

بررسی تأثیر بارداری و بیماری پریودنتال بر غلظت بزاقی تومور نکروز فاکتور آلفا ($TNF\alpha$)

دکتر حجت‌اله یوسفی‌منش^{۱*}، دکتر مریم گچیزانی^۲، دکتر محمود جهانگیرنژاد^۳، دکتر مهری غفوریان
بروجردنیا^۴

۱. استادیار گروه پریودانتیکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۲. دندان‌پزشک، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۳. استادیار گروه پریودانتیکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۴. استادیار گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۵/۰۱/۰۵ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۴/۰۹

خلاصه

مقدمه: پریودنتیت، یک بیماری التهابی پیشرونده و شایع‌ترین عفونت مزمن در انسان است. بارداری عاملی است که با افزایش شیوع التهاب مرتبط بوده و به‌عنوان یک فاکتور بالقوه مؤثر بر پریودنتیت در نظر گرفته می‌شود. یکی از بیومارک‌های التهابی مهم، فاکتور نکروز تومور ($TNF-\alpha$) است. مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط $TNF-\alpha$ و پریودنتیت در دوران بارداری انجام شد.

روش کار: این مطالعه مورد-شاهدی در سال ۱۳۹۳ در بیمارستان امام خمینی و دانشکده دندانپزشکی اهواز انجام شد. در این مطالعه ۴۰ زن باردار و ۴۰ زن غیرباردار به دو گروه دارای پریودنتیت و فاقد پریودنتیت تقسیم شدند. نمونه‌های بزاق شرکت‌کنندگان تهیه شد و تفاوت غلظت $TNF-\alpha$ در بزاق با استفاده از روش الایزا بررسی شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) و آزمون‌های کروسکال والیس و من‌ویتنی انجام شد. مقدار p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: غلظت $TNF-\alpha$ در زنان باردار و غیرباردار فاقد پریودنتیت، از نظر آماری معنادار نبود ($p=0/213$)؛ همچنین، غلظت $TNF-\alpha$ در زنان باردار و غیرباردار مبتلا به پریودنتیت نیز از نظر آماری معنادار نبود ($p=0/514$). بیشترین غلظت $TNF-\alpha$ بزاقی در زنان باردار مبتلا به پریودنتیت و کمترین غلظت $TNF-\alpha$ بزاقی در زنان باردار فاقد پریودنتیت مشاهده شد. غلظت $TNF-\alpha$ ، علی‌رغم وجود تفاوت میانگین بین دو گروه، از نظر آماری تفاوت معناداری نداشت (به ترتیب $32/18 \pm 7/25$ ، $21/8 \pm 4$ ، $p>0/05$).

نتیجه‌گیری: میانگین غلظت $TNF-\alpha$ بزاقی در گروه‌های سالم و مبتلا به پریودنتیت متفاوت بود، اما تفاوت آماری معناداری بین هیچ‌یک از گروه‌های مورد مطالعه مشاهده نشد. با این حال، انجام معاینات دوره‌ای توصیه می‌شود و بر کنترل بیماری پریودنتال در دوران بارداری تأکید می‌شود.

کلمات کلیدی: بارداری، بزاق، پریودنتیت، تومور نکروز فاکتور آلفا

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر حجت‌اله یوسفی‌منش؛ دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران. تلفن: ۰۶۱-۳۳۲۰۵۱۷۰
پست الکترونیک: hojjatyoosefi@yahoo.com

مقدمه

بیماری پریودنتیت مزمن به علت تجمع پلاک باکتریایی ایجاد می‌شود که با تأثیر بر بافت‌های حمایت‌کننده دندان، منجر به از دست رفتن استخوان آلوئول می‌شود. میکروب‌های پلاک و جرم به دو صورت مستقیم و غیرمستقیم در روند تخریب بافت‌های پریودنتال نقش دارند (۱). ترشح آنزیم‌های پروتئولیتیک و بروز عوامل سرکوب‌کننده ایمنی، بیانگر اثر مستقیم آن‌هاست. همچنین، عوامل پاتوژن میکروب‌ها، مانند لیپوپولی‌ساکارید (LPS)^۱، باعث تحریک پاسخ ایمنی میزبان می‌شوند و در نتیجه، منجر به تحریک سنتز سایتوکاین‌های التهابی، تجزیه بافت همبند و تحلیل استخوان توسط میزبان می‌شوند که بیانگر مکانیسم اثر غیرمستقیم میکروارگانیسم‌هاست (۲). بنابراین، در یک میزبان مستعد، عوامل بیماری‌زای میکروبی می‌توانند با تحریک آزادسازی آنزیم‌ها و سایتوکاین‌های التهابی میزبان، منجر به تخریب بافت پریودنتال شوند (۳). مهم‌ترین سایتوکاین‌های التهابی، اینترلوکین ۱ آلفا و بتا ($IL-1\beta$, $IL-1\alpha$) و فاکتور نکروز تومور آلفا ($TNF-\alpha$) هستند که اثرات مشابه و سینرژیک دارند (۴).

