

Preeclampsia and Periodontal Diseases: A Review Study

Avideh Maboudi¹
Shabnam Milani²

¹ Assistant Professor, Department of Periodontology, Faculty of Dentistry, Diabetes Research Centre, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Resident of Pediatric Dentistry, School of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

(Received November 7, 2015 Accepted May 2, 2015)

Abstract

Periodontal disease is one of the most common chronic infectious diseases in humans. In recent years, an association was found between periodontitis and some systemic diseases such as cardiovascular disorders, problems during pregnancy, diabetes, cerebrovascular diseases, and respiratory disorders. Complications that may arise during pregnancy include preterm birth, low birth weight, intrauterine growth restriction, and preeclampsia. The association between periodontitis and preeclampsia is discussed in this article by reviewing relevant data.

Keywords: preeclampsia, periodontal diseases, pregnancy

J Mazandaran Univ Med Sci 2016; 26(137): 224-234 (Persian).

پره اکلامپسی و بیماری پریدنتال: مقاله مروری

آویده معبودی^۱

شبلم میلانی^۲

چکیده

بیماری‌های پریدنتال یکی از شایع‌ترین بیماری‌های مزمن عفونی در انسان هستند. در سال‌های گذشته رابطه بین پریدنتیت و بیماری‌های سیستمیک هم چون بیماری‌های قلبی-عروقی، مشکلات دوره بارداری، دیابت، سکنه مغزی و بیماری‌های تنفسی شناخته شده است. از مشکلات دوره بارداری می‌توان زایمان زودرس، وزن کم هنگام تولد، محدودیت رشد و پره اکلامپسی را نام برد. مطالعات متعددی به بررسی رابطه پره اکلامپسی و بیماری پریدنتال پرداختند. در این مطالعه به مرور مطالعات انجام شده در زمینه ارتباط بیماری‌های پریدنتال با پره اکلامپسی پرداخته می‌شود.

واژه های کلیدی: پره اکلامپسی، بیماری پریدنتال، بارداری

مقدمه

در ماتریکس گلیکوپروتئینی بزاق و پلی ساکارید خارج سلولی می‌باشد که با سطوح سخت داخل دهانی (دندان، ترمیم‌ها، دست دندان‌های ثابت و متحرک) اتصال محکمی دارد. جرم دندانی از مینرالیزاسیون پلاک دندانی به وجود می‌آید (۵). بیماری‌های پریدنتال با رشد گونه‌های خاص باکتریال با اکثریت باکتری‌های گرم منفی و بی‌هوازی در نواحی زیرلثه‌ای آغاز می‌شوند (۶). پاسخ میزبان به پاتوژن‌های پریدنتال، التهاب مداوم را ایجاد می‌کند که به دنبال آن تخریب بافت‌های پریدنتال ساپورت کننده دندان را خواهیم داشت. بیماری‌های پریدنتال به دو گروه جینجیوایتیس (التهاب بافت نرم احاطه کننده دندان یا لثه) (۸،۷) و پریدنتیت (تخریب ساختارهای حمایت کننده دندان شامل سمان، الیاف پریدنتال، استخوان آلوئولار) طبقه بندی می‌شوند (۹).

بیماری‌های پریدنتال از جمله شایع‌ترین بیماری‌های مزمن عفونی در انسان هستند. در مطالعه‌ای که ۱۳۱۹ نوجوان ۱۵-۱۹ ساله را در سیزده استان ایران بررسی کرده بودند، ۱۴/۵ درصد افراد وضعیت پریدنتال سالم، ۳۳/۷ درصد دارای خونریزی و ۴۸/۷ درصد دارای جرم بوده‌اند (۱). ۷۰-۵ درصد بالغین جهان بسته به تعریف این بیماری و محل جغرافیایی دارای بیماری پریدنتال هستند (۲). شیوع جینجیوایتیس و پریدنتیت در زنان باردار به ترتیب ۱۰۰-۳۰ درصد و ۲۰-۵ درصد بیان شده است (۳). در ارتباط با شیوع بیماری‌های پریدنتال در خانم‌های باردار مبتلا به پره اکلامپسی در مطالعات به شیوع ۶۴ درصدی پریدنتیت مزمن در خانم‌های پره اکلامپتیک اشاره شده است (۴). عامل ایجاد بیماری‌های پریدنتال پلاک و جرم دندانی هستند. پلاک دندانی، ماده ساختار یافته حاوی میکروارگانیسم‌های قرار گرفته

E-mail: sh-milani@alumnus.tums.ac.ir

مؤلف مسئول: شبلم میلانی - تهران: خیابان کارگر شمالی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشکده دندانپزشکی

۱. استادیار، بخش پریدنتیکس، دانشکده دندانپزشکی، مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. دستیار تخصصی دندانپزشکی کودکان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۸/۱۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۴/۸/۲۴ تاریخ تصویب: ۱۳۹۵/۲/۱۳

مواد و روش ها

در جستجوی انجام شده در موتور های جستجوی Google scholar و Pubmed با کلید واژه های periodontitis، preeclampsia و periopathogen ۵۷۷۰۰ مطالعه از سال ۱۹۹۰ تا ۲۰۱۵ یافت شد که از این میان مقالات تحقیقاتی (توصیفی، مورد-شاهدی، کوهورت، کارآزمایی بالینی) و مرور سیستماتیک و متآنالیزهای انجام شده در این بازه زمانی که پره اکلامپسی و پریودنتیت را بررسی کرده بودند، انتخاب شد و از آن بین، مطالعات مروری ساده حذف گردید. متن کامل تمامی مقالات مورد نظر یافت شد و از اطلاعات آن ها استفاده شد.

یافته ها

یک مطالعه cross-sectional، هفده مطالعه case-control، سه مطالعه cohort، چهار مطالعه کارآزمایی بالینی، شش مطالعه متآنالیز و دو مطالعه مرور سیستماتیک مورد بررسی قرار گرفت. دو مطالعه از هفده مطالعه case-control، ارتباطی بین بیماری پریودنتال و پره اکلامپسی یافت نکردند، در سیزده مطالعه این ارتباط دیده شد و در چهار مطالعه، رابطه معنی داری مشاهده نشد (جدول شماره ۱). در دو مطالعه از سه مطالعه cohort، ارتباط یافت شد. در مطالعه cross-sectional، ارتباطی بین gingivitis و پره اکلامپسی یافت نشد (جدول شماره ۲). در هیچ کدام از مطالعات کارآزمایی بالینی انجام شده، درمان جرم گیری بروز پره اکلامپسی را کاهش نداد (جدول شماره ۳).

