

بررسی همراهی بیماری‌های پریدنتال با وزن کم هنگام تولد، زایمان زودرس و پره‌اکلامپسی: مروری نقلی بر مطالعات توصیفی

دکتر امیرحسین فتحی^۱، دکتر سید ساسان آریانژاد^۲، دکتر احسان مستاجران^۳، دکتر اولدوز زمانی اهری^۴، دکتر سید محدثه اسدی‌نژاد^{۵*}

۱. استادیار گروه پروتزهای دندانی، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
۲. دستیار تخصصی، گروه رادیولوژی دهان فک و صورت، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران.
۳. دستیار تخصصی جراحی دهان و فک و صورت، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۴. استادیار گروه بیماری‌های دهان و دندان، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران.
۵. استادیار گروه پریدانتیکس، دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۱/۱۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۲/۰۶

خلاصه

مقدمه: مطالعات بسیار محدودی در زمینه ارتباط بیماری‌های پریدنتال و تأثیر آن بر نتایج بارداری انجام شده‌اند؛ لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی همراهی بیماری‌های پریدنتال با وزن کم هنگام تولد، زایمان زودرس، زایمان زودرس به همراه وزن کم هنگام تولد و پره‌اکلامپسی انجام شد.

روش کار: این مطالعه مروری با جستجوی مقالات چاپ شده در بازه زمانی ۲۰۲۰-۲۰۰۰ با جستجوی کلیدواژه‌های بارداری، نتیجه، نامطلوب، وزن کم، تولد، سقط جنین، زایمان زودرس، پره‌اکلامپسی و پریدنتال در پایگاه‌های داده‌های Pubmed، Scopus، Science Direct، Cochrane، Google Scholar و Embase به زبان انگلیسی (عدم وجود مقاله فارسی) انجام شد.

یافته‌ها: تعداد ۴۷ مقاله وارد مرحله نهایی شدند و مشخص شد که بیماری‌های پریدنتال با وزن کم هنگام تولد، زایمان زودرس، زایمان زودرس به همراه وزن کم هنگام تولد و پره‌اکلامپسی ارتباط دارند و می‌توانند خطر این عوارض را افزایش دهند.

نتیجه‌گیری: ابتلاء به بیماری‌های پریدنتال می‌تواند خطر وزن کم هنگام تولد، زایمان زودرس، زایمان زودرس به همراه وزن کم هنگام تولد و پره‌اکلامپسی را افزایش دهد.

کلمات کلیدی: بارداری، پریدنتال، عوارض

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر سید محدثه اسدی‌نژاد؛ دانشکده دندان پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران. تلفن: ۰۳۱۳-۶۷۰۲۰۱۹؛ پست الکترونیک: mohadeshasadinejad@gmail.com

مقدمه

در طول ۲۵ سال گذشته، دانش زیست‌شناسی بیماری پریدونتال به طور قابل توجهی افزایش یافته است. از این رو، امروزه التهاب لثه و پریدونتیت نه تنها بر بافت‌های نگهدارنده دندان تأثیر می‌گذارد، بلکه دارای اثرات سیستمیک فراوانی نیز می‌باشد و به دنبال ابتلاء به این بیماری، امکان ابتلاء به بیماری‌های سیستمیک مطرح است (۱). در واقع، بر اساس گزارش اجماع مشترکی که در سال ۲۰۱۳ توسط آکادمی پریدونتولوژی آمریکا و فدراسیون اروپا در زمینه پریدونتولوژی منتشر شد، عفونت‌های پریدونتال، حداقل در برخی از جمعیت‌ها، خطر پیامدهای نامطلوب بارداری را افزایش می‌دهد. با این حال، به دلیل ناسازگاری‌ها و اشکالات روش‌شناختی، کمبود مطالعات و تحقیقات پیرامون پیامدهای بارداری در زنان با مشکلات پریدونتال، شواهد بسیار قانع‌کننده‌ای در آن گزارش ارائه نشد (۱، ۲).

تحقیقات انجام شده عمدتاً بر ارتباط احتمالی بین بیماری‌های پریدونتال و زایمان زودرس، وزن کم هنگام تولد در بارداری و پره‌اکلامپسی، دیابت حاملگی و سقط جنین متمرکز شده‌اند؛ اما تحقیقات اخیر حاکی از احتمال بیماری‌های پریدونتال و نقش آن بر افزایش خطر مرگ‌ومیر مادر و جنین/ نوزادان و حاملگی‌های پرخطری است که منجر به تولد نوزادان با مشکلات مادام‌العمری همچون بیماری‌های تنفسی، اختلال در مهارت‌های حرکتی، اختلالات شناختی و ذهنی، مشکلات یادگیری و اختلالات قلبی و عروقی و متابولیک می‌شود (۳).

در این زمینه در مطالعه تاکوچی و همکاران (۲۰۱۳) با حجم نمونه بسیار بالا، بیماری‌های پریدونتال در گروه مورد نسبت به گروه شاهد منجر به بروز بیشتر در وزن کم هنگام تولد، سقط جنین، تولد زودتر از موعد مقرر، پره‌اکلامپسی و زایمان زودرس شده بود؛ از آنجایی که این مطالعه به‌عنوان اولین مطالعه با حجم نمونه بالا بوده که انجام شده است، محققین توصیه نمودند که مطالعات بیشتر در زمینه پیامدهای نامطلوب بارداری در زنان مبتلا به بیماری‌های پریدونتال انجام شود (۴).

افزایش شیوع نسبتاً بالای بیماری‌های پریدونتال و به‌ویژه التهاب لثه در طی دهه اخیر در زنان باردار با این واقعیت که بیماری‌های پریدونتال هم قابل پیشگیری می‌باشند و هم قابل درمان هستند، سیستم‌های بهداشتی را جهت پیشگیری از افزایش بیماری‌های بهداشت عمومی ناشی از تولد نوزادان با بیماری‌های ذکر شده با چالش‌های پیشگیرانه مواجه ساخته است (۱، ۴)؛ بنابراین، جامعه علمی وظیفه دارد به بیماران و پزشکان اطلاع‌رسانی و آگاه‌سازی نماید و همچنین دستورالعمل‌های بالینی را برای مدیریت بهتر زنان باردار ارائه دهد. مطالعه مروری حاضر با هدف ارائه به‌روز دانش موجود و ارزیابی انتقادی شواهد موجود در مورد ارتباط احتمالی بیماری پریدونتال با پیامدهای نامطلوب بارداری است تا بر اساس شواهد موجود، پیشنهادات علمی را در این زمینه برای پیشگیری و درمان ارائه داد.