در دوران بارداری، تغییراتی در سطح هورمون‌ها رخ می‌دهد و این تغییرات هورمونی منجر به تغییراتی در اغلب سیستم‌های بدن، از جمله حفره دهان، می‌شوند. از این تغییرات می‌توان به افزایش پاسخ بافت لثه نسبت به پلاک میکروبی و التهاب و افزایش حجم لثه ناشی از آن اشاره کرد (۵). هورمون‌های جنسی بر روی بافت لثه دارای گیرنده هستند و این تغییرات می‌توانند بر بافت‌های پریودنتال نیز اثر بگذارند (۶). علاوه بر تأثیری که بارداری بر حفره دهان دارد، به‌طور معکوس، ارتباط مثبتی بین تغییرات فلور میکروبی دهان، مانند آنچه در بیماری‌های پریودنتال ایجاد می‌شود، و عوارض نامطلوب بارداری، نظیر زایمان زودرس، وزن کم هنگام تولد (ناشی از تولد زودرس یا محدودیت رشد داخل رحمی) و پره‌اکلامپسی، نشان داده شده است (۷، ۸). همان‌طور که بیان شد، بارداری عاملی است که باعث ایجاد تغییراتی در وضعیت پریودنتال می‌شود و

همچنین، مشکلات پریودنتال نیز سبب تغییرات بیومارکرها می‌شوند؛ لذا، بررسی تغییرات بیومارکری که متأثر از هر دو عامل باشد، می‌تواند در بررسی این ارتباط کمک‌کننده باشد. سایتوکاین $TNF-\alpha$ مهم‌ترین پاسخ میزبان در برابر جزء فعال باکتری‌های گرم منفی (LPS یا اندوتوکسین) و سایر میکروب‌های عفونت‌زا است و مسئول بسیاری از عوارض سیستمیک عفونت‌های شدید است (۹). این سایتوکاین توسط ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و انواع دیگری از سلول‌ها تولید می‌شود (۱۰).

سایتوکاین $TNF-\alpha$ با تحریک انواع مختلفی از سلول‌ها، باعث ترشح کموکاین‌هایی می‌شود که حرکت جهت‌دار لکوسیت‌ها را تحریک می‌نمایند؛ بدین ترتیب، این سایتوکاین ذخیره سلول‌هایی را که می‌توانند به جایگاه‌های عفونت فراخوانده شوند، افزایش می‌دهد و عدم کنترل و فراخوانی بیش از حد سلول‌ها می‌تواند سبب فرآیند تخریب غیرمستقیم در نواحی التهابی، نظیر لثه و استخوان درگیر در بیماری پریودنتیت گردد (۱۱). راه‌های بررسی $TNF-\alpha$ از طریق خون، بزاق و مایع شیار لثه‌ای می‌باشند و مطالعات متعددی بیان کرده‌اند که بزاق، مایع زیستی مناسبی برای ارزیابی بیومارکرهاست (۱۲) و از آنجایی که جمع‌آوری بزاق برای بیمار آزاردهنده نیست، روشی غیرتهاجمی، ارزان و با حداقل خطر عفونت برای بیمار است (۱۳، ۱۴). در این مطالعه، جهت بررسی ارتباط بین تغییرات التهابی و بارداری، میزان غلظت $TNF-\alpha$ در بزاق زنان باردار مبتلا به پریودنتیت مزمن جنرالیزه در مقایسه با زنان غیرباردار، با استفاده از روش ایمونوسوربنت متصل به آنزیم (ELISA)^۲ مورد بررسی قرار گرفت.

روش کار

این مطالعه مورد-شاهدی در سال ۱۳۹۳ بر روی ۸۰ خانم (۴۰ خانم باردار و ۴۰ خانم غیرباردار) در بیمارستان امام خمینی اهواز و بخش پریودنتولوژی دانشکده دندانپزشکی جندی‌شاپور اهواز انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: بارداری در سه ماهه

² enzyme-linked immunosorbent assay

¹ Lipopolysaccharide

سوم، نداشتن بیماری سیستمیک زمینه‌ای، داشتن حداقل ۲۰ دندان، عدم مصرف سیگار و الکل، عدم مصرف داروهای ضدالتهاب و آنتی‌بیوتیک طی ۳ ماه گذشته و همچنین عدم دریافت درمان‌های پریودنتال طی ۴ ماه گذشته بود. تشخیص بارداری زنان در سه‌ماهه سوم بارداری، توسط آزمون‌های پاراکلینیکی و زیرنظر متخصص زنان و زایمان در درمانگاه بیمارستان امام خمینی اهواز، که از مراکز اصلی زنان و زایمان اهواز است، انجام شده بود. افراد شاهد نیز دارای همان معیارهای ورود افراد مورد بودند، با این تفاوت که باردار نبودند و از میان مراجعه‌کنندگان به بخش پریودنتولوژی دانشکده دندانپزشکی جندی‌شاپور اهواز انتخاب شدند.