Kunnen و همکاران در سال ۲۰۱۰، در مطالعه مرور سیستماتیک خود، دوازده مطالعه مشاهده ای و سه مطالعه کارآزمایی بالینی واجد شرایط را بررسی کردند که اکثر مطالعات مشاهده ای این ارتباط را نشان دادند، در حالی که سه مطالعه کارآزمایی بالینی که در این مطالعه بررسی شده بود، کاهش میزان پره اکلامپسی را بعد از درمان پریودنتال در دوران بارداری نشان ندادند و

در سال ۱۹۹۶ واژه periodontal medicine جهت بیان ارتباط دو طرفه بین پریودنتیت و برخی بیماری های سیستمیک معرفی شد (۱۰). در سال های گذشته رابطه بین پریودنتیت و بیماری های سیستمیک هم چون بیماری های قلبی - عروقی (۱۱، ۱۲)، مشکلات دوره بارداری (۱۳، ۱۴)، دیابت (۱۷-۱۵)، سکته مغزی (۲۰-۱۸) و بیماری های تنفسی (۲۱) شناخته شده است. از مشکلات دوره بارداری می توان زایمان زودرس، وزن کم هنگام تولد، محدودیت رشد و پره اکلامپسی را نام برد (۲۲). مطالعات متعددی به بررسی رابطه پره اکلامپسی و بیماری پریودنتال پرداختند.

پره اکلامپسی یک اختلال حاملگی است که به وجود توام پروتئینوری و هایپر تنشن، اطلاق می شود (۲۲) و باعث افزایش عوارض و مرگ و میر مادر و پره ناتال می شود (۲۳). این وضعیت در ۱۰-۵ درصد بارداری ها اتفاق می افتد و دومین عامل مرگ و میر مادر می باشد (۲۴-۲۶). تغییرات شبه آرترواسکلروتیک در بافت های جفت شامل وقایع اکسیداتیو و التهابی، به نظر می آید شروع کننده پره اکلامپسی باشد (۲۷). تنگی عروق سبب مقاومت در برابر جریان خون شده و مسئول بروز هایپر تنشن شریانی می باشد. از واسپاسم نیز بر روی عروق اثرات مخرب دارد. این تغییرات احتمالاً منجر به آسیب سلول های اندوتلیال و رسوب پلاکت ها و فیبرینوژن می گردد. تغییرات عروقی همراه با هایپوکسی موضعی بافت های مجاور، احتمالاً منجر به خونریزی، نکروز و سایر اختلالات اندام هدف می گردد (۲۲). خانم ها با بیماری های مزمن همراه با التهاب خفیف مثل دیابت، افزایش فشار خون، چاقی و بیماری های شریانی ریسک بالایی برای ابتلا به پره اکلامپسی دارند. از آن جایی که بیماری پریودنتال با التهاب مزمن همراه است، می شود فرض کرد بیماران مبتلا به بیماری پریودنتال ریسک بالاتری برای ابتلا به پره اکلامپسی دارند. در این مطالعه بر آن شدیم که به مرور مطالعات انجام شده در زمینه ارتباط بیماری های پریودنتال با پره اکلامپسی بپردازیم.

جدول شماره ۱: مطالعات case-control ای که ارتباط بیماری پریودنتال و پره اکلامپسی را مورد بررسی قرار دادند