روش کار

در این مطالعه مرور نقلی که با هدف بررسی ارتباط بیماری‌های پریدونتال با وزن کم هنگام تولد، زایمان زودرس، زایمان زودرس به همراه وزن کم هنگام تولد و پره‌اکلامپسی انجام شد، از تمام مطالعات انجام شده در این زمینه تا سال ۲۰۲۱ استفاده گردید. برای انجام جستجوی الکترونیکی از تمام مقالات چاپ شده تا سال ۲۰۲۱ با جستجوی دو محقق (جدا از هم) استفاده شد. برای این کار در ابتدا کلیدواژه‌ها در گروه محققین تعیین شدند؛ این کلیدواژه‌ها شامل: بارداری، نتیجه، نامطلوب، وزن کم، تولد، سقط جنین، زایمان زودرس، پره‌اکلامپسی و پریدونتال بودند که تمامی آنان بر اساس Mesh انتخاب شدند. پس از تعیین کلیدواژه‌های مربوطه با استفاده از عملگرهای بولین (AND و OR و NOT)، ترکیب واژگان مشخص شد و آمادگی برای جستجوی الکترونیک مشخص شد.

تمامی مطالعات از پایگاه‌های اطلاعاتی داخلی و خارجی به زبان‌های فارسی و انگلیسی انتخاب شدند. پایگاه‌های ایرانی شامل: SID، Magiran و Irandoc و پایگاه‌های جستجو جهت مطالعات انگلیسی شامل

Science Direct, Scopus, Pubmed, Cochrane, Google Scholar و Embase بودند. معیارهای ورود مطالعات شامل: داشتن متن کامل مقاله، مرتبط بودن با اهداف مطالعه، دارای نتایج معقول، منتشر شده به زبان فارسی یا انگلیسی و معیارهای عدم ورود به مطالعه نیز شامل: مقالات ارائه شده در کنفرانسها، عدم دسترسی به متن کامل مقالات، کیفیت پایین مقالات بر اساس نظر دو محقق جستجوگر، عدم ارائه ارتباط متغیرهای مورد بررسی در مقاله، روش کار ضعیف که منجر به ابهام در به دست آوردن نتایج می‌شدند، عدم توضیح جزئیات روش کار و نحوه بررسی متغیرها، استفاده از روش‌های نادرست برای بررسی نتایج آماری، ارائه گزارشات ناقص در نتایج، مقالات با نتایج مبهم و نتیجه‌گیری نامطلوب بودند. جستجوی مقالات از بازه زمانی ۲۰۲۰-۲۰۰۰ بود.

جستجوی اولیه توسط دو نفر از محققین انجام شد و نتایج آنان پس از ترکیب با یکدیگر و حذف موارد تکراری، با یکدیگر ادغام شدند. سپس چکیده مطالعات مطالعه شدند و مطالعاتی که در رابطه با اهداف مطالعه حاضر بودند، انتخاب شدند و متن کامل آنان دانلود و داده‌های آنان ثبت و مورد ارزیابی قرار گرفت. ثبت داده‌ها توسط دو نفر از اعضای تیم پژوهشی انجام شد و در صورتی که بین دو نفر اتفاق نظر در رابطه با مقاله یا تعدادی از مقالات وجود نداشت، از نفر سوم برای اظهار نظر نهایی کمک گرفته شد.

یافته‌ها

در جستجوی اولیه، تعداد ۷۵۹ مقاله یافت شد که پس از بررسی خلاصه مقالات، ۱۲۹ مقاله وارد مرحله بعدی شدند؛ در بررسی متن کامل مقالات، در نهایت ۴۷ مقاله وارد این مقاله مروری شد که در ادامه بررسی خواهند شد. لازم به ذکر است از میان ۴۷ مقاله وارد شده به این مقاله مروری، هیچ مقاله‌ای به زبان فارسی و در پایگاه‌های داده‌ای فارسی زبان وجود نداشتند و تمام مطالعات منتشر شده به زبان انگلیسی مورد استفاده قرار گرفتند.

التهاب پریودنتال در زنان باردار

در دوران بارداری، نوسانات قابل توجهی در سطح هورمون‌های جنسی زن رخ می‌دهد. از طرفی دیگر تا پایان سه ماهه سوم، پروژسترون و استروژن به حداکثر میزان خود در سطح پلازما می‌رسند که به ترتیب ۱۰ و ۳۰ برابر بیشتر از موارد مشاهده شده در چرخه قاعدگی می‌باشند (۴). از سوی دیگر، گیرنده‌های این هورمون‌ها در زیرمجموعه‌های مختلف سلول‌های پریودنتال شناسایی شده‌اند و بافت‌های پریودنتال را به یک هدف احتمالی تبدیل کرده‌اند (۵).

در واقع، افزایش موقت این هورمون‌های جنسی در طول بارداری با افزایش شیوع، وسعت و شدت التهاب لثه ارتباط دارد. یک ضایعه التهابی موضعی خاص (به‌عنوان مثال گرانولوم حاملگی) در ۱۰-۵۰٪ از زنان باردار ظاهر می‌شود (۶)، در حالی که ضایعه التهابی عمومی‌تری که به آن "ژنژیویت^۱ حاملگی" گفته می‌شود، شایع‌تر بوده و بیش از یک سوم زنان باردار را تحت تأثیر قرار می‌دهد. نوع التهاب لثه در طی بارداری شباهت زیادی به التهاب لثه ناشی از پلاک دارد، با این تفاوت که در طی بارداری، شدت آشکار التهاب لثه در حضور مقادیر نسبتاً کم پلاک وجود دارد (۷). شدت التهاب لثه در ماه‌های دوم و سوم حاملگی بدون تغییرات همزمان در شاخص پلاک‌ها افزایش می‌یابد. نتایج مطالعات نشان داده‌اند که پریودنتیت در زنان باردار وجود دارد و شیوع آن به‌طور قابل توجهی در بین مطالعات متفاوت است و از ۶۱-۰٪ متغیر است. این تفاوت‌ها را می‌توان به تعاریف متنوع پریودنتیت در مطالعات نسبت داد (۸).

پیامدهای نامطلوب بارداری

علاوه بر افزایش التهاب لثه، هورمون‌های جنسی زنانه به‌ویژه پروژسترون، نقش مهمی در تنظیم چندین فرآیند حیاتی در دوران بارداری مانند انعقاد نطفه، حفظ قدرت بارداری، پاسخ‌های ایمنی حاملگی و شروع فرآیند زایمان دارند (۹). پاسخ‌های ایمنی نه‌تنها برای محافظت از مادر و جنین در برابر عوامل بیماری‌زای خارجی ضروری می‌باشند، بلکه همچنین برای این‌که

¹ gingivitis

زن باردار بتواند جنین را تحمل نماید، بسیار حیاتی است (۱۰)؛ زیرا DNA خارجی را که از پدر گرفته شده است، حمل می‌کند و از این رو به‌عنوان یک آلوگرافت عمل می‌کند. جهت ادامه حاملگی بدون سقط جنین، تغییر از T helper (Th) 1 و Th17 به سمت پاسخ ایمنی سلول‌های تنظیم کننده Th2 و T هم در خون محیطی و هم در رباط جنینی رخ می‌دهد. بدیهی است که هر مکانیسم محرکی که ممکن است این فرآیندهای پیچیده فیزیولوژیکی را مختل کند، ممکن است منجر به پیامدهای نامطلوب بارداری شود. از جمله این پیامدهای نامطلوب می‌توان به پره‌اکلامپسی، عفونت‌های داخل رحمی، زایمان زودرس، وزن کم هنگام تولد، سقط خودبه‌خودی و/یا مرده‌زایی اشاره نمود؛ در این میان پره‌اکلامپسی و زایمان زودرس، از علل اصلی مرگ‌ومیر مادر و پری‌ناتال به‌شمار می‌روند (۲).

