

دکتر فاطمه رحیمی شعریاف ۱

دکتر مریم ربیعی ۲*

دکتر سودابه درویش نارنج بن ۲

دکتر امید حبیبی ۳

۱- استادیار گروه زنان وزایمان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۲- متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی تهران

۳- متخصص بیماری‌های دهان و دندان، دهان و فک و صورت، پژوهشگر

* نشانی نویسنده مسؤول: ایران- تهران- خیابان استاد نجات‌الهی (ویلا)- بالاتر از خیابان کریمخان زند- بیمارستان میرزا کوچک‌خان

تلفن: ۰۲۱- ۸۸۸۹۲۰۴۳

نشانی الکترونیکی: rabiei_maryam@yahoo.com

مجله علمی سازمان نظام پزشکی جمهوری اسلامی ایران، دوره ۳۱، شماره ۳، پاییز ۱۳۹۲: ۲۳۱-۲۳۶

• مقاله تحقیقی کد مقاله: ۲۴

ارتباط بیماری پریدنتال با پره‌اکلامپسی در زنان باردار

چکیده

زمینه: پره‌اکلامپسی نوعی سندرم شایع اختصاصی حاملگی بوده و همراه با خونریزی و عفونت، تریاد مرگ‌آوری را تشکیل می‌دهند. مکانیسم‌هایی که باعث پره‌اکلامپسی شده‌اند تا به حال هنوز به طور کامل مشخص نشده است بیماری پریدنتال اختلال شایع و مزمن بوده که موجب التهاب پایدار و تحریک سیستم ایمنی بوده که باعث ایجاد حوادث مربوط به پره‌اکلامپسی می‌شوند.

روش کار: این مطالعه مورد، شاهدی بر روی ۱۲۰ زن باردار که ۶۰ زن باردار (گروه مورد) با تشخیص پره‌اکلامپسی و ۶۰ زن باردار (گروه شاهد) بدون پره‌اکلامپسی می‌باشد. دو گروه از نظر سن، پاریته، و BMI، سطح تحصیلات با هم یکسان‌سازی (match) شده بودند. سپس هر دو گروه مورد معاینه پریدنتال با پروب پریدنتال ویلیامز UNC-۱۵ قرار گرفتند. تجزیه و تحلیل یافته‌ها با آزمون t Sample انجام شد.

یافته‌ها: میانگین عمق پروب در گروه پره‌اکلامپسی 0.46 ± 1.4 و گروه سالم 0.56 ± 3.2 ($P < 0.01$) و نواحی با عمق بیشتر از 4 mm در گروه پره‌اکلامپسی 2.63 ± 5.76 و گروه سالم 3.35 ± 1.69 ($p = 0.002$) می‌باشد.

نتیجه‌گیری: میانگین تخریب بافت پریدنتال در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی افزایش نشان می‌دهد و شاید بتوان بیماری پریدنتال را از عوامل خطر پره‌اکلامپسی در نظر داشت.

واژگان کلیدی: پره‌اکلامپسی، بیماری پریدنتال، پاکت، پروب پریدنتال، از دست رفتن چسبندگی