ردیف	نویسنده، تعداد افراد مورد مطالعه	تعریف بیماری پریودنتال	تعریف پری اکلامپسی	نتیجه
۱	Khader et al. (2006) (۲۸)	عمق پاکت بیش تر مساوی ۴ میلی متر و از دست دادن اتصالات بیش تر مساوی ۳ میلی متر	فشار خون $\geq 140/90$ میلی متر جیوه پروتئینوری + بعد از ۲۰ هفته	ارتباط بین پره اکلامپسی و پارامترهای پریودنتال از نظر آماری معنی دار نیست
۲	kunnen et al. (2007) (۲۹)	بیماری پریودنتال متوسط: یک تا پانزده ناحیه با عمق پاکت بیش تر مساوی ۴ میلی متر و خونریزی حین پروبیگنگ بیماری پریودنتال شدید: بیش تر از ۱۵ ناحیه با عمق پاکت بیش تر مساوی ۴ میلی متر و خونریزی حین پروبیگنگ	فشار خون دیاستولیک ≥ 100 mmHg دو بار اندازه گیری بعد از ۲۰ هفته جنینی، پروتئینوری ≥ 30 mg/۲۴ h یا بیش تر از ۲ dipstick قبل از هفته جنینی (شروع زودرس)	بیماری پریودنتال شدید با افزایش ریسک پره اکلامپسی اولیه همراه است OR: 7.9 (1.9-32.8)
۳	Canakci et al. (2007) (۳۰)	بیماری پریودنتال متوسط: یک تا پانزده ناحیه با عمق پاکت بیش تر مساوی ۴ میلی متر و خونریزی حین پروبیگنگ بیماری پریودنتال شدید: بیش تر از ۱۵ ناحیه با عمق پاکت بیش تر مساوی ۴ میلی متر و خونریزی حین پروبیگنگ	پره اکلامپسی خفیف: فشار خون $\geq 140/90$ میلی متر جیوه در حداقل دو بار اندازه گیری با یا بدون پروتئینوری پری اکلامپسی شدید: فشار خون $\geq 160/110$ میلی متر جیوه در حداقل دو بار اندازه گیری و بیش تر مساوی ۵ میلی گرم در ۲۴ ساعت یا بیش تر مساوی ۳ dipstick پروتئینوری	پره اکلامپسی خفیف و شدید با بیماری پریودنتال شدید در ارتباط است. OR: ۱۰۹۸ (۱.۱-۳)
۴	Cota et al (2006) (۳۱)	۴ دندان یا بیش تر در بیش تر مساوی یک ناحیه عمق پاکت بیش تر مساوی ۴ میلی متر و از دست دادن اتصالات بیش تر مساوی ۳ میلی متر	فشار خون $\geq 140/90$ mmHg و پروتئینوری بیش تر مساوی ۲+	پریودنتیت مادر با افزایش ریسک پره اکلامپسی در ارتباط است. OR: ۳ (۰.۹۱ - ۴.۸۷)
۵	Contreras et al. 2006 (۳۲)	عمق پاکت و از دست دادن اتصالات بیش تر مساوی ۴ میلی متر به همراه خونریزی حین پروبیگنگ	فشار خون $\geq 140/90$ mmHg و پروتئینوری بیش تر مساوی ۲+	پریودنتیت مادر با افزایش ریسک پره اکلامپسی در ارتباط است. OR: ۳.۳۷ (۱.۱۱-۱۰.۷)
۶	Canakci et al. (2004) (۳۳)	۴ دندان یا بیش تر در بیش تر مساوی یک ناحیه عمق پاکت بیش تر مساوی ۴ میلی متر به همراه خونریزی حین پروبیگنگ و از دست دادن اتصالات بیش تر مساوی ۳ میلی متر	فشار خون $\geq 140/90$ mmHg در بیش تر مساوی دو بار Dipstick h ⁺ mg یا ≥ 30 یا پروتئینوری ≥ 30	پریودنتیت مادر با افزایش ریسک پره اکلامپسی در ارتباط است. OR: ۳.۳۷ (۱.۱۱-۱۰.۷)
۷	Siqueira et al. (2008) (۳۴)	۴ دندان یا بیش تر عمق پاکت بیش تر مساوی ۴ میلی متر و از دست دادن اتصالات بیش تر مساوی ۳ میلی متر در همان دندان	فشار خون $\geq 140/90$ میلی متر جیوه پروتئینوری + بعد از ۲۰ هفته جنینی	پریودنتیت مادر با افزایش ریسک پره اکلامپسی در ارتباط است. OR: ۱.۵۲ (۱.۰۱-۲.۲۹)
۸	Lohsoonthorn (2009) (۳۵)	پریودنتیت خفیف: یک دندان یا بیش تر ناحیه بین دندانهای عمق پاکت بیش تر مساوی ۴ میلی متر و از دست دادن اتصالات بیش تر مساوی ۴ میلی متر پریودنتیت متوسط: دو دندان غیر مجاور یا بیش تر ناحیه بین دندانهای عمق پاکت بیش تر مساوی ۴ میلی متر و از دست دادن اتصالات بیش تر مساوی ۵ میلی متر	فشار خون $\geq 140/90$ میلی متر جیوه در اندازه گیری ها یا فاصله زمانی بیش تر از ۶ ساعت و ≥ 30 میلی گرم در طول ۲۴ ساعت یا بیش تر از ۱ dipstick ۲ نمونه یا بیش تر یا فاصله زمانی ۴ ساعت یا بیش تر	تفاوت آماری معنی داری بین پارامترهای پریودنتال و پره اکلامپسی دیده نشد. OR پره اکلامپسی و پریودنتیت خفیف و پریودنتیت متوسط و شدید به ترتیب ۰.۴۳-۱.۱۶-۰.۸۳ 0.77 (0.35-1.69), 0.92 (0.26-3.28)
۹	Mirandacota (2006) (۳۶)	۴ دندان یا بیش تر عمق پاکت بیش تر مساوی ۴ میلی متر و از دست دادن اتصالات بیش تر مساوی ۳ میلی متر در همان دندان	فشار خون $\geq 140/90$ میلی متر جیوه پروتئینوری بیش تر مساوی ۱	پریودنتیت مادر با پره اکلامپسی در ارتباط است. OR = 1.88; 95% CI = 1.1 to 3.0; P = 0.001
۱۰	Nabet et al. (2010) (۳۷)	پریودنتیت موضعی: ۲ یا ۳ دندان با عمق پاکت بیش تر مساوی ۴ میلی متر و از دست دادن اتصالات بیش تر مساوی ۳ میلی متر در همان دندان پریودنتیت جزئی: ۴ دندان یا بیش تر دارای عمق پاکت بیش تر مساوی ۴ میلی متر و از دست دادن اتصالات بیش تر مساوی ۳ میلی متر در همان دندان	فشار خون $\geq 140/90$ میلی متر جیوه و پروتئینوری ≥ 20 میلی گرم در طول ۲۴ ساعت	پریودنتیت جزئی: مادر با تولد زودرس نوزاد ناشی از پره اکلامپسی در ارتباط است. OR: 2.46 (1.58-3.83) پریودنتیت موضعی: با تولد زودرس نوزاد ناشی از پره اکلامپسی در ارتباط نیست.
۱۱	Shetty et al. (2010) (۳۸)	عمق پاکت بیش تر مساوی ۴ میلی متر و از دست دادن اتصالات بیش تر مساوی ۳ میلی متر بر اساس ایندکس Ramfjord در چهار ناحیه دندانهای شماره ۱۶، ۲۲، ۲۴، ۳۶، ۴۲، ۴۴	فشار خون $\geq 140/90$ میلی متر جیوه بیش تر مساوی ۱ اندازه گیری های با فاصله زمانی ۴ ساعت و پروتئینوری ۱ dipstick یا بیش تر	پریودنتیت مادر هم در زمان شرکت در مطالعه OR: 5.78 (2.41-13.89) و هم زمان وضع حمل با پره اکلامپسی در ارتباط است. OR: 20.15 (4.55-89.29)
۱۲	Lafzi A 2011 (۳۹)	یک ناحیه یا بیش تر عمق پاکت بیش تر مساوی ۳ میلی متر و از دست دادن اتصالات بیش تر مساوی ۳ میلی متر	فشار خون $\geq 140/90$ میلی متر جیوه و پروتئینوری ≥ 30 میلی گرم در طول ۲۴ ساعت یا بیش تر دو بار در اندازه گیری های با فاصله زمانی ۴ ساعت و پروتئینوری بیش تر مساوی dipstick	تفاوت آماری معنی داری بین پارامترهای پریودنتال و پره اکلامپسی دیده نشد. پریودنتیت موضعی بعد از ادجاستمنت مخدوش کننده ها OR: 4.79 پریودنتیت جزئی: (1.02 - 29.72) OR: 6.60 (1.25 - 41.61) در افراد مبتلا به پره اکلامپسی، میزان استفاده از ننگ دندان یا مسواک بین دندانهای نسبت به افراد سالم کم تر بود. OR: 0.21 (0.02 to 0.93) PI در افراد مبتلا به پره اکلامپسی نسبت به افراد سالم بیش تر بود. P = 0.028.
۱۳	Ha JE (2011) (۴۰)	پریودنتیت موضعی: از دست رفتن اتصالات بیش تر مساوی ۳/۵ روی دو یا سه ناحیه در بیش تر از یک دندان. پریودنتیت جزئی: از دست رفتن اتصالات بیش تر مساوی ۳/۵ روی ۴ ناحیه یا بیش تر روی بیش تر از یک دندان.	فشار خون $\geq 140/90$ میلی متر جیوه پروتئینوری + بعد از ۲۰ هفته جنینی	پریودنتیت موضعی: از دست رفتن اتصالات بیش تر مساوی ۳/۵ روی دو یا سه ناحیه در بیش تر از یک دندان. OR: 4.79 پریودنتیت جزئی: از دست رفتن اتصالات بیش تر مساوی ۳/۵ روی ۴ ناحیه یا بیش تر روی بیش تر از یک دندان.
۱۴	Sayar (2011) (۴۰)	اگر در بیش تر مساوی ۳۰ درصد نواحی، از دست رفتن اتصالات دیده شود، پریودنتیت مزمن جزئی: بوده و اگر از دست رفتن اتصالات در کم تر از ۳۰ درصد نواحی دیده شود، موضعی است. از دست رفتن اتصالات کم تر مساوی ۲ میلی متر، پریودنتیت مزمن خفیف بوده و مساوی یا بیش تر از ۳ میلی متر، متوسط تا شدید می باشد.	فشار خون $\geq 140/90$ میلی متر جیوه پروتئینوری + بعد از ۲۰ هفته جنینی	اگر فرد بارداری دارای پره اکلامپسی باشد، ۴/۱ برابر نسبت به فرد باردار سالم، احتمال دارد که مبتلا به بیماری پریودنتال باشد. OR: 4.1 (1.5 to 11.5)
۱۵	Yaghini J (2012) (۴۱)	جهت تعیین بیماری پریودنتال clinical attachment loss plaque indices, gingival bleeding	فشار خون $\geq 140/90$ میلی متر جیوه پروتئینوری بیش تر مساوی ۱	clinical attachment loss gingival bleeding اندازه گیری شد.
۱۶	Oettinger-Barak (2005) (۴۲)	عمق پاکت و از دست دادن اتصالات و ایندکس پلاک و له و متوسط افزایش رسد له و PGE2, TNFb, IL1a مایع شیار له ای	فشار خون $\geq 140/90$ میلی متر جیوه در دو نوبت مجزا بعد از هفته بیستم پریودنتوری مساوی یا بیش تر از ۰.۳۰ g/dl	OR: ۲۶ (۲۸-۳۰) OR: ۲۵ (۳۰-۳۳)
۱۷	Shah (2015) (۴۳)	جهت تعیین بیماری پریودنتال clinical attachment loss periodontal pocket depth, gingival bleeding	فشار خون $\geq 140/90$ میلی متر جیوه در دو نوبت مجزا بعد از هفته بیستم پریودنتوری مساوی یا بیش تر از ۰.۳۰ g/dl	OR: ۲۸ (۳۰-۳۳) OR: ۲۰ (۲۸-۳۰)

