

Erken ve düşük a ırlıklı do umda periodontal hastalı ın rolü**The role of periodontal disease in preterm and low birth weight**

Esra Ercan, DDS, PhD

Karadeniz Teknik Üniversitesi, Di Hekimlik Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Trabzon, Türkiye.

Received: 24 May 2011

Accepted: 31 May 2011

ÖZET

Periodontal hastalı ın ba lamasında primer etyolojik ajan bakteri pla ıdır. Plak içinde özellikle subgingival Gram (-) anaerobik ve mikroaerofilik bakteriler periodontal hastalı ın ba laması ve devam etmesinde önemli rol alır. Konak kaynaklı faktörlerin periodontal hastalık üzerine olan etkileri iyi bilinmektedir. Bununla birlikte hastalıklı periodonsiyumun sistemik durum üzerine etkileri son dönemde yapılan çalı malarla ortaya konulmu tur. Preterm ve düşük a ırlıklı do um a ırlıklı (DDA), geli mi ve geli mekte olan ülke toplumları için önemli bir sorundur. Preterm ve DDA için risk faktörlerini bilmek bu tip durumlara kar ı stratejiler geli tirmeye ve önlemeye yardımcı olacaktır. Hamilelik sırasında sigara, hipertansiyon ve diyabet gibi faktörler Preterm ve DDA riskini artırmaktadır. Bununla birlikte Preterm ve DDA'lerin %25'inde bu risk faktörleri bulunmamaktadır. Son dönemde periodontal durumun hamile bireylerde Preterm ve DDA'e yol açması ile ilgili olası mekanizmayı aydınlatmaya yönelik çalı malar ivme kazanmı tur. Bu derlemede periodontal hastalı ın erken ve düşük a ırlıklı do umdaki rolü ve bu konuda yapılan çalı malar incelenmi tir.

Anahtar Kelimeler: Periodontitis, prematür do um, düşük a ırlıklı do um.

ABSTRACT

Primary etiologic agent in periodontitis is bacterial plaque. The subgingival Gram (-) anaerophilic and microaerophilic bacteria is crucial in initiation and progression of periodontal disease. It is well known that host related factors affect the periodontal tissues. Additionally, the effects of periodontal diseases on systemic health has been well established. Preterm Low Weight Birth is a serious problem for developing countries. It is important to know the risk factors and treatment strategies for Preterm Low Weight Birth. Factors such as smoking, hypertension, and diabetes increase the risk for Preterm Low Weight Birth. In addition, these risk factors are not present in approximately one-fourth of Preterm Low Weight Birth cases, leading to a continued search for other causes. Recently, the studies have been intensified on clarifying the periodontitis related mechanisms of Preterm Low Weight Birth. In this review, the role of periodontal disease in preterm and low birth weight and the studies related to this subject have been criticized.

Keywords: Periodontitis, premature birth, low birth weight.

Esra ERCAN
Karadeniz Teknik Üniversitesi
Di Hekimlik Fakültesi
Periodontoloji AD
61080 Trabzon, TÜRK YE
Tel: +904623774721-3774813
Fax: +904623253017
E-mail: esraercan82@gmail.com

G R

Periodontal hastalı ın ba lamasında primer etyolojik ajan bakteri pla ıdır.¹ Plak içinde özellikle subgingival Gram (-) anaerobik ve mikroaerofilik bakteriler periodontal hastalı ın ba laması ve devam etmesinde önemli rol alır.² Periodontal hastalıkta, konak kaynaklı faktörlerin periodontal hastalık üzerine olan etkileri iyi bilinmekle birlikte, hastalıklı

periodonsiyumun sistemik durum üzerine de etkileri oldu u ortaya çıkmı tır.³ Son yıllarda bu çalı malar, kardiovasküler sistem, diyabetin metabolik kontrolü ve hamilelik gibi pek çok sistemik durum üzerinde yo unla mı tır.

