

T.C.

ORDU ÜNİVERSİTESİ



**PERİODONTAL SAĞLIKLI KADINLARDA MENSTRÜEL SIKLUS
FAZLARINA GÖRE TÜKÜRÜK VE SERUM ÖRNEKLERİNDE
OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ**

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

Dt. Meltem ALTUN

TEZ DANIŞMANI

Yrd.Doç.Dr. Mustafa Cihan YAVUZ

**Bu uzmanlık tezi Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından BU-1705 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ORDU-2018

T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ

**PERİODONTAL SAĞLIKLI KADINLARDA MENSTRÜEL SIKLUS
FAZLARINA GÖRE TÜKÜRÜK VE SERUM ÖRNEKLERİNDE
OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ**

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

Dt. Meltem ALTUN

TEZ DANIŞMANI

Yrd.Doç.Dr. Mustafa Cihan YAVUZ

**Bu uzmanlık tezi Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından BU-1705 proje numarası ile desteklenmiştir.**

ORDU-2018

TEZ BİLDİRİMİ

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin hazırlanmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.

İmza

Adı ve Soyadı **Meltem ALTUN**

TEŞEKKÜR

Asistanlığa ilk başladığım günden itibaren desteğini ve samimiyetini hiç eksik etmeyen, kazandığım tecrübelerde büyük emeği olan ve her zaman yanımda çalışmaktan onur duyduğum, tez danışmanım ve değerli hocam **Yrd. Doç. Dr. Mustafa Cihan YAVUZ**' a

Tezim dahil her konuda tecrübe ve bilgisinden yararlandığım, her zaman ilgi ve desteğini yanımda hissettiğim, değerli hocam **Prof. Dr. Varol ÇANAKÇI**' ya

Eğitimime değerli bilgileri ile katkıda bulunan, yardım ve desteklerini esirgemeyen, değerli hocalarım **Prof. Dr. M. Cankat KARA**, **Yrd. Doç. Dr. Ceren Gökmenoğlu** ve **Yrd. Doç. Dr. Figen ÖNGÖZ DEDE**' ye

Huzurlu ve sıkıntılı her anda yardımları ve dostluklarıyla yanımda olan, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum başta **Dt. Oğuzhan SUNAR** olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma ve anabilim dalı çalışanlarıma

Asistanlığım boyunca sevgisini ve yardımını esirgemeyen, anabilim dalının değerli ablası **Halise KÜÇÜK**' e

Sonsuz emek, sabır ve sevgiyle her zaman yanımda olan başta canım **ANNEM** olmak üzere tüm **AİLEM**' e

Sonsuz Teşekkürlerimi Sunarım...

Bu uzmanlık tezi **Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi** tarafından BU-1705 proje numarası ile desteklenmiştir. Destekleri için Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne teşekkür ederim.

ÖZET

PERİODONTAL SAĞLIKLI KADINLARDA MENSTRÜEL SIKLUS FAZLARINA GÖRE TÜKÜRÜK VE SERUM ÖRNEKLERİNDE OKSİDATİF STRES PARAMETRELERİNİN İNCELENMESİ

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı sistemik ve periodontal olarak sağlıklı bayan hastaların menstrual siklusun değişik fazlarında serum ve tükürüklerinden elde edilen TAS, TOS ve Tiyol Disülfid değerlerini biyokimyasal olarak incelemek ve bu değerlerin periodontal klinik parametreler ile ilişkisini saptamaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Bu çalışma Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde eğitim gören düzenli menstrual siklusa sahip, infertilite tedavisi görmemiş, oral kontraseptif kullanmayan sistemik ve periodontal sağlıklı 22 öğrenciden oluşturulmuştur. Çalışmaya dahil edilen bireyler siklus sürelerinin belirlenmesi ve ağız bakım alışkanlıklarının değerlendirilmesi için çalışma öncesi iki ay sürecince takip edildi ve sondalanabilir cep derinliği ölçümü yapıldı. Daha sonra periodontal açıdan sağlıklı bireylerin menstruasyon fazı (1.gün), ovulasyon fazı(14.gün) ve premenstruasyon fazı (21.gün)'de tükürük ve serum örnekleri alındı. Takiben basitleştirilmiş oral hijyen indeksi (BOHİ), gingival kanama indeksi (GKİ) ve modifiye dişeti indeksi(MDİ) ölçümleri aynı faz günlerinde saptandı. Tükürük ve serumda TAS, TOS ve Tiyol-disülfid miktarları her faz için saptandı. Elde edilen veriler tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra normal dağılım gösteren değişkenlerin zaman karşılaştırmalarında eşlendirilmiş tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında ise Newman Keuls çoklu karşılaştırma testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermeyen değişkenlerin zaman karşılaştırmaları ise Friedman Testi ile değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini de Pearson korelasyon testi ile kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR: Menstruasyon (T0), ovulasyon (T1) ve progesteron artış (T2) günlerindeki BOHİ, GKI ve MDİ değerleri T0, T1 ve T2 zamanlarının BOHİ ve GKI ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Bununla beraber MDİ ortalama değeri T1 fazında T0 ve T2 zamanına göre artış göstermiştir. Menstruasyon (T0), ovulasyon (T1) ve progesteron artış (T2) günlerindeki tükürük ve serum TAS, TOS düzeyleri ile TOS/TAS oranlarının ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. T2 fazındaki serum Native Tiyol ortalama değeri T0 ve T1 zamanına göre artış göstermiştir. Bu artış sadece T1 için istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür. Bununla beraber T1 zamanı ile T0 zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. MDİ T1 değerleri ile TOS Tükürük T1 değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir. MDİ T1 değerleri ile TOS/TAS Tükürük T1 değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir.

SONUÇ: Sistemik ve periodontal olarak sağlıklı bireylerde menstruel siklusun tüm fazlarda ortalama BOHİ, GKI değerleri benzer bulundu. Ortalama MDİ değeri ovulasyon fazında diğer fazlara oranla artış gösterdi. Ortalama TAS, TOS, TOS/TAS oranı ve Disülfid değerleri tüm fazlarda benzer, ortalama Doğal Tiyol ve Total Tiyol değerleri premenstruasyon fazında diğer fazlara oranla yüksek bulundu. Sistemik ve periodontal olarak sağlıklı bireylerde menstruel siklusun ovulasyon fazında ortalama TOS ve TOS/TAS oranı değerleri ile MDİ arasındaki pozitif korelasyon gözlemlendi.

ANAHTAR KELİMELER: Periodontal Dokular, Menstruel Siklus, TAS, TOS, Tiyol-Disülfid

ABSTRACT

INVESTIGATION OF OXIDATIVE STRESS PARAMETERS IN SALIVA AND SERUM SAMPLES ACCORDING TO MENSTRUAL CYCLE PHASES IN PERIODONTALLY HEALTHY WOMEN

AIM: The aim of this study is to biochemically investigate the TAS, TOS and thiol-disulfide values obtained from serum and saliva samples among systemically and periodontally healthy female patients in different phases of the menstrual cycle and to identify the correlation of these values with periodontal clinical parameters.

MATERIAL AND METHOD: This study included 22 systemic and periodontally healthy students attending Ordu University Faculty of Dentistry with regular menstrual cycles, no treatment for infertility and no use of oral contraceptives. To determine the cycle durations of individuals included in the study and to assess oral hygiene habits, they were monitored for two months before the study and probeable pocket depth was measured. Later, healthy individuals in terms of periodontal health had saliva and serum samples taken in the menstruation phase (1st day), ovulation phase (14th day) and premenstruation phase (21st day). Then, the simplified oral hygiene index (SOHI), gingival bleeding index (GBI) and modified gingival index (MGI) measurements were performed on the same days. In saliva and serum, TAS, TOS and thiol-disulfide amounts were identified for each phase. Data were analyzed with descriptive statistical methods (mean, standard deviation), in addition to the one-way analysis of variance for time comparisons of variables with normal distribution and the Newman Keuls multiple comparison test for comparison of subgroups. Time comparisons of variables without normal distribution used the Friedman test, while the Pearson correlation test was used for correlations between variables. Results were assessed at $p < 0.05$ level of significance.

RESULTS: On menstruation (T0), ovulation (T1) and progesterone increase (T2) days, there was no statistically significant differences observed for SOHI and GBI mean values. The mean MGI value was increased at T1 phase compared to T0 and T2. There was no statistically significant difference observed in TAS, TOS and TOS/TAS ratio in saliva and serum on menstruation (T0), ovulation (T1) and progesterone increase (T2) days. The mean serum native thiol values were increased in T2 phase compared to T0 and T1. This increase was only statistically significant for T1. Additionally, there was no statistically significant difference identified between T1 and T0 times. There was a positive, statistically significant correlation between MGI T1 values and TOS saliva T1 values. There was a positive, statistically significant correlation observed between MGI T1 values and TOS/TAS saliva T1 values.

CONCLUSION: In systemic and periodontally healthy individuals, the mean SOHI and GBI values were similar in all phases of the menstrual cycle. Mean MGI values were increased in the ovulation phase compared to other phases. Mean TAS, TOS, TOS/TAS ratio and disulfide values were similar in all phases, with mean natural thiol and total thiol values increased in the premenstruation phase compared to other phases. There was a positive correlation observed in systemic and periodontally healthy individuals between the mean TOS and TOS/TAS ratios with MGI in the ovulation phase of the menstrual cycle.

KEY WORDS: periodontal tissue, menstrual cycle, TAS, TOS, thiol-disulfide

İÇİNDEKİLER

TEZ BİLDİRİMİ	I
TEŞEKKÜR	II
ÖZET	III
ABSTRACT	V
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER ve KISALTMALAR	IX
ŞEKİLLER DİZİNİ	XII
TABLolar DİZİNİ	XIII
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1.Periodonsiyum ve Periodontal Hastalıklar	3
2.1.1. Gingivitis	4
2.1.2. Gingivitisin Etyolojisi.....	5
2.1.3. Kronik Periodontitis.....	5
2.1.4. Kronik Periodontitisin Etyolojisi	6
2.1.5. Periodontal Hastalık Patogenezi	7
2.2. Menstrüel Siklus	8
2.2.1. Seks Steroid Hormonları ve Fonksiyonları.....	11
2.2.2. Seks Steroid Hormonlarının Periodontal Dokular Üzerine Etkileri	12
2.3. Menstrüel Sikluste Dişetinde Oluşan Değişimler	14
2.4. Serbest Radikaller Ve Reaktif Oksijen Türleri	16
2.4.1. Reaktif Oksijen Türlerinin Çeşitleri	17
2.4.2. Reaktif Oksijen Türleri ve Hücresel Hasar.....	20
2.4.2.1. Lipit Hasarı.....	20
2.4.2.2. DNA Hasarı.....	21
2.4.2.3. Protein Hasarı.....	21

2.5. Periodontal Hastalıklar ve Reaktif Oksijen Türlerinin İlişkisi.....	22
2.6. Antioksidan Savunma Sistemleri	23
2.6.1. Antioksidanların Sınıflandırılması.....	23
2.7. Total Antioksidan Seviye	27
2.8. Tiyol- Disülfit Dengesi.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1. Hasta Seçimi.....	29
3.2. Çalışma Grubunun Belirlenmesi.....	31
3.3. Menstrüel Siklustaki Ölçüm Günlerinin Belirlenmesi.....	31
3.4. Periodontal İndeksler	31
3.4.1. Basitleştirilmiş Oral Hijyen İndeksi (BOHİ).....	31
3.4.2. Gingival Kanama İndeksi (GKİ).....	32
3.4.3. Modifiye Dişeti İndeksi (MDİ).....	32
3.5. Tükürük Örneklerinin Toplanması;	33
3.6. Serum Örneklerinin Toplanması;.....	33
3.7. İstatistiksel Değerlendirme:.....	34
4. BULGULAR	36
4.1. Demografik Bulgular	36
4.2. Klinik Bulgular	37
4.3. Laboratuvar Bulguları.....	38
4.3.1. Tükürük TAS, TOS ve TOS/TAS Değerleri	38
4.3.2. Serum TAS, TOS VE TOS/TAS Değerleri	40
4.3.3. Serum Tiyol-Disülfit Dengesi Değerleri.....	42
4.3.4. Tükürük Ve Serum TAS, TOS ve TOS/TAS Değerlerinin Klinik Parametreler İle Korelasyonu	46
4.3.5. Tiyol-Disülfit Dengesi Değerlerinin Klinik Parametreler İle Korelasyonu	48
5. TARTIŞMA	50
KAYNAKLAR	63
EKLER.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.

SİMGELER ve KISALTMALAR

?: Yüzde

BOHİ: Basitleştirilmiş Oral Hijyen İndeksi

DNA: Deoksiribo Nükleik Asit

DOS: Dişeti Oluğu Sıvısı

FSH: Folikül Stilüme edici Hormon

GKİ: Gingival Kanama İndeksi

GnRH: Gonadotropin Releasing Hormon

GSH: Glutasyon

GSH-Px: Glutasyon Peroksidaz

GST: Glutasyon-S-Transferaz

HOCl: Hipokloröz Asit

HO₂[·]: Hidroperoksil Radikali

H₂O₂: Hidrojen Peroksit

IgG: İmmünglobülin G

IL-1 β : İnterlökin- 1 beta

IL- 2: İnterlökin-2

IL-6: İnterlökin-6

IL-8: İnterlökin-8

LH: Luteinizan Hormon

LOOH: Lipit Hidroperoksit

MDA: Malondialdehid

MDI: Modifiye Dişeti İndeksi

MPO: Myeloperoksidaz

mtDNA: Mitokondriyal Deoksiribo Nükleik Asit

NF-κβ: Nüklear Faktör Kappa Beta

·NO: Nitrik Oksit

O₂⁻: Süperoksit

O₃: Ozon

O⁻: Singlet Oksijen

ONOO⁻: Peroksinitrit

O₂: Oksijen Molekülü

¹O₂: Singlet Oksijen

·OH: Hidroksil Radikali

OSİ: Oksidatif Stres İndeksi

PMNL: Polimorfonükleer Lökosit

ROT: Reaktif Oksijen Türleri

SOD: Süperoksit Dismutaz

-SH: Sülfidril Grubu

T0: menstruasyon fazı

T1: ovulasyon fazı

T2: premenstruasyon fazı

TAS: Total Antioksidan Seviye

TNF- α : Tümör Nekroz Faktör Alfa

TOS: Total Oksidan Seviye

TOS/ TAS oranı: Total Oksidan Seviye/ Total Antioksidan Seviye

β -interferon: Beta interferon

8-OHdG



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Periodontal hastalığın patogenezinde rol oynayan faktörler

Şekil 2.2: Menstruel siklus fazları ve meydana gelen değişiklikler.

Şekil 3.1: Menstruel siklus fazlarına göre tükürük ortalama TAS, TOS ve TOS/TAS oranı değerleri

Şekil 3.2: Menstruel siklus fazlarına göre serum ortalama TAS, TOS ve TOS/TAS oranı değerleri

Şekil 3.3: Menstruel siklus fazlarına göre serum ortalama Disülfid değerleri

Şekil 3.4: Menstruel siklus fazlarına göre serum ortalama Doğal Tiyo ve Total Tiyo değerleri

TABLolar DİZİNİ

Tablo 4.1. Demografik özelliklerin dağılımı

Tablo 4.2. Menstruel siklus fazlarına göre periodontal klinik indekslerinin ortalama değerleri ve karşılaştırmaları

Tablo 4.3. Menstruel siklus fazlarına göre ortalama MDİ değerlerinin ikili karşılaştırılması

Tablo 4.4. Menstruel siklus fazlarına göre tükürük TAS, TOS düzeylerinin ve TOS/TAS oranlarının ortalama değerleri

Tablo 4.5. Menstruel siklus fazlarına göre serum TAS, TOS ve TOS/TAS oranlarının ortalama değerleri

Tablo 4.6. Menstruel siklus fazlarına göre serum ortalama Disülfid Durum değerleri

Tablo 4.7. Menstruel siklus fazlarına göre Doğal Tiyol ve Total Tiyol ortalama değerleri

Tablo 4.8. Menstruel siklus fazlarına göre Doğal Tiyol ve Total Tiyol ortalama değerlerinin ikili karşılaştırılması

Tablo 4.9. Mensturel siklus fazlarına göre tükürük ve serum TAS, TOS, TOS/TAS ortalama değerleri ile klinik periodontal parametrelerin korelasyonu

Tablo 4.10. Mensturel siklus fazlarına göre Doğal Tiyol ve Total Tiyol ortalama değerleri ile klinik periodontal parametrelerin korelasyonu

1. GİRİŞ

Periodontal hastalığın, patojen bakteriler ve onlara karşı oluşan konak savunma sisteminin tetiklenmesi ile ortaya çıkan periodonsiyumda hasar hatta doku kaybı ile sonuçlanan enfeksiyöz hastalıklar olduğu bilinmektedir (Oliver ve ark., 1998).

Periodontal hastalıklar için ana etyolojik faktör mikrobiyal dental plak olmasına karşın, periodontal dokularda yıkıma yol açan etkenin mikrobiyal dental plaktaki patojen bakteriler ile konak doku savunma mekanizması arasındaki karmaşık etkileşimlerden kaynaklandığı birçok araştırmacı tarafından ifade edilmiştir. (Brown ve Loe, 1993; Newman ve ark., 2002). Bakterilerin direkt yıkım etkilerine ilaveten periodontal dokulardaki yıkımın büyük ölçüde bakterilere karşı gelişen konak cevabının neden olduğu indirekt mekanizmalar yoluyla gerçekleştiği de bilinen bir gerçektir (Chapple, 1964). Bu mekanizmalardan biri olan oksidatif stresin periodontal hastalık ile ilişkisi olduğu saptanmıştır. Bu oksidatif stres antioksidan ve oksidanlar arasındaki dengenin oksidan lehine kayması sonucu oluşmaktadır. Vücut sıvılarında bulunan artmış oksidatif stresi gösteren MDA, GST, 8-OHdG ve MPO gibi çeşitli biyobelirteçler ile azalmış oksidatif stresi gösteren vitamin C, eritrosit SOD, katalaz aktivitesi gibi çeşitli biyobelirteçler farklı araştırmacılar tarafından çalışılmıştır (Patil ve ark., 2016; Koregol ve ark., 2017; Kemer ve ark., 2018). Ancak Re ile ark. (1999) ile Chapple ve ark. (2007) tükürük veya plazmada bulunan her bir antioksidan aktivitesi tek tek bulunup toplandığında bulunan sonucun TAS ile elde edilen sonuçtan farklı olduğunu bildirmişlerdir. Bunun nedenini bilinen ve bilinmeyen antioksidanlar ve bunların sinerjik etkileşimi ile ortaya çıkan antioksidanların hepsinin TAS ile tayin edilebilmesi olarak bildirmişlerdir. Yine oksidatif stres değerlerinin periodontal hastalıklarda olduğu gibi menstruel siklus fazları arasında değişim gösterdiği birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (Cornelli ve ark., 2013; Palan ve ark., 2006). Kawamoto ve ark.'nın (2012) çalışmasında menstruel siklusun fazları ile tükürük antioksidan aktivitesi arasında ilişki saptanmıştır. Periodontal hastalığa ikincil olarak sebep olan faktörler arasında durumsal yani menstruel siklusun da olduğu belirtilmiştir (Moore ve ark.,

1994; Çanakçı ve ark., 2007; Markou ve ark., 2011; Becerik ve ark., 2010). Fakat şu ana kadar yaptığımız literatür taramasında sistemik ve periodontal olarak sağlıklı bireylerde menstruel siklusun değişik fazlarında TAS, TOS, TOS/TAS ve Tiyol-Disülfid değerleri ile ilgili herhangi bir araştırmaya rastlanılmamıştır. Bu nedenle sunulan bu bilgiler ışığında çalışmamızın amacını durumsal bir faktör olan menstrüel siklus sürecinde seks steroid hormonlarındaki dalgalanmaların normal fizyolojik durumlarda periodonsiyumda ve oksidan-antioksidan dengesinde meydana getirdiği değişiklikleri incelemek oluşturdu.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.Periodonsiyum ve Periodontal Hastalıklar

Periodonsiyum, dişi çevreleyen, destekleyen ve besleyen sement, periodontal ligament, alveol kemik ve gingivadan oluşan dinamik bir yapıdır. Estetik ve fonksiyonel özelliklerin yerine getirilebilmesi için dişin bu dört komponentinin bozulmaması gerekmektedir (Bartold ve ark., 2006). Komponentlerde bozulma olması durumunda periodontal hastalıklar meydana gelmektedir.

Periodontal hastalık, patojen bakteriler ve onlara karşı oluşan konak savunma sisteminin tetiklenmesi ile ortaya çıkan periodonsiyumda hasar hatta doku kaybı ile sonuçlanan enfeksiyöz hastalıklardır (Oliver ve ark., 1998).

Periodontal hastalıkların doğası ve patogenezi hakkında yapılan yeni araştırmalarla 1999 yılında American Academy of Periodontology tarafından yeni bir periodontal hastalık sınıflandırılması yapılmıştır.