جدول شماره ۲: مطالعات cohort و یک مطالعه cross-sectional که ارتباط بیماری پریدنتال و پره اکلامپسی را مورد بررسی قرار دادند

ردیف	نویسندهگان و تعداد افراد مورد مطالعه	تعریف بیماری پریدنتال	تعریف پری اکلامپسی	نتیجه
۱	Boggess et al. (2003) (۴۳) N=۷۶۳	بیماری پریدنتال شدید: بیش تر مساوی ۱۵ ناحیه با عمق پاکت بیش تر مساوی ۴ میلی متر	فشار خون $\geq 140/90$ میلی متر جیوه پروتئینوری $\geq 1+$	ریسک پره اکلامپسی در بین خانم های مبتلا به نوع شدید ۲/۴ (۵۳/۳) (۱/۱)
۲	Ruma et al. (2008) (۴۴) N=۷۷۵	بیماری پریدنتال در حال پیشرفت: بیش تر مساوی ۴ ناحیه با عمق پاکت بیش تر مساوی ۴ میلی متر یا بیش تر افزایش عمق پاکت و به وجود آمدن پاکت های بیش تر مساوی ۴ میلی متر	فشار خون $\geq 140/90$ میلی متر جیوه پروتئینوری $\geq 1+$	و در حال پیشرفت بیماری پریدنتال ۲/۱ (۴۴/۴) (۱/۱) به طور معنی داری بالاتر است. بیماری پریدنتال به همراه التهاب سیستمیک که توسط پروتئین C-reactive اندازه گیری شد، با ریسک ابتلا به پره اکلامپسی در ارتباط بود.
۳	Srinivas et al (2009) (۴۵) N=۷۸۶	بیش تر مساوی ۳ دندان دارای از دست دادن اتصالات بیش تر مساوی ۳ میلی متر	فشار خون $\geq 140/90$ میلی متر جیوه پروتئینوری $\geq 1+$ یا dipstick OR (۰/۷۱) (۰/۱/۳۶-۳۷)	بیماری پریدنتال با افزایش ریسک پره اکلامپسی همراه نبود.
۴	Castaldi et al. (2006) (۴۶) N=۱۵۶۲	جینجیوایتیس: بیش تر از ۲۵ درصد خونریزی حین پروبینگ و التهاب لثه بیماری پریدنتال شدید: بیش تر مساوی ۴ دندان با یک ناحیه یا بیش تر دارای از دست دادن اتصالات بیش تر مساوی ۳ میلی متر	فشار خون $\geq 140/90$ میلی متر جیوه پروتئینوری بیش تر از ۳۰۰ میلی گرم در دسی لیتر	ارتباط بین پره اکلامپسی و بیماری پریدنتال و جینجیوایتیس دیده نشده است. OR 1.09 (0.67-1.75)

جدول شماره ۳: مطالعات کارآزمایی بالینی ای که ارتباط بیماری پریدنتال و پره اکلامپسی را مورد بررسی قرار دادند

