

Ciążowe zapalenie dziąseł ze szczególnym uwzględnieniem guzów ciążowych

Pregnancy gingivitis and tumor gravidarum

Maria Bilińska, Jerzy Sokalski

Katedra i Klinika Chirurgii Stomatologicznej UMP Poznań, Polska

Streszczenie

Podczas trwania ciąży tkanki przyzębia stają się bardziej wrażliwe na działanie czynników pochodzenia zewnętrznego i wewnętrznego. Ze względu na zmiany w gospodarce hormonalnej oraz tendencję do rozszerzania naczyń krwionośnych podczas ciąży, nawet niewielka ilość zalegającego biofilmu może doprowadzić do powstania wyraźnego stanu zapalnego i podrażnienia dziąseł. U 5% kobiet ciężarnych podczas pierwszego lub drugiego trymestru rozwija się nadziąślak, tzw. 'guz ciążowy', który może zmaleć lub całkowicie zniknąć po porodzie i unormowaniu się gospodarki hormonalnej.

Praca wyjaśnia etiologię i przedstawia potencjalne czynniki ryzyka występowania zapalenia dziąseł u kobiet ciężarnych w świetle badań naukowych.

Słowa kluczowe: **ciążowe zapalenie dziąseł / guzy ciążowe /**

Abstract

During pregnancy periodontal tissues may become more susceptible to internal and external factors promoting inflammation. Changes in hormone levels, alterations in the periodontal tissue structure and a predisposition to dilating blood vessels during pregnancy may lead to a painful inflammation as a response to a slightest amount of biofilm. Tumor gravidarum emerges in 5% of pregnant women during the first or second trimester – it may recede and fade completely right after the labour when hormone levels normalize. This paper explains the aetiology and potential risk factors of pregnancy gingivitis.

Key words: **tumor gravidarum / gingivitis gravidarum / pregnancy periodontitis /
/ pregnancy gingivitis /**

Adres do korespondencji:

Maria Bilińska
Katedra i Klinika Chirurgii Stomatologicznej UMP Poznań
ul. Bukowska 70, 60-812, Poznań, Polska
e-mail: bilinska@workmail.com

Otrzymano: 22.03.2016
Zaakceptowano do druku: 25.03.2016

Maria Bilińska, Jerzy Sokalski. Ciążowe zapalenie dziąseł ze szczególnym uwzględnieniem guzów ciążyowych.

Wprowadzenie

Podczas ciąży w organizmie kobiety następuje wiele istotnych zmian fizjologicznych związanych z metabolizmem hormonów sterydowych oraz zjawiskiem immunomodulacji. Szereg przeobrażeń zaobserwować można również w obrębie jamy ustnej: błona śluzowa jamy ustnej pod wpływem hormonów płciowych (estrogenów i progesteronu) ulega podobnym zmianom jak w przypadku błony śluzowej pochwy, choć w nieco mniejszym stopniu [2]. Tkanki przyzębia stają się wówczas bardziej wrażliwe na działanie czynników pochodzenia wewnętrznego i zewnętrznego a ze względu na wyraźne zmiany w gospodarce hormonalnej oraz tendencję do rozszerzania naczyń krwionośnych podczas ciąży, nawet niewielka ilość zalegającego biofilmu może doprowadzić do podrażnienia dziąseł i powstania przewlekłego stanu zapalnego [1]. Podczas ciąży istotna jest zatem skrupulatna kontrola płytki nazębnej i częste wizyty kontrolne u stomatologa. Ciążowe zapalenie dziąseł jest jedną z najczęstszych chorób jamy ustnej u ciężarnych, obserwowaną aż u 60-75% pacjentek. [3] U 5% kobiet ciężarnych podczas drugiego trymestru rozwija się nadziąsłak, tzw. 'guz ciążyowy', który może zmaleć lub całkowicie zniknąć po unormowaniu się gospodarki hormonalnej po porodzie [4].