بر اساس تحقیقات انجام شده، مشخص شده است که پیامدهای نامطلوب بارداری دارای عوامل متعددی هستند که از جمله آنها می‌توان به عوامل محیطی، تغذیه‌ای و شیوه زندگی، عوامل اقتصادی اجتماعی، شرایط بیولوژیکی، ژنتیک و عوامل مرتبط با جنین اشاره نمود (۱۱). علاوه بر این، پیامدهای نامطلوب بارداری با افزایش واسطه‌های التهابی موضعی و سیستمیک و همچنین عفونت جنین و جفت همراه هستند. به‌عنوان مثال، در زنان مبتلا به پره‌اکلامپسی، به‌نظر می‌رسد عدم تعادل بین عوامل رگ‌زایی و آنتی‌آنژیوژنیک، به‌عنوان یک مکانیسم اصلی بیماری‌زا عمل می‌کند. علاوه بر این، تغییر در پروفایل‌های سایتوکاين، با کاهش فعالیت تنظیم کننده Th2 و T در رابطه با Th1 و Th17، در خون محیطی، جفت و بندناف زنان پره‌اکلامپسی مشاهده شده است (۱۲). میکروارگانيسم‌های منشأ گرفته از آلت تناسلی، همچنین ممکن است به محیط داخل رحمی حمله کرده و باعث ایجاد عفونت در محل‌های مختلف واحد جفت جنینی، مانند فضای کوریودکیدونال، غشای کوریوآمینوتیک، مایع آمینوتیک، جفت، بند ناف و جنین شوند. عفونت و/یا واکنش التهابی کنترل نشده

در داخل رحم ممکن است باعث سقط جنین یا زایمان زودرس از طریق پارگی زودرس غشاء و انقباض رحم شود. به هم خوردن غشاء، به نوبه خود، نتیجه تخریب ماتریس خارج سلولی ناهنجار است که توسط متالوپروتئینازهای ماتریس به‌عنوان پاسخی به افزایش هجوم ایجاد می‌شود (۱۳).

شواهد فعلی در مورد منشأ پیامدهای نامطلوب بارداری نه تنها بر مسیر عفونت از ناحیه واژن و/یا گردن رحم، بلکه بر مدل عفونت کانونی که در آن ۳ مسیر فرض شده (یعنی عفونت منتشر آسیب و التهاب) متکی است، ممکن است پریدنتیت را با پیامدهای نامطلوب بارداری مرتبط نماید (۴)؛ بنابراین عوامل بیماری‌زای پریدنتال همراه با واسطه‌های التهابی، ممکن است از طریق انتقال هماتوژنز در جنین و جفت توزیع شود (۱۴).

عوامل بیماری‌زای پریدنتال و عوارض جانبی آنها باعث ایجاد عفونت منتشر می‌شود. در دوران بارداری، افزایش سطح هورمون‌های جنسی زنانه منجر به افزایش نفوذپذیری عروق می‌شود که همین مورد در کنار التهاب لثه و خونریزی ناشی از عفونت پریدنتال ممکن است نشت عوامل بیماری‌زای پریدنتال را از بافت‌های پریدنتال آلوده به گردش خون افزایش دهد (۱۵). انتشار هماتوژن میکروب‌های بیماری‌زا می‌تواند ایجاد عفونت منتشر در واحد جنینی را امکان‌پذیر کند. مطالعات اخیر با استفاده از تکنیک‌های مولکولی پیشرفته شناسایی گونه‌های باکتریایی داخل رحمی و میکروب‌های دهانی را تأیید کرده‌اند (۱۶). شدت انتقال باکتری‌ها، لزوماً با وضعیت پریدنتال مادر ارتباط ندارد، اگرچه به‌نظر می‌رسد زنان باردار مبتلا به پریدنتیت بیشتر از زنان دارای پریدنتوم سالم، پاتوژن‌های مختلف پریدنتال را در جفت خود دارند (۱۷). تا به امروز، اکثر موارد موجود داده‌های میکروبیولوژیکی عمدتاً از مطالعاتی به‌دست می‌آید که تنها با استفاده از تکنیک‌های مولکولی، میکروارگانيسم‌ها را در فضای رحمی در طی بارداری شناسایی کرده‌اند (۱۸).

شواهد فعلی مربوط به نقش فعل و انفعالات گونه‌های خاص در پاتوژنز پیامدهای نامطلوب بارداری همچنان قطعی نیست. در این بین، چندین پاتوژن پریدنتال

معمول همچون Aggregatibacter Eikenella actinomycetemcomitans و Porphyromonas gingivalis، corrodens و Treponema denticola با پره‌اکلامپسی و فشارخون بارداری در ارتباط بوده‌اند و ارتباط آنها تأیید شده است (۱۹). از طرف دیگر میکروارگانیس‌هایی همچون E. Capnocytophaga spp.، Bergeyella sp.، P. Parvimonas micra، corrodens، T. gingivalis، Tannerella forsythia و T. denticola در زنان با زایمان زودرس/وزن هنگام تولد کم مشاهده شده است (۲۰). همچنین میکروارگانیس‌م Fusobacterium nucleatum به‌عنوان فراوان‌ترین میکروارگانیس‌م در پره‌اکلامپسی، زایمان زودرس/وزن کم هنگام تولد با یا بدون عفونت داخل رحمی، سپسیس زودرس نوزادان و مرده‌زایی مشاهده شده است (۲۱). (۲۲). علاوه بر این داده‌های مربوط به تجمع باکتری‌ها و قابلیت تشکیل بیوفیلم در مایع آمنیوتیک اندک هستند. بنابراین، نقش نظریه‌های فعلی "عامل بیماری‌زای اصلی" و "هم‌افزایی چند میکروبی" در زمینه پریدنتولوژی باید در مطالعات آینده در زمینه علت زایمان نامطلوب مورد توجه قرار گیرد (۳). شایان ذکر است که مطالعات اولیه تغییرات قابل توجهی در ترکیب میکروبیوم جفت در زنان مبتلا به زایمان زودرس و پره‌اکلامپسی در مقایسه با زنان با بارداری سالم نشان داده است. در مطالعه کسوس و همکاران (۲۰۱۲) باکتری‌های دستگاه تناسلی و دهانی، از جمله Ureaplasma sp و F nucleatum و استرپتوکوک‌های دستگاه تنفسی در مایع آمنیوتیک تمام زنان با بیماری‌های پریدنتال وجود داشت، درحالی که در هیچ کدام از زنان باردار سالم این باکتری‌ها مشاهده نشد (۲۳، ۲۴). همچنین نتایج مطالعه یثو و همکاران (۲۰۰۵) حاکی از آن بود که انتقال P. gingivalis و Campylobacter rectus به بافت‌های جفت باعث کاهش سرعت رشد جنین می‌شود (۲۵). یکی از دلایل این یافته‌ها این بود که عفونت با عوامل بیماری‌زای