ردیف	نویسندهگان و تعداد افراد مورد مطالعه	تعریف بیماری پریدنتال	تعریف پری اکلامپسی	نتیجه
۱	Michalowicz et al. (2006) (۴۷) گروه مداخله: ۴۰۷ گروه کنترل: ۴۰۵	۴ دندان یا بیش تر عمق پاکت بیش تر مساوی ۴ میلی متر و از دست دادن اتصالات بیش تر مساوی ۲ میلی متر و خونریزی حین پروبینگ بیش تر مساوی ۳۵ درصد	بارداری همراه با افزایش فشار خون با تکرار اندازه گیری ۴ ساعت تا ۱۴ روز بعد از بارداری همراه با پروتئینوری بیان نشد.	درمان پریدنتال باعث کاهش بروز پره اکلامپسی نمی شود. RR 1.54 (0.89-2.66)
۲	Offenbacher et al. (2009) (۴۸) گروه مداخله: ۸۸۲ گروه کنترل: ۸۷۸	عمق پاکت بیش تر مساوی ۳ میلی متر و از دست دادن اتصالات بیش تر مساوی ۳ میلی متر	بیان نشد.	درمان پریدنتال باعث کاهش بروز پره اکلامپسی نمی شود. RR 0.90 (0.66-1.24)
۳	Newnham et al. (2009) (۴۹) گروه مداخله: ۵۳۸ گروه کنترل: ۵۴۰	بیش تر مساوی ۱۲ ناحیه با عمق پروبینگ بیش تر مساوی ۴ میلی متر	بیان نشد.	درمان پریدنتال باعث کاهش بروز پره اکلامپسی نمی شود. RR 0.82 (0.45-1.51)
۴	Herrera et al. (2009) (۵۰) گروه مداخله: ۲۸ گروه کنترل: ۳۲	از دست رفتن اتصالات بیش تر مساوی ۱ میلی متر	در دو بار اندازه گیری فشار خون بیش تر از $140/90$ میلی متر جیوه و پروتئینوری بیش تر از ۳۰۰ میلی متر در لیتر	درمان پریدنتال باعث کاهش بروز پره اکلامپسی نمی شود. OR: 1.06 CI 95% (0.87-1.29)

که جهت بررسی عفونت مادر و ریسک ایجاد پره اکلامپسی انجام شد، در بررسی نه مطالعه Case-control و سه مطالعه Cohort واجد شرایط ریسک ابتلا به پره اکلامپسی در مادران باردار دارای بیماری پریدنتال بالا بود (odds ratio, 1.76; 95% CI, 1.43-2.18) (۵۳). در متآنالیز انجام شده توسط Vergnes و همکاران در سال ۲۰۰۹ که ارتباط پره اکلامپسی و بیماری پریدنتال را در شش مطالعه مشاهده ای مورد بررسی قرار داده بود، بیان شد که بیماری پریدنتال در دوره بارداری با افزایش ریسک پره اکلامپسی در ارتباط است (OR ۱/۷۶ و ۹۵ درصد CI) و جهت کشف مکانیسم وجود یا عدم وجود رابطه علتی مطالعات بیش تری مورد نیاز است (۵۴). در متآنالیز انجام شده توسط Matevosyan در سال ۲۰۱۱ که بر روی ۹۹۲ خانم باردار شرکت کننده در مطالعات سطح II,II,II انجام گرفت، بیان شد که پره اکلامپسی با

بیان کردند مطالعات کارآزمایی بالینی وسیع تری که پره اکلامپسی را به عنوان پیامد اولیه بررسی می کنند، مورد نیاز است تا رابطه علتی در این باره به اثبات برسد (۵۱). در مطالعه مرور سیستماتیک که توسط Ide و Papapanou در سال ۲۰۱۳ بر روی مطالعات غیر مداخله ای (۶ مطالعه مورد شاهدهی و یک مطالعه همگروهی) که ارتباط پریدنتیت و پری اکلامپسی را مورد بررسی قرار داده بودند، انجام شد، نشان دادند که پریدنتیت مادر با پره اکلامپسی در ارتباط است. این محققین بیان کردند در مطالعات انجام شده تنوع زیادی از نظر جمعیت مورد بررسی، زمان، تعریف پریدنتیت و پره اکلامپسی وجود داشت که جهت پیدا کردن رابطه علتی نیاز به همگونی بیش تری در مطالعات می باشد (۵۲). در این زمینه، شش مطالعه متآنالیز یافت شد. در مطالعه Conde-Agudelo و همکارانش در سال ۲۰۰۸

پریودنتال قبلی شده و حتی باعث ایجاد بیماری پریودنتال شود (۴۳).

۲. بیماری پریودنتال و پره‌اکلامپسی ماهیت چندگانه دارند و با وضعیت اقتصادی-اجتماعی و نژاد در ارتباط هستند و ممکن است ژن‌های مشترکی در روند تشکیل آترواسکلروز در هر دو بیماری نقش داشته باشد. نشان داده شده است که تاریخچه فامیلی بیماری قلبی در گروه پره‌اکلامپسی نسبت به گروه کنترل شایع‌تر است. هم‌چنین بیماری پریودنتال و تاریخچه قلبی پره‌اکلامپسی ریسک تظاهرات آترواسکلروتیک را افزایش می‌دهند.

۳. این احتمال وجود دارد که پره‌اکلامپسی منجر به تشدید مشکل پریودنتال موجود شود. نشان داده شده است که تغییراتی در بروز سایتوکائین‌های Th1 و سلول‌های CD4 در افراد مبتلا به پره‌اکلامپسی ایجاد می‌شود. کنترل عفونت در حال پیشرفت مشابه آن چه در کنترل تخریب بیماری پریودنتال مورد نیاز است، دارند.

۴. ممکن است واکنش التهابی ایجاد شده در پاسخ به وجود پریوپاتوژن‌ها به صورت طولانی مدت باعث برانگیختن فعالیت پیش التهابی و دیس فانکشن اندوتلیال مادر و جفت شده که ریسک فاکتور مهمی در ایجاد پره‌اکلامپسی می‌باشد (۲۹). علل احتمالی مطرح شده درباره عدم ارتباط بیماری پریودنتال و پره‌اکلامپسی در برخی از مطالعات:

۱. نه تعریف متفاوت از پریودنتیت در بین این مطالعات بیان شده است. با در نظر گرفتن تعریف استاندارد پریودنتیت که قسمت التهابی بیماری را در بر می‌گیرد (تا به شناسایی مکانیسم بیولوژی دخیل کمک کند)، نتایج دقیق‌تر شده و قابلیت تعمیم بیش‌تری پیدا خواهند کرد؛ برای مثال عمق پروبینگ و از دست رفتن کلینیکی اتصالات با این که جزء تعاریف قابل قبول برای پریودنتیت هستند، ولی لزوماً بیماری پریودنتال فعال را نشان نمی‌دهند. جهت مشخص کردن بیماری

پریودنتیت در ارتباط است (OR = ۱/۶۸) (۵۵). Wei و همکاران در سال ۲۰۱۳ بر روی سیزده مطالعه مورد شاهده‌ی دو مطالعه همگروهی که شامل ۱۰۸۹ بیمار مبتلا به پره‌اکلامپسی بود، متا آنالیزی انجام دادند و ارتباط معنی‌داری بین پریودنتیت و پره‌اکلامپسی مشاهده کردند (confidence interval ۹۵ درصد، odds ratio = ۲/۷۹) (CI، ۲/۰۱-۳/۰۱، p = ۰/۰۰۰۱) (۵۶). Sgolastra و همکاران در سال ۲۰۱۳ بر روی دوازده مطالعه مورد شاهده‌ی سه مطالعه همگروهی متا آنالیزی انجام دادند و ارتباط مثبتی بین پریودنتیت و پره‌اکلامپسی یافتند (p = ۰/۰۰۰۸، CI ۱/۳۸-۳/۴۱، ۹۵ درصد OR ۲/۱۷) (۵۷).

