

*JOANNA WALIGÓRA¹, MARIA CHOMYSZYN-GAJEWSKA², JOLANTA PYTKO-POŁOŃCZYK¹

Zapalenie przyzębia u kobiet ciężarnych z cukrzycą i jego kliniczne implikacje – problem wielodyscyplinarny. Przegląd piśmiennictwa

Periodontitis in pregnant women with diabetes and its clinical implications – a multidisciplinary problem. Review

¹Katedra Stomatologii Zintegrowanej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków
Kierownik Katedry: prof. dr hab. n. med. Jolanta Pytko-Polończyk

²Katedra i Zakład Periodontologii i Klinicznej Patologii Jamy Ustnej, Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Kraków
p.o. Kierownika Katedry: dr hab. n. med. Tomasz Kaczmarzyk, prof. UJ
p.o. Kierownika Zakładu: dr n. med. Dagmara Darczuk

SŁOWA KLUCZOWE

zapalenie przyzębia, cukrzyca, cukrzyca ciążowa, ciąża

STRESZCZENIE

Zapalenie przyzębia jest wieloczynnikową infekcją bakteryjną, która powoduje destrukcję tkanek otaczających ząb, a badania naukowe potwierdzają jej związek z różnymi ogólnoustrojowymi jednostkami chorobowymi. Kobiety ciężarne z cukrzycą, zarówno ciążową, jak i przedciążową, należą do grupy pacjentów, u których szczególnie ważna jest systematyczna kontrola stanu przyzębia.

Praca stanowi przegląd dostępnego piśmiennictwa opublikowanego w medycznych bazach danych (PubMed, Embase, MEDLINE) i w polskich czasopismach stomatologicznych w latach 1999-2018.

Cukrzyca jest jednym z czynników ryzyka wystąpienia zapalenia przyzębia, a u pacjentek ciężarnych może prowadzić do zaostrzenia już istniejącej choroby przyzębia. Zapalenie przyzębia u pacjentek ciężarnych z cukrzycą wiąże się z ryzykiem wielu powikłań zarówno u matki, jak i płodu.

Kobiety ciężarne z cukrzycą powinny znajdować się pod stałą kontrolą ginekologa, diabetologa oraz stomatologa. Opieka periodontologiczna u takich pacjentek powinna koncentrować się na szybkiej diagnostyce chorób przyzębia i wdrożeniu odpowiedniego leczenia. Przyszłym matkom należy uświadomić, że stan zdrowia jamy ustnej może wpływać na przebieg ciąży, porodu oraz stan zdrowia zarówno ich, jak i dziecka.

KEYWORDS

periodontitis, diabetes, gestational diabetes mellitus, pregnancy

SUMMARY

Periodontitis is a multifactorial bacterial infection that causes destruction of tissues surrounding the tooth. Its relationship with numerous systemic diseases was confirmed in vast studies. Concerns of maternal and fetus wellness are raised by gestational diabetes mellitus and prepregnancy diabetes causing need for regular periodontal control.

The paper is a review of available literature published in medical databases (PubMed, EMBASE, MEDLINE) and in Polish dental journals in the years 1999-2018.

Diabetes is one of the risk factors for periodontitis occurrence and its exacerbation. In pregnant women there may be an exacerbation of the already existing periodontal disease. Periodontitis in pregnant patients with diabetes is associated with the risk of many complications for both the mother and the fetus.

Pregnant women with diabetes should be under constant control of a gynecologist, diabetologist and dentist. Periodontal care in such patients should focus on rapid diagnostics of periodontal diseases and the implementation of appropriate treatment. Future mothers should be educated that oral health can affect pregnancy, childbirth and the health condition of mother and the child.

WSTĘP

Zarówno choroby przyzębia, jak i cukrzyca stanowią istotny problem zdrowotny na całym świecie, a obecność tych chorób u kobiet ciężarnych niesie ze sobą dodatkowe ryzyko ich zaostrzenia oraz możliwość powikłań u matki oraz płodu (1, 2).