پریدنتال پاسخ‌های التهابی را در واحد جفت جنینی افزایش می‌دهد. در واقع، عفونت P. gingivalis می‌تواند منجر به افزایش دو برابری سطح سیتوکین‌های پیش‌التهابی در گردش از جمله اینترلوکین 1β ، اینترلوکین ۶ و اینترلوکین-۱۷ گردد (۲۶)؛ جالب اینجاست که محدودیت رشد داخل رحمی توسط C. rectus و مرگ جنین ناشی از F. nucleatum به احتمال زیاد از طریق تحریک فعال‌سازی سایتوکاین جفت با واسطه گیرنده ۴ مانند Toll ایجاد می‌شود (۲۷).

توجه به این نکته ضروری است که در این مرحله، اعتبار این یافته‌ها و نقش باکتری‌ها به‌همراه عوارض جانبی آنها در مسیر عفونت منتشر باید در انسان با مطالعات بالینی با کیفیت بالا ثابت شود. علاوه بر این، شواهد فعلی هنوز پاسخ‌هایی در مورد اینکه چرا برخی از زنان با وجود وجود همزمان باکتری‌ها، پیامدهای نامطلوب حاملگی را تجربه نمی‌کنند، ارائه نمی‌دهد (۱۸). به‌عنوان مثال، در مطالعه مروری اخیر، نمونه‌های مایع آمنیون که از طریق آمنیوسنتز ترانس شکمی از زنان با علائم بالینی کوریوآمنیونیت به‌دست آمده، مورد بررسی قرار گرفت. علی‌رغم علائم بالینی عفونت/التهاب، ۷ نمونه (۱۵٪) از ۴۶ نمونه هیچ‌گونه التهاب یا عفونت داخل آمنیوتیک را نشان ندادند. بر این اساس، هنوز مشخص نیست که در مواردی که میکروب‌های دهان در واحد جنینی - جفتی وجود دارند، چه عواملی واقعاً منجر به پیامدهای نامطلوب بارداری می‌شوند. از سوی دیگر، بر اساس آخرین نتایج چند مطالعه، نوتروفیل‌های مایع آمنیوتیک در زنان مبتلا به عفونت داخل آمنیوتیک می‌توانند با ایجاد تله‌های خارج سلولی و همچنین با فاگوسیت کردن میکروب‌هایی که به حفره آمنیوتیک حمله کرده‌اند، کوریوآمنیونیت را کنترل کنند. تمام این شواهد حاکی از این است که تا زمانی که شواهد دقیقی در مطالعات با حجم وسیع انجام نشده است، نباید به نتایج چند مطالعه تکیه نمود (۲۸).

واسطه‌های التهابی منجر به التهاب سیستمیک می‌شوند

بیماری ارتباط دارد. جالب است که ماناو و همکاران (۲۰۰۸) در ۲۳ مطالعه، ۱۴ تعریف مختلف پریدنتیت و روش‌های معاینه بیماری‌های پریدنتال را پیدا کردند. علاوه بر این هنگامی که محققان این تعاریف پریدنتیت را برای داده‌های مشابه ۱۲۹۶ زن باردار به کار بردند، شیوع بیماری‌های پریدنتال بین ۷/۸-۲/۲٪ متغیر بود (۳۴). بنابراین، تخصیص زنان باردار در گروه بیمار یا غیربیمار، بر اساس تعریف انتخابی پریدنتیت می‌تواند تا حد زیادی بر نتایج مطالعات اپیدمیولوژیک تأثیر بگذارد. علاوه بر این، عوامل احتمالی مؤثر بر ناهمگونی جمعیت‌های مورد مطالعه شامل تنوع و تعداد جمعیت نمونه و تنوع قومی می‌تواند با رژیم غذایی مختلف و شیوه‌های بهداشت دهان و دندان مرتبط باشد؛ بنابراین، تلاش برای ارزیابی بهترین شواهد موجود، فقط با بررسی مطالعات آینده‌نگر با حجم نمونه بزرگ و داده‌های تعدیل شده در این بررسی مورد بحث قرار می‌گیرد.

ارتباط با وزن کم هنگام تولد
 وزن کم هنگام تولد اغلب با پریدنتیت مادر ارتباط دارد و خطر نسبی (RR) وزن کم هنگام تولد برای افراد مبتلا به پریدنتیت بین ۲-۴ برابر افزایش می‌یابد (۳۵). در مطالعه آمریکایی سانتا و همکاران (۲۰۱۳) که بر روی ۱۰۱۷ زن باردار انجام شد، ابتلاء به بیماری‌های پریدنتال افزایش شانس ۲/۳ (۹۵٪ CI، ۱/۱-۴/۵) برابری وزن کم هنگام تولد را در افراد با پریدنتیت متوسط یا شدید که در هفته ۲۶ بارداری یا قبل از آن تشخیص داده شده بود، نشان داد (۳۶). در مطالعه آینده‌نگر سانکور و همکاران (۲۰۲۰) در برزیل که قبل از هفته ۳۲ بارداری بر روی ۳۲۷ زن باردار انجام شد، ارتباط بین پریدنتیت و وزن کم هنگام تولد معنی‌دار بود و تجزیه و تحلیل چندمتغیره حاکی از آن بود که ابتلاء به بیماری‌های پریدنتال شانس تولد نوزاد با وزن کم را ۲/۹۳ برابر (۹۵٪ CI، ۱/۳۶-۶/۳۴) افزایش می‌دهد (۳۷). تلاپراگادا و همکاران (۲۰۱۶) تفاوت معنی‌داری را از نظر وزن کم هنگام تولد در ۷۹۰ زن هندی با و بدون پریدنتیت ($p < 0.001$) گزارش نمودند؛ همچنین با بررسی رگرسیون چندمتغیره

تئوری‌ها نشان داده‌اند که افزایش تولید واسطه‌های التهابی با منشأ پریدنتال ممکن است باعث ایجاد واکنش ثانویه، التهاب سیستمیک در واحد جفت-جنین شود (۲۹). در واقع، افزایش سطح سرمی سیتوکین‌های پیش‌التهابی، مانند اینترلوکین ۱، اینترلوکین ۶ و فاکتور نکروز تومور - α در مایع آمنیوتیک، ممکن است تولید پروستاگلاندین‌ها را در کوریون تحریک نماید و سپس با التهاب داخل آمنیوتیک به بروز زایمان زودرس کمک نماید (۳۰)؛ به عبارت دیگر، پروستاگلاندین E2 مرتبط با پریدنتیت ممکن است به افزایش سطح پروستاگلاندین در کوریون کمک کند که به نوبه خود منجر به انقباضات دهانه رحم و در نهایت منجر به افزایش خطر زایمان زودرس می‌شود. با این حال، شواهد هنوز به‌طور قطعی این نظریه را تأیید نمی‌کند که افزایش سطوح واسطه‌های التهابی در لثه یا مایع آمنیوتیک با عوارض بارداری در بیماران پریدنتیت مرتبط است (۳۱).

