

ارتباط بین مصرف داروهای ضدبارداری خوراکی و حضور باکتری‌های پروپاتوژن زیر لثه ای

احسان رفیعی*، مهدی رفیعی**، شیرین زهرا فرهاد***، شهرام امینی***، فراز تیموری**، مینا کریمی***
 * دستیار تخصصی، گروه پرئودانتیکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران
 ** دستیار تخصصی، گروه ارتودانتیکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران
 *** استادیار، گروه پرئودانتیکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان (خوراسگان)، اصفهان، ایران
 **** دندانپزشک

تاریخ ارائه مقاله: ۹۲/۱۲/۲۴ - تاریخ پذیرش: ۹۳/۶/۲۴

The Association between Oral Contraceptive Use and Subgingival Occurrence of Periopathogen Bacteria

Ehsan Rafiei*, Mehdi Rafiei**, Shirin Zahra Farhad***, Shahram Amini***, Faraz Teymouri*,
 Mina Karami****

* Postgraduate Student, Dept of Periodontics, School of Dentistry, Islamic Azad University of Isfahan (Khorasghan) Branch, Isfahan, Iran

** Postgraduate Student, Dept of Orthodontics, School of Dentistry, Islamic Azad University of Isfahan (Khorasghan) Branch, Isfahan, Iran

*** Assistant Professor, Dept of Periodontics, School of Dentistry, Islamic Azad University of Isfahan (Khorasghan) Branch, Isfahan, Iran
 **** Dentist

Received: 15 March 2014 ; Accepted: 15 September 2014

Introduction: Oral contraceptive pills are one of the most widely used methods in the field of population control, and this method is safe, effective and available. On the other hand, oral hormonal contraceptive use in reproductive ages is considered as a risk factor for periodontal disease. We decided to investigate the effect of this product on the amount and type of subgingival bacteria.

Materials & Methods: This case-control study was conducted on 44 women who were 15-35 years old using oral contraceptive pills and 44 women at this range who didn't consume such pills. First, subgingival sampling was conducted from the deepest pocket in each quadrant. Then samples were transferred to a solid medium for detection of anaerobics including *Actionbacillus actinomycetemcomitans* (*A.a*), *Porphyromonas gingivalis* (*P.g*) and *Prevotella intermedia* (*P.i*) using morphological test and biochemical characteristics. Finally, the data were collected and subjected to independent t-test.

Results: The data showed that in subjects who used contraceptive pills, *A.a*, *P.g* and *P.i* decreased significantly as compared to subjects who did not use contraceptives and had the same level of oral hygiene ($P<0.001$, $P<0.001$ and $P=0.03$ respectively).

Conclusion: The present study showed that women who consume contraceptive drugs, average number of anaerobic colonies, *A.a*, *P.g* and *P.i* increased significantly.

Key words: Oral contraceptive pills, the healthy level of periodontium, gingival cervicular fluid, *Actinobacillus Actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia*.

Corresponding Author: faraz_teymouri@yahoo.com

J Mash Dent Sch 2015; 38(4): 331-6.

چکیده

مقدمه: مصرف قرص‌های ضدبارداری خوراکی یکی از پر مصرف‌ترین روش‌ها در زمینه کنترل جمعیت می‌باشد. از طرفی، مصرف قرص‌های ضدبارداری خوراکی هورمونی به عنوان ریسک فاکتوری برای بیماری‌های پرئودنتال در نظر گرفته می‌شود. هدف از مطالعه حاضر بررسی تأثیر این داروها بر روی میزان و نوع باکتری‌های زیرلثه‌ای بود.

