

## بررسی اثرات درمان بیماری های پریدونتال بر پیامدهای بارداری: مروری سیستماتیک بر مطالعات کارآزمایی

### بالینی

دکتر امیر حسین فتحی<sup>۱</sup>، فاطمه سیادت<sup>۲</sup>، فاطمه آقایی<sup>۳</sup>، دکتر نادیا قاسمی دارستانی<sup>۴</sup>، دکتر حسین دانسته<sup>۵\*</sup>

۱- استادیار مرکز تحقیقات مواد دندانپزشکی و گروه پروتزهای دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی کارشناسی دانشگاه علوم پزشکی بوشهر، بوشهر، ایران

۳- دستیار تخصصی، بخش رادیولوژی دهان، فک و صورت دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۴- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

۵- استادیار گروه جراحی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز

وصول مقاله: ۱۴۰۰/۸/۷ اصلاح نهایی: ۱۴۰۰/۱۰/۲۳ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۲/۲۸

## The effects of periodontal treatment on pregnancy outcomes: A systematic review of clinical trial studies

Amir hossein Fathi<sup>1</sup>, Fateme Siadat<sup>2</sup>, Fateme aghae<sup>3</sup>, Nadia Ghasemi<sup>4</sup>, Hossein Daneste<sup>5\*</sup>

1 - Assistant professor, Dental Material Research Center, Department of Prosthodontics, School of Dentistry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

2 - Student, Bushehr university of medical sciences,

3- Postgraduate Student, Department of Oral and Maxillofacial Radiology, Faculty of Dentistry, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran.

4- Medical doctor, Isfahan University of Medical Sciences

5- Assistant Professor of Oral and Maxillofacial Surgery, School of Dentistry, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran.

Received: Nov 2021 ; Accepted: May 2022

### Abstract

**Background and Aim:** Most recent systematic studies have reported on the role of periodontal disease in adverse pregnancy outcomes, which has paved the way for interventional studies in recent years; However, due to the limited number of clinical trial studies, the results of these studies have not yet been collected in a systematic study; Therefore, the aim of present study was to evaluate the effects of periodontal treatment on pregnancy outcomes.

**Material and Methods:** This review (systematic) study was performed during the first six months of 1400 with a review of clinical trial studies on the treatment of periodontal disease during pregnancy and its effects on pregnancy, fetal and neonatal outcomes based on the PRISMA-P guideline, PubMed, Cochran, EMBASE, SciELO, Scopus, Google Scholar, Web of Science and Persian language databases (SID and IranDock) were searched without any time limit to find relevant articles.

**Results:** Fifteen clinical trial studies published in English were included in this study. The results showed that treatment of periodontal disease on preterm delivery (9 studies: one ineffective study and eight effective studies), pre-eclampsia (2 studies: one effective study and one ineffective study) and low birth weight (4 studies : Two effective studies and two ineffective studies) had contradictory results.

**Conclusion:** The results of this study suggested that treatment of periodontal diseases may reduce the adverse outcomes of pregnancy, fetus and neonatal.

**Key words:** Pregnancy, Periodontal, Treatment, Pregnancy Outcome, Pre-eclampsia

\*Corresponding Author: hd80\_2003@yahoo.com

J Res Dent Sci. 2022;19 (3): 260-271

**خلاصه:**

**سابقه و هدف:** اکثر مطالعات سیستماتیک اخیر گزارشاتی مبنی بر نقش بیماری های پریدونتال بر نتایج نامطلوب بارداری ارائه کرده اند که همین موضوع زمینه را برای انجام مطالعات مداخله ای در طی چند سال اخیر فراهم نموده است؛ با این حال به دلیل تعداد محدود مطالعات کارآزمایی بالینی، تابحال نتایج این مطالعات در یک مطالعه سیستماتیک جمع آوری نشده است؛ لذا مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات درمان بیماری های پریدونتال بر پیامدهای بارداری انجام شد.

**مواد و روش ها:** این مطالعه مروری (سیستماتیک) در طی شش ماهه اول سال ۱۴۰۰ با بررسی مطالعات کارآزمایی بالینی انجام شده در زمینه درمان بیماری های پریدونتال در دوره بارداری و اثرات آن بر نتایج بارداری، جنینی و نوزادی بر اساس گایدلاین PRISMA-P انجام شد. دیتابیس های PubMed, Cochrane, EMBASE, SciELO, Soupous, Google Scholar, Web Of Science و دیتابیس های فارسی زبان (SID و Iran Doc) بدون محدودیت زمانی برای یافتن مقالات مربوطه جستجو شدند.

**یافته ها:** تعداد ۱۵ مطالعه کارآزمایی بالینی منتشر شده به زبان انگلیسی وارد این مطالعه شدند. نتایج حاکی از آن بود که درمان بیماری های پریدونتال بر زایمان زودرس (۹ مطالعه: یک مطالعه بی اثر و هشت مطالعه موثر)، پره اکلامپسی (۲ مطالعه: یک مطالعه موثر و یک مطالعه بی اثر) و وزن کم هنگام تولد (۴ مطالعه: دو مطالعه موثر و دو مطالعه بی اثر) دارای نتایج متناقضی بودند.

**نتیجه گیری:** نتایج این مطالعه حاکی از آن بود که درمان بیماری های پریدونتال ممکن است از پیامدهای نامطلوب بارداری، جنینی و نوزادی بکاهد.