تاریخ پذیرش مقاله: ۹۲/۸/۵

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۲/۹/۱۸

تاریخ دریافت مقاله: ۹۲/۲/۱۸

پره‌اکلامپسی از اختلالات هیپرتانسیو است که با خونریزی و عفونت، تریاد مرگ‌آوری را تشکیل می‌دهند و قسمت اعظم موربیدیت و مرگ‌ومیر مرتبط با حاملگی را باعث می‌شوند. پره‌اکلامپسی جزء سندرم‌های شایع مامایی است و یکی از دو علت شایع مرگ‌ومیر مادری در کشورهای پیشرفته است [۱]. علی‌رغم تلاش‌های زیادی که برای پیدا کردن مکانیسم‌هایی که باعث پره‌اکلامپسی شده‌اند انجام شده است تا به حال هنوز فاکتورهای اتیولوژیکال مشخصی تعیین نشده است. با افزایش مراقبت‌های پره‌ناتال هنوز فرکانسی پره‌اکلامپسی تغییر نکرده است و شاید یکی از دلایل این باشد که هنوز پاتوفیزیولوژی این بیماری شناخته نشده است [۲]. ریسک فاکتورهای شناخته شده برای پره‌اکلامپسی شامل نولی پاریتی، چندقلویی، سن بالا، چاقی، مقاومت به انسولین، نژاد، وضعیت اقتصادی-اجتماعی پائین، هیدروپس جنینی، بیماری‌های عروقی مزمن مثل دیابت، مشکلات کلیوی، هایپرتانسیون مزمن، بیماری‌های روماتیسمی، انوپلوئیدی جنینی و عوامل وابسته به شریک جنسی می‌باشند [۳ و ۴]. بیماری پرپودنتال نیز بیماری عفونی مزمن است که فاکتورهای بیماری‌زا و آنتی‌ژن‌های متنوع و بسیاری را در میزبان تولید می‌کند. در سال‌های اخیر به نقش بیماری‌های پرپودنتال به عنوان ریسک فاکتور بعضی از اختلالات و بیماری‌های سیستمیک نظیر بیماری‌های قلبی-عروقی، تنفسی، زایمان زودرس، تولد نوزاد نارس و کم وزن توجه زیادی شده است [۵ و ۶]. فرضیه‌های مختلفی برای توجیه شکل‌گیری پره‌اکلامپسی وجود دارد یکی از فرضیه‌ها این است که تغییرات در پره‌اکلامپسی در واقع یک پاسخ عروقی ابرنرمال به جایگزینی جفت است که با افزایش مقاومت عروقی سیستمیک، افزایش تجمع پلاکتی و اختلال سلول آندوتلیال و ایجاد آتروز همراه است. به دنبال پدیده آتروز جریان خون جفت کاهش می‌یابد و در نهایت منجر به پیدایش سندرم پره‌اکلامپسی می‌شود [۷ و ۸]. یکی دیگر از فرضیه‌ها این است که شاید در پاسخ به عوامل جفتی آزاد شده در اثر تغییرات سیستمیک و یا هر گونه عامل محرک دیگر از سلول‌های دسیدوا عوامل واسطه‌ای آسیب‌رسانی مثل $TNF\alpha$ و IL آزاد می‌شوند که این عوامل باعث آسیب به سلول‌های اندوتلیال و ادامه روند گفته شده در قبل خواهند شد [۳]. بیماری‌های پرپودنتال هم یکی از اختلالات شایع و مزمن با منشا عفونی است که شیوعی حدود ۱۰ تا ۶۰ درصد در بالغین دارد. بیماری‌های پرپودنتال با رشد بیش از حد باکتری‌ها خصوصاً باکتری‌های گرم منفی و بی‌هوازی‌ها در نواحی زیر لثه‌ای مشخص می‌شود. پاسخ میزبان به این پاتوژن‌ها موجب ایجاد التهاب پایدار و تخریب بافت پرپودنتال حمایت‌کننده دندان‌ها می‌شود و باعث ایجاد تظاهرات بیماری می‌گردد [۹]. مطالعات و مشاهدات در طی دهه گذشته نوعی ارتباط مستقیم را بین بیماری‌های پرپودنتال با بیماری‌های سیستمیک مثل آترواسکلروز، سکته قلبی، سکته مغزی، دیابت و نتایج بد حاملگی گزارش کرده‌اند [۷]. عامل شروع‌کننده پره‌اکلامپسی هنوز کاملاً مشخص نیست شاید عفونت‌های مزمن و مخفی از طریق تحریک پاسخ‌های ایمنی و التهابی باعث آسیب به سلول‌های اندوتلیال و ایجاد حوادث مربوط به پره‌اکلامپسی شوند. با توجه به مطالب بالا و احتمال ارتباطی که بین بیماری‌های پرپودنتال و پره‌اکلامپسی وجود دارد بر آن شدیم تا با انجام این مطالعه یکی از ریسک فاکتورهای پره‌اکلامپسی را شناسایی کنیم تا با درمان و پیشگیری از آن شانس بروز پره‌اکلامپسی و خطراتی که متعاقب آن جنین و مادر را تهدید می‌کند کاهش دهیم.