Erken do um ve dü ük do um a ırlı ı (preterm ve DDA) geli mi ve geli mekte olan ülke toplumlari için önemli bir sorundur.⁴ Dü ük a ırlıkta do an bebeklerde serebral palsi ba ta olmak üzere pek çok nörolojik anomali görülebilir.⁵

Dünya Sa lık Örgütüne (WHO) göre Preterm ve DDA a a ıdaki gibi sınıflandırılmı tır:

1. Dü ük do um a ırlı ı..... 2500 gramdan az,
2. Çok dü ük do um a ırlı ı.....1500 gramdan az,
3. A ırlı dü ük do um a ırlı ı.....1000 gramdan az,
4. Prematurite.....Hamileli in 37 haftadan az sürmesi,
5. A ırpematurite.....Hamileli in 32 haftadan az sürmesi.

Dünya Sa lık Örgütü'nün 2009 yılında yayınladı ı raporda, preterm do um neonatal mortalitenin ana nedeni oldu u, geli mi olan ülkelerde preterm do um prevalansının %6 ile %12 oranında de i ti i ve geli mekte olan ülkelerde de bu oranın giderek arttı ı bildirilmi tir.⁶ Birle mi Milletler'de (U.S.) 1990 yılında tüm do umların %6.8'i preterm do umken, 2006 yılında bu oranın %8.1'e çıktı ı bildirilmi tir.⁷ Preterm do an bebeklerde, okul ça ına geldiklerinde, di er çocuklara göre daha sık oranda geli im gerili i, ö renme zorlu u ve dikkat eksikli i ortaya çıktı ı ve ileriki dönemlerde de astım gibi solunum sıkıntılarıyla kar ıla ılabildi i rapor edilmi tir.⁸ Ayrıca DDA'ya sahip bebeklerin, neonatal dönemde normal do um a ırlı ına sahip bebeklere nazaran 40 kat daha fazla ölüm riskine sahip oldu u gösterilmi tir.⁹ Bunun dı ında DDA

olan bebeklerde neonatal dönemde konjenital anomaliler, solunum sistemi hastalıkları ve sinir sisteminin yeterince geli ememesi sonucu serebral palsi gibi hastalıklar ortaya çıkabildi i rapor edilmi tir.^{5,9} Serebral palsi oranı do um a ırlı ı azaldıkça artmakta ve orta derecede dü ük do um a ırlı ına sahip (>1500 g, <2500 g) bireylerin %7'sinde beyin hasarı görüldü ü bildirilmi tir. Ayrıca a ırlı dü ük do um a ırlı ına sahip bebeklerde %5-6 oranında körlük olu abildi i ve DDA olan bebeklerin %2-3'ünde de sa ırlık geli ebildi i gösterilmi tir.^{8,10,11}

Preterm ve DDA için risk faktörlerini bilmek bu tip durumlara kar ı stratejiler geli tirmeye ve bu durumları önlemeye yardımcı olacaktır.² Preterm ve DDA için bilinen risk faktörleri sigara, alkol kullanımı, hipertansiyon, diyabet, hamilelik ya ı, çoklu gebelikler, daha önce Preterm ve DDA do um yapmı olmak, üriner enfeksiyon, bakteriyel vaginosis ve sosyo-ekonomik düzeydir.¹² Ancak Preterm ve DDA'lerin %25'inde bu risk faktörlerinin hiç birisi bulunmamaktadır.¹³ Bu konuda yapılan ara tırmalar, preterm ve DDA ile üriner sistem enfeksiyonları, servikal, vajinal ve korioamniotik enfeksiyonlar gibi pek çok enfeksiyonla olan ili kisine dayanarak, annede bulunan periodontal bakteri ve ürünleri tarafından üretilen inflamatuvar mediatörlerin, Preterm ve DDA'in bu "açıklanamayan" kısmından sorumlu olabilece ini dü ündürmektedir.¹²

Gebelik süresince çevresel ve anneye ait faktörlerin, bir takım komplikasyonların ortaya çıkmasına neden oldu u bilinmektedir. Bu faktörlerden birinin ise annedeki enfeksiyonun fetus üzerine etkisi oldu u dü ünülmektedir. Anneye ait enfeksiyonlardan biri olan ve di i destekleyen dokuların inflamatuvar hastalı ı olan periodontitisin, preterm ve DDA için potensiyel bir risk faktörü oldu u dü ünülmektedir. İlk defa 1931 yılında,

periodontal hastalığın hamile birey ve gelişen fetus üzerine zararlı etkileri olabileceği Galloway tarafından ileri sürülmüştür.¹³ Hamileliğin periodontal dokulara etkisi dışında periodontal dokularda oluşan hastalığın da hamilelik üzerine olan etkileri konusu son yıllarda gündemdedir.

