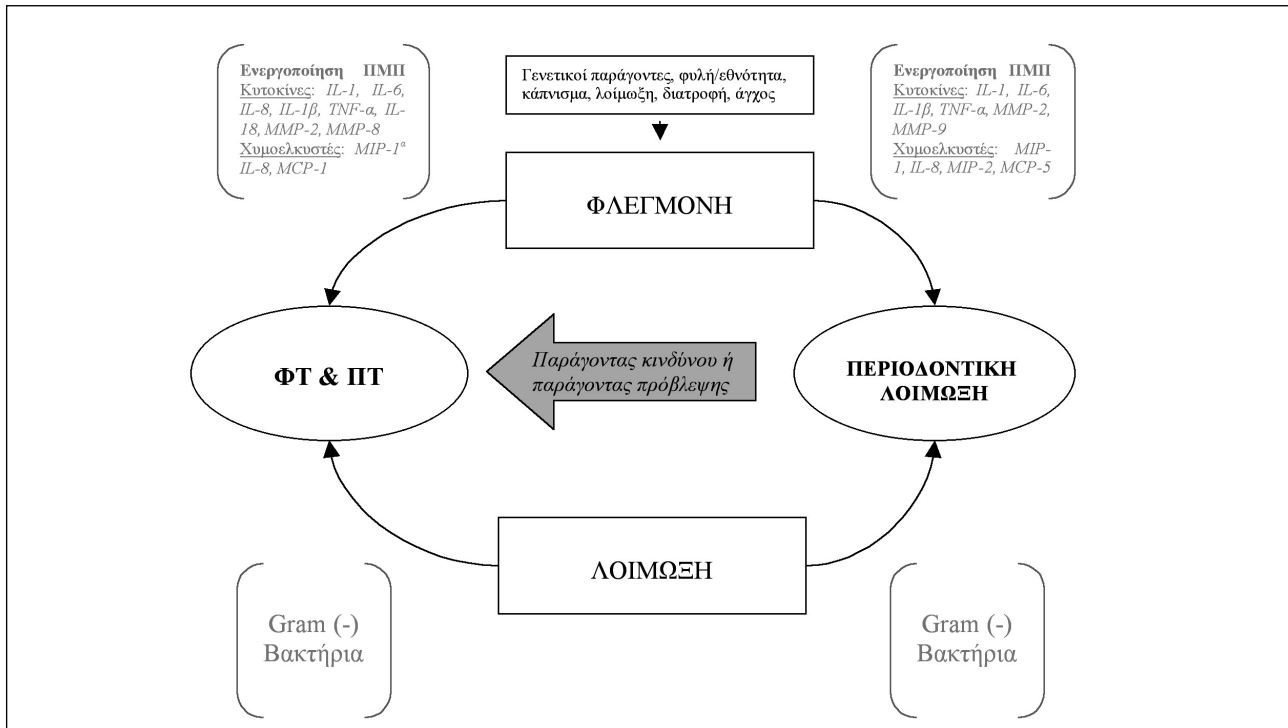
τιση της αποίκησης του κόλπου με GBS με τον ΠΤ, φαίνεται όμως να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για πρόωγη ρήξη υμένων (PROM)<sup>117,135-143</sup>. Η θεραπεία της GBS βακτηριακής αποίκησης του κόλπου με ερυθρομυκίνη δεν μειώνει τον κίνδυνο ΠΤ<sup>144</sup>. Η ασυμπτωματική βακτηριουρία με GBS σχετίζεται άμεσα τόσο με την πρόκληση ΠΤ, όσο και με την PROM και η θεραπεία της μειώνει τον κίνδυνο ΠΤ<sup>145-148</sup>.

#### • Χλαμύδια (*Chlamydia Trachomatis*)

Η λοίμωξη από χλαμύδια αποτελεί το συχνότερο σεξουαλικά μεταδιδόμενο νόσημα στις ανεπτυγμένες χώρες και ιδιαίτερα σε γυναίκες κάτω των 25 ετών με επίπτωση που κυμαίνεται από 4-25% και ειδικά για την εγκυμοσύνη αυτό το ποσοστό έχει υπολογιστεί σε 20%<sup>149-150</sup>. Η παρουσία του *Chlamydia Trachomatis* στον τράχηλο της μήτρας κατά την διάρκεια της κύησης έχει συσχετιστεί στις περισσότερες μελέτες, αν και όχι σε όλες, με αύξηση του κινδύνου ΠΤ και η κάθητη μετάδοση κατά τον τοκετό μπορεί να οδηγήσει σε νεογνική πνευμονία (5-15%) και νεογνική επιπεφυκίτιδα (15-25%)<sup>25,51,117,129-130,151-164,172</sup>. Φαίνεται ότι οι γυναίκες με πρόσφατη λοίμωξη και με θετικά αντιχλαμυδιακά IgM αντισώματα τόσο στον ορό, όσο και στον κόλπο έχουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για ΠΤ και PROM<sup>154,165</sup>. Σε μία μελέτη από τους Andrews και συν. δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ χλαμύδια και ΠΤ, αλλά βρέθηκε ότι η παρουσία *Chlamydia Trachomatis* στον κόλπο σχετίζεται με ΒV και κοντό μήκος τραχήλου της μήτρας, παράγοντες που προδιαθέτουν για ΠΤ<sup>166</sup>. Δεν είναι ξεκάθαρο εάν η θεραπεία γυναικών με *Chlamydia Trachomatis* μειώνει τον κίνδυνο ΠΤ, με κάποιες μελέτες να παρουσιάζουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα<sup>159</sup>. Η θεραπεία εκλογής σε γυναίκες που δεν είναι έγκυες είναι οι τετρακυκλίνες (δοξυκυκλίνη), ενώ στην εγκυμοσύνη χορηγείται εναλλακτικά ερυθρομυκίνη, αζιθρομυκίνη, αλλά και αμοξυκιλλίνη και κλινδαμυκίνη<sup>165</sup>.

#### • Γονόρροια (*Neisseria Gonorrhoeae*)

Η επίπτωση της *N. Gonorrhoeae* σε έγκυες γυναίκες υπολογίζεται σε 1%, και ο σχετικός κίνδυνος αυτών των γυναικών για ΠΤ είναι μεταξύ 2-5<sup>167-168</sup>. Υπάρχουν επιδημιολογικές αποδείξεις που σχετίζουν την γονόρροια με τον ΠΤ, αν και τα στοιχεία από αυτές τις μελέτες είναι αναδρομικά και όχι τόσο ισχυρά. Μόνο μία από αυτές τις μελέτες δεν βρήκε συσχέτιση με τον ΠΤ<sup>129,167-173</sup>. Η *N. Gonorrhoeae* έχει βρεθεί ότι μπορεί να διαπεράσει τις εμβρυϊκές μεμβράνες και να προκαλέσει χοριοαμνιοτίτιδα, σε μελέτες όπου έχει διαπιστωθεί με ιστολογικές εξετάσεις<sup>174</sup>. Στην εγκυμοσύνη θα πρέ-



**Σχήμα-2:** Περιοδοντική λοίμωξη: υπάρχουν θεωρίες κατά πόσο αποτελεί παράγοντα κινδύνου ή παράγοντα πρόβλεψης του ΠΤ. Απεικονίζονται οι ομοιότητες στον μηχανισμό πρόκλησης περιοδοντίτιδας, φυσιολογικού και πρόωρου τοκετού μέσω λοιμώξεων. (ΦΤ: φυσιολογικός τοκετός, ΠΤ: πρόωρος τοκετός, ΠΜΠ: πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα) (σύμφωνα με Ferguson και συν.<sup>91</sup>)

πει να ελέγχουμε τις γυναίκες υψηλού κινδύνου και να χορηγούμε κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία. Ο Brocklehurst σε μία ανασκόπηση από το 2002 (Cochrane Review) κατέληξε στο συμπέρασμα ότι αμοξυκιλλίνη σε συνδυασμό με προβενεσίδη έχει παρόμοια αποτελέσματα με θεραπεία με σπεκτινομυκίνη, κεφτριαξόνη ή κεφιξίμη<sup>175</sup>.

• **Κολπική Τριχομονάδα (Trichomonas Vaginalis)**

Η ομάδα VIP έδειξε συσχέτιση της λοίμωξης με Trichomonas Vaginalis τόσο με ΠΤ, όσο και με PROM. Η επίπτωση της T. Vaginalis ήταν 12,6% με σημαντικές διαφορές μεταξύ των εθνικών ομάδων<sup>176-177</sup>. Δύο άλλες μελέτες έχουν συσχετίσει την T. Vaginalis με ΠΤ και μία τρίτη μελέτη με PROM<sup>135,178-179</sup>. Μία μελέτη δεν έδειξε συσχέτιση λοίμωξης με τριχομονάδα και χαμηλού βάρους γέννησης<sup>180</sup>. Οι Carey και Klebanoff σε μία τυχαioποιημένη μελέτη με περισσότερες από 600 γυναίκες με ασυμπτωματική αποίκιση με Trichomonas εξέτασαν κατά πόσο η θεραπεία με μετρονιδαζόλη στο 2ο και 3ο τρίμηνο βελτιώνει την πιθανότητα ΠΤ, σχέση με γυναίκες που λάμβαναν placebo. Οι γυναίκες που έλαβαν μετρονιδαζόλη είχαν διπλάσιο

κίνδυνο ΠΤ(19% vs 10,7%). Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι ο έλεγχος ρουτίνας των εγκύων για Trichomonas Vaginalis καθώς και η θεραπεία ασυμπτωματικών εγκύων με T. Vaginalis δεν είναι απαραίτητη καθώς δεν βελτιώνει το αποτέλεσμα της κύησης<sup>181</sup>. Σε μία μελέτη από τους Meis και συν. η επίπτωση της T. Vaginalis στην κύηση ήταν 3% και δεν συσχετιζόταν με ΠΤ<sup>115</sup>.

