

임신기 치주질환과 자간전증 발생간의 연관성

하정은[‡]

[‡]백석대학교 보건학부 치위생학과

Association between Periodontitis and Preeclampsia: a Systematic Review

Ha Jungeun, RDH, Ph.D[‡]

[‡]*Dept. of Dental Hygiene, Division of Health Science, Baeksoek University*

Abstract

Purpose : Preeclampsia(PE) is a pregnancy-specific disease which is characterized by hypertension and proteinuria. This disease occurs in about 2-8 % of pregnancies in developing countries and remains among the major causes of maternal and neonatal mortality and morbidity throughout the world. Although the causes of PE are not fully understood, the infection has been considered as the main risk factor for this diseases.

Periodontal disease may provide a chronic burden of endotoxin and inflammatory cytokines and the disease has been considered as risk factors of systemic illnesses including cardiovascular disease, atherosclerosis, and cerebrovascular ischemia. So, studies performed over the last 15 years have suggested that periodontal disease may be associated with adverse pregnancy outcomes such as PE. However, this association has not been found in all populations. The aim of this review article was to evaluate whether periodontal status and the presence of specific periodontal pathogens may influence the incidence of PE.

Methods : Many research articles searched at the electronic databases(MEDLINE; 2000 to July 2017) including search term as periodontal disease and preeclampsia.

Result : There were 10 case-control studies and 5 cohort studies meeting our inclusion criteria. The results showed that maternal periodontitis (adjusted odds ratio: 1.5 to 9.3) was associated with preeclampsia in 15 epidemiological studies.

Conclusion : It is clear that maternal periodontitis is a risk factor associated with preeclampsia, emphasizing the importance of periodontal care in prenatal programs.

Key Words : periodontal pathogen, periodonatitis, preeclampsia, pregnant women

[‡]교신저자 : 하정은, hajungeun@bu.ac.kr

논문접수일 : 2017년 8월 14일 | 수정일 : 2017년 9월 6일 | 게재승인일 : 2017년 10월 11일

※ 이 논문은 2017년도 백석대학교 대학연구비에 의하여 수행된 것임.

I. 서론

치주질환은 치주조직에 발생하는 염증질환을 일컫는 것으로 여러 원인이 복합적으로 작용하지만, 제일 주요한 요인은 치주병원균의 감염이다(Pihlstrom 등, 2005). 일반적으로 치주질환의 초기단계는 치은에만 국한되는데, 치아와 치주조직 사이의 치은열구 부분에 치면세균막이 쌓이면서 만성적인 치주병원균의 감염으로 시작된다(Pihlstrom 등, 2005). 치면세균막으로 인하여 치주병원균의 감염이 발생하고, 치은열구 부위의 조직에서 면역반응이 진행된다면, 자가 치유의 형태로 치은염이 나타나거나, 계속되는 치면세균막 관리의 부재로 이어지는 경우 치은염 단계보다 더욱 악화되어 만성단계인 치주염, 치아를 지지하고 있는 치조골이 파괴되어 나타나는 치주질환이 발생한다. 이러한 증상이 지속되면, 치주조직의 비가역적인 손상으로 치아를 상실하게 된다.

여성의 건강관점에서 가장 변화가 급격하게 일어나는 시기는 임신기이다. 이때에는 임신으로 인하여 호르몬 변화가 함께 동반된다. 더불어 임신기에는 치주조직에서도 많은 변화가 나타난다(Seraphim 등, 2016). 임신기의 치주조직 병적 변화에 대한 연구는 1970년대부터 활발하게 진행되기 시작하였다. Cohen 등(1971)과 Kornman과 Loesche(1980)는 임부의 겨우 임신하지 않은 가임여성보다 치은염이 더 유의하게 많이 발생하였다고 보고하였으나, 그 이후 여러 역학연구에서 임신하는 경우 치은조직에 유의한 병적 변화는 발생하지만, 치조골이 흡수되는 비가역적인 임상변화는 밝혀지지 않았다고 보고하였다(Gursoy 등, 2008; Buduneli 등, 2010; Xie 등, 2013). 하지만 임신 자체만으로 치주조직의 감염증이 발생하지는 않으나, 임신 전에 구강건강관리 행태가 부적절하여 치주조직에 감염이 시작되었다면, 임신으로 인하여 그 진행이 더욱 악화될 수 있다고 하여, 임신기 치주건강관리의 중요성은 계속 강조되고 있다.