Periodontal Hastalık Durumlarının Sınıflandırılması

I. Dişeti Hastalıkları (Gingivitis)

A. Dental Plağa Bağlı Dişeti Hastalıkları

1. Sadece dental plağa bağlı gingivitis
2. Sistemik hastalıklar tarafından değiştirilmiş dişeti hastalıkları
3. İlaçlar tarafından değiştirilmiş dişeti hastalıkları
4. Beslenme bozukluğu tarafından değiştirilmiş dişeti hastalıkları

B. Plağa Bağlı Olmayan Dişeti Hastalıkları

1. Belirli bir bakteriyel kökeni olan dişeti hastalıkları
2. Viral kökenli dişeti hastalıkları
3. Mantar kökenli dişeti hastalıkları
4. Genetik kökenli dişeti hastalıkları
5. Sistemik durumların dişeti belirtileri
6. Travmatik lezyonlar

7. Yabancı madde reaksiyonları

8. Tanımlanmamış lezyonlar

II. Kronik Periodontitis

III. Agresif Periodontitis

IV. Sistemik Hastalıkların Göstergesi Olan Periodontitis

V. Nekrotizan Periodontal Hastalıklar

VI. Periodonsiyum Abseleri

VII. Endodontik Lezyonlarla İlişkili Periodontitis

VIII. Gelişimsel Veya Kazanılmış Deformite Ve Durumlar

2.1.1. Gingivitis

Plağa bağlı gingivitis, mikrobiyal dental plağa karşı dişetin verdiği immün cevap sonucunda ataşman kaybı olmaksızın dişetin inflamasyonu ile karakterize geri dönüşümlü bir hastalıktır. Sağlıklı gingivada mercan pembesi olan dişeti gingivitisli durumda damar vazodilatasyonuna bağlı olarak kırmızı renge dönmektedir. Normalde bıçak sırtı formunda sonlanan gingiva, inflamasyon sonucu gelişen ödem ile yuvarlak bir form almaktadır. Ayrıca inflamasyon sonucu keratinizasyonda azalma ve bağ dokusunda kollagen kaybı meydana geldiği için dişeti sıkı kıvamını kaybederek yumuşak bir hal almaktadır. Sağlıklı dişetin bir göstergesi olan mat ve pürüklü dişeti yüzeyi gingivitis varlığında yine inflamasyon nedeniyle parlak ve düzgün yüzeye dönüşmektedir. Sağlıklı dişeti periodontal sond ile muayene edildiğinde dişetinde kanama meydana gelmezken, gingivitiste sondlamada kanama vardır. Hatta gingival inflamasyon varlığı arttıkça spontan kanamalar da görülebilmektedir. Gingivitiste ödeme bağlı dişeti büyümesi gözlemlenebilir ve dişeti kenarı koronal yönde yer değiştirebilir. Ancak ataşman kaybı gözlemlenmediği için birleşim epiteli normal seviyesinde kalmaktadır. Yine ataşman kaybı meydana gelmediği için dental radyografilerde alveol kemiğinde herhangi bir yıkım yoktur. Ayrıca gingivitis varlığında, dişeti oluşu sıvısının hacminde ve akış hızında artış olmaktadır. Gingivitis genelde ağrısız seyretmektedir ve periodontitis ile ayırıcı tanısında en önemli özelliği klinik ataşman kaybının ve kemik yıkılımının olmamasıdır (Löe ve ark., 1965; Williams, 1990; Brown ve Löe, 1993; Albandar ve

ark., 1996; Armitage, 1999; Mariotti, 1999; Newman ve ark., 2002; Albandar ve Tinoco, 2002; Fiorellini ve ark., 2006).

2.1.2. Gingivitisin Etyolojisi

Gingivitisin primer etyolojik faktörü mikrobiyal dental plaktır (Brown ve Loe, 1993; Newman ve ark., 2002). Plak retansiyonunu artıran diş taşı varlığı, uyumsuz restorasyonlar, dişin anatomik yapısı gibi lokal faktörlerin varlığında gingivitis oluşumu hızlanmaktadır (The American Academy of Periodontology, 1999; Lindhe ve ark., 2003).

Lokal faktörler dışında bazı sistemik faktörler de gingivitis oluşumunda konak cevabını değiştirerek etkili olabilmektedir. Diyabet, beslenme yetersizliği, kan hastalıkları ve stresin gingivitisin etyolojisinde rol oynadığını bildiren çalışmalar vardır. (Emrich ve ark., 1991; Armitage, 2002; Vettore ve ark., 2003; Tatakis ve Trombelli, 2004). Antibiyotik, kalsiyum kanal blokerleri, kortikosteroidler, siklosporin, fenitoin ve NSAİ ilaçlar gingival enflamatuvar cevabı etkilemektedir (Lindhe ve ark., 2003; Tatakis ve Trombelli, 2004). Ayrıca puberte, hamilelik veya menstrüel siklus süresince seks hormonlarında meydana gelen değişimlerin gingivitisin oluşumunu etkilediği gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (Sooriyamoorthy ve Gower, 1989; Mombelli ve ark., 1989). Gingivitis plak ve tüm bu kolaylaştırıcı faktörlerle başlamakta, tedavi edilmez ise hastalık ilerlemekte ve periodontitise dönüşmektedir.

2.1.3. Kronik Periodontitis

Kronik periodontitis, gingivitisle başlayıp tedavi edilmediğinde ilerleyip ataşman ve alveol kemik kaybına neden olan periodonsiyumun kronik iltihabi hastalığıdır.

Klinik bulguları (Armitage, 1999; Williams, 1990; The American Akademy of Periodontology, 1990);

1. Dişetinde renk ve form değişikliği, stiplinglerin kaybı ve yuvarlak hatlı dişeti kenarları gözlenmektedir.

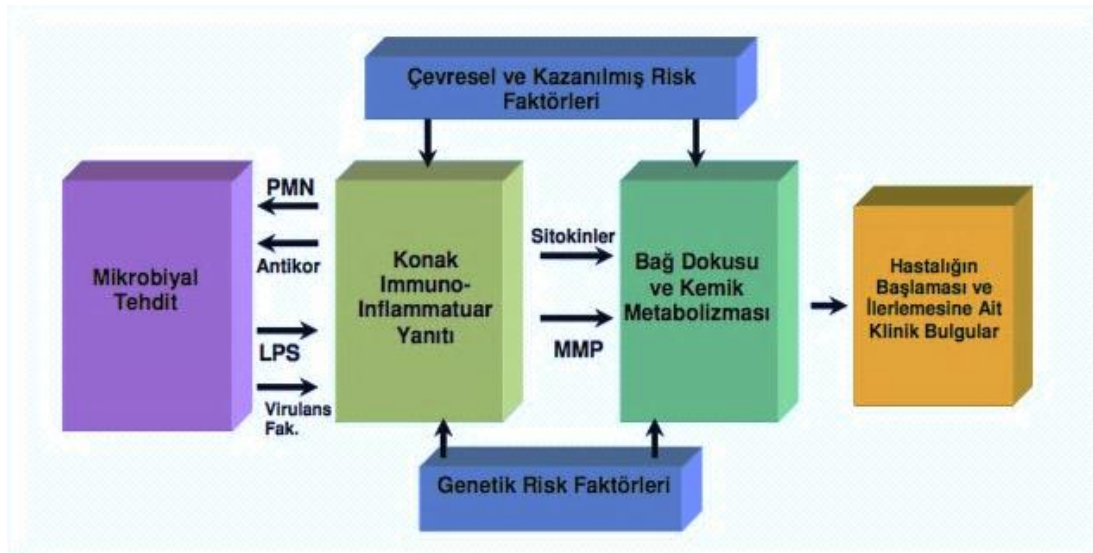
2. Dişetinde sondlamada kanama veya spontan kanamalar vardır.
3. Periodontal sond ile muayenede çeşitli derinliklerde periodontal cepler bulunmaktadır.
4. Radyografide horizontal ve vertikal yönde alveol kemik kaybı vardır ve bu bulgusu gingivitis ile ayırıcı tanısını oluşturmaktadır.
5. Kemik kaybının fazla olduğu dişlerde mobilite gözlemlenmektedir.
6. Gingivitis gibi periodontitiste de ağrı yoktur veya nadir görülmektedir. Ağrısız olması hastaların tedavi ihtiyacı duymalarına engel oluşturmaktadır.
7. Genellikle açığa çıkmış kök yüzeyleri ve bu yüzeylerde çürükler gözlenmektedir. Ayrıca açığa çıkmış kök yüzeylerinden dolayı sıcak veya soğuk hassasiyeti bulunabilmektedir.
8. Dişetlerinde kaşıntı hissi de olabilmektedir.

2.1.4. Kronik Periodontitisin Etyolojisi

İnsanlarda en yaygın görülen enfeksiyöz hastalıklardan birisi olan periodontal hastalığın primer etyolojik faktörünün mikrobiyal dental plakta bulunan gram negatif anaerobik veya fakültatif bakteriler olduğu bilinmektedir (Oliver ve ark., 1998; Pihlstrom ve ark., 2005). Bu bakteriler ve onların ürünlerine karşı konağın verdiği immun cevap hem hücrel korumayı sağlamakta hem de hücrel yıkıma neden olmaktadır (Chapple, 1997). Kötü yapılmış restorasyonlar, dişin anatomik yapısı ve çürük gibi plak birikimini kolaylaştıran veya etkisini arttıran lokal faktörler hastalığın ilerlemesi açısından önemlidir. Ayrıca diyabet, osteoporoz, hamilelik gibi hormonal değişimlerin olduğu sistemik durumların ve genetik faktörlerin periodontitisin başlanmasında ve ilerlemesinde etkili olduğu bir çok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (Sooriyaamoorthy, 1989; Emrich ve ark., 1991; Hart ve Kornman, 1997; Reddy, 2001). Bununla birlikte sigara kullanımı, beslenme alışkanlığı, stress ve yaş periodontal hastalığın başlamasında ve ilerlemesinde önemli rol oynayan faktörlerdir (Gonzalez ve ark., 1996; Nishida ve ark., 2000; Vettore ve ark., 2003; Lindhe ve ark., 2003).

2.1.5. Periodontal Hastalık Patogenezi

Periodontal hastalığa yatkın bireylerde, subgingival plağın bulunması diş ile birleşim epiteli arasındaki bağlantıyı bozmaktadır. Plak içerisinde bulunan gram negatif bakterilerden salınan lipopolisakkaritler endotel hücrelerinden IL-1beta ve TNF-alfa gibi sitokinlerin salınmasına neden olmaktadır. Bu sitokinlerin salınmasıyla nötrofil, monosit ve lenfositler damarlardan dışarı çıkarak iltihabi hücre infiltratını oluşturmaktadırlar. Aktive olan hücrelerden matriks metalloproteinaz enzimleri salınmaktadır. Matriks metalloproteinaz enzim grubu bağ dokusunun ekstrasellüler matriksini yıkıma uğratmakta ve periodontal cep oluşumuna neden olmaktadır (Offenbacher, 1996). Periodontal lezyon ilerledikçe konak hücrelerinden doku yıkımına neden olan sitokinler, reaktif oksijen türleri ve enzimler salgılanmaya başlamaktadır. Periodontal hastalıkta izlenen doku yıkımının büyük kısmı monosit, lenfosit, fibroblast ve diğer konak hücrelerinin aktivasyonu ile oluşmaktadır (Kinane, 2001). Konak cevabı diş çevresinde daha ileri periodontal yıkımı önlemeyi amaçlayan, enfekte dişten kurtulmak böylece konağı sistemik tehditten kurtarmak için gelişen iltihabi süreçtir (Lindhe ve ark., 1999). Klinik olarak konak cevabı, hem dokuyu korumayı sağlayan hem de dokuda görülen yıkımı yönlendiren iki tarafı keskin bir bıçak gibidir (Hart ve Kornman, 1997) (Şekil 1.1).



Şekil 2.1: Periodontal hastalığın patogenezinde rol oynayan faktörler

Periodontal hastalığa neden olan patojenler direkt doku hasarına neden olan virulans faktörlerine sahip olsalar da periodontal hastalıkta doku yıkımı asıl konağa ait yıkıcı ve koruyucu mekanizmalar arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanmaktadır (Hart ve bellKornman, 1997).

Bazı sistemik faktörler konak cevabını değiştirerek yıkıcı ve koruyucu mekanizmalar arasındaki dengenin bozulmasına neden olabilmektedir. Diyabet, hipertansiyon, beslenme yetersizliği, stres ve sigara gibi sistemik faktörlerin inflamatuvar cevap üzerinde etkileri vardır. Ayrıca puberte, hamilelik veya menstrüel siklus sürecinde seks steroid hormonlarındaki dalgalanmalar periondontal dokuyu ve konak cevabını etkilemektedir (Sooriyamoorthy ve Gower, 1989; Mombelli ve ark., 1989).

2.2. Menstrüel Siklus

Üreme çağındaki kadınlarda menarş ile menopoz dönemi arasında yer alan, her ay tekrar eden periyodik kanamalara menstrüel siklus denilmektedir. Kanamanın başlamasından, sonraki kanamanın ilk günü arasındaki zamanı kapsamaktadır. Folikülerin büyüme-gelişme oranı ve kalitesi tarafından belirlenen siklus uzunluğu normalde 28 gündür, fakat kişiden kişiye göre değişiklik gösterebilir ve 21 ile 35 gün arasında tekrar eden menstrüel sikluslar normal olarak kabul edilmektedir. Kadınlarda menarşı takip eden ilk 12-18 aylık dönemde ovulasyon gerçekleşmemektedir ve menstrüel siklus düzensizdir. Sonraki 20-30'lu yaşlarda 25-30 günlük düzenli menstrüel siklus meydana gelmektedir. 30'lu yaşlar, FSH artışlarına bağlı olarak siklus uzunluğunun en kısa olduğu yaşlardır. Menopoz öncesi doğurganlık döneminin sonlarına doğru menstrüel sikluslar tekrar uzun aralıklı olmaya ve düzensizleşmeye başlamaktadır (Ortaç ve Özmen, 2007).

Her menstrüel siklus sırasında yalnız bir olgun yumurta ovulasyona ve döllene hazırlanmaktadır. Döllene meydana gelmediğinde, siklus başında uterusun iç duvarı olan endometriumun yüzeysel fonksiyonel tabakası menstrüel kanamayla dökülmektedir. Menstrüel sikluslarda kanamanın olduğu günlere menstruasyon denilmektedir ve ortalama süresi 4 gündür, ancak 2 ile 6 gün arası normal kabul edilmektedir (Rebar, 1995).

Menstruasyon ile endometriumun fonksiyonel tabakasının atılmasından sonra, yeniden oluşumu ve siklus boyunca meydana gelen değişimler overlerden salgılanan östrojen ve progesteronun etkisiyle olmaktadır. Ancak overler, hipotalamus ve hipofiz bezinden salgılanan hormonlar ile kontrol edilmektedir. Hipotalamustan salgılanan gonatropin releasing hormon (GnRH) portal sistem ile hipofize gelerek ön hipofizdeki aynı tip hücreler tarafından folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinleştirici hormon (LH) salgılanmasını sağlar. FSH overlerde foliküllerin proliferasyonunu ve olgunlaşmasını sağlarken, LH olgunlaşan folikülün çatlamasını, ovumun dışına atılmasını ve çatlamış folikülün corpus luteuma dönüşmesini sağlar (Ortaç ve Özmen, 2007).

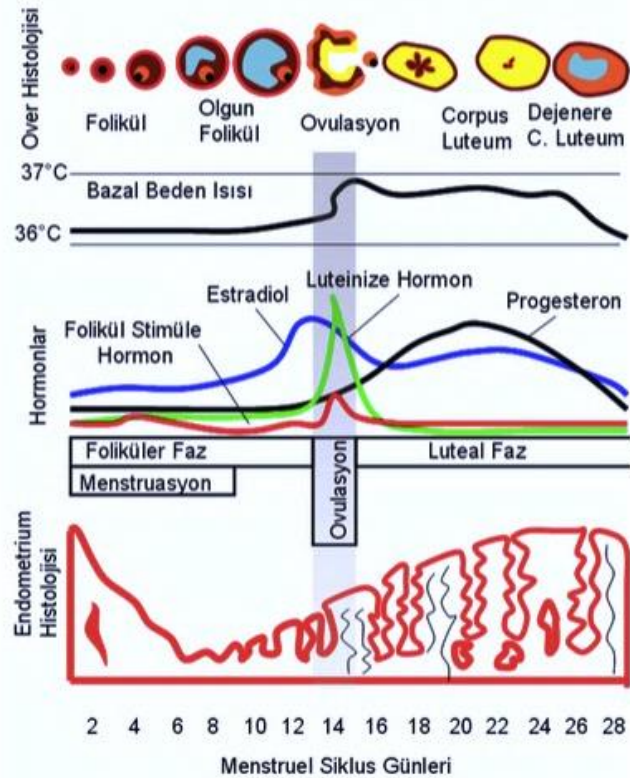
Östrojen, LH ve FSH'ın etkisiyle overden salgılanır, ancak ovulasyondan sonraki süreçte korpus luteumdan östrojen salgılanmaktadır. Östrojen düzeyi siklus başında düşüktür, folikül büyüdükçe östrojen miktarı da artmaktadır. Östrojen pik yaptıktan kısa bir süre sonra pozitif feed back mekanizmasıyla LH'ın pik yapmasına neden olur. LH'ın etkisiyle olgun folikül çatlar ve ovulasyon meydana gelir.

Ovulasyon öncesi progesteron salgılanmaz. Ovulasyondan sonra korpus luteumdan progesteron salgılanmaya başlar. Progesteron düzeyi ovulasyon gerçekleşikten sonraki 1. haftada en yüksek seviyeye çıkar ve fertilizasyon meydana gelmezse yeniden azalmaya başlar, ovulasyon öncesi değerlere düşer.

Menstrüel siklus overlerde meydana gelen değişimlere göre foliküler faz ve luteal fazdan oluşmaktadır. Foliküler faz, kanamanın birinci günü başlar, dominant folikülün ortaya çıkışı ve endometrial proliferasyon dönemini içerir ve ovulasyon öncesi LH'ın pik yapması ile sona erer. Bu fazda overden salgılanan östrojen, endometrium proliferasyonunu ve progesteron reseptör sentezini uyarır. Ovulasyona kadar östrojen düzeyi gittikçe artmaktadır ve FSH salgılanmasını azaltırken, LH seviyesinin pik yapmasına neden olur. Ovulasyonun hemen öncesinde östrojen en yüksek değerine ulaşır ve östrojen etkisiyle endometriumda kalınlaşma ve damarlanma başlar, bundan dolayı bu döneme proliferatif faz da denilmektedir. Östrojenin etkisiyle pik yapan LH folikülün çatlamasını ve olgun yumurtanın atılmasını sağlar, yani ovulasyon gerçekleşir (MacDonald ve ark., 1991).

Folikül faz ile luteal fazı birbirinden ayıran ovulasyon menstrüel siklusun yaklaşık 14.gününde gerçekleşir.

Luteal faz, menstrüel siklusun son yarısını oluşturur ve ovulasyonla başlayıp menstruasyona veya döllenmeye kadar devam eder. Ovulasyon öncesi overden salgılanan östrojen artık korpus luteumdan salgılanır ve tekrar düzeyi azalmaya başlar. Ovulasyonla birlikte yeni bir hormon, progesteron salgılanmaya başlar ve en yüksek değerlerine ulaşan progesteron ile uterus endometriumu sekresyona geçer. Bu nedenle bu döneme sekretuar faz da denilmektedir. Luteal fazın yaklaşık 5 günü boyunca endometrium implantasyon için hazırdır. Eğer ovum döllenirse, korpus luteum yaşamını sürdürür ve derece derece progesteron oluşumunu artırır. Döllenme yokluğunda ise korpus luteum dejenere olur, endometriyumun yüzeysel fonksiyonel tabakası menstruasyon ile dökülür. Menstruasyon denilen kanama yaklaşık 4-6 gün sürer.



Şekil 2.2: Menstruel siklus fazları ve meydana gelen değişiklikler.

2.2.1. Seks Steroid Hormonları ve Fonksiyonları

Östrojen, androjen ve progesterinler seks steroid hormonları olarak adlandırılırlar. 27 karbonlu kolesterolden karbon atomlarının ardışık uzaklaştırılması ile elde edilen steroid hormonları adrenal korteks ve gonadlarda sentezlenirler ve direkt kana salgılanarak etki edecekleri yerlere ulaşırlar. Bazı spesifik dokuların aktivitelerini değiştiren maddeler olarak tanımlanırlar.

Hormonların etkiledikleri spesifik doku ve hürelere hedef doku adı verilmektedir. Dişeti de seks steroid hormonlarının hedef dokularından bir tanesidir. Hedef dokularda hormonların etkileri;

1. Metabolik yolların hızları üzerinde düzenleyici etki
2. Diğer homonların sentezi ve salgılanması üzerine aktive veya inhibe edici etki
3. Hormon olmayan diğer bileşiklerin sentez ve sekresyonlarını değiştirici etki şeklinde olabilmektedir (Ömer, 2006).

Östrojenler; estron, estradiol, estriol olmak üzere üç şekilde bulunurlar. Estradiol ovaryum, plasenta ve perifer dokulardan üretilirken estron ise çoğunlukla androstenedion'un perifer dokularda metabolize edilmesiyle oluşur (MacDonald ve ark., 1991). Menopoz öncesi estradiol, menopoz sonrası ise estron düzeyi daha yüksektir. Hem estradiol hem de estron estriole metabolize olabilirler. Estradiol en güçlü östrojendir.

Östrojenin başlıca fonksiyonları; endometriumun proliferasyonu ve damarlanması, uterusun gelişimi, LH' in pulsatil salınımı, vajinal mukozanın kalınlaşması, memenin duktal gelişimi, ikincil cinsiyet özelliklerinin gelişmesi ve devamlılığını sağlamaktadır.

Östrojen ile birlikte menstrüel siklusta önemli fonksiyonları olan diğer seks steroid hormonu olan progesterinler, 21 karbonlu pregnondan köken alırlar ve dolaşımında en çok bulunan türü progesterondur. Progesteron korpus luteum, plasenta ve adrenal korteksten salgılanır ve hamileliğin devamı için gerekli olan hormondur. Progesteron aynı zamanda karaciğerden VLDL ve HDL salgılanmasını ve insulinin

etkisini azaltırken böbreklerden sodyum atılımını artırır, ayrıca ovulasyon sonrası endometriumun sekresyonlarını sağlar (MacDonald ve ark., 1991).

2.2.2. Seks Steroid Hormonlarının Periodontal Dokular Üzerine Etkileri

Osteoblast, fibroblast, gingival hücre ve periodontal ligament hücreleri üzerinde östrojen ve progesteron reseptörleri bulunduğunu ve seks steroid hormonlar için hedef dokular olduklarını gösteren birçok çalışma vardır (Morishita ve ark., 1999; Mascarenhas ve ark., 2003; Jonsson ve ark., 2004; Meurman ve ark., 2009). Gingival dokularda östrojen ve progesteronu metabolize eden enzimatik mekanizma bulunmaktadır ve bu hormonlar gingivada yıkıma uğradıklarında ya başka moleküllere dönüşüp inaktif hale gelmekte ya da modifiye olup etkilerini arttırmaktadır (Tsintı ve ark., 2009).