• **Μυκοπλάσματα (Mycoplasma hominis & Ureaplasma urealyticum)**

Οι μικροοργανισμοί Mycoplasma hominis και Ureaplasma urealyticum εντοπίζονται πολύ συχνά στο αμνιακό υγρό εγκύων με ΠΤ και PPROM<sup>25</sup>. Υπάρχουν κάποιες μελέτες που δείχνουν κάποια συσχέτιση αυτών των μικροοργανισμών με ΠΤ, χωρίς όμως καλά στοιχεία<sup>116,142,182</sup>. Σύμφωνα με τους Romero και συν. ωστόσο, η παρουσία αυτών των μικροοργανισμών στο κατώτερο γεννητικό σύστημα δεν σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ΠΤ. Μία μεγάλη τυχαioποιημένη μελέτη από τους Eschenbach και συν. στην οποία γυναίκες με Ureaplasma urealyticum λάμβαναν θεραπεία με ερυθρομυκίνη ή placebo, δεν παρατηρήθηκε βελτίωση του ποσοστού

**Πίνακας-5α:** μελέτες που επιβεβαιώνουν την σχέση περιοδοντικής λοίμωξης και ΠΤ (τροποποιημένο από Shub και συν.<sup>90</sup>)

Συγγραφέας	Έτος	Αριθμός (N)
Offenbacher και συν. <sup>83</sup>	1996	124
Offenbacher και συν. <sup>223</sup>	2001	812
Jeffcoat και συν. <sup>113</sup>	2001	1313
Romero και συν. <sup>226</sup>	2002	69
Lopez και συν. <sup>227</sup>	2002	772
Wan και συν. <sup>228</sup>	2002	190
Carta και συν. <sup>229</sup>	2004	92
Goepfert και συν. <sup>217</sup>	2004	139
Mokeem και συν. <sup>230</sup>	2004	90
Radnai και συν. <sup>231</sup>	2004	85
Dortbudak και συν. <sup>225</sup>	2005	36
Jarjoura και συν. <sup>224</sup>	2005	203
Moliterno και συν. <sup>232</sup>	2005	151
Moreu και συν. <sup>233</sup>	2005	96

**Πίνακας-5β:** μελέτες που δεν φανερώνουν συσχέτιση περιοδοντικής λοίμωξης και ΠΤ (τροποποιημένο από Shub και συν.<sup>90</sup>)

Συγγραφέας	Έτος	Αριθμός (N)
Dasanayake και συν. <sup>216</sup>	1998	80
Offenbacher και συν. <sup>236</sup>	1998	44
Mitchell-Lewis και συν. <sup>237</sup>	2001	164
Davenport και συν. <sup>234</sup>	2002	743
Holbrook και συν. <sup>238</sup>	2004	96
Moore και συν. <sup>235</sup>	2004	3738
Buduneli και συν. <sup>239</sup>	2005	181
Moore και συν. <sup>240</sup>	2005	154
Rajapakse και συν. <sup>241</sup>	2005	227
Lunardelli και συν. <sup>242</sup>	2005	449

ΠΤ στην ομάδα που λάμβανε ερυθρομυκίνη. Οι συγγραφείς δεν συστήνουν τον έλεγχο ρουτίνας στην εγκυμοσύνη και θεραπεία για *Ureaplasma urealyticum*. Η αποίκιση του αναπνευστικού συστήματος των νεογνών έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο χρόνιας αναπνευστικής πάθησης<sup>183-190</sup>.

• **Ασυμπτωματική Βακτηριουρία**

Ως ασυμπτωματική βακτηριουρία ορίζεται η ανεύρεση μικροβίων (>105 cfu/ml) σε δύο συνεχόμενα δείγματα ούρων, που λήφθηκαν σε διάστημα >24 ωρών, απουσία κλινικών συμπτωμάτων και ποσοφαιρίων στα ούρα. Η επίπτωση στην εγκυμοσύνη είναι 2-10% και εάν δεν θεραπευτεί το 30-50% αυτών των περιπτώσεων θα αναπτύξουν πυελονεφρίτιδα<sup>25</sup>. Σύμφωνα με τον Wally ο κίνδυνος ΠΤ σε

περίπτωση πυελονεφρίτιδας υπολογίζεται σε 30%<sup>191</sup>, ενώ σύμφωνα με πιο πρόσφατες μελέτες η πυελονεφρίτιδα φαίνεται να σχετίζεται με πρόωρες συσπάσεις της μήτρας, αλλά όχι με ΠΤ<sup>192-193</sup>. Μία μετα-ανάλυση από τους Romero και συν. έδειξε ότι η ασυμπτωματική βακτηριουρία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ΠΤ και ότι η θεραπεία της με αντιβιοτικά μειώνει τον κίνδυνο ΠΤ<sup>192</sup>. Ωστόσο, είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι στην συγκεκριμένη μελέτη όταν προσαρμόσουμε τα δεδομένα ανάλογα με κοινωνικοοικονομικές και δημογραφικές μεταβλητές η σχέση βακτηριουρίας και ΠΤ παύει να υφίσταται. Εάν αυτή η σχέση οφειλόταν αποκλειστικά σε κοινωνικοοικονομικούς παράγοντες δεν θα έπρεπε ωστόσο να παρατηρείται μείωση του ποσο-

στού ΠΤ, εκτός εάν η χρήση αντιβιοτικών θεράπυε τυχαία άλλους συνυπάρχοντες παράγοντες κινδύνου που μπορεί να μην είχαν αναγνωρισθεί κατά τη διάρκεια της μελέτης, όπως BV<sup>167</sup>. Αυτά τα αποτελέσματα επιβεβαιώνουν και η ανάλυση κατά Cochrane του 2001, αν και η νεότερη ανάλυση του 2007 από τους ίδιους συγγραφείς δείχνει μείωση του κινδύνου πυελονεφρίτιδας και χαμηλού βάρους γέννησης, με χρήση αντιβιοτικών, αλλά όχι του ΠΤ<sup>194-195</sup>. Δύο από τις τέσσερις μελέτες κοόρτης έδειξαν συσχέτιση βακτηριουρίας και ΠΤ, ενώ οι άλλες δύο δεν επιβεβαίωσαν αυτήν την συσχέτιση<sup>196-199</sup>. Από την βιβλιογραφία δεν φαίνεται να υπάρχουν σαφή στοιχεία σχετικά με την διάρκεια της θεραπείας με αντιβιοτικά για την ασυμπτωματική βακτηριουρία στην εγκυμοσύνη<sup>200</sup>. Σύμφωνα με τους Thomsen και συν. η ασυμπτωματική βακτηριουρία μπορεί να αποτελεί δείκτη παθολογικής χλωρίδας του κόλπου, ή να γίνεται επιμόλυνση του κόλπου από τα ούρα και έτσι να αυξάνεται ο κίνδυνος ΠΤ<sup>201</sup>.

#### • Ιογενείς Λοιμώξεις

Αντίθετα με κάποιες βακτηριακές λοιμώξεις η σχέση ΠΤ και ιογενών λοιμώξεων δεν φαίνεται να είναι τόσο άμεση<sup>26</sup>. Ιογενείς λοιμώξεις που οδηγούν σε σοβαρή συστηματική λοίμωξη (π.χ. πνευμονία από ανεμευλογιά, πολυομυελίτιδα) μπορεί να οδηγήσουν σε ΠΤ<sup>111</sup>. Όταν δεν υπάρχει σοβαρή συστηματική λοίμωξη δεν υπάρχουν αρκετά στοιχεία από την βιβλιογραφία που να υποστηρίζουν ότι οι ιογενείς λοιμώξεις ευθύνονται για ΠΤ. Πολλά έμβρυα με ενδομήτρια λοίμωξη κυτταρομεγαλοϊού (CMV) τείνουν να γεννιούνται πρόωρα, χωρίς να υπάρχουν συστηματικές μελέτες που να επιβεβαιώνουν αυτές τις παρατηρήσεις. Σε μία μελέτη από τους Wenstrom και συν. με ασυμπτωματικές γυναίκες που υποβλήθηκαν σε αμνιοπαρακέντηση έγινε ανάλυση των δειγμάτων με PCR για ενδοαμνιακές ιογενείς λοιμώξεις. Από τα αποτελέσματα αποκάλυφθηκαν DNA από πολλούς ιούς (αδενοϊός, CMV, Epstein-Barr, εντεροϊός κλπ.), με πιο συχνό αυτό του αδενοϊού, χωρίς να υπάρχει συσχέτιση κανενός από αυτούς με ΠΤ<sup>202</sup>. Υπάρχουν ορισμένες μελέτες που συσχετίζουν τις ιογενείς λοιμώξεις με τον ΠΤ. Οι Arechavaleta-Velasco και συν. διατύπωσαν την θεωρία ότι οι ιογενείς λοιμώξεις μπορεί να ευθύνονται για παθολογική λειτουργία του πλακούντα μέσω λοίμωξης της τροφοβλάστης και έτσι να οδηγήσουν σε επιπλοκές όπως αποβολή, προεκλαμψία, ενδομήτρια υπολειπόμενη ανάπτυξη του εμβρύου και ΠΤ<sup>203</sup>. Οι Salafia και συν. σε μία μελέτη όπου εξέτασαν τους πλακούντες από 753 γυναίκες (539 με ΠΤ) και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι σε ιογενείς λοιμώξεις ΠΤ

μπορεί να προκληθεί ως συνέπεια της φλεγμονώδους αντίδρασης<sup>204</sup>. Δεν υπάρχουν, λοιπόν, αρκετά στοιχεία σχετικά με τον ρόλο των ιογενών λοιμώξεων στον ΠΤ και σίγουρα χρειάζονται περισσότερες μελέτες σχετικά με τον ρόλο τους στην πρόκληση ΠΤ.

#### • Άλλοι μικροοργανισμοί

Άλλοι μικροοργανισμοί που έχουν συσχετιστεί με την πρόκληση ΠΤ είναι οι: *Escheria Coli*, *Klebsiella* και *Haemophilus* χωρίς να έχει αποδειχθεί αιτιολογική συσχέτιση των μικροοργανισμών αυτών με ΠΤ και να χωρίς να έχει αποδειχθεί ότι η θεραπεία αυτών των μικροοργανισμών μειώνει τον κίνδυνο ΠΤ<sup>205-207</sup>. Αυτά τα ευρήματα αμφισβητούνται από κάποιες άλλες μελέτες<sup>208</sup>. Μία μεγάλη πολυκεντρική μελέτη με περισσότερες από 2500 γυναίκες βρέθηκε μονιλία (*Candida Albicans*) σε 20% των γυναικών στις 24 και 28 εβδομάδες της κύησης και δεν υπήρχε συσχέτιση με ΠΤ<sup>115</sup>.