**کلید واژه ها:** بارداری، پریدونتال، درمان، پیامد بارداری، پره اکلامپسی

**مقدمه:**

بیماری پریدونتال یک بیماری التهابی و یا عفونی بافت های اطراف و نگهدارنده دندان ها است. بیماری پریدونتال می تواند شامل التهاب لثه (التهاب برگشت پذیر لثه) و پریدونتیت (التهاب لثه همراه با آسیب به لثه که در آن از بین رفتن بافت همبند و استخوان نیز دیده می شود) باشد. شیوع التهاب لثه بین ۵۰ تا ۹۰ درصد در بین همه بزرگسالان جهان متفاوت است<sup>(۱، ۲)</sup>. در ارزیابی اخیر از ۳۵۰۰ شهروند آمریکایی بالای ۳۰ سال بیش از ۴۵ درصد مبتلا به پریدونتیت بودند که اکثریت آنها از شدت متوسط برخوردار بودند. تخمین زده می شود که پریدونتیت شدید بیش از ۱۰ درصد از جمعیت جهان را در سال ۲۰۲۵ تحت تأثیر قرار دهد.<sup>(۳)</sup>

چندین مطالعه وقوع بیماری پریدونتال در دوران بارداری را مورد بررسی قرار داده اند که تنوع گسترده ای در شیوع (۱۱ تا ۱۰۰ درصد) به دنبال داشته است. گزارش شده است که زنان باردار مبتلا به بیماری پریدونتال در معرض خطر عواقب

نامطلوب بارداری شامل پره اکلامپسی، زایمان زودرس و وزن کم هنگام تولد هستند؛ با این حال، عده ای از مطالعات دیگر نتوانستند این ارتباطات را تأیید کنند<sup>(۴، ۵)</sup>.

مطالعات اپیدمیولوژیک به عنوان مطالعات ارتباطی در نظر گرفته می شوند، زیرا آنها فقط نشان می دهند که شرایط همزمان وجود دارد و بنابراین با هم مرتبط هستند. با این حال، آیا این ارتباط در صورت وجود، ماهیت ایجاد کننده دارد یا خیر (یعنی آیا بیماری پریدونتال به عوارض بارداری کمک می کند) را می توان از طریق مطالعات مداخله ای ارزیابی کرد<sup>(۶)</sup>. در این تحقیقات، اگر قرار گرفتن در معرض بیماری پریدونتال خطر پیامدهای نامطلوب بارداری را افزایش دهد، می توان به علیت اشاره کرد؛ لذا بررسی نتایج این مطالعات بسیار مهم است<sup>(۷)</sup>.

با توجه به بار جهانی بیماری های پریدونتال و طیف وسیعی از پیامدهای نامطلوب بارداری که با آن ارتباط دارد، روشن شدن اپیدمیولوژی این بیماری در دوره بارداری اهمیت دارد؛ این به نوبه خود اولویت بندی توسعه مداخلات پیشگیرانه و

روش انجام شده در این مطالعه بر اساس PICO بود که در آن:

P- به معنای جمعیت یا گروه های مورد مطالعه است که در این بررسی، جمعیت مورد مطالعه شامل زنان باردار می باشد.

I- به معنای مداخله یا درمان انجام شده برای گروه مداخله است که در این بررسی، مداخلات متفاوت انجام شده (هر مداخله در توضیحات داده شده در قسمت نتایج توضیح داده شده است) می باشد.

C- به معنای مقایسه یا مداخله گروه کنترل می باشد که در این بررسی، گروه های کنترل درمان های روتین را دریافت کرده اند.

O به معنای نتایج مداخلات می باشد که در این بررسی، پیامدهای نهایی در جدول ۱ ارائه شده است.

معیارهای ورود مطالعات وارد شده به این مطالعه سیستماتیک شامل: (۱) مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی شده (۲) بررسی مطالعاتی که به درمان بیماری های پریدونتال از شش ماه قبل از بارداری (بارداری های برنامه ریزی شده) تا شش ماهه اول بارداری در زنان باردار پرداخته بودند (۳) زنانی که بیماری پریدونتال داشتند و توسط دندانپزشک بیماری آنان تایید شده بود و معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل موارد زیر بود: (۱) هر گونه مطالعه ای به جز مطالعات کارآزمایی بالینی (۲) مطالعاتی که تصادفی سازی آن ها مبهم باشد (۳) مطالعاتی که پیامد مربوطه را به صورت دقیق گزارش نکرده باشند.

کلیدواژه های مورد بررسی شامل: پرودنتیت، پریدونتال، پره اکلامپسی، وزن کم هنگام تولد؛ پره ترم، بارداری، نتایج، پیامد، کارآزمایی بالینی، درمان بودند. یک نمونه از جستجو در زیر ارائه شده است.

درمانی را برای کاهش وقوع پیامدهای نامطلوب بارداری در زنان مبتلا به بیماری پریدونتال مشخص می نماید<sup>(۸)</sup>. بنابراین چندین بررسی سیستماتیک برای روشن شدن ارتباط بین بیماری پریدونتال و پیامدهای نامطلوب بارداری انجام شده اند؛ با این حال، مطابق با یافته های ظاهراً متضاد مطالعات مورد بررسی، این بررسی های سیستماتیک همچنین دارای اختلافات مهمی در نتیجه گیریشان هستند<sup>(۱،۳)</sup>. از طرفی دیگر عده ای از محققان بنا را بر این نهاده اند که شیوع این بیماری در دوره بارداری قطعاً منجر به بروز عوارضی برای مادر و جنین و یا نوزاد می گردد؛ لذا در صورت بروز هر گونه بیماری پریدونتال، باید اقدامات درمانی را مد نظر قرار داد؛ از این رو عده ای از محققان مطالعات مداخله ای را برای بررسی اثر روش های درمان در بیماری پریدونتال پیرامون بارداری انجام داده اند، با این حال نتایج آنان در یک مطالعه گزارش نشده است و هدف از این مطالعه ارائه نتایج کارآزمایی های بالینی انجام شده در زمینه درمان بیماری های پریدونتال بر نتایج بارداری می باشد.

### مواد و روش ها:

این مطالعه از نوع مرور سیستماتیک می باشد که در طی شش ماهه اول سال ۱۴۰۰ انجام شد. دستورالعمل اصلاح شده PRISMA-P برای راهنمایی گزارش این مرور سیستماتیک مورد استفاده قرار گرفت<sup>(۳)</sup>. در ابتدا پایگاه های داده ای الکترونیکی همچون PubMed، Cochrane، Google Scholar، Scopus، SciELO، EMBASE، Web Of Science و دیتابیس های فارسی زبان (SID و Iran Doc) در ماه اول سال ۱۴۰۰ توسط دو محقق مجزا از هم جستجو شدند. جستجوها بدون محدودیت زمانی انجام شد و تمام مقالات منتشر شده به دو زبان فارسی و انگلیسی جستجو شدند.