Bugüne kadar yapılan insan ve hayvan çalışmalarından elde edilen bilgiye göre maternal periodontal enfeksiyonun da preterm ve DDA için bağımsız bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir. Yapılan çalışmalarda DDA'lı doğan bebeklerin annelerinde görülen ataçman kaybı normal doğum ağırlığına sahip bebeklerin annelerine göre daha fazla olarak bulunmuştur. Preterm ve DDA ile periodontal hastalık arasındaki ilişkinin enfeksiyona bağlı olduğu bildirilmiştir ve 124 kadında yapılan bir vaka kontrol çalışmasında, bilinen diğer tüm risk faktörleri açısından kontrol edildiğinde, periodontitis, prematür doğum riskiyle 7.5-7.9 kat ilikili bulunmuştur.⁵ Offenbacher ve arkadaşlarının yaptıkları 5 yıllık bir prospektif çalışmanın sonuçları maternal periodontitisin Preterm ve DDA için bağımsız bir risk faktörü olabileceğini ortaya koymuştur.¹⁴ Dasanayake ve arkadaşlarının çalışmasında ise 2. trimesterde olan 448 kadının serumlarında 18 bakteri için serum IgG düzeyleri ölçülmüştür. DDA grubunda *P.gingivalis*'e karşı IgG normal doğum ağırlığına sahip olan gruba göre önemli derecede yüksek bulunmuştur.¹² Bugün için periodontal durumun hamile bireylerde Preterm ve DDA'ya yol açması ile ilgili olası mekanizmayı aydınlatmaya yönelik çalışmalar ivme kazanmıştır. Bu çalışmalardan bir kısmı daha çok iltihabi mediatörlerin bu olayda rol alabileceği yönündedir.¹⁴⁻¹⁶ Buna göre bakteri ve bakteri ürünlerine karşı oluşan iltihabi yanıt sonucu ortaya çıkan prostaglandin E2(PGE2), tümör nekroz faktörü-alfa

(TNF- α) ve artan proinflatuar sitokinlerin, doğumun başlaması, servikal dilatasyon, uteral kontraksiyon ve doğuma neden olduğu gösterilmiştir. Lin ve arkadaşlarının 2007 yılında yapmış oldukları bir çalışma hamilelik esnasında yüksek seviyede periodontal patojen ve düşük maternal serum IgG miktarının, artmış erken doğum riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur.¹⁷ Lin ve arkadaşlarının hayvan modeli kullandıkları başka bir çalışmada, *P. gingivalis* ile enfekte edilen farede maternal serumda TNF- α , interlökin-6 (IL-6) ve interlökin-10 (IL-10) miktarının enfekte edilmeyen farelere göre önemli derecede arttığı gösterilmiştir.¹⁵ Clavelline ve arkadaşları ise korioamniotik membranların inflamasyona fonksiyonel cevabını incelemiştir. Bu in-vitro çalışmada, amniotik ve koryodesidual bölgeler *E.coli* ile muamele edilmiş, 24 saatlik inkübasyon süresinden sonra ELISA yöntemi kullanılarak interlökin 1 beta (IL-1 β), IL-6, TNF- α , IL-8 ve IL-10 düzeyleri incelenmiştir. Sonuçta fetal membranların *E. coli*'ye cevap olarak belirtilen sitokinleri de düşük düzeylerde salgıladığı bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarına göre fetal membranlar inflamasyon sürecinde immün modülatörler sentezleyerek inflamasyonun derecesini belirlerlerdiği gösterilmiştir.¹⁸ Ancak gestasyonel membranlar ve amnionun immünolojik karakteristiği tam olarak anlaşılamamıştır. Mitchell ve arkadaşları ise gestasyonel membran ve amnion membran kültürü kullanarak bu konuyu aydınlatmaya yönelik bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmanın sonuçlarına göre diğer patojenler amniona ulaşır ve fetusu tehdit eder hale gelirse proinflatuar diyetikler baskın hale gelip fetusu korumaya yönelik olarak doğumu baltadı bildirilmiştir.¹⁶

Tablo 1. Periodontal tedavinin preterm ve DDA üzerine olan etkisi konusunda son 10 yılda yapılan çalışmaları ve sonuçları.