Miejscowe zmiany zapalne powstające w jamie ustnej indukują produkcję czynników prozapalnych i mogą być przyczyną poważnych powikłań, w tym przedwczesnego zakończenia ciąży. Stąd też wspólne zainteresowanie położników i stomatologów odpowiednią diagnostyką i wczesnym leczeniem stanów zapalnych dziąseł i przyzębia. Zalecenia Ministra Zdrowia z 2012 roku nakładają na lekarza ginekologa obowiązek skierowania ciężarnej na kontrolę stanu zdrowia jamy ustnej celem wykluczenia stanu zapalnego przyzębia jako potencjalnej przyczyny wzrostu ryzyka porodu przedwczesnego i niskiej masy urodzeniowej.[5]

Zapalenia dziąseł u kobiet ciężarnych

Stan zapalny dziąseł pojawia się zazwyczaj jako odpowiedź organizmu na obecność płytki bakteryjnej - pośrednio zależy od istnienia miejscowych czynników zapewniających retencję biofilmu: nieprawidłowej higieny jamy ustnej i odkładania kamienia nazębnego, obecności nawisających wypełnień, czy nieprawidłowych uzupełnień protetycznych. Amerykańska Akademia Periodontologiczna w swojej klasyfikacji chorób przyzębia zakwalifikowała zapalenia dziąseł u kobiet ciężarnych do kategorii chorób dziąseł związanych z płytką bakteryjną, modyfikowanych przez czynniki ogólne. Oznacza to, iż obecność wyżej wymienionych czynników miejscowych jest zwykle dobrze tolerowana przez organizm, jednak w przypadku wystąpienia dodatkowych czynników ogólnych, takich jak zaburzenia hormonalne, metaboliczne, immunologiczne, ciąża, czy choroby krwi, stan przyzębia może z czasem ulec dramatycznemu pogorszeniu.[6] Brak równowagi pomiędzy działaniem płytki bakteryjnej a reakcjami obronnymi organizmu u kobiet ciężarnych może doprowadzić do wystąpienia ciążyowego zapalenia dziąseł, objawiającego się zaczerwienieniem, rozrostem i obrzękiem pojedynczych brodawek dziąsłowych lub dłuższych odcinków przyzębia brzęznego z towarzyszącym krwawieniem przy szczotkowaniu lub podczas badania przy pomocy sondy periodontologicznej. Profesor Kazimierz Stawiński podzielił zapalenie dziąseł u ciężarnych na:

Gingivitis gravidarum simplex, charakteryzujące się krwawieniem podczas drażnienia dziąseł np. szczoteczką do zębów.

Jest związane z progesteronem i zmianami naczyniowymi pojawiającymi się podczas ciąży

Gingivitis gravidarum diffusa haemorrhagica – rumieniowe zapalenie dziąseł – charakteryzujące się obecnością zapalnego rąbka na wolnym brzegu dziąsła.

Gingivitis hypertrophica localisata – miejscowy przerost brodawkowy dziąseł – pojawienie się przerostu brodawek dziąsłowych w okolicy przedniego odcinka łuku zębowego.

Gingivitis hypertrophica generalisata – rozlany przerost brodawkowy dziąseł – przerost brodawek dziąsłowych, obejmujący również odcinki boczne. Czasem, przy dużym zaawansowaniu, przesłania korony zębów.

Epulis gravidarum (guz ciążyowy) – opisany szerzej w dalszej części artykułu [7]

Zapalenie dziąseł obserwowane w przebiegu ciąży z reguły pojawia się w drugim miesiącu od zapłodnienia, staje się coraz intensywniejsze z czasem trwania ciąży i zanika po porodzie – analogicznie do przebiegu zmian w gospodarce hormonalnej. Zapalenie indukuje początkowo wzrastający poziom ludzkiej gonadotropiny kosmówkowej (hCG) a następnie wysokie stężenia estrogenów i progesteronu podtrzymują zainicjowany stan zapalny. Najintensywniejsze objawy zapalenia odnotowuje się w pierwszym i trzecim trymestrze ciąży. Po unormowaniu poziomu hormonów objawy ulegają złagodzeniu lub całkowicie przemijają [8].