۵۸۹ مطالعه حذف شدند و پس از بررسی متن کامل مقالات، تعداد ۶۵۳ مقاله دیگر نیز حذف شدند. در بررسی متن کامل مقالات بر اساس معیارهای ورود و خروج مطالعات، تعداد ۱۵ مطالعه وارد این مطالعه مروری سیستماتیک شدند؛ لازم به ذکر است هیچ مطالعه فارسی زبانی وجود نداشت و وارد این مطالعه نشدند، مقالات وارد شده به این مطالعه از سال ۲۰۰۲ تا ۲۰۱۴ چاپ شده بودند که در جستجوی متون و مقالات بررسی شده، تعدادی از مقالات کارآزمایی بالینی نیز در طی سال های بعد از ۲۰۱۴ نیز یافت شدند که به دلیل عدم تخصیص تصادفی و عدم ارائه نتایج به صورت شفاف، وارد این مطالعه نشدند.

به طور خاص، تنها ۵ مطالعه<sup>(۹-۱۳)</sup> از ۱۵ مطالعه اثر مثبت درمان پریدونتال بر کاهش زایمان زودرس را نشان داده اند و تنها ۲ مطالعه<sup>(۱۲، ۱۳)</sup> از ۹ مطالعه کاهش وزن هنگام تولد را در گروه درمان گزارش کرده اند. همه مطالعات دیگر در مورد ارزیابی وزن هنگام تولد هیچ تفاوتی بین گروه مداخله و گروه کنترل گزارش نکرده اند؛ ۳ مطالعه نیز که داده های پره اکلامپسی را گزارش کرده اند<sup>(۶ و ۹ و ۱۵)</sup>، هیچ تفاوت آماری بین گروه درمان و گروه کنترل گزارش نکرده اند.

ویژگی های مطالعات کارآزمایی بالینی تصادفی

اکثر مطالعات در ایالات متحده و آمریکای جنوبی، ۳ مورد در آسیا، ۲ مورد در اروپا و ۱ مورد در استرالیا انجام شده اند. شرکت کنندگان در این مطالعات بیشتر شامل جمعیت بومی بودند و بنابراین حجم نمونه نسبتاً همگن بوده است، از طرفی دیگر مطالعات انجام شده در ایالات متحده، برزیل و استرالیا جمعیت بیشتری را مورد بررسی قرار داده بودند. در مطالعات ایالات متحده، درصد زیادی از شرکت کنندگان آفریقایی -آمریکایی بودند و زنان دارای وضعیت اجتماعی و اقتصادی پایینی بودند (که هر دو از عوامل خطر شناخته شده برای زایمان زودرس و وزن کم هنگام تولد می باشند). واضح است که وجود پیش بینی های قوی برای پیامدهای

Pregnancy AND Periodontal - Pregnancy AND Periodontitis - Pregnancy AND Periodontal AND Outcome - Pregnancy AND Periodontitis AND Outcome - Pregnancy AND Periodontal AND Outcome AND Adverse - Pregnancy AND Periodontitis AND Outcome AND Adverse.

کلیدواژه های ذکر شده در ابتدا توسط گروه محققین تایید شدند و دو نفر از محققین مسئول جستجوی اولیه بودند؛ در جستجوی اولیه محققین بر اساس استراتژی جستجو به جستجوی مقالات پرداختند؛ سپس در مرحله دوم مقالات یافت شده بر اساس معیارهای ورود و خروج مورد ارزیابی قرار گرفتند و در نهایت و در مرحله سوم متن کامل مقالات پس از بررسی دقیق، وارد مطالعه حاضر شدند.

از آنجایی که روش های درمانی مختلف برای درمان بیماری های پریدونتال در دوره بارداری با طول دوره درمانی متفاوت در مطالعات ذکر شده است و معیارهایی همچون سن بارداری، سن مادر، سابقه ابتلا به بیماری های پریدونتال و درجه بندی بیماری پریدونتال در مطالعات مختلف، به صورت های متفاوتی بودند، امکان انجام متاآنالیز برای این مطالعه وجود نداشت و محققین این مطالعه را به صورت مرور سیستماتیک انجام دادند.

در این مطالعه سعی شد تمامی مقالاتی که پیامد مربوطه را بررسی کرده بودند وارد مطالعه شوند؛ رعایت امانت داری و صداقت در جستجوی اطلاعات هر مقاله توسط تمامی محققین انجام شد.

در صورتی که دسترسی به متن کامل مقاله ای ممکن نبود، با ارسال ایمیل از نویسنده اصلی، متن آن خواسته شد و مقالاتی که نویسنده اجازه دسترسی به آن را نداد وارد مطالعه نشدند.

## یافته ها:

در جستجوی اولیه تعداد ۱۲۵۷ مطالعه یافت شد، پس از غربالگری اولیه که بر اساس عنوان مطالعات انجام شد، تعداد

سیستمیک به عنوان درمان نگهداری در ۹ کارآزمایی تصادفی کنترل شده از ۱۵ مطالعه استفاده شد و در بیشتر موارد در کنار دستورالعمل های بهداشت دهان و دهانشویه کلرگزیدین توانست پرپودنتیت شدید را تا زمان انجام زایمان درمان نماید؛ بنابراین در تمام مطالعات ذکر شده درمان پرپودنتال به صورت غیر جراحی انجام شده است.

قابل توجه است یک کارآزمایی تصادفی کنترل شده اخیر که اثر دهانشویه ضد عفونی کننده دهان را در درمان بیماری های پرپودنتال بررسی کرده بود، نشان داد که مداخلاتی که احتمال ایجاد باکتری می و افزایش التهاب سیستمیک را ندارند، می تواند نتایج حاملگی را بهبود بخشند<sup>(۱۱)</sup>.

یافته های یک مطالعه تصادفی کنترل شده در مورد اثرات درمان پرپودنتال بر نشانگر التهاب سیستمیک نشان داد که درمان پرپودنتال منجر به اختلال فوری و قابل توجهی در عملکرد عروق اندوتلیال می شود که تقریباً در مدت ۲ ماه پس از مداخله به سطح قبل از درمان باز می گردد و اثرات سودمند درمان ۶ ماه پس از مداخله آشکار می شود؛ همچنین آنان چنین بیان نمودند که پاتوژن های پرپودنتال و عوارض جانبی آنها ممکن است به واحد جنینی منتقل شده و منجر به بروز آسیب سیستمیک برگشت ناپذیری شوند<sup>(۱۳)</sup>.