Referans	Örneklem Grubu	Sonuçlar	Karar
Michell-Lewis 2001²⁰ (Randomize de il)	TG:74(oral profilaksi) KG: 90 (tedavi yok) Afrika-Amerikanırk Dü ük SED 12-19 ya	TG: Preterm DDA 13.5% KG: Preterm DDA 19.3%	Preterm ve DDA'da %28.6 azalma (statistiksel olarak anlamlı de il)
Lopez 2002² RKÇ	TG: 200 (28.haftadan önce PT) KG: 200 (Do umdan sonra PT) ili, Dü ük SED 18-35 ya	TG: Preterm DDA 1.63% KG: Preterm DDA 10.11%	PT ile Preterm ve DDA insidansında önemli ölçüde azalma
Jeffcoat 2003²⁶ RKÇ	TG: 366 1. (123) Profilaksi + plasebo kapsül 2. (123) SRP + plasebo kapsül 3. (120) SRP + Metronidazol kapsül KG: 723 85% AfrikaAmerikan 22.5 ± 4.6 ya	TG1: Preterm 8.9% TG2: Preterm 4.1% TG3: Preterm 12.5%	SRP Preterm riskini azaltmakta (statistiksel olarak anlamlı de il) Ek metranidazol tedavisi herhangi ek bir yarar sağlamamı
Lopez 2005²⁷ RKÇ	TG: 580 (28. haftadan önce PT) KG: 290 (Do umda sonra PT) ili, Dü ük SED 18-42 ya	TG: Preterm DDA %2.14 KG: Preterm DDA %6.71	PT ile Preterm ve DDA insidansında önemli ölçüde azalma
Michalowicz 2006²⁸ RKÇ	TG: 413 (SRP + OHI) KG: 410 (PT yok) Ço unluk Afrika-Amerikan ve Hispanik	TG: Preterm 12.7% KG: Preterm 12.8%	Preterm bakımından gruplar arasında anlamlı fark yok
Offenbacher 2006²⁵ RKÇ	TG: 413 (SRP + EHO) KG: 410 (PT yok) Ço unluk Afrika-Amerikan ve Hispanik ırk	TG: Preterm 25.7% KG: Preterm 43.8%	PT ile Preterm ve DDA insidansında önemli ölçüde azalma
Gazolla 2007⁴ Randomize de il	TG:266 (PT 2. TM) (SRP+profilaksi+CHX) KG1:62(PT yok) KG2:122 (sa lıklı) Brezilya 18-35 ya	TG: Preterm DDA %7.5 KG1: Preterm DDA %79.0 KG2: Preterm DDA %4.1	Tedavi edilmeyen grupta di er iki gruba göre Preterm ve DDA insidansında önemli oranda artı

RKÇ: Randomize kontrollü çalış ma, SRP: subgingival küretaj ve kök düzeltmesi, PT: Periodontal tedavi, KG: Kontrol Grubu, TG: Test Grubu, SED: Sosyo- ekonomik düzey, OHI: Oral hijyen önerileri TM:Trimester CHX:Klorheksidin

Bu hipotezi test eden ve periodontitisin preterm ve DDA üzerine herhangi bir etkisi olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur.¹⁹⁻²¹ Bu çalışmalardan birinde 3738 bireyin katıldığı bir kohort çalışmasında, preterm ve DDA ile doğum yapmalar ile normal sürede normal doğum ağırlığına sahip bebek dünyaya getiren bireyler arasında herhangi bir farklılık rastlanılmadığı gösterilmiştir ve periodontal hastalıkla preterm ve DDA arasında herhangi bir ilişki olmadığını ileri sürülmüştür.¹⁹ Bir diğer kohort çalışmada 164 hamile birey çalışmaya dahil edilmiştir. Hamilelik süresince bireyler muayene edilmiş ve subgingival plak örnekleri alınmıştır. Doğumdan sonra bireylere ulaşılarak hamilelik süreleri ve bebeklerinin doğum ağırlıkları kaydedilmiştir. Bu çalışmada da bir öncekiyle benzer şekilde preterm ve DDA ile doğum yapanlar ile normal sürede ve normal doğum ağırlığına sahip bebek dünyaya getiren bireyler arasında periodontal yönden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık rastlanılmadığı bildirilmiştir.²⁰ Budeneli ve ark. 2005 yılında yayımladıkları vaka kontrol çalışmasında ise, preterm ve DDA ile doğum yapmış olan test grubu ile normal süre ve normal doğum ağırlığına sahip bebekler dünyaya getiren kontrol grubu arasında klinik periodontal bulgular yönünden fark bulunmazken, subgingival plakta 12 adet periodontopatojeni incelediklerinde, *P. micros* ve *C. rectus*'un preterm ve DDA riskini önemli derecede arttırdığı gösterilmiştir.²¹