مولف مسؤول، نشانی: اصفهان، خ جی، ارغوانیه، دانشکده دندانپزشکی، گروه دندانپزشکی پرئودانتیکس، تلفن: ۰۹۱۲۲۰۷۰۱۶۲

E-mail: faraz_teymouri@yahoo.com

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مورد-شاهدی، ۴۴ زن مصرف‌کننده قرص‌های ضدبارداری خوراکی و ۴۴ زن غیرمصرف‌کننده در رده سنی ۳۵-۱۵ سال انتخاب شدند. سپس از عمیق‌ترین پاکت هر کوادرنات این بیماران نمونه‌گیری زیر لتهای صورت گرفت. نمونه‌ها جهت شمارش تعداد کل کلونی‌های باکتری‌های بی‌هوازی مطلق که شامل باکتری‌های اکتینوباسیلوس اکتینومیستیم کومیتانس (*A.a*)، یورفیروموناس جینجیوالیس (*P.g*) و پروتلاپتیرمدیا (*P.i*) بودند، به آزمایشگاه منتقل شدند و تجزیه و تحلیل داده‌ها توسط آنالیز آماری *t* مستقل انجام گرفت. **یافته‌ها:** نتایج نشان داد که با مصرف قرص‌های ضدبارداری خوراکی با بهداشت دهانی یکسان، میانگین تعداد کل کلونی ($P < 0.001$)، باکتری *A.a* ($P < 0.001$)، باکتری *P.g* ($P = 0.03$) و باکتری *P.i* ($P < 0.001$) در خانم‌های مصرف‌کننده قرص‌های ضدبارداری به طور معنی‌داری بیشتر از خانم‌های غیرمصرف‌کننده بود.

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان داد در زنان مصرف‌کننده قرص‌های ضدبارداری خوراکی با بهداشت دهانی یکسان و پلاک ایندکس زیر ۴۰ درصد میزان کل کلونی‌های بی‌هوازی، باکتری *A.a*، باکتری *P.g* و باکتری *P.i* افزایش می‌یابد.

کلمات کلیدی: قرص‌های ضدبارداری، بیماری پریدنتال، باکتری *A.a*، باکتری *P.g*، باکتری *P.i*.
مجله دانشکده دندانپزشکی مشهد / سال ۱۳۹۳ دوره ۲۸ / شماره ۴: ۳۳۱-۶.

مقدمه

پاکت‌های پریدنتال باعث تغییراتی در کلونیزاسیون باکتریال^(۴) و تغییراتی در پاسخ‌های التهابی لته^(۵) می‌شود که این تغییرات باعث افزایش تعداد باکتری‌های پروپاتوژن خصوصاً *P.i* می‌گردد.^(۶) از طرفی بیماری‌های پریدنتال که شایع‌ترین آنها ژنژیویت و پریدنتیت است به صورت بیماری‌های التهابی لته یا بافت‌های حمایت‌کننده دندان که توسط میکروارگانسیم‌های خاص ایجاد می‌شوند، شناخته می‌شوند.^(۷)

Usin و همکاران^(۸) در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که شیوع بالای *P.g* در زمان بارداری با افزایش خطر ابتلا به پریدنتیت متوسط همراه بوده و این ارتباط در زنان با سن ۳۰ سال یا مسن‌تر مشخص شده است. در یک تحقیق دیگر مشخص شد که قرص‌های ضدبارداری نباید به عنوان یک عامل افزایش خطر برای لته و بیماری‌های پریدنتال در نظر گرفته شود.^(۹) Domingues و همکاران^(۱۰) که در بررسی اثر داروهای ضدبارداری خوراکی ترکیبی روی وضعیت پریدنتال نشان دادند که مصرف این داروها می‌تواند روی وضعیت پریدنتال بیماران اثر بگذارد و این اثر مستقل از سطح تجمع پلاک یا طول مدت مصرف دارو است و باعث افزایش التهاب لته می‌شود. Brusca و همکاران^(۱۱) به این نتیجه رسیدند