ارزیابی نهایی وضعیت پریودنتال توسط یک متخصص پریودنتولوژی صورت گرفت. پس از تصویب طرح و دریافت کد اخلاق با شماره IR.AJUMS.REC.1393.137، اجرای طرح آغاز شد. این مطالعه شامل ۸۰ زن بود که بر اساس معاینات بالینی و ارزیابی پاراکلینیکی، به چهار گروه شامل زنان غیرباردار مبتلا به پریودنتیت مزمن جنرالیزه، زنان غیرباردار فاقد بیماری پریودنتال، زنان باردار مبتلا به پریودنتیت مزمن جنرالیزه و زنان باردار فاقد بیماری پریودنتال تقسیم شدند. تشخیص بیماری بر اساس معیارهای انجمن دندانپزشکی آمریکا انجام شد و بر این اساس، بیماران در گروه پریودنتیت مزمن قرار گرفتند. پریودنتیت مزمن جنرالیزه بر اساس عمق پروب بیش از ۵ میلی‌متر با استفاده از پروب ویلیامز (Williams, USA) و میزان از دست رفتن اتصال (attachment loss) به میزان ۳ تا ۴ میلی‌متر تشخیص داده شد (۱۵). فاکتورهای بالینی شامل سطح اتصال بالینی^۱، عمق پاکت پریودنتال^۲، شاخص پلاک^۳ و خونریزی حین پروب^۴ ارزیابی شدند. بیماران انتخاب‌شده در چهار گروه از نظر سن و وضعیت اقتصادی با یکدیگر همسان‌سازی شدند. پس از تأیید بیماران و تشخیص زمان بارداری،

با اخذ رضایت‌نامه از آنان، نمونه‌گیری از بزاق انجام شد؛ بدین‌صورت که به بیماران انتخاب‌شده آموزش داده شد دهان خود را با آب شست‌وشو داده و سپس اجازه دهند بزاق در دهان تجمع یابد و هر ۶۰ ثانیه آن را در لوله‌های آزمایش استریل تخلیه کنند تا حدود ۵ میلی‌لیتر بزاق غیرتحریکی در لوله استریل جهت انجام آزمایش‌ها جمع‌آوری شود (۱۶).

به‌منظور کورسازی مطالعه، پس از نمونه‌گیری، کد مربوطه بر روی لوله‌های آزمایش درج شد. بزاق جمع‌آوری شده از گروه‌های بیمار و کنترل، با نیروی نسبی گریز از مرکز (g) معادل ۲۵۰۰-۲۰۰۰ و به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفیوژ شد. پس از جداسازی، مایع رویی به فریزر با دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد منتقل شد.

پس از اتمام جمع‌آوری نمونه‌ها، آزمایش‌های لازم با استفاده از کیت ELISA (Bender Medsystems, Vienna, Austria) انجام گرفت. تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۲) انجام شد. در ابتدا، نرمال بودن توزیع داده‌های کمی با استفاده از آزمون کولموگروف اسمیرنوف بررسی شد. با توجه به اینکه توزیع داده‌ها از توزیع نرمال تبعیت نمی‌کرد، از آزمون‌های ناپارامتری برای تحلیل داده‌ها استفاده شد. متغیرهای کمی شامل سطح اتصال بالینی (CAL)^۵، عمق پاکت پریودنتال (PPD)^۶، شاخص پلاک (PI)^۷ و غلظت TNF-α به‌صورت میانگین ± انحراف معیار و متغیر خونریزی حین پروب (BOP)^۸ به‌صورت درصد گزارش شدند.

به‌منظور مقایسه مقادیر متغیرهای مورد مطالعه بین چهار گروه شامل زنان باردار مبتلا به پریودنتیت، زنان باردار فاقد پریودنتیت، زنان غیرباردار مبتلا به پریودنتیت و زنان غیرباردار فاقد پریودنتیت، از آزمون کروسکال والیس استفاده شد. در متغیرهایی که آزمون کروسکال والیس اختلاف آماری معناداری را بین گروه‌ها نشان داد، برای تعیین محل اختلاف، مقایسه‌های دوتایی بین گروه‌ها با استفاده از آزمون من

⁵ Clinical Attachment Level

⁶ Probing Pocket Depth

⁷ Plaque Index

⁸ Bleeding on Probing

¹ clinical attachment level

² periodontal pocket depth

³ plaque index

⁴ bleeding on probing

ویتنی یو انجام شد. علاوه بر این، با توجه به اهداف از پیش تعیین شده مطالعه و ماهیت اکتشافی (Pilot) پژوهش، مقایسه‌های دوگروهی از پیش تعیین شده برای متغیر $TNF-\alpha$ نیز با استفاده از آزمون من ویتنی یو انجام شد. نتایج این مقایسه‌ها به عنوان تحلیل‌های تکمیلی تفسیر شدند و هیچ‌یک از مقایسه‌های دوتایی از نظر آماری معنادار نبودند. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

افراد مورد مطالعه شامل ۸۰ زن بودند که به چهار گروه تقسیم شدند: زنان باردار مبتلا به پریدونتیت مزمن

جنرالیزه (۲۲ نفر)، زنان غیرباردار مبتلا به پریدونتیت مزمن جنرالیزه (۱۸ نفر)، زنان باردار فاقد پریدونتیت مزمن جنرالیزه (۲۰ نفر) و زنان غیرباردار فاقد پریدونتیت مزمن جنرالیزه (۲۰ نفر). از نظر سن و وضعیت اقتصادی، تفاوت آماری معناداری بین گروه‌ها وجود نداشت ($p=0/872$). میانگین غلظت $TNF-\alpha$ بزاقی در بین گروه‌های مختلف (چهار گروه)، برحسب پیکوگرم بر میلی‌لیتر (pg/ml) اندازه‌گیری شد. جدول ۱ میانگین غلظت $TNF-\alpha$ بزاقی و شاخص‌های بالینی را در گروه‌های مورد مطالعه نشان می‌دهد.