روش کار

این مطالعه بر روی زنان حامله مراجعه‌کننده به بیمارستان میرزا کوچک خان در فاصله اردیبهشت ماه ۱۳۸۷ تا آذر ۱۳۸۸ انجام شد شرط ورود به مطالعه زنان حامله کمتر از ۳۵ سال و ایرانی بود افراد مبتلا به هیپرتانسیون مزمن، دیابت، بیماری‌های کلیوی، بیماری‌های کاردیووسکولار یا هر بیماری عروقی مزمن، حاملگی‌های دوقلویی یا چندقلویی، حاملگی هیدروپس و افراد سیگاری و افرادی که قبلاً درمان بیماری‌های پرپودنتال شدند از این مطالعه خارج می‌شدند. گروه بیماران زنان حامله مبتلا به پره‌اکلامپسی بر اساس دو نوبت $BP \geq 140/90$ با فاصله شش ساعت به علاوه پروتئین اوری ($stick\ dip \geq +1$) در دو نوبت به فاصله چهار تا شش ساعت یا $24\ mg/h24 \geq 300$ در سن حاملگی بیشتر از ۲۰ هفته تعریف می‌شدند. گروه کنترل هم زنان حامله با سن حاملگی بیشتر از ۲۰ هفته بودند که مبتلا به پره‌اکلامپسی نبوده‌اند. اطلاعات مربوط به سن، $(BMI\ M/Kg)$ ، پاریتی، سطح تحصیلات (به عنوان معیاری از سطح اقتصادی-اجتماعی) و اطلاعات مربوط به تاریخچه بیماری‌ها از هر دو گروه شاهد و بیمار گرفته شده و در پرسشنامه مربوطه ثبت شد. هر دو گروه مورد مطالعه توسط یک دندانپزشک متخصص بیماری‌های دهان که از وضعیت طبقه‌بندی بیماران مورد و شاهد بی‌اطلاع بود تحت معاینه پرپودنتال قرار گرفتند معاینه پرپودنتال در روی صندلی به وسیله نور چراغ سری با قدرت ۲۵ وات، آینه دندان‌پزشکی استاندارد و پروب پرپودنتال ویلیامز UNC-۱۵ در ۶ ناحیه اطراف هر دندان به جز دندان عقل بر حسب mm اندازه‌گیری شد که معیارهایی که در معاینه مورد توجه قرار گرفته شد شامل خونریزی لثه در حین probing، عمق probing، سطح از دست دادن چسبندگی بود. عمق پاکت و تحلیل لثه‌ای به وسیله probe پرپودنتال ویلیامز UNC-۱۵ در ۶ ناحیه اطراف هر دندان بر حسب mm اندازه‌گیری شد سپس میانگین آن محاسبه شده و ثبت شد خونریزی حین probing به وسیله میزان نشت خون در مارژین لثه‌ای بعد از گذشت ۶۰ ثانیه از پروبینگ تعیین شد. میزان از دست رفتن چسبندگی در ۲ ناحیه هر دندان (lingual, buccal) با تفاضل میزان فاصله junction enamel cement تا عمق پاکت بر حسب mm اندازه‌گیری شد و سپس تفاضل این عدد از عدد mm^3 محاسبه و ثبت شد.

کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم افزار SPSS ۱۵ و با نظر گرفتن خطای نوع اول آماری برابر با ۰.۰۵ و با استفاده از روش‌های آماری Chie-Square و test-T sample – Independent انجام شد.

