دکتر فاطمه رحیمی شعرباف 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 میرزاکوچک‌خان

تلفن: ۸۸۸۹۲۰۴۳ -۰۲۱

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 پریودنتال با پره‌اکلامپسی در زنان باردار

چکیده

زمینه: پره‌اکلامپسی نوعی سندرم شایع اختصاصی حاملگی بوده و همراه با خونریزی و عفونت، ترياد مرگ‌آوری را تشکیل می‌دهند. مکانیسم‌هایی که باعث پره اکلامپسی شده‌اند تا به حال هنوز به طور کامل مشخص نشده است بیماری پریودنتال 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 پره اکلامپسی می‌باشد. دو گروه از نظر سن، پاریته، و BMI، سطح تحصیلات با هم یکسان‌سازی (match) شده بودند. سپس هر دو گروه مورد معاینه پریودنتال با پروب پریودنتال ویلیامز UNC-۱۵ قرار گرفتند. تجزیه و تحلیل یافته‌ها با آزمون test T Sample انجام شد.

یافته‌ها: میانگین عمق پروب در گروه پره‌اکلامپسی ۰.۴۶ ± ۱.۴ و گروه سالم ۰.۵۶ ± ۳.۲ (P<۰.۰۱) و نواحی با عمق بیشتر از mm۴ در گروه پره اکلامپسی ۲.۶۳ ±۵.۷۶ و گروه سالم ۱.۶۹ ± ۳.۳۵ (p=۰.۰۰۲) می‌باشد.

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

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

تاریخ دریافت مقاله: ۹۲/۲/۱۸ تاریخ اصلاح نهایی: ۹۲/۹/۱۸ تاریخ پذیرش مقاله: ۹۲/۸/۵

مقدمه

پره‌اکلامپسی از اختلالات هیپرتانسیو است که با خونریزی و عفونت، تریاد مرگ‌آوری را تشکیل می‌دهند و قسمت اعظم موربیدیته 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]. علی رغم 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 پاتوفیزیو لوژی این بیماری شناخته نشده است [۲]. ریسک فاکتورهای شناخته شده برای پره‌اکلامپسی شامل نولی پاریتی، چند قلویی، سن بالا، چاقی، مقاومت به انسولین، نژاد، وضعیت اقتصادی- اجتماعی پائین، هیدروپس جنینی، بیماری‌های عروقی مزمن مثل دیابت، مشکلات کلیوی، هایپرتانسیون مزمن، بیماری‌های روماتیسمی، انوپلو ئیدی جنینی و عوامل وابسته به شریک جنسی می‌باشند [۱و۲و۳]. بیماری پریودنتال نیز بیماری عفونی مزمن است که فاکتورهای بیماری‌زا و آنتی‌ژن های متنوع و بسیاری را در میزبان تولید می‌کند. در سال‌های اخیر به نقش بیماری‌های پریودنتال 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 [۴و۵]. فرضیه‌های مختلفی برای توجیه شکل‌گیری پره‌اکلامپسی وجود دارد یکی از فرضیه‌ها این است که تغییرات در پره‌اکلامپسی در واقع یک پاسخ عروقی ابنرمال 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 [۱و۴و۳]. 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 TNFα وIL آزاد می‌شوند که این عوامل باعث آسیب به سلول‌های اندوتلیال و ادامه روند گفته شده در قبل خواهند شد [۳]. بیماری‌های پریودنتال هم یکی از اختلالات شایع و مزمن با منشا عفونی است که شیوعی حدود ۱۰ تا ۶۰ درصد در بالغین دارد. بیماری‌های پریودنتال با رشد بیش از حد باکتری‌ها خصوصاً باکتری‌های گرم منفی و بی‌هوازی ها در نواحی زیر لثه‌ای مشخص می‌شود. پاسخ میزبان به این پاتوژن‌ها موجب ایجاد التهاب پایدار و تخریب بافت پریودنتال حمایت‌کننده دندان‌ها می‌شود و باعث ایجاد تظاهرات بیماری می‌گردد [۶].مطالعات و مشاهدات در طی دهه گذشته نوعی ارتباط مستقیم را بین بیماری‌های پریودنتال 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 پره اکلامپسی شوند. با توجه به مطالب بالا و احتمال ارتباطی که بین بیماری‌های پریودنتال 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 می کند 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 پریودنتال شدند از این مطالعه خارج می‌شدند. گروه بیماران زنان حامله مبتلا به پره‌اکلامپسی بر اساس دو نوبت BP ≥ ۱۴۰/۹۰ با فاصله شش ساعت به علاوه پروتئین اوری (stick dip ≥ +۱) در دو نوبت به فاصله چهار تا شش ساعت یا mg/h۲۴ ۳۰۰ ≥ در سن حاملگی بیشتر از ۲۰ هفته تعریف می‌شدند. گروه کنترل هم زنان حامله با سن حاملگی بیشتر از ۲۰ هفته بودندکه مبتلا به پره‌اکلامپسی نبوده‌اند. اطلاعات مربوط به سن، BMI (M/Kg^2)، 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 پریودنتال قرار گرفتند معاینه پریودنتال در روی صندلی به وسیله نور چراغ سری با قدرت ۲۵ وات، آینه دندان‌پزشکی استاندارد و پروب پریودنتال 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 پریودنتال 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 ۳mm محاسبه و ثبت شد.