Guz ciążyowy, inaczej ziarniak ciężarnych lub choroba Crocker Hartzella, jest drastycznym przykładem przewlekłego zapalenia dziąseł, występującym u ok. 5% kobiet ciężarnych. Pojawia się w pierwszym i drugim trymestrze głównie w szczęcie na skutek zwiększonej odpowiedzi zapalnej na czynniki drażniące – płytkę bakteryjną w formie białego nalotu lub kamienia nazębnego, odkładające się na skutek nieprawidłowej higieny jamy ustnej i/lub obecności czynników retencyjnych takich jak wadliwe wypełnienia, lub uzupełnienia protetyczne. Klinicznie guz jest uszypułowany lub nieuszypułowany, bezbolesny, umiejscowiony na brzegu dziąsła lub brodawce międzyzębowej, choć zdarza się również na języku [9]. Cechuje go szybki wzrost i łagodny przebieg – nie ulega zezłośliwieniu a kość wyrostka zębodołowego w jego okolicy nie ulega resorpcji [10, 11]. Usuwany podczas ciąży ma tendencję do wznowy, częściej również występuje w kolejnych ciążach [12].

Histologicznie guzy ciążyowe charakteryzują luźne skupiska tkanki ziarninowej o bogatym utkaniu naczyń włosowatych i wyraźnej proliferacji komórek śródbłonka z obecnością licznych komórek nacieku zapalnego. Guz otacza cienka warstwa nabłonka, która często ulega owrzodzeniu na skutek ciągłego drażnienia mechanicznego [13]. Ten ropotwórczy naczyniak łatwo krwawi w kontakcie z nawet delikatnym czynnikiem drażniącym jakim jest twardy pokarm, czy szczoteczka do zębów. Za zwiększone występowanie choroby Crocker Hartzella podczas ciąży odpowiedzialne są wysokie stężenia czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF) i czynnika wzrostu fibroblastów (FGF) [14]. W przypadku, gdy guz jest stosunkowo mały, bezbolesny i nie powoduje krwawienia, zalecana jest jedynie jego obserwacja, usunięcie czynników zapalnych i drażniących oraz utrzymanie nienagannej higieny jamy ustnej, gdyż po porodzie zmiany mogą ulec całkowitemu wygojeniu lub przejść w zmianę o charakterze włóknistym [13]. Usunięcie guza podczas trwania ciąży zaleca się wyłącznie, gdy krwawienie lub

Maria Bilińska, Jerzy Sokalski. Ciężowe zapalenie dziąseł ze szczególnym uwzględnieniem guzów ciążyowych.

ból uniemożliwiają prawidłowe szczotkowanie zębów lub spożywanie pokarmów. Zabieg należy przeprowadzać w drugim trymestrze ciąży, najlepiej metodą elektrokoagulacji lub przy pomocy lasera CO₂, zmniejszając tym samym ryzyko krwawienia. Jeśli po porodzie zmiana nie ulegnie całkowitemu wygojeniu, zaleca się zabieg całkowitego usunięcia guza [13, 15, 16].

Zmiany bakteriologiczne

Gram ujemne, beztlenowe bakterie wywołujące zapalenie dziąseł: *Prevotella intermedia* i *Prevotella melaninogenica* wykorzystują estradiol lub progesteron jako substytut naftochinonu oraz witaminy K – niezbędnego czynnika wzrostu i proliferacji tych bakterii [17, 18, 19]. Również kolonie bakterii *Porphyromonas gingivalis*, *Tannerella forsythia* i *Campylobacter rectus* przy wysokich stężeniach estradiolu ulegają wyraźnemu wzrostowi [20, 21]. Estradiol metabolizowany jest także przez bakterie *Streptococcus sanguis* i *Streptococcus mutans* [22]. Wzrost poziomu estrogenów w ślinie intensyfikuje proliferację i złączanie komórek nabłonka, zapewniając tym samym lepsze warunki odżywcze dla bakterii w obszarach naddziąsłowych i poddziąsłowych. Ślina produkowana podczas trwania ciąży charakteryzuje się zwiększoną zawartością mucyny, odpowiedzialnej za aglutynację bakterii m.in. *Streptococcus sanguis* i *mutans*, przyczyniając się do intensywniejszego formowania płytki nazębnej [23].