رژیم کنترل پلاک جز کلیدی بازوی مداخله در آزمایش تصادفی کنترل شده توسط لویز و همکاران بود که در آن زنان باردار مبتلا به التهاب لثه تحت درمان قرار گرفتند و با گروه کنترل که هیچ مداخله ای دریافت نکردند مقایسه شدند؛ در آن مطالعه، دستورالعمل های بهداشت دهان و دندان، پولیش تاج دندان و استفاده از مایع دهانشویه کلرگزیدین یک بار در روز از هفته ۲۲ بارداری به بعد و استفاده از مایع دهانشویه کلرگزیدین به عنوان درمان نگهدارنده هر ۲ تا ۳ هفته یک بار تا زمان زایمان منجر به

نامطلوب بارداری، مانند سیگار کشیدن، چاقی و غیره که با درمان پرپودنتال قابل اصلاح نیستند، ممکن است تأثیر مداخله را به حداقل برساند یا در صورت عدم تصادفی شدن شرکت کنندگان، نتایج یک مطالعه را سوگیری نماید.

در بین ۱۵ کارآزمایی کنترل شده تصادفی، فقط ۶ مطالعه بیش از ۴۰۰ زن را به صورت تصادفی بررسی کرده بودند و اکثر آنها هیچ تاثیری از درمان پرپودنتال بر پیامدهای بارداری نشان ندادند.

میزان و شدت بیماری پرپودنتال در زنان شرکت کننده در مطالعه نیز در بین مطالعات متفاوت است. فقط ۱ کارآزمایی تصادفی کنترل شده شامل زنان باردار مبتلا به التهاب لثه بود و دو کارآزمایی بالینی کنترل شده تصادفی بزرگ که فقط از ضایعات و پوسیدگی های دندان برای تعریف بیماری پرپودنتال استفاده کرده بودند، هیچ تاثیری از درمان بیماری های پرپودنتال بر پیامدهای نامطلوب بارداری نشان ندادند.

مداخله انجام شده در گروه مداخله شامل ترکیبی از چندین مداخله درمانی بود. در همه مطالعات، دستورالعمل های رعایت بهداشت دهان و دندان داده شد و برنامه ریزی برای درمان مشکلات ریشه دندان انجام شد. سایر مولفه های فرعی که در بین کارآزمایی های تصادفی کنترل شده متغیر بودند، شامل جرمگیری دندان، استفاده از شستشوی دهان و دندان به کمک کلرگزیدین و ترمیم های شدید دندانی بودند<sup>(۱۰)</sup>.

در مطالعه Jeffcoat و همکاران گروه مداخله علاوه بر دستورالعمل های بهداشت دهان و درمان مشکلات ریشه دندان، مترونیدازول سیستمیک نیز دریافت می کردند<sup>(۱۴)</sup>. آنتی بیوتیک های سیستمیک در زنان مبتلا به پرپودنتیت شدید در مطالعه López و همکاران نیز تجویز شد و به عنوان روشی مناسب در درمان پرپودنتیت شدید توانست موثر واقع شود<sup>(۹)</sup>. علاوه بر این استفاده از آنتی بیوتیک های

التهاب پریدونتال ممکن است برای تأثیر بر نتایج حاملگی ضروری نباشد و پاسخ های درمان پریدونتال بالینی بر نتایج حاملگی تأثیر نمی گذارد<sup>(۹)</sup>.

علاوه بر مطالعه ای که توسط Radnai و همکاران انجام شد، ۱۲۶ که در آن همه زنان با زایمان زودرس خطرناک تشخیص داده شدند، چندین مطالعه دیگر میزان نسبتاً بالایی از پیامدهای نامطلوب بارداری را گزارش کردند که با جمعیت عمومی مطابقت ندارد. به نظر می رسد که درمان پریدونتال نتایج حاملگی را بهبود می بخشد. با این حال، این نتایج را نمی توان به کل جمعیت ها تعمیم داد؛

زیرا به نظر می رسد شرکت کنندگان متعلق به زیر گروه خاصی از جمعیت بودند که در معرض خطر بالایی برای پیامدهای نامطلوب بارداری قرار داشتند<sup>(۱۳)</sup>.

در نهایت، شایان ذکر است که مداخله پریدونتال میزان پیامدهای نامطلوب بارداری را در هیچ یک از کارآزمایی های کنترل شده تصادفی شده به طور قابل توجهی کاهش نداد. علاوه بر درمان پریدونتال، سایر روشهای مراقبت از دندان نیز در دوران بارداری بی خطر بوده اند و توانسته اند در کاهش نتایج نامطلوب بارداری مطلوب واقع شوند.

کاهش واضح شاخص خونریزی شد. سایر کارآزمایی های تصادفی کنترل شده در بین زنان باردار با استفاده از رژیم های کنترل پلاک و استفاده از پروبیوتیک نیز بهبود پارامترهای بالینی ژنژیویت بارداری را نشان داد. در نهایت می توان چنین ذکر نمود که مجموعه موارد احتمالی که برای پروتکل بهداشت دهان و دندان طراحی شده اند، کاهش التهاب لثه در زنان باردار را منجر شده اند<sup>(۱۵)</sup>.

جالب است که در دو مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی کنترل شده که میزان پیامدهای نامطلوب بارداری کاهش داده نشد، درمان پریدونتال، التهاب پریدونتال را به میزان قابل توجهی کاهش داد و همین موضوع نتایج را با نوعی تناقض نشان می دهند و نمی توان به نتیجه قطعی رسید.

