

## Pengaruh Periodontitis Terhadap Resiko Perkembangan Inflammatory Bowel Disease: Tinjauan Sistematis

Popy Sandra<sup>1</sup>, Cahyaning Wulan Sasri<sup>1</sup>, Liemeivi<sup>1</sup>, Robert Lessang<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Program Pendidikan Dokter Gigi Spesialis Periodontia, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia,

<sup>2</sup>Departement Periodontia, Fakultas Kedokteran Gigi, Universitas Indonesia, Jakarta, Indonesia,  
Email: robertles@gmail.com

### ABSTRAK

**Latar Belakang:** Periodontitis telah dikaitkan dengan penyakit radang usus/ *inflammatory bowel disease* (IBD). Namun, tidak ada banyak bukti hubungan antara keduanya dalam penelitian yang masih ada. Tujuan dari tinjauan sistematis ini adalah untuk melakukan periodontitis pengaruh pada risiko pengembangan IBD. **Metode:** Kami mencari artikel di PubMed, hingga Januari 2022 menggunakan (periodontitis) AND (periodontal health) AND (Inflammatory Bowel Disease) sebagai kata kunci utama. Seluruh teks dari makalah yang dipilih ditinjau untuk dimasukkan. **Hasil:** Pencarian elektronik pada dua database menggunakan kata kunci yang dipilih yang diberikan 78 judul dan 13 studi telah dihapus setelah evaluasi lebih lanjut dari judul dan abstrak dengan penyaringan studi duplikat. Empat makalah dihilangkan setelah judul dan abstrak ditelaah. Sembilan artikel yang berpotensi memenuhi syarat dinilai untuk kelayakan, namun, dua makalah tidak memenuhi kriteria inklusi. **Kesimpulan:** Beberapa penelitian mengidentifikasi hubungan antara IBD dan risiko periodontitis yang lebih tinggi, yang lebih umum pada pasien UC daripada pada pasien CD, sementara yang lain tidak menemukan hubungan. Karena kemungkinan hubungan faktor-faktor lain, seperti variabel lingkungan, risiko gangguan oral pada pasien IBD tidak dapat dikonfirmasi dengan jelas. Diperlukan lebih banyak penelitian untuk memahami hubungan ini dengan benar.

**Kata kunci:** *periodontitis, inflammatory bowel disease.*

### PENDAHULUAN

Saluran gastrointestinal dari mulut ke anus dan memiliki berbagai komunitas bakteri yang secara khusus berevolusi untuk bertahan hidup disepanjang tubuh.<sup>1</sup> Tubuh manusia terdiri atas > 100 triliun mikroorganisme dan secara kolektif disebut sebagai mikrobiota manusia.<sup>2</sup> Gangguan pada jaringan host-mikrobiota di saluran pencernaan terkait dengan banyak penyakit lokal dan sistemik, termasuk penyakit radang usus (IBD).<sup>3</sup> IBD adalah kelainan idiopatik yang menyebabkan peradangan kronis pada saluran pencernaan, yang terdiri dari penyakit Crohn (CD) dan kolitis ulserativa. Ketidakseimbangan mikrobiota usus tampaknya menjadi faktor penting dalam patogenesis IBD.<sup>4</sup> Kolitis ulserativa ditandai dengan peradangan yang berulang terbatas pada lapisan mukosa usus besar. Biasanya melibatkan rektum dan dapat meluas pada lesi kontinu ke bagian lain dari usus besar.<sup>5</sup> Penyakit Crohn ditandai dengan peradangan saluran gastroenterologis. Kedua jenis IBD terjadi pada individu yang rentan secara genetik dengan efek antigenik mikrobiota usus.<sup>6</sup> Periodontitis adalah penyakit radang dari jaringan pendukung gigi yang disebabkan oleh mikroorganisme spesifik atau kelompok