그런데 임신기의 치주건강관리는 또 다른 이유에서 그 중요성이 강조된다. 왜냐하면, 임신기의 치주질환 발생 및 악화는 건강한 임신과 출산과도 연관되어 있기 때문이다. 기존 연구에서 치주질환은 심뇌혈관계 질환, 대

사증후군, 당뇨 등 전신질환과 밀접한 연관성이 있는 것으로 보고된 것과 같이(Seymour 등, 2007; Hung 등, 2003; Mealey와 Oates, 2006; Khader 등, 2008), 건강한 임신과 출산에도 치주건강의 기여도는 이미 많은 연구에서 밝혀진 바 있다. 그 중 대표적인 것이 고위험 임신인 자간전증이다. 자간전증은 임신 20주 이후에 고혈압과 함께 단백뇨가 나타나는 임신 특이성 질환으로 발병률이 약 2-8 % 정도로 보고되고 있으며, 자간전증이 발생되면 건강하게 임신을 유지할 수 없어, 최악의 경우 인공적으로 조산을 할 수 밖에 없어, 모체와 신생아의 질병 및 사망의 주요 원인 중에 하나로 꼽힌다(Villar 등, 2004). 자간전증 발생의 위험요인으로는 현재까지 자간전증 발생 과거력, 음주, 약물오남용, 영양 불균형 및 호르몬 문제 등으로 보고된 바 있으나, 감염이 가장 주요한 원인으로 여겨지고 있어, 구강 내의 만성염증질환인 치주질환이 자간전증 발생에 영향을 미칠 수 있다는 가설이 제기되었다(Boggess 등, 2003). 그 이후 치주질환과 자간전증 발생에 대한 연관성을 확인하기 위한 분자생물학 연구 및 역학 연구가 진행되었으나, 명확한 관련성에 대한 체계적 고찰이 보고되지 못하고 있는 실정이다.

따라서 본 연구는 임신기에 진행되어 악화될 수 있는 치주질환이 고위험 임신인 자간전증에 미치는 영향에 대한 연구 결과의 최근 동향을 알아보려고 한다.

II. 연구방법

2000년부터 발행된 자간전증과 치주질환간의 연관성을 확인한 역학연구를 대상으로 하였다. 검색엔진으로는 MEDLINE을 이용하였으며, 검색어는 “Preeclampsia”와 “Periodontal disease” 또는 “Periodontitis”이었다. 연구결과의 근거수준을 높이기 위하여, 확인된 역학연구 중 연구설계가 환자-대조군 연구이거나 전향적 (또는 후향적) 코호트 연구만을 조사하였다. 또한 자간전증과 치주질환에 대한 정의가 명확하게 나타난 문헌만을 연구대상으로 조사한 결과, 총 10편의 환자-대조군 연구와 5편의 코호트 연구 결과가 선정되었다.

총 10편의 역학연구결과에 대하여 연구수행국가, 표본

수, 치주질환의 정의, 결과, 결론에 대하여 요약하여 정리하였다.

III. 연구결과

1. 자간전증의 발생 원인

자간전증(preeclampsia)은 임신 20주 이후에 고혈압과 함께 단백뇨가 나타나는 임신 특이성 질환으로 발병률이 약 2-8 % 정도로 보고되고 있다(Villar 등, 2004). 자간전증의 증상 및 심도는 다양하게 나타나, 부종, 두통, 시력장애, 복통, 핏뇨, 경련 등이 나타날 수 있으며, 심한 경우에는 혈소판 수치 감소, 간 효소 수치 상승, 태아발육지연, 폐부종까지 나타날 수 있다(Odegard 등, 2000; Walker, 2000). 더욱이 자간전증은 모체의 사망에까지 이르게 할 수 있는 질환이므로, 여성에게 매우 주요한 임신과 관련한 공중보건문제라고 할 수 있다.