مصرف قرص‌های ضدبارداری خوراکی یکی از پر مصرف‌ترین روش‌ها در زمینه کنترل جمعیت و در عین حال روشی مطمئن، مؤثر و در دسترس می‌باشد. از طرفی، مصرف قرص‌های ضدبارداری خوراکی هورمونی به عنوان ریسک فاکتوری برای بیماری‌های پریدنتال در نظر گرفته می‌شود.^(۱) در کل در زمان‌هایی که تعادل هورمونی به هم می‌خورد از جمله حاملگی، بلوغ و یائسگی، انتظار وقوع تغییرات لتهای می‌رود و سبب ایجاد این فرضیه می‌شود که هورمون‌های باروری خصوصاً استروژن و پروژسترون که داری‌گیرنده در بافت‌های پریدنتال می‌باشند، فاکتورهای علتی در این زمینه محسوب می‌شوند.^(۲) برای توجیه ارتباط فوق و افزایش پاسخ بافت‌های لته به محرک‌های موضعی در اثر افزایش هورمون‌های جنسی، محققین مکانیسم‌های متعددی را گزارش نموده‌اند که عبارتند از: تغییر در عروق کوچک و افزایش نفوذپذیری لته و تأثیر بر واسطه التهابی.^(۳) سرکوب سیستم ایمنی با واسطه سلولی و کاهش کموتاکسی‌نوتروفیل‌ها باعث تأثیر استروژن و پروژسترون بر باکتری‌های زیرلتهای می‌شود که می‌تواند در توجیه افزایش سطح التهاب نیز کمک‌کننده باشد. در واقع حضور این هورمون‌ها در

بعد از ۳ دقیقه، کن کاغذی خارج شد و در نزدیک چراغ الکی به داخل لوله آزمایش به عنوان محیط ترانسپورت قرار می‌گرفت. سپس لوله‌های حاوی نمونه در نزدیک چراغ الکی به داخل جار بی‌هوای انتقال داده و کمتر از یک ساعت به آزمایشگاه تحویل داده می‌شد. در آزمایشگاه قبل از کشت، نمونه‌ها به مدت ۳۰ ثانیه ویبره شدند و سپس با لوپ‌های استاندارد روی محیط کشت مربوطه، کشت داده شدند. جهت کشت باکتری‌های بی‌هوای از محیط بروسلا آگار حاوی ۵ درصد خون گوسفند دفیبرینه استفاده شد. همچنین جهت غنی‌سازی این محیط از سرم آب به میزان ۵ درصد ویتامین K1 استفاده شد. به منظور انتخابی شدن محیط کشت برای باکتری *P.g* از آنتی‌بیوتیک سیتین، برای باکتری *P.i* از آنتی‌بیوتیک وانکومایسین و برای باکتری *A.a* از آنتی‌بیوتیک کانامایسین و وانکومایسین استفاده شد. پلیت‌های مذکور در جار بی‌هوای به مدت یک هفته در دمای ۳۷ درجه در انکوباتور نگهداری و سپس توسط دستگاه کلونی شمار، شمارش شدند.

جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون *t* مستقل و نرم‌افزار آماری SPSS استفاده گردید و سطح معنی‌دار $P < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

میانگین تعداد کل کلونی‌های باکتری‌های زیر لثه‌ای بی‌هوای در خانم‌های مصرف‌کننده قرص‌های ضدبارداری به طور معنی‌داری بیشتر از خانم‌های غیرمصرف‌کننده بود ($P < 0/001$). همچنین میانگین باکتری *A.a* ($P < 0/001$)، باکتری *P.g* ($P = 0/03$) و باکتری *P.i* ($P < 0/001$) در خانم‌های مصرف‌کننده قرص‌های ضدبارداری به طور معنی‌داری بیشتر از خانم‌های غیرمصرف‌کننده بود ($P < 0/001$) (جدول ۱)

که پریدنتیت شدید و نیز تعداد کشت‌های مثبت کاندیدا و سطح پروپاتوزن در زنان مصرف‌کننده داروهای ضدبارداری خوراکی بالاتر بوده است.

از آن جایی که برنامه کنترل جمعیت در رأس برنامه‌های اجرایی در بسیاری کشورها بوده و از آنجایی که یکی از پرمصرف‌ترین روش‌ها در این زمینه استفاده از قرص‌های ضدبارداری جدید با دوز پائین می‌باشد و نیز با توجه به ضد و نقیض بودن مطالعات قبلی و لزوم تحقیقات و مطالعات در این زمینه، بر آن شدیم که به بررسی تاثیر این داروها بر روی میزان و نوع باکتری‌های زیرلثه‌ای بپردازیم.