در بزرگترین مطالعه کارآزمایی تصادفی کنترل شده، که هیچ تاثیری از درمان پریدونتال بر پیامدهای نامطلوب بارداری نشان داده نشد، گروه مداخله در کل اندازه گیری های پریدونتال بهتری نسبت به گروه کنترل داشت، اما

پیشرفت بیماری پریدونتال علی رغم درمان، در ۴۱ درصد از زنان گزارش شده است که اثربخشی مداخلات آنان را زیر سال برده و از این ایده حمایت می کند که کاهش شدیدتر

## جدول ۱- خلاصه نتایج کارآزمایی های بالینی وارد شده به این مطالعه

نویسنده / سال انجام	سن بارداری(هفته)	پیامد ارزیابی شده	نوع مداخله برای گروه مداخله	نوع مداخله برای گروه کنترل	اثربخشی درمان بیماری های پریودنتال
López (۲۰۰۲) (۹)	۲۸	زایمان زودرس	دستورالعمل رعایت بهداشت دهان و دندان + مراقبت از ریشه + مترونیدازول(۲۵۰ میلی گرم) و آموکسی سیلین (۵۰۰ میلی گرم) سه بار در روز به مدت یک هفته در ۲۹ زن باردار	این گروه هیچ مداخله ای دریافت نکرد	موثر بود
Jeffcoat (۲۰۰۳) (۱۴)	هفته ۲۱ تا ۲۵	وزن کم هنگام تولد	دستورالعمل رعایت بهداشت دهان و دندان + مترونیدازول(۲۵۰ میلی گرم) سه بار در روز به مدت یک هفته	دستورالعمل رعایت بهداشت دهان و دندان + دندان + دریافت پلاسبو	موثر نبود
López (۲۰۰۵) (۱)	۲۵	پره اکلامپسی	دستورالعمل رعایت بهداشت دهان و دندان + مراقبت از ریشه + پولیش دندان	این گروه هیچ مداخله ای دریافت نکرد	موثر بود
Michalowicz (۲۰۰۶) (۱۵)	۲۱	زایمان زودرس	دستورالعمل رعایت بهداشت دهان و دندان + مراقبت از ریشه + پولیش دندان + مترونیدازول(۲۵۰ میلی گرم) سه بار در روز به مدت یک هفته	دستورالعمل رعایت بهداشت دهان و دندان + دندان + پولیش دندان + پلاسبو	موثر بود
Offenbacher (۲۰۰۶) (۱۱)	۲۴	زایمان زودرس	دستورالعمل رعایت بهداشت دهان و دندان + مراقبت از ریشه + پولیش دندان	پولیش دندان	موثر بود
Sadatmansouri (۲۰۰۶) (۱۶)	۲۸	وزن کم هنگام تولد	دستورالعمل رعایت بهداشت دهان و دندان + پولیش دندان	این گروه هیچ مداخله ای دریافت نکرد	موثر بود
Tarannum (۲۰۰۷) (۱۲)	۲۸	زایمان زودرس	دستورالعمل رعایت بهداشت دهان و دندان + پولیش دندان	این گروه هیچ مداخله ای دریافت نکرد	موثر نبود
Newnham (۲۰۰۹) (۱۷)	۲۸	زایمان زودرس	دستورالعمل رعایت بهداشت دهان و دندان + پولیش دندان + مترونیدازول(۲۵۰ میلی گرم) سه بار در روز به مدت یک هفته	این گروه هیچ مداخله ای دریافت نکرد	موثر بود
Offenbacher (۲۰۰۹) (۱۸)	۲۹	پره اکلامپسی	دستورالعمل رعایت بهداشت دهان و دندان + پولیش دندان + درمان ریشه	دستورالعمل رعایت بهداشت دهان و دندان + دندان + پولیش دندان	موثر نبود
Radnai (۲۰۰۹) (۱۳)	۳۵	وزن کم هنگام تولد	دستورالعمل رعایت بهداشت دهان و دندان + پولیش دندان + درمان ریشه	این گروه هیچ مداخله ای دریافت نکرد	موثر نبود
Macones (۲۰۱۰) (۱۹)	۳۰	زایمان زودرس	دستورالعمل رعایت بهداشت دهان و دندان + پولیش دندان + درمان ریشه	دستورالعمل رعایت بهداشت دهان و دندان + دندان	موثر نبود
Oliveira (۲۰۱۱) (۲۰)	سه ماهه دوم	وزن کم هنگام تولد	دستورالعمل رعایت بهداشت دهان و دندان + پولیش دندان	این گروه هیچ مداخله ای دریافت نکرد	موثر بود
Pirie (۲۰۱۳) (۲۱)	۲۸	زایمان زودرس	دستورالعمل رعایت بهداشت دهان و دندان + پولیش دندان + درمان ریشه	دستورالعمل رعایت بهداشت دهان و دندان + دندان	موثر بود
Weidlich (۲۰۱۳) (۲۲)	۲۴	زایمان زودرس	دستورالعمل رعایت بهداشت دهان و دندان + پولیش دندان + درمان ریشه	دستورالعمل رعایت بهداشت دهان و دندان + دندان	موثر بود
Reddy (۲۰۱۴) (۲۳)	۲۸	زایمان زودرس	دستورالعمل رعایت بهداشت دهان و دندان + پولیش دندان	دستورالعمل رعایت بهداشت دهان و دندان + دندان	موثر بود