#### Περιοδοντικές λοιμώξεις

Η περιοδοντίτιδα αποτελεί μία πάθηση που συναντάται πολύ συχνά στον κοινό πληθυσμό, αλλά πολλές φορές παραβλέπεται και παραμένει μη διαγνωσμένη για αρκετό καιρό. Έχει υπολογιστεί ότι στις ανεπτυγμένες χώρες 15% των ενηλίκων ηλικίας μεταξύ 21 και 50 ετών πάσχουν από περιοδοντίτιδα σοβαρού βαθμού<sup>90,209</sup>. Οι περιοδοντικές λοιμώξεις χαρακτηρίζονται από χρόνια, χαμηλού βαθμού φλεγμονή των ούλων και των στηρικτικών ιστών των δοντιών, που οφείλεται κυρίως σε Gram αρνητικά αναερόβια βακτήρια. Αυτή η χρόνια λοίμωξη οδηγεί σε συνεχή παραγωγή και συσσώρευση ενδοτοξινών και κυτοκινών στο υγρό της ουλοδοντικής σχισμής, που μπορεί με τη σειρά του να προκαλέσει απώλεια δοντιών και οστική βλάβη. Ο οργανισμός λοιπόν που πάσχει από περιοδοντική λοίμωξη εκδηλώνει μία ανοσολογική αντίδραση απέναντι στην λοίμωξη, η οποία όμως δεν είναι ικανή να θεραπεύσει πλήρως την λοίμωξη και αυτό οδηγεί σε βλάβη των ιστών<sup>210-211</sup>. Φυσιολογικά, στο 40% υγιών ατόμων κατά τη διάρκεια του καθαρισμού των δοντιών (βούρτσισμα, νήμα) παρατηρείται βακτηριαμμία και ενδοτοξιναιμία. Τα ποσοστά αυτά είναι υψηλότερα όταν συνυπάρχει περιοδοντική λοίμωξη. Με αυτόν τον μηχανισμό μπορεί θεωρητικά να προκαλείται αιματογενής διασπορά βακτηρίων, κυτοκινών, προσταγλαδινών και λιποπολυσακχαριδίων στον πλακούντα, στην μήτρα και στις εμβρυϊκές μεμβράνες, και να προκαλείται μια ανοσο-φλεγμονώδης αντίδραση η οποία μπορεί να εξηγήσει εν μέρει τη συσχέτιση περιοδοντικής λοίμω-



ξης και ΠΤ<sup>90,212-213</sup>. Σημαντικό είναι επίσης το γεγονός ότι κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και κυρίως μετά το δεύτερο τρίμηνο, η αναλογία Gram (-) αναερόβιων βακτηρίων στην οδοντική πλάκα σε σχέση με τα αερόβια αυξάνεται σημαντικά<sup>89,214</sup>.

Ο Galloway το 1931 ήταν ο πρώτος που περιέγραψε συσχέτιση περιοδοντικής λοίμωξης με μειωτικές επιπλοκές<sup>215</sup>. Από τότε έχουν πραγματοποιηθεί πολυάριθμες μελέτες που συσχετίζουν τις περιοδοντικές λοίμωξεις με προβλήματα της κύησης και κυρίως με ΠΤ (βλ. πίνακα-5α & 5β)<sup>90,92</sup>. Οι Offenbacher και συν. ήταν από τους πρώτους που απέδειξαν τη σχέση περιοδοντικής λοίμωξης με ΠΤ και χαμηλό βάρος γέννησης (LBW), σε μία μελέτη με 124 γυναίκες<sup>83</sup>. Δύο άλλες μελέτες επιβεβαίωσαν τα προηγούμενα ευρήματα δείχνοντας ότι γυναίκες με φυσιολογική στοματική χλωρίδα είχαν μικρότερο κίνδυνο ΠΤ και LBW, σε σχέση με γυναίκες που είχαν σοβαρή περιοδοντίτιδα<sup>216-217</sup>. Μία μελέτη κοόρτης με 1300 γυναίκες έδειξε ότι η ηλικία κύησης κατά την οποία διαγιγνώσκεται η περιοδοντική λοίμωξη επηρεάζει τον κίνδυνο ΠΤ και ο κίνδυνος αυτός ήταν αντιστρόφως ανάλογος με ηλικία κύησης<sup>92,113</sup>.

Τα δεδομένα από την βιβλιογραφία σχετικά με το κατά πόσο η θεραπεία των περιοδοντικών λοιμώξεων μειώνει τον κίνδυνο ΠΤ δεν είναι ξεκάθαρα, αν και τα περισσότερα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά και φαίνεται ότι η θεραπεία σε γυναίκες με περιοδοντική λοίμωξη στην εγκυμοσύνη μειώνει τον κίνδυνο ΠΤ. Σε μία μελέτη με 400 γυναίκες, φάνηκε ότι γυναίκες που έλαβαν θεραπεία πριν από τις 28 εβδομάδες είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο ΠΤ και LBW<sup>218</sup>. Οι Jeffcoat και συν. έδειξαν ότι η αποτρύγωση των δοντιών και οι αποξέσεις κάτω από τα ούλα σε γυναίκες με περιοδοντίτιδα μειώνουν τον κίνδυνο ΠΤ. Επίσης, η χρήση αντιβιοτικών φαίνεται με μειώνει τον κίνδυνο ΠΤ και αυτά θα πρέπει να χορηγούνται νωρίς στην εγκυμοσύνη. Όσο περισσότερο παραμένει χωρίς θεραπεία μία λοίμωξη με αναερόβια σε μία έγκυο, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος αυτοί οι μικροοργανισμοί να εισχωρήσουν στο αμνιακό υγρό και να προκαλέσουν φλεγμονώδη αντίδραση και τελικά ΠΤ<sup>92,219</sup>. Σε μία μελέτη από τους Michalowicz και συν. η οποία αποτελεί και την μεγαλύτερη τυχαίοποιημένη μελέτη μέχρι στιγμής, για γυναίκες που λάμβαναν θεραπεία πριν από τις 22 εβδομάδες, δεν βρέθηκε βελτίωση του ποσοστού ΠΤ<sup>220</sup>. Οι Offenbacher και συν. από την άλλη σε μία πρόσφατη μελέτη παρατήρησαν ότι η θεραπεία της περιοδοντίτιδας μειώνει τον κίνδυνο ΠΤ<sup>89,221</sup>. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζει και μία μετα-ανάλυση από τους Polyo και συν. οι οποίοι κατέληξαν στο συμπέ-

ρασμα ότι η θεραπεία περιοδοντικών λοιμώξεων μειώνει τον κίνδυνο ΠΤ<sup>86</sup>. Δύο πρόσφατες τυχαίοποιημένες μελέτες από τις ΗΠΑ με πάνω από 2500 ασθενείς δεν έδειξαν συσχέτιση μεταξύ περιοδοντικής λοίμωξης και ΠΤ<sup>84,222</sup>, περιπλέκοντας ακόμα περισσότερο τα δεδομένα σχετικά με τον ρόλο της περιοδοντικής λοίμωξης στην πρόκληση ΠΤ.

## Συμπέρασμα

Από όλες τις πιθανές αιτίες ΠΤ, η λοίμωξη/φλεγμονή είναι η μοναδική παθολογική κατάσταση για την οποία η άμεση αιτιολογική συσχέτιση έχει αποδειχθεί και η και ο μοριακός παθοφυσιολογικός μηχανισμός έχει εξακριβωθεί. Στις περισσότερες περιπτώσεις όπου υπάρχει παθολογοανατομική διάγνωση φλεγμονής και ιστολογική επιβεβαίωση χοριοαμνιονίτιδας είναι συνήθως ήπιας-υποκλινικής μορφής<sup>423</sup>. Η πιο κοινή οδός που χρησιμοποιούν οι διάφοροι μικροοργανισμοί για να εισέλθουν στην αμνιακή κοιλότητα είναι η ανιούσα οδός, από το κατώτερο τμήμα του γεννητικού συστήματος-κόλπος, τράχηλος (βλ. Σχέδιο-2). Οι μικροοργανισμοί αυτοί εκτός από την άμεση απελευθέρωση τοξικών ουσιών (ενδοτοξίνες), προκαλούν και μία ανοσολογική αντίδραση του οργανισμού, που οδηγεί στην παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών (προσταγλαδίνες, ιντερλευκίνες κλπ.), οι οποίοι με την σειρά τους είναι υπεύθυνοι για την ρήξη των μεμβρανών, συσπάσεις της μήτρας και διαστολή του τραχήλου<sup>129</sup>. Ο ΠΤ που οφείλεται σε λοίμωξη χαρακτηρίζεται από βραχεία λανθάνουσα περίοδο (latency period) και σχετικά χαμηλή ανταπόκριση σε θεραπεία με τοκολυτικά. Ο τοκετός που είναι αποτέλεσμα ενδομήτριας λοίμωξης θα πρέπει να θεωρείται ως προστατευτικός μηχανισμός του ίδιου του οργανισμού, που έχει σαν στόχο να προστατεύσει το έμβryo και την μητέρα από πιο σοβαρές επιπτώσεις της λοίμωξης<sup>129</sup>. Είναι πιθανόν ότι ορισμένες γυναίκες έχουν μία προϋπάρχουσα κατάσταση ή μία γενετική προδιάθεση που τις καθιστά πιο επιρρεπείς τόσο σε γεννητικές λοίμωξεις και ΠΤ<sup>424</sup>. Είναι φανερό ότι χρειάζονται περισσότερες μελέτες προκειμένου να κατανοήσουμε σε βάθος τον ακριβή μηχανισμό πρόκλησης ΠΤ που οφείλεται σε λοίμωξη και να μπορέσουμε να αναπτύξουμε μεθόδους για τον εντοπισμό γυναικών-κύσεων υψηλού κινδύνου και την αντιμετώπισή τους.