کلیه عملیات آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS۱۵ و با در 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 پاریته، BMI، و سطح تحصیلات با هم یکسان‌سازی (match)شدند (جدول۱و۲و۳). بر اساس معاینات پریودنتال میانگین عمق پروب در گروه پره اکلامپسی ۰.۴۶ ± ۴.۱ mm و در گروه سالم ۰.۵۶ ± ۳.۲ mm (P ≤ ۰.۰۱) 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 پروپ، نواحی بیشتر از ۴mm نواحی دارای خونریزی و CAL اختلاف معنی دارای وجود داشت و این یافته‌ها که شاخصی از بیماری پریودنتال هستند در گروه پره‌اکلامپسی بیشتر بود. این مطالعه نشان داد که در بیماران پره‌اکلامپسی وضعیت بیماری پریودنتال در مقایسه با گروه کنترل شدت بیشتری داشته است. این مطالعه با مطالعات قبلی [۸و۹و۱۰] هماهنگی داشته است. نتایج این مطالعه از این فرضیه که تخریب بافت پریودنتال 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 [۸و۱۱و۷] 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 پریودنتال 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 کاناکی 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 پریودنتال 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 ۰/۲۵ نیوتون در نواحی سالم با یک پریودنشیوم 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 ۱.۰۰۷ ± ۰.۹۶ و در گروه سالم ۰.۶۷ ± ۰.۴۱ بود که این اختلاف معنی‌دار بود. که در مطالعه [۱۱و۱۲و۱۳] هم این میانگین در گروه مورد نسبت به شاهد بالاتر بوده است البته میانگین CAL در بعضی مطالعات [۱۲] در گروه پره اکلامپسی۰.۶۳ ± ۱.۳۸ و در گروه سالم ۰.۴۵ ± ۱.۱ 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 پریودنتال 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 ان اذعان داشته این است که اولاً معاینات دندان‌پزشکی 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 دندان‌پزشکی 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 پریودنتال و پره‌اکلامپسی ارتباط وجود دارد چون هم بیماری پره‌اکلامپسی و هم بیماری پریودنتال دارای ریسک فاکتورهای متعدد هستند هر چند که ما در مطالعه‌مان سعی کردیم فاکتورهایی مثل بیماری عروقی مزمن، چند قلوئی، سن و ... حذف کنیم و گروه مورد و شاهد را match کنیم ولی باز هم قادر نبودیم فاکتورهایی مثل عوامل ژنتیکی، سابقه بیماری پره اکلامپسی قبلی و سایر فاکتورهای ناشناخته را حذف کنیم.