El-Attar ve ark. (1973), yaptıkları çalışmada hem sağlıklı hem de iltihaplı gingivada estronun, östrojenin en aktif formu olan estradiola dönüştüğünü belirtmişlerdir. Ayrıca estradiola dönüşümün gingivitisli dokuda sağlıklı gingivaya göre üç kat daha hızlı olduğunu bulmuşlardır. Aynı şekilde progesteron da iltihabi dokularda daha hızlı metabolize edilmektedir.

Lindhe ve Branemark (1967(1), 1967(2), 1968(1), 1968(2)), fare, tavşan ve köpekler üzerinde yaptıkları bir dizi hayvan deneylerinde progesteron ve östrojenin dişetinde ve periferik mikrodolaşımda oluşturdukları değişiklikleri incelemişlerdir. Araştırmacılar, fare yanağında yara oluşturup bu bölgeye progesteron ve östrojen enjekte ederek seks steroid hormonlarının kan akışı, vasküler duvar yapısı ve perivasküler hücreler üzerinde değişiklikler oluşturduğunu bulmuşlardır. Bu değişikliklerden bazıları geri dönüşümlü iken bazıları geri dönüşümsüz olarak gözlemlenmiştir. Perivasküler hücreler içinde en çok mast hücrelerinin etkilendiğini ve mast hücrelerinin salgıladığı histamin ve serotonin gibi vazoaktif bileşiklerden dolayı damar fizyolojisinin de değiştiğini bulmuşlardır. Ayrıca seks steroid hormonlarının etkisiyle granülosit, platelet ve endotelyum arasında tutunmanın artması trombozise sebep olabileceği şeklinde yorum yapmışlardır. Fareler üzerinde yaptıkları bir başka çalışmada araştırmacılar, östrojen ve progesteronun endotel hasarı oluşturarak damar permeabilitesini arttıklarını belirtmişlerdir. Endotel hasarının en

çok venüllerde olduğu görülmüştür. Progesteronun bu etkisinin östrojene göre daha fazla olduğunu da bildirmişlerdir. Elde edilen bu sonuçlar doğrultusunda seks steroid hormonlarındaki dalgalanmalar sonucu vasküler dokularda permeabilitenin artırması gingivada meydana gelen ödemi kısmen açıklayabilmektedir.

Lindhe ve ark. (1968(3)), fareler üzerinde yaptıkları diğer bir çalışmada yanak mukozasında defekt bölgeleri oluşturduktan sonra arka bacadan intramusküler östrojen ve progesteron enjekte ederek bu steroid hormonlarının sağlıklı ve hafif iltihaplı dokularda damar yapısı ve yara büyüklüğünde oluşturduğu etkileri mikroskopi ile incelemişlerdir. Östrojen, progesterona kıyasla daha az damarsal değişikliğe neden olurken progesterone bağlı değişiklikler belirgin şekilde venlerde gözlemlenmiştir. Progesteron hafif iltihaplı dokularda doku direncini azaltmıştır ve defekt bölgesinde akut inflamasyon gelişmiştir, ancak defekt bölgesinin çevresindeki doku etkilenmemiştir. Damarlarda enflamasyon bulguları artmış, damarları kaplayan endotel şişmiş ve damar duvarına yapışan lökosit sayısı artarak mikrotromboz meydana gelmiştir.

Lindhe ve ark. (1967), Tavşanların kulak odalarına lokal olarak uygulanan östrojen ve progesteronun yara iyileşmesi üzerine etkilerini inceleyen çalışmalarında ise; daha çok progesteronun etkisiyle olmak üzere bu hormonların hücresel ve damarsal artışı stimüle ettiklerini, kan akış hızı ve granülasyon dokusu oluşumunu arttırdığını bulmuşlardır. Ayrıca östrojen, etkisi minimal olmasına rağmen yara yüzeyinde daha fibrinöz bir yapı oluşturmuştur.

Lindhe ve ark. (1968(4)), dişi köpekler üzerinde yaptıkları bir başka çalışmada ise östrojen ve progesteron konsantrasyonlarındaki artış ile periodontal olarak sağlıklı olan köpeklerin dişeti oluğu sıvısı miktarı arasında pozitif bir korelasyon bulmuşlardır. Daha önce yaptıkları çalışmalardan elde ettikleri sonuçları göz önünde bulundurarak dişeti oluğu sıvısı (DOS) miktarındaki artışı seks steroid hormonlarının damar permeabilitesini arttırmasına bağlı olarak gözlemlendiği şeklinde yorumlamışlardır.

Seks steroid hormonlarının periferik mikrodolaşım ve DOS'na etkilerinin yanı sıra epitel ve bağ dokusu hücreleri üzerine de etkileri bulunmaktadır (Litwack ve

ark., 1970; Trott, 1957).

Östrojenin epitel üzerine etkisini değerlendiren, overektomize 8 maymun ile yapılan bir çalışmada test grubuna östrojen intramuskuler olarak uygulanmıştır. Test grubunda kontrol grubuna göre epitel kalınlığı, retepeg uzunluğu ve bazal epitelyal hücre sayısında belirgin bir artış bildirilmiştir (Litwack ve ark., 1970). Bu çalışma ile paralellik gösteren başka bir çalışmada, menopoza girmiş kadınlarda östrojen konsantrasyonundaki azalmaya bağlı olarak dişeti epiteli keratinizasyonunda azalma olduğu bildirilmiştir (Trott, 1957).

Östrojenin epitel hücreleri üzerinde pozitif etkileri bulunurken, progesteronun bağ dokusu hücreleri üzerine negatif etkileri olduğu bildirilmiştir. Fenitoine bağlı dişeti büyümesinden elde edilen fibroblastlardan yapılan hücre kültürü çalışmasında, progesteron varlığında fibroblast proliferasyon hızında, Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) sentezinde ve protein sentezinde azalma olduğu gözlenmiştir (Mariotti, 1994).

2.3. Menstrüel Sikluste Dişetinde Oluşan Değişimler

Dişeti dokusu üzerinde bulunan reseptörleri nedeniyle menstrüel siklusta önemli olan progesteron ve östrojen hormonları için hedef dokulardan bir tanesidir. Dişeti, östrojen ve progesterondan en fazla kan dolaşımı ile ve daha az derecede de tükürük salınımı ile etkilenmektedir (Vitteck ve ark., 1982).

Seks steroid hormonlarının belirgin şekilde azalma gösterdiği menstruasyonun birinci günü dişeti ve bağ dokusunda yenilenme potansiyeli çok düşüktür. Bu nedenle de dişeti travmaya açıktır. Ayrıca, progesteron seviyesinin en düşük değerde olmasından dolayı iyileşme ve keratinizasyon yavaş meydana gelmektedir. Östrojen ovulasyon öncesi en yüksek değere çıkarken, progesteron ovulasyondan birkaç gün sonra en yüksek değerine ulaşmaktadır. Progesteron konsantrasyonundaki artış ile damar permeabilitesi artmakta, permeabilite nedeniyle bağ dokusunda esas madde içinde su miktarı artmakta, bu da hücreler arasında bağlantıların bozulmasına neden olmaktadır. Dişeti dokusu dışarıdan gelen uyarılara karşı daha hassas hal alır ve DOS miktarında artış gözlenir (Amar ve Chung, 1994; Mascarenhas ve ark., 2003;

Sooriyamoorthy ve Gower, 1989).

Menstrüel siklusta hormonal değişimlere bağlı DOS miktarındaki değişimleri inceleyen çalışmalarda iki farklı klinik sonuç bulunmuştur. Lindhe ve Attström (1967), 17 kız öğrenci üzerinde yaptıkları çalışmada DOS miktarının ovulasyon döneminde arttığını, menstruasyon ile tekrar eski miktarına döndüğünü bildirmişlerdir. Ancak Holm-Pedersen ve Løe (1967), 14 kız öğrenci ile yaptıkları çalışmada menstrüel siklusun fazları arasında DOS miktarları açısından farklılık olmadığını ifade etmişlerdir.

Matchtei ve ark. (2004), 18 sağlıklı kadında menstrüel siklusun gingival dokularda meydana getirdiği değişimleri incelemişler ve menstruasyon fazında, premenstruasyon ve ovulasyon fazına göre gingivitis klinik parametrelerinin daha az seviyede olduğunu gözlemlemişlerdir. Menstrüel siklusta oral mukozada gözlenen diğer bir değişiklik de aftöz lezyonların oluşumudur. Dolby (1968), oral aftöz ülser oluşumundan şikayetçi olan 20 kadın hastayı incelemiştir ve en fazla ülserasyonun ovulasyon sonrası progesteronun en yüksek seviyede olduğu luteal fazda oluştuğunu bildirmiştir. Ayrıca Muhleman (1948), luteal fazda dişeti papillerinde açık kırmızı hemorajik lezyonlar oluştuğunu bildirmiş ve bu lezyonları gingivitis intermenstrüelis olarak tanımlamıştır. Ancak luteal fazda aftöz ülser ve hemorajik lezyonların oluşumunda seks steroid hormonlarının nasıl bir rol oynadığı tam olarak bilinmemektedir.

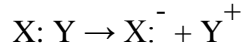
Östrojenlerin reaktif oksijen türlerinin oluşumunu azalttığı ve böylece oksidatif stres oluşumunu önlediği in vivo ve in vitro çalışmalarda gösterilmiştir (Subbiah ve ark., 1993; Bednarek-Tupikowska ve ark., 2004). Östrojen bir antioksidan ve serbest radikal toplayıcısıdır. Östrojenin antioksidan özelliği hidroksifenolik yapısından ve doğal antioksidan enzimlerin aktivitelerini stimüle edici etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir (Sugioka ve ark., 1987; Bednarek-Tupikowska, 2002). Luteal fazda östrojen seviyesinin düşük olması oksidatif stres oluşturarak oral aft ve lezyonların oluşumunda etkili olabileceğini düşündürmektedir.

2.4. Serbest Radikaller Ve Reaktif Oksijen Türleri

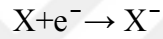
En dış yörüngelerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron içeren yüksek enerjili ve stabil olmayan molekül veya molekül gruplarına radikal denilmektedir ve kimyasal sembolün sağ üst köşesine nokta veya çizgi konulmasıyla belirtilir (R^\cdot , R^-) (Halliwell ve Gutteridge, 1989).

Radikallerin 3 temel oluşum mekanizması vardır (Valko ve ark., 2005);

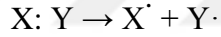
1. Radikal olmayan bir molekülden elektron kaybı;



2. Radikal olmayan atom veya moleküle bir elektron eklenmesi;



3. Kovalent bağ taşıyan radikal olmayan bir molekülün homolitik bölünmesi;



Organizmada serbest radikal oluşumu endojen ve ekzojen kaynakları içeren çeşitli mekanizmalarla gerçekleşir. Hem metabolik aktivitenin yan ürünleri olarak, yani kimyasal kazalarla, hem de yararlı metabolik amaçlar için oluşturulabilen serbest radikallerin endojen kaynakları; mitokondriler (solunum zinciri), hücre zarı (prostaglandin sentezi), sitokrom P450 (detoksikasyon reaksiyonları) ve aktive lökositlerdir. Ekzojen kaynaklara ise zararlı gazlar (ozon, yüksek konsantrasyonda oksijen ve hiperbarik oksijen), ilaçlar, iyonize ve non-iyonize radyasyon, alkol, patojen bakteri ve virüsler sayılabilir (Young ve Woodside, 2001). Canlı organizma için hayati olan aminoasitler, lipitler, DNA, nükleik asit ve proteinlerin serbest radikallere maruz kalarak okside olmaları bu yapılarda hasarlara sebep olabilir (Beckman ve Ames, 1998).

ROT, canlılarda konak dokuyu oksidatif hasara uğratabilecek radikal veya radikal olmayan oksijen türlerinin tamamını içermektedir. Süperoksit (O_2^-), hidroksil

radikali (OH), nitrik oksit (NO) gibi oksijen türevi olan serbest radikaller ile hidrojen peroksit (H₂O₂), hipokloröz asit (HOCl), singlet oksijen (¹O₂), ozon (O₃) gibi non-radikal oksijen türevleri Reaktif Oksijen Türleri (ROT) adı altında toplanmaktadır (Battino ve ark., 2002).

Biyolojik sistemlerde oksijenden oluşan radikaller en önemli serbest radikallerdir. Serbest oksijen radikalleri içinde anahtar rolü oynayan maddeler, oksijenin kendisi, süperoksit, hidrojen peroksit, geçiş metallerin iyonları ve hidroksil radikalidir. Oksijen atomu toplam sekiz elektron içerir. Bu elektronlardan dış yörüngede bulunan iki tanesi aynı yöne döner ve eşleşmemiştir. Bu orbitallerden herhangi birindeki elektron, bir orbitali bırakıp diğerine geçtiğinde veya farklı yönde döndüğünde singlet oksijen (O[•]) oluşur. Orbitallerden birine ters dönüşlü iki elektron veya ikisine ters dönüşlü iki elektron daha gelirse oksijen radikali elde edilir. Oluşan radikal eşleşmemiş tek elektronu nedeniyle çok dengesizdir ve tek elektronlarını bir başka moleküle verebilir (redüksiyon), ya da bir başka molekülden elektron alarak elektron çifti oluşturabilir (oksidasyon). Sonuçta non-radikal yapıyı radikal şekle dönüştürebilirler (Valko ve ark., 2005).

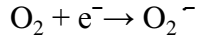
Mitokondriyal elektron transport zincirinde oksijen en son suya indirgenir ve bu süreçte % 1-2 oranında moleküler oksijen kaçağı oluşur. Bu oksijenin redüksiyonu ile süperoksit anyonu, hidrojen peroksit ve hidroksil radikali gibi reaktif ürünler açığa çıkar. Bu radikaller oksijenin toksik etkisinin gerçek nedenini oluştururlar (Bast 1991, Cheeseman 1993).

Moleküler oksijenden türemiş olan oksijen radikallerinin oksidatif hasar oluşturma potansiyelinden dolayı ROT'nin diğer adı prooksidandır.

2.4.1. Reaktif Oksijen Türlerinin Çeşitleri

1. Süperoksit Anyonu (O₂^{•-})

Oksijen molekülü (O₂) kimyasal olarak bir elektron aldığı anda kararsız bir yapı olan süperoksit anyonu oluşmaktadır (Brunori ve Rotilio, 1984).



O_2^- , solunumda mitokondriyal elektron transport zinciri esnasında sızan elektronların oksijen molekülüne geçmesiyle oluşabilse de, periodontal dokularda nötrofiller gibi aktive olmuş fagositler O_2^- 'in en önemli kaynağını oluşturmaktadır (Fridovich, 1989; Maly, 1990; Imlay ve Fridovich, 1991).

O_2^- , çok reaktif olmayan zayıf bir radikal olarak görülmektedir; buna rağmen periodontal açıdan önemi olan biyolojik hedeflere saldırabilme özelliğine sahip bir ROT dir. O_2^- , sulu ortamda spontan dismutasyona uğrayarak veya süperoksit dismutaz (SOD) enzimi vasıtasıyla hidrojen peroksit H_2O_2 ve 1O_2 'e dönüşebilir (Kelly ve ark., 2008). O_2^- , ile H_2O_2 reaksiyona girerek daha zararlı bir radikal olan $\cdot OH$ 'ne dönüşebilmektedir. Metal iyonlarının katalizör olduğu bu reaksiyona Haber-Weiss reaksiyonu adı verilmektedir (Chapple ve Matthews, 2007).

2. Hidroksil Radikali ($\cdot OH$)

$\cdot OH$, hidroksit iyonunun nötr formudur. Canlı ortamlarda yarılanma ömrünün çok kısa olması nedeniyle etkinliğini meydana geldiği bölgede gösterdiği düşünülmektedir. Bununla birlikte $\cdot OH$ 'in en reaktif oksidatif radikal olduğu bilinmektedir. O_2^- , ile H_2O_2 'den Haber-Weiss reaksiyonu ile meydana gelebilir. Ayrıca $\cdot OH$, H_2O_2 'den Fenton reaksiyonu denen demir ve bakıra bağlı bir reaksiyonla da oluşabileceği gösterilmiştir. Albümin, serüloplazmin, haptogloblin, laktoferrin ve transferin gibi demir ve bakırı şelatlayan antioksidanlar; koruyucu antioksidanlar olarak işlev görerek $\cdot OH$ 'in oluşumunun önlenmesinde büyük rol oynarlar (Gutteridge ve Stocks, 1981; Gutteridge, 1986; Gutteridge, 1987).

$\cdot OH$ ve onunla bağlantılı olan hidroperoksil radikalinin (HO_2^-) hücresel veya hücre dışı yıkım gerçekleştiren en potent iki radikal oldukları gösterilmiştir. Hücre içi ve hücre dışı etkilere sahip bu iki prooksidanın sebebiyet verdiği hücre içi zararlar arasında; karbonhidrat, protein ve DNA hasarı, proteazların oksidasyonu ve düşük molekül ağırlıklı türlerin hasarı sayılabilir. Hücre dışında ise bu radikaller, hücre dışı matriks komponentleri ile kollajen ve yapısal proteinleri hedef almaktadırlar (Chapple ve Matthews, 2007).

3. Hidrojen Peroksit (H₂O₂)

H₂O₂; hem bakteriler tarafından, hem de NADPH oksidaz yolu ile fagositler tarafından O₂⁻ in enzimatik dismutasyonu sonucu üretilebilmektedir. Halliwell ve Gutteridge (1989) çalışmalarında, nötr olması nedeniyle, hücre membranından serbestçe geçiş yapabilen bir ROT olan H₂O₂ 'in, kendisi zayıf bir oksidan olmasına rağmen en büyük zararını, metal iyonlarıyla karşılaştığında Fenton reaksiyonuna girip, oldukça potent olan ·OH'i oluşumuna sebebiyet vermesi nedeniyle yaptığını varsaymışlardır. Fenton reaksiyonunu önemli yapan da zaten bu bölgeye özgü ·OH oluşumuna imkan vermesidir (Halliwell ve ark., 1992).

Oksidatif özelliklerinin yanı sıra, H₂O₂ 'in, hücre içinde proteinlerin tiyol gruplarını okside ederek, metabolik haberci olarak görev yaptığı da bilinmektedir. Buna örnek olarak; IL- 2, IL-6, IL-8, β-interferon ve TNF-α gibi periodontal patogeneizde önem taşıyan pro-inflamatuar sitokinlerin transkripsiyonundan sorumlu olan nuclear factor kappa beta (NF-κβ) gibi önemli bir nükleer regülatör proteininin oksidasyonunu verilebilir (Liebermann ve Baltimore, 1990). H₂O₂, CAT ve GPx enzimleri ile indirgenerek ortamdan uzaklaştırılmaktadır (Gutteridge, 1994). Ayrıca H₂O₂ 'in, nötrofil myeloperoksidaz (MPO) sistemi ile etkileşime girerek bir başka ROT olan hipokloröz asit (HOCL) oluşumuna neden olduğu da bilinmektedir (Chapple, 1997).

4. Hipokloröz Asit (HOCL)

Fagosit MPO etkisiyle H₂O₂'ten oluşan HOCL, hücre dışına salınarak güçlü bir antibakteriyel etki göstermenin yanı sıra düşük dozda belli protein fonksiyonlarını da bozabilmektedir. Daha da yüksek dozlarda; hücre yıkımı, α1-antitripsin oksidasyonu ve nötrofil kollajenazı aktivasyonu görülebilmektedir. HOCL, ancak albümin ve askorbik asit gibi zincir kıran antioksidanlarca ortadan kaldırılabilir (Karabulut, 2009).

5. Singlet Oksijen (¹O₂)

Eşleşmemiş elektronu bulunmadığından ¹O₂, gerçek bir radikal olmasa da,

O₂'nin fazladan enerji yüklenmesi ile en dış kabukta paralel dönen elektronların zit yönlerde dönmeye başlaması ile oluşmaktadır. Oldukça reaktif bir radikal olup, membran lipitleri ile reaksiyona girerek lipit peroksidasyonunu başlattığı ifade edilmiştir (Chapple, 1997).

6. Nitrik oksit (NO·) ve Peroksinitrit (ONOO⁻)

NO·, NO sentazlar tarafından üretilen, yörüngesinde eşleşmemiş bir elektron bulunduğu için radikal olan küçük bir moleküldür. İltihabi olaylarda tetiklenen oksidatif patlama sırasında hem O₂⁻ hem de NO· oluşmakta ve oluşan bu iki molekül reaksiyona girerek oksidatif olarak ikisinden daha aktif olan ONOO⁻ iyonununu meydana getirmektedirler. Chapple ve Matthews'in (2007), konu hakkında hazırladığı geniş kapsamlı bir derlemede, makrofaj kaynaklı NO sentaz O₂⁻ ile aynı ortamda bulunduğu ONOO⁻ iyonunu oluşturduğunu ve meydana gelen ONOO⁻ in, lipit peroksidasyonu ve DNA hasarına neden olduğu belirtilmiştir. Ayrıca NO· hidrojen katyonu ile birleşerek çok zararlı ·OH'in oluşumuna da sebep olabildiği ifade edilmiştir.