Huang Xi و همکاران در سال ۲۰۱۴ متا آنالیزی بر روی یازده مطالعه مشاهده‌ای انجام دادند و نشان دادند خانم‌های باردار مبتلا به پریودنتیت که وضعیت پریودنتالشان در ۳۲ هفته‌گی بارداری، ۴۸ ساعت قبل از زایمان و ۵ روز بعد از زایمان بررسی شد، نسبت به به خانم‌های باردار بدون پریودنتیت پریودنتیت در همان زمان به ترتیب ۳/۶۹ برابر (CI = ۲/۵۸-۵/۲۷، ۹۵ درصد)، ۲/۶۸ برابر (CI = ۱/۳۹-۵/۱۸، ۹۵ درصد) و ۲/۲۲ برابر (CI = ۱/۱۶-۴/۲۷، ۹۵ درصد) احتمال ایجاد پری‌اکلامپسی دارند. با توجه به نتایج می‌توان گفت که بیماری پریودنتال predictor غیر وابسته پره‌اکلامپسی می‌باشد (۵۸).

بحث

مکانیسم احتمالی مطرح شده در مطالعات مختلف در مورد ارتباط پره‌اکلامپسی و پریودنتیت

۱. ممکن است در خانم‌هایی که در طول بارداری دارای بیماری پریودنتال فعال هستند، پریوپاتوژن‌ها به طور موقت به مجموعه جفت-تخمدان وارد شده و باعث برانگیختن التهاب جفت و استرس اکسیداتیو در بارداری شده و در نهایت تخریب جفت با تظاهرات بالینی پره‌اکلامپسی ایجاد شود. علاوه بر این ممکن است پره‌اکلامپسی منجر به تشدید بیماری

۴. فاکتورهای دموگرافیک، مهاجرت و نژاد می‌توانند توجیه‌کننده یافته‌های متفاوت در مناطق جغرافیایی مختلف باشد (۵۵،۴۴). مثبت بودن ارتباط پری اکلامپسی و بیماری پریدنتال در یک نژاد و ژنتیک و محیط خاص می‌تواند به علت تفاوت پریوپاتوژن‌ها در مناطق جغرافیایی متفاوت باشد (۲۹،۲۳). علاوه بر این، مثبت بودن این ارتباط در بعضی از نژادها و عدم ارتباط آن در سایر نژادها را می‌توان با پاسخ متفاوت میزبان به پریوپاتوژن‌ها در نژادهای مختلف مرتبط با ژنتیک توجیه کرد (۵۱).

۵. دقیق نبودن متدولوژی برخی مطالعات می‌تواند عامل دیگر عدم ارتباط باشد. برای مثال روش کار متفاوت در مقالات مختلف در نتایج سوگرایی ایجاد می‌کند. علاوه بر این، تعداد کمی از مطالعات توان آزمون را بیان کرده‌اند (۵۱). مطالعات مشاهده‌ای که به اندازه کافی بزرگ باشند، نیز انجام نشده است (۵۳،۲۸).

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که با توجه به مطالعات انجام شده و فرضیه‌های مطرح شده در زمینه ارتباط پره اکلامپسی و پریدنتیت، توجه متخصصین زنان در مورد بهداشت دهان و دندان بیمارانشان و ارجاع به موقع بیماران به دندانپزشک می‌تواند حائز اهمیت باشد. بر اساس یافته‌های متآنالیز، بیماری‌های پریدنتال ریسک فاکتور احتمالی پره اکلامپسی هستند. با توجه به این‌که تعاریف و روندهای تشخیصی بیماری پریدنتال و پره اکلامپسی و کیفیت متدولوژیک در مطالعات مختلف بسیار متفاوت است، مطالعات پیش‌تری جهت تائید نتایج متآنالیز حاضر نیاز خواهد بود. مطالعات باید از کیفیت متدولوژیک بالایی برخوردار بوده، فاکتورهای مخدوش‌کننده در آن‌ها در نظر گرفته شود و روش تشخیص آشکار و دقیقی از بیماری پریدنتال و پره اکلامپسی ارائه دهند. فرضیه‌های مطرح شده در زمینه ارتباط پره اکلامپسی و پریدنتیت توجه متخصصین زنان در مورد بهداشت دهان و دندان بیمارانشان و ارجاع به موقع بیماران به دندانپزشک می‌تواند حائز اهمیت باشد.

پریدنتال فعال باید خونریزی حین پروبینگ بررسی شود. تمام مطالعاتی که خونریزی حین پروبینگ را در تعاریف بیماری خود در نظر گرفته بودند، بین پره اکلامپسی و پریدنتیت ارتباط مشاهده کردند، در حالی که در چهار مطالعه از هفت مطالعه‌ای که خونریزی حین پروبینگ را در نظر نگرفته بودند، این ارتباط دیده نشد (۲۹،۲۷،۲۵). علاوه بر این در برخی مطالعات وضعیت پریدنتال مولر سوم را بررسی کردند، در حالی که در برخی مطالعات دیگر این بررسی انجام نشد (۲۵،۲۳).

۲. در اکثر مطالعات، شدت پره اکلامپسی با بیماری پریدنتال بررسی نشده است. تنها در یک مطالعه، شدت پره اکلامپسی بیان شده است و ارتباط آن با شدت پریدنتیت سنجیده شده است (۳۰). پره اکلامپسی تاخیری (ایجاد بعد از ۳۴ هفتگی) و اولیه (قبل از ۳۴ هفتگی) که پاتوژن و ریسک ژنتیکی و ارثی شان متفاوت است، در اکثر مطالعات از هم تفکیک نشدند که این می‌تواند در تفسیر نتایج به دست آمده اختلال ایجاد کند.

در مطالعه‌ای، بروز بالای بیماری پریدنتال در خانم‌های مبتلا به پره اکلامپسی اولیه نشان داده شد (۲۹). زمان بررسی بافت پریدنتال در خانم‌های باردار بسیار متفاوت بود. برای مثال در مطالعه Shetty، بیماران از قبل از ۲۶ هفتگی تا ۳ تا ۲۸ ماه بعد از زایمان بررسی شدند که این مسئله می‌تواند علت یافته‌های غیر یکنواخت باشد. در بیش تر مطالعات، بیماری پریدنتال در زمان زایمان و یا در طول بارداری با پره اکلامپسی در ارتباط بود، ولی در کم تر از ۲۶ هفته در ارتباط نبود (۳۷).