جدول ۱- میانگین غلظت $TNF\alpha$ در گروه‌های مختلف مورد مطالعه

شاخص‌های بالینی	سن سال	خون‌ریزی حین پروب (درصد)	شاخص پلاک	عمق پاکت پریدونتال (میلی‌متر)	سطح اتصالات بالینی (میلی‌متر)	غلظت $TNF\alpha$ (pg/ml)
گروه‌ها	(متوسط)					انحراف معیار $\pm$ میانگین
زنان غیرباردار فاقد بیماری پریدونتال	۲۴/۵	۸	$0/04 \pm 0/03$	$1/45 \pm 0/8$	۰/۰۰	$23/26 \pm 5/61$
زنان باردار فاقد بیماری پریدونتال	۲۵/۱	۱۰	$0/09 \pm 0/05$	$1/78 \pm 0/9$	۰/۰۰	$21/80 \pm 4$
زنان غیرباردار دارای پریدونتیت مزمن	۲۵/۲	۷۰	$0/66 \pm 0/3$	$5/62 \pm 2/8$	$3/18 \pm 1/8$	$26/75 \pm 4/78$
زنان باردار دارای پریدونتیت مزمن	۲۴/۸	۸۰	$0/84 \pm 0/4$	$5/67 \pm 2/5$	$3/58 \pm 2/1$	$32/18 \pm 7/25$
سطح معنی‌داری*	۰/۸۷۲	۰/۱۱	۰/۰۳۱	۰/۰۲۱	۰/۰۳	۰/۸۷۱

* آزمون کروسکال والیس

میانگین غلظت $TNF-\alpha$ در بزاق گروه‌های مورد بررسی با یکدیگر اختلاف معناداری نداشت ($p=0/871$) و بارداری و پریدونتیت بر میزان تغییرات آن تأثیری نداشتند. بارداری و پریدونتیت با تفکیک گروه‌ها و شاخص‌های بالینی در جدول ۲ ارائه شده‌اند.

جدول ۲- مقایسه دو به دو گروه‌ها با یکدیگر

گروه‌های مورد مطالعه	متغیر	غلظت $TNF\alpha$	سطح اتصالات بالینی	عمق پاکت پریدونتال	شاخص پلاک	خون‌ریزی حین پروب
زنان باردار فاقد بیماری پریدونتال		۰/۲۱۳	۰/۲۴۱	۰/۶۵	۰/۳۵	۰/۳۲
زنان غیرباردار فاقد بیماری پریدونتال		۰/۵۵۹	*۰/۰۳۱	*۰/۰۱۱	*۰/۰۱۴	*۰/۰۳۱
زنان باردار دارای پریدونتیت مزمن		۰/۱۱۸	*۰/۰۱۳	*۰/۰۴۱	*۰/۰۱۲	*۰/۰۳۲
زنان غیرباردار دارای پریدونتیت مزمن		۰/۲۶	*۰/۰۱۸	*۰/۰۱۳	*۰/۰۲۳	*۰/۰۴۲
زنان باردار دارای پریدونتیت مزمن		۰/۹۱	*۰/۰۲۲	*۰/۰۱۶	*۰/۰۱۱	*۰/۰۲۸
زنان غیرباردار دارای پریدونتیت مزمن		۰/۵۱۴	۰/۴۵	۰/۸۵	۰/۴۲	۰/۲۲
زنان باردار		۰/۳۱۹	۰/۳۵	۰/۵۶	۰/۲۵	۰/۳۲
زنان دارای پریدونتیت		۰/۷۰۷	*۰/۰۱۲	*۰/۰۴۶	*۰/۰۳۱	*۰/۰۱۸

آزمون من ویتنی یو؛ در مقایسه دو به دو گروه‌ها، سطح معنی‌داری ذکر شده است.

بحث

میانگین غلظت $TNF-\alpha$ در گروه مبتلا به پرپودنتیت مزمن بیشتر از گروه فاقد بیماری پرپودنتال بود. در مطالعه حاضر، علی‌رغم وجود تفاوت در میانگین غلظت $TNF-\alpha$ بزاقی بین گروه‌های باردار و غیرباردار و افزایش آن همراه با پرپودنتیت مزمن، بین هیچ‌یک از گروه‌های مورد بررسی از نظر آماری تفاوت معناداری مشاهده نشد ($p=0/871$).