## Infections and preterm labour: A review of the literature

**Antsaklis P., Daskalakis G., Papantoniou N., Mesogitis S., Antsaklis A.**

1st Department of Obstetrics & Gynaecology, "Alexandra" Maternity Hospital, University of Athens, Greece

Correspondence: P. Antsaklis  
24 Beech Road Manor Park, Headington  
Oxford OX3 7SJ, United Kingdom  
E-mail: panosant@gmail.com  
Tel.: 6945586417

### Summary

In industrialized countries, 5-11% of infants are born preterm (<37 weeks' gestation), and the rate has been increasing since the early 1980s. Preterm births account for 65-75% of neonatal deaths and up to 75% of neonatal morbidity, and contribute to long-term neurocognitive deficits, pulmonary dysfunction and ophthalmologic disorders. In the past several decades, major progress has been made in improving the survival of extremely premature newborns, mostly attributable to timely access to effective interventions that ameliorate prematurity-associated mortality and morbidity such as antenatal administration of corticosteroids and exogenous surfactant therapy, rather than preventing preterm births. Survival rates amongst preterm infants have changed dramatically over the last decade, with 88% survival for 27-28 weeks, and 21% for > or =24 weeks (depending on birth weight). However, the societal and healthcare costs to care for survivors with severe morbidity and neurological handicaps remain substantial. The diagnosis of preterm labour is difficult and most interventions to halt labour are unsuccessful. A strong body of evidence suggests that infection plays a role in the pathogenesis of preterm labour and delivery. The purpose of this article is to study the relationship between infection and preterm birth.

*Key words:* preterm labour, infection, bacterial vaginosis

### Βιβλιογραφία

1. Hamilton BE, Martin JA, Ventura SJ. Births: preliminary data for 2005. Natl Vital Stat Rep. 2006 Dec 28;55(11):1-18
2. Vonderpool BA. Preterm Labor: diagnosis and treatment. American Academy of Family Physicians, May 15 1998, pp1-12
3. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. Lancet. 2008 Jan 5;371(9606):75-84

4. Steer P, Flint C. Preterm Labor and premature rupture of membranes. BMJ 1999;318:1059-1062
5. Δασκαλάκης ΓΙ, Προβλεψη πρόωρου τοκετού σε εργαίους χαμηλού ανδύου. Διατριβή επί διδακτορίας, Αθήνα 2002, ΑεΜαιευτική και Γυναικολογική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών, ΠΠΝΑ «Αλεξάνδρα»
6. Preterm birth in Scotland. <http://bmj.bmjournals.com/cgi/eletters/332/7547/937#132366>
7. Norman JE, Bollapragada S, Yuan M, Nelson SM. Inflammatory pathways in the mechanism of parturition. BMC Pregnancy Childbirth. 2007 Jun 1;7 Suppl 1:S7.
8. Mattison DR, Damus K, Fiore E, Petrini J, Alter C. Preterm Delivery: a public health perspective. Paed Prin Epidemiology 2001;15(Suppl.2):7-16
9. Terzidou V, Bennett PR. Preterm Labor. Curr Opin Obstet Gynecol 2002;14:105-113
10. Kumbi S, Isehak A. Obstetric outcome of teenage pregnancy in northwestern Ethiopia. East Afr Med J. 1999 Mar;76(3):138-40
11. Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. BMJ. 2004 Sep 18;329(7467):675-8
12. Wood NS, Marlow N, Costeloe K, Gibson AT, Wilkinson AR. Neurologic and developmental disability after extremely preterm birth. EPIcure Study Group. N Engl J Med. 2000 Aug 10;343(6):378-84
13. Parry G, Tucker J, Tarnow-Mordi W; UK Neonatal Staffing Study Collaborative Group. CRIB II: an update of the clinical risk index for babies score. Lancet. 2003 May 24;361(9371):1789-91.
14. Shapiro S, McCormick MC, Starfield BH, Krischer JP, Bross D. Relevance of correlates of infant deaths for surgical morbidity at first year of age. Am J Obstet Gynecol 1988;136:363-373
15. Veen S, Enk-Dokkum MH, Schreuder AM et al. Impairments, disabilities and handicaps of very preterm and very low birthweight infants at five years of age. Lancet 1991;338:33-36
16. Slattery MM, Morrison JJ. Preterm Delivery. Lancet 2002;360:1489-97
17. Zahl PA, Bjerknes C. Induction of deciduas-placental haemorrhage in mice by the endotoxins of certain gram-negative bacteria. Proc Soc Exp Biol Med. 1943;54:329
18. KASS EH. Pyelonephritis and bacteriuria. A major problem in preventive medicine. Ann Intern Med. 1962 Jan;56:46-53
19. KNOX IC Jr, HOERNER JK. The role of infection in premature rupture of the membranes. Am J Obstet Gynecol. 1950 Jan;59(1):190-4
20. Bobitt JR, Ledger WJ. Unrecognized amnionitis and prematurity: a preliminary report. J Reprod Med. 1977 Jul;19(1):8-12
21. Harris JW, Brown JH. The bacterial content of the uterus at caesarean section. Am J Obstet Gynecol 1927;13:133
22. Elder HA, Santamarina BA, Smith S, Kass EH. The natural history of asymptomatic bacteriuria during pregnancy: the effect of tetracycline on the clinical course and the outcome of pregnancy. Am J Obstet Gynecol. 1971 Oct 1;111(3):441-62
23. Romero R, Espinoza J, Chaiworapongsa T, Kalache K. Infection and prematurity and the role of preventive strategies. Semin Neonatol. 2002 Aug;7(4):259-74
24. Gomez R, Romero R, Mazor M, Ghezzi F, David C, Yoon BH. Role of infection in preterm labor and delivery. In: Elder MG, Romero R, Lamont RF (eds). Preterm Labor. New York: Churchill Livingstone, 1997; 85-125
25. Romero R, Gomez R, Mazor M, Ghezzi F, Yoon BH. The preterm labor syndrome. In: Elder MG, Romero R, Lamont RF (eds). Preterm Labor. New York: Churchill Livingstone, 1997; 29-49
26. Goldenberg RL, Culhane JF. Infection as a cause of preterm birth. Clin Perinatol. 2003 Dec;30(4):677-700
27. Seong HS, Lee SE, Kang JH, Romero R, Yoon BH. The frequency of microbial invasion of the amniotic cavity and histologic chorioamnionitis in women at term with intact membranes in the presence or absence of labor. Am J Obstet Gynecol. 2008 Oct;199(4):375.e1-5
28. Figueroa R, Garry D, Elimian A, Patel K, Sehgal PB, Tejani N. Evaluation of amniotic fluid cytokines in preterm labor and intact membranes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2005 Oct;18(4):241-7
29. Jacobsson B, Mattsby-Baltzer I, Hagberg H. Interleukin-6 and interleukin-8 in cervical and amniotic fluid: relationship to microbial invasion of the chorioamniotic membranes. BJOG. 2005 Jun;112(6):719-24
30. Jacobsson B, Mattsby-Baltzer I, Andersch B, Bokström H, Holst RM, Wennerholm UB, Hagberg H. Microbial invasion and cytokine response in amniotic fluid in a Swedish population of women in preterm labor. Acta Obstet Gynecol Scand. 2003 Feb;82(2):120-8
31. Hitti J, Tarczy-Hornoch P, Murphy J, Hillier SL, Aura J, Eschenbach DA. Amniotic fluid infection, cytokines, and adverse outcome among infants at 34 weeks' gestation or less. Obstet Gynecol. 2001 Dec;98(6):1080-8.
32. Maymon E, Romero R, Chaiworapongsa T, Berman S, Conoscenti G, Gomez R, Edwin S. Amniotic fluid matrix metalloproteinase-8 in preterm labor with intact membranes. Am J Obstet Gynecol. 2001 Nov;185(5):1149-55
33. Yoon BH, Romero R, Moon JB, Shim SS, Kim M, Kim G, Jun JK. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. Am J Obstet Gynecol. 2001 Nov;185(5):1130-6