انتشار باکتری‌ها و سایتوکاین‌های پیش‌التهابی از بافت‌های پریدنتال آلوده به گردش خون سیستمیک نیز ممکن است باعث التهاب سیستمیک از طریق واکنش فاز حاد در کبد شود که منجر به افزایش تولید و آزادسازی پروتئین واکنشی C (CRP) می‌شود (۳۲). از آنجایی که پروتئین واکنشی C از طریق گردش خون در سایر نقاط بدن منتشر می‌شود، می‌تواند به‌طور متوالی در التهاب داخل رحمی نقش داشته باشد؛ در نتیجه، علاوه بر پریدنتیت، افزایش سطح پروتئین واکنشی C با چندین بیماری التهابی مانند پره‌اکلامپسی، زایمان زودرس، محدودیت رشد داخل رحمی و دیابت حاملگی مرتبط است (۳۳).

ارتباط احتمالی بین پیامدهای نامطلوب بارداری و پریدنتیت فعلاً در حد یک فرضیه می‌باشد؛ زیرا هر دو با عفونت‌های باکتریایی و افزایش نشانگرهای التهابی موضعی و سیستمیک ارتباط دارند (۳۴). با این وجود، هیچ شواهد روشن و قوی از این رابطه وجود ندارد، زیرا یافته‌های متناقض در مطالعات گزارش شده است. دلایل چنین ناهمگونی به نوع معاینه، مرحله حاملگی در زمان معاینه و تعاریف مختلف پریدنتیت به‌عنوان

گزارش شده است که ابتلاء به بیماری‌های پریدونتال، خطر وزن کم هنگام تولد را $3/38$ برابر (CI %۹۵، ۱/۶۰-۶/۹۰) افزایش می‌دهد. این ارتباط در جمعیت مالزی ۴۲۷ زن باردار حتی بیشتر افزایش یافت، جایی که نسبت شانس تولد نوزادان کم وزن هنگام تولد در افراد مبتلا به پریدونتیت $4/27$ برابر (CI %۹۵، ۹/۰۴-۲/۰۱) بیشتر از افراد سالم بود؛ لازم به ذکر است که معاینه بالینی در این مطالعه در سه ماهه دوم بارداری انجام شده بود (۳۸).

در مطالعه وزیر و همکاران (۲۰۱۹) در هند که در بین ۳۴۰ زن نخست‌زا انجام شد، ارتباط قابل توجهی را برای وزن کم هنگام تولد در شرکت‌کنندگان مبتلا به پریدونتیت گزارش کردند؛ به طوری که ابتلاء به بیماری‌های پریدونتال شامس زون کم هنگام تولد را $3/03$ (CI %۹۵، ۱/۵۳-۵/۹۷) را برای وزن کم هنگام تولد در شرکت‌کنندگان مبتلا برابر افزایش می‌دهد (۳۹). در مطالعه تلاپاراگادا (۲۰۱۴) که در مجموع ۲۷۷ زن هندوستانی را در هفته بیستم بارداری یا قبل از بارداری بررسی نموده بودند، نشان داد که ابتلاء به بیماری‌های پریدونتال خطر وزن کم هنگام تولد را به میزان $7/99$ برابر (CI %۹۵، ۳/۹۹-۱۵/۹۷) افزایش می‌دهد (۴۰). این نتایج توسط وانگ و همکاران (۲۰۱۳) که یک معاینه کامل پریدونتال را روی ۲۱۱ زن باردار در تایوان انجام دادند و ارتباط معنی‌داری را بین پریدونتیت مادر و وزن کم هنگام تولد گزارش نمودند ($p=0/009$)، تأیید شد. در این مطالعه، میزان وزن کم هنگام تولد در گروه سالم پریدونتال $3/7\%$ و در گروه شرکت‌کنندگان مبتلا به پریدونتیت $14/5\%$ بود و تفاوت بین دو گروه از نظر آماری معنی‌دار بود؛ آنان چنین گزارش نمودند که هرچه تخریب پریدونتال بیشتر باشد، وزن کم هنگام تولد بیشتر است (۴۱).

ارتباط با زایمان زودرس

ارتباط بین پریدونتیت مادر و زایمان زودرس نیز در مطالعات آینده‌نگر متعددی مورد بررسی قرار گرفته است. ارتباط آماری معنی‌داری بین زایمان زودرس و پریدونتیت، با نسبت شانس برای زایمان زودرس از $3/4-4/6$ گزارش شده است (۴۲). به‌طور خاص، نتایج

مطالعه فوگاچی و همکاران (۲۰۱۸) که بر روی ۱۰۲۰ زن باردار قبل از هفته ۲۶ بارداری در ایالات متحده انجام شد، حاکی از آن بود که خطر زایمان زودرس برای زنان مبتلا به پریدونتیت متوسط یا شدید $1/6$ برابر (CI %۹۵، ۱/۱-۲/۲) افزایش می‌یابد (۴۳). تلاپاراگادا و همکاران (۲۰۱۶)، 726 زن با سن حاملگی بین ۲۴-۸ هفته را مورد ارزیابی قرار دادند و گزارش نمودند که ابتلاء به بیماری‌های پریدونتال، خطر زایمان زودرس را $2/39$ برابر (CI %۹۵، ۱/۱-۴/۹) افزایش می‌دهد (۳۸). مطالعه آگودا و همکاران (۲۰۰۸) نشان داد پریدونتیت مادر خطر زایمان زودرس را $1/77$ برابر (CI %۹۵، ۱/۰۸-۲/۸۸) افزایش می‌دهد (۴۴). در مطالعه آینده‌نگر بسکارادوس و همکاران (۲۰۱۱) که با مشارکت ۱۰۲۰ زن باردار در ایالات متحده انجام شد، وضعیت پریدونتال قبل از هفته ۲۶ بارداری و ۴۸ ساعت پس از زایمان مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت؛ نتایج نشان داد که زنان باردار مبتلا به پریدونتیت (خفیف و متوسط تا شدید) با افزایش خطر زایمان زودرس با نسبت خطر $4/11$ همراه می‌باشند (۴۵). در مطالعه چندمرکزی جورج و همکاران (۲۰۱۸) که در جمعیتی متشکل از 3738 زن بریتانیایی که از هفته دوازدهم بارداری پیگیری شدند، انجام شد، تفاوت معنی‌داری بین بیماری‌های پریدونتال و از دست دادن جنین و طول مدت زایمان (منظم یا زودرس) مشاهده نشد. با این حال محققین این مطالعه چنین بیان نمودند که پروتکل‌های متفاوت در هر مرکز می‌تواند در عدم یافت ارتباط بین زایمان زودرس و بیماری‌های پریدونتال نقش داشته باشد (۴۶).