Zapalenie przyzębia jest chorobą infekcyjną tkanek otaczających ząb, w której przebiegu dochodzi do postępującej utraty przyczepu łącznotkankowego oraz kości wyrostka zębodołowego. Cechą charakterystyczną tej choroby jest obecność kieszonek przyzębnych, może ona także powodować odsłonięcie korzeni, jak również przemieszczenie, rozchwianie, a nawet utratę zębów. Inne objawy towarzyszące to krwawienie i stan zapalny dziąseł oraz *fetor ex ore* (3, 4).

OPIS STOSOWANYCH METOD PRZEGLĄDOWYCH

Dokonano przeglądu piśmiennictwa opublikowanego w latach 1999-2018 w języku angielskim i polskim oraz zaleceń klinicznych Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego dotyczących postępowania u chorych na cukrzycę. Przeszukano medyczne bazy danych PubMed, Embase, MEDLINE, wpisując słowa kluczowe: „periodontitis”, „diabetes”, „gestational diabetes mellitus”, „pregnancy”. Jako filtry zastosowano: język angielski i polski, prace oryginalne oraz pogładowe.

PRZEGLĄD DOTYCHCZASOWEGO STANU WIEDZY

Zapalenie przyzębia to reakcja zapalna w odpowiedzi na działania patogennych bakterii zawartych w płytce nazębnej. Obecnie jest ono uważane za chorobę wieloczynnikową inicjowaną i podtrzymywaną przez płytkę bakteryjną. Uznaje się, że czynniki gospodarza determinują patogenezę dalszego rozwoju zapalenia i szybkość jego postępu (4). Bakterie wnikają do tkanek przyzębia i wydzielają enzymy proteolityczne, toksyny oraz produkty przemiany materii, które powodują stopniowe uszkodzenie otaczających struktur. Dochodzi do uwalniania z komórek gospodarza biologicznych mediatorów, które uczestniczą w procesach przebudowy składników macierzy zewnątrzkomórkowej (5).

Ze względu na to, że ciąża ma wpływ na stan zdrowia dziąseł i przyzębia, kobiety ciężarne powinny być objęte szczególną opieką stomatologiczną, a zwłaszcza periodontologiczną. U kobiet ciężarnych obserwuje się stosunkowo często ciężowe zapalenie dziąseł i zaostrzenie choroby przyzębia, co jest związane z szeregiem zmian, które zachodzą w tym okresie w organizmie pacjentek (6).

Hormony płciowe, estrogeny i progesteron wpływają na wzrost unaczynienia i przepuszczalności naczyń krwionośnych, co powoduje, że tkanki dziąsła stają się bardziej podatne na rozwój procesów zapalnych. Pojawia się zwiększona redystrybucja wapnia z układu kostnego matki do organizmu płodu, co może prowadzić do nasilenia choroby przyzębia w organizmie matki. Obserwuje się zwiększenie liczby kolonii bakterii beztlenowych wywołujących zapalenie dziąseł (6, 7). Spada stężenie interleukiny 6 (IL-6), co przyczynia się do osłabienia odporności tkanek przyzębia na działanie bakterii. Obecność płytki nazębnej może w krótkim czasie prowadzić do podrażnienia i rozwoju przewlekłego stanu zapalnego (8).

Wymienione czynniki wpływają na wystąpienie ciężowego zapalenia dziąseł. Nie udowodniono wpływu na utratę przyczepu łącznotkankowego ani na zmiany w kości wyrostka zębodołowego u ciężarnych ze zdrowym przyzęciem, lecz jeśli choroba przyzębia wystąpiła już wcześniej, może dojść do jej gwałtownego zaostrzenia (6).

Odpowiednia higiena jamy ustnej i kontrole stomatologiczne w okresie ciąży są istotne ze względu na utrzymanie prawidłowych parametrów tkanek przyzębia, co z kolei może mieć wpływ na przebieg ciąży i porodu. Istnieje związek pomiędzy stanem zdrowia jamy ustnej w okresie ciąży a ogólnym stanem zdrowia zarówno matki, jak i dziecka. Przeglądy piśmiennictwa i metaanalizy wskazują na to, że pacjentki z zapaleniem przyzębia są bardziej narażone na wystąpienie stanu przedrzucawkowego, porodu przedwczesnego oraz urodzenie noworodka o niskiej masie (9, 10).