자간전증의 발병 원인에 대해서는 아직까지 정확하게 밝혀진 바는 없지만, 발병기구는 태반 형성과 밀접한 관련이 있다고 보고되고 있다(Wang 등, 2009). 정상적으로 태반이 형성될 때는 cytotrophoblast stem cell에 의하여, 영양막세포가 형성되고, 이 세포가 모체의 나선동맥으로 침투하여 small-caliber resistance vessel에서 high-caliber capacitance vessel로 변화되는데, 이러한 변화로써 태아의 적절한 성장을 위한 영양분을 공급하게 해주는 역할을 한다. 혈관이 형성되는 과정 동안에 영양막 세포는 epithelial phenotype에서 endothelial phenotype으로 변화하게 된다.

한편 영양막세포가 endothelial phenotype으로 변화가 나타나지 않아, 태반에 연결된 모체의 나선동맥이 얇은 상태로 남아있게 되어, 태반 및 태아로의 혈류 공급 장애가 발생하게 되면, 자간전증이 발생하는 것으로 알려져 있다(Lam 등, 2005). 이러한 경우, 태아 및 태반의 혈류공급 장애 뿐만 아니라, 이차적으로 혈관 내피의 기능 장애가 발생하여 모체의 여러 장기에 손상을 야기시킬 수도 있다(Wang 등, 2009). 또한 태아 역시 태반 혈류의 감소로 인하여 발육 부전, 태아의 저산소증, 자궁 내 태아사망이 발생할 수 있다.

2. 치주염이 자간전증에 영향을 미치는 병리학적 기구

Miller(1981)가 Focal infection theory를 주창하면서, 구강 내에서 발생한 감염증은 국소적으로 구강 내에서만 작용하는 것이 아니라, 여러 염증매개물질로 인하여 전신에 이행 가능하다고 주장하였다. 그 가설을 기반으로 구강역학 분야에서는 치주질환과 전신질환간의 인과적 연관성에 대한 연구가 활발히 수행되었다(Seymour 등, 2007). 더불어, 고위험 임신인 자간전증 발생도 치주질환과 연관성이 있다는 보고와 함께, 역학연구 및 분자생물학적 연구가 활발하게 진행되었으나, 이와 관련된 발생 기전은 명확하게 입증되지 않았다(Madianos 등, 2013). 하지만, 몇몇 연구에서 치주병원균에 의한 감염을 방어하기 위하여 발생하는 국소적인 염증반응산물, 치주병원균 또는 병원체의 내독소가 혈류로 들어가 전신적인 염증반응을 나타나게 한다고 보고하였다. 따라서 치주질환이 자간전증 발생에 작용하는 기전을 그림 1과 같이 정리할 수 있다(Madianos 등, 2013).

정상적인 임신과 출산 과정에서는 시간이 지날수록 양수 내 PGE2와 TNF- α , IL-1 β 와 같은 염증매개물질의 농도가 증가하게 되는데, 일정 기준치에 도달하면, 양막이 파열되고, 자궁경부가 열리면서 분만 과정이 시작되는데, 외부로부터 감염이나 염증 반응이 일어나게 되면, 정상적인 분만시기보다 이른 시기에 분만 과정이 시작

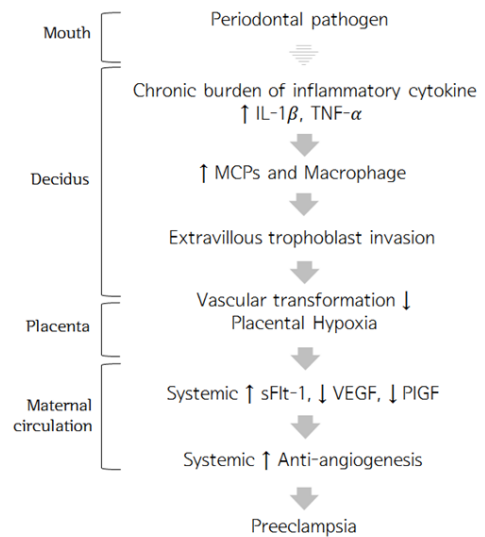


그림 1. 치주병원균이 자간전증 발생에 영향을 미치는 기전

되어, 조산 및 저체중아 출산이 나타날 수 있다(Haram 등, 2003).