Zmiany immunologiczne

Istotnym czynnikiem zwiększającym prawdopodobieństwo rozwinięcia się zapalenia dziąseł u ciężarnych są zmiany związane z adaptacją układu immunologicznego kobiety do rozwoju obcego antygenowo płodu. Wzrost stężenia progesteronu i prostaglandyn wyraźnie zmienia działanie systemu immunologicznego ciężarnych. W pewnym sensie następuje immunosupresja, która minimalizuje ryzyko odrzucenia ‘obcych’ tkanek płodu przez organizm matki [24].

Jednym z ważniejszych czynników regulujących mechanizmy obronne organizmu jest interleukina-6 (IL-6), stymulująca różnicowanie limfocytów B do komórek plazmatycznych, aktywująca limfocyty T i stymulująca syntezę białek ostrej fazy. Jej stężenie wyraźnie spada na skutek podwyższonego stężenia progesteronu podczas trwania ciąży, przyczyniając się tym samym do osłabienia odporności tkanek przyzębia na działanie bakterii i prowadząc do wystąpienia miejscowego stanu zapalnego [25]. Wcześniej istniejące zapalenie przyzębia prowadzi do nienaturalnego dla okresu ciąży utrzymania wysokiego poziomu IL-6, co może doprowadzić do tragicznych konsekwencji, w tym nawet do porodu przedwczesnego [26, 27]. Utrzymanie niskiego poziomu CD4 w osoczu ma również kluczowe znaczenie dla modulacji odpowiedzi immunologicznej u ciężarnych kobiet ze zdrowym przyzęciem – pozwala na tolerancję obcego antygenowo płodu. Wzrost poziomu T CD4 (a także CD8, CD20 i CD68) u kobiet ciężarnych na skutek istniejącego wcześniej zapalenia przyzębia stanowi zatem bezpośrednie zagrożenie dla prawidłowego przebiegu ciąży [28].

Hormony płciowe mogą działać wybiórczo na konkretne komórki organizmu dzięki obecności swoistych receptorów na powierzchni komórek. Pod wpływem estrogenów i progesteronu aktywowane przybłonowe receptory powodują uruchomienie wewnątrzkomórkowych systemów przekazywania sygnału za pomocą przekaźników drugiego rzędu (np. jonów wapnia,

IP₃, cAMP) i aktywacji kinaz. Receptory te znajdują się również w komórkach przyzębia: komórkach nabłonka, fibroblastach, śródbłonku naczyń krwionośnych i granulocytach obojętnochłonnych [29]. Komórki w obrębie jamy ustnej wykazują wysoką ekspresję receptorów estrogenów (ER) – szczególnie typu ERβ – biorą one udział w wielu ważnych procesach fizjologicznych, w tym różnicowaniu komórek, komunikacji komórek zrebłu z nabłonkiem i organizacji macierzy zewnątrzkomórkowej [30,31]. Działanie estrogenów na tkanki jamy ustnej obejmuje zmniejszenie produkcji kolagenu i ograniczenie keratynizacji nabłonka dziąsłowego, zwiększenie proliferacji fibroblastów i zmniejszenie ilości produkowanych protein kolagenowych i niekolagenowych – prowadzi to do spadku spójności tkanek, zmniejszenia zdolności reparacyjnych dziąseł i osłabienia bariery nabłonkowej [32]. W przypadku tkanki kostnej, estrogeny stymulują dojrzewanie i aktywność osteoblastów, jednocześnie hamując aktywność osteoklastów. Odpowiadają one zatem za utrzymanie prawidłowego poziomu wapnia w kościach i osoczu. W czasie ciąży ze względu na wysoki poziom estradiolu – szczególnie w trzecim trymestrze – dochodzi do zwiększonej redystrybucji wapnia z układu kostnego kobiety do organizmu płodu. Obniżony w ten sposób poziom wapnia w organizmie ciężarnej może powodować nasilenie choroby przyzębia [32].