mikroorganisme spesifik, yang mengakibatkan kerusakan progresif ligamen periodontal dan tulang alveolar, peningkatan pembentukan kederalan probing, resesi, atau keduanya. Hasil dari perubahan peradangan ini dapat merusak serat ligamen periodontal, yang menyebabkan hilangnya ikatan klinis, resorpsi tulang alveolar, dan bahkan kehilangan gigi.<sup>7</sup> Periodontitis dan IBD keduanya memiliki proses inflamasi dalam perjalannya, dengan perubahan interaksi *host-mikrobiom* kemungkinan memainkan peran kunci, dan mediator penting yang terlibat dalam perusakan jaringan, seperti sitokin. Selain itu, pasien dengan CD memiliki prevalensi yang signifikan dari bakteri periodontal seperti *Porphyromonas gingivalis*, *Campylobacter rectus*, dan *Tannerella forsythia*. Periodontitis adalah penyakit inflamasi kronis yang disebabkan oleh disbiosis dengan patogen *Keystone* memainkan peran khusus, yang mengakibatkan kerusakan periodontal yang tidak dapat diperbaiki. Ini menyebabkan pendarahan gingiva, mobilitas gigi, dan kehilangan gigi, serta mempengaruhi kesehatan keseluruhan pasien dengan mempengaruhi fungsi-fungsi penting termasuk memberi

makan, menelan, dan fonasi, serta kepercayaan diri. Periodontitis terkait dengan peradangan tingkat rendah, bakteremia persisten, dan konsumsi bakteri, yang semuanya berdampak pada berbagai penyakit kronis, dan hasil gigi atau periodontal mungkin berdampak pada perjalanan IBD.<sup>8,9</sup>

Orang dengan riwayat PD memiliki peluang lebih tinggi untuk mengembangkan IBD. IBD dapat dimulai atau mungkin diperburuk oleh peradangan sistemik yang terkait dengan PD. Kedua penyakit memiliki fungsi penting untuk *microbiome*, proses inflamasi yang dimediasi oleh beberapa faktor risiko. Namun, mekanisme yang tepat yang mendasari risiko yang tinggi ini tidak diketahui, seperti apakah hubungan antara gangguan ini bersifat searah atau dua arah.<sup>10</sup>

## BAHAN DAN METODE

### Fokus Pertanyaan

Pertanyaan penelitian utama ditetapkan berdasarkan 4 elemen penting, yaitu populasi atau masalah (P), intervensi (I), perbandingan atau *compare* (C), hasil atau *outcome* (O), dan desain studi (S), dijelaskan sebagai berikut:

- Populasi: pasien dewasa dengan IBD
- Intervensi: periodontitis
- Perbandingan: bukan perokok
- Hasil: risiko perkembangan IBD pada orang dewasa dengan periodontitis

Oleh karena itu, tujuan dari tinjauan ini adalah untuk menganalisis dan melihat hubungan antara periodontitis dengan perkembangan IBD.

### Strategi Pencarian

Pencarian dilakukan pada basis data *PubMed*, *EBSCOhost*, hingga Januari 2022 menggunakan kombinasi istilah penelusuran: “periodontal”[All Fields] OR “periodontally”[All Fields] OR “periodontically”[All Fields] OR “periodontics”[MeSH Terms] OR “periodontics”[All Fields] OR “periodontic”[All Fields] OR “periodontitis”[MeSH Terms] OR “periodontitis”[All Fields] OR “periodontides”[All Fields] AND ((“periodontal”[All Fields] OR “periodontally”[All Fields] OR “periodontically”[All Fields] OR “periodontis”[MeSH Terms] OR “periodontics”[All Fields] OR “periodontic”[All Fields] OR “periodontitis”[MeSH Terms] OR “periodontitis”[All Fields] OR “periodontides”[All Fields]) AND (“health”[MeSH Terms] OR “health”[All Fields] OR “health s”[All Fields] OR “healthful”[All Fields] OR “healthfulness”[All Fields] OR “healths”[All Fields])) AND “IBD”[All Fields]. Kata kunci utama yang

digunakan dalam pencarian ini adalah *periodontitis*, *inflammatory bowel disease* dengan *AND/OR* sebagai *Boolean operator*.