Podczas rozwoju zapalenia przyzębia bakterie i toksyny wnikają coraz głębiej w obręb ozębnej. Proces ten może indukować nawracającą bakterie, a toksyny bakteryjne stymulować produkcję cytokin, prostaglandyn i interleukin przez tkanki łożyska. Stwierdzono zwiększone poziomy tych markerów zapalnych oraz obecność bakterii jamy ustnej w płynie owodniowym kobiet z zapaleniem przyzębia, u których doszło do porodu przedwczesnego (2, 11). Mediatorzy te kontrolują wzrost bakterii i jednocześnie zaostrzają proces zapalny, który może prowadzić do uszkodzenia płodu i do porodu przedwczesnego. Z kolei uwalnianie prostaglandyny E2 (PGE2) ogranicza przepływ krwi przez łożysko, powodując martwicę łożyskową, co ma wpływ na niską masę urodzeniową noworodka (9).

Cukrzyca jest jednym z głównych czynników ryzyka choroby przyzębia, a jej obecność u kobiety ciężarnej dodatkowo zwiększa ryzyko pogorszenia stanu zdrowia przyzębia oraz ma wpływ na stan zdrowia matki, dziecka i przebieg porodu (12, 13). Etiologiczna klasyfikacja cukrzycy według

WHO wyróżnia cukrzycę typu 1, cukrzycę typu 2, cukrzycę ciążową i inne specyficzne typy cukrzycy (14).

Cukrzyca ciążowa występuje u 3-6% kobiet ciężarnych. Zwykle rozpoczyna się w 5. lub 6. miesiącu ciąży i ustępuje wkrótce po porodzie (12). Wzrost stężeń hormonów o działaniu antagonistycznym w stosunku do insuliny, do którego dochodzi w trakcie ciąży, może prowadzić u dotychczas zdrowych kobiet do zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Cukrzyca ciążowa jest związana z ryzykiem wielu powikłań, takich jak: makrosomia, niedojrzałość płodu, wystąpienie wad wrodzonych, kwasicy czy urazów okołoporodowych (15).

Zwiększone ryzyko powikłań obserwuje się także w jamie ustnej (16). Większość doniesień z piśmiennictwa wskazuje na związek między cukrzycą ciążową a obecnością zapalenia dziąseł i zaostrzeniem choroby przyzębia. Nasiloną odpowiedź immunologiczną i zapalną u ciężarnych z cukrzycą ciążową aktywuje patogeny, które pogłębiają istniejące już uszkodzenie przyzębia (13, 17). Pacjentki z cukrzycą ciążową mają wyższe wartości wskaźników krwawienia przy zgłębnikowaniu, głębokości kieszonek i płytki nazębnej w porównaniu ze zdrowymi ciężarnymi (16, 18).

Nie ma natomiast jednoznacznego dowodu na to, że cukrzyca ciążowa wywołuje zapalenie przyzębia. Jest ona wczesnym stanem nieprawidłowej tolerancji glukozy, który pojawia się zwykle w zaawansowanej ciąży i zazwyczaj normuje się po porodzie. W związku z tym hiperglikemia trwa na tyle krótko i jest często na tyle łagodna, że może nie wywołać tak znacznego efektu utraty tkanek jak w zapaleniu przyzębia (17).

Niektóre badania sugerują, że związek między cukrzycą ciążową a chorobą przyzębia może być dwukierunkowy, co oznacza, że zapalenie przyzębia zwiększa ryzyko wystąpienia cukrzycy ciążowej. Chorobie przyzębia towarzyszy zwiększenie poziomów mediatorów zapalnych, takich jak: białko C-reaktywne (CRP), czynnik martwicy nowotworu (TNF- α) oraz IL-6, które mogą wpływać na metabolizm węglowodanów i w konsekwencji spowodować nietolerancję glukozy. Opublikowane w ostatnich latach metaanalizy nie są jednak zgodne co do występowania takiej zależności (12, 18, 19).