치주병원균은 숙주의 면역반응과 만성염증반응을 초래할 수 있는데, 이러한 특성으로 인해 전신질환의 위험요인으로 제기되면서, 치주조직에서의 만성염증반응인 치주염과 자간전증이 관련성이 있을 수 있다는 가설이 제기되었다. Boggess 등(2003)은 급성 치주염(acute periodontitis)이 있는 임부의 경우, 치주병원균이 태아태반단위에 직접적으로 작용하여, 태반에 염증반응을 일으키고 이로 인하여 산화적 스트레스(oxidative stress)가 발생하여 태반 손상(placental damage) 또는 혈관 내피 기능장애(endothelial dysfunction)를 야기시켜, 임신성 고혈압과 단백뇨가 나타나는 자간전증이 발생할 수 있다는 가설을 제기하였고, Lockwood 등(2011)도 염증반응에 의하여 활성화된 IL-1 β 나 TNF- α 가 탈락막(Decidua) 내에서 증가하고, 이로 인하여 MCPs (monocyte chemoattractant protein)와 대식세포(macrophage)가 증가함으로써, 태반혈관 형성 부전 및 저산소증이 일어나, 자간전증이 발생할 것이라는 가설을 제기한 바 있다.

3. 임신기 치주질환이 자간전증에 미치는 영향

치주질환은 병원체의 감염에 의하여 숙주의 면역반응과 만성염증반응을 초래할 수 있는데, 이러한 특성으로 인하여 전신질환의 위험요인으로 제기되면서, 최근에는 치주조직에서의 만성염증반응인 치주질환과 자간전증이 관련성이 있을 수 있다는 가설이 제기되었다. 가설이 제기된 이후로, 자간전증과 치주질환간의 연관성을 확인하고자 수 개의 환자 대조군 연구가 수행되었다.

연구결과는 표 1과 같이, 터키(Canakci 등, 2004), 콜롬비아(Contreras 등, 2006), 브라질(Cota 등, 2006; Siqueira 등, 2008; Moura 등, 2012), 네델란드(Kunnen 등, 2007), 한국(Ha 등, 2011), 인도, 미국에서 수행된 대부분의 연구에서 치주질환과 자간전증은 혼동변수(confounder)를 고려하였을 때, 독립적으로 유의한 연관성이 있는 것으로 나타나, 치주질환에 이환된 임부에서 자간전증 발생 위험이 최소 1.5배에서 최고 9.3배까지 높다고 보고되었다.

1. :

Author (year)	Nation	Sample size (cases/controls)	Definition of Periodontitis	Outcomes	Conclusions
Canakci et al (2004)	Turkey	41 / 41	≥ 4 teeth with ≥ 1 site with PD ≥ 4 mm and CAL ≥ 3 mm at the same site	aOR: 3.47 (1.07-11.95)	Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for the development of PE
Contreras et al (2006)	Colombia	130 / 243	≥ 2 sites with PD ≥ 4 mm, CAL ≥ 4 mm and BOP	aOR: 3.0 (1.91-4.87)	Chronic periodontal disease was significantly associated with PE in pregnant women
Khader et al (2006)	Jordan	115 / 230	Percentage of sites with CAL ≥ 3 mm, PD ≥ 4 mm, 3 mm	NSD	Do not support the hypothesis of an association between periodontal parameters and PE
Cota et al (2006)	Brazil	109 / 479	≥ 4 teeth with ≥ 1 site with PD ≥ 4 mm and CAL ≥ 3 mm at the same site	aOR: 1.88 (1.1-3.0)	Maternal periodontitis was determined to be associated with an increased risk of PE
Kunnen et al (2007)	Netherlands	17 / 35	≥ 15 sites with PD ≥ 4 mm and BOP	aOR: 7.9 (1.9-32.8)	A recent history of early-onset PE have a worse periodontal condition
Siqueira et al (2008)	Brazil	125 / 375	≥ 4 teeth with PD ≥ 4 mm and CAL ≥ 3 mm at the same site	aOR: 1.52 (1.01-2.29)	Maternal periodontitis is a risk factor associated with PE