Hamilelik sırasındaki maternal enfeksiyonların, preterm doğum ve membranların erken ruptürü ile sonuçlanabilen, normal sitokin ve hormonların düzenlediği gebelik sürecine de etkilerine neden olabileceği gösterilmiştir.²² Periodontal hastalık ve preterm ve DDA arasındaki ilişki, diğer maternal enfeksiyonlardakine benzer mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir.² Bu durumda preterm ve

DDA doğum için risk faktörlerini belirlemek ve bu durumun önüne geçmek için stratejiler geliştirmek önemlidir. Bu stratejilerden biri olarak periodontal tedavi üzerinde yapılan pek çok çalışma vardır.^{4,23-25} Periodontal tedavinin preterm ve DDA üzerine olan etkisi konusunda son 10 yılda yapılan çalışmalar ve sonuçları kısaca tablo 1'de sunulmuştur.

SONUÇ

Bugün için periodontal hastalığın Preterm ve DDA için bir risk faktörü olduğu bilinmekle birlikte, hangi mekanizma ile bu sonucun ortaya çıktığı konusu netlik kazanmamıştır. Bununla birlikte, hamilelik süreci öncesi mutlaka dental muayene ve hamilelik sırasında da 2. trimesterde mevcut periodontal hastalıkların tedavisinin hamilelik sürecine uygun bir şekilde yapılmasının yararlı olduğu konusunda görüşler bildirilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2000 2001;25:8-20.
2. Lopez 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;73:911-924.
3. Mealey BL. Influence of periodontal infections on systemic health. *Periodontol* 2000 1999;21:197-209.
4. Gazolla CM, Ribeiro A, Moyses MR, Oliveira LA, Pereira LJ, Sallum AW. Evaluation of the incidence of preterm low birth weight in patients undergoing periodontal therapy. *J Periodontol* 2007;78:842-848.
5. Offenbacher S, Jared HL, O'Reilly PG, Wells SR, Salvi GE, Lawrence HP, Socransky SS, Beck JD.

- Potential pathogenic mechanisms of periodontitis associated pregnancy complications. *Ann Periodontol* 1998;3:233-250.
6. Guimaraes AN, Silva-Mato A, Miranda Cota LO, Siqueira FM, Costa FO. Maternal periodontal disease and preterm or extreme preterm birth: an ordinal logistic regression analysis. *J Periodontol* 2010;81:350-358.
 7. Martin JA, Kirmeyer S, Osterman M, Shepherd RA. Born a bit too early: recent trends in late preterm births. *NCHS Data Brief* 2009:1-8.
 8. Hack M, Klein NK, Taylor HG. Long-term developmental outcomes of low birth weight infants. *Future Child*, 1995;5:176-196.
 9. McCormick MC. The contribution of low birth weight to infant mortality and childhood morbidity. *N Engl J Med* 1985;312:82-90.
 10. Ellenberg JH, Nelson KB. Birth weight and gestational age in children with cerebral palsy or seizure disorders. *Am J Dis Child* 1979;133:1044-1048.
 11. Hack M, Taylor, HG, Klein N, Eiben, R, Schatschneider C, Mercuri-Minich N. School-age outcomes in children with birth weights under 750 g. *N Engl J Med* 1994;331:753-759.
 12. Dasanayake AP, Boyd D, Madianos PN, Offenbacher S, Hills E. The association between *Porphyromonas gingivalis*-specific maternal serum IgG and low birth weight. *J Periodontol* 2001;72:1491-1497.
 13. Offenbacher S, Katz V, Fertik G, Collins J, Boyd D, Maynor G, McKaig R, Beck J. Periodontal infection as a possible risk factor for preterm low birth weight. *J Periodontol* 1996;67:1103-1113.
 14. Offenbacher S, Boggess KA, Murtha AP, Jared HL, Lieff S, McKaig RG, Maur ello SM, Moss KL, Beck JD. Progressive periodontal disease and risk of very preterm delivery. *Obstet Gynecol* 2006;107:29-36.
 15. Lin D, Smith MA, Champagne C, Elter J, Beck J, Offenbacher S. *Porphyromonas gingivalis* infection during pregnancy increases maternal tumor necrosis factor alpha, suppresses maternal interleukin-10, and enhances fetal growth restriction and resorption in mice. *Infect Immun*, 2003;71:5156-5162.
 16. Mitchell MD, Simpson KL, Keelan JA. Paradoxical proinflammatory actions of interleukin-10 in human amnion: potential roles in term and preterm labour. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4149-4152.
 17. Lin D, Moss K, Beck JD, Hefti, A, Offenbacher, S. Persistently high levels of periodontal pathogens associated with preterm pregnancy outcome. *J Periodontol* 2007;78:833-841.
 18. Zaga-Clavellina V, Garcia-Lopez G, Flores-Herrera H, Espejel-Nunez A, Flores-Pliego A, Soriano-Becerril D, Maida-Claros R, Merchant-Lairos H, Vadillo-Ortega F. In vitro secretion profiles of interleukin (IL)-1beta, IL-6, IL-8, IL-10, and TNF alpha after selective infection with *Escherichia coli* in human fetal membranes. *Reprod Biol Endocrinol* 2007;5:46.