2.4.2. Reaktif Oksijen Türleri ve Hücresel Hasar

2.4.2.1. Lipit Hasarı

Serbest radikallere karşı en hassas bileşenler lipitlerdir ve başlıca ·OH ile ONOO⁻'in sorumlu tutulduğu serbest radikallerin lipitler üzerinde yaptığı etkiye lipit peroksidasyonu denilmektedir. Lipit peroksidasyonu zincir reaksiyonu şeklinde ilerlemekte ve üç aşamada tanımlanmaktadır (Halliwell, 1991). Başlangıç evresinde ·OH veya ONOO⁻ hücre membranında araşidonik asit gibi çoklu doymamış yağ asidinin yan zincirlerine saldırır ve bir hidrojen atomu sökerek karbon merkezli bir radikal oluştururlar. Bu da oksijenle reaksiyona girerek lipit peroksil radikalini (LOO·) meydana getirir. Bu radikal gene çoklu doymamış yağ asidi yan zincirlerine saldırıp karbon merkezli radikaller ve lipit hidroperoksit (LOOH) meydana getirir. Zincirleme şeklinde devam eden bu reaksiyonlar ilerleme evresini oluştururlar. Lipit hidroperoksitlerinin birikimi hücre membranının fonksiyonunu bozarak hücre çöküşüne neden olur. Hücre içinde biriken hidroperoksitler sitotoksik veya az toksik

olan malondialdehid (MDA) adı verilen aldehitlere parçalanırlar.

MDA'nın plazmadaki artışı hücrenin maruz kaldığı lipid peroksidasyonunun derecesini göstermektedir. Ayrıca bu yıkım ürünleri DNA ve proteinlerle reaksiyona girip mutajenik etki gösterebilirler. Sonlanma evresi ise, yağda çözünen radikal dağıtan antioksidanlardan E vitamini (α -tokoferol) tarafından gerçekleştirilir. E vitamini, membranın bütünlüğünü korumada hayati önem taşımaktadır (Chapple ve Matthews, 2007).

2.4.2.2. DNA Hasarı

$\cdot\text{OH}$ ile ONOO^- , DNA üzerinde çok çeşitli hasara neden olabilmektedirler. $\cdot\text{OH}$ 'nin, DNA molekülünün tüm bileşenleriyle reaksiyona girdiği ve pürin, pirimidin baz grupları ile deoksiriboz iskeletine zarar verdiği bilinmektedir (Halliwell ve Gutteridge, 1999).

Bu oksidatif hasarın sonucunda, genetik yapıdaki kalıcı değişikliklerle beraber mutajenez, karsinogenez ve yaşlanmanın ilk aşamalarının meydana geldiği düşünülmektedir.

2.4.2.3. Protein Hasarı

Proteinlerin, serbest radikallere karşı, çoklu doymamış yağ asitlerinden daha az hassas oldukları bilinmektedir. Dean ve ark. (1997) çalışmalarında, okside olmuş proteinlerin hücre içinde birikerek yaşlanma ve diyabet gibi kronik hastalıklara neden olduğunu ortaya koymuşlardır. Radikal saldırısından en çok doymamış yağ ve kükürt içeren triptofan, tirozin, fenilalanin, histidin, metiyonin, sistein gibi amino asitlere sahip proteinlerin etkilendiği ve bunun sonucunda da, sülfür radikalleri ve karbon merkezli radikallerin oluştuğu bulunmuştur.

Serbest radikallerin etkileri sonucunda, yapılarında fazla sayıda disülfid bağı bulunan immünglobülin G (IgG) ve albümin gibi proteinlerin tersiyer yapılarının bozulduğu gözlenmiştir. Bunun yanısıra, prolin ve lizin, ROT ile biraraya geldiklerinde, non-enzimatik hidroksilasyonlara maruz kalabilirler. Ayrıca, hemoglobin gibi demir içeren proteinlerin de, serbest radikallerden önemli oranda

zarar gördükleri bilinmektedir. Oksihemoglobinin, O_2^- ve H_2O_2 ile reaksiyona girdiğinde methemoglobin oluşumuna neden olduğu bulunmuştur (Halliwell, 1993).

2.5. Periodontal Hastalıklar ve Reaktif Oksijen Türlerinin İlişkisi

Periodontal hastalıklar patojenik bakteri ve konak immün cevabı arasındaki kompleks etkileşimin sonucu olarak doku hasarı ve kaybına neden olan enflamatuvar etkiyle ortaya çıkan bozukluklardır. Polimorfonükleer lökositin (PMNL) periodontal patolojiler gibi enflamatuvar hastalıklar süresince proliferen olan patojenik mikroorganizmalara karşı konak cevabının primer mediatörlerinden olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (Çanakçı ve ark., 2005; Battino ve ark., 1999; Miller ve ark., 1984). Periodontal hastalıklarda, PMNL'lerden ROT'u da içeren birçok antimikrobiyal faktörün üretildiğine işaret edilmektedir (Battino ve ark., 1999).

Bakteriyel antijenlerin stimülasyonunun bir sonucu olarak PMNL'lerin üretilip salgıladığı yüksek miktarda ROT'un, gingival dokuda, periodontal ligamentte ve alveol kemikte artmış oksidatif hasara neden olduğu gösterilmiştir (Sculley ve Langley, 2002).

Kimura ve ark. (1993) stimülasyon sonrası periferik kandaki PMNL'lerin oksidatif patlamasını incelemişlerdir. Çeşitli periodontal hastalıkları olan hastalarda (lokalize juvenil periodontitis, generalize juvenil periodontitis ve kronik periodontitis) sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha yüksek oksidatif ürün oluşumu gözlemlemişlerdir. Ayrıca başlangıç periodontal tedaviden sonra oksidatif ürün oluşumu normal seviyelere düşmüştür.

Marton ve ark. (1993) 22 cerrahi olarak çıkartılan periapikal granüloma doku homojenatlarının biyokimyasal analizlerinde, sağlıklı gingival doku homojenatlarına göre ROT'lar tarafından uyarılan lipit peroksidasyonun en son stabil ürünü olan MDA seviyesini daha yüksek gözlemlemişlerdir ve ROT'ların periapikal doku hasarına ve kemik kaybına katkıda bulunabileceği belirtmişlerdir. HOCl üretiminden sorumlu myeloperoksidaz (MPO) enzimi aktivitesinin de periodontal hastalık aktivitesiyle korelasyon gösterdiği bildirilmiştir (Hall ve ark., 1995).

Günümüzde ROT'ların aşırı üretiminin dişeti dokularında artmış oksidatif

strese neden olduğu kabul edilmektedir. Artmış oksidatif stres lipid, protein ve DNA hasarına neden olmaktadır. Mitokondrial DNA (mtDNA) mutasyonu oksidatif hasarın belirleyicilerindendir. Çanakçı ve ark. (2006) tarafından periodontitisli bireylerin dişeti dokularındaki mtDNA incelenmiş, kronik periodontitisli bireylerin %80'inde mtDNA mutasyonu izlenirken sağlıklı kontrollerde hiç mutasyon izlenmemiştir. Kronik periodontitis hastalarındaki mutasyonla tüm klinik parametreler arasında da korelasyon gözlenmiştir. Araştırmacılar tarafından kronik periodontitiste aktive PMNL'ler tarafından ROT üretiminin mtDNA'da prematür oksidatif hasara neden olduğu bildirilmiştir.

2.6. Antioksidan Savunma Sistemleri

Vücutta reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların oluşturduğu hasarları önlemek için bir çok savunma mekanizmaları vardır. Bunlara 'antioksidan savunma sistemleri' veya kısaca 'antioksidanlar' denilmektedir (Akkuş, 1995).

Antioksidanların etki mekanizmaları (Yalçın, 1998);

1. Antioksidan enzimatik reaksiyonlarla veya doğrudan reaktif oksijen türlerinin temizlenmesi
2. Reaktif oksijen türlerinin oluşumunun engellenmesi
3. Serbest radikal oluşum reaksiyonlarının metal iyonlarına bağlanması ile engellenmesi
4. Reaktif oksijen türlerinin oluşturduğu hasarın tamir edilmesi şeklindedir.

2.6.1. Antioksidanların Sınıflandırılması

1. Fonksiyonlarına göre;
 - a) Koruyucu olanlar
 - b) Radikallerin dokudaki etkilerini azaltan veya önleyen
2. Etkilerini gösterdikleri yere göre;
 - a) Hücre içi
 - b) Hücre dışı
 - c) Hücre membrane

3. Çözünürlüklerine göre;
 - a) Suda
 - b) Yağda
4. Korudukları yapılara göre;
 - a) DNA
 - b) Protein
 - c) Lipit
5. Kaynaklarına göre;
 - a) Endojen
 - b) Eksojen
6. Yapısına göre;
 - a) Enzimatik
 - b) Non-enzimatik

Enzim Yapısındaki Antioksidanlar

a) Süperoksit Dismutaz (SOD)

Süperoksit dismutaz enziminin fizyolojik fonksiyonu süperokist radikalının zararlı etkilerinden oksijeni metabolize eden hücreleri korumaktır. Süperoksiti, hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşüm reaksiyonunu katalize eder (Chapple, 1996). Böylece lipit peroksidasyonunu inhibe eder. Normal metabolizma sırasında hücreler tarafından yüksek miktarda süperoksit üretilmesine rağmen bu enzim sayesinde hücre içi süperoksit seviyeleri düşük tutulur. SOD'nin ekstrasellüler aktivitesi düşüktür (Akkuş, 1995).

b) Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px)

Hidrojen peroksitlerin indirgenmesini sağlayan enzimdir. 4 selenyum atomu ihtiva eder ve fagositik hücrelerde önemli fonksiyonları vardır. Diğer antioksidanlarla beraber solunum patlaması sırasında serbest radikal peroksidasyonu sonucu fagositik hücrelerin zarar görmelerini engeller. Eritrositlerde en etkili antioksidan enzimdir (Akkuş, 1995).

c) Glutasyon-S-Transferaz (GST)

Ksenobiyotiklerin biotransformasyonunda önemli olan, lipit peroksitlere karşı selenyumdan bağımsız glutasyon peroksidaz aktivitesi göstererek defans

mekanizması oluşturan bir enzimdir (Akkuş, 1995).

d) Katalaz

Peroksizomlarda lokalize olan hidrojen peroksidi oksijen ve suya parçalayan bir enzimdir. Bu enzim hidrojen peroksit gibi küçük moleküllere etki eder. Lipit hidroperoksitlere etki etmez (Yalçın, 1998).

e) Mitokondrial Sitokrom Oksidaz

Solunum zincirinin son enzimidir ve süperoksiti suya dönüştürerek detoksifiye eder (Akkuş, 1995).

Enzim Yapısında Olmayan Antioksidanlar

a) C vitamin (Askorbik Asit)

C vitamini suda eriyen vitaminlerdendir, ancak indirgeyici aktivitesinden dolayı da organizmada güçlü bir antioksidandır. Süperoksit ve hidroksil radikalleri ile kolayca reaksiyona girerek onları indirger. Organizmada birçok hidroksilasyon reaksiyonlarında indirgeyici ajan olarak yapar. Kollagen sentezinde lizin ve prolizin hidroksilasyonu için gereklidir. İmmunite ve yara iyileşmesinde etkilidir (Akkuş, 1995).

C vitaminin diğer bir özelliği de pro-oksidan özellik göstermesidir. Fenton reaksiyonunda hidrojen peroksit ile etkileşime uygun olan ferro demirin oluşmasını sağlayan selüler bir ajandır. Yani süperoksid üretimine katkıda bulunur. Bundan dolayı C vitamin antioksidan ve pro-oksidan olarak değerlendirilir (Akkuş, 1995).

b) E vitamin (Tokoferoller)

E vitamini tokoferol yapısındadır ve alfa, beta, gama, delta, eta ve zeta gibi çeşitli türevleri vardır. α - tokoferol, en geniş dağılımı ve en yüksek antioksidan aktiviteyi göstermektedir. Vitaminin kimyasal aktif kısmını, yapısında bulunan fenolik hidroksil grubuna sahip aromatik halka oluşturmaktadır ve bu grup ile antioksidan özellik kazanmaktadır. E vitamini, hücre membran fosfolipidlerinde bulunan poliansatüre yağ asitlerini serbest radikallerden koruyan ilk hattı oluşturmaktadır. E vitamini çok güçlü bir antioksidandır ve bir molekül α -tokoferol 100 molekül poliansatüre yağ asidinin peroksidasyonunu engelleyebilmektedir. E

vitamini, lipid peroksi radikallerini parçalayarak lipid peroksidasyon zincir reaksiyonlarını sonlandırdığı için zincir kırıcı bir antioksidan olarak bilinmektedir (Akkuş, 1995).

c) Karotenoidler

β -karoten, LDL'nin yapısında yer almaktadır ve LDL'yi oksidasyona karşı korumaktadır. Karotenoidlerin fonksiyonları: flavinler ve porfirinler gibi uyarıcıların zararlı etkilerini baskılamak, singlet oksijeni baskılamak ve peroksil radikallerini temizlemektir.

d) Glutasyon (GSH)

Hücrelerde en fazla bulunan antioksidandır. Glutamat, diyetle alınıp ince bağırsaktan absorbe edilmektedir. Aynı zamanda vücutta de novo sentezlenmektedir. Bu nedenle glutasyon hem endojen hem de endojen bir antioksidandır

Glutasyon hücreleri, serbest radikalleri direkt olarak temizleyerek, lipit hidroperoksitlerin ve H_2O_2 'nin detoksifikasyonu sırasında Glutasyon Peroksidaz ve Glutasyon-S-Transferaz'ın substratı olarak görev alarak korurlar.

e) Polifenoller

Fenoller, aromatik halkaya bağlı OH grubu içeren etkili antioksidanlardır.

f) Transferin ve Laktoferrin

Demiri bağlayarak lipid peroksidasyonu ve demir katalizli Haber-Weiss reaksiyonlarına katılımını durdurur veya yavaşlatır.

g) Albümin

Albümin myeloperoksidaz türevi bir oksidan olan HOCl'yi hızlı bir şekilde temizler. Oksidanlar albüminin yapısını değiştirerek iskemik modifiye albümin

oluştururlar.

2.7. Total Antioksidan Seviye

Serbest radikallerin etkilerinden organizmayı koruyan antioksidanlar enzimatik ve non-enzimatik olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Enzimatik olanlar süperoksit dismutaz, katalaz ve glutatyon peroksidaz iken, enzimatik olmayanlar beslenme ile dışarıdan vücuda alınan ve metabolik yollarla organizmada oluşan antioksidanlardır. Tüm bu antioksidanlar kanda, tükürükte ve diğer vücut sıvılarında bulunmaktadır (Koracevic ve ark., 2001).

Vücut sıvılarında bulunan antioksidanlar ayrı ayrı tayin edilebilmektedir, ancak daha fazla zaman aldığı, daha pahalıya mal olduğu ve daha karmaşık olduğu için tercih edilmemektedir. Bu sebeple total antioksidan kapasitenin tayini için yöntemler geliştirilmiştir ve bu yöntemler literatürde total antioksidan kapasite (TAK), total antioksidan aktivite (TAA), total antioksidan seviye (TAS) gibi farklı isimlerle ifade edilmiş olmalarına rağmen hepsinin amacı ve prensibi aynıdır (Rice-Evans ve Miller, 1994).

TAS tayini ile tükürük veya plazma gibi incelenecek vücut sıvılarındaki antioksidanların toplam aktivitesi bulunmaktadır. Tükürük veya plazmada bulunan her bir antioksidan aktivitesi tek tek bulunup toplandığında bulunan sonuç TAS ile elde edilen sonuçtan farklı olmaktadır. Bunun nedeni bilinen ve bilinmeyen antioksidanlar ve bunların sinerjik etkileşimi ile ortaya çıkan antioksidanların hepsinin TAS ile tayin edilebilmesidir. Bu nedenle TAS yöntemi ile oksidan/antioksidan denge daha kolay ve daha güvenilir elde edilebilmektedir (Re ve ark., 1999).

2.8. Tiyol- Disülfit Dengesi

Tiyoller, merkaptanlar olarak da bilinen, sülfidril (-SH) grubu içeren, reaktif oksijen türlerinin neden olduğu doku ve hücre hasarını önlemede kritik öneme sahip olan organik bileşiklerdir. Plazma tiyol havuzunun temel kısmını albümin ve diğer proteinler oluştururken, küçük bir kısmını düşük molekül ağırlıklı tiyoller (sistein,

sisteinil glisin, glutatyon, homosistein, gama glutamil sistein) oluşturmaktadır. Reaktif oksijen türlerinin hedef noktaları arasında sülfür içeren aminoasitlerin tiyol grupları yer almaktadır. Aminoasitler tiyol grubunu kaybettiğinde proteinler yapısal ve fonksiyonel değişikliğe uğramaktadır.

Proteinlerin ve düşük molekül ağırlıklı bileşiklerin tiyol grupları ve sistein rezidüleri reaktif oksijen türlerinin bulunduğu ortamda oksidasyon reaksiyonuna girerek tersinir disülfid bağ yapılarına dönüşürler. Tersinir yapıda olan bu disülfid bağları tekrar tiyol gruplarına redükte olabilir ve böylece Tiyol-Disülfid dengesi sürdürülebilir (Erel ve Neşelioğlu, 2014; Ateş ve ark., 2016).

Dinamik Tiyol- Disülfid dengesi, detoksifikasyon, apoptozis, hücrel sinyal iletimi, enzim aktivelerinin düzenlenmesi, transkripsiyon ve antioksidan mekanizmalarda görev almaktadır. Tiyoller reaktif oksijen türlerine karşı koruma sağlamak için serbest radikallerle enzimatik olmayan mekanizmalarla reaksiyona girerler (Cadenas, 1989). Oksidatif stres varlığında dinamik tiyol-disülfid dengesi disülfidlerin lehine kaymaktadır, tiyollerin serum konsantrasyonu azalmakta ve fonksiyonel bozukluklar ortaya çıkmaktadır (Kadota ve ark.,1991; Soszynski ve Bartosz,1997). Özellikle hücrel antioksidan defans sisteminde tiyol yapılarının önemli fonksiyonları vardır (Di Mascio ve Murphy, 1991). Disülfid bağlarının oluşumu radikal aracılı protein oksidasyonunun en erken belirtisidir (Erel ve Neşelioğlu, 2014).

Yapılan birçok çalışmada, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, romatoid artrit gibi kronik hastalıkların patogeneğinde anormal tiyol/disülfid denge düzeyleri olduğu bildirilmiştir (Ceriello ve ark., 1997; Erel ve Neşelioğlu, 2014; Ateş ve ark., 2016).

Tiyol-disülfid dengesi, Erel ve Neşelioğlu'nun yeni geliştirdiği yöntem kadar ancak tek taraflı olarak ölçülebilmekteydi. Erel ve Neşelioğlu'nun (2014) otomatik ölçüm yöntemiyle her iki değişken seviyesi ayrı ayrı ve total olarak ölçülebilmektedir. Bu yeni yöntem için kolay, ucuz, duyarlı, pratik, hızlı, hem otomatik hem de manuel çalışılabilen bir yöntem olarak ifade etmişlerdir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Hasta Seçimi

Bu çalışma, periodontal olarak sağlıklı bireylerde yapılmıştır. Çalışmada yer alan bireyler Ordu Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde okuyan 18-27 yaş arasındaki kız öğrenciler arasından seçildi. Tüm bireylere aydınlatılmış onam formu kapsamında çalışmanın içeriği ve yapılacak işlemler hakkında bilgi verildi ve onayları alındı. Aynı zamanda, çalışma için Ordu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Etik Kurulu'na başvuruldu ve KAEEK 126 nolu kurul onayı elde edildi (EK.3)

Çalışmaya popülasyonunun seçimi aşağıdaki kriterlere göre yapıldı:

- Bireylerin sistemik olarak sağlıklı olmaları ve herhangi bir ilaç kullanmıyor olmaması
- Bireylerin sigara kullanmıyor olmaması
- Bireylerin dişetinde inflamasyon olmaması
- Bireylerin radyografik muayenelerinde alveolar kemik yıkımının olmaması
- Bireylerin periodontal muayenelerinde ataşman kaybının olmaması
- 3 mm'den daha derin sondlanabilir cep derinliğinin bulunmaması
- Bireylerin oral hijyen alışkanlıklarının düzenli olması
- Menstrüel siklusun 21-35 gün arasında seyretmesi ve menstrüel kanamanın 5- 8 gün sürmesidir.
- Hastaların tükürük bezi patolojisi dahil hiçbir sistemik hastalığı ve bilinen herhangi bir psikiyatrik probleminin bulunmaması
- Tüm bireylerin son bir aylık dönemde antibiyotik, antiinflamatuvar, oral kontraseptif dahil herhangi bir ilaç kullanmış olmaması,
- Bireylerin son 6 ay içerisinde periodontal tedavi görmüş olmaması,
- Bireylerin ortodontik tedavi görüyor olmaması,

- Bireylerin acil tedavi gerektiren bir duruma (pulpitis, apikal apse, aftöz lezyon, perikoronit v.s.) sahip olmamaları
- Bireylerin 18 yaş altı, 27 yaş üstü olmaması.
- Menstrüel siklusleri son 3 ay boyunca 28 ± 3 günden daha uzun veya kısa olmamasıdır.

Çalışmaya katılmaya gönüllü olan öğrenciler araştırmanın başlangıcından 2 ay öncesinde menstrüel siklus sürelerinin belirlenmesi için takip edildi. Düzenli menstrüel siklusu olan gönüllü öğrencilerin bir önceki menstruasyonundan sonraki 22 veya 24.günde gingival kanama indeksi ve basitleştirilmiş oral hijyen indeksi alınarak periodontal sağlık durumları değerlendirildi. Taranan alanların %10'dan daha azında sondlamada kanama bulunuyorsa ve basitleştirilmiş oral hijyen indeksi skoru 1,2'den daha az ise bu durumda katılımcı gönüllü öğrenci periodontal olarak sağlıklı kabul edildi ve çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen gönüllülerden belirlenen günlerin sabah saatlerinde (9:00-10:00) aç karnına gelmeleri istendi ve periodontal indeksler alındı, tükürük ve serum örnekleri toplandı.

3.2. Çalışma Grubunun Belirlenmesi

Çalışma öncesinde kız öğrencilere demografik anket formları (Ek-2) dağıtıldı ve bu formlardan yararlanılarak değerlendirme sonucu çalışma için uygun olan 28 kız öğrenci çalışmaya dahil edildi. Gönüllü kız öğrenciler 2 ay boyunca menstrüel siklus sürelerinin belirlenmesi için takip edildi. Düzenli menstrüel siklusu olan gönüllü öğrencilerin bir önceki menstruasyonundan sonraki 22 veya 24.günde gingival kanama indeksi ve basitleştirilmiş oral hijyen indeksi kullanılarak periodontal sağlık durumları değerlendirildi.