Author (year)	Nation	Sample size (cases/controls)	Definition of Periodontitis	Outcomes	Conclusions
Ha et al (2011)	Korea	16 / 48	Localized : 2 - 3 teeth with CAL \geq 3.5 mm Generalized : \geq 4 teeth with CAL \geq 3.5 mm	L - aOR: 4.79 (1.02-29.72) G - aOR: 6.60 (1.25-41.61)	PE could be associated with the maternal periodontal condition
Taghzouti et al (2012)	Canada	92 / 245	\geq 4 sites with PD \geq 5 mm and CAL \geq 3 mm at the same site	NSD	Do not support the hypothesis of an association between periodontal disease and PE
Moura et al (2012)	Brazil	284 / 290	\geq 4 teeth with \geq 1 site with PD \geq 4 mm and CAL \geq 3 mm at the same site	aOR: 8.60 (3.92 - 18.88)	Periodontitis was a risk factor for PE
Desai K et al (2015)	India	120 / 1120	PD \geq 4 mm and CAL \geq 3 mm at the same site in at least four teeth	aOR: 9.33 (2.84-30.60)	Maternal periodontitis is a risk factor associated with preeclampsia

PE, Preeclampsia; BOP, Bleeding of Probing; PD, Pocket Depth; CAL, Clinical Attachment Loss; NSD, Non-Significant Difference.

표 2. 치주질환과 자간전증 발생간의 연관성 : 코호트 연구

Author (year)	Nation	Sample size	Definition of Periodontitis	Outcomes	Conclusions
Bogges et al (2003)	USA	1,115	\geq 15 sites with PD \geq 4 mm (progression: \geq 2 mm or more)	aOR: 2.4 (1.1-5.3) (aOR: 2.1 (1.0-4.4))	Active maternal periodontal disease during pregnancy is associated with an increased risk for the development of PE
Shetty et al (2010)	India	130	CAL \geq 3 mm	aOR: 5.78 (2.41-13.89)	Periodontitis may be associated with an increased risk of PE
Kumar et al (2013)	India	340	\geq 1 site with PD \geq 4 mm	aOR: 7.48 (2.72-22.42)	Maternal periodontitis is associated with an increased risk of PE
Ha et al (2014)	Korea	283	\geq 2 teeth with CAL \geq 4 mm	aOR: 5.56 (1.47-20.71)	There was a significant relationship between periodontitis and the occurrence of PE.
Lee et al (2016)	Korea	328	\geq 2 teeth with CAL \geq 4 mm (Obesity women with periodontitis)	aOR: 5.56 (1.22-25.39) (aOR: 15.94 (3.31-76.71))	Pregnant women with both pre-pregnancy obesity and periodontitis are significantly more likely to have PE than pregnant women with only periodontitis.

PE, Preeclampsia; BOP, Bleeding of Probing; PD, Pocket Depth; CAL, Clinical Attachment Loss.

질병 발생의 결정요인과 질병발생 간의 인과적 연관성에 대하여, 환자-대조군 연구에서 야기되는 편의를 배제하고 가장 높은 수준의 근거를 제공할 수 있는 역학연구 설계인 전향적 코호트 연구는 많은 비용과 시간이 소요되는 어려움으로 인하여 일부 국가에서만 연구결과가 보고되었다(표 2).

Boggess 등(2003)이 1,115명의 건강한 임부를 대상으로 수행한 전향적 코호트 연구에서는 임신기에 급성 치주염이 발생한 임부에서 자간전증이 발생할 위험이 2배 높게 나타났다고 보고하였고, Kumar 등(2013)은 340명의 인도 임부를 대상으로 한 코호트 연구에서 치주염이 있는 경우, 자간전증이 발생할 위험이 7.5배 높게 나타나는 것으로 보고하였다.

그 후 우리나라에서는 2014년(Ha 등)과 2016년(Lee 등)에 전향적 코호트 연구결과가 발표되었는데, 치주질환이 있는 임부에서 자간전증의 발생 위험이 5.6배 높은 것으로 보고되었고, 특히 임신 전에 과체중이거나 비만이었던 임부는 치주염이 있을 때 자간전증의 발생 위험이 약 16배까지 높아지는 것으로 보고되었다. Conde-Agudelo 등(2008)은 치주염이 자간전증에 미치는 영향을 확인하기 위하여 메타분석을 진행하였는데, 그 결과, 임신기에 치주염이 있는 임부는 치주염이 없는 임부에 비해 자간전증이 발생할 위험이 76 % 높게 나타났다고 보고하였다.