Często spotykanym typem cukrzycy wśród kobiet w wieku rozrodczym jest cukrzyca typu 1 (20). Jest to przewlekła choroba metaboliczna spowodowana zniszczeniem przez proces autoimmunologiczny lub idiopatyczny komórek beta wysp trzustki, prowadząca do stopniowego zmniejszenia produkcji insuliny (15). W ostatnich latach w Polsce i na świecie wzrasta zapadalność na cukrzycę typu 2 wśród dzieci oraz młodych dorosłych, a to powoduje, że rośnie liczba ciężarnych pacjentek z tym typem cukrzycy. Za przyczynę tego zjawiska uważa się niekorzystne zmiany w trybie życia i sposobie odżywiania się, które prowadzą do otyłości, a następnie do insulinooporności i upośledzenia wydzielania insuliny (1, 15, 20). Znacznie rzadziej u kobiet ciężarnych spotykane są inne specyficzne typy cukrzycy, związane m.in. z endokrynopatiami czy procesami immunologicznymi.

Każdy typ cukrzycy, jeśli nie jest odpowiednio leczony, prowadzi do rozwoju przewlekłych powikłań, które mogą pojawiać się także w jamie ustnej, gdzie dotyczą głównie tkanek przyzębia (14, 21).

Cukrzyca powoduje zmiany w funkcjonowaniu komórek układu odpornościowego, co umożliwia bakteriom patogennym dla przyzębia znacznie bardziej zaawansowaną destrukcję tkanek (22). Uwalnianie w nadmiarze prozapalnych cytokin oraz tworzenie i nagromadzenie zaawansowanych produktów glikacji (AGE) prowadzi do rozwoju zmian naczyniowych i wzrostu przepuszczalności naczyń. W tkankach osób chorujących na cukrzycę obserwuje się wzrost stresu oksydacyjnego, co może prowadzić do uszkodzenia i śmierci komórek. Zwiększona utrata fibroblastów i osteoblastów skutkuje ograniczeniem odnowy uszkodzonych tkanek. Utrudniony proces gojenia się wszelkich ran spowodowany jest także zachwianiem syntezy, dojrzewania i homeostazy kolagenu (23). W przebiegu cukrzycy obserwuje się zmiany w składzie flory bakteryjnej jamy ustnej, jak również zmniejszone wydzielanie śliny oraz jej zwiększoną lepkość i gęstość, co powoduje szybsze odkładanie się kamienia nazębnego (24).

Większość autorów podkreśla istnienie korelacji pomiędzy cukrzycą a zapaleniem przyzębia. Zmiany w przyzębiu dotyczą głównie pacjentów ze źle kontrolowaną glikemią i z dużym stopniem zaawansowania cukrzycy. Także zapalenie dziąseł jest częściej obserwowane i bardziej nasilone u pacjentów z cukrzycą. Stopień nasilenia zmian w przyzębiu ma związek z czasem trwania cukrzycy. Z tego względu u dzieci występuje głównie zapalenie dziąseł, a u osób starszych wzrasta częstość choroby przyzębia (25, 26). U chorych na cukrzycę obserwuje się większą liczbę kieszonek przyzębnych o głębokości > 3 mm oraz większą utratę kości wyrostka zębodołowego niż u osób zdrowych. Zmiany w przyzębiu mają charakter uogólniony, a w przypadku miejscowych czynników akumulacji płytki szybko dochodzi do miejscowego zaostrzenia stanu zapalnego (21, 23).

Zarówno ciąża, jak i cukrzyca wpływają na stan zdrowia tkanek przyzębia, a wyniki większości badań wskazują na nasilenie zmian w tych tkankach u pacjentek ciężarnych z cukrzycą. Wykazano wyższe wartości wskaźników płytki nazębnej, zapalenia dziąseł, głębokości kieszonek i utraty przyczepu łącznotkankowego u pacjentek ciężarnych z cukrzycą przedciążową w porównaniu z grupą kontrolną ciężarnych niechorujących na cukrzycę. Gorszy stan zdrowia przyzębia występował niezależnie od wartości wskaźników płytki nazębnej, co świadczy o istnieniu dodatkowych czynników, które poza higieną wpływały na stan zdrowia przyzębia (27, 28). Zaobserwowano także, że zapalenie dziąseł i przyzębia miało podobne nasilenie u kobiet z cukrzycą ciążową i cukrzycą typu 1 (29).