Progesteron jest hormonem bezpośrednio odpowiedzialnym za utrzymanie ciąży. Jego stężenie zmienia się w trakcie jej trwania i osiąga najwyższy poziom pod koniec trzeciego trymestru, utrzymując się na stabilnym poziomie aż do porodu. Receptory progesteronu znajdują się głównie w endometrium i gruczołach piersiowych, lecz ich obecność zaobserwowano również w fibroblastach i śródbłonku naczyń w obrębie dziąseł [33]. Wysokie stężenie tego hormonu hamuje fagocytozę i chemotaksję zmniejsza proliferację fibroblastów, działa prozapalnie poprzez zwiększenie syntezy prostaglandyn oraz wywołuje zmiany w mikrokrazeniu tkanek dziąsła i przepuszczalności naczyń: stają się one bardziej podatne na zapalenia wywołane obecnością bakterii płytki nazębnej. Zmniejszona chemotaksja i fagocytoza prowadzą do zaburzenia mikrokrazenia w tkankach: pojawiają się zmiany zastoinowe, naczynia włosowate ulegają rozszerzeniu i zwiększa się ich przepuszczalność [34].

Innymi zmianami zachodzącymi w tkankach miękkich jamy ustnej podczas ciąży są zmiany związane z układem fibrynolitycznym. W normalnych, niezmiennych zapalnie tkankach u ciężarnych następuje wzrost stężenia inhibitorów aktywatora plazminogenu 1 i 2 (PAI-1, PAI-2), spadek stężenia inhibitora krzepnięcia białka S oraz rozwój oporności na aktywowane białko C. U ciężarnych z klinicznymi objawami zaostrzonego zapalenia dziąseł stwierdzono obniżony poziom PAI-2 – inhibitora aktywatora plazminogenu 2, produkowanego przez łożysko. Jest on czynnikiem hamującym proteolizę, zatem jego niski poziom sprzyja destrukcji tkanki łącznej w obrębie przyzębia [12, 35].

Trzeba pamiętać, że prostaglandyny syntetyzowane w odpowiedzi na obecność patogenów w płytce nazębnej mogą doprowadzić do przedwczesnego porodu na skutek stymulacji skurczów macicy [36].

Występowaniu zapalenia dziąseł ciężarnych i guzów ciążyowych można zapobiec poprzez utrzymanie prawidłowej higieny i zapewnienie okresowych badań u stomatologa. Od lat podkreśla się konieczność prowadzenia akcji informujących ciężarne o długofalowych konsekwencjach utrzymywania się stanów za-

Maria Bilińska, Jerzy Sokalski. Ciążowe zapalenie dziąseł ze szczególnym uwzględnieniem guzów ciążyowych.

palnych w jamie ustnej i konieczności poddawania się kontrolom u stomatologa nie tylko do czasu porodu ale także do zakończenia karmienia piersią, gdy kobieta jest narażona na niedobory wapnia i witaminy D wpływających na zdrowie zębów i przyzębia. Witamina D bierze czynny udział w regulacji gospodarki wapniowo-fosforanowej i utrzymaniu prawidłowej struktury i funkcji układu kostnego a poprzez swoje działanie immunomodulujące jest ważne w utrzymaniu prawidłowego stanu tkanek przyzębia i ograniczaniu skutków istniejącego zapalenia. Zalecane spożycie witaminy D przez kobiety ciężarne i karmiące opracowane przez Instytut żywności i żywienia dla mieszkańców Polski wynosi 5 µg/dzień. Uzupełnianie braków witaminy D może zasadniczo wpłynąć na poprawę stanu jamy ustnej [37]. Ciąża w żadnym wypadku nie jest przeciwwskazaniem do przeprowadzenia leczenia stomatologicznego. Najkorzystniejszym czasem na rozpoczęcie wykonywania zabiegów jest drugi trymestr, podczas którego zachodzi najmniejsze ryzyko poronienia lub przedwczesnego zakończenia ciąży.

Wnioski

Współpraca na linii ginekolog-stomatolog jest niezwykle ważna dla zdrowia pacjentek – stan zdrowia jamy ustnej przyszłych matek ma niezaprzeczalny wpływ na zdrowie płodu i przebieg ciąży. Występowaniu zapaleń dziąseł i tworzeniu guzów ciążyowych można zapobiec poprzez utrzymanie prawidłowej higieny i zapewnienie okresowych badań kontrolnych u stomatologa. Trzeba również pamiętać, iż prostaglandyny syntetyzowane przez organizm w odpowiedzi na obecność patogenów w płytce nazębnej mogą doprowadzić do wystąpienia przedwczesnego porodu na skutek stymulacji skurczów macicy [27, 28, 29].