یافته‌ها

در این مطالعه ابتدا شصت خانم حامله مبتلا به پره‌اکلامپسی و شصت خانم حامله غیر مبتلا به پره‌اکلامپسی از لحاظ سن پارینه، BMI، و سطح تحصیلات با هم یکسان‌سازی (match) شدند (جدول ۱ و ۳). بر اساس معاینات پریدنتال میانگین عمق پروب در گروه پره‌اکلامپسی 0.46 ± 4.1 mm و در گروه سالم 0.56 ± 3.2 mm ($P \leq 0.01$) و نتایج نواحی با عمق بیشتر از ۴mm، نواحی دارای خونریزی و CAL در گروه سالم و پره‌اکلامپسی مطابق جدول (۴) می‌باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج فوق بین گروه سالم و گروه پره‌اکلامپسی از لحاظ عمق پروب، نواحی بیشتر از ۴mm نواحی دارای خونریزی و CAL اختلاف معنی‌داری وجود داشت و این یافته‌ها که شاخصی از بیماری پریدنتال هستند در گروه پره‌اکلامپسی بیشتر بود. این مطالعه نشان داد که در بیماران پره‌اکلامپسی وضعیت بیماری پریدنتال در مقایسه با گروه کنترل شدت بیشتری داشته است. این مطالعه با مطالعات قبلی [۱۰ و ۹] هماهنگی داشته است. نتایج این مطالعه از این فرضیه که تخریب بافت پریدنتال با افزایش خطر پره‌اکلامپسی همراه می‌باشد حمایت می‌کند در مطالعه ما میانگین عمق پروب و تعداد نواحی با عمق پروب بیشتر از ۴mm در هر دو گروه بیشتر از میانگین در مطالعات قبلی [۸ و ۷] بوده است ولی در این مطالعات نیز مشابه مطالعه ما میانگین عمق پروب در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد و معنی‌دار بوده است. میزان نفوذ پروب پریدنتال بسته به نیروی به کار رفته توسط معاینه‌کننده، شکل و اندازه نوک پروب و میزان التهاب بافت تغییر می‌کند تفاوت عمق پروب کردن یک ناحیه به وسیله افراد مختلف حدود ۲.۱mm با متوسط ۱.۵mm به دست آمده است [۶] که این اختلاف شاید به خاطر موارد بالا باشد. همچنین در مطالعه کاناکو و همکاران [۱۱] کلینیسین‌ها جهت معاینه دندان دو نفر بوده‌اند ولی در مطالعه ما معاینه‌کننده یک نفر بوده است و همین باعث کاهش خطای اندازه‌گیری می‌شود و می‌تواند تفاوت در میانگین‌ها را توجیه کند.

* در بیماران پره‌اکلامپسی خونریزی لثه در حین پروبینگ نسبت به گروه سالم افزایش پیدا نموده و این اختلاف معنی‌دار بود. خونریزی لثه مرتبط با حضور دائمی پلاک روی دندان‌ها بوده و به عنوان علامت مرتبط با پاسخ التهابی تلقی می‌شود اما بر طبق رفرنس‌ها و مطالعات موجود اگر چه خونریزی لثه‌ای به عنوان یک شاخص بیماری پریدنتال محسوب می‌شود ولی دارای نقاط ضعفی می‌باشد و آن این است که نواحی سالم نیز ممکن است در اثر پروبینگ دچار خونریزی شوند. lang و همکاران [۶] نشان دادند که هر نیروی بیشتر از ۲۵/۰ نیوتون در نواحی سالم با یک پریدنتشیوم سالم نیز خونریزی ایجاد می‌کند علاوه بر این محتقن و پر عروق بودن لثه‌ها در دوران بارداری امکان خونریزی در حین پروبینگ در نواحی سالم را افزایش می‌دهد به همین دلیل ما در مطالعه خود برای کاهش این خطا به منظور آزمایش بعد از پروبینگ، پروب را به دقت وارد پاکت کرده و به آرامی در حاشیه دیواره پاکت به صورت جانبی حرکت دادیم در مواردی بلافاصله بعد از خروج پروب، لثه خونریزی می‌کرد و در سایر موارد خونریزی بعد از چند ثانیه ایجاد می‌شد بنابراین کلینیسین بهتر است خونریزی را ۳۰ تا ۶۰ ثانیه بعد از پروب کردن مجدداً بررسی کند [۶] ما هم در مطالعه خود برای بررسی خونریزی حین پروبینگ نقاط دارای خونریزی را مجدداً بعد از ۶۰ ثانیه بررسی می‌کردیم ولی در مطالعه [۱۱] این مدت زمان ۱۵ ثانیه ذکر شده و در مطالعه [۱۲] این زمان اصلاً ذکر نشده است. ما با این نحوه معاینه سعی کردیم که خطای کمی را در این بخش داشته باشیم و به این ترتیب ارزش مطالعه افزایش یابد.