2 aylık takibin ardından menstruasyonun başladığı 1. veya 2.günden itibaren klinik ölçümlerin yapılmasına ve tükürük, serum örneklerinin toplanmasına başlandı.

Çalışma sırasında 3 öğrencinin randevu günlerinde gelememesi, 2 öğrencinin non-steroid anti-inflamatuar ilaç kullanmak zorunda kalması, 1 öğrencinin ise

endodontik tedavi görmesi nedeniyle çalışmaya dahil edilmemesine karar verilmiştir. Çalışmaya 28 kız öğrenci ile başlanmış, 22 kız öğrenci ile tamamlanmıştır.

3.3. Menstrüel Siklustaki Ölçüm Günlerinin Belirlenmesi

2 ay boyunca düzenli menstrüel siklusu olduğu gözlenen öğrencilerin bir sonraki menstrasyonun başladığı ilk gün kaydedilerek aynı siklus içinde hangi günlerde geleceği hesaplanıp toplam üç farklı güne randevu verildi.

Bu günler;

1. Menstruasyonun başladığı gün, 1-2.gün (T0); menstruasyon fazı
2. Östrojen seviyesinin en yüksek değerde olduğu progesteron seviyesinin yükselmeye başladığı tahmini ovulasyon günü, menstrüel siklusun tam ortasına denk gelen gün, 12-14.gün (T1); ovulasyon fazı
3. Progesteron seviyesinin en yüksek değerde olduğu gün, bir sonraki menstruasyondan 1 hafta önceki gün, 22-24. gün (T2); premenstruasyon fazı olarak belirlenmiştir.

3.4. Periodontal İndeksler

Basitleştirilmiş oral hijyen indeksi, gingival kanama indeksi, modifiye dişeti indeksi menstrüel siklusun 1.günü (t0), 14.günü (t1) ve 21.günü (t2) olmak üzere üç kez değerlendirilmiştir. Basitleştirilmiş oral hijyen indeksi ve gingival kanama indeksi bir önceki menstrüel siklusun 22-24.gününde periodontal sağlık durumu değerlendirmek için alındı ve periodontal olarak sağlıklı olan gönüllü öğrenciler çalışmaya dahil edildi. Araştırmada kullanılan klinik ölçümlerin kaydedildiği indeks formu Ek-1’te görülmektedir.

3.4.1. Basitleştirilmiş Oral Hijyen İndeksi (BOHI)

Bu indekste, oral hijyen indeksini daha basit hale getirmek için, tüm anterior ve posterior dişlerin temsilcisi kabul edilen altı indeks diş üzerinden (16, 26, 11, 31, 36, 46 numaralı dişler) değerlendirme yapılmaktadır (Greene ve Vermilion, 1964). 16-

26-11-31 numaralı dişlerin fasiyal yüzeyleri ile, 36-46 numaralı dişlerin lingual yüzeyleri değerlendirildi. 0-3 arası bir skala kullanıldı:

- 0: Debris yok.
- 1: Diş yüzeyinin 1/3'ünden az debris var.
- 2: Diş yüzeyinin 1/3'ünden fazla 2/3'ünden az debris var.
- 3: Diş yüzeyinin 2/3'ünden fazla debris var.

3.4.2. Gingival Kanama İndeksi (GKİ)

Bu indekste cep içerisinde hafifçe dolaşarak sondlama yapıldı ve dişetinde kanama varlığı veya yokluğuna bakılarak değerlendirildi. Tüm dişlerin mesial, distal, vestibül ve lingual yüzeylerinde yapılan sondlama işleminden sonra 10-15 saniye beklendikten sonra kanama varsa pozitif yoksa negatif değer verildi. Kanama olan bölgenin, incelenen bölgeye oranı % olarak ifade edildi.

3.4.3. Modifiye Dişeti İndeksi (MDİ)

Löe ve Silness tarafından 1963 yılında tanımlanan gingival indeks kriterlerine, Lobene ve ark., 1986 yılında invaziv olmayan değişiklikler getirerek modifiye dişeti indeksini tarif etmişlerdir. Sondlama dişetinde irritasyon yarattığı ve dental plağı bozduğu gerekçesiyle elimine edilmiştir.

İndeks skorları;

0. Sağlıklı dişeti
1. Dişetin herhangi bir bölümünde hafif iltihap, hafif renk değişikliği, hafif ödem
2. Tüm dişeti ünitesini kaplayan hafif iltihap
3. Orta derecede iltihap, dişeti parlak, kırmızı ve ödemli, dişeti kenarı veya papiller ünite hipertrofi
4. Şiddetli iltihap, dişetinde belirgin kırmızılık, ödem, dişeti kenarı veya papiller ünite hipertrofi, spontan kanama, ülserasyon

Bu metotta her diş için iki marjinal bölge iki papiller bölge inspeksiyon ile değerlendirildi ve toplamı 4'e böldü. Diş ünit skorları toplanıp diş sayısına bölünerek kişiye ait Modifiye Gingival İndeks skoru elde edildi.

3.5. Tükürük Örneklerinin Toplanması;

Çalışmaya dahil edilen tüm öğrencilerden 3 farklı zamanda uyarılmamış tükürük örnekleri toplandı. Gingival kanama indeksinde sondlamada kanama olan alanlardan tükürük örneğine kan ve kan ürünleri geçerek tükürük oksidan/antioksidan değerlerinin değişmesine neden olmaması ve tükürük örnekleri klinik ölçümlerden önce yapıldı. Benzer şekilde serum örneği için kan alınırken iğneden tedirgin olan katılımcılarda stres oluşturarak tükürük oksidan/antioksidan değerlerinin değişmesine neden olabileceği için tükürük örneği serum örneğinden de önce alınmıştır. Tüm gönüllü öğrencilerin randevuları sabah 9-10 saatleri arasında verildi ve son 12 saat boyunca bir şey yememeleri, su haricinde bir şey içmemeleri istendi. Diş macunu içeriğindeki bazı maddelerin oksidan/antioksidan değerlerinde değişimlere neden olabileceği için gönüllülerin randevuya dişlerini fırçalamadan gelmeleri istendi. Gönüllülerden polipropilen tüplere 5 dk süresince tükürmeleri istendi. Tükürük Polipropilen tüplerden mikropipet yardımıyla eppendorf tüplere aktarıldı ve çalışma gününe kadar -22°C dondurucuda bekletildi.

3.6. Serum Örneklerinin Toplanması;

Çalışmamıza dahil edilen gönüllü öğrencilerden standardizasyon amacı ile kan örnekleri kişi oturur pozisyonda iken antekübital fossadan kırmızı kapaklı jelli tüplere alındı. Kanın tüpün çeperindeki silika partikülleri ile iyice temas etmesi için 5-6 kez yavaşça altüst edildikten sonra, 10 dakika 1500-2000xg'de santrifüje edildi. Ayrılan serum, eppendorf tüplere aktarıldı ve çalışma gününe kadar -22°C dondurucuda bekletildi.

Tükürük ve serumda TAS, TOS seviyeleri piyasada bulunan kitler kullanılarak ölçülmüştür (Relassay, Türkiye).

TOS; Tükürük ve serum TOS seviyesi direkt ölçüm kiti kullanılarak ölçüldü. Numunelerde bulunan oksidanlar demirli iyon-çelatlayıcı kompleksini ferrik iyonuna oksitledi. Oksidasyon reaksiyonu, reaksiyon ortamında bolca bulunan reaksiyon güçlendirici moleküller tarafından uzatıldı. Demir iyonu, asitli bir ortamda kromojen ile renkli bir kompleks oluşturdu. Spektrofotometrik olarak ölçülebilen renk yoğunluğu, numunede bulunan oksidan moleküllerinin toplam miktarını verdi. Deney, hidrojen peroksit ile kalibre edildi ve sonuçlar, litre başına mikromolar hidrojen peroksit eşdeğeri cinsinden ifade edildi ($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ Equiv. / L).

TAS; Tükürük ve serum TAS seviyesi direkt ölçüm kiti kullanılarak ölçüldü. Numunedeki antioksidanlar koyu mavi-yeşil renkli ABTS radikalini renksiz indirgenmiş ABTS formuna indirgedi. 660 nm'de absorbans değişikliği, numunenin toplam antioksidan seviyesiyle ilişkiliydi. Test geleneksel olarak bir vitamin E analogu olan Trolox Eşdeğeri olarak adlandırılan dengeli bir antioksidan standart solüsyon ile kalibre edildi ($\mu\text{mol Trolox eQUIV. /L}$).

Oksidatif Stres İndeksi (OSI); Total Oksidan durum verilerinin total antioksidan durum verilerine oranı ile hesaplandı.

$$\text{OSI} = \text{TOS} (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equivalent/L}) / \text{TAS} (\mu\text{mol Trolox equivalent/L})$$

Serum **Total Tiyol, Doğal Tiyol ve Disülfit** değerleri ticari olarak temin edilebilen kitler (Relassay, Türkiye) kullanılarak ölçülmüştür. Numunelerin çalışıldığı cihaz Relassay Selectra E'dir.

3.7. İstatistiksel Değerlendirme:

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra normal dağılım gösteren değişkenlerin zaman karşılaştırmalarında eşlendirilmiş tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Newman Keuls çoklu karşılaştırma testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin zaman karşılaştırmalarında Friedman Testi, değişkenlerin

birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.



4. BULGULAR

Araştırmamızda klinik ve biyokimyasal bulguların değerlendirilmesi ve korelasyon analizi toplam 22 birey üzerinden yapılmıştır.

4.1. Demografik Bulgular

Araştırmamız yaşları 18 ile 27 arasında değişmekte olan toplam 22 kız öğrenci üzerinde yapılmıştır. Bireylerin ortalama yaşı $21,50 \pm 2,96$ dir. Bireylerin menstrüel siklus süresi 27 ile 30 gün arasında değişmekte olup; ortalaması $28,27 \pm 1,12$ gündür. Bireylerin menstruasyon süresi 5 ile 7 gün arasında değişmekte olup; ortalaması $6,36 \pm 0,73$ gündür. Ayrıca bireylerin sondalanabilir cep derinliği 1 ile 4 mm arasında olup; ortalama değeri $2,32 \pm 0,99$ mm'dir (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Demografik Özelliklerin Dağılımı

	Min-Max	Ort±SD
Yaş	18-27	$21,50 \pm 2,96$
Menstruel Siklus Süresi	27-30	$28,27 \pm 1,12$
Mensturasyon Süresi	5-7	$6,36 \pm 0,73$
Sondalanabilir Cep Derinliği	1-4	$2,32 \pm 0,99$

4.2. Klinik Bulgular

Menstruasyon (T0), ovulasyon (T1) ve premensturasyon (T2) fazlarındaki BOHI, GKİ ve MDİ düzeylerinin ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.2.' de verilmiştir.

Tablo 4.2. Menstruel siklus fazlarına göre periodontal klinik indekslerinin ortalama değerleri ve karşılaştırmaları

	T0	T1	T2	p*
BOHI	0,583±0,184	0,553±0,174	0,538±0,114	0,390
GKİ	0,210±0,091	0,218±0,108	0,214±0,089	0,704
MDİ	0,144±0,066	0,186±0,051*	0,142±0,056	0,0001

*Eşlendirilmiş Tek Yönlü Varyans Analizi

Basitleştirilmiş Oral Hijyen İndeks (BOHI) değerleri menstruasyon (T0), ovulasyon (T1) ve premensturasyon (T2) fazlarında sırasıyla 0,583; 0,553 ve 0,538 iken, Gingival Kanama İndeks (GKİ)'inde bu değerler sırasıyla 0,210; 0,218 ve 0,214 dir. T0, T1 ve T2 zamanlarının BOHI ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,390). T0, T1 ve T2 zamanlarının GKİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,704).

Bireylerin Modifiye Dişeti İndeks (MDİ) ortalamaları menstruasyon fazında (T0) 0,144, ovulasyon fazında (T1) 0,186 ve premensturasyon fazında (T2) 0,142 olarak saptanmıştır. T1 zamanının MDİ ortalamaları T0 zamanına göre artış göstermiştir. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür (p=0,001). Bununla beraber T2 zamanında ise tekrar T0 değerlerine dönüş görülmüştür. T0 ve T2

zamanlarının ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir (p=0,858) (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Menstruel siklus fazlarına göre ortalama MDİ değerlerinin ikili karşılaştırılması

Tukey Çoklu Karşılaştırma Testi	MDİ
T0 / T1	0,001
T0 / T2	0,858
T1 / T2	0,001

4.3. Laboratuvar Bulguları

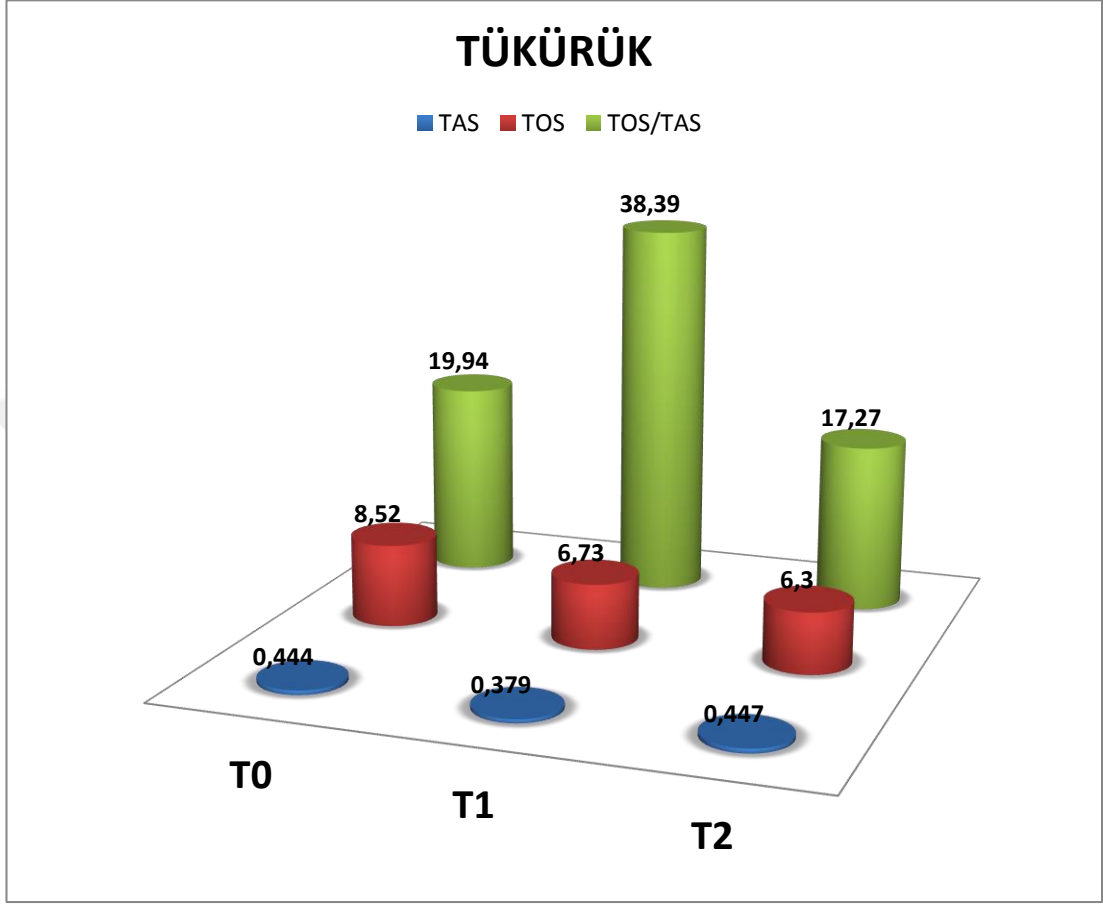
4.3.1. Tükürük TAS, TOS ve TOS/TAS Değerleri

Menstruasyon (T0), ovulasyon (T1) ve premenstruasyon (T2) fazlarındaki tükürük TAS, TOS değerleri ile TOS/TAS oranlarının ortalama ve standart sapma değerleri **Tablo 4.4.**' te verilmiştir.

Tablo 4.4. Menstruel siklus fazlarına göre tükürük TAS, TOS düzeylerinin ve TOS/TAS oranlarının ortalama değerleri

TÜKÜRÜK	T0	T1	T2	p †
TAS	0,444±0,329	0,379±0,295	0,447±0,295	0,280
TOS	8,52±9,38	6,73±7,12	6,3±5,26	0,873
TOS/TAS	19,94±15,85	38,39±53,78	17,27±15,93	0,554

‡ Friedman Testi



Şekil 4.1. T0, T1 ve T2 fazlarında tükürük ortalama TAS, TOS ve TOS/TAS oranı değerleri

Bireylerin tükürük Total Antioksidan Durum(TAS) değerlerinin ortalaması menstruasyon (T0), ovulasyon (T1) ve progesteron artış (T2) günlerinde sırasıyla 0,444; 0,379 ve 0,447 $\mu\text{mol Trolox eQUIV. /L}$ 'dir. T0, T1 ve T2 zamanlarının ortalama tükürük TAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,280$).

Bireylerin Tükürük Total Oksidan Durum(TOS) değerlerinin ortalaması menstruasyon (T0), ovulasyon (T1) ve progesteron artış (T2) günlerinde sırasıyla

8,52; 6,73 ve 6,3 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equivalent/L'dir. T0, T1 ve T2 zamanlarının ortalama tükürük TOS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,873).

Bireylerin Tükürük Total Oksidan Durum/ Total Antioksidan Durum (TOS/TAS) değerleri menstruasyon (T0), ovulasyon (T1) ve progesteron artış (T2) günlerinde sırasıyla 19,94; 38,39 ve 17,27'dir. T0, T1 ve T2 zamanlarının ortalama tükürük TOS/TAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,554).

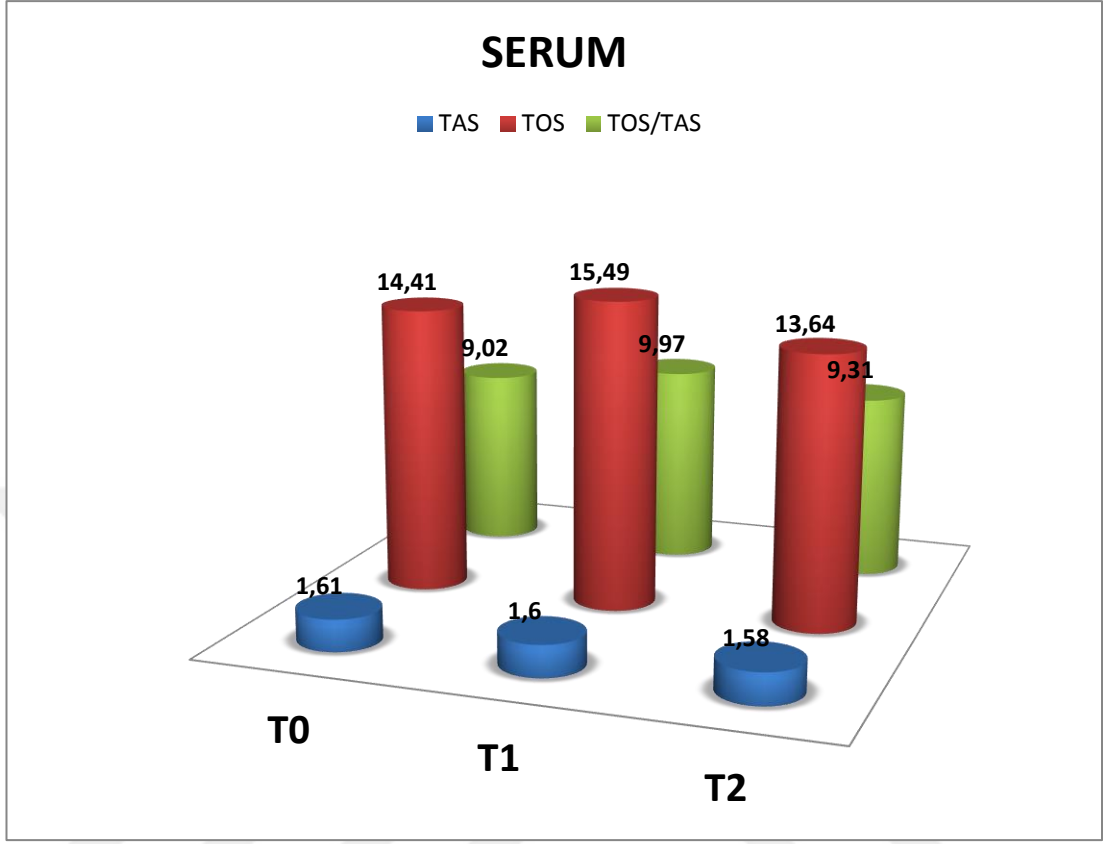
4.3.2. Serum TAS, TOS VE TOS/TAS Değerleri

Menstruasyon(T0), ovulasyon(T1) ve progesteron artış (T2) günlerindeki serum TAS, TOS değerleri ile TOS/TAS oranlarının ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.5.' te verilmiştir.

Tablo 4.5. Menstruel siklus fazlarına göre serum TAS, TOS ve TOS/TAS oranlarının ortalama değerleri

SERUM	T0	T1	T2	p †
TAS	1,61±0,13	1,60±0,11	1,58±0,29	0,483
TOS	14,41±6,9	15,49±9,68	13,64±5,84	0,875
TOS/TAS	9,02±4,45	9,97±6,87	9,31±5,38	0,956

† Friedman Testi



Şekil 3.2: T0, T1 ve T2 fazlarında serum ortalama TAS, TOS ve TOS/TAS oranı değerleri

Bireylerin serum Total Antioksidan Durum(TAS) değerlerinin ortalaması menstruasyon (T0), ovulasyon (T1) ve progesteron artış (T2) günlerinde sırasıyla 1.61; 1,60 ve 1,58 $\mu\text{mol Trolox eQUIV. /L}$ 'dir. T0, T1 ve T2 zamanlarının Serum TAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,483$).