지금까지 보고된 역학연구에서 결과가 다르게 나타나는 것은 표본 수, 혼돈변수 및 치주질환의 정의가 모두 다르기 때문인데, Siqueira 등(2008)은 환자-대조군 연구에서 임상적 치주조직 부착상실정도가 4.0 mm 이상인 부위가 많을수록, 치주탐침 후 출혈조직의 비율이 높을수록, 자간전증에 이환될 가능성이 높아진다고 보고하였고, Contreras 등(2006)은 자간전증과 치주염간의 연관성이 경도 치주염(incipient periodontitis)보다 중등도 치주염(moderate or severe periodontitis)에서 더욱 높게 나타난다고 보고하였다. 이와 같이 치주염을 어떻게 정의하느냐에 따라 위험비가 다르게 나타나지만, 일부 연구를 제외하면 조사된 연구결과에서는 치주질환과 자간전증 발생간에는 유의한 연관성이 있는 것으로 조사되었다.

IV. 고찰 및 결론

본 연구는 임신기에 진행되어 악화될 수 있는 치주질환이 고위험 임신인 자간전증에 미치는 영향에 대한 연구 결과의 최근 동향을 알아보고자 수행하였다. 그 결과, 연구대상 인종, 표본 수, 연구설계 방법, 치주질환의 정의가 상의하지만, 조사된 연구결과에서는 대체적으로 치주질환과 자간전증간의 유의한 연관성이 있는 것으로 판단되었다.

임신기에는 가임기 여성 시기보다 치은출혈 등 치은조직의 염증 발현의 빈도가 높아진다. 또한 치주질환이 발생하면 치주조직 부착상실이 나타나는데, 이것은 임신하지 않은 경우보다 임신하였을 때 더욱 빠르게 진행될 수 있으므로, 임신기에는 치은염 뿐만 아니라 치주염 발생 위험도 함께 증가할 수 있을 것이다.

전 세계적으로 일반화시키기에는 다양한 요인이 존재하고, 본 연구는 다양한 인종의 연구결과를 반영하지 못하는 한계점이 있으나, 자간전증과 치주질환간의 연관성을 확인하고자 하는 역학연구의 체계적 고찰 결과, 자간전증은 치주질환과의 환자-대조군 연구인 단면적 연구설계 뿐만 아니라 전향적 코호트 연구 설계에서도 연관성이 입증되는 것으로 조사되었다. 따라서 임신기에는 모체의 구강건강 뿐만 아니라 건강한 임신 및 출산을 위하여, 치주건강관리가 필수적이며, 이를 위한 여성 치주건강 프로그램의 개발 및 보급이 필요할 것으로 사료되었다.

참고문헌

Boggess KA, Lief S, Murtha AP, et al(2003). Maternal periodontal disease is associated with an increased risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 101(2), 227-231.

Buduneli N, Becerik S, Buduneli E, et al(2010). Gingival status, crevicular fluid tissue-type plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor-2 levels in pregnancy versus post-partum. *Aust Dent J*, 55(3), 292-297.

Canakci V, Canakci CF, Canakci H, et al(2004).