۳. عوامل مخدوش‌کننده دخیل (سیگار، الکل، عفونت مجاری ادراری، وضعیت اقتصادی-اجتماعی و غیره) در برخی از مطالعات در آنالیز وارد نشدند. گواه این موضوع می‌تواند مطالعاتی باشد که در بررسی ارتباط بیماری پریدنتال و پری اکلامپسی، خانم‌های سیگاری و الکلی را وارد مطالعه نکردند و بر خلاف بسیاری از مطالعات ارتباطی مشاهده نمودند (۴۳،۲۹،۲۷).

References

1. Sanei AS, Nikbakht-Nasrabadi A. Periodontal health status and treatment needs in Iranian adolescent population. *Arch Iran Med* 2005; 8(4): 290-294.
2. Vanterpool SF, Tomsin K, Reyes L, Zimmermann LJ, Kramer BW, Been JV. Risk of adverse pregnancy outcomes in women with periodontal disease and the effectiveness of interventions in decreasing this risk: protocol for systematic overview of systematic reviews. *Systematic Reviews* 2016; 5(16): 1-6.
3. Shah SB, Shah N, Mehta R. Evaluation of Relationship between Maternal Periodontal Status and Preeclampsia: A Case-Control Study. *Int J Res Med* 2015; 4(2): 66-72.
4. Newman MG, Takei H, Klokkevold PR, Carranza FA. *Carranza's clinical periodontology*. 11th ed. Singapore, Elsevier; 2011.
5. Xiong X, Buekens P, Fraser WD, Beck J, Offenbacher S. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systematic review. *BJOG* 2006; 113(2): 135-143.
6. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2001; 25: 8-25.
7. Offenbacher S. Periodontal diseases: pathogenesis. *Ann Periodontol* 1996; 1(1): 821-878.
8. Jenabian N, Haghanifar S, Maboudi A, Bijani A. Clinical and radiographic evaluation of Bio-Gen with biocollagen compared with Bio-Gen with connective tissue in the treatment of class II furcation defects: a randomized clinical trial. *J Appl Oral Sci* 2013; 21(5): 422-429.
9. Àgueda A, Echeverría 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; 13(9): 609-615.
10. Amoian B, Maboudi A, Abbasi V. A periodontal health assessment of hospitalized patients with myocardial infarction. *Caspian J Intern Med* 2011; 2(2): 234-239.
11. Lam OL, Zhang W, Samaranyake LP, Li LS, McGrath C. A systematic review of the effectiveness of oral health promotion activities among patients with cardiovascular disease. *Int J Cardiol* 2011; 151(3): 261-267.
12. Baskaradoss J, Geevarghese A, Kutty V. Maternal periodontal status and preterm delivery: a hospital based case-control study. *J Periodontal Res* 2011; 46(5): 542-549.
13. Pimentel LDOG, Amaral FL, Chaves DSJ, Ribeiro CM, Cirelli J. Effect of periodontal treatment on the incidence of preterm delivery: a systematic review. *Minerva Stomatol* 2010; 59(10): 543-550.
14. Deschner J, Haak T, Jepsen S, Kocher T, Mehnert H, Meyle J, et al. Diabetes mellitus and periodontitis. Bidirectional relationship and clinical implications. A consensus document]. *Internist (Berl)* 2011; 52(4): 466-477.
15. Amiri AA, Maboudi A, Bahar A, Farokhfar A, Daneshvar F, Khoshgoeian HR, et al. Relationship between type 2 diabetic retinopathy and periodontal disease in Iranian Adults. *N Am J Med Sci* 2014; 6(3): 139-144
16. Lin SJ, Tu YK, Tsai SC, Lai SM, Lu HK. Non-surgical periodontal therapy with and without subgingival minocycline administration in patients with poorly controlled type II diabetes: a randomized controlled clinical trial. *Clin Oral Investig* 2012; 16(2): 599-609.

17. Corsalini M, Rapone B, Grassi FR, Di Venere D. A study on oral rehabilitation in stroke patients: analysis of a group of 33 patients. *Gerodontology* 2010; 27(3): 178-182.
18. Slowik J, Wnuk MA, Grzech K, Golenia A, Turaj W, Ferens A, et al. Periodontitis affects neurological deficit in acute stroke. *J Neurol Sci* 2010; 297(1): 82-84.
19. Pradeep A, Hadge P, Arjun Raju P, Shetty S, Shareef K, Guruprasad C. Periodontitis as a risk factor for cerebrovascular accident: a case-control study in the Indian population. *J Periodontal Res* 2010; 45(2): 223-228.
20. Wang Z, Zhou X, Zhang J, Zhang L, Song Y, Hu FB, et al. Periodontal health ,oral health behaviours, and chronic obstructive pulmonary disease. *J Clin Periodontol* 2009; 36(9): 750-755.
21. Khalilian AR, Hamta A, Farhadi R, Ranjbaran H. Investigation factors of Low Birth Weight infants with Structural Equation Model Approach. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2012; 21(86): 108-114.
22. Atarod Z, R ahmanpour H, Hossein zadeh M, Khalilian AR. Evaluation of the effect of low doses aspirin in prevention of pre-eclampsia and primipara. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2003; 13(39): 36-40.
23. Glini Moghadam T, Moslemizadeh N, Mohammadpour R, Hamzeh Robati M. Relationship of serum ceruloplasmin and pre-eclampsia. *J Mazandaran Univ Med Sci*. 2008; 18(65): 34-41.
24. Paternoster DM, Fantinato S, Manganelli F, Nicolini U, Milani M, Girolami A. Recent progress in the therapeutic management of pre-eclampsia. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5(11): 2233-2239.
25. Rajapakse P, Nagarathne M, Chandrasekra KB, Dasanayake AP. Periodontal disease and prematurity among non-smoking Sri Lankan women. *J Dent Res* 2005; 84(3): 274-277.
26. Desai K, Desai P, Duseja S, Kumar S, Mahendra J, Duseja S. Significance of maternal periodontal health in preeclampsia. *J Int Soc Prev Community Dent* 2015; 5(2): 103-107.
27. Shaaban YH, Aletebi F, Helal M, Saber W. Evaluation of the atherogenic role of lipoproteins and oxidized low-density lipoprotein in pre-eclampsia. *Evidence-Based Women's Health Journal Society* 2012; 2(4): 142-146.
28. Khader YS, Jibreal M, Al-Omiri M, Amarin Z. Lack of association between periodontal parameters and preeclampsia. *J Periodontol* 2006; 77(10): 1681-1687.
29. Kunnen A, Blaauw J, Van Doormaal JJ, Van Pampus MG, Van Der Schans CP, Aarnoudse JG, et al. Women with a recent history of early-onset pre-eclampsia have a worse periodontal condition. *J Clin Periodontol* 2007; 34(3): 202-207.
30. Canakci V, Canakci CF, Yildirim A, Ingec M, Eltas A, Erturk A. Periodontal disease increases the risk of severe pre-eclampsia among pregnant women. *J Clin Periodontol* 2007; 34(8): 639-645.
31. Cota LO, Guimaraes AN, Costa JE, Lorentz TCM, Costa FO. Association between maternal periodontitis and an increased risk