### Kriteria Seleksi

Pemilihan aper dan ekstraksi data dilakukan oleh reviewer. Artikel duplikat telah dihapus, judul dan penyaringan abstrak dilakukan untuk memilih artikel untuk pengambilan teks lengkap. Kriteria untuk inklusi penelitian adalah sebagai berikut

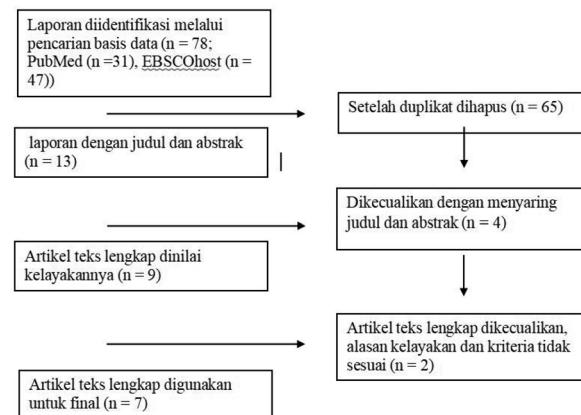
- Cohort, dan Studi cross-sectional
- Studi dalam tulisan berbahasa Inggris
- Studi pada pasien dengan periodontitis dan riwayat penyakit iritasi usus besar
- Studi pada pasien dewasa

Studi yang tidak memenuhi kriteria inklusi akan dikeluarkan bersama dengan kriteria eksklusi lainnya, yaitu:

- Studi yang dilakukan pada hewan
- Studi *in vitro* dan *in vivo*
- Studi dengan hasil data tidak relevan

### Metode Penyaringan

Penulis melakukan pencarian utama menggunakan kata kunci pada basis data, setelah itu penyaringan judul dan abstrak dilakukan secara manual. Pencarian elektronik pada database menggunakan kata kunci yang dipilih menghasilkan 78 judul dan meninggalkan 13 studi untuk evaluasi lebih lanjut dari judul dan abstrak setelah disaring dengan alat otomatisasi dan studi duplikat dihapus. Setelah penyaringan judul dan abstrak, empat penelitian dikeluarkan. Sembilan artikel yang berpotensi memenuhi syarat dinilai kelayakannya, namun dua makalah tidak memenuhi kriteria inklusi. Alasan pengecualian dijelaskan pada Tabel 1. Proses pemilihan artikel diilustrasikan dalam bagian alur PRISMA untuk protokol penyaringan yang ditunjukkan pada Gambar 1.



Gambar 1. Bagan alur PRISMA untuk skrining protokol.

**Tabel 1.** Studi yang dikecualikan setelah evaluasi teks lengkap dengan alasan pengecualian

Penulis, Tahun	Alasan Pengecualian
Zsolt Barta, 2020	Studi pada hewan
Mei-Li Huang et al, 2020	Studi tentang pediatrik

## HASIL UTAMA

Hasil yang disimpulkan dari sepuluh penelitian yang disertakan dapat dilihat pada Tabel 2. Jumlah subjek usia sampel yang ditemukan dalam penelitian berkisar antara usia 18-79 tahun. Tujuh dari penelitian yang termasuk dalam ulasan ini menunjukkan hubungan IBD dengan Penyakit atau Kondisi Periodontal. Manuel Poyato-Borrego et al., menemukan bahwa IBD, kolitis ulserativa dan penyakit Crohn berhubungan dengan prevalensi periodontitis apikal yang lebih tinggi. Juga Lin CY et al., mengungkapkan bahwa pasien dengan penyakit periodontal memiliki risiko sekitar setengah lebih tinggi untuk UC berikutnya. Mikrobiota usus dan respons peradangan inang dapat berkontribusi pada asosiasi tersebut. PasiendenganIBD meningkatkan risiko mengalami periodontitis dibandingkan dengan kelompok non-IBD, terutama pada subkelompok penyakit Crohn, ditemukan oleh Yu HC et al. Kolitis dibandingkan mereka yang tidak menderita periodontitis, tetapi bukan penyakit Crohn.

Berbeda dengan penelitian lain, Kato I et al., menemukan dalam model multivariat, IBD tidak terkait dengan riwayat penyakit periodontal; sebaliknya, kesehatan mulut yang dinilai sendiri lebih buruk dikaitkan secara moderat dengan adanya IBD. Dan sebuah studi oleh Tan CXW et al., menyatakan tidak ada perbedaan yang signifikan pada penyakit periodontal antara kelompok IBD dan non-IBD. Terkait dengan penelitian sebelumnya, Zhang L et al., mengaku, tidak ada perubahan signifikan pada karies gigi atau penyakit periodontal yang ditemukan antara pasien CD dan UC. Tabel 2. Hasil dari studi yang disertakan