ارتباط با زایمان زودرس به همراه وزن کم هنگام تولد پریدونتیت مادر و زایمان زودرس به همراه وزن کم هنگام تولد، به‌ندرت در مطالعات آینده‌نگر مورد بررسی قرار گرفته است (۴۷). آگودا و همکاران (۲۰۰۸) و ارکان و همکاران (۲۰۱۳) به ترتیب ارتباطی بین پریدونتیت و زایمان زودرس به همراه وزن کم هنگام تولد هنگام تولد در 1296 بیمار اسپانیایی و ۵۰ بیمار باردار ترکی پیدا نکردند؛ برعکس در مطالعه تلاپاراگادا و همکاران (۲۰۱۶) ارتباط آماری معنی‌داری بین

پره‌اکلامپسی را $7/48$ برابر ($CI \ 95\%$ ، $22/42-27/72$) افزایش دهد (46). برعکس لوپرا و همکار (2016) در مطالعه‌ای که با مشارکت 791 زن باردار مبتلا به بیماری‌های پریدنتیت متوسط تا شدید انجام دادند، به این نتیجه رسیدند که در بین زنان مبتلا به بیماری پریدنتال متوسط/شدید، افزایش غلظت ایزوپروستان 8 احتمال بروز پره‌اکلامپسی را به میزان قابل توجهی افزایش نمی‌دهد واضح است که به‌طور کلی، داده‌های مطالعات آینده‌نگر متناقض هستند (49). با این وجود، بخش قابل توجهی از مطالعات انجام شده ارتباط بین وخامت وضعیت پریدنتال و بروز پیامدهای نامطلوب بارداری را نشان می‌دهد.

بحث

مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط بیماری‌های پریدنتال با وزن کم هنگام تولد، زایمان زودرس، زایمان زودرس به همراه وزن کم هنگام تولد و پره‌اکلامپسی انجام شد. در اکثر مطالعات طولی، ارتباطی بین بیماری پریدنتال با عوارض ذکر شده وجود داشت و ابتلاء به بیماری‌های پریدنتال خطر ابتلاء به عوارض ذکر شده را افزایش می‌داد؛ با این حال تنوع مطالعات بسیار بالا بودند و به‌صورت دقیق نمی‌توان گفت که بیماری‌های پریدنتال منجر به افزایش خطر عوارض بارداری می‌شوند.

در این رابطه مقاله متآنالیز بوگاس (2020) نیز بر تنوع زیاد مطالعات تأکید کرده است. این مطالعه متآنالیز برای زایمان زودرس در مجموع با 3 مطالعه آینده‌نگر انجام شد که حاکی از ناهمگونی بالای این مطالعات بود. همچنین در این متآنالیز برای وزن کم هنگام تولد، ارتباط معناداری بین وزن کم هنگام تولد و ابتلاء به بیماری‌های پریدنتال در حین بارداری مشاهده نشد، درحالی که برای زایمان زودرس و $1/2$ یا وزن کم هنگام تولد و پره‌اکلامپسی نتوانسته بودند متآنالیز انجام دهند. بنابراین، توصیه می‌شود در نتیجه‌گیری، به‌ویژه در مورد وزن کم هنگام تولد و زایمان زودرس، با توجه به ناهمگونی مهمی که در بین مطالعات وجود دارد، احتیاط شود (50).

پریدنتیت مادر و زایمان زودرس به‌همراه وزن کم هنگام تولد هنگام تولد ($p=0/001$) مشاهده شد (35 ، 38 ، 44). آنان گزارش نمودند که ابتلاء به بیماری‌های پریدنتیت، خطر زایمان زودرس به‌همراه وزن کم هنگام تولد هنگام تولد را $3/29$ برابر ($CI \ 95\%$ ، $5/7-1/8$) افزایش می‌دهد. مطالعه فوگاسی و همکاران (2018) با بررسی 1020 زن باردار نشان داد که ابتلاء به پریدنتیت شدید می‌تواند علاوه بر افزایش خطر زایمان زودرس، خطر وزن کم هنگام تولد را $1/11$ برابر ($CI \ 95\%$ ، $1/02-1/84$) بالا ببرد؛ با این حال مطالعه آنان نشان داد ارتباط بین ابتلاء به موارد خفیف تا متوسط پریدنتیت نمی‌تواند خطر زایمان زودرس به‌همراه وزن پایین هنگام تولد را توجیه نماید و بر آن مؤثر باشد (43).

ارتباط با پره‌اکلامپسی

شواهد مربوط به ارتباط احتمالی بین پریدنتیت و پره‌اکلامپسی بر اساس 4 مطالعه آینده‌نگر با حجم نمونه قوی وجود دارند. در مجموع 1115 شرکت کننده در ایالات متحده که شامل زنان باردار مبتلا به پریدنتیت شدید یا بیماری پریدنتال پیشرفته در دوران بارداری داشتند، در معرض خطر بیشتری برای پره‌اکلامپسی بودند؛ در این مطالعه مشاهده شد که ابتلاء به بیماری‌های پریدنتال، خطر ابتلاء به پره‌اکلامپسی را $2/4$ برابر ($CI \ 95\%$ ، $5/3-1/1$) افزایش می‌دهد (21). ها و همکاران (2014)، 283 زن کره‌ای بین $25-40$ سال را مورد بررسی قرار دادند که هفته‌های $24-21$ بارداری را سپری می‌کردند، در این مطالعه تمامی زنان به بیماری‌های پریدنتال متوسط تا پیشرفته مبتلا بودند؛ نتایج گزارش آنان حاکی از آن بود که ابتلاء به بیماری‌های پریدنتال، خطر ابتلاء به پره‌اکلامپسی را در زنان باردار $4/51$ برابر ($CI \ 95\%$ ، $17/96-1/13$) افزایش می‌دهد (48). جورج و همکاران (2018) به‌طور دوره‌ای در مجموع 340 زن باردار را بین هفته‌های $35-14$ بارداری مورد بررسی قرار دادند و دریافتند که پره‌اکلامپسی به‌طور قابل توجهی با پریدنتیت ارتباط دارد ($p=0/001$) و ابتلاء به بیماری‌های پریدنتیت می‌تواند خطر ابتلاء به

بیشتری در این زمینه انجام شوند. محدودیت‌ها و پیشنهادات مطالعه عدم بررسی مطالعات مداخله‌ای به دلیل افزایش حجم مطالب مقاله، از محدودیت‌های این مطالعه می‌باشد که در آینده به صورت یک مقاله دیگر ارائه خواهد شد.