- Periodontal disease as a risk factor for pre-eclampsia: a case control study. *Aust N Z J Obstet Gynecol*, 44(6), 568-573.
- Cohen DW, Shapiro J, Friedman L, et al(1971). A longitudinal investigation of the periodontal changes during pregnancy and fifteen months post-partum. II. *J Periodontol*, 42(10), 653-657.
- Conde-Agudelo A, Villar J, Lindheimer M(2008). Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*, 198(1), 7-22.
- Contreras A, Herrera JA, Soto JE, et al(2006). Periodontitis is associated with preeclampsia in pregnant women. *J Periodontol*, 77(2), 182-188.
- Cota LO, Guimaraes AN, Costa JE, et al(2006). Association between maternal periodontitis and an increased risk of preeclampsia. *J Periodontol*, 77(12), 2063-2069.
- Desai K, Desai P, Duseja S, et al(2015). Significance of maternal periodontal health in preeclampsia. *J Int Soc Prev Community Dent*, 5(2), 103-107.
- Gursoy M, Pajukanta R, Sorsa T, et al(2008). Clinical changes in periodontium during pregnancy and post-partum. *J Clin Periodontol*, 35(7), 576-583.
- Ha JE, Oh KJ, Yang HJ, et al(2011). Oral health behaviors, periodontal disease, and pathogens in preeclampsia: a case-control study in Korea. *J Periodontol*, 82(12), 1685-1692.
- Ha JE, Jun JK, Ko HJ, et al(2014). Association between periodontitis and preeclampsia in never-smokers: a prospective study. *J Clin Periodontol*, 41(9), 869-874.
- Haram K, Mortensen JH, Wollen AL(2003). Preterm delivery: an overview. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 82(8), 687-704.
- Hung HC, Willet W, Merchant A, et al(2003) Oral health and peripheral arterial disease. *Circulation*, 107(8), 1152-1157.
- Khader Y, Khassawneh B, Obeidat B, et al(2008). Periodontal status of patients with metabolic syndrome compared to those without metabolic syndrome. *J Periodontol*, 79(11), 2048-2053.
- Khader Y, Jibreal M, Al-Omiri M, et al(2006). Lack of association between periodontal parameters and preeclampsia. *J Periodontol*, 77(10), 1681-1687.
- Kunnen A, Blaauw J, van Doormaal JJ, et al(2007). Women with a recent history of early-onset pre-eclampsia have a worse periodontal condition. *J Clin Periodontol*, 34(3), 202-207.
- Kornman KS, Loesche WJ(1980). The subgingival microbial flora during pregnancy. *J Periodontal Res*, 15(2), 111-122.
- Kumar A, Basra M, Begum N, et al(2013). Association of maternal periodontal health with adverse pregnancy outcome. *J Obstet Gynecol Res*, 39(1), 40-45.
- Lam C, Lim KH, Karumanchi SA(2005). Circulating angiogenic factors in the pathogenesis and prediction of preeclampsia. *Hypertension*, 46(5), 1077-1085.
- Lee HJ, Ha JE, Bae KH(2016). Synergistic effect of maternal obesity and periodontitis on preterm birth in women with pre-eclampsia: a prospective study. *J Clin Periodontol*, 43(8), 646-51.
- Lockwood CJ, Huang SJ, Krikun G, et al(2011). Decidual hemostasis, inflammation, and angiogenesis in pre-eclampsia. *Semin Thromb Hemost*, 37(2), 158-164.
- Madianos PN, Bobetsis YA, Offenbacher S(2013). Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms. *J Clin Periodontol*, 40(Suppl 4), 170S-180S.
- Mealey BL, Oates TW(2006). Diabetes mellitus and periodontal diseases. *J Periodontol*, 77(8), 1289-1303.
- Miller WD(1891). The human mouth as a focus of infection. *Dental Cosmos*, 138(3546), 340-342.
- Moura da Silva G, Coutinho SB, Piscocoya MD, et al(2012). Periodontitis as a risk factor for preeclampsia. *J Periodontol*, 83(11), 1388-1396.
- Odegard RA, Nilsen ST, Austgulen R(2000). Preeclampsia and fetal growth. *Obstet Gynecol*, 96(6), 950-955.
- Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW(2005). Periodontal diseases. *Lancet*, 366(9499), 1809-1820.
- Seraphim AP, Chiba FY, Pereira RF, et al(2016).

- Relationship among periodontal disease, insulin resistance, salivary cortisol, and stress levels during pregnancy. *Braz Dent J*, 27(2), 123-127.
- Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, et al(2007). Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect*, 13(1), 3-10.
- Shetty M, Shetty PK, Ramesh A, et al(2010). Periodontal disease in pregnancy is a risk factor for preeclampsia. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 89(5), 718-721.
- Siqueira FM, Cota LO, Costa JE, et al(2008). Maternal periodontitis as a potential risk variable for preeclampsia: a case-control study. *J Periodontol*, 79(2), 207-215.
- Taghzouti N, Xiong X, Gornitsky M, et al(2012). Periodontal disease is not associated with preeclampsia in Canadian pregnant women. *J Periodontol*, 83(7), 871-877.
- Villar J, Say L, Shennan A, et al(2004). Methodological and technical issues related to the diagnosis, screening, prevention, and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. *Int J Gynecol Obstet*, 85(suppl 1), 28S-41S.
- Walker JJ(2000). Pre-eclampsia. *Lancet*, 356(9237), 1260-1265.
- Wang A, Rana S, Karumanchi SA(2009). Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology*, 24(1), 147-158.
- Xie Y, Xiong X, Elkind-Hirsch KE, et al(2013). Change of periodontal disease status during and after pregnancy. *J Periodontol*, 84(6), 725-731.