## بحث

مطالعه حاضر با هدف بررسی اثرات درمان بیماری های پریدونتال بر پیامدهای بارداری انجام شد. تا به امروز ، حداقل ۲۳ مطالعه مداخله ای، که به زبان انگلیسی منتشر شده است، سعی کرده اند روشن نمایند که آیا درمان پریدونتال در دوران بارداری ممکن است خطر عوارض بارداری را تغییر دهد یا خیر<sup>(۳۱-۹)</sup> با این حال ، چندین مورد از این مطالعات<sup>(۳۱-۲۴)</sup> به صورت تصادفی انجام نشده بودند یا مداخله ای را که معمولاً به عنوان درمان بیماری پریدونتال استفاده نمی شود، ارزیابی کردند یا جمعیت مورد مطالعه را که بخشی از یک مطالعه مداخله بزرگتر دیگر بود، ارزیابی کرده اند؛ بنابراین، تنها ۱۵ مورد از این مطالعات را می توان کارآزمایی های تصادفی و کنترل شده تصادفی در نظر گرفت و بالاترین شواهد علیت بین بیماری های پریدونتال و پیامدهای نامطلوب بارداری را از این مطالعات می توان به دست آورد. به طور کلی، این کارآزمایی های تصادفی کنترل شده، بررسی نموده اند که آیا درمان ها غیر جراحی بیماری های پریدونتال در سه ماهه دوم بارداری بر خطر پیامدهای نامطلوب بارداری تأثیر می گذارد یا خیر؟ پیامدهای مورد بررسی شامل زایمان زودرس، وزن کم هنگام تولد، پره اکلامپسی، مرگ و میر بارداری ، بستری شدن در بخش مراقبت های ویژه نوزادان، نمرات آپگار و مرگ و میر مادران بودند. با این حال، نتایج این مطالعات متناقض می باشند؛ زیرا اکثر کارآزمایی های تصادفی کنترل شده (۹ مورد از ۱۵ مورد) هیچ اثر قابل توجهی از درمان پریدونتال را در هیچ یک از پیامدهای نامطلوب بارداری مورد ارزیابی نشان نمی دهند . چندین مطالعه مروری سیستماتیک با اهداف جزئی مورد بررسی در این مطالعه انجام شد؛ به عنوان مثال یک مطالعه سیستماتیک فقط به بررسی درمان بیماری های پریدونتال بر وزن کم بارداری پرداخته بود. در مطالعات مختلف معیارهای مختلفی مورد استفاده قرار گرفت که

عمدتاً شامل بیانیه Cochrane بودند که در مطالعه ما نیز از این بیانیه استفاده شد. بر اساس این ابزار اگرچه تفاوت هایی در مورد سوگیری مشاهده شده در کارآزمایی های کنترل شده تصادفی گزارش شده است، اما به طور کلی چنین بیان شده است که کارآزمایی های کنترل شده تصادفی با حجم نمونه بالا از کیفیت بالاتری برخوردار هستند. جالب اینجاست که هیچ متآنالیزی حتی متآنالیز مطالعات با کیفیت بالا ، مزایای درمان پریدونتال را در کاهش خطر زایمان زودرس یا وزن کم هنگام تولد نشان نداده اند. با این حال زمانی که تجزیه و تحلیل زیر گروه ها فقط زنان باردار در معرض خطر بالای عوارض بارداری را شامل می شد، اکثر متآنالیزها نشان داد که درمان پریدونتال خطر زایمان زودرس و وزن کم هنگام تولد را افزایش نمی دهد(۳۲، ۳۳). متآنالیز فقط مطالعاتی را شامل می شد که گروه کنترل در دوران بارداری هیچ نوع مداخله پریدونتال را دریافت نکرده بود. نتایج هیچ تفاوت واضحی در زایمان زودرس بین درمان پریدونتال و عدم درمان را نشان نداد. همچنین شواهد بی کیفیتی وجود دارد که نشان می دهد درمان پریدونتال ممکن است تولد نوزاد با وزن کم هنگام تولد را کاهش دهد<sup>(۳۴)</sup>؛ علاوه بر این، مشخص نیست که آیا درمان پریدونتال منجر به تفاوت در مرگ و میر پرناتال و پره اکلامپسی می شود یا خیر اگرچه متآنالیزهای فوق الذکر دارای محدودیت هایی بودند؛ بنابراین از کارآزمایی های تصادفی و کنترل شده با کیفیت بالا مشخص است که هیچ مدرکی وجود ندارد که نشان دهد درمان های غیرجراحی پریدونتال در دوران بارداری می تواند بروز زایمان زودرس، وزن کم هنگام تولد و پره اکلامپسی را تغییر دهد. با این حال ، شواهد محدودی در مورد تأثیر مثبت درمان پریدونتال در کاهش زایمان زودرس و وزن کم هنگام تولد در زنان در معرض خطر بالای پیامدهای نامطلوب بارداری وجود دارد.



Michalowicz و همکارانش<sup>(۳۵)</sup> معتقدند که با توجه به تعدد عوامل خطر برای پیامدهای نامطلوب بارداری، عدم تعادل گروه های مورد مطالعه ممکن است در کارآزمایی های کوچک حتی با تصادفی شدن نیز نتوان با درمان بیماری های پریدونتال به نتایج مطلوب قابل تعمیم دست یافت؛ بنابراین، تنظیم مناسب برای متغیرهای مخدوش کننده برای تقویت اعتبار این مطالعات مهم است.

بدیهی است که کارآزمایی های تصادفی کنترل شده با حجم نمونه کوچک، قدرت آماری محدودتری نسبت به مطالعات بزرگتر دارند. یک مثال خوب مطالعه توسط فیگور و همکاران<sup>(۳۶)</sup> است که در آن، اگرچه در گروه مداخله میزان وزن کم هنگام تولد برابر صفر بود و در گروه کنترل ۲۰ نفر بود بود؛ اما نمی توان به نتیجه مهمی از نظر آماری دست یافت.

در حالی که تعاریف مختلفی از پریدونتیت به عنوان معیار تشخیص بیماری های پریدونتال در مطالعات مختلف استفاده شد، از جمله اینکه عمدتاً روش های مختلف اندازه گیری عمق پوسیدگی یا اندازه گیری میزان بافت از دست رفته به کار رفته بودند. انتخاب یک تعریف مناسب از پریدونتیت در آزمایشات بالینی بحث بزرگی بوده است و ممکن است در مطالعات ارتباطی که تخصیص موضوعی در گروه "بیماری" یا "غیر بیماری" پیامد اصلی و تعیین کننده می باشد، این موضوع اهمیت بیشتری داشته باشد. با این حال، حتی در مطالعات مداخله ای، تعریف انتخاب شده برای بیماری پریدونتال ممکن است بر خطر اولیه پیامدهای نامطلوب بارداری تأثیر بگذارد. از این رو، مطالعاتی که فقط از اندازه گیری های میزان پوسیدگی بالینی استفاده کرده اند، لزوماً شامل زنان باردار مبتلا به بیماری فعال نمی شود؛ زیرا برخی از شرکت کنندگان ممکن است فقط به دلیل وضعیت اقتصادی پایینی که دارند به دلیل "پریدونتیت" در

معرض خطر بالای پیامدهای نامطلوب بارداری قرار می گیرند؛ بنابراین، حتی پس از درمان بیماری های پریدونتال، بهبود نتایج حاملگی پیش بینی نمی شود<sup>(۱)</sup>