34. Odibo AO, Rodis JF, Sanders MM, Borgida AF, Wilson M, Egan JF, Campbell WA. elation-ship of amniotic fluid markers of intra-amniotic infection with histopathology in cases of preterm labor with intact membranes. *J Perinatol*. 1999 Sep;19(6 Pt 1):407-12
35. Gonz\_lez-Bosquet E, Cerqueira MJ, Dominguez C, Gasser I, Bernejo B, Cabero L. Amniotic fluid glucose and cytokines values in the early diagnosis of amniotic infection in patients with preterm labor and intact membranes. *J Matern Fetal Med*. 1999 Jul-Aug;8(4):155-8
36. Kara M, Ozden S, Arioglu P, Cetin A. The significance of amniotic fluid interleukin-6 levels in preterm labour. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 1998 Nov;38(4):403-6
37. Greci LS, Gilson GJ, Nevils B, Izquierdo LA, Qualls CR, Curet LB. Is amniotic fluid analysis the key to preterm labor? A model using interleukin-6 for predicting rapid delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1998 Jul;179(1):172-8.
38. Coultrip LL, Lien JM, Gomez R, Kapernick P, Khoury A, Grossman JH. The value of amniotic fluid interleukin-6 determination in patients with preterm labor and intact membranes in the detection of microbial invasion of the amniotic cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Oct;171(4):901-11
39. Greig PC, Ernest JM, Teot L, Erikson M, Talley R. Amniotic fluid interleukin-6 levels correlate with histologic chorioamnionitis and amniotic fluid cultures in patients in premature labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1993 Oct;169(4):1035-44
40. Hillier SL, Witkin SS, Krohn MA, Watts DH, Kiviat NB, Eschenbach DA. The relationship of amniotic fluid cytokines and preterm delivery, amniotic fluid infection, histologic chorioamnionitis, and chorioamnion infection. *Obstet Gynecol*. 1993 Jun;81(6):941-8
41. Cherony PH, Pankuch GA, Botti JJ, Appelbaum PC. The presence of amniotic fluid leukoattractants accurately identifies histologic chorioamnionitis and predicts tocolytic efficacy in patients with idiopathic preterm labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1992 Sep;167(3):683-8
42. Watts DH, Krohn MA, Hillier SL, Eschenbach DA. The association of occult amniotic fluid infection with gestational age and neonatal outcome among women in preterm labor. *Obstet Gynecol*. 1992 Mar;79(3):351-7
43. Chaim W, Mazor M, Wiznitzer A. The prevalence and clinical significance of intraamniotic infection with *Candida* species in women with preterm labor. *Arch Gynecol Obstet*. 1992;251(1):9-15
44. Harger JH, Meyer MP, Amortegui A, Macpherson TA, Kaplan L, Mueller-Heubach E. Low incidence of positive amniotic fluid cultures in preterm labor at 27-32 weeks in the absence of clinical evidence of chorioamnionitis. *Obstet Gynecol*. 1991 Feb;77(2):228-34
45. Skoll MA, Moretti ML, Sibai BM. The incidence of positive amniotic fluid cultures in patients preterm labor with intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Sep;161(3):813-6
46. Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, Avila C, Mazor M, Callahan R, Sabo V, Athanassiadis AP, Hobbins JC. Infection and labor. V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Sep;161(3):817-24.
47. Romero R, Emamian M, Quintero R, Wan M, Hobbins JC, Mazor M, Edberg S. The value and limitations of the Gram stain examination in the diagnosis of intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 Jul;159(1):114-9.
48. Iams JD, Clapp DH, Contos DA, Whitehurst R, Ayers LW, O'Shaughnessy RW. Does extra-amniotic infection cause preterm labor? Gas-liquid chromatography studies of amniotic fluid in amnionitis, preterm labor, and normal controls. *Obstet Gynecol*. 1987 Sep;70(3 Pt 1):365-8
49. Duff P, Kopelman JN. Subclinical intra-amniotic infection in asymptomatic patients with refractory preterm labor. *Obstet Gynecol*. 1987 May;69(5):756-9.
50. Leigh J, Garite TJ. Amniocentesis and the management of premature labor. *Obstet Gynecol*. 1986 Apr;67(4):500-6.
51. Gravett MG, Hummel D, Eschenbach DA, Holmes KK. Preterm labor associated with subclinical amniotic fluid infection and with bacterial vaginosis. *Obstet Gynecol*. 1986 Feb;67(2):229-37
52. Weible DR, Randall HW Jr. Evaluation of amniotic fluid in preterm labor with intact membranes. *J Reprod Med*. 1985 Oct;30(10):777-80
53. Hameed C, Tejani N, Verma UL, Archbald F. Silent chorioamnionitis as a cause of preterm labor refractory to tocolytic therapy. *Am J Obstet Gynecol*. 1984 Aug 1;149(7):726-30
54. Wahbeh CJ, Hill GB, Eden RD, Gall SA. Intra-amniotic bacterial colonization in premature labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1984 Mar 15;148(6):739-43.
55. Bobitt JR, Hayslip CC, Damato JD. Amniotic fluid infection as determined by transabdominal amniocentesis in patients with intact membranes in premature labor. *Am J Obstet Gynecol*. 1981 Aug 15;140(8):947-52
56. Wallace RL, Herrick CN. Amniocentesis in the evaluation of premature labor. *Obstet Gynecol*. 1981 Apr;57(4):483-6
57. Miller JM Jr, Pupkin MJ, Hill GB. Bacterial colonization of amniotic fluid from intact fetal membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1980 Mar 5;136(6):796-804
58. Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med*. 2000 May 18;342(20):1500-7
59. Takeda Y, Tsuchiya I. Studies on the pathological changes caused by the injection of the Shwartzman filtrate and the endotoxin into pregnant rabbits. *Japanese Journal of Experimental Medicine* 1953; 21:9-16
60. Romero R, Gomez R, Chaiworapongsa T, Conoscenti G, Kim JC, Kim YM. The role of infection in preterm labour and delivery. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2001 Jul;15 Suppl 2:41-56
61. Kullander S. Fever and parturition. An experimental study in rabbits. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl*. 1977;66:77-85
62. Bang B. Effect of lipopolysaccharides of gram negative bacilli in the rat litter in utero. As quoted in Thiersch JB. Proceedings of the society for experimental biology and medicine. 1962;109
63. Rieder RF, Thomas L. Studies on the mechanisms involved in the production of abortion by endotoxin. *Journal of Immunology* 1960;84:189-193
64. McKay DG, Wong TC. The effect of bacterial endotoxin on the placenta of the rat. *American Journal of Pathology* 1963;42:357-377
65. Dombroski RA, Woodard DS, Harper MJ, Gibbs RS. A rabbit model for bacteria-induced preterm pregnancy loss. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Dec;163(6 Pt 1):1938-43
66. Romero R, Munoz H, Gomez R et al. Antibiotics therapy reduces the rate of infection induced preterm delivery and perinatal mortality. *American Journal Obstet Gynecol* 1994;170:Abstract 418
67. Gravett MG, Haluska GJ, Cook MJ, Novy MJ. Fetal and maternal endocrine responses to experimental intrauterine infection in rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 Jun;174(6):1725-31
68. Hirsch E, Saotome I, Hirsh D. A model of intrauterine infection and preterm delivery in mice. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 May;172(5):1598-603
69. Fidel PJ Jr, Romero R, Maymon E, Hertelendy F. Bacteria-induced or bacterial product-induced preterm parturition in mice and rabbits is preceded by a significant fall in serum progesterone concentrations. *J Matern Fetal Med*. 1998 Sep-Oct;7(5):222-6
70. Reznikov LL, Fantuzzi G, Selzman CH, Shames BD, Barton HA, Bell H, McGregor JA, Dinarello CA. Utilization of endoscopic inoculation in a mouse model of intrauterine infection-induced preterm birth: role of interleukin 1beta. *Biol Reprod*. 1999 May;60(5):1231-8
71. Brown MB, Peltier M, Hillier M, Crenshaw B, Reyes L. Genital mycoplasmosis in rats: a model for intrauterine infection. *Am J Reprod Immunol*. 2001 Sep;46(3):232-41
72. Finland M, Dublin TD. Pneumococcal pneumonia complicating pregnancy and the puerperium. *JAMA* 1939;112:1027-1032
73. OXORN H. The changing aspects of pneumonia complicating pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1955 Nov;70(5):1057-63
74. Benedetti TJ, Valle R, Ledger WJ. Antepartum pneumonia in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1982 Oct 15;144(4):413-7
75. Madinger NE, Greenspoon JS, Ellrodt AG. Pneumonia during pregnancy: has modern technology improved maternal and fetal outcome? *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Sep;161(3):657-62
76. Cunningham FG, Morris GB, Mickal A. Acute pyelonephritis of pregnancy: A clinical review. *Obstet Gynecol*. 1973 Jul;42(1):112-7
77. Fan YD, Pastorek JG 2nd, Miller JM Jr, Mulvey J. Acute pyelonephritis in pregnancy. *Am J Perinatol*. 1987 Oct;4(4):324-6
78. Wing ES, Troppoli DV. The intrauterine transmission of typhoid. *JAMA* 1930;95:405
79. Diddle AW, Stephens RL. Typhoid fever in pregnancy: probable intrauterine transmission of the disease. *American Jour of Obstet Gynecol* 1938;38:300-5
80. Stevenson CS, Glasko AJ, Gillespie EC. Treatment of typhoid in pregnancy with chloramphenicol. *JAMA* 1951;146:1190
81. Heard N, Jordan T. An investigation of malaria during pregnancy in Zimbabwe. *Cent Afr J Med*. 1981 Apr;27(4):62-3, 66-8
82. Gilles HM, Lawson JB, Sibelas M, Voller A, Allan N. Malaria, anaemia and pregnancy. *Ann Trop Med Parasitol*. 1969 Jun;63(2):245-63
83. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, McKaig R, Beck J. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol*. 1996 Oct;67(10 Suppl):1103-13.
84. Offenbacher S, Beck JD, Jared HL, Mauriello SM, Mendoza LC, Couper DJ, Stewart DD, Murtha AP, Cochran DL, Dudley DJ, Reddy MS, Geurs NC, Hauth JC; Maternal Oral Therapy to Reduce Obstetric Risk (MOTOR) Investigators. Effects of periodontal therapy on rate of preterm delivery: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2009 Sep;114(3):551-9
85. Michalowicz BS, Durand R. Maternal periodontal disease and spontaneous preterm birth. *Periodontol* 2000. 2007;44:103-12
86. Polyzos NP, Polyzos IP, Mauri D, Tzioras S, Tsapli M, Cortinovic I, Casazza G. Effect of periodontal disease treatment during pregnancy on preterm birth incidence: a metaanalysis of randomized trials. *Am J Obstet Gynecol*. 2009 Mar;200(3):225-32
87. Xiong X, Buekens P, Fraser WD, Beck J, Offenbacher S. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *BJOG*. 2006 Feb;113(2):135-43.
88. Clothier B, Stringer M, Jeffcoat MK. Periodontal disease and pregnancy outcomes: exposure, risk and intervention. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007 Jun;21(3):451-66.