Od lat podkreśla się konieczność wprowadzania akcji informujących ciężarne o długofalowych konsekwencjach chorób w obrębie jamy ustnej i konieczności poddawania się kontrolom u stomatologa nie tylko do czasu porodu ale także do zakończenia karmienia piersią, narażającego kobietę na niedobory wapnia i witaminy D, kluczowych dla zdrowia tkanek miękkich jamy ustnej.

Oświadczenie autorów:

1. Maria Bilińska – autor pracy, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Jerzy Sokalski – przygotowanie, korekta, weryfikacja i akceptacja ostatecznego kształtu manuskryptu i piśmiennictwa.

Źródło finansowania:

Praca nie była finansowana przez żadną instytucję naukowo-badawczą, stowarzyszenie ani inny podmiot, autorzy nie otrzymali żadnego grantu.

Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

Piśmiennictwo:

1. Leimola-Virtanen R, [et al.]. Expression of estrogen receptor (ER) in oral mucosa and salivary glands *Maturitas*, Volume 36, Issue 2, 131 - 137
2. Conrad K P, Lindheimer MD. Renal and cardiovascular alterations. In: *Hypertensive disorders in pregnancy*. Lindheimer M D, Roberts JM, Cunningham FG, eds. Stamford, CT, Appleton and Lange, 1999, 263-326.
3. American Dental Association Council on Access, Prevention and Interprofessional Relations. Women's oral health issues. American Dental Association, 2006. http://www.ada.org/prof/resources/topics/healthcare_womens.pdf. Accessed August 1, 2007.
4. Sills ES, Zegarelli DJ, Hoschander MM, Strider WE. Clinical diagnosis and management of hormonally responsive oral pregnancy tumor (pyogenic granuloma). *J Reprod Med*. 1996, 41 (7), 467-470.
5. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 20 września 2012 r. w sprawie standardów postępowania medycznego przy udzielaniu świadczeń zdrowotnych z zakresu opieki okołoporodowej sprawowanej nad kobietą w okresie fizjologicznej ciąży, fizjologicznego porodu, pogoju oraz opieki nad noworodkiem.
6. Armitage GC. Development of classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*. 1999, 4, 1-6.
7. Paradowska A, Slawicki K, Gwiazda-Chojak E. Pregnancy Tumor – Review of the Literature Guz ciążyowy – przegląd piśmiennictwa *Dent. Med Probl*. 2008, 45, 1, 51-54.
8. Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Wang HL. Influence of sex hormones on the periodontium. *J Clin Periodontol*. 2003, 30, 671-681.
9. Bhattacharya S, Bhattacharyya SK, Patua B. Lingual Pyogenic Granuloma Gravidarum. *Rev Obstet Gynecol*. 2013, 6 (2), 46-47.
10. Rahnama M, Hamwi R, Czupakło E, Krochmalska E. Pregnancy tumor characteristic. Case study. *Curr Iss Pharm Med Sci*. 2012, 25 (2), 143-145.
11. Gondivkar SM, Gadball A, Chole R. Oral pregnancy tumor. *Contemporary Clinical Dentistry*. 2010, 1 (3), 190-192.
12. Hirshberg A, Shnaiderman-Shapiro A, Kaplan, Berger R. Metastatic tumours to the oral cavity - pathogenesis and analysis of 673 cases. *Oral Oncol*. 2008, 44, 743-752.
13. Sills ES, Zegarelli DJ, Hoschander MM, Strider WE. Clinical diagnosis and management of hormonally responsive oral pregnancy tumor (pyogenic granuloma). *J Reprod Med*. 1996, 41, 467-470.
14. Kinnby B, Matsson L, Astedt B. Aggravation of gingival inflammatory symptoms during pregnancy associated with the concentration of plasminogen activator inhibitor type 2 (PAI-2) in gingival fluid. *J Periodont Res*. 1996, 31, 271-277.