مواد و روش‌ها

مطالعه حاضر از نوع کلینیکی مورد-شاهدی می‌باشد. ۴۴ بیمار در محدوده سنی ۱۵-۳۵ سال، از بین خانم‌های مراجعه‌کننده به دانشکده دندانپزشکی دانشگاه آزاد اصفهان (خوراسگان) انتخاب شدند. ۴۴ نفر دیگر که قرص‌های ضدبارداری خوراکی مصرف نمی‌کردند، در گروه شاهد قرار گرفتند. زنان باردار یا دچار بیماری سیستمیک خاص، مصرف‌کنندگان دخانیات، الکل، داروهای خاص، آنتی‌بیوتیک، افرادی که در یک سال گذشته تحت درمان پریدنتال قرار گرفته بودند و افرادی که پلاک ایندکس بالای ۴۰ درصد داشتند، از مطالعه خارج شدند. دوز داروی مصرفی و مدت زمان مصرف دارو از آنها سوال می‌شد و در پرونده ثبت می‌گردید. افرادی که بیش از ۶ ماه قرص ضدبارداری مصرف کرده بودند، به عنوان گروه هدف انتخاب شدند.

پس از پایان معاینات، محیط دهان شسته و خشک شد و پس از ایزولاسیون کامل، از مایع شیار لثه‌ای سه ناحیه (دو ناحیه قدامی و یک ناحیه خلفی) توسط کن کاغذی نمونه‌گیری صورت گرفت.

بحث

در مطالعه حاضر از مایع شیار لته‌ای افراد مصرف‌کننده و غیرمصرف‌کننده قرص‌های ضدبارداری خوراکی نمونه‌گیری به عمل آمد و باکتری‌های پرئوپاتوژن زیرلته‌ای در مایع شیار لته‌ای در دو گروه بررسی شد. نتایج به دست آمده نشان داد که میانگین باکتری‌های زیرلته‌ای *P.g*, *A.a* و *P.i* در گروه مصرف‌کننده قرص‌های ضدبارداری به طور معنی‌داری بیشتر از افراد غیرمصرف‌کننده است و متعاقب آن افراد مصرف‌کننده سلامت پرئودنتالی ضعیف‌تری داشتند.

بیماری پرئودنتال یک بیماری مولتی فاکتوریال است که ریسک فاکتورهای متعدد فردی و محیطی در ایجاد آن دخیل می‌باشد. از جمله مهم‌ترین این ریسک فاکتورها وجود باکتری‌های پرئوپاتوژن می‌باشد. از طرفی بعضی از فاکتورهای سیستمیک و موضعی بر سطح پرئوپاتوژن‌ها اثر می‌گذارند که از آن جمله می‌توان به سطح هورمون‌های جنسی اشاره نمود.

به طور کلی ژنژیویت در زمان‌هایی که تعادل هورمونی به هم می‌خورد از جمله حاملگی، بلوغ و یائسگی سبب این فرضیه می‌شود که هورمون‌های بارداری خصوصاً استروژن و پروژسترون فاکتورهای علتی در این زمینه هستند.^(۱۲) سرکوب سیستم ایمنی به واسطه سلولی و کاهش کموناکسی نوتروفیل‌ها و افزایش تعدادی از پرئوپاتوژن‌ها خصوصاً *P.i*, *P.g*, *A.a* و مختل شدن تعادل سیستم فیبرینولیتیک تحت تأثیر پروژسترون از جمله مکانیسم‌های دخیل می‌باشد.^(۱۳)