* تغییر در سیستم ایمنی مادر در بیماران پره‌اکلامپسی به صورت تغییر در سایتوکین‌ها و سلول‌های Th۱ و CD۴ گزارش شده است [۱۵و۱۶] از طرفی سیتوکین‌ها و سلول‌های Th۱ و CD۴ نقش مهمی را در عفونت‌های پریودنتال و پیشرفت بیماری پریودنتال بازی می‌کنند [۱۷].

وجود بیماری‌های پریودنتال 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 توجیه است که بیماری‌های پریودنتال باعث افزایش سطح سیتوکین‌هایی مثل TNFα و PGE۲ و IL۱β و IL۸ می‌شود این پاسخ میزبان در برابر اکسپوژر طولانی مدت با بیماری پریودنتال می‌تواند باعث تحریک پاسخ‌های التهابی و پیش التهابی در جفت و سلول‌های اندوتلیال می‌شود که اینها یکی از فاکتورهای شروع‌کننده پره‌اکلامپسی معرفی شده‌اند [۲۰,۱۹,۱۸].

اگر بیماری‌های پریودنتال و پره‌اکلامپسی با هم ارتباط داشته باشند قاعدتاً در مان پریودنتال 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 پریودنتال 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 پریودنتال در بارداری شود. بدین منظور بهتر است مطالعه‌ای طراحی شود که در آن زنان قبل از بارداری تحت معاینه پریودنتال قرار گیرند و بعد از نظر ابتلا به پره‌اکلامپسی پیگیری شوند.

جدول ۱

	گروه پره اکلامپسی	گروه سالم	P Value
سن	۴.۰۵ ± ۲۹.۲۱	۵.۱۳ ± ۲۶.۲۸	۰.۰۷
پاریته	۰.۷۸ ± ۱.۵۶	۰.۷۷ ± ۱.۷۵	۰.۹

جدول۲.توزیع فراوانی BMIدر گروه پره اکلامپسی 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 پره اکلامپسی	۳۲(٪۵۳,۳)	۲۶(٪۴۳,۳)	۲(٪۳,۳)	
کل موارد	۷۲(٪۶۰)	۴۳(٪۳۵,۸)	۵(٪۴,۲)	

جدول۳.توزیع فراوانی سطح تحصیلات در گروه پره اکلامپسی و گروه سال

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

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

جدول۴.میزان اندکسهای بیماری پریودنتال در دو گروه مورد و شاهد			
	گروه سالم(۶۰ نفر)	گروه پره اکلامپسی(۶۰ نفر)	Value P
عمق پروب			<۰.۰۱
نواحی با عمق بیشتر از۴mm			۰.۰۰۲
نواحی دارای خونریزی	۲.۰۰۹ ± ۳.۱		۰.۰۵
CAL			۰.۰۰۱

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 periodonatology.11th ed chapter 35,46 ,W.B. Saunders Company.2008

7.Xieng X, Buekens P,Fraser Wd .periodontal disease and adverse pregnancy out comes:a systemic review. BJOG 2006;113:135-143

8. Boggess KA, Lieff.S, AmyP.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, amarin 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 sever preeampsia 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.MooreS,RandhawaM,Idem:A case-control study to investigate an association between adverse pregnancy outcome and periodontal disease.JClin Periodontal2005;32:1-5.

14.Sindhu K.Srinivas,MD,Mary D.sammel,AJoG 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 earlyonset 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 preeclampcia. Joural of periodontalogy, 207, Vol78/ 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 Gynecological Scandinavica84,788 793
20.Cota Lom, guimareas AN, Costa JE, Lorentz TCM, Costa Fo, Association between maternal periodontitis 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 peregnancy 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.Critiacal Reviews in Oral Biology and Medicine 14,237-252