علت اصلی بیماری‌های پرپودنتال، وجود باکتری‌هاست. حفره دهان انسان دارای حجم قابل توجهی از گونه‌های مختلف میکروبی در حال تکامل است. فعل و انفعالات اکولوژیک بین میزبان و میکروب‌ها، شدت بیماری را تعیین می‌کنند. متعاقب انواع آسیب‌ها یا تحت تأثیر عوامل آسیب‌رسان، از جمله گرما، عوامل شیمیایی یا عفونت باکتریایی، پاسخ فیزیولوژیک به صورت التهاب ظاهر می‌شود (۱۷). آگاهی از نحوه تنظیم مکانیسم‌های ایمنی و پاسخ‌های التهابی، برای درک پاتوژنز بیماری‌های پیچیده‌ای مانند پرپودنتیت بسیار مهم است. سایتوکاین‌های التهابی، سنتز مولکول‌های اتصال به اندوتلیوم را بر روی سلول‌های التهابی مانند نوتروفیل‌ها، مونوسیت‌ها و فیبروبلاست‌ها افزایش می‌دهند و باعث وازودیلایسیون، کموتاکسی و التهاب در ناحیه می‌شوند (۱۸، ۱۹).

سایتوکاین $TNF-\alpha$ یک واسطه التهابی حاد در پاسخ به باکتری‌ها و سایر میکروب‌های عفونی است. $TNF-\alpha$ توسط ماکروفاژها، سلول‌های دندریتیک و انواع دیگری از سلول‌ها تولید می‌شود (۲۰). سایتوکاین $TNF-\alpha$ با تحریک انواع مختلفی از سلول‌ها، باعث ترشح کموکاین‌هایی می‌شود که حرکت جهت‌دار لکوسیت‌ها را تحریک می‌نمایند. در نتیجه، چسبندگی مونوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها به سلول‌های اندوتلیال افزایش یافته و مهاجرت آن‌ها از دیواره عروق افزایش می‌یابد. بدین ترتیب، این سایتوکاین ذخیره سلول‌هایی را که می‌توانند به جایگاه‌های عفونت فراخوانده شوند، افزایش می‌دهد و کمبود آن باعث اختلال در پاسخ به عفونت می‌شود (۲۱).

سایتوکاین $TNF-\alpha$ از طریق تحریک فرآیند اتوفژی و فعال‌سازی مکانیسم لیزوزومی، سبب تجزیه اجزای غیرفعال و غیرضروری می‌شود و در استخوان، به واسطه فعال‌شدن استئوکلاست‌ها، فرآیند تخریب رخ می‌دهد که در نتیجه، نقش این سایتوکاین در روند تخریب استخوان را نشان می‌دهد (۲۲). بارداری باعث ایجاد تغییراتی در سیستم ایمنی و فرآیند پاسخ‌دهی به عوامل تحریک‌کننده می‌شود و این تغییرات می‌توانند در سراسر بدن، از جمله بافت‌های پرپودنتال، رخ دهند (۲۳). در تحقیقات نشان داده شده است که استفاده موضعی از استروژن و پروژسترون، نفوذپذیری عروق را افزایش داده و باعث تحریک تکثیر عروقی می‌شود. از این رو، این احتمال وجود دارد که مقاومت لته زنان در پی بارداری یا شرایط همراه با تغییرات هورمونی تغییر کند (۲۴، ۲۵). همچنین، با بررسی سطح سایتوکاین‌ها در خون محیطی، افزایش معناداری در میزان $TNF-\alpha$ طی تغییرات هورمونی نشان داده شده است و به نظر می‌رسد این میانجی التهابی باعث افزایش التهاب لته‌ای می‌شود (۲۶، ۲۷). بنابراین، شاخص‌های پرپودنتال می‌توانند تحت تأثیر نوسانات هورمونی تغییر کنند. از این رو، پیشنهاد می‌شود به‌منظور پیشگیری از ایجاد بیماری پرپودنتال، بهداشت دهان و دندان در دوران بارداری به‌طور کامل رعایت شود.

در مطالعات تلس و همکاران (۲۰۰۹)، یوسفی‌منش و همکاران (۲۰۱۳) و وارگر و همکاران (۲۰۱۵) همانند مطالعه حاضر، بین غلظت $TNF-\alpha$ در بیماران مبتلا به پرپودنتیت مزمن و افراد سالم تفاوت مشاهده شد. در مطالعه آنان نیز همانند مطالعه حاضر، میزان $TNF-\alpha$ در گروه بیمار بیشتر از گروه سالم بود، ولی مشابه با مطالعه حاضر، هیچ‌گونه تفاوت آماری معناداری بین گروه‌ها وجود نداشت (۲۸-۳۰). در مطالعه سکستون و همکاران (۲۰۱۱)، طی یک دوره ۶ ماهه، تغییرات بیومارکرهای بزاقی بیماران مبتلا به پرپودنتیت مزمن پس از آموزش بهداشت دهان و دندان و انجام جرم‌گیری و تسطیح سطح ریشه بررسی شد. آنان در بررسی‌های خود مشاهده کردند که میزان $TNF-\alpha$ به‌دنبال درمان پرپودنتال کاهش می‌یابد و این کاهش

در مقایسه با مقادیر پیش از درمان، از نظر آماری معنادار بود (۳۱).

از آنجایی که غلظت سایتوکاین $TNF-\alpha$ در بیماران مبتلا به بیماری‌های پریدونتال افزایش یافته است، بررسی آن در مطالعات مورد توجه قرار گرفته است و محققان پیشنهاد داده‌اند که $TNF-\alpha$ به‌عنوان یک بیومارکر تشخیصی مورد استفاده قرار گیرد (۳۲، ۳۳). بررسی مایع آمنیوتیک در موارد زایمان زودرس نشان‌دهنده وجود عوامل التهابی است و یکی از مسیرهای پیش‌فرض برای افزایش این عوامل در مایع آمنیوتیک، وجود بیماری پریدونتیت مزمن در مادر است (۳۴). پلی‌مورفیسم ژنی سایتوکاین‌ها، از جمله $TNF-\alpha$ ، نیز بیانگر افزایش پاسخ التهابی است که این افزایش می‌تواند سبب زایمان زودرس شود (۳۵).