Bireylerin serum Total Oksidan Durum(TOS) değerlerinin ortalaması menstruasyon (T0), ovulasyon (T1) ve progesteron artış (T2) günlerinde sırasıyla 14,41; 15,49 ve 13,64 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ equivalent/L}$ 'dir. T0, T1 ve T2 zamanlarının Serum TOS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,875$).

Bireylerin serum Total Oksidan Durum/ Total Antioksidan Durum (TOS/TAS) değerlerinin ortalaması menstruasyon (T0), ovulasyon (T1) ve progesteron artış (T2) günlerinde sırasıyla 9,02; 9,97 ve 9,31'dir. T0, T1 ve T2 zamanlarının Tükürük TOS/TAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,956).

4.3.3. Serum Tiyo-Disülfid Dengesi Değerleri

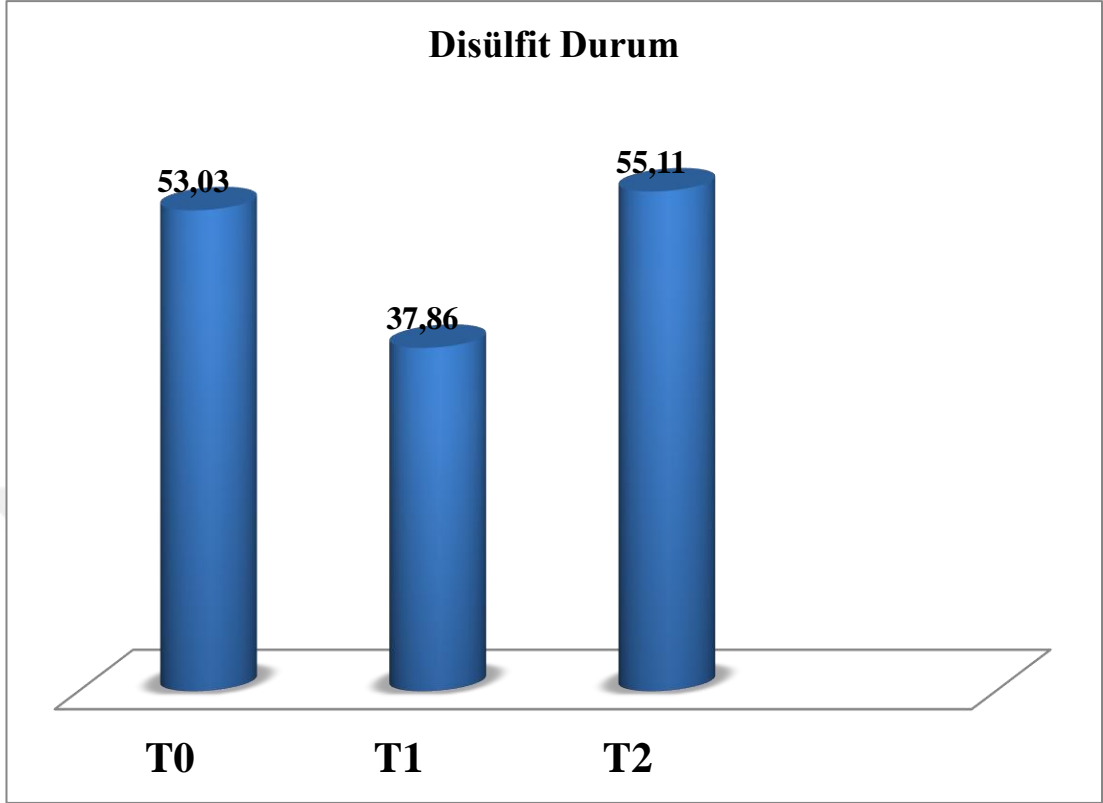
Menstruasyon(t0), ovulasyon(t1) ve premenstruasyon(t2) günlerindeki Disülfid Durum ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.6.' te verilmiştir.

Tablo 4.6. Menstruel siklus fazlarına göre serum ortalama Disülfid Durum değerleri

	T0	T1	T2	p ‡
Disülfid Durum	53,03±31,82	37,86±26,51	55,11±29,61	0,108

‡ **Friedman Testi**

Bireylerin serum Disülfid Durum değerlerinin ortalaması menstruasyon (T0), ovulasyon (T1) ve progesteron artış (T2) günlerinde sırasıyla 53,03; 37,86 ve 55,11'dir. T0, T1 ve T2 zamanlarının ortalama serum Disülfid Durum değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,108).



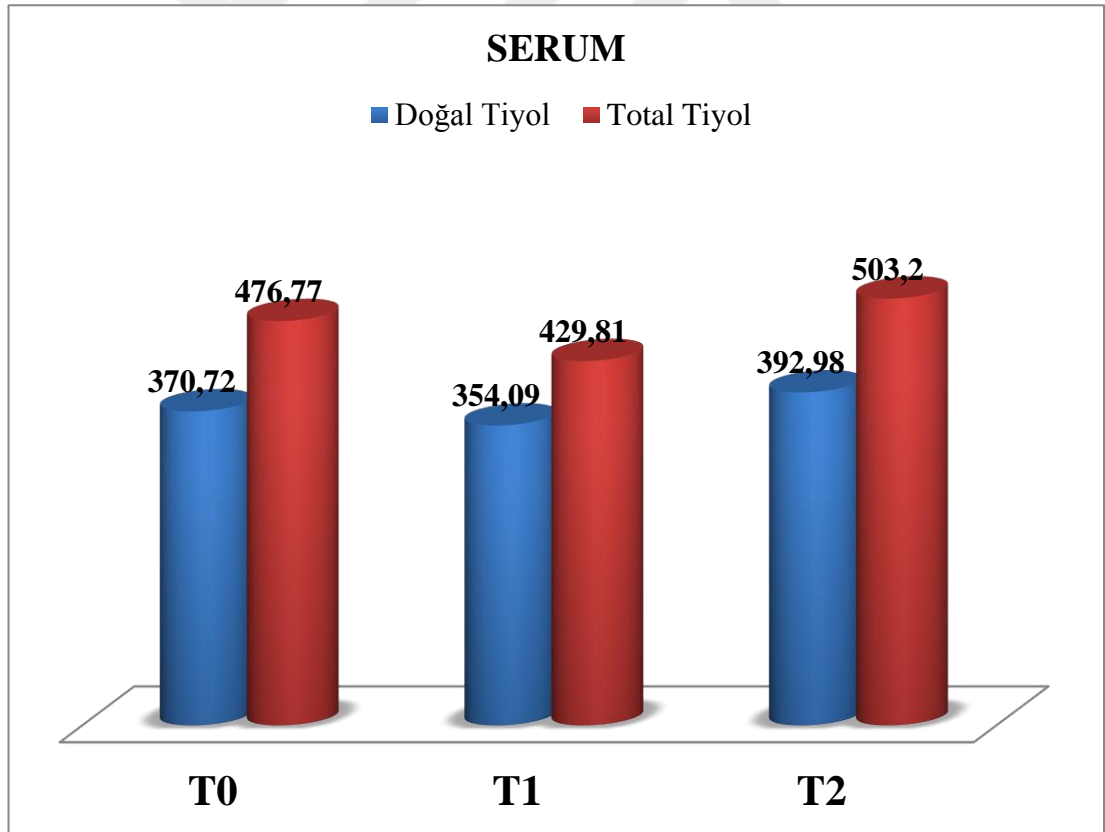
Şekil 3.3. T0, T1 ve T2 fazlarında serum ortalama Disülfit değerleri

Menstruasyon(t0), ovulasyon(t1) ve premenstruasyon(t2) günlerindeki Doğal Tiyol ve Total Tiyol ortalamaları ve standart sapma değerleri Tablo 4.7.' de verilmiştir.

Tablo 4.7. Menstruel siklus fazlarına göre Doğal TiyoI ve Total TiyoI ortalama değerleri

SERUM	T0	T1	T2	p*
Doğal TiyoI	370,72±80,31	354,09±41,62	392,98±40,23	0,007*
Total TiyoI	476,77±131,88	429,81±79,14	503,2±90,25	0,023*

*Eşlendirilmiş Tek Yönlü Varyans Analizi



Şekil 3.4: T0, T1 ve T2 fazlarında serum ortalama Doğal TiyoI ve Total TiyoI değerler

Bireylerin Doğal Tiyol ortalamaları menstruasyon gününde 370,72, ovulasyon gününde 354,09 ve progesteron artış gününde 392,98 olarak saptanmıştır. T0, T1 ve T2 zamanlarının Doğal Tiyol ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,007$). T2 zamanının Doğal Tiyol ortalamaları T1 zamanına göre artış göstermiştir. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p=0,01$). Bununla beraber T1 zamanı ile T0 zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Total Tiyol ortalamaları menstruasyon (T0), ovulasyon (T1) ve progesteron artış (T2) günlerinde sırasıyla 476,77; 429,81 ve 503,2'dir. T0, T1 ve T2 zamanlarının Total Tiyol ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0,023$). T2 zamanının Total Tiyol ortalamaları T1 zamanına göre artış göstermiştir. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür ($p=0,01$). Bununla beraber T1 zamanı ile T0 zamanı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p>0,05$).

Tablo 4.8. Menstruel siklus fazlarına göre Doğal Tiyol ve Total Tiyol ortalama değerlerinin ikili karşılaştırılması

Newman Keuls Çoklu Karşılaştırma Testi	Doğal Tiyol	Total Tiyol
T0 / T1	0,324	0,112
T0 / T2	0,265	0,471
T1 / T2	0,01	0,01

4.3.4. Tükürük Ve Serum TAS, TOS ve TOS/TAS Değerlerinin Klinik Parametreler İle Korelasyonu

Menstruasyon(T0), ovulasyon(T1) ve premenstruasyon (T2) fazlarında tükürük ve serum TAS, TOS ve TOS/TAS oranı değerlerinin ortalaması ile BOHİ, GKİ ve MDİ ortalama değerlerinin korelasyonu tablo 4.9' de verilmiştir.

Menstruasyon (T0), ovulasyon (T1) ve premenstruasyon (T2) fazlarında tükürük TAS değerleri ile Menstruasyon (T0), ovulasyon (T1) ve premenstruasyon (T2) fazlarında BOHİ, GKİ ve MDİ değerlerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ($p<0,05$).

Menstruasyon (T0), ovulasyon (T1) ve premenstruasyon (T2) fazlarında tükürük TOS değerleri ile menstruasyon (T0), ovulasyon (T1) ve premenstruasyon (T2) fazlarında BOHİ, GKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemişken ($p<0,05$), T1 fazında tükürük TOS değerleri ile T1 fazında MDİ değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($p>0,05$). T0 ve T1 fazlarında tükürük TOS değerleri ile T0 ve T1 fazlarında MDİ değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ($p<0,05$).

Menstruasyon (T0), ovulasyon (T1) ve premenstruasyon (T2) fazlarında tükürük TOS/TAS oranı değerleri ile menstruasyon (T0), ovulasyon (T1) ve premenstruasyon (T2) fazlarında BOHİ, GKİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemişken ($p<0,05$), T1 fazında tükürük TOS/TAS oranı değerleri ile T1 fazında MDİ değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir ($p>0,05$). T0 ve T1 fazlarında tükürük TOS değerleri ile T0 ve T1 fazlarında MDİ değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ($p<0,05$).

Menstruasyon (T0), ovulasyon (T1) ve premenstruasyon (T2) fazlarında serum TAS, TOS ve TOS/TAS oranı değerleri ile menstruasyon (T0), ovulasyon (T1) ve premenstruasyon (T2) fazlarında BOHİ, GKİ ve MDİ değerlerinin arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ($p<0,05$).

Tablo 4.9. Menstürel siklus fazlarına göre tükürük ve serum TAS, TOS, TOS/TAS ortalama değerleri ile klinik periodontal parametrelerin korelasyonu

	TÜKÜRÜK		SERUM	
	r	p	r	p
T0 TAS -T0 BOHİ	0,217	0,331	-0,068	0,763
T1 TAS-T1 BOHİ	-0,025	0,913	0,037	0,870
T2 TAS-T2 BOHİ	0,327	0,138	0,103	0,648
T0 TAS- T0 GKİ	0,119	0,599	-0,299	0,177
T1 TAS-T1 GKİ	0,095	0,674	0,19	0,397
T2 TAS-T2 GKİ	0,298	0,177	-0,235	0,293
TO TAS-T0 MDİ	-0,103	0,648	-0,32	0,147
T1 TAS-T1 MDİ	-0,065	0,774	0,261	0,241
T2 TAS-T2 MDİ	0,169	0,453	0,103	0,648
T0 TOS -T0 BOHİ	-0,019	0,934	-0,03	0,895
T1 TOS-T1 BOHİ	0,150	0,506	-0,243	0,275
T2 TOS-T2 BOHİ	0,134	0,551	0,066	0,770
T0 TOS- T0 GKİ	0,092	0,683	-0,224	0,316
T1 TOS-T1 GKİ	0,105	0,643	0,036	0,875
T2 TOS-T2 GKİ	-0,188	0,403	0,039	0,862
TO TOS-T0 MDİ	-0,095	0,675	-0,083	0,714
T1 TOS-T1 MDİ	0,424*	0,049*	-0,06	0,792
T2 TOS-T2 MDİ	0,151	0,503	-0,079	0,728
TO TOS/TAS-T0 BOHİ	-0,180	0,423	-0,02	0,93
T1 TOS/TAS -T1 BOHİ	0,334	0,129	-0,109	0,631
T2 TOS/TAS -T2 BOHİ	-0,043	0,848	0,052	0,820
T1 TOS/TAS -T0 GKİ	-0,128	0,571	-0,16	0,476
T1 TOS/TAS -T1 GKİ	-0,157	0,484	-0,051	0,822
T2 TOS/TAS -T2 GKİ	-0,302	0,171	0,041	0,855
T0 TOS/TAS -T0 MDİ	-0,082	0,718	-0,034	0,881
T1 TOS/TAS -T1 MDİ	0,568*	0,006*	-0,09	0,689
T2 TOS/TAS -T2 MDİ	-0,044	0,845	-0,083	0,712

4.3.5. Tiyol-Disülfid Dengesi Değerlerinin Klinik Parametreler İle Korelasyonu

Menstruasyon(T0), ovulasyon(T1) ve premenstrasyon (T2) fazlarında serum Doğal Tiyol, Total Tiyol ve Disülfid Durum değerleri ile BOHİ, GKİ ve MDİ ortalama değerlerinin korelasyonu tablo-????'de verilmiştir.

Menstruasyon (T0), ovulasyon (T1) ve premenstrasyon (T2) fazlarında serum Doğal Tiyol, Total Tiyol ve Disülfid Durum ortalama değerleri ile menstruasyon (T0), ovulasyon (T1) ve premenstrasyon (T2) fazlarında BOHİ, GKİ ve MDİ ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ($p<0,05$).

Tablo 4.10. Menstürel siklus fazlarına göre Doğal Tiyol ve Total Tiyol ortalama değerleri ile klinik periodontal parametrelerin korelasyonu

	SERUM	
	r	p
T0 Doğal Tiyol-T0 BOHİ	-0,063	0,78
T1 Doğal Tiyol-T1 BOHİ	-0,258	0,247
T2 Doğal Tiyol-T2 BOHİ	-0,16	0,477
T0 Doğal Tiyol- T0 GKİ	-0,026	0,91
T1 Doğal Tiyol-T1 GKİ	-0,069	0,762
T2 Doğal Tiyol-T2 GKİ	0,083	0,712
TO Doğal Tiyol-T0 MDİ	-0,045	0,841
T1 Doğal Tiyol-T1 MDİ	-0,041	0,857
T2 Doğal Tiyol-T2 MDİ	0,119	0,597
T0 Total Tiyol-T0 BOHİ	-0,066	0,969
T1 Total Tiyol-T1 BOHİ	0,052	0,82
T2 Total Tiyol-T2 BOHİ	-0,165	0,462
T0 Total Tiyol- T0 GKİ	-0,009	0,969
T1 Total Tiyol-T1 GKİ	-0,069	0,762
T2 Total Tiyol-T2 GKİ	0,083	0,712
TO Total Tiyol-T0 MDİ	0,039	0,863
T1 Total Tiyol-T1 MDİ	0,04	0,859
T2 Total Tiyol-T2 MDİ	-0,071	0,755
TO Disülfit- T0 BOHİ	-0,058	0,799
T1 Disülfit- T1 BOHİ	0,006	0,978
T2 Disülfit- T2 BOHİ	-0,211	0,345
T0 Disülfit- T0 GKİ	0,014	0,951
T1 Disülfit- T1 GKİ	0,131	0,562
T2 Disülfit-T2 GKİ	-0,309	0,162
T0 Disülfit-T0 MDİ	0,138	0,54
T1 Disülfit-T1 MDİ	0,092	0,684
T2 Disülfit-T2 MDİ	-0,189	0,401

5. TARTIŞMA

Periodontal hastalıklar için ana etyolojik faktör mikrobiyal dental plak olmasına karşın, periodontal dokularda yıkıma yol açan etken mikrobiyal dental plaktaki patojen bakteriler ve konak doku savunma mekanizması arasındaki karmaşık etkileşimdir (Brown ve L e, 1993; Newman ve ark., 2002). Bakterilerin direkt yıkım etkilerine ilaveten periodontal dokulardaki yıkım büyük  l de bakterilere karşı gelişen konak cevabının neden olduğu indirekt mekanizmalar yoluyla gerçekleşir (Chapple, 1997). Hastalığın başlamasında mikrobiyal dental plağın varlığı, bakterilerin patojenitesi ve plak birikimini kolaylaştıran etkenler gibi lokal faktörler ne kadar önemli ise, hastalığın ilerlemesi ve doku kaybının oluŐmasında bireysel konak cevabı da o kadar önemlidir (Lindhe ve ark., 1999) Yani periodontal hastalıkta doku yıkımı asıl konağa ait yıkıcı ve koruyucu mekanizmalar arasındaki dengenin bozulmasından kaynaklanmaktadır (Hart ve Kornman, 1997). Vücutta reaktif oksijen türlerinin oluşumunu ve bunların oluşturduğu hasarları önlemek için birçok savunma mekanizmaları vardır. Bunlara ‘antioksidan savunma sistemleri’ veya kısaca ‘antioksidanlar’ denilmektedir (Akkuş, 1995). Periodontal hastalığın patogenezinde, oksidatif stres ve periodontitis arasında g cl  bir ilişki bulunmaktadır (Battino ve ark., 1999; Sculley ve Langley, 2002). Enflamasyon aktivitesi ve ROT’a cevaben oluşan antioksidan seviyelerinin saptanması önemlidir.

Doku kaybının gerçekleŐmesi ve Őiddetlenmesinde rol oynayan konak cevabı deĐiŐtirilemez genetik faktörler, sistemik hastalıklar, deĐiŐtirilebilir davranıŐsal ve durumsal faktörlerin etkisi altındadır. Durumsal faktörler ise puberte, hamilelik veya menstrüel siklus sürecinde seks steroid hormonlarındaki dalgalanmalardır (Sooriyamoorthy ve Gower, 1989; Mombelli ve ark., 1989). Bu yüzden bu çalışmanın temel amacını, durumsal bir faktör olan menstrüel siklus sürecinde seks steroid hormonlarındaki dalgalanmaların normal fizyolojik durumlarda periodonsiyumda ve oksidan-antioksidan dengesinde meydana getirdiği değişiklikleri incelemek oluşturdu.

Mevcut bu çalışmada menstruel siklus sürecince meydana gelen hormonal dalgalanmaların sistemik ve periodontal açıdan sağlıklı bireylerde konak yanıtı üzerine etkileri haftalık aralıklarla yaklaşık bir ay gibi kısa bir zaman diliminde takip etmek amaçlandı. Periodontal dokularda haftalar içinde oluşabilecek değişimlerin menstruel siklus fazları ile ilişkilendirilebilmesi ancak primer etyolojik faktörün (mikrobiyal dental plak) sabit bir hale getirilmesi ile mümkündür. Bu nedenle diş hekimliği öğrencileri ile ağız bakım işlemlerini en doğru ve bilinçli bir şekilde gerçekleştirebilecek bir çalışma grubu oluşturuldu.

Ölçüm günleri arasında oluşabilecek değişimin hassasiyetle değerlendirilmesi amacıyla hasta standardizasyonuna dikkat edildi. Çalışmaya herhangi bir sistemik hastalığı olmayan ve periodontal açıdan sağlıklı bireyler dahil edildi. Elde edilen sonuçların yorumlanmasında periodontal hastalığı etkileyen risk faktörlerinin yalnızca konağın hormonal değişime verdiği yanıt olarak algılanabilmesi için diğer periodontal risk faktörleri ortadan kaldırıldı. Bu nedenle aşırı çapraşıklığı olan, protetik restorasyonu veya ortodontik apareyleri olan bireyler çalışma dışında bırakıldı.

Menstrual siklusun tükürük ve serum TAS, TOS, TOS/TAS değerleri ile serum Tiyol-Disülfit değerleri ve periodontal klinik parametreler üzerindeki etkilerinin incelendiği bu çalışma, düzenli menstruel siklusu olan bireyler üzerinde herhangi bir kontrol grubu oluşturulmadan yapıldı. Literatür incelendiğinde menstruel siklusun periodontal dokular üzerindeki etkilerini araştıran birçok çalışmada bu çalışmaya benzer şekilde kontrol grubu oluşturulmadığı görüldü (Machtei ve ark., 2004; Niemi ve ark.,1986, Mishra ve ark.,2013; Markou ve ark.,2011; Baser ve ark., 2009). Ancak menstruel siklusun periodontal dokular üzerindeki etkisini inceleyen birkaç çalışmada erkeklerin, gebe veya menapoz dönemindeki kadınların kontrol grubu olarak seçildiği görüldü (Lindhe ve Attsröm, 1967; Pederson ve Loe, 1967). Seks steroid hormonlarındaki dalgalanmaların normal fizyolojik durumlarda periodonsiyumda ve oksidan-antioksidan dengesinde meydana getirdiği değişiklikleri inceleyen bu çalışmada, kontrol grubunun erkeklerden oluşmasının çalışmaya anlamlı bir katkı sağlamayacağı düşünülerek böyle bir kontrol grubu oluşturulmadı. Benzer şekilde gebe kadınlardan oluşan kontrol grubunda seks steroid

hormonlarındaki dalgalanmanın normal fizyolojik seviyeleri aşacağı düşünüldüğü için gebe kadınlardan oluşan bir kontrol grubu oluşturulmadı. Menopoz dönemindeki kadınlar kontrol grubunu oluşturduğunda yaş ortalamaları arasında belirgin bir fark oluşacağı düşünüldüğü için menopoz dönemindeki kadınlar da kontrol grubu olarak seçilmedi.