* میانگین CAL (Loss Attachment Clinical) در گروه پره‌اکلامپسی 1.07 ± 0.96 و در گروه سالم 0.67 ± 0.41 بود که این اختلاف معنی‌دار بود. که در مطالعه [۱۱ و ۱۲ و ۱۳] هم این میانگین در گروه مورد نسبت به شاهد بالاتر بوده است البته میانگین CAL در بعضی مطالعات [۱۲] در گروه پره‌اکلامپسی 0.63 ± 1.38 و در گروه سالم 0.45 ± 1.1 بود که شاید علت اختلاف سطح میانگین میان مطالعه ما و این مطالعه این باشد که میانگین سنی در این مطالعه در گروه مورد و شاهد نسبت به مطالعه ما بیشتر بود و CAL معیاری است که با افزایش سن افزایش می‌یابد.

* در مطالعه سیند هو [۱۴] که در سال ۲۰۰۹ انجام شد به این نتیجه رسیدند که بین بیماری پریدنتال و پره‌اکلامپسی و زایمان زودرس ارتباطی وجود ندارد این مطالعه یک مطالعه کوهورت بود که نمونه‌های مطالعه از سه مرکز متفاوت گرفته شده بود از معایب این مطالعه که شاید نتایج را تحت تأثیر قرار دهد و نویسنده مقاله هم در قسمت بحث به آن اذعان داشته این است که اولاً معاینات دندان پزشکی توسط سه پرستار که برای انجام این مطالعه آموزش دیده بودند انجام شده است بنابراین انجام مطالعه توسط افرادی که تخصص کافی در این زمینه نداشته‌اند و همچنین توسط سه فرد معاینه‌کننده خالی از خطا نیست و ثانیاً تشخیص و گزارش پره‌اکلامپسی در افراد مورد مطالعه نیز بر اساس گزارش درج شده در پرونده‌ها در مراکز مختلف و توسط پزشکان مختلف است. هر چند که معیار برای

تشخیص پره‌اکلامپسی یک معیار مشخص و واحد است ولی باز هم امکان اشتباه در تشخیص وجود دارد ولی در مطالعه ما معاینات دندان پزشکی توسط یک فرد انجام شده بود.

در پایان می‌توان گفت که با توجه به مطالعات انجام شده شاید باز هم دقیقاً نتوان گفت که بین بیماری پریدونتال و پره‌اکلامپسی ارتباط وجود دارد چون هم بیماری پره‌اکلامپسی و هم بیماری پریدونتال دارای ریسک فاکتورهای متعدد هستند هر چند که ما در مطالعه‌مان سعی کردیم فاکتورهای مثل بیماری عروقی مزمن، چند قلوئی، سن و ... حذف کنیم و گروه مورد و شاهد را match کنیم ولی باز هم قادر نبودیم فاکتورهای مثل عوامل ژنتیکی، سابقه بیماری پره‌اکلامپسی قبلی و سایر فاکتورهای ناشناخته را حذف کنیم.

* تغییر در سیستم ایمنی مادر در بیماران پره‌اکلامپسی به صورت تغییر در سایتوکین‌ها و سلول‌های Th1 و CD4 گزارش شده است [۱۵ و ۱۶] از طرفی سایتوکین‌ها و سلول‌های Th1 و CD4 نقش مهمی را در عفونت‌های پریدونتال و پیشرفت بیماری پریدونتال بازی می‌کنند [۱۷].