نتیجه‌گیری

ابتلاء به بیماری‌های پریودنتال می‌تواند خطر وزن کم هنگام تولد، زایمان زودرس، زایمان زودرس به همراه وزن کم هنگام تولد و پره‌اکلامپسی را افزایش دهد؛ با این حال به دلیل ناهمگونی مطالعات، توصیه می‌شود از نتایج این مطالعه با احتیاط استفاده شود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همکاری تمامی افرادی که در تهیه، جمع‌آوری مقالات و نویسندگانی که متن کامل مقاله خود را از طریق ایمیل برای ما ارسال نمودند، تقدیر و تشکر می‌شود.

هنوز مشخص نیست، رابطه‌ای که بین بیماری پریودنتال و عواقب معکوس بارداری از قبیل تولد پیش از موعد نوزاد و نوزاد با وزن کم هنگام تولد و پره‌اکلامپسی که در برخی مطالعات به آن اشاره شده است، یک رابطه علت و معلولی است یا یک رابطه آماری تنها؛ احتمالاً با توجه به وجود برخی متغیرهای مداخله‌گر و اثرگذار در این زمینه نظیر عفونت‌های ژنیتالی، وضعیت اقتصادی اجتماعی پایین، استعمال دخانیات، استعمال الکل، تعداد حاملگی‌های قبلی و فاصله تا زایمان قبلی که همگی با بیماری‌های پریودنتال و عواقب معکوس بارداری مرتبط هستند، می‌توان نتایج به دست آمده را توجیه نمود. از سوی دیگر نظر به اینکه در مطالعات گزارش شده درصد بسیار کمی از تولدهای پیش از موعد با عفونت‌های ناشی از فلورای دهانی مرتبط دانسته شده است، به نظر می‌رسد بیماری پریودنتال می‌تواند از طریق انتشار پاتوژن‌های دهانی در مایع آمنیوتیک، منجر به تولد عوارض بارداری شود. با این حال بهتر است مطالعات

منابع

1. Govindasamy R, Periyasamy S, Narayanan M, Balaji VR, Dhanasekaran M, Karthikeyan B. The influence of nonsurgical periodontal therapy on the occurrence of adverse pregnancy outcomes: A systematic review of the current evidence. *Journal of Indian Society of Periodontology* 2020; 24(1):7.
2. Penova-Veselinovic B, Keelan JA, Wang CA, Newnham JP, Pennell CE. Changes in inflammatory mediators in gingival crevicular fluid following periodontal disease treatment in pregnancy: relationship to adverse pregnancy outcome. *Journal of reproductive immunology* 2015; 112:1-0.
3. Cota LO, Guimaraes AN, Costa JE, Lorentz TC, Costa FO. Association between maternal periodontitis and an increased risk of preeclampsia. *Journal of periodontology* 2006; 77(12):2063-9.
4. Takeuchi N, Ekuni D, Irie K, Furuta M, Tomofuji T, Morita M, et al. Relationship between periodontal inflammation and fetal growth in pregnant women: a cross-sectional study. *Archives of gynecology and obstetrics* 2013; 287(5):951-7.
5. Reed SG, Manz MC, Snipe SM, Ohshima M, Wagner CL. Feasibility study of a salivary occult blood test to correlate with periodontal measures as indicators of periodontal inflammation in a population of pregnant women. *Journal of oral science* 2015; 57(1):55-8.
6. Stadelmann PF, Eick S, Salvi GE, Surbek D, Mohr S, Bürgin W, et al. Increased periodontal inflammation in women with preterm premature rupture of membranes. *Clinical oral investigations* 2015; 19(6):1537-46.
7. Perunovic ND, Rakic MM, Nikolic LI, Jankovic SM, Aleksic ZM, Plecas DV, et al. The association between periodontal inflammation and labor triggers (elevated cytokine levels) in preterm birth: A cross-sectional study. *Journal of periodontology* 2016; 87(3):248-56.
8. Vogt M, Sallum AW, Cecatti JG, Morais SS. Factors associated with the prevalence of periodontal disease in low-risk pregnant women. *Reproductive health* 2012; 9(1):1-8.
9. Laine MA. Effect of pregnancy on periodontal and dental health. *Acta Odontologica Scandinavica* 2002; 60(5):257-64.
10. Bobetsis YA, Barros SP, Offenbacher S. Exploring the relationship between periodontal disease and pregnancy complications. *The Journal of the American Dental Association* 2006; 137:S7-13.
11. Offenbacher S, Lin D, Strauss R, McKaig R, Irving J, Barros SP, et al. Effects of periodontal therapy during pregnancy on periodontal status, biologic parameters, and pregnancy outcomes: a pilot study. *Journal of periodontology* 2006; 77(12):2011-24.