به طور کلی نمای کلینیکی تغییرات لته‌ای در زنانی که قرص‌های ضدبارداری خوراکی مصرف می‌کنند مشابه زنان باردار است، با این تفاوت که تغییرات در زنانی که قرص‌های ضدبارداری مصرف می‌کنند در زمان طولانی‌تری صورت می‌گیرد. این زنان با آماس مزمن لته‌ای مواجه هستند و با به حداقل رساندن میزان پلاک و حداقل مصرف این قرص‌ها می‌توان از بروز این ژنژیویت جلوگیری نمود یا میزان آن را کاهش داد.^(۱۴)

جدول ۱: میانگین تعداد باکتری‌های *P.i*, *P.g*, *A.a* و کل کلونی‌های باکتری‌های زیر لته‌ای بی‌هوازی در دو گروه مورد و شاهد

P-value	گروه مورد		گروه شاهد
	انحراف معیار ± میانگین		
$P < 0.001$	۳/۷ ± ۱/۸		باکتری <i>A.a</i>
$P = 0.03$	۱/۲ ± ۰/۸		باکتری <i>P.g</i>
$P < 0.001$	۱/۲ ± ۱/۷		باکتری <i>P.i</i>
$P < 0.001$	۷/۸ ± ۲/۶		کل کلونی

التهاب لثه‌ای بالاتری را ایجاد می‌کند و بیشتر می‌تواند تعادل هورمونی را به هم بزند.

Klinger^(۹) در تحقیق خود که روی ۲۹ زن ۲۰-۳۲ ساله انجام داد به این نتیجه رسید که باکتری‌های پریوپاتوژن زیرلثه‌ای در مصرف‌کنندگان قرص‌های ضدبارداری افزایشی نداشته است که این نتیجه با نتایج مطالعه حاضر مغایرت دارد. در مطالعه، تعداد نمونه بیشتری نسبت به مطالعه Klinger مورد بررسی قرار گرفت. همچنین در مطالعه Klinger فقط از دندان سانترال بالا نمونه‌گیری انجام شد ولی در مطالعه حاضر از عمیق‌ترین پاکت هرکوادرانت نمونه‌گیری انجام شد. از طرفی مهمترین دلیلی که سبب شده است نتیجه این دو مطالعه با هم مغایرت داشته باشد این است که مدت زمان مصرف قرص‌های ضدبارداری در مطالعه Klinger محدود بوده است، ولی در این مطالعه افراد سابقه مصرف ۶ ماهه و حتی بیشتر قرص‌های ضدبارداری را داشتند.

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد در خانم‌هایی که قرص‌های ضدبارداری خوراکی مصرف می‌کنند، با بهداشت دهانی یکسان، میزان کل کلونی‌های بی‌هوازی، باکتری *A.a* باکتری *P.g* و باکتری *P.i* افزایش می‌یابد.

تشکر و قدردانی

این مقاله منتج از پایان نامه شماره ۷۰۱ می‌باشد که در سال تحصیلی ۹۲-۹۱ در محل کتابخانه دانشکده دندانپزشکی دانشگاه آزاد اسلامی واحد اصفهان (خوراسگان) به ثبت رسیده است.

Usin و همکاران^(۸) در مطالعه خود به این نتیجه رسید که شیوع بالای *P.g* در ترکیب با *T.forsythia* و *T.denticola* خطر ابتلا به پریدونتیت متوسط را در زنان باردار افزایش می‌دهد و در این مطالعه فقط زنان باردار مورد بررسی قرار گرفتند.

Domingues و همکاران^(۱۰) در تحقیق خود روی ۵۰ زن ۱۹-۳۵ ساله که به مدت یک سال هم قرص‌های ضدبارداری خوراکی مصرف می‌کردند، به نتایج مشابه نتایج مطالعه حاضر دست یافتند.

Brusca^(۱۱) نیز نتایج کاملاً مشابهی به دست آورد ولی تعداد نمونه بیشتری مورد مطالعه قرار داد و علاوه بر باکتری *A.a*، *P.g* و *P.i*، انواع کاندیدا را هم مورد بررسی قرار داد.