89. Agueda A, Echeverri A, Manau C. Association between periodontitis in pregnancy and preterm or low birth weight: Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 Sep 1;13(9):E609-15
90. Shub A, Swain JR, Newnham JP. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2006 Sep;19(9):521-8
91. Ferguson JE 2nd, Hansen WF, Novak KF, Novak MJ. Should we treat periodontal disease during gestation to improve pregnancy outcomes? *Clin Obstet Gynecol*. 2007 Jun;50(2):454-67
92. Pretorius C, Jagatt A, Lamont RF. The relationship between periodontal disease, bacterial vaginosis, and preterm birth. *J Perinat Med*. 2007;35(2):93-9.
93. Lohsoonthorn V, Kungsadalpipob K, Chanchareonsook P, Limpongsanurak S, Vanichjakvong O, Sutdhibhaisal S, Wongkittikraivan N, Sookprome C, Kamolpornwitt W, Jantarasaengaram S, Manotaya S, Siwavej V, Barlow WE, Fitzpatrick AL, Williams MA. Is maternal periodontal disease a risk factor for preterm delivery? *Am J Epidemiol*. 2009 Mar 15;169(6):731-9.
94. Romero R, Mazor M. Infection and preterm labor. *Clin Obstet Gynecol*. 1988 Sep;31(3):553-84
95. Romero R, Brody DT, Oyarzun E, Mazor M, Wu YK, Hobbins JC, Durum SK. Infection and labor. III. Interleukin-1: a signal for the onset of parturition. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 May;160(5 Pt 1):1117-23
96. Andrews WW, Hauth JC, Goldenberg RL, Gomez R, Romero R, Cassell GH. Amniotic fluid interleukin-6: correlation with upper genital tract microbial colonization and gestational age in women delivered after spontaneous labor versus indicated delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Aug;173(2):606-12
97. Arntzen KJ, Kj\_llesdal AM, Halgunset J, Vatten L, Austgulen R. TNF, IL-1, IL-6, IL-8 and soluble TNF receptors in relation to chorioamnionitis and premature labor. *J Perinat Med*. 1998;26(1):17-26
98. Steinborn A, Kühnert M, Halberstadt E. Immunomodulating cytokines induce term and preterm parturition. *J Perinat Med*. 1996;24(4):381-90.
99. Maeda K, Matsuzaki N, Fuke S, Mitsuda N, Shimoya K, Nakayama M, Suehara N, Aono T. Value of the maternal interleukin 6 level for determination of histologic chorioamnionitis in preterm delivery. *Gynecol Obstet Invest*. 1997;43(4):225-31
100. Saito S, Kasahara T, Kato Y, Ishihara Y, Ichijo M. Elevation of amniotic fluid interleukin 6 (IL-6), IL-8 and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in term and preterm parturition. *Cytokine*. 1993 Jan;5(1):81-8
101. Yang Q, El-Sayed Y, Rosenberg-Hasson Y, Hirschberg DL, Nayak NR, Schilling J, Madan A. Multiple cytokine profile in plasma and amniotic fluid in a mouse model of pre-term labor. *Am J Reprod Immunol*. 2009 Nov;62(5):339-47
102. Chaiworapongsa T, Erez O, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Mazaki-Tovi S, Gotsch F, Than NG, Mittal P, Kim YM, Camacho N, Edwin S, Gomez R, Hassan SS, Romero R. Amniotic fluid heat shock protein 70 concentration in histologic chorioamnionitis, term and preterm parturition. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2008 Jul;21(7):449-61
103. Holst RM, Laurini R, Jacobsson B, Samuelsson E, Sävmann K, Doverhag C, Wennerholm UB, Hagberg H. Expression of cytokines and chemokines in cervical and amniotic fluid: relationship to histological chorioamnionitis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2007 Dec;20(12):885-93
104. Yoon BH, Jun JK, Park KH, Syn HC, Gomez R, Romero R. Serum C-reactive protein, white blood cell count, and amniotic fluid white blood cell count in women with preterm premature rupture of membranes. *Obstet Gynecol*. 1996 Dec;88(6):1034-40
105. Holst RM, Mattsby-Baltzer I, Wennerholm UB, Hagberg H, Jacobsson B. Interleukin-6 and interleukin-8 in cervical fluid in a population of Swedish women in preterm labor: relationship to microbial invasion of the amniotic fluid, intra-amniotic inflammation, and preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005 Jun;84(6):551-7
106. Hagberg H, Mallard C, Jacobsson B. Role of cytokines in preterm labour and brain injury. *BJOG*. 2005 Mar;112 Suppl 1:16-8
107. Guzik DS, Winn K. The association of chorioamnionitis with preterm delivery. *Obstet Gynecol*. 1985 Jan;65(1):11-6
108. Friese K. The role of infection in preterm labour. *BJOG*. 2003 Apr;110 Suppl 20:52-4
109. Gravett MG, Witkin SS, Haluska GJ, Edwards JL, Cook MJ, Novy MJ. An experimental model for intraamniotic infection and preterm labor in rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Dec;171(6):1660-7
110. Galask RP, Varner MW, Petzold CR, Wilbur SL. Bacterial attachment to the chorioamniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol*. 1984 Apr 1;148(7):915-28
111. Goldenberg RL, Thompson C. The infectious origins of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Sep;189(3):861-73
112. Dixon NG, Ebright D, DeFrancesco MA, Hawkins RE. Oro-genital contact: a cause of chorioamnionitis? *Obstet Gynecol*. 1994 Oct;84(4 Pt 2):654-5
113. Jeffcoat MK, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Goldenberg RL, Hauth JC. Periodontal infection and preterm birth: results of a prospective study. *J Am Dent Assoc*. 2001 Jul;132(7):875-80
114. Wilson J. Vaginal Discharge. In: Walker J, ed. *Sexual health in obstetrics and gynaecology*. 1st ed. London: Remedica, 2003:33-51
115. Meis PJ, Goldenberg RL, Mercer B, Moawad A, Das A, McNellis D, Johnson F, Iams JD, Thom E, Andrews WW. The preterm prediction study: significance of vaginal infections. National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol*. 1995 Oct;173(4):1231-5.
116. Hillier SL, Nugent RP, Eschenbach DA, Krohn MA, Gibbs RS, Martin DH, Cotch MF, Edelman R, Pastorek JG 2nd, Rao AV, et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *N Engl J Med*. 1995 Dec 28;333(26):1737-42.
117. Martius J, Krohn MA, Hillier SL, Stamm WE, Holmes KK, Eschenbach DA. Relationships of vaginal Lactobacillus species, cervical Chlamydia trachomatis, and bacterial vaginosis to preterm birth. *Obstet Gynecol*. 1988 Jan;71(1):89-95.
118. 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.
119. Klebanoff MA, Hillier SL, Nugent RP, MacPherson CA, Hauth JC, Carey JC, Harper M, Wapner RJ, Trout W, Moawad A, Leveno KJ, Miodovnik M, Sibai BM, Vandersten JP, Dombrowski MP, O'Sullivan MJ, Varner M, Langer O; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Is bacterial vaginosis a stronger risk factor for preterm birth when it is diagnosed earlier in gestation? *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Feb;192(2):470-7
120. Leitch H, Bodner-Adler B, Brunbauer M, Kaider A, Egarter C, Husslein P. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Jul;189(1):139-47
121. Amsel R, Totten PA, Spiegel CA, Chen KC, Eschenbach D, Holmes KK. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations. *Am J Med*. 1983 Jan;74(1):14-22
122. Nugent RP, Krohn MA, Hillier SL. Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation. *J Clin Microbiol*. 1991 Feb;29(2):297-301
123. Macones GA, Parry S, Elkousy M, Clothier B, Ural SH, Strauss JF. A polymorphism in the promoter region of TNF and bacterial vaginosis: preliminary evidence of gene environment interaction in the etiology of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 1504-8
124. Romero R, Chaiworapongsa T, Kuivaniemi H, Tromp G. Bacterial vaginosis, the inflammatory response and the risk of preterm birth: a role for genetic epidemiology in the prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:1509-19
125. McDonald HM, Brocklehurst P, Gordon A. Antibiotics for treating bacterial vaginosis in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007 Jan 24;(1):CD000262
126. Gibbs RS, Romero R, Hillier SL, Eschenbach DA, Sweet RL. A review of premature birth and subclinical infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:1515-28
127. Jacobsen B, Mattsby-Baltzer I, Andersch B, Bokstrom H, Holst R, Wennerholm U et al. Microbial invasion and cytokine response in amniotic fluid in a Swedish population of women in preterm labour. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2003;82:120-8
128. Galask RP, Varner MW, Petzold R, Wilbur SL. Bacterial attachment to the chorioamniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:915-28
129. Locksmith G, Duff P. Infection, antibiotics, and preterm delivery. *Semin Perinatol*. 2001 Oct;25(5):295-309
130. Bobitt JR, Damato JD, Sakakini J Jr. Perinatal complications in group B streptococcal carriers: a longitudinal study of prenatal patients. *Am J Obstet Gynecol*. 1985 Mar 15;151(6):711-7
131. Minkoff HL, Sierra MF, Pringle GF, Schwarz RH. Vaginal colonization with Group B beta-hemolytic streptococcus as a risk factor for post-caesarean section febrile morbidity. *Am J Obstet Gynecol*. 1982 Apr 15;142(8):992-5
132. Hillier SL, Krohn MA, Kiviat NB, Watts DH, Eschenbach DA. Microbiologic causes and neonatal outcomes associated with chorioamnion infection. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Oct;165(4 Pt 1):955-61
133. Yancey MK, Duff P, Clark P, Kurtzer T, Frentzen BH, Kubilis P. Peripartum infection associated with vaginal group B streptococcal colonization. *Obstet Gynecol*. 1994 Nov;84(5):816-9
134. Smail F. Intrapartum antibiotics for Group B streptococcal colonization (Cochrane review). *The Cochrane Library*. 2002. 2
135. Minkoff H, Grunebaum AN, Schwarz RH, Feldman J, Cummings M, Crombleholme W, Clark L, Pringle G, McCormack WM. Risk factors for prematurity and premature rupture of membranes: a prospective study of the vaginal flora in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1984 Dec 15;150(8):965-72
136. Nomura ML, Passini J\_nior R, Oliveira UM. Group B streptococcus colonization in preterm labor and preterm premature rupture of membranes. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005 Oct;91(1):69-70
137. Baker CJ, Barrett FF, Yow MD. The influence of advancing gestation on group B streptococcal colonization in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol*. 1975 Aug 1;122(7):820-3
138. Regan JA, Chao S, James LS. Premature rupture of membranes, preterm delivery, and group B streptococcal colonization of mothers. *Am J Obstet Gynecol* 141:184-6, 1981
139. Hastings MJG, Easmons CSF, Neill J, et al. group B streptococcal colonization and the out-