- of preeclampsia. *J Periodontol* 2006; 77(12): 2063-2069.
32. Contreras A, Herrera JA, Soto J, Arce RM, Jaramillo A, Botero J. Periodontitis is associated with preeclampsia in pregnant women. *J Periodontol* 2006; 77(2): 182-188.
33. Canakci V, Canakci CF, Canakci H, Canakci E, Cicek Y, Ingec M, et al. Periodontal disease as a risk factor for pre-eclampsia: A case control study. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2004; 44(6): 568-573.
34. Siqueira FM, Cota LOM, Costa JE, Haddad JPA, Lana AMQ, Costa FO. Maternal periodontitis as a potential risk variable for preeclampsia: a case-control study. *J Periodontol* 2008; 79(2): 207-215.
35. Lohsoonthorn V, Kungsadalpipob K, Chanchareonsook P, Limpongsanurak S, Vanichjakvong O, Sutdhibhisal S, et al. Maternal periodontal disease and risk of preeclampsia: a case-control study. *Am J Hypertens* 2009; 22(4): 457-463.
36. Nabet C, Lelong N, Colombier ML, Sixou M, Musset AM, Goffinet F, et al. Maternal periodontitis and the causes of preterm birth: the case-control Epipap study. *J Clin Periodontol* 2010; 37(1): 37-45.
37. Shetty M, Shetty PK, Ramesh A, Thomas B, Prabhu S, Rao A. Periodontal disease in pregnancy is a risk factor for preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010; 89(5): 718-721.
38. Lafzi A, Eskandari A, Abolfazli N, Khashabi E, Golmohammadi S. Relationship between preeclampsia and periodontal disease. *J Periodontol Implant Dent* 2011; 3(2): 79-82.
39. Ha JE, Oh KJ, Yang HJ, Jun JK, Jin BH, Paik DI, et al. Oral health behaviors, periodontal disease, and pathogens in preeclampsia: a case-control study in Korea. *J Periodontol* 2011; 82(12): 1685-1692.
40. Sayar F, Hoseini MS, Abbaspour S. Effect of periodontal disease on preeclampsia. *Iran J Public Health* 2011; 40(3): 122-127.
41. Yaghini J, Mostajeran F, Afshari E, Naghsh N. Is periodontal disease related to preeclampsia? *Dent Res J* 2012; 9(6): 770-773 (Persian).
42. Oettinger-Barak O, Barak S, Ohel G, Oettinger M, Kreutzer H, Peled M, et al. Severe pregnancy complication (preeclampsia) is associated with greater periodontal destruction. *J Periodontol* 2005; 76(1): 134-137.
43. Boggess KA, Lieff S, Murtha AP, Moss K, Beck J, Offenbacher S. Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2003; 101(2): 227-231.
44. Ruma M, Boggess K, Moss K, Jared H, Murtha A, Beck J, et al. Maternal periodontal disease, systemic inflammation, and risk for preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(4): 389 e1-e5.
45. Srinivas SK, Sammel MD, Stamilio DM, Clothier B, Jeffcoat MK, Parry S, et al. Periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: is there an association? *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200(5): 497. e1-e8.
46. Castaldi JL, Bertin MS, Giménez F, Lede R. Periodontal disease: Is it a risk factor for premature labor, low birth weight or preeclampsia? *Rev Panam Salud Publica* 2006; 19(4): 253-258.
47. Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, Lupo VR, Novak MJ, Ferguson JE, et al. Treatment of periodontal disease and the risk

- of preterm birth. *N Engl J Med* 2006; 355(18): 1885-1894.
48. Offenbacher S, Beck JD, Jared HL, Mauriello SM, Mendoza LC, Couper DJ, et al. Effects of periodontal therapy on rate of preterm delivery a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009; 114(3): 551-559.
 49. Newnham JP, Newnham IA, Ball CM, Wright M, Pennell CE, Swain J, et al. Treatment of periodontal disease during pregnancy: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2009; 114(6): 1239-1248.
 50. Herrera JA, Medina SV, Molano R, Medina V, Botero JE, Parra B, et al. Periodontal intervention effects on pregnancy outcomes in women with preeclampsia. *Colomb Méd* 2009; 40(2): 177-184.
 51. Kunnen A, Van Doormaal JJ, Abbas F, Aarnoudse JG, Van Pampus MG, Faas MM. Periodontal disease and pre-eclampsia: a systematic review. *J Clin Periodontol* 2010; 37(12): 1075-1087.
 52. Ide M, Papapanou PN. Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes—systematic review. *J Periodontol* 2013; 40(4Suppl): S181-S194.
 53. Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 198(1): 7-22.
 54. Vergnes JN. Studies suggest an association between maternal periodontal disease and pre-eclampsia. *Evid Based Dent* 2008; 9(2): 46-47.
 55. Matevosyan NR. Periodontal disease and perinatal outcomes. *Arch Gynecol Obstet* 2011; 283(4): 675-686.
 56. Wei BJ, Chen YJ, Yu L, Wu B. Periodontal Disease and Risk of Preeclampsia: A meta-analysis of observational studies. *PloS One* 2013; 8(8): e70901.
 57. Sgolastra F, Petrucci A, Severino M, Gatto R, Monaco A. Relationship between periodontitis and pre-eclampsia: a meta-analysis. *PloS One* 2013; 8(8): e71387.
 58. Huang X, Wang J, Liu J, Hua L, Zhang D, Hu T, et al. Maternal periodontal disease and risk of preeclampsia: A meta-analysis. *J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci* 2014; 34(5): 729-735.