از طرفی دیگر در چند سال گذشته، بحث های فراوانی در مورد اینکه آیا از نظر بیولوژیکی، درمان بیماری های پریدونتال در زنان باردار برای کاهش خطر پیامدهای نامطلوب بارداری منطقی است یا خیر، انجام شده است. به خوبی اثبات شده است که ترومای ایجاد شده در بافت های پریدونتال ملتهب در حین جرم گیری و درمان مشکلات ریشه به انتشار باکتری ها در گردش خون و افزایش نشانگرهای التهاب سیستمیک مانند پروتئین واکنشی C کمک می کند<sup>(۳)</sup>. بنابراین، از یک سو درمان پریدونتال بار باکتریایی و التهاب بافت های پریدونتال را کاهش می دهد و بنابراین احتمالاً خطر ایجاد چالش در واحد جنین و جفت را به حداقل می رساند. از طرف دیگر، در طول درمان و برای مدت کوتاهی پس از آن، ممکن است قرار گرفتن در معرض واحد جنین -جفت در برابر عوامل بیماری زای پریدونتال و واسطه های التهابی افزایش یابد<sup>(۴)</sup> در یک بررسی سیستماتیک که توسط Daalderop و همکاران انجام شد<sup>(۳۷)</sup> روش کنترل پلاک های دندان در کاهش پلاک و التهاب لثه موثر نشان داده شد.

یکی دیگر از ویژگی های مهم کارآزمایی های تصادفی کنترل شده، اثربخشی مداخله در درمان بیماریهای پریدونتال است. در تمام کارآزمایی های کنترل شده تصادفی، شاخص های پریدونتال کاهش مطلوبی را به دنبال درمان پریدونتال نشان دادند. با این حال با وجود بهبود اقدامات بالینی، سوالی که مطرح می شود این است که آیا مداخلاتی که توانسته اند بیماری های پریدونتال را تا حد قابل قبولی کنترل نمایند تا موفقیت آمیز تلقی شوند، بر سلامت بارداری موثر هستند یا خیر؟ جواب این سوال

## References:

- 1-González-Jaranay M, Téllez L, Roa-López A, Gómez-Moreno G, Moreu G. Periodontal status during pregnancy and postpartum. *PloS one*. 2017;12(5):e0178234.
- 2-Haghdoust 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. *Int. J. Women's Health Reprod. Sci.* 2019;7(4):526-30.
- 3-da Silva HEC, Stefani CM, de Santos Melo N, de Lima AdA, Rösing CK, Porporatti AL, et al. Effect of intra-pregnancy nonsurgical periodontal therapy on inflammatory biomarkers and adverse pregnancy outcomes: a systematic review with meta-analysis. *Systematic reviews*. 2017;6(1):1-12.
- 4-Bi WG, Emami E, Luo Z-C, Santamaria C, Wei SQ. Effect of periodontal treatment in pregnancy on perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021;34(19):3259-68.
- 5-Gil L, Mínguez I, Caffesse R, Llambés F. Periodontal disease in pregnancy: the influence of general factors and inflammatory mediators. *Oral Health Prev Dent*. 2019;17(1):69-73.
- 6-Tettamanti L, Lauritano D, Nardone M, Gargari M, Silvestre-Rangil J, Gavoglio P, et al. Pregnancy and periodontal disease: does exist a two-way relationship? *Oral Implantol*. 2017;10(2):112.
- 7-Foratori-Junior GA, da Silva BM, da Silva Pinto AC, Honório HM, Groppo FC, de Carvalho Sales-Peres SH. Systemic and periodontal conditions of overweight/obese patients during pregnancy and after delivery: a prospective cohort. *Clin. Oral Investig.* 2020;24(1):157-65.
- 8-Sinha S, Bhat PR, Govekar VV, Trasad VA, Acharya AB. Awareness and knowledge regarding maternal periodontal status and associated pregnancy outcomes among the gynecologists of Hubli-Dharwad. *J Indian Soc Periodontol*. 2020;24(4):375.
- 9-López NJ, Smith PC, Gutierrez J. Periodontal therapy may reduce the risk of preterm low birth weight in women with periodontal disease: a randomized controlled trial. *J. Periodontol*. 2002;73(8):911-24.
- 10-Lopez NJ, Da Silva I, Ipinza J, Gutiérrez J. Periodontal therapy reduces the rate of preterm low birth weight in women with pregnancy-associated gingivitis. *J. Periodontol*. 2005;76:2144-53.

همواره در تحقیقات پرپودنتال یک "پاشنه آشیل" بوده است؛ زیرا در مورد معیارهایی که یک درمان موفق پرپودنتال را تعیین می کنند، اتفاق نظر وجود ندارد. همچنین بر اساس درک فعلی ما از مکانیسم های بیولوژیکی احتمالی که ممکن است بیماری پرپودنتال را با پیامدهای نامطلوب بارداری مرتبط نماید؛ اطلاعات دقیقی در دست نیست تا بتوان بر اساس آن قضاوت نمود. در واقع، درمان پرپودنتال در سطح آسیب های جزئی به لثه تاثیر چندانی بر افزایش میزان باکتری ها در نقاط دور (همچون رحم) نخواهد داشت؛ بنابراین، استدلال شده است که درمان غیر جراحی پرپودنتال که شامل از بین رفتن ریشه در سه ماهه دوم بارداری نمی شود ممکن است نقش عمده ای در ناتوانی مشاهده شده برخی مطالعات در تغییر خطر عوارض بارداری داشته باشد. علاوه بر این پیشنهاد شده است که ترمیم بیماری های پرپودنتال مادر در دوران پیش از بارداری ممکن است برای بهبود نتایج بارداری معنادارتر باشد. برای مطالعات آتی پیشنهاد می شود مطالعات کارآزمایی بالینی با دقت بالا و حجم نمونه های بالا با بررسی زنان از گروه های اجتماعی مختلف در دستور کار محققین قرار گیرد.