- come of pregnancy. *J Inf Dis* 12:23-29, 1986
140. Lamont RF, Taylor-Robinson D, Newman M, Wigglesworth J, Elder MG. Spontaneous early preterm labour associated with abnormal genital bacterial colonization. *Br J Obstet Gynaecol*. 1986 Aug;93(8):804-10
  141. Alger LS, Lovchik JC, Hebel JR, Blackmon LR, Crenshaw MC. The association of Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and group B streptococci with preterm rupture of the membranes and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1988 Aug;159(2):397-404
  142. Divers MJ, Lilford RJ. Infection and preterm labour: a metaanalysis. *Contemp. Rev. Obstet. Gynaecol*. 1993;5:71-4
  143. Kubota T. Relationship between maternal group B streptococcal colonisation and pregnancy outcome. *Obstet, Gynecol*. 1998;92:926-930
  144. Klebanoff MA, Regan JA, Rao AV, Nugent RP, Blackwelder WC, Eschenbach DA et al. Outcome of the vaginal infections and prematurity study: results of a clinical trial of erythromycin among pregnant women colonised with group B streptococci. *Am J Obstet Gynecol* 1995;172:1540-5
  145. Miller M, Thomsen AC, Borch K, Dinesen K, Zdravkovic M. Rupture of fetal membranes and premature delivery associated with group B streptococci in urine of pregnant women. *Lancet*. 1984 Jul 14;2(8394):69-70
  146. White CP, Wilkins EG, Roberts C, Davidson DC. Premature delivery and group B streptococcal bacteriuria. *Lancet*. 1984 Sep 8;2(8402):586
  147. Thomsen AC, Miller M, Hansen KB. Antibiotic elimination of group-B streptococci in urine in prevention of preterm labour. *Lancet*. 1987 Mar 14;1(8533):591-3
  148. Romero R, Mazor M, Oyarzun E, Sirtori M, Wu YK, Hobbins JC. Is there an association between colonization with group B streptococcus and prematurity? *J Reprod Med* 1989;34:797-801
  149. Goldenberg RL, Klebanoff MA, Nugent R, Krohn MA, Hillier S, Andrews WW. Bacterial colonization of the vagina during pregnancy in four ethnic groups. *Vaginal Infections and Prematurity Study Group*. *Am J Obstet Gynecol*. 1996 May;174(5):1618-21
  150. Macmillan S, McKenzie H, Flett G, Templeton A. Which women should be tested for Chlamydia trachomatis? *BJOG*. 2000 Sep;107(9):1088-93
  151. Hollegaard S, Vogel I, Thorsen P, Jensen IP, Mordhorst CH, Jeune B. Chlamydia trachomatis C-complex serovars are a risk factor for preterm birth. *In Vivo*. 2007 Jan-Feb;21(1):107-12
  152. Hardy PH, Hardy JB, Nell EE, Graham DA, Spence MR, Rosenbaum RC. Prevalence of six sexually transmitted disease agents among pregnant inner-city adolescents and pregnancy outcome. *Lancet*. 1984 Aug 11;2(8398):333-7
  153. Martin DH, Koutsky L, Eschenbach DA, Daling JR, Alexander ER, Benedetti JK, Holmes KK. Prematurity and perinatal mortality in pregnancies complicated by maternal Chlamydia trachomatis infections. *JAMA*. 1982 Mar 19;247(11):1585-8
  154. Sweet RL, Landers DV, Walker C, Schachter J. Chlamydia trachomatis infection and pregnancy outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1987 Apr;156(4):824-33
  155. Gencay M, Koskiniemi M, Ammälä P, Fellman V, Närviäinen A, Wahlström T, Vaheiri A, Puolakainen M. Chlamydia trachomatis seropositivity is associated both with stillbirth and preterm delivery. *APMIS*. 2000 Sep;108(9):584-8
  156. Claman P, Toye B, Peeling RW, Jessamine P, Belcher J. Serologic evidence of Chlamydia trachomatis infection and risk of preterm birth. *CMAJ*. 1995 Aug 1;153(3):259-62
  157. McGregor JA, French JI, Richter R, Franco-Buff A, Johnson A, Hillier S, Judson FN, Todd JK. Antenatal microbiologic and maternal risk factors associated with prematurity. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Nov;163(5 Pt 1):1465-73
  158. Cohen I, Veille JC, Calkins BM. Improved pregnancy outcome following successful treatment of chlamydial infection. *JAMA*. 1990 Jun 20;263(23):3160-3
  159. Ryan GM Jr, Abdella TN, McNeely SG, Baselski VS, Drummond DE. Chlamydia trachomatis infection in pregnancy and effect of treatment on outcome. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Jan;162(1):34-9. PubMed PMID: 2301514.
  160. McGregor JA, French JI, Richter R, Vuchetich M, Bachus V, Seo K, Hillier S, Judson FN, McFee J, Schoonmaker J, et al. Cervicovaginal microflora and pregnancy outcome: results of a double-blind, placebo-controlled trial of erythromycin treatment. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Nov;163(5 Pt 1):1580-91
  161. Donders GG, Desmyter J, De Wet DH, Van Assche FA. The association of gonorrhoea and syphilis with premature birth and low birthweight. *Genitourin Med*. 1993 Apr;69(2):98-101
  162. Andrews WW, Goldenberg RL, Mercer B, Iams J, Meis P, Moawad A, Das A, Vandersten JP, Caritis SN, Thurnau G, Miodovnik M, Roberts J, McNellis D. The Preterm Prediction Study: association of second-trimester genitourinary Chlamydia infection with subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Sep;183(3):662-8
  163. Gravett MG, Nelson HP, DeRouen T, Critchlow C, Eschenbach DA, Holmes KK. Independent associations of bacterial vaginosis and Chlamydia trachomatis infection with adverse pregnancy outcome. *JAMA*. 1986 Oct 10;256(14):1899-903
  164. Brocklehurst P, Rooney G. Interventions for treating genital Chlamydia trachomatis infection in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000054.
  165. Harrison HR, Alexander ER, Weinstein L et al. Cervical Chlamydia trachomatis and mycoplasma infection in pregnancy: Epidemiology and outcomes. *JAMA* 250:1721-1727:1983
  166. Andrews WW for the NICHD MFMU Network. The preterm prediction study: association of mid-trimester genital Chlamydia infection and subsequent spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol*. 1997;176:S151
  167. Sarrel PM, Pruett KA. Symptomatic gonorrhoea during pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1968 Nov;32(5):670-3. PubMed PMID: 4987509.
  168. Handsfield HH, Hodson WA, Holmes KK. Neonatal gonococcal infection. I. Orogastic contamination with Neisseria gonorrhoea. *JAMA*. 1973 Aug 13;225(7):697-701
  169. Amstey MS, Steadman KT. Asymptomatic gonorrhoea and pregnancy. *J Am Vener Dis Assoc*. 1976 Sep;3(1):14-6. PubMed PMID: 1010761.
  170. Edwards LE, Barrada MI, Hamann AA, Hakanson EY. Gonorrhoea in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1978 Nov 15;132(6):637-41.
  171. Elliott B, Brunham RC, Laga M, Piot P, Ndinya-Achola JO, Maitaha G, Cheang M, Plummer FA. Maternal gonococcal infection as a preventable risk factor for low birth weight. *J Infect Dis*. 1990 Mar;161(3):531-6.
  172. Mann JR, McDermott S, Gill T. Sexually transmitted infection is associated with increased risk of preterm birth in South Carolina women insured by Medicaid. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009 Nov 11
  173. Stoll BJ, Kanto WP Jr, Glass RI, Pushkin J. Treated maternal gonorrhoea without adverse effect on outcome of pregnancy. *South Med J*. 1982 Oct;75(10):1236-8.
  174. Smith LG Jr, Summers PR, Miles RW, Biswas MK, Pernoll ML. Gonococcal chorioamnionitis associated with sepsis: a case report. *Am J Obstet Gynecol*. 1989 Mar;160(3):573-4
  175. Brocklehurst P. Antibiotics for gonorrhoea in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(2):CD000098
  176. Regan JA, Klebanoff MA, Nugent RP, Eschenbach DA, Blackwelder WC, Lou Y, Gibbs RS, Rettig PJ, Martin DH, Edelman R. Colonisation with group B streptococci in pregnancy and adverse outcome. VIP study group. *Am J Obstet Gynecol* 1996 Apr;174(4):1354-60
  177. Cotch MF, Pastorek JG 2nd, Nugent RP, Hillier SL, Gibbs RS, Martin DH, Eschenbach DA, Edelman R, Carey JC, Regan JA, Krohn MA, Klebanoff MA, Rao AV, Rhoads GG. Trichomonas vaginalis associated with low birth weight and preterm delivery. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Sex Transm Dis*. 1997 Jul;24(6):353-60
  178. Hardy PH, Nell EE, Spence MR et al. Prevalence of six sexually transmitted diseases among pregnant intercity adolescents and pregnancy outcomes. *Lancet* 2:333-337:1984
  179. Read JS, Klebanoff MA: Sexual intercourse during pregnancy and preterm delivery: Effects of vaginal microorganisms. *Am J Obstet Gynecol* 168:514-519:1993
  180. Mason PR, Brown IM: Trichomonas in pregnancy. *Lancet* 2:1025-1026, 1980
  181. Carey JC, Klebanoff M for the NICHD MFMU Network. Metronidazole treatment increased the risk of preterm birth in asymptomatic women with trichomonas. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:7
  182. Odendaal HJ, Popov I, Schoeman J, Grové D. Preterm labour—is Mycoplasma hominis involved? *S Afr Med J*. 2002 Mar;92(3):235-7
  183. Romero R, Mazor M, Oyarzun E, Sirtori M, Wu YK, Hobbins JC. Is genital colonization with Mycoplasma hominis or Ureaplasma urealyticum associated with prematurity/low birth weight? *Obstet Gynecol*. 1989 Mar;73(3 Pt 2):532-6
  184. Carey JC, Blackwelder WC, Nugent RP, Matteson MA, Rao AV, Eschenbach DA, Lee ML, Rettig PJ, Regan JA, Geromanos KL, et al. Antepartum cultures for Ureaplasma urealyticum are not useful in predicting pregnancy outcome. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Mar;164(3):728-33
  185. Harrison HR. Cervical colonization with Ureaplasma urealyticum and pregnancy outcome: prospective studies. *Pediatr Infect Dis*. 1986 Nov-Dec;5(6 Suppl):S266-9
  186. Eschenbach DA, Nugent RP, Rao AV, Cotch MF, Gibbs RS, Lipscomb KA, Martin DH, Pastorek JG, Rettig PJ, Carey JC, et al. A randomized placebo-controlled trial of erythromycin for the treatment of Ureaplasma urealyticum to prevent premature delivery. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group. *Am J Obstet Gynecol*. 1991 Mar;164(3):734-42
  187. Iles R, Lyon A, Ross P, McIntosh N. Infection with Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis and the development of chronic lung disease in preterm infants. *Acta Paediatr*. 1996 Apr;85(4):482-4
  188. Wang EE, Ohlsson A, Kellner JD. Association of Ureaplasma urealyticum colonization with chronic lung disease of prematurity: results of a metaanalysis. *J Pediatr*. 1995 Oct;127(4):640-4
  189. Ollikainen J, Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Heinonen K. Chronic lung disease of the newborn is not associated with Ureaplasma urealyticum. *Pediatr Pulmonol*. 2001 Oct;32(4):303-7
  190. Heggie AD, Bar-Shain D, Boxerbaum B, Fanaroff AA, O'Riordan MA, Robertson JA. Identification and quantification of ureaplasmas colonizing the respiratory tract and assessment of their role in the development of chronic lung disease in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 Sep;20(9):854-9
  191. Wally P. Bacteriuria of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 97:723-738. 1967