## DISKUSI

Penyakit inflamasi usus (IBD) termasuk kolitis ulserativa (UC) dan penyakit Crohn (CD), yang keduanya berhubungan dengan peradangan usus kronis. Risiko periodontitis dinilai pada pasien IBD dalam tujuh percobaan.<sup>11</sup> Menurut penelitian, variabel lingkungan, faktor genetik, mikrobiota usus, dan respon imun semuanya terhubung dengan pengembangan IBD.<sup>11</sup> Lima dari studi adalah kohort/studi populasi vs rujukan, dan dua adalah studi kasus-kontrol atau cross-sectional. Jika dibandingkan dengan kelompok kontrol, beberapa penelitian menemukan bahwa IBD dikaitkan dengan

peningkatan risiko periodontitis secara signifikan, yang lebih lazim di UC daripada CD, sementara yang lain menemukan bahwa IBD tidak dikaitkan dengan risiko periodontitis.

Dalam studi mereka, Lin Cy et al menemukan bahwa pasien dengan PD mengalami peningkatan insiden UC. Koneksi dapat dipengaruhi oleh bakteri di usus dan respons inflamasi inang. Periodontitis dan penyakit radang usus memiliki insiden pendiri yang signifikan dan dapat dihubungkan. Sulit untuk mengamati penyakit yang bergabung, dan kegagalan untuk memahami IBD dan PD membuatnya semakin sulit. *Dysbiosis* mikrobiota adalah ciri khas dari dua gangguan tersebut. *Dysbiosis* mikrobiota oral dapat menyebabkan periodontitis, sedangkan *disbiosis* mikroflora usus dapat menyebabkan IBD.<sup>11,12</sup>

Menurut studi Kang Ea et al, pasien periodontitis mengalami peningkatan insiden kolitis ulserativa secara signifikan dibandingkan mereka yang tidak memiliki periodontitis, tetapi bukan penyakit Crohn. Periodontitis ditemukan memiliki dampak signifikan pada risiko UC, terutama pada pengguna tembakau pria yang lebih tua yang minum alkohol dan tidak terlibat dalam banyak aktivitas fisik. Homeostasis gigi dan usus dipengaruhi oleh sejumlah faktor risiko, konsumsi diet seperti itu, perilaku merokok, kebersihan oral, dan kerentanan genetik inang.<sup>11,13</sup> Schmidt et al menemukan hubungan antara skor peradangan usus dan skor peradangan gingiva, yang dimulai menggunakan penggunaan usus. Tingkat rata-rata sitokin proinflamasi di dua jaringan, menyiratkan bahwa aktivitas IBD memodulasi ekspresi sitokin dalam jaringan gingiva.<sup>14</sup>

Menurut Zhang et al, dinyatakan bahwa tidak ada perbedaan antara pasien NonIBD dan IBD, baik CD dan UC, yang ditandai dengan resesi gingiva variabel 2 mm, kedalaman saku 5 mm, dan kal 4 mm. Namun, dengan mengukur variabel Pd 4 mm, Cal 3 mm dan resesi gingiva 1 mm UC memiliki nilai lebih besar daripada CD dan non-IBD yang memiliki nilai yang sama. Ini terkait dengan prevalensi dan keparahan periodontitis dengan mekanisme patofisiologis yang berbeda dari kedua penyakit tersebut. CD itu dapat dimediasi Th1 dan Th17, sedangkan UC mungkin dimediasi oleh TH241.<sup>15</sup>

Ini konsisten dengan temuan Christopher XW Tan, yang menyatakan bahwa pasien CD memiliki peningkatan yang signifikan dalam indeks DMFT tetapi pasien UC tidak. DPSI tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan antara pasien IBD dan non-IBD berdasarkan penilaian periodontal. Tindak lanjut pada tahun keempat dengan pemeriksaan enam sextants ditemukan 35 persen pada pasien non-IBD dan 27 persen pada pasien IBD.<sup>16</sup>