مکانیسم اثر بیماری پریدونتال بر زایمان زودرس هنوز به‌طور کامل مشخص نیست، ولی شواهد محکمی از تأثیر بیماری پریدونتال در این زمینه وجود دارد. دو مسیر مستقیم و غیرمستقیم به‌عنوان مکانیسم‌های بیولوژیک جهت توضیح رابطه پاتوفیزیولوژیک بین بیماری پریدونتال مادر و عوارض بارداری تشریح شده‌اند. مسیر مستقیم شامل انتقال پاتوژن‌های پریدونتال از طریق بند ناف و اختلال در عملکرد جفت است، در حالی که مسیر غیرمستقیم بیانگر گردش سیستمیک واسطه‌های التهابی از جمله $TNF-\alpha$ است که این واسطه‌های التهابی به‌صورت موضعی یا سیستمیک تولید می‌شوند و منجر به ایجاد پاسخ التهابی موضعی در واحد جنین - جفت می‌گردند که با فعال‌سازی پاسخ‌های ایمنی، سبب بروز مشکلاتی در بارداری، از جمله زایمان زودرس می‌شود (۳۶، ۳۷).

بیماران مبتلا به بیماری پریدونتال تا زمانی که بیماری پیشرفت نکرده باشد، از وجود آن مطلع نیستند و با توجه به اینکه وجود بیماری پریدونتال، بر اساس مکانیسم‌های بیان شده، می‌تواند سبب بروز مشکلاتی در بارداری شود، لذا بر انجام بررسی‌ها و معاینات دوره‌ای و در صورت وجود بیماری پریدونتال، بر درمان و کنترل بیماری در دوران بارداری تأکید می‌شود. از آنجایی که این مطالعه با حجم نمونه کم انجام شد،

پیشنهاد می‌شود مطالعاتی با حجم نمونه بیشتر و با مقایسه سطوح سایتوکاین‌ها در بزاق و خون و در صورت امکان، مایع آمنیوتیک انجام شود تا بتوان نتایج دقیق‌تری به‌دست آورد.

نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر، علی‌رغم وجود تفاوت در میانگین غلظت $TNF-\alpha$ بزاقی بین گروه سالم و بیمار، بین هیچ‌یک از گروه‌های مورد بررسی از نظر آماری تفاوت معناداری مشاهده نشد. بیماری پریدونتال موجب افزایش شاخص‌های التهابی می‌شود؛ لذا ارزیابی وضعیت پریدونتال زنان در دوران بارداری و حتی پیش از بارداری توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

این مطالعه برگرفته از پایان‌نامه خانم مریم گچپزانی با شماره ثبت U-93065 می‌باشد. بدین‌وسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز به‌منظور تأمین هزینه‌های تحقیق و همچنین از اساتید بخش زنان و زایمان بیمارستان امام خمینی اهواز که در انجام این پایان‌نامه ما را یاری کردند، صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

تضاد منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند که در رابطه با انتشار این مقاله، هیچ‌گونه تضاد منافی وجود ندارد.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه با تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز (IR.AJUMS.REC.1393.137) انجام شد. به شرکت‌کنندگان اطمینان داده شد که اطلاعات آن‌ها محرمانه خواهد ماند. ملاحظات ویژه‌ای برای زنان باردار در نظر گرفته شد و تمام معاینات غیرتهاجمی بوده و هیچ خطری برای مادر یا جنین نداشت.

حمایت مالی

این مطالعه با حمایت مالی معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز با شماره ثبت U-93065 انجام شده است. دانشگاه هیچ گونه دخالتی در انتشار نتایج این مطالعه نداشته است.

مشارکت نویسندگان

دکتر حجت‌اله یوسفی‌منش: طراحی مطالعه، روش‌شناسی، تحلیل داده‌ها، تفسیر نتایج، نگارش پیش‌نویس مقاله، مدیریت پروژه، نظارت بر اجرا و تأیید نهایی؛ دکتر مریم گچیزانی: معاینات بالینی، جمع‌آوری

و سازماندهی نمونه‌ها و داده‌ها، بازبینی و ویرایش مقاله و تأیید نهایی؛ دکتر محمود جهانگیرنژاد: طراحی مطالعه، روش‌شناسی، تحلیل آماری، اعتبارسنجی داده‌ها، ترسیم نمودارها، بازبینی و ویرایش مقاله و تأیید نهایی؛ دکتر مهری غفوریان بروجردنیا: هماهنگی با بیمارستان، کمک به جمع‌آوری نمونه‌ها، بازبینی و ویرایش مقاله و تأیید نهایی مقاله را بر عهده داشته‌اند. تمام نویسندگان نسخه نهایی مقاله را مطالعه و تأیید کرده‌اند و مسئولیت تمام جنبه‌های این پژوهش را بر عهده دارند.