Obecnie uważa się, że między cukrzycą a zapaleniem przyzębia istnieje związek dwukierunkowy. Nie tylko utrzymujący się przez dłuższy czas nieprawidłowy poziom glikemii może wpływać na stan zdrowia przyzębia, ale

także choroba przyzębia może wpływać na metaboliczną kontrolę cukrzycy (21). U pacjentów z zaawansowaną chorobą przyzębia odnotowano wyższe stężenia hemoglobiny glikowanej, parametru stosowanego do kontroli wyrównania cukrzycy (30). Następstwa takiego stanu mogą być szczególnie poważne u pacjentek ciężarnych chorujących na cukrzycę. Zmiany hormonalne w trakcie ciąży mogą prowadzić do zaostrzenia choroby przyzębia, a wahania poziomu glikemii mogą być przyczyną powikłań zarówno u matki, jak i płodu (27).

PODSUMOWANIE

Ciąża może się przyczyniać do zaostrzenia zapalenia przyzębia, a cukrzyca jest udokumentowanym czynnikiem ryzyka występowania chorób przyzębia. Zapalenie przyzębia może przyspieszać pojawienie się cukrzycy, zwiększać ryzyko powstawania jej przewlekłych powikłań i utrudniać kontrolę glikemii. Zależność między cukrzycą a chorobą przyzębia

jest dwukierunkowa, tak więc kobiety ciężarne z cukrzycą powinny znajdować się pod stałą kontrolą ginekologa, diabetologa i stomatologa.

Chorobie przyzębia często można zapobiec, stosując odpowiednie metody profilaktyczne, a proces destrukcyjny tkanek przyzębia może zostać zatrzymany, gdy zostanie zidentyfikowany na wczesnym etapie. Wydaje się, że najkorzystniejsze są diagnostyka i leczenie zapalenia przyzębia jeszcze przed zajściem w ciążę, ponieważ nasilenie choroby i jej szkodliwe następstwa mogą wystąpić już na wczesnym etapie ciąży. Leczenie periodontologiczne jest w stanie poprawić parametry kliniczne zapalenia przyzębia, jednak jego wpływ na przebieg ciąży trudno jednoznacznie ocenić. Jak dotąd nie opracowano ostatecznych protokołów leczenia zapalenia przyzębia u pacjentek ciężarnych (31). Wdrożenie odpowiednich programów profilaktycznych i terapeutycznych powinno być standardem w opiece nad ciężarnymi pacjentkami ze wszystkimi typami cukrzycy.

KONFLIKT INTERESÓW

Brak konfliktu interesów

ADRES DO KORESPONDENCJI

*Joanna Waligóra
Katedra Stomatologii Zintegrowanej
Uniwersytecka Klinika Stomatologiczna
ul. Montelupich 4, 31-155 Kraków
tel.: +48 607-584-204
joanna.waligora@uj.edu.pl

PIŚMIENNICTWO

1. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ: Type 2 diabetes. *Lancet* 2017; 389(10085): 2239-2251.
2. Dörtbudak O, Eberhardt R, Ulm M, Persson GR: Periodontitis, a marker of risk in pregnancy for preterm birth. *J Clin Periodontol* 2005; 32: 45-52.
3. Armitage GC: Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 1999; 4: 1-6.
4. Endo A, Watanabe T, Ogata N et al.: Comparative genome analysis and identification of competitive and cooperative interactions in a polymicrobial disease. *ISME J* 2015; 9(3): 629-642.
5. Kassebaum, NJ, Bernabé E, Dahiya M et al.: Global burden of severe periodontitis in 1990-2010: a systematic review and meta-regression. *J Dent Res* 2014; 93: 1045-1053.
6. Adriaens LM, Alessandri R, Sporri S et al.: Does pregnancy have an impact on the subgingival microbiota? *J Periodontol* 2009; 80(1): 72-81.
7. Nishida M, Grossi SG, Dunford RG et al.: Calcium and the risk for periodontal disease. *J Periodontol* 2000; 71: 1057-1066.
8. Isik Y, Celik H, Avci B et al.: Maternal serum interleukin-6 level in preterm labor. *Ginekol Pol* 2013; 84(5): 368-372.
9. Ide M, Papapanou PN: Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes – systematic review. *J Periodontol* 2013; 84(4): 181-194.
10. Sgolastra F, Petrucci A, Severino M et al.: Relationship between periodontitis and pre-eclampsia: a meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8(8): e71387.
11. Goepfert AR, Jeffcoat MK, Andrews WW et al.: Periodontal disease and upper genital tract inflammation in early spontaneous preterm birth. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 777-783.
12. Abariga SA, Whitcomb BW: Periodontitis and gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth* 2016; 16(1): 344.
13. Kingman A, Albandar JM: Methodological aspects of epidemiological studies of periodontal diseases. *Periodontol* 2000 2002; 29: 11-30.
14. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne: Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2018. *Diabetologia Praktyczna* 2018; 4(1): 1-94.
15. Szczeklik A: *Interna Szczeklika. Medycyna Praktyczna, Kraków* 2015.