19. Moore S, Ide M, Coward PY, Randhawa M, Borkowska E, Baylis RA, Wilson RF. Prospective study to investigate the relationship between periodontal disease and adverse pregnancy outcome. *Br Dent J* 2004;197:251-258; discussion 247.
20. Mitchell-Lewis D, Engebretson SP, Chen J, Lamster IB, Papapanou PN. Periodontal infections and pre-term birth: early findings from a cohort of young minority women in New York. *Eur J Oral Sci* 2001;09:34-39.
21. Buduneli N, Baylas H, Buduneli E, Turkoglu O, Kose T, Dahlen G. Periodontal infections and pre-term low birth weight: a case-control study. *J Clin Periodontol* 2005;32:174-181.
22. Romero R, Brody DT, Oyarzun E, Mazor M, Wu YK, Hobbins JC, Durum SK. Infection and labor. III. Interleukin-1: a signal for the onset of parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:1117-1123.
23. Novak MJ, Novak KF, Hodges JS, Kirakodu S, Govindaswami M, Diangelis A, Buchanan W, Papapanou PN, Michalowicz BS. Periodontal bacterial profiles in pregnant women: response to treatment and associations with birth outcomes in the obstetrics and periodontal therapy (OPT) study. *J Periodontol* 2008;79:1870-1879.
24. Ebersole JL, Novak MJ, Michalowicz BS, Hodges JS, Steffen MJ, Ferguson JE, Diangelis A, Buchanan W, Mitchell DA, Papapanou PN. Systemic immune responses in pregnancy and periodontitis: relationship to pregnancy outcomes in the Obstetrics and Periodontal Therapy (OPT) study. *J Periodontol* 2009;80:953-960.
25. Offenbacher S, Lin D, Strauss R, McKaig R, Irving J, Barros SP, Moss K, Barrow DA, Hefti A, Beck JD. Effects of periodontal therapy during pregnancy on periodontal status, biologic parameters, and pregnancy outcomes: a pilot study. *J Periodontol* 2006;77:2011-2024.
26. Jeffcoat MK, Hauth JC, Geurs NC, Reddy MS, Cliver SP, Hodgkins PM, Goldenberg RL. Periodontal disease and preterm birth: results of a pilot intervention study. *J Periodontol* 2003;74: 1214-1218.
27. Lopez NJ, Da Silva I, Ipinza J, Gutierrez J. Periodontal therapy reduces the rate of preterm low birth weight in women with pregnancy-associated gingivitis. *J Periodontol* 2005;76:2144-2153.
28. Michalowicz BS, Hodges JS, DiAngelis AJ, Lupo VR, Novak MJ, Ferguson JE, Buchanan W, Bofill J, Papapanou PN, Mitchell DA, Matseoane S, Tschida PA. Treatment of periodontal disease and the risk of preterm birth. *N Engl J Med* 2006;355:1885-1894.