192. Romero R, Oyarzun E, Mazor M, Sirtori M, Hobbins JC, Bracken M. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery/low birth weight. *Obstet Gynecol.* 1989 Apr;73(4):576-82
193. Williams Obstetrics 20th edition. In: Cunningham FG, MacDonald PC, Gant NF et al eds. Stamford CT: Appleton and Lange 1997:308-309, 1126-1129
194. Smaill F, Vazquez JC. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Apr 18;(2):CD000490
195. Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD000490
196. Patrick MJ. Influence of maternal renal infection on the fetus and infant. *Arch Dis Child* 42:208-213, 1967
197. Robinson JG, Livingstone JRB, Isdale MH. The management and complications of asymptomatic bacteriuria in pregnancy. Report of a study in 8275 patients. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 75:59-65, 1968
198. Wren BG. Subclinical renal infection in prematurity. *Med J Aust* 2:596-600;1969
199. Layton R. Infection of the urinary tract in pregnancy: an investigation of a new routine in antenatal care. *J Obstet Gynecol* 71;927-933, 1969
200. Villar J, Lydon-Rochelle MT, Gülmezoglu AM, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD000491
201. Thomsen AC, M\_rup L, Hansen KB. Antibiotic elimination of group-B streptococci in urine in prevention of preterm labour. *Lancet.* 1987 Mar 14;1(8533):591-3
202. Wenstrom KD, Andrews WW, Bowles NE, Towbin JA, Hauth JC, Goldenberg RL. Intrauterine viral infection at the time of second trimester genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol.* 1998 Sep;92(3):420-4.
203. Arechavalaeta-Velasco F, Koi H, Strauss JF 3rd, Parry S. Viral infection of the trophoblast: time to take a serious look at its role in abnormal implantation and placentation? *J Reprod Immunol.* 2002 May-Jun;55(1-2):113-21
204. Salafia CM, Vogel CA, Vintzileos AM, Bantham KF, Pezzullo J, Silberman L. Placental pathologic findings in preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 1991 Oct;165(4 Pt 1):934-8
205. McDonald HM, O'Loughlin JA, Jolley P, Vigneswaran R, McDonald PJ. Vaginal infection and preterm labour. *Br J Obstet Gynaecol.* 1991 May;98(5):427-35
206. Ekwo EE, Gosselink CA, Woolson R, Moawad A. Risks for premature rupture of amniotic membranes. *Int J Epidemiol.* 1993 Jun;22(3):495-503
207. Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC, Hillier SL, Nugent RP, Thom EA, Ernest JM, Heine RP, Wapner RJ, Trout W, Moawad A, Leveno KJ, Miodovnik M, Sibai BM, Van Dorsten JP, Dombrowski MP, O'Sullivan MJ, Varner M, Langer O, McNellis D, Roberts JM; National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *N Engl J Med.* 2001 Aug 16;345(7):487-93
208. McDonald HM, O'Loughlin JA, Jolley P, Vigneswaran R, McDonald PJ. Prenatal microbiological risk factors associated with preterm birth. *Br J Obstet Gynaecol.* 1992 Mar;99(3):190-6
209. Brown LJ, Oliver RC, Loe H. Evaluating periodontal status of US employed adults. *J Am Dent Assoc.* 1990 Aug;121(2):226-32
210. Klebanoff M, Searle K. The role of inflammation in preterm birth—focus on periodontitis. *BJOG.* 2006 Dec;113 Suppl 3:43-5. Review. Erratum in: *BJOG.* 2008 Apr;115(5):674-5.
211. Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet.* 2005 Nov 19;366(9499):1809-20
212. Geerts SO, Nys M, De MP, Charpentier J, Albert A, Legrand V, Rompen EH. Systemic release of endotoxins induced by gentle mastication: association with periodontitis severity. *J Periodontol.* 2002 Jan;73(1):73-8
213. Roberts GJ, Holzel HS, Sury MR, Simmons NA, Gardner P, Longhurst P. Dental bacteremia in children. *Pediatr Cardiol.* 1997 Jan-Feb;18(1):24-7
214. Li X, Kollveit KM, Tronstad L, Olsen I. Systemic diseases caused by oral infection. *Clin Microbiol Rev.* 2000 Oct;13(4):547-58
215. Galloway C. Focal Infection. *Am J Surg* 1931;14:643-645
216. Dasanayake AP. Poor periodontal health of the pregnant woman as a risk factor for low birth weight. *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):206-12.
217. Goepfert AR, Jeffcoat MK, Andrews WW, Faye-Petersen O, Cliver SP, Goldenberg RL, Hauth JC. Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol.* 2004 Oct;104(4):777-83
218. Lpez NJ, Smith PC, Gutierrez J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. *J Periodontol.* 2002 Aug;73(8):911-24.
219. Jeffcoat MK, Hauth JC, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Hodgkins PM, Goldenberg RL. Periodontal disease and preterm birth: results of a pilot intervention study. *J Periodontol.* 2003 Aug;74(8):1214-8.
220. Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, Lupo VR, Novak MJ, Ferguson JE, Buchanan W, Bofill J, Papapanou PN, Mitchell DA, Matseoane S, Tschida PA; OPT Study. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *N Engl J Med.* 2006 Nov 2;355(18):1885-94.
221. Offenbacher S, Lin D, Strauss R, McKaig R, Irving J, Barros SP, Moss K, Barrow DA, Hefti A, Beck JD. Effects of periodontal therapy during pregnancy on periodontal status, biologic parameters, and pregnancy outcomes: a pilot study. *J Periodontol.* 2006 Dec;77(12):2011-24
222. Srinivas SK, Sammel MD, Stamilio DM, Clothier B, Jeffcoat MK, Parry S, Macones GA, Elovitz MA, Metlay J. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: is there an association? *Am J Obstet Gynecol.* 2009 May;200(5):497.e1-8.
223. Offenbacher S, Lief S, Bogges KA, Murtha AP, Madianos PN, Champagne CM, McKaig RG, Jared HL, Mauriello SM, Auten RL Jr, Herbert WN, Beck JD. Maternal periodontitis and prematurity. Part I: Obstetric outcome of prematurity and growth restriction. *Ann Periodontol.* 2001 Dec;6(1):164-74
224. Jarjoura K, Devine PC, Perez-Delboy A, Herrera-Abreu M, D'Alton M, Papapanou PN. Markers of periodontal infection and preterm birth. *Am J Obstet Gynecol.* 2005 Feb;192(2):513-9
225. Dörtbudak O, Eberhardt R, Ulm M, Persson GR. Periodontitis, a marker of risk in pregnancy for preterm birth. *J Clin Periodontol.* 2005 Jan;32(1):45-52.
226. Romero BC, Chiquito CS, Elejalde LE, Bernardoni CB. Relationship between periodontal disease in pregnant women and the nutritional condition of their newborns. *J Periodontol.* 2002 Oct;73(10):1177-83
227. Lpez NJ, Smith PC, Gutierrez J. Higher risk of preterm birth and low birth weight in women with periodontal disease. *J Dent Res.* 2002 Jan;81(1):58-63
228. Wan A, Seow W, Tudehope D, Walsh L. Associations between maternal periodontal health and prematurity of newborns—a cross sectional study of an Australian population group. *Periodontology* 2002;81:58-63
229. Carta G, Persia G, Falciglia K, Iovenitti P. Periodontal disease and poor obstetrical outcome. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2004;31(1):47-9.
230. Mokeem SA, Molla GN, Al-Jewair TS. The prevalence and relationship between periodontal disease and pre-term low birth weight infants at King Khalid University Hospital in Riyadh, Saudi Arabia. *J Contemp Dent Pract.* 2004 May 15;5(2):40-56
231. Radnai M, Gorz I, Nagy E, Urbán E, Novák T, Pál A. A possible association between preterm birth and early periodontitis. A pilot study. *J Clin Periodontol.* 2004 Sep;31(9):736-41
232. Moliterno LF, Monteiro B, Figueredo CM, Fischer RG. Association between periodontitis and low birth weight: a case-control study. *J Clin Periodontol.* 2005 Aug;32(8):886-90.
233. Moreu G, Téllez L, González-Jaranay M. Relationship between maternal periodontal disease and low-birth-weight pre-term infants. *J Clin Periodontol.* 2005 Jun;32(6):622-7
234. Davenport ES, Williams CE, Sterne JA, Murad S, Sivapathasundram V, Curtis MA. Maternal periodontal disease and preterm low birthweight: case-control study. *J Dent Res.* 2002 May;81(5):313-8
235. Moore S, Ide M, Coward PY, Randhawa M, Borkowska E, Baylis R, Wilson RF. A prospective study to investigate the relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcome. *Br Dent J.* 2004 Sep 11;197(5):251-8;
236. Offenbacher S, Jared HL, O'Reilly PG, Wells SR, Salvi GE, Lawrence HP, Socransky SS, Beck JD. Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann Periodontol.* 1998 Jul;3(1):233-50
237. Mitchell-Lewis D, Engebretson SP, Chen J, Lamster IB, Papapanou PN. Periodontal infections and pre-term birth: early findings from a cohort of young minority women in New York. *Eur J Oral Sci.* 2001 Feb;109(1):34-9.
238. Holbrook WP, Oskarsdóttir A, Fridriksdóttir T, Einarsson H, Hauksson A, Geirsson RT. No link between low-grade periodontal disease and preterm birth: a pilot study in a healthy Caucasian population. *Acta Odontol Scand.* 2004 Jun;62(3):177-9.
239. Buduneli N, Baylas H, Buduneli E, Türkoğlu O, Köse T, Dahlen G. Periodontal infections and pre-term low birth weight: a case-control study. *J Clin Periodontol.* 2005 Feb;32(2):174-81
240. Moore S, Randhawa M, Ide M. A case-control study to investigate an association between adverse pregnancy outcome and periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2005 Jan;32(1):1-5.
241. Rajapakse PS, Nagarathne M, Chandrasekara KB, Dasanayake AP. Periodontal disease and prematurity among non-smoking Sri Lankan women. *J Dent Res.* 2005 Mar;84(3):274-7
242. Lunardelli AN, Peres MA. Is there an association between periodontal disease, prematurity and low birth weight? A population-based study. *J Clin Periodontol.* 2005 Sep;32(9):938-46
243. Romero R, Espinoza J, Gonçalves LF, Kusanovic JP, Friel LA, Nien JK. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006 Oct;11(5):317-26
244. Carey JC, Klebanoff MA; National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. What have we learned about vaginal infections and preterm birth? *Semin Perinatol.* 2003 Jun;27(3):212-6