## محدودیت ها

عدم دسترسی به منبع خاکستری همچون پایان نامه ها و نتایج مقالات ارائه شده در کنفرانس ها و همچنین مقالات چاپ شده به زبان های غیر از انگلیسی و فارسی از محدودیت های این مطالعه بودند .

## نتیجه گیری

نتایج این مطالعه حاکی از آن بود که درمان بیماری های پرپودنتال ممکن است از پیامدهای نامطلوب بارداری، جنینی و نوزادی بکاهند.

- 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-Tarannum F, Faizuddin M. Effect of periodontal therapy on pregnancy outcome in women affected by periodontitis. *J. Periodontol*. 2007;78(11):2095-103.
- 13-Radnai M, Pal A, Novak T, Urban E, Eller J, Gorzo I. Benefits of periodontal therapy when preterm birth threatens. *J. Dent. Res*. 2009;88(3):280-4.
- 14-Jeffcoat MK, Hauth JC, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Hodgkins PM, et al. Periodontal disease and preterm birth: results of a pilot intervention study. *J. Periodontol*. 2003;74(8):1214-8.
- 15-Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, Lupo VR, Novak MJ, Ferguson JE, et al. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *NEJM*. 2006;355(18):1885-94.
- 16-Sadatmansouri S, Sedighpoor N, Aghaloo M. Effects of periodontal treatment phase I on birth term and birth weight. *J Indian Soc Pedod Prev*. 2006;24(1):23.
- 17-Newnham JP, Newnham IA, Ball CM, Wright M, Pennell CE, Swain J, et al. Treatment of periodontal disease during pregnancy: a randomized controlled trial. *OB-GYN*. 2009;114(6):1239-48.
- 18-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. *OB-GYN*. 2009;114(3):551.
- 19-Macones GA, Parry S, Nelson DB, Strauss JF, Ludmir J, Cohen AW, et al. Treatment of localized periodontal disease in pregnancy does not reduce the occurrence of preterm birth: results from the Periodontal Infections and Prematurity Study (PIPS). *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2010;202(2):147. e1-. e8.
- 20-Oliveira AMSD, de Oliveira PAD, Cota LOM, Magalhães CS, Moreira AN, Costa FO. Periodontal therapy and risk for adverse pregnancy outcomes. *Clin. Oral Investig*. 2011;15(5):609-15.
- 21-Pirie M, Linden G, Irwin C. Intrapregnancy non-surgical periodontal treatment and pregnancy outcome: a randomized controlled trial. *J. Periodontol*. 2013;84(10):1391-400.
- 22-Weidlich P, Moreira CHC, Fiorini T, Musskopf ML, da Rocha JM, Oppermann MLR, et al. Effect of nonsurgical periodontal therapy and strict plaque control on preterm/low birth weight: a randomized controlled clinical trial. *Clin. Oral Investig*. 2013;17(1):37-44.
- 23-Reddy BR, Tanneeru S, Chava V. The effect of phase-I periodontal therapy on pregnancy outcome in chronic periodontitis patients. *Journal of obstetrics and gynaecology*. 2014;34(1):29-32.
- 24-Jeffcoat M, Parry S, Sammel M, Clothier B, Catlin A, Macones G. Periodontal infection and preterm birth: successful periodontal therapy reduces the risk of preterm birth. *BJOG: An International Obstet. Gynecol*. 2011;118(2):250-6.
- 25-Jeffcoat M, Parry S, Gerlach RW, Doyle MJ. Use of alcohol-free antimicrobial mouth rinse is associated with decreased incidence of preterm birth in a high-risk population. *Am. J. Obstet. Gynecol*. 2011;205(4):382. e1-. e6.
- 26-Jiang H, Xiong X, Su Y, Peng J, Zhu X, Wang J, et al. Use of antiseptic mouthrinse during pregnancy and pregnancy outcomes: a randomised controlled clinical trial in rural China. *BJOG: BJOG*. 2016;123:39-47.
- 27-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. *J. Reprod. Immunol*. 2015;112:1-10.
- 28-Sant'Ana ACP, Campos MRd, Passanezi SC, Rezende MLRd, Greggi SLA, Passanezi E. Periodontal treatment during pregnancy decreases the rate of adverse pregnancy outcome: a controlled clinical trial. *J. Appl. Oral Sci*. 2011. ۶-۱۳۰:(۲)۱۹;
- 29-Cruz SS, Costa MdCN, Gomes-Filho IS, Barreto ML, Dos Santos CAS, Martins ÂG, et al. Periodontal therapy for pregnant women and cases of low birthweight: an intervention study. *Pediatrics International*. 2010;52(1):57-64.
- 30-Gazolla CM, Ribeiro A, Moysés MR, Oliveira LA, Pereira LJ, Sallum AW. Evaluation of the incidence of preterm low birth weight in patients undergoing periodontal therapy. *J. Periodontol*. 2007;78(5):842-8.

- 31-Deppe H, Hohlweg-Majert B, Holzle F, Schneider KTM, Wagenpfeil S. Pilot study for periodontal treatment and pregnancy outcome: a clinical prospective study. Quintessence International. 2010;41(6).
- 32-Turton M, Africa CW. Further evidence for periodontal disease as a risk indicator for adverse pregnancy outcomes. Int. Dent. J. 2017;67(3):148-56.
- 33-Lavigne SE, Forrest JL. An umbrella review of systematic reviews of the evidence of a causal relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcomes: A position paper from the Canadian Dental Hygienists Association. Can. J. Dent. Hyg. 2020;54(2):92.
- 34-Makeeva I, Ignatko A, Churganova A, Lebedev V, Makeeva M. Periodontal diseases and complicated pregnancy. Stomatologiia. 2019;98(1):70-3.
- 35-Michalowicz BS, Gustafsson A, Thumbigere-Math V, Buhlin K. The effects of periodontal treatment on pregnancy outcomes. J. Clin. Periodontol. 2013;40:S195-S208.
- 36-Figuero E, Han YW, Furuichi Y. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes: mechanisms .Periodontology 2000. 2020;83(1):175-88.
- 37-Daalderop L, Wieland B, Tomsin K, Reyes L, Kramer B, Vanterpool S, et al. Periodontal disease and pregnancy outcomes: overview of systematic reviews. JDR Clinical & Translational Research. 2018;3(1):10-27