Menstrual siklus sürecinde seks steroid hormonlarının belirgin bir şekilde değişiklik gösterdiği günlerin saptanmasında kullanılan birçok yöntem vardır. Menstrual sikluste hormonal dalgalanmaların takibi asıl infertilite kliniklerinde yapılmaktadır. Infertilite pratiğinde ovulasyon gününün belirlenmesi menstruasyon öyküsü, bazal beden ısısının takibi, serum progesteron değerinin yükselmesi, LH'daki ani artışın saptanması veya ultrason yöntemi ile yapılmaktadır. Ovulasyon günü laparoskopî gibi yöntemlerle doğrudan saptanabilse de bu yöntemler pratikte kullanılmamaktadır. Spontan sikluslarda çeşitli dolaylı yöntemler kullanılabilir (Palter ve Olive, 2004).

Menstrüel siklusteki hormonal değişimin periodontal dokular üzerine etkilerini inceleyen çalışmalara bakıldığında farklı yöntemlerle menstrual siklus fazlarının belirlendiği görülmektedir. Holm Pedersen ve Løe (1967) çalışmalarında ölçüm günlerini belirlemek için düzenli menstrual siklusu olan kadınlarda menstruasyon fazı boyunca her gün ve menstrual siklusun ortasına denk gelen günlerde (siklusun 16. ve 20. günü arasındaki günler) ölçümlerini gerçekleştirmişlerdir. Menstrual siklusta farklı günlerde dişetinde oluşan fırça travmalarının değerlendirildiği Machtei ve ark.'nın (2004) çalışmalarında menstruasyon öyküsünden faydalanarak günler tahmini olarak belirlenmiştir. Düzenli siklusun ilk günü menstruasyon günü, tam ortasına denk gelen gün ovulasyonun gerçekleştiği gün ve bu günden 7 gün sonrası progesterone artış günü olarak belirlenmiştir. Khosravisamani ve ark. (2014), menstrual siklusun periodonsiyum üzerine etkilerini inceledikleri çalışmada yine bu tahmini yöntemi kullanılarak menstrual siklus fazlarını menstruasyon fazı, ovulasyon fazı ve premensturasyon fazı olmak üzere üç fazda incelemişlerdir. Bizim çalışmamızda tahmini yöntem kullanıldı ve menstruasyon öyküsünden faydalanarak menstruasyonun başladığı ilk gün menstruasyon fazı, menstrual siklusun tam ortasına gelen gün (12-14. gün arası) ovulasyon fazı ve bu günden 7 gün sonra progesteronun

artış göstereceği gün premenstruasyon fazı olarak Khosravisamani ve ark.'nın (2014) çalışmasındaki menstrual siklus fazlarına benzer olarak belirlendi.

Çalışmamızda menstruasyon fazı, ovulasyon fazı ve premenstruasyon fazı arasında Basitleştirilmiş Oral Hijyen İndeks (BOHI) ortalama değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Bu çalışmaya metodolojik açıdan paralellik gösteren Khosravisamani ve ark.'nın (2014) çalışmasında da menstruasyon günü, ovulasyon günü ve progesteron artış günleri arasında basitleştirilmiş oral hijyen indeksi değerlerinde anlamlı bir fark bulunmamıştır. Menstruel siklusun periodontal sağlığa etkisinin incelendiği Machtei ve ark.'nın (2004) çalışmasında yer alan kadınlar yılda 3 veya 4 kez periyodik olarak diş taşı temizliği ve ağız bakımı eğitiminden geçen hastalar arasından seçilmiştir. Bu çalışmada plak indeksi kullanılmıştır ve menstrual siklus fazları arasında plak indeks değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Benzer şekilde Baser ve ark. (2009) çalışmalarında menstrual siklus sürecince plak indeks değerlerinde anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Bu çalışmalar çalışmamızla uyumluydu ve çalışmamız planlandığında öngörüldüğü şekilde çalışmaya katılan bireylerde optimum ağız hijyeni sağlandı, ölçüm günleri arasında basitleştirilmiş oral hijyen indeksi değerlerinde herhangi bir farklılık oluşmadığı görüldü.

Literatür incelendiğinde menstrual siklus sürecinde periodontal dokularda meydana gelen değişimleri inceleyen çalışmalarda dişeti enflamasyonunu ölçmek için Gingival İndeks (Löe ve Silness,1963), Gingival Kanama İndeksi (Ainamo ve Bay,1976), Modifiye Dişeti İndeksi (Lobene ve ark.,1986) kullanıldığı görülmüştür. Çalışmamızda gingival kanama indeksi ve modifiye dişeti indeksi kullanıldı.

Çalışmamızın gingival kanama indeks ortalamalarını incelediğimizde; en yüksek değer ovulasyon fazında, daha sonra premenstruasyon fazında ve en düşük değer menstruasyon fazında olduğu görüldü. Ancak menstruasyon fazı, ovulasyon fazı ve premenstruasyon fazı gingival kanama indeks ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı. Khosravisamani ve ark. (2014) menstrual siklusun periodonsiyum üzerine etkilerini inceledikleri çalışmalarında gingival kanama indeks ortalamalarının ovulasyon fazında en yüksek düzeyde olduğu, menstruasyon fazı ile premenstruasyon fazı arasında istatistiksel olarak

anlamli bir fark olmadigini bulmuslardir. Machtei ve ark. (2004) ise gingival indeks ortalamalarinin en yuksek degerlerinin sirasiyla ovulasyon fazinda, daha sonra premenstruasyon fazinda, en dusuk ise menstruasyon fazinda oldugunu bildirmislerdir. Ancak ovulasyon ve premenstruasyon fazlari arasinda istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamışken, menstruasyon fazı diğ er fazlara kıyasla anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Rathore ve ark. (2015) menstruel siklusun periodontal dokular üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmalarında modifiye sulkuler kanama indeks değerlerinin en yüksek olduğu dönem premenstruasyon fazı, daha sonra ovulasyon fazı ve en düşük olduğu dönem ise menstruasyon fazı olarak ifade etmişlerdir. Baser ve ark. (2009) menstruel siklus fazlari arasında sondlamada kanamada pozitif olan bölgelerin ortalamalarını değerlendirmişler ve en yüksek değerlerin sirasiyla premenstruasyon fazı ve ovulasyon fazında, en düşük değerlerin ise menstruasyon fazında oldugunu bildirmişlerdir. Bu yönüyle çalışmamız Khosravisamani ve ark. ve Machtei ve ark.'nın çalışmalarını destekler niteliktedir.

Mevcut çalışmada sistemik ve periodontal olarak sağlıklı bireylerde menstruel siklusun periodontal dokular üzerindeki inflamasyon etkisini incelemek için Modifiye Diş eti İndeks (MDİ) değerleri alındı. Menstruasyon fazı, ovulasyon fazı ve premenstruasyon fazı arasında MDİ ortalama değerleri karşılaştırıldığında ovulasyon fazında MDİ değerleri diğ er fazlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Ancak menstruasyon fazı ile premenstruasyon fazı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir. Machtei ve ark. (2004) çalışmalarında gingival indeks ortalama değerlerinin ovulasyon fazında en yüksek düzeyde olduğu, premenstruasyon fazında değerlerinin daha düşük olduğu ve menstruasyon fazında ise en düşük oldugunu ifade etmişlerdir. Baser ve ark.'nın (2009) çalışmalarında gingival indeks bulgularının fazlar arasındaki değişimini incelediklerinde en yüksek değerlerin sirasiyla premenstruasyon fazı ve ovulasyon fazında, en düşük değerlerin menstruasyon fazında oldugunu gözlemlemişlerdir. Ancak fazlar arasında kademeli olarak gözlenen gingival indeks değerlerindeki artışın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmişlerdir. Aksine Khosravisamani ve ark. (2014) MDİ ortalamalarının ovulasyon fazında en yüksek düzeyde olduğu, menstruasyon fazı ile premenstruasyon fazı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını saptamışlardır. Çalışmamız ile metodolojik açıdan benzerlik gösteren

Khosravisamani ve ark. (2014) çalışması MDİ ortalama değerleri açısından uyum göstermektedir. Bizim çalışmamızın sonuçlarının Machtei ve ark. (2004) ve Baser ve ark.'nın (2009) çalışmalarının sonuçları ile tam benzerlik göstermemesinin nedenleri arasında periodontal olarak sağlıklı bireylerde menstruel siklus sürecinde klinik araştırmalarda fark edilen dişeti iltihabında ufak bir artış olması, subklinik inflamasyonun asemptomatik olması gösterilebilir. Çalışmalarda klinisyenlerin farklı sondalama kuvvetleri uygulamasının da sonuçları etkilediği düşünülebilir.

Periodontal hastalıkların başlaması ve gelişimi sırasında mikrobiyal dental plaktaki patojen bakterilerle konak doku savunma hücreleri arasında dengede olan etkileşim, bakteriler lehine bozulmaktadır. Bu duruma immünolojik aktivite ve sitokin salınımındaki artış da eşlik etmektedir. Hastalığın ilerlemesi ile birlikte periodontal dokularda immünolojik aktivite ve sitokin salınımındaki artış PNL'lerden çok miktarda ROT salınımına neden olmaktadır. Artmış ROT salınımının, değişik mekanizmalar aracılığıyla antioksidan-oksidan dengesini bozarak oksidatif stres oluşumuna ve periodontal yıkıma neden olduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir (Battino ve ark., 1999; Sculley ve Langley, 2002). Bansal ve ark. (2012) çalışmalarında periodontal açıdan sağlıklı olan kontrol grubuna göre kronik periodontitisi olan hastaların serum TAS değerlerini daha düşük olduğu belirtmişler. Ayrıca kronik periodontitisi olan hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedaviden sonra serum TAS değerlerinde artış olduğunu bildirmişler. Serum TAS değerleri ile kronik periodontitisin şiddeti arasında ters ilişki varlığından yola çıkarak periodontal hastalıkta oksidan-antioksidan dengenin bozulduğunu ifade etmişlerdir. Takane ve ark. (2005) DNA hasarının en kalıcı ürünü olan 8-OHdG molekülünün tükürük seviyesinin kronik periodontitisli bireylerde arttığını rapor etmişler ve artan bu seviyelerin periodontal dokularda ROS'un neden olduğu DNA hasarlarının iyi bir göstergesi olduğu kanaatine varmışlardır. Çanakçı ve ark. (2007) periodontal hastalıklı veya sağlıklı hamilelerde tükürük TAS değerlerinin periodontitise bağlı olarak düştüğünü göstermişler ve periodontal hastalığın düşük TAS ve artmış oksidatif stres ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Brock ve ark. (2004) periodontal hastalığın düşük tükürük TAS değerleri ile ilişkili olduğunu belirtmiş olmasına rağmen sonuçların istatistiksel anlamlılık taşımadığını ifade etmişlerdir. Moore ve ark. (1994) ise tükürük TAS değerlerini inceledikleri çalışmalarında,

periodontal hastalığa sahip bireylerde TAS değerlerinin, sağlıklı bireylerden daha düşük olmadığı ve periodontal hastalığın tükürüğün TAS'ını etkilemediği sonucuna varmışlardır. Araştırmacılar bu sonucu, periodontal hastalıklı bireylerde artan DOS'ndan gelen antioksidanların, tükürüğün düşük antioksidan seviyesini yukarı çektiği şeklinde yorumlamışlardır. Mevcut çalışmada da menstrual siklusun ovulasyon fazında artmış MDİ ortalama değerleriyle tükürük TOS ve TOS/TAS ortalama değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi. Ovulasyon fazında MDİ değerlerindeki artış ile oksidatif stres indeks değerleri arasındaki bu pozitif yöndeki korelasyon sistemik ve periodontal olarak sağlıklı kadınların ovulasyon fazında periodontal hastalığa yatkınlığını arttırdığı söylenebilir.

Oksidatif stres durumu ve ROT miktarını saptama vücut sıvılarında bulunan çeşitli oksidanların ve antioksidanların ayrı ayrı tayin edilmesi ile yapılabilmektedir. Kemer ve ark. (2018), çalışmalarında periodontal hastalık ile menopoza arasındaki pozitif yöndeki ilişkiyi menopoza dönemindeki kadınların tükürük örneklerinde artmış oksidatif stresi gösteren 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) ve MPO düzeylerini inceleyerek bildirmişlerdir. Koregol ve ark. (2017) kronik periodontitis olan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada oksidatif stres ölçümü için serum GST düzeyleri incelenmiştir. Patil ve ark. (2016), kronik periodontitisli hastalarda ROT seviyesinin ve antioksidan durumunun olası rolünü araştırdıkları çalışmada ROT seviyesi için MDA ve antioksidan durum için TAS, vitamin C, eritrosit SOD, katalaz aktivitesini saptamışlardır. Ancak bazı araştırmacılar tarafından antioksidan ve oksidanların total seviyelerini belirleyen testlerin bireysel tahlillerden daha verimli, daha ucuz ve daha az zaman aldığı belirtilmiştir (Maxwell ve ark., 2006; Erel, 2004). Ayrıca Re ile ark. (1999) ve Chapple ve ark. (2007) tükürük veya plazmada bulunan her bir antioksidan aktivitesi tek tek bulunup toplandığında bulunan sonuç TAS ile elde edilen sonuçtan farklı olduğunu bildirmişlerdir. Bunun nedenini bilinen ve bilinmeyen antioksidanlar ve bunların sinerjik etkileşimi ile ortaya çıkan antioksidanların hepsinin TAS ile tayin edilebilmesi olarak bildirmişlerdir. Bu nedenle çalışmamızda menstrual siklus fazları arasında oksidatif stres durumu TAS, TOS ve TOS/TAS oranı değerleri ölçülerek saptandı.

Birçok araştırmacı TAS ve TOS değerlerini tükürükte, serumda ve DOS'ta incelemiştir. Toker ve ark. (2012) ile Akpınar ve ark. (2012) sadece DOS'nda, Maxwell ve ark. (2006) sadece serumda, Kim ve ark. (2010) ile Moore ve ark. (1994) sadece tükürükte, Bostancı ve ark. (2014) ile Baltacıoğlu ve ark. (2006) hem serumda hem de DOS'nda, Göymen ve ark. (2018) hem tükürükte hem serumda, Aral ve ark. (2017) ile anakçı ve ark. (2007) serum, tükürük ve DOS'nda bakmışlardır. Bizim alışmamızda TAS ve TOS değerleri hem tükürükte hem de serumda araştırıldı.

Oksidatif stresin belirlenmesine yönelik spesifik biyolojik belirteçler araştırılmakla birlikte, oksidatif stresin değerlendirilmesine yönelik mantıksal yaklaşımlar toplam oksidan seviyenin (TOS) ve toplam antioksidan seviyenin (TAS) değerlendirilmesinde yatmaktadır (Erel, 2004; Erel, 2005; Baltacıoğlu ve ark., 2006; Akalin ve ark., 2007). Aynı zamanda, oksidan / antioksidan dengesizlikleri daha net tanımlamak için yeni bir oksidatif stres indeksi geliştirilmiştir ve bu indeksin oksidatif stresin belirlenmesinde uygun bir parametre olabileceği ileri sürülmüştür (Erel, 2005). TOS değerlerinin TAS değerlere oranı oksidatif stres indeksini vermektedir. Oksidatif stres indeksi, periodontolojiye adapte edildiğinde, periodontal hastalığın oksidatif stresinin belirlenmesine pratik bir yaklaşım olarak düşünülebilir (Yağan ve ark., 2014).

Baltacıoğlu ve ark. (2006) alışma grubu olarak kronik ve genelize agresif periodontitisli hastalar ve kontrol grubu olarak sağlıklı bireyler üzerinde serum ve tükürükte TAS, TOS ve OSİ değerlerini araştırmışlar. Bu çalışmada periodontitis grubunda kontrol grubuna göre serum ve tükürük TOS ve OSİ değerleri anlamlı derecede daha yüksek, serum ve tükürük TAS değerleri de anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca oksidatif stres parametreleri genelize agresif periodontitis grubunda kronik periodontitis grubuna göre daha yüksek saptanmış. Araştırmacılar OSİ'ni periodontal hastalık aktivitesini değerlendirmek için yararlı ve pratik bir parametre olabileceğini bildirmışlerdir. Bostancı ve ark. (2014) Ailesel Akdeniz Ateşi geçiren kronik periodontitisli hastalarda periodontal durumun oksidan/antioksidan durumu üzerindeki etkisini ve cerrahi olmayan periodontal tedaviye verdikleri yanıtı TOS, TAS ve OSİ değerlerindeki değişmelerle araştırmışlar. Araştırmacılar periodontal tedaviden sonra Ailesel Akdeniz Ateşi geçiren kronik

periodontitisli hastalarda hastalarda DOS'nda TAS değerlerinin belirgin şekilde arttığını, TOS ve OSİ değerlerinin belirgin şekilde azaldığını gözlemlemişlerdir. Bu araştırmacılara benzer şekilde çalışmamızda menstruel siklus sürecinde tükürük ve serumda antioksidan ve oksidan değerlerinde meydana gelebilecek değişimi incelemek için tükürük ve serumda TAS, TOS değerleri incelendi ve hem tükürük hem serumda TOS/TAS oranlayarak oksidatif stres indeksi elde edildi.

Oksidatif stres, menstruel siklusun belirli bir fazı ile ilgili ise, periodontal hastalık gibi çeşitli patolojilerle olan korelasyonları bu "oksidatif siklus" ile bağlantılı olarak düzeltilebilir. Bu hipotez ile yola çıkarak çalışmamızda menstruel siklus sürecinde oksidatif stres parametrelerinde meydana gelen değişiklikler araştırıldı ve periodontal parametreler ile korelasyonu yapıldı.

Mevcut çalışmada menstruasyon fazı, ovulasyon fazı ve premenstruasyon fazı arasında serum ve tükürük TAS, TOS ve TOS/TAS oranı ortalama değerleri karşılaştırıldığında ovulasyon fazındaki serum ve tükürük TAS değerlerinin ortalaması diğer fazlara göre daha düşük, TOS/TAS oranı değerlerinin ortalaması daha yüksek olduğu saptandı. Ancak menstruasyon fazı, ovulasyon fazı ve premenstruasyon fazı arasında serum ve tükürük TAS, TOS ve TOS/TAS oranı ortalama değerlerindeki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Ancak ovulasyon fazında tükürük TOS ve TOS/TAS oranı değerleri ile aynı fazda MDİ değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlemlendi. Ovulasyon fazında bu pozitif yöndeki korelasyon menstruel siklusun periodonsiyumda hücresele seviyede ROT seviyesini değiştirdiğini gösterebilir.

Kawamoto ve ark. (2012) menstruel siklus sırasındaki tükürük antioksidan aktiviteleri, klinik periodontal parametreler ve bakteri düzeylerindeki değişimleri incelemişler. Araştırmacılar periodontitisli kadınlarda ovulasyon fazı boyunca tükürük antioksidan aktivitesinin daha düşük olduğunu bildirmişler. Ayrıca ovulasyon fazında hem periodontitisli hem de sağlıklı kadınlarda P. intermedia ve toplam bakteri sayısı ile antioksidan aktivitesi arasında negatif yönde anlamlı korelasyon olduğunu gözlemlemişlerdir. Bizim çalışmamızda da ovulasyon fazında diğer fazlara göre TAS ortalama değerleri daha düşük, TOS/TAS oranı değerleri daha yüksek saptandı. Ancak bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı.

Bunun nedenini çalışmamızın periodontal açıdan sağlıklı bireylerden oluşmasının sonucu olduğunu düşünmekteyiz.

Kawamoto ve ark.'nın (2012) çalışması dışında menstruel siklusun periodontal dokular üzerine etkisini antioksidan-oksidan dengesinde meydana gelen değişim ile inceleyen başka bir çalışma yaptığımız literatür çalışmasında rastlayamadık. Bu nedenle çalışmamızın sonuçlarını başka literatürlerle tartışmıyoruz. Ancak Cornelli ve ark. (2013) menstruel siklus sürecince seks steroid hormonlarındaki dalgalanmalarının antioksidan-oksidan dengesinde meydana getirdiği değişimi incelemişler. Cornelli ve ark. çalışmasında menstrüel siklus sırasında oksidatif stres durumunun analizini belirlemek için 20 hastada serum örnekleri almışlar. Serumda hidroperoksit seviyelerini belirlemek için kullanılan reaktif oksijen metabolit türevli bileşikler testi temelinde değerlendirmişler. Çalışmalarının sonunda oksidatif stres ortalama değerlerinin menstruel siklusun 12-18.günler arasında en yüksek değerde olduğunu bildirmişlerdir. Cornelli ve ark. nın çalışmasında menstruel siklusun 12-18.günü bizim çalışmamızda ovulasyon fazı olarak tanımlandı. Çalışmamızda ovulasyon fazında oksidatif stres indeksi olarak kabul edilen TOS/TAS oranı değerlerinin diğer fazlardan yüksek olduğu ancak istatistiksel açıdan anlamlı olmadığı saptandı. Bununla birlikte ovulasyon fazında artmış MDİ değerleriyle tükürük TOS ve TOS/TAS oranı değerleri pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gösterdi. Benzer şekilde Palan ve ark. (2006) menstruel siklus sürecinde serumda antioksidanlardan koenzim Q ve alfa-tokoferol değerlerindeki değişimi inceledikleri çalışmalarında antioksidanların premenstrurasyon fazına kıyasla ovulasyon fazında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Bu yönü ile çalışmamız Cornelli ve ark. ile Palan ve ark.'nın çalışmasıyla uyumluydu.