منابع

- Hajishengallis G, Chavakis T. Local and systemic mechanisms linking periodontal disease and inflammatory comorbidities. *Nature Reviews Immunology* 2021; 21(7):426-40.
- Hienz SA, Paliwal S, Ivanovski S. Mechanisms of bone resorption in periodontitis. *Journal of immunology research* 2015; 2015(1):615486.
- Sczepanik FS, Grossi ML, Casati M, Goldberg M, Glogauer M, Fine N, et al. Periodontitis is an inflammatory disease of oxidative stress: We should treat it that way. *Periodontology* 2000. 2020; 84(1):45-68.
- Umare V, Pradhan V, Nadkar M, Rajadhyaksha A, Patwardhan M, Ghosh KK, et al. Effect of proinflammatory cytokines (IL-6, TNF- α , and IL-1 β) on clinical manifestations in Indian SLE patients. *Mediators of inflammation* 2014; 2014(1):385297.
- Silva de Araujo Figueiredo C, Gonçalves Carvalho Rosalem C, Costa Cantanhede AL, Abreu Fonseca Thomaz ÉB, Fontoura Nogueira da Cruz MC. Systemic alterations and their oral manifestations in pregnant women. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2017; 43(1):16-22.
- Andrikopoulou M, Chatzistamou I, Gkilas H, Vilaras G, Sklavounou A. Assessment of angiogenic markers and female sex hormone receptors in pregnancy tumor of the gingiva. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2013; 71(8):1376-81.
- Bond JC, Wise LA, Fox MP, Garcia RI, Murray EJ, White KO, et al. Preconception periodontitis and risk of spontaneous abortion in a prospective cohort study. *American Journal of Epidemiology* 2023; 192(9):1509-21.
- Saddki N, Bachok NA, Hussain NH, Zainudin SL, Sosroseno W. The association between maternal periodontitis and low birth weight infants among Malay women. *Community dentistry and oral epidemiology* 2008; 36(4):296-304.
- Almeida-Junior LA, de Carvalho MS, Almeida LK, Silva-Sousa AC, Sousa-Neto MD, Silva RA, et al. TNF- α -TNFR1 signaling mediates inflammation and bone resorption in apical periodontitis. *Journal of endodontics* 2023; 49(10):1319-28.
- Cruceiru D, Baldasici O, Balacescu O, Berindan-Neagoe I. The dual role of tumor necrosis factor- α (TNF- α) in breast cancer: molecular insights and therapeutic approaches: Cruceiru et. al. *Cellular Oncology* 2020; 43(1):1-18.
- Kalliolias GD, Ivashkiv LB. TNF biology, pathogenic mechanisms and emerging therapeutic strategies. *Nature reviews rheumatology* 2016; 12(1):49-62.
- Miller CS, King Jr CP, Langub MC, Kryscio RJ, Thomas MV. Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study. *The Journal of the American Dental Association* 2006; 137(3):322-9.
- Miricescu D, Greabu M, Totan A, Didilescu A, Rădulescu R. The antioxidant potential of saliva: clinical significance in oral diseases. *Therapeutics, Pharmacology & Clinical Toxicology* 2011; 15(2):139.
- Wong DT. Salivaomics. *The Journal of the American Dental Association* 2012; 143:19S-24S.
- Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple IL, Jepsen S, Kornman KS, et al. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions—Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of periodontology* 2018; 89:S1-8.

16. Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1993; 694(1):72-7.
17. Cekici A, Kantarci A, Hasturk H, Van Dyke TE. Inflammatory and immune pathways in the pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology* 2000. 2014; 64(1):57-80.
18. Pan W, Wang Q, Chen Q. The cytokine network involved in the host immune response to periodontitis. *International journal of oral science* 2019; 11(3):30.
19. Zhang C. The role of inflammatory cytokines in endothelial dysfunction: C. Zhang. *Basic research in cardiology* 2008; 103(5):398-406.
20. Leung L, Cahill CM. TNF- α and neuropathic pain-a review. *Journal of neuroinflammation* 2010; 7(1):27.
21. Huang WY, Wang J, Liu YM, Zheng QS, Li CY. Inhibitory effect of Malvidin on TNF- α -induced inflammatory response in endothelial cells. *European Journal of Pharmacology* 2014; 723:67-72.
22. Lin NY, Stefanica A, Distler JH. Autophagy: a key pathway of TNF-induced inflammatory bone loss. *Autophagy* 2013; 9(8):1253-5.
23. Mor G, Cardenas I, Abrahams V, Guller S. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site. *Annals of the new York Academy of Sciences* 2011; 1221(1):80-7.
24. Markou E, Eleana B, Lazaros T, Antonios K. The influence of sex steroid hormones on gingiva of women. *The open dentistry journal* 2009; 3:114.
25. Lindhe J, Attström R. Gingival exudation during the menstrual cycle. *Journal of periodontal research* 1967; 2(3):194-8.
26. Brännström M, Fridén BE, Jasper M, Norman RJ. Variations in peripheral blood levels of immunoreactive tumor necrosis factor α (TNF α) throughout the menstrual cycle and secretion of TNF α from the human corpus luteum. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 1999; 83(2):213-7.
27. Sahin Aydinyurt H, Yuncu YZ, Tekin Y, Ertugrul AS. IL-6, TNF- α levels and periodontal status changes during the menstrual cycle. *Oral Diseases* 2018; 24(8):1599-605.
28. Teles RP, Likhari V, Socransky SS, Haffajee AD. Salivary cytokine levels in subjects with chronic periodontitis and in periodontally healthy individuals: a cross-sectional study. *Journal of periodontal research* 2009; 44(3):411-7.
29. Yousefimanesh H, Maryam R, Mahmoud J, Mehri GB, Mohsen T. Evaluation of salivary tumor necrosis factor-alpha in patients with the chronic periodontitis: A case-control study. *Journal of Indian Society of Periodontology* 2013; 17(6):737.
30. Varghese SS, Thomas H, Jayakumar ND, Sankari M, Lakshmanan R. Estimation of salivary tumor necrosis factor-alpha in chronic and aggressive periodontitis patients. *Contemporary clinical dentistry* 2015; 6(Suppl 1):S152.
31. Sexton WM, Lin Y, Kryscio RJ, Dawson III DR, Ebersole JL, Miller CS. Salivary biomarkers of periodontal disease in response to treatment. *Journal of clinical periodontology* 2011; 38(5):434-41.
32. Rathinasamy K, Ulaganathan A, Ganesan R, Saket P, Alamelu S. Estimation of TNF- α levels in saliva and serum of patients with periodontal health and chronic periodontitis: a case-control study. *The journal of contemporary dental practice* 2020; 21(2):148-51.
33. Machado V, Mesquita MF, Bernardo MA, Casal E, Proença L, Mendes JJ. IL-6 and TNF- α salivary levels according to the periodontal status in Portuguese pregnant women. *PeerJ* 2018; 6:e4710.
34. Gomez-Lopez N, Romero R, Galaz J, Xu Y, Panaitescu B, Slutsky R, et al. Cellular immune responses in amniotic fluid of women with preterm labor and intra-amniotic infection or intra-amniotic inflammation. *American Journal of Reproductive Immunology* 2019; 82(5):e13171.
35. Huck O, Tenenbaum H, Davideau JL. Relationship between periodontal diseases and preterm birth: recent epidemiological and biological data. *Journal of pregnancy* 2011; 2011(1):164654.
36. Lim G, Janu U, Chiou LL, Gandhi KK, Palomo L, John V. Periodontal health and systemic conditions. *Dentistry journal* 2020; 8(4):130.
37. Figuero E, Han YW, Furuichi Y. Periodontal diseases and adverse pregnancy outcomes: Mechanisms. *Periodontology* 2000. 2020; 83(1):175-88.



The Effect of Pregnancy and Periodontal Disease on Salivary Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF α)

Hojatollah Yousefimanesh^{1*}, Maryam Gachpazani², Mahmoud Jahangirnezhad³, Mehri Ghafourian Boroujerdnia⁴

1. Assistant Professor, Department of Periodontology, School of Dentistry, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
2. Dentist, Department of Periodontology, School of Dentistry, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
3. Professor, Department of Periodontology, School of Dentistry, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
4. Professor, Department of Immunology, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

Abstract

Received: Mar 25, 2026 Accepted: Jun 30, 2026

Introduction: Periodontitis is a progressive inflammatory disease and the most common chronic human infection. Pregnancy is a factor associated with the prevalence of inflammation and is considered as a potential factor of periodontitis. One of the important inflammatory biomarkers is tumor necrosis factor (TNF α). The present study was conducted with aim to evaluate the relationship between TNF α and periodontitis during pregnancy.

Methods: This case-control study was conducted in 2014 at Imam Khomeini Hospital in Ahvaz and the School of Dentistry. A total of 40 pregnant women and 40 non-pregnant women were divided into two groups: those with periodontitis and those without periodontitis. Participants' saliva samples were prepared and the difference in TNF α concentration in saliva was checked by ELISA method. Data were analyzed using SPSS (version 22) and Kruskal–Wallis and Mann–Whitney U tests. $P < 0.05$ was considered significant.

Results: TNF α concentration was not significant in pregnant and non-pregnant women without periodontitis ($P = 0.213$), also TNF α concentration was not significant in pregnant and non-pregnant women with periodontitis ($P = 0.514$). The highest salivary TNF α concentration was observed in pregnant women with periodontitis and the lowest salivary TNF α concentration in pregnant women without periodontitis. Despite the mean difference between the two groups, TNF α concentration did not have a statistically significant difference (32.18 ± 7.25 and 21.8 ± 4 , respectively, $P > 0.05$).

Conclusion: The mean salivary TNF α concentration of healthy and periodontal groups was different, but no statistically significant difference was observed between any of the studied groups. However, periodic examinations are recommended and periodontal disease control during pregnancy is emphasized.

Keywords: Periodontitis, Pregnancy, Saliva, Tumor Necrosis Factor-alpha

Please cite this article as:

Yousefimanesh H, Gachpazani M, Jahangirnezhad M, Ghafourian Boroujerdnia M. The Effect of Pregnancy and Periodontal Disease on Salivary Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF α). *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2026; 29(4):1-9. DOI: 10.22038/ijogi.2026.83784.6251