16. Gümüş P, Özçaka Ö, Ceyhan-Öztürk B et al.: Evaluation of biochemical parameters and local and systemic levels of osteoactive and B-cell stimulatory factors in gestational diabetes in the presence or absence of gingivitis. *J Periodontol* 2015; 86(3): 387-397.
17. Novak KE, Taylor GW, Dawson DR et al.: Periodontitis and gestational diabetes mellitus: exploring the link in NHANES III. *J Public Health Dent* 2006; 66(3): 163-168.
18. Chokwiriyaichit A, Dasanayake AP, Suwannarong W et al.: Periodontitis and gestational diabetes mellitus in non-smoking females. *J Periodontol* 2013; 84(7): 857-862.
19. Esteves Lima RP, Cyrino RM, de Carvalho Dutra B et al.: Association Between Periodontitis and Gestational Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Periodontol* 2016; 87(1): 48-57.
20. Bělobrádková J: Pregestional diabetes mellitus and pregnancy. *Vnitr Lek* 2016; 62(11): 26-29.
21. Lakschevitz F, Aboodi G, Tenenbaum H, Glogauer M: Diabetes and periodontal diseases: interplay and links. *Curr Diabetes Rev* 2011; 7(6): 433-439.
22. Engebretson SP, Vossughi F, Hey-Hadavi J et al.: The influence of diabetes on gingival crevicular fluid beta-glucuronidase and interleukin-8. *J Clin Periodontol* 2006; 33(11): 784-790.
23. Liu R, Bal HS, Desta T et al.: Diabetes enhances periodontal bone loss through enhanced resorption and diminished bone formation. *J Dent Res* 2006; 85(6): 510-514.
24. Takahashi K, Nishimura F, Kurihara M et al.: Subgingival microflora and antibody responses against periodontal bacteria of young Japanese patients with type 1 diabetes mellitus. *J Int Acad Periodontol* 2001; 3: 104.
25. Koziółek M, Kiedrowicz M, Kiedrowicz B et al.: Objawy chorób endokrynologicznych u pacjentów leczonych stomatologicznie. *Dent Med Probl* 2011; 48(2): 229-235.
26. Popławska-Kita A, Siewko K, Szpak P et al.: Association between type 1 diabetes and periodontal health. *Advances in Medical Sciences* 2014; 59: 126-131.
27. Guthmiller JM, Hassebroek-Johnson JR, Weenig DR et al.: Periodontal disease in pregnancy complicated by type 1 diabetes mellitus. *J Periodontol* 2001; 72(11): 1485-1490.
28. Ciężka E, Wender-Ożegowska E, Surdacka A: Kliniczna ocena stanu jamy ustnej kobiet w ciąży powikłanej cukrzycą. *Czas Stomatol* 2008; 61(8): 554-563.
29. Ruiz DR, Romito GA, Dib SA: Periodontal disease in gestational and type 1 diabetes mellitus pregnant women. *Oral Dis* 2011; 17(5): 515-521.
30. Napora M, Krajeński J, Jedynasty K et al.: Stan tkanek przyzębia a stopień kontroli cukrzycy wyrażony stężeniem hemoglobiny glikowanej HbA1c. *Dent Med Probl* 2010; 47: 418.
31. Fiorini T, Susin C, da Rocha JM et al.: Effect of nonsurgical periodontal therapy on serum and gingival crevicular fluid cytokine levels during pregnancy and postpartum. *J Periodontal Res* 2013; 48(1): 126-133.

nadesłano:

2.03.2020

zaakceptowano do druku:

23.03.2020