Dinamik Tiyol- Disülfid dengesi, detoksifikasyon, apoptozis, hücrel sinyal iletimi, enzim aktivelilerinin düzenlenmesi, transkripsiyon ve antioksidan mekanizmalarda görev almaktadır. Tiyoller reaktif oksijen türlerine karşı koruma sağlamak için serbest radikallerle enzimatik olmayan mekanizmalarla reaksiyona girerler (Cadenas, 1989). Oksidatif stres varlığında dinamik tiyol-disülfid dengesi disülfidlerin lehine kaymaktadır, tiyollerin serum konsantrasyonu azalmakta ve

fonksiyonel bozukluklar ortaya çıkmaktadır (Kadota ve ark.,1991; Soszynski ve Bartosz,1997). Özellikle hücrel antioksidan defans sisteminde tiyol yapılarının önemli fonksiyonları vardır (Di Mascio ve Murphy, 1991). Disülfid bağlarının oluşumu radikal aracılı protein oksidasyonunun en erken belirtisidir (Erel ve Neşelioğlu, 2014). Yapılan birçok çalışmada, kardiyovasküler hastalıklar, diabetes mellitus, romatoid artrit gibi kronik hastalıkların patogeneğinde anormal tiyol/disülfid denge düzeyleri olduğu bildirilmiştir (Ceriello ve ark., 1997; Erel ve Neşelioğlu, 2014; Ateş ve ark., 2016).

Mevcut çalışmada premenstruasyon fazının Doğal Tiyol ve Total Tiyol ortalamaları ovulasyon fazına göre artış göstermiştir. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür. Bununla beraber ovulasyon fazı ile menstruasyon fazı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Menstruasyonun son fazında Doğal Tiyol ve Total Tiyol ortalamalarının belirgin bir şekilde artması periodonsiyumun durumsal antioksidan seviyesinin normale döndüğünü gösterebilir. Premenstruasyon fazında Doğal Tiyol ve Total Tiyol değerlerindeki artış ovulasyon fazındaki artmış oksidan seviyesini dengelemek için olabileceği söylenebilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmada sistemik ve periodontal olarak sağlıklı bayan hastalarda menstrual siklusun değişik fazlarında serum ve tükürüklerinden elde edilen ortalama TAS, TOS ve Tiyol-Disülfid değerleri biyokimyasal olarak incelenmiş ve bu değerlerin periodontal klinik parametreler ile ilişkisi araştırılmıştır.

Ovulasyon fazının MDİ ortalamaları menstruasyon fazına göre artış göstermiştir. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür. Bununla beraber premenstruasyon fazında ise tekrar menstruasyon fazı değerlerine dönüş görülmüştür. Menstruasyon ve premenstruasyon fazlarının MDİ ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlenmemiştir.

Ovulasyon fazının ortalama MDİ değerleri ile ortalama tükürük TOS değerleri arasında pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir. Benzer şekilde ovulasyon fazının ortalama MDİ değerleri ile ortalama tükürük TOS/TAS değerleri arasında da pozitif yönde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon gözlenmiştir.

Sistemik ve periodontal olarak sağlıklı bireylerde menstrual siklusun ikinci fazında yani ovulasyon fazında ortalama TOS değeri ile ortalama MDİ arasındaki pozitif korelasyon olması periodonsiyumda durumsal olayların hücrese seviyede ROT seviyesini değiştirdiğini göstermektedir. Sistemik ve periodontal olarak sağlıklı bireylerde ovulasyon fazı periodontal hastalık için katalizör görevi görebilir. Bireyi hastalığa yatkın bir hale getirebilirliğinden yola çıkarak elde edilen bu veri bu yönde yapılacak çalışmalara ışık tutacaktır.

Premenstruasyon fazının Doğal Tiyol ve Total Tiyol ortalamaları ovulasyon fazına göre artış göstermiştir. Bu artış istatistiksel olarak anlamlı görülmüştür. Bununla beraber ovulasyon fazı ile menstruasyon fazı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir.

Menstruasyonun son fazında Doğal Tiyol ve Total Tiyol ortalamalarının belirgin bir şekilde artması periodonsiyumun durumsal antioksidan seviyesinin normale döndüğünü gösterebilir. Premenstruasyon fazında ortalama Doğal Tiyol ve Total Tiyol değerlerindeki artış ovulasyon fazında artmış oksidan seviyesini dengelemek için olabileceği söylenebilir.

Bu tez çalışmasının sonuçları dikkate alındığında durumsal bir faktör olan menstrüel siklus sürecinde seks steroid hormonlarındaki dalgalanmaların normal fizyolojik durumlarda periodonsiyumda ve oksidan-antioksidan dengesinde meydana getirdiği değişiklikler incelenerek elde edilen verilerin daha ileri düzeydeki çalışmalara ışık tutacağını söyleyebiliriz ve bu konuda daha ileri düzeyde çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

Ainamo J, Bay I. (1975). Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J*, 25, 229-235.

Akalin FA, Baltacıoğlu E, Alver A, Karabulut E. (2007). Lipid peroxidation levels and total oxidant status in serum, saliva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 34, 558-565.

Akkuş İ. (1995). Serbest Radikaller ve Fizyopatolojik Etkileri. Ankara: Mimoza Yayıncılık, S:1-11,42- 43,49-50,54-56,61,63-64.

Akpinar A, Toker H, Özdemir H, Bostancı V, Aydın H. (2013). The effects of nonsurgical periodontal therapy on oxidant and anti-oxidant status in smokers with chronic periodontitis. *Arch Oral Biol*, 58(6), 717-23.

Albandar JM, Brown LJ, Brunelle JA, Löe H. (1996). Gingival state and dental calculus in early-onset periodontitis. *J Periodontol*, 67, 953.

Albandar JM, Tinoco EM. (2002). Global epidemiology of periodontal diseases in children and young persons. *Periodontol 2000*, 29, 153.

Armitage GC. (1994). Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol*, 4, 1-6.

Amar S, Chung KM. (1994). Influence of hormonal variation on the periodontium in women. *Periodontology 2000*, 6, 79-88.

Anerud KE, Robertson PB, Löe H, Anerud LA, Boysen H, Patters MR. (1983). Periodontal disease in three young adult populations. *Journal of Periodontal Research*, 18, 655–668.

Aral CA, Nalbantoğlu Ö, Nur BG, Altunsoy M, Aral K. (2017). Metabolic control and periodontal treatment decreases elevated oxidative stress in the early phases of

type 1 diabetes onset. *Arch Oral Biol.* 82, 15-120.

Ateş I, Özkayar N, Neselioglu S, Erel O. (2016). Dynamic thiol/disulphide homeostasis in patients with newly diagnosed primary hypertension. *Journal of American Society of Hypertension*, 10, 159-166.

Baltacioglu E, Akalin FA, Alver A, Balaban F, Unsal M, Karabulut E. (2006). Total antioxidant capacity and superoxide dismutase activity levels in serum and gingival crevicular fluid in post-menopausal women with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 33, 385-392.

Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. (2000). A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *J Emerg Med*, 19, 311– 315.

Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuyzen K, Harris L, Lau E, Hetzel FW. (2001). Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: a preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J*, 141, 985–991.

Bartold PM, Narayanan AS. (2006). Molecular and cell biology of healthy and diseased periodontal tissues. *Periodontol 2000*, 40, 29-49.

Baser U, Cekici A, Tanrikulu-Kucuk S, Kantarci A, Ademoglu E, Yalcin F. (2009). Gingival inflammation and interleukin-1 beta and tumor necrosis factor-alpha levels in gingival crevicular fluid during the menstrual cycle. *J Periodontol*, 80(12), 1983-1990.

Battino M, Bullon P, Wilson M, Newman H. (1999) Oxidative injury and inflammatory periodontal diseases: the challenge of anti-oxidants to free radicals and reactive oxygen species. *Crit Rev Oral Biol Med*, 10, 458-476

Battino M, Ferreiro MS, Gallardo I, Newman HN, Bullon P. (2002). The antioxidant capacity of saliva. *J Clin Periodontol*, 29, 189-194.

- Beckman KB, Ames BN. (1998). The free radical theory of aging matures, *Physiol Rev*, 78, 547-581.
- Bednarek-Tupikowska G. (2002). Antioxidant properties of estrogens. *Ginekol Pol*, 73, 61– 67.
- Bednarek-Tupikowska G, Tupikowski K, Bidzinska B. (2004). Serum lipid peroxides and total antioxidant status in postmenopausal women on hormone replacement therapy. *Gynecol Endocrin*, 19, 57- 63.
- Becerik S, Ozçaka O, Nalbantsoy A, Atilla G, Celec P, Behuliak M ve ark. (2010). Effects of menstrual cycle on periodontal health and gingival crevicular fluid markers. *J Periodontol*, 81(5), 673-81.
- Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, Yang J, Ortega-Lopez AM, Shinoda H. (2003). Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. *Clin Chem*, 49, 581–585.
- Bostanci V, Toker H, Senel S, Ozdemir H, Aydin H. (2014). Effect of chronic periodontitis on serum and gingival crevicular fluid oxidant and antioxidant status in patients with familial Mediterranean fever before and after periodontal treatment. *J Periodontol*, 85(5), 706-712.
- Brock GR, Butterworth CJ, Matthews JB, Chapple IL. (2004). Local and systemic total antioxidant capacity in periodontitis and health. *J Clin Periodontol*, 31, 515-521.
- Brown LJ, Løe H. (1993). Prevalence, extent, severity and progression of periodontal disease. *Periodontol 2000*, 2, 57-71.
- Brunori M, Rotilio G. (1984). Biochemistry of oxygen radical species. *Method Enzymol* 105, 22-35.
- Canakci CF, Cicek Y, Canakci V. (2005). Reactive oxygen species and human inflammatory periodontal diseases. *Biochemistry (Mosc)*, 70, 619-628.

Canakci CF, Tatar A, Canakçi V, Cicek Y, Oztas S, Orbak R. (2006). New evidence of premature oxidative DNA damage: Mitochondrial DNA deletion in gingival tissue of patients with periodontitis. *Journal of Periodontology*, 77, 1894-1900.

Canakcı V, Yildirim A, Canakcı CF, Eltas E, Cicek Y, Canakcı H. (2007). Total antioxidant capacity and antioxidant enzymes in serum, saliva, and gingival crevicular fluid of preeclamptic women with and without periodontal disease. *J Periodontol*, 78, 1602–1611.

Cadenas E. (1989). Biochemistry of oxygen toxicity. *Ann Rev Biochem*, 58, 79–110.

Cao CF, Smith QT. (1989). Crevicular Fluid Myeloperoxidase at Healthy, Gingivitis and Periodontitis Sites. *Journal of Clinical Periodontol*, 16, 17-20.

Carter DC, Ho JX. (1994). *Protein Chem* 45, 153-203.

Ceriello A, Bortolotti N, Falletti E, Taboga C, Tonutti L, Crescentini A ve ark. (1997). Totalradical-trapping antioxidant parameter in NIDDM patients. *DiabCare*, 20, 194-197.

Chapple IL. (1996). Role of free radicals and antioxidants in the pathogenesis of the inflammatory periodontal diseases. *J Clin Pathol: Mol Pathol*, 49, 247-255.

Chapple IL. (1997). Reactive oxygen species and antioxidants in inflammatory diseases. *J Clin Periodontol*, 24, 287-296.

Chapple IL, Matthews JB. (2007). The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontol 2000*, 43, 160- 232.

Chapple IL, Mason GI, Garner I, Matthews JB, Thorpe GH, Maxwell SR ve ark. (1997). Enhanced chemiluminescent assay for measuring the total antioxidant capacity of serum, saliva and crevicular fluid. *Ann Clin Biochem*, 34 (4), 412-421.

Chapple IL, Brock GR, Milward MR, Ling N, Matthews JB. (2007). Compromised GCF total antioxidant capacity in periodontitis: cause or effect? *J Clin Periodontol* 34, 103–110.

Cheeseman KH, Slater TF. (1993). An introduction to free radical biochemistry. *Brit Med Bulletin* 149, 481-493.

Cornelli U, Belcaro G, Cesarone MR, Finco A. (2013). Analysis of oxidative stress during the menstrual cycle. *Reprod Biol Endocrinol* 2, 11-74.

Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies MJ. (1997). Biochemistry and pathology of radical-mediated protein oxidation. *Biochem J*, 324 (1), 1-18.

Di Mascio P, Murphy ME. (1991). Stres antioksidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherolls. *Amercan Journal of Clinical Nutrition* 53, 194- 200

Erel O, Neselioglu S. (2014). A novel and automated assay for thiol/disulfide homeostasis. *Clin Biochem*, 54, 112-115.

Erel O. (2004). A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*, 37, 112-119.

Erel O. (2005). A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem*, 38, 1103-1111.

Emrich LJ, Shlossman M, Genco RJ. (1991). Periodontal disease in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Periodontol*, 62(2), 123-131.

Fiorellini JP, Kim DM, Ishikawa SO. (2006). Carranza's clinical periodontology (10. bs.). Philadelphia: WB Saunders Company. S:362-372.

Fridovich I. (1989). Superoxide dismutases. An adaptation to a paramagnetic gas. *J Biol Chem*, 264, 7761-7764.

Gary J, Hollie W, Deborah L, Peter A. (2002). The Albumin Cobalt BindingTest: Analytical Performance of a New Automated Chemistry Assay for the Detection of

Ischemia Modified Albumin (IMA). *Journal of Clinical Ligand Assay*. 25, 178–187.

Gonzalez YM, De Nardin A, Grossi SG, Machtei EE, Genco RJ, De Nardin E. (1996). Serum cotinine levels, smoking, and periodontal attachment loss. *J Dent Res* 75(2), 796-802.

Göymen A, Özdurak İ, Özkaplan ŞE, Şimsek Y, Avcı F, Akpak YK. (2018). The relationship between the helicobacter pylori seropositivity with systemic and local oxidative status and hyperemesis gravidarum: a pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 31(9), 1204-1208.

Greene JC, Vermillion JR. (1964). The Simplified Oral Hygiene Index. *J Am Dent Assoc* 68, 7–13.

Gruber, C.J., Tschugguel, W., Schneeberger, C., Huber, J. (2002). Production and actions of estrogens. *The New England Journal of Medicine*, 346, 340–352.

Gutteridge, J.M. (1986). Antioxidant properties of the proteins caeruloplasmin, albumin and transferrin. A study of their activity in serum and synovial fluid from patients with rheumatoid arthritis. *Biochim Biophys Acta*, 869, 119-127.

Gutteridge, J.M. (1987). The antioxidant activity of haptoglobin towards haemoglobin-stimulated lipid peroxidation. *Biochim Biophys Acta*, 917, 219-223.

Gutteridge, J.M. ve Stocks, J. (1981). Caeruloplasmin: physiological and pathological perspectives. *Crit Rev Clin Lab Sci*, 14, 257-329.

Gutteridge, J.M. (1994). Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. *Chem Biol Interact*, 91, 133-140.

Hall TJ, Schaeublin M, Jeker H, Fuller K, Chambers TJ. (1995). The Role of Reactive Oxygen Intermediates in Osteoclastic Bone-Resorption. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 207, 280-287.

Halliwell B, Gutteridge JM. (1989). Free radicals in biology and medicine (2. bs.).

Oxford: Clarendon Pres, S: 125.

Halliwell B. (1991). Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *Am J Med*, 91, 14-22.

Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE. (1992). Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med*, 119, 598-620.

Halliwell B. (1993). The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system. *Haemostasis*, 23, 118-126.

Halliwell B, Gutteridge JM. (1999). Free radicals in biology and medicine (3. bs.). Oxford: Oxford university press. S: 936.

Hart TC, Kornman KS. (1997). Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000*, 14, 202-215.

Holm-Pedersen P, Løe H. (1967). Flow of gingival exudate as related to menstruation and pregnancy. *J Periodont Res*, 2, 13-20.

Humphrey SP. (2001). A review of saliva: normal composition, flow and function. *Journal of prosthetic dentistry AD*, 85, 162-169

Imlay JA, Fridovich I. (1991). Assay of metabolic superoxide production in *Escherichia coli*. *J Biol Chem*, 266, 6957-6965.

Jensen J, Liljemark W, Bloomquist C. (1981). The effect of female sex hormones on subgingival plaque. *J Periodontol*, 599-602.

Jonsson D, Andersson G, Ekblad E, Liang M, Bratthall G, Nilsson BO. (2004). Immunocytochemical demonstration of estrogen receptor beta in human periodontal ligament cells. *Arch Oral Biol* 49, 85–88.

Kadota K, Yoshiki Y, Murohara Y, Kawai C. (1991). Decreased sulfhydryl groups of serum albumin in coronary artery disease. *Jap Circ J*, 55, 937-941.

Kalay N, Cetinkaya Y, Ozdogru I. (2007). Ischemia-modified albumin and myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol*, 49(24), 2375-2357.

Karabulut N. (2009) Sigara içen kronik periodontitisli hastaların dişeti oluşu sırasında total antioksidan seviyesinin belirlenmesi. Başkent Üni., Diş. Hek. Fak., Periodontoloji A.D., Ankara, Doktora Tezi.

Kawamoto A, Sugano N, Motohashi M, Matsumoto S, Ito K. (2012). Relationship between salivary antioxidant capacity and phases of the menstrual cycle. *J Periodontal Res*, 47(5), 593-598.

Kelly RP, Poo YK, Isaac HB, Lee CY, Huang SH, Teng L ve ark. (2008). Lack of effect of acute oral ingestion of vitamin C on oxidative stress, arterial stiffness or blood pressure in healthy subjects. *Free Radic Res*, 42, 514-522.

Kemer Doğan ES, Kirzioğlu FY, Doğan B, Fentoğlu Ö, Kale B. (2018). The effect of menopause on the relationship between hyperlipidemia and periodontal disease via salivary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and myeloperoxidase levels. *Acta Odontol Scand*, 76(2), 92-97.

Kim SC, Kim OS, Kim OJ, Kim YJ, Chung HJ. (2014). Antioxidant profile of whole saliva after scaling and root planing in periodontal disease. *J Periodontal Implant Sci* 40, 164–171.

Kimura S, Yonemura T, Kaya H. (1993). Increased Oxidative Product Formation by Peripheral-Blood Polymorphonuclear Leukocytes in Human Periodontal-Diseases. *Journal of Periodontal Research* 28, 197-203.

Kinane DF. (2001). Causation and pathogenesis of periodontal disease, *Periodontology 2000*, 25, 8-20.

Koracevic D, Koracevic G, Djordjevic V, Andrejevic S, Cosic V. (2001). Method for the measurement of antioxidant activity in human fluids, *J. Clin. Pathol*, 54, 356-361.

Koregol AC, Kalburgi NB, Wagh AUK, Warad S. (2017). Gamma Glutamyl Transpeptidase, Smokeless Tobacco, Chronic Periodontitis: Exploring the Link. *J Clin Diagn Res*, 11(3), 17-20.

Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. (1997). The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontology 2000*, 14, 33-53.

Libermann TA, Baltimore D. (1990). Activation of interleukin-6 gene expression through the NF-kappa B transcription factor. *Mol Cell Biol*, 10, 2327- 2334.

Lindhe J, Karring T, Lang NP. (2003). Clinical periodontology and implant dentistry. Blackwell Munsgaard, a Blackwell Publishing Company (Fourth Edition). S:198-208.

Lindhe J, Ranney R, Charles A, Chung CP, Flemming T, Kinane D ve ark. (1999). Consensus report: Chronic Periodontitis, *Ann Periodontol*, 4, 38.

Lindhe J, Branemark PI. (1967). Changes in microcirculation after local application of sex hormones. *J Periodont Res* 2, 185-193.

Lindhe J, Branemark PI. (1967). Changes in vascular permeability after local application of sex hormones. *J Periodont Res*, 2, 259- 265.

Lindhe J, Branemark PI, Lundskog J. (1967). Changes in vascular proliferation after local application of sex hormones. *J Periodontal Res*, 2, 266-272.

Lindhe J, Branemark PI. (1968). The effect of sex hormones on vascularization of granulation tissue. *J Periodont Res*, 3, 6- 11.

Lindhe J, Birch J, Branemark PI. (1968). Vascular proliferation in pseudopregnant rabbits. *J Periodont Res*, 3, 12-20.

Lindhe J, Branemark PI, Birch J. (1968). Microvascular changes in cheek pouch wounds of oophorectomized hamsters following intramuscular injections of female sex hormones. *J. Periodontal Res*, 3, 180-186.

Lindhe J, Birch J, Branemark PI. (1968). Wound healing in estrogen treated female rabbits. *J Periodontal Res*, 3, 21-23.

Lindhe J, Attström R, Björn AL. (1968). Influence of sex hormones on gingival exudation in gingivitis-free female dogs. *J Periodont Res*, 3, 273-278.

Lindhe J, Attström R. (1967). Gingival exudation during the menstrual cycle. *J Periodont Res*, 2, 194-198.

Löe H, Theilade E, Jensen SB. (1965). Experimental gingivitis in man. *J Periodontol*, 36, 177-187.

MacDonald PC, Dombroski RA, Casey ML. (1991). Recurrent secretion of progesterone in large amounts: An endocrine/metabolic disorder unique to younger women? *Endocr Rev*, 12, 372-401.

Machtei EE, Mahler D, Sanduri H, Peled M. (2004). The effect of menstrual cycle on periodontal health. *J Periodontol*, 75, 408- 412.

Dolby AE. (1968). Recurrent Milulicz's Oral Aphthae. Their Relationship to the Menstrual Cycle. *Br Dent J*, 124, 359-360.

Mahesh VB. (1985). The dynamic interaction between steroids and gonadotropins in the mammalian ovulatory cycle. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 9, 245-260.

Maly FE. (1990). The B lymphocyte: a newly