وجود بیماری‌های پریدونتال نقش مهمی را در آغاز و پیشرفت پره‌اکلامپسی بازی می‌کنند به نظر می‌رسد عفونت‌های مزمن در طول حاملگی ریسک فاکتور پره‌اکلامپسی هستند و این ارتباط با این هیپوتز قابل توجه است که بیماری‌های پریدونتال باعث افزایش سطح سایتوکین‌هایی مثل TNF α و PGE2 و β IL و γ IL می‌شود این پاسخ میزبان در برابر اسپورژ طولانی مدت با بیماری پریدونتال می‌تواند باعث تحریک پاسخ‌های التهابی و پیش التهابی در جفت و سلول‌های اندوتلیال می‌شود که اینها یکی از فاکتورهای شروع‌کننده پره‌اکلامپسی معرفی شده‌اند [۱۸، ۱۹، ۲۰].

اگر بیماری‌های پریدونتال و پره‌اکلامپسی با هم ارتباط داشته باشند قاعدتاً در مان پریدونتال باید پره‌اکلامپسی را کاهش دهد آقای Nikolaos [۲۱] و همکاران در سال ۲۰۰۹ یک مقاله مروری به چاپ رساندند و به این نتیجه رسیدند که درمان بیماری پریدونتال زایمان زودرس را چه در زمینه زایمان زودرس خودبه‌خودی و چه در زمینه سایر علل مثل پره‌اکلامپسی را کاهش می‌دهد [۲۲، ۲۳] و شاید این مطالعه صحه‌ای بر مطالعه ما باشد.

پیشنهادات:

یکی از سؤالاتی که در پایان مطالعه مطرح می‌شود این است که شاید پره‌اکلامپسی باعث تشدید تظاهرات بیماری‌های پریدونتال در بارداری شود. بدین منظور بهتر است مطالعه‌ای طراحی شود که در آن زنان قبل از بارداری تحت معاینه پریدونتال قرار گیرند و بعد از نظر ابتلا به پره‌اکلامپسی پیگیری شوند.

جدول ۱

	گروه پره‌اکلامپسی	گروه سالم	P Value
سن	۴۰.۵ ± ۲۹.۲۱	۵.۱۳ ± ۲۶.۲۸	۰.۰۷
پارایته	۰.۷۸ ± ۱.۵۶	۰.۷۷ ± ۱.۷۵	۰.۹

جدول ۲. توزیع فراوانی BMI در گروه پره‌اکلامپسی و گروه سالم

BMI	۱(۱۹-۲۴,۹)	۲(۲۵-۲۹,۹)	۳(≤۳۰)	Value P
گروه سالم	۴۰(٪۶۶,۷)	۱۷(٪۲۸,۳)	۳(٪۵)	۰,۲
گروه پره‌اکلامپسی	۳۲(٪۵۳,۳)	۲۶(٪۴۳,۳)	۲(٪۳,۳)	
کل موارد	۷۲(٪۶۰)	۴۳(٪۳۵,۸)	۵(٪۴,۲)	

جدول ۳. توزیع فراوانی سطح تحصیلات در گروه پره‌اکلامپسی و گروه سالم

سطح تحصیلات	۱(بیسواد تا ابتدایی)	۲(راه‌نمایی تا دیپلم)	۳(بالتر از دیپلم)	Value P
گروه سالم	۲۰(٪۳۳,۳)	۳۴(٪۵۶,۷)	۶(٪۱۰)	۰,۵
گروه پره‌اکلامپسی	۱۶(٪۲۶,۷)	۳۵(٪۵۸,۳)	۹(٪۱۵)	

کل موارد	۳۶(٪۳۰)	۶۹(٪۵۷,۰۵)	۱۵(٪۱۲,۵)	
----------	---------	------------	-----------	--

جدول ۴. میزان اندکسهای بیماری پریدونتال در دو گروه مورد و شاهد			
Value P	گروه پره اکلامپسی (۶۰ نفر)	گروه سالم (۶۰ نفر)	
<۰.۰۱			عمق پروب
۰.۰۰۲			نواحی با عمق بیشتر از ۴mm
۰.۰۵		۳.۱ ± ۲.۰۰۹	نواحی دارای خونریزی
۰.۰۰۱			CAL