Tabel 2. Hasil dari studi yang disertakan

Penulis, Tahun	Tipe studi	Grup Experimen	Controlled group (non-IBD and non periodontitis)	Grup terdaftar (IBD)	Umur sampel	Hasil
Kato I et al., (2020)	Cohort study	Wanita pascamenopause (50-79 tahun) yang terdaftar di WHI di 40 fasilitas klinis di seluruh Amerika Serikat.	72,741	880 IBD	50-79 tahun	Dalam model multivariat, IBD tidak berhubungan dengan riwayat penyakit periodontal; sebaliknya, kesehatan mulut yang dinilai sendiri lebih buruk dikaitkan secara moderat dengan adanya IBD.
Kang EA et al., (2020)	Cohort study	Populasi yang menjalani Program Skrining Kesehatan Nasional (NHSP) pada tahun 2009	1092825	8857723	> 20 tahun	Pasien periodontitis mengalami peningkatan insiden Kolitis Ulseratif secara signifikan dibandingkan mereka yang tidak menderita periodontitis, tetapi bukan penyakit Crohn.
Tan CXW et al., (2021)	Cohort study	basis data pasien catatan kesehatan elektronik aksiUm (grup <u>Exan, Coquitlam</u> , British Columbia, Kanada) (ACTA). Di Pusat Akademik Kedokteran Gigi Amsterdam	229 non-IBD	229 IBD	Rata rata umur 51 ±16 tahun	Tidak ada perbedaan yang signifikan pada penyakit periodontal antara kelompok IBD dan non-IBD.
Zhang L et al., (2020)	Cross sectional study	Pasien di Rumah Sakit Afiliasi Pertama Universitas Sun Yat-sen dan Pusat Penyakit Radang Usus Terafiliasi Keenan	389 (265 with <u>Crohn's disease</u> (CD) and 124 with <u>ulcerative colitis</u> (UC)) 265 healthy controls	> 18 tahun		Antara pasien CD dan UC, tidak ditemukan perubahan signifikan pada karies gigi atau penyakit periodontal.
Yu HC et al., (2018)	Cohort study	Data rawat jalan antara tahun 2000 dan 2009 dari NHIRD dari sub-dataset satu juta untuk tahun 2005	108 controls were selected as non-IBD cohort	27 IBD patients (7 with <u>Crohn's disease</u> ) and 20 <u>ulcerative colitis</u> )	> 18 tahun < 65 tahun	Pasien dengan IBD meningkatkan risiko mengalami periodontitis dibandingkan dengan kelompok non-IBD, terutama pada subkelompok penyakit Crohn.
Lin CY et al., (2018)	Cohort study	Peserta dipilih dengan menggunakan LHID2000 antara Januari 1996 dan Desember 2013. Dari tahun 2001 hingga 2006, pasien dengan PD diidentifikasi. Setiap pasien dilacak selama periode 13 tahun dimulai dengan tanggal indeks mereka untuk mengidentifikasi mereka yang baru didiagnosis dengan IBD	108,149 patients without PD	27,041 patients with PD	> 20 tahun	Pasien dengan PD memiliki sekitar setengah risiko UC berikutnya. Mikrobiota usus dan respons peradangan inang dapat berkontribusi pada asosiasi tersebut
Manuel Poyato-Borrego et al., (2020)	Case-control Study	Pasien IBD menerima perawatan di Rumah Sakit San Juan de Dios, dari 2017 hingga 2018. Subjek melaporkan riwayat CD atau UC.	54 subyek sehat tanpa IBD dan cocok dengan usia dan jenis kelamin	54 (28 with <u>Crohn's disease</u> , 26 with <u>ulcerative colitis</u> ). >18 tahun		IBD, kolitis ulserativa, dan penyakit Crohn dikaitkan dengan prevalensi periodontitis apikal yang lebih tinggi.

Dalam perjanjian dengan Zhang et al, Hui Chieh Yu et al melaporkan bahwa insidenter tinggi pada kelompok IBD pada pasien CD adalah 1500, sedangkan non-IBD adalah 316,94 dan UC adalah 258,06. Tingkat kejadian kumulatif periodontitis antara kohort dannon-IBD ditunjukkan menggunakan kurva periodontitis Kaplan Meier.<sup>17</sup> Kato I et al menerbitkan sebuah studi tentang prevalensi penyakit periodontal di antara pasien IBD dannon-IBD dalam jurnal Women's Health. Pasien dengan IBD yang melakukan pemeriksaan gigi rutin setahun sekali memiliki lebih sedikit penyakit periodontal daripada mereka yang tidak memiliki IBD.<sup>18</sup>

## KESIMPULAN

Beberapa penelitian mengidentifikasi hubungan antara IBD dan risiko periodontitis yang lebih tinggi, yang lebih umum pada pasien UC daripada pada pasien CD, sementara yang lain tidak menemukan hubungan. Karena kemungkinan hubungan faktor-faktor lain, seperti variabel lingkungan, risiko gangguan oral pada pasien IBD tidak dapat dikonfirmasi dengan kuat.