Haerian-Ardakani^(۱۵) در مطالعه خود بر روی ۷۰ زن ۱۷-۳۵ ساله که به مدت ۲ سال OCP مصرف می‌کردند انجام داد به نتایج مشابهی دست یافتند ولی آنها عمق پروب، شاخص پلاک و سطح چسبندگی را در شش نقطه هر دندان اندازه گرفتند در حالی که در این مطالعه از عمیق‌ترین پاکت هرکوادرانت نمونه‌گیری انجام شد و تعداد نمونه بیشتری نیز بررسی گردید و باکتری‌های بی‌هوازی زیر لثه‌ای شمارش شدند.

Sek-Diallo^(۱۶) روی ۱۰۰ نفر خانم انجام داد که مطالعه وی از لحاظ مدت زمان مصرف با مطالعه حاضر مشابه بود. همچنین وی همه نوع فراورده‌های ضدبارداری (خوراکی و تزریقی) را در مطالعه‌اش گنجانده بود. او در این تحقیق به این نتیجه رسیده بود که استفاده از فراورده‌های تزریقی در مقایسه با فراورده‌های خوراکی

منابع

- Mariotti A. Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. Crit Rev Oral Biol Med 1994; 5(1): 27-53.

2. Vittek J, Hernandez MR, Wenk EJ, Rappaport SC, Southren AL. Specific estrogen receptors in human gingiva. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54(3): 608-12.
3. Kalkwarf KL. Effect of oral contraceptive therapy on gingival inflammation in humans. *J Periodontol* 1978; 49(11): 560-3.
4. Jensen J, Liljemark W, Bloomquist C. The effect of female sex hormones on subgingival plaque. *J Periodontol* 1981; 52(10): 599-602.
5. Klinger G, Eick S, Klinger G, Pfister W, Gräser T, Moore C, et al. Influence of hormonal contraceptives on microbial flora of gingival sulcus. *Contraception* 1998; 57(6): 381-4.
6. Lopatin DE, Kornman KS, Loesche WJ. Modulation of immunoreactivity to periodontal disease-associated microorganisms during pregnancy. *Infect Immun* 1980; 28(3): 713-8.
7. Banach J, Dembowska E, Groska R, Janczuk Z, Konopka T, Szymanska J. *Practical Clinical Periodontology*. 2nd ed. St. Louis: Mosby Co; 2004. P. 23-35.
8. Usin MM, Tabares SM, Parodi RJ, Sembaj A. Periodontal conditions during the pregnancy associated with periodontal pathogens. *J Investig Clin Dent* 2013; 4(1): 54-9.
9. Preshaw PM. Oral contraceptives and the periodontium. *Periodontol* 2013; 61(1): 125-59.
10. Domingues RS, Ferraz BF, Greggi SL, Rezende ML, Passanezi E, Sant'Ana AC. Influence of combined oral contraceptives on the periodontal condition. *J Appl Oral Sci* 2012; 20(2): 253-9.
11. Brusca MI, Rosa A, Albaina O, Moragues MD, Verdugo F, Pontón J. The impact of oral contraceptives on women's periodontal health and the subgingival occurrence of aggressive periodontopathogens and *Candida* species. *J Periodontol* 2010; 81(7): 1010-8.
12. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy. II Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 1964; 22: 121-35.
13. 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 Periodontol Res* 1996; 31(4): 271-7.
14. Richards D, Rutherford RB. The effects of interleukin 1 on collagenolytic activity and prostaglandin-E secretion by human periodontal-ligament and gingival fibroblast. *Arch Oral Biol* 1988; 33(4): 237-43.
15. Haerian-Ardakani A, Moeintaghavi A, Talebi-Ardakani MR, Sohrabi K, Bahmani S, Dargahi M. The association between current low-dose oral contraceptive pills and periodontal health: A matched-case-control study. *J Contemp Dent Pract* 2010; 11(3): 33-40.
16. Seck-Diallo A, Cissé ML, Benoist HM, Diouf A, Ahnoux-Kouadio A, Diallo T, et al. Periodontal status in a sample of Senegalese women using hormonal contraception. *Odontostomatol Trop* 2008; 31(121): 36-42.