مراجع

- 1- Danforth obstetrics, 10th edition, chapter 16. 2008
- 2- Sibai. B, Dekker. G, Kupferminc. M. The Lancet London: Feb 26-Mar 4, 2005. Vol. 365, Iss. 9461; pg. 785, 15pgs.
3. Williams Obstetrics, 22ND edition, chapter 34.
4. New man MG, takei HH/ Klokkeuold PR/ Carranza FA. Clinical periodontology, Loth ed.
5. Scannapieco FA, Systemic effects of periodontal disease. Dent clin NA M 2005, 49:833-80
6. Carranza: Glickman's Clinical periodontology. 11th ed chapter 35,46, W.B. Saunders Company. 2008
7. Xieng X, Buekens P, Fraser Wd. periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a systemic review. BJOG 2006; 113:135-143
8. Boggess KA, Lieff. S, Amy P. M, beck JD, et al. periodontal disease increases the risk of preterm delivery among preeclamptic women Ann periodontal. 2002; 7: 95-101.
9. Contreras. I, Herrera, J. a., Soto, J. E, Arce, R. M (2006) Periodontitis is associated with preeclampsia in pregnant women. Journal of periodontology 77, 182-188
10. khader Ys, Jibreal M, Al-Omiri M, amarín Z. Lack of association between periodontal parameters & preeclampsia J. periodontal 2006; 77: 1681-87.
11. Can akci. V, Canakci. CF, Yildirim. A, et al. periodontal disease increase the risk of severe preeclampsia among pregnant women J. periodontal, 2007, 34: 639-645.
12. Mahmoud, F., Omu, I., abul, H., ei rayes, S. (2003) Lymphocyte subpopulation in pregnancy complicated by hypertension. Journal of obstetrics and gynecology 23, 20-26
13. Moore S, Randhawa M, Idem: A case-control study to investigate an association between adverse pregnancy outcome and periodontal disease. J Clin Periodontal 2005; 32: 1-5.
14. Sindhu K, Srinivas, MD, Mary D. sammel, A JoG Periodontal Disease and adverse pregnancy outcomes: is there an association may 2009 497e1-497e8
15. Adolf. M, Chronic periodontal infection increases risk of preeclampsia in pregnant women. Journal of periodontology, 2006, Vol 68, 47-478.
16. Kunnen A, Blaauw J, van Doormaal JJ and et al. women with a recent history of early onset preeclampsia have a worse periodontal condition. J. clin periodontal 2007, 34: 202-207
17. Otavio. L, Cota. M, Alessandra Neves Guimaraes, et al. Association Between dental periodontitis and an increased risk for preeclampsia. 2004. J periodontal; 79: 2063-69.
18. Barak. S, Orit Barak. O, Evidence of periopathogenic micro Organism in placenta of women with preeclampsia. Journal of periodontology, 2007, Vol 78/ No-4: 670-676.

19. Dong, M., He, J., Wang, Z., Xie, X., Wang, H. (2005) Placental imbalance of Th1 and Th2 type cytokines in preeclampsia. *Acta Obstetric et Gynecologica Scandinavica* 84, 788-793
20. Cota Lom, Guimareas AN, Costa JE, Lorentz TCM, Costa Fo, Association between maternal periodontitis and an increased risk of preeclampsia. *J periodontal* 2006; 77: 2063-69.
21. Nikolaos P. Polyzos, MD; Ilias P. Polyzos, Davide Mauri, MD association between adverse pregnancy outcome *AJOG* March 2009, 225-232
22. Ruma M; Kim Boggess; Kevin Moss; Heather Jared. Maternal periodontal disease, systemic inflammation, and risk for preeclampsia, *Ajog*. April 2008; 198: 389.e1-389.e5
23. Teng, Y.T. (2003) The role of acquired immunity and periodontal disease progression. *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine* 14, 237-252