Diperlukan lebih banyak penelitian untuk memahami hubungan ini lebih jelas.

## REFERENSI

1. Davenport ER, Sanders JG, Song SJ, Amato KR, Clark AG, Knight R. The human microbiome in evolution. *BMC Biology*. 2017;15(1):127. doi:10.1186/s12915-017-0454-7
2. Kitamoto S, Nagao-Kitamoto H, Hein R, Schmidt TM, Kamada N. The Bacterial Connection between the Oral Cavity and the Gut Diseases. *Journal of Dental Research*. 2020;99(9):1021-1029. doi:10.1177/0022034520924633
3. Ni J, Wu GD, Albenberg L, Tomov VT. Gut microbiota and IBD: causation or correlation? *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2017;14(10):573-584. doi:10.1038/nrgastro.2017.88
4. Sartor RB. Microbial Influences in Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2008;134(2):577-594. doi:10.1053/j.gastro.2007.11.059

5. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *The Lancet*. 2012;380(9853):1590-1605. doi:10.1016/S0140-6736(12)60026-9
6. Abraham C, Cho JH. Inflammatory Bowel Disease. *New England Journal of Medicine*. 2009;361(21):2066- 2078. doi:10.1056/NEJMra0804647
7. Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology*. 2006;94(1):10-21. doi:10.1007/s10266-006-0060-6
8. Agossa K, Roman L, Gosset M, Yzet C, Fumery M. Periodontal and dental health in inflammatory bowel diseases: a systematic review. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. Published online July19, 2021:1-15. doi:10.1080/17474124.2021.1952866
9. She Y yang, Kong X bo, Ge Y ping, et al. Periodontitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *BMC Oral Health*. 2020;20(1):67. doi:10.1186/s12903-020-1053-5
10. Lorenzo-Pouso AI, Castelo-Baz P, Rodriguez-Zorrilla S, Pérez-Sayáns M, Vega P. Association between periodontal disease and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2021;79(5):344-353. doi:10.1080/00016357.2020.1859132
11. Cai Z, Zhu T, Liu F, Zhuang Z, Zhao L. Co-pathogens in Periodontitis and Inflammatory Bowel Disease. *Frontiers in Medicine*. 2021;8. doi:10.3389/fmed.2021.723719
12. Lin CY, Tseng KS, Liu JM, et al. Increased Risk of Ulcerative Colitis in Patients with Periodontal Disease: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2018;15(11):2602. doi:10.3390/ijerph15112602
13. Kang EA, Chun J, Kim JH, et al. Periodontitis combined with smoking increases risk of the ulcerative colitis: Anational cohort study. *World Journal of Gastroenterology*. 2020;26(37):5661-5672. doi:10.3748/wjg.v26.i37.5661
14. Schmidt J, Weigert M, Leuschner C, et al. Active matrix metalloproteinase-8 and periodontal bacteria-interlinkbetween periodontitis and inflammatory bowel disease? *Journal of Periodontology*. 2018;89(6):699-707. doi:10.1002/JPER.17-0486
15. Zhang L, Gao X, Zhou J, et al. Increased risks of dental caries and periodontal disease in Chinese patients withinflammatory bowel disease. *International Dental Journal*. 2020;70(3):227-236. doi:10.1111/idj.12542 16.. Tan CXW, Brand HS, Kalender B, de Boer NKH, Forouzanfar T, de Visscher JGAM. Dental and periodontal disease in patients with inflammatory bowel disease. *Clinical Oral Investigations*. 2021;25(9):5273-5280. doi:10.1007/s00784-021-03835-6
17. Yu HC, Chen TP, Chang YC. Inflammatory bowel disease as a risk factor for periodontitis under TaiwaneseNational Health Insurance Research database. *Journal of Dental Sciences*. 2018;13(3):242-247. doi:10.1016/j.jds.2018.03.004
18. Kato I, Sun J, Larson J, Hastert T, Abrams J. History of Inflammatory Bowel Disease and Self-ReportedOral Health: Women's Health Initiative Observational Study. *Journal of Women's Health*. 2020;29(10):1303-1311. doi:10.1089/jwh.2019.8162