12. Armitage GC. Bi-directional relationship between pregnancy and periodontal disease. *Periodontology* 2000; 2013; 61(1):160-76.
13. Michalowicz BS, Gustafsson A, Thumbigere-Math V, Buhlin K. The effects of periodontal treatment on pregnancy outcomes. *Journal of clinical periodontology* 2013; 40:S195-208.
14. Kaur M, Geisinger ML, Geurs NC, Griffin R, Vassilopoulos PJ, Vermeulen L, et al. Effect of intensive oral hygiene regimen during pregnancy on periodontal health, cytokine levels, and pregnancy outcomes: a pilot study. *Journal of periodontology* 2014; 85(12):1684-92.
15. Sanz M, Kornman K, Working Group 3 of the Joint EFP/AAP Workshop. Periodontitis and adverse pregnancy outcomes: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *Journal of periodontology* 2013; 84:S164-9.
16. Fiorini T, Susin C, Da Rocha JM, Weidlich P, Vianna P, Moreira CH, et al. Effect of nonsurgical periodontal therapy on serum and gingival crevicular fluid cytokine levels during pregnancy and postpartum. *Journal of periodontal research* 2013; 48(1):126-33.
17. Xiong X, Buekens P, Vastardis S, Stella MY. Periodontal disease and pregnancy outcomes: state-of-the-science. *Obstetrical & gynecological survey* 2007; 62(9):605-15.
18. Cobb CM, Kelly PJ, Williams KB, Babbar S, Angolkar M, Derman RJ. The oral microbiome and adverse pregnancy outcomes. *International journal of women's health* 2017; 9:551.
19. Boggess KA, Lief S, Murtha AP, Moss K, Beck J, Offenbacher S. Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. *Obstetrics & Gynecology* 2003; 101(2):227-31.
20. Horton AL, Boggess KA, Moss KL, Beck J, Offenbacher S. Periodontal disease, oxidative stress, and risk for preeclampsia. *Journal of periodontology* 2010; 81(2):199-204.
21. Shetty M, Shetty PK, Ramesh A, Thomas B, Prabhu S, Rao A. Periodontal disease in pregnancy is a risk factor for preeclampsia. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica* 2010; 89(5):718-21.
22. Haghdoost M, Mousavi S, Gol MK, Montazer M. Frequency of Chlamydia trachomatis infection in spontaneous abortion of infertile women during first pregnancy referred to tabriz university of medical sciences by nested PCR method in 2015. *International Journal of Women's Health and Reproduction Sciences* 2019; 7(4):526-30.
23. Kessous R, Weintraub AY, Sergienko R, Lazer T, Press F, Wiznitzer A, et al. Bacteruria with group-B streptococcus: is it a risk factor for adverse pregnancy outcomes?. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2012; 25(10):1983-6.
24. Dzwola T, Komolafe OO, Igbigbi A. Prevalence of group b Streptococcus colonization in antenatal women at the Queen Elizabeth Central Hospital, Blantyre—a preliminary study. *Malawi Medical Journal* 2005; 17(3):97-9.
25. Yeo A, Smith MA, Lin D, Riché EL, Moore A, Elter J, et al. Campylobacter rectus mediates growth restriction in pregnant mice. *Journal of periodontology* 2005; 76(4):551-7.
26. Oliveira AM, de Oliveira PA, Cota LO, Magalhães CS, Moreira AN, Costa FO. Periodontal therapy and risk for adverse pregnancy outcomes. *Clinical oral investigations* 2011; 15(5):609-15.
27. Madianos PN, Bobetsis YA, Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APO s) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *Journal of clinical periodontology* 2013; 40:S170-80.
28. Mendz GL. Adverse Pregnancy Outcomes Associated with Three Gram-negative Bacteria Found at Low Frequencies in Female Genital Microbiomes. *Challenges in Disease and Health Research* 2021; 5:113-29.
29. Youngstein T, Hoffmann P, Gül A, Lane T, Williams R, Rowczenio DM, et al. International multi-centre study of pregnancy outcomes with interleukin-1 inhibitors. *Rheumatology* 2017; 56(12):2102-8.
30. Chatterjee P, Chiasson VL, Bounds KR, Mitchell BM. Regulation of the anti-inflammatory cytokines interleukin-4 and interleukin-10 during pregnancy. *Frontiers in immunology* 2014; 5:253.
31. Dashash M, Nugent J, Baker P, Tansinda D, Blinkhorn F. Interleukin-6-174 genotype, periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: a pilot study. *Journal of Clinical Immunology* 2008; 28(3):237-43.
32. Chen R, Huang X, Li B. Pregnancy outcomes and factors affecting the clinical effects of cervical cerclage when used for different indications: A retrospective study of 326 cases. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 2020; 59(1):28-33.
33. Han YS, Ha EH, Park HS, Kim YJ, Lee SS. Relationships between pregnancy outcomes, biochemical markers and pre-pregnancy body mass index. *International Journal of Obesity* 2011; 35(4):570-7.
34. Manau C, Echeverria A, Agueda A, Guerrero A, Echeverria JJ. Periodontal disease definition may determine the association between periodontitis and pregnancy outcomes. *Journal of clinical periodontology* 2008; 35(5):385-97.
35. Ercan E, Eratalay K, Deren O, Gur D, Ozyuncu O, Altun B, et al. Evaluation of periodontal pathogens in amniotic fluid and the role of periodontal disease in pre-term birth and low birth weight. *Acta Odontologica Scandinavica* 2013; 71(3-4):553-9.
36. Santa Cruz I, Herrera D, Martin C, Herrero A, Sanz M. Association between periodontal status and pre-term and/or low-birth weight in S pain: clinical and microbiological parameters. *Journal of periodontal research* 2013; 48(4):443-51.
37. Thakur RK, Yadav BK, Sultana R, Afridi SK, Das D, Sahoo SK. Influence of periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences* 2020; 12(Suppl 1):S613.
38. Tellapragada C, Eshwara VK, Bhat P, Acharya S, Kamath A, Bhat S, et al. Risk factors for preterm birth and low birth weight among pregnant Indian women: a hospital-based prospective study. *Journal of Preventive Medicine and Public Health* 2016; 49(3):165.

39. Wazir SS, Arora P, Ghosh S, Bhagat V, Khurana S, Mahanta S. Influence of maternal periodontal health as a risk factor for low-birth-weight infants in Terai population of Nepal. *Journal of education and health promotion* 2019; 8.
40. Tellapragada C, Eshwara VK, Acharya S, Bhat P, Kamath A, Vishwanath S, et al. Prevalence of clinical periodontitis and putative periodontal pathogens among South Indian pregnant women. *International journal of microbiology* 2014; 2014.
41. Wang YL, Liou JD, Pan WL. Association between maternal periodontal disease and preterm delivery and low birth weight. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology* 2013; 52(1):71-6.
42. Chambrone L, Guglielmetti MR, Pannuti CM, Chambrone LA. Evidence grade associating periodontitis to preterm birth and/or low birth weight: I. A systematic review of prospective cohort studies. *Journal of clinical periodontology* 2011; 38(9):795-808.
43. Fogacci MF, Cardoso EOC, Barbirato DDS, de Carvalho DP, Sansone C. No association between periodontitis and preterm low birth weight: a case-control study. *Arch Gynecol Obstet* 2018; 297(1):71-76.
44. Agueda A, Ramón JM, Manau C, Guerrero A, Echeverría JJ. Periodontal disease as a risk factor for adverse pregnancy outcomes: a prospective cohort study. *Journal of clinical periodontology* 2008; 35(1):16-22.
45. Baskaradoss JK, Geevarghese A, Kutty VR. Maternal periodontal status and preterm delivery: a hospital based case-control study. *Journal of periodontal research* 2011; 46(5):542-9.
46. George A, Dahlen HG, Blinkhorn A, Ajwani S, Bhole S, Ellis S, et al. Evaluation of a midwifery initiated oral health-dental service program to improve oral health and birth outcomes for pregnant women: A multi-centre randomised controlled trial. *International journal of nursing studies* 2018; 82:49-57.
47. Leal AS, de Oliveira AE, Brito LM, Lopes FF, Rodrigues VP, Lima KF, et al. Association between chronic apical periodontitis and low-birth-weight preterm births. *Journal of endodontics* 2015; 41(3):353-7.
48. Ha JE, Jun JK, Ko HJ, Paik DI, Bae KH. Association between periodontitis and preeclampsia in never-smokers: a prospective study. *Journal of clinical periodontology* 2014; 41(9):869-74.
49. Lopera Rodriguez JA, Rocha Olivera E. Preeclampsia: su asociación con infecciones periodontales y urinarias según trimestre del embarazo. *CES Medicina* 2016; 30(1):14-25.
50. Boggess KA. Choosing the left fork: Steven Offenbacher and understanding maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes. *Journal of Periodontology* 2020; 91:S40-4.