15. Butler EJ, MacIntyre DR. Oral pyogenic granulomas. *Dent Update*. 1991, 18, 194-195.
16. Janas A, Grzesiak-Janias G. Ziaminiak ropotwórczy. *Dent Med Probl*. 2005, 42, 2, 287-291.
17. Adriaens LM, Alessandri R, Spöri S, [et al.]. Does pregnancy have an impact on the subgingival microbiota? *J Periodontol*. 2009, 80 (1), 72-81.
18. Jensen J, Lijemark W, Bloomquist C. The effect of female sex hormones on subgingival plaque. *J Periodontol*. 1981, 52 (10), 599-602.
19. Kornman KS, Loesche WJ. Effects of estradiol and progesterone on *Bacteroides melaninogenicus* and *Bacteroides gingivalis*. *Infect Immun*. 1982, 35 (1), 256-63.
20. Adriaens LM, Alessandri R, Spöri S, [et al.]. Does pregnancy have an impact on the subgingival microbiota? *J Periodontol*. 2009, 80 (1), 72-81.
21. Yokoyama M, Hinode D, Yoshioka M, [et al.]. Relationship between *Campylobacter rectus* and periodontal status during pregnancy. *Oral Microbiol Immunol*. 2008, 23 (1), 55-59.
22. Ojanotko-Harri A, Laine M, Tenouuo J. Metabolism of 17β-estradiol by Oral *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis*, *Bacillus cereus* and *Candida albicans*. *Oral Microbiol Immunol*. 1991, 6, 126.
23. Gomes GP, [et al.]. Genetic polymorphism of MUC7 in individuals with aggressive or chronic periodontitis. *J Oral Science*. 2011, 53, 4, 445-449.
24. Schjenken, JE, [et al.]. Mechanisms of maternal immune tolerance during pregnancy. *INTECH Open Access Publisher*, 2012.
25. Lapp CA, Michael ET, Lewis JB. Modulation by progesterone of interleukin-6 production by gingival fibroblasts. *J Periodontology*. 1995, 66, 4, 279-284.
26. Rzepka R, [et al.]. Rapid assessment of the IL-6 cervico-vaginal fluid level in threatening preterm labor *Ginekol Pol*. 2009, 80, 9, 678-681.
27. Isik Y, Celik H, Avci B, [et al.]. Maternal serum interleukin-6 level in preterm labor. *Ginekol Pol*. 2013, 84 (5), 368-372.
28. Watanabe M, Iwatani Y, Hidaka Y, [et al.]. Changes in soluble CD4 and CD8 proteins in healthy pregnant and postpartum women. *Am J Reprod Immunol*. 1996, 36 (4), 220-227.
29. Mariotti A. Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Crit Rev Oral Biol & Med*. 1994, 5, 1, 27-53.
30. Koehler KF, [et al.]. Reflections on the discovery and significance of estrogen receptor β" *Endocrin Rev*. 2005, 26, 3, 465-478.
31. Markou E, [et al.]. The influence of sex steroid hormones on gingiva of women. *The Open Dentistry Journal*. 2009, 3, 114.
32. Nishida M, Grossi SG, Dunford RG, [et al.]. Calcium and the risk for periodontal disease. *J Periodontology*. 2000, 71, 1057-1066.
33. Yokoyama M, [et al.]. Effect of female sex hormones on *Campylobacter rectus* and human gingival fibroblasts. *Oral Microbiology Immunology*. 2005, 20, 4, 239-243.
34. Ohlmann P, [et al.]. Peripheral microcirculation during pregnancy and in women with pregnancy induced hypertension. *Clinical Hemorheology*. 2001, 24, 3, 183-191.
35. Kinnby B. The plasminogen activating system in periodontal health and disease. *Biol chem*. 2002, 383, 1, 85-92.
36. Konopka T, Paradowska-Stolarz A. Periodontitis and risk of preterm birth and low birthweight-a meta-analysis. *Ginekol Pol*. 2012, 83, 6, 446-453.
37. Boggess KA, Espinola JA, Moss K, [et al.]. Vitamin D Status and Periodontal Disease Among Pregnant Women. *J Periodontol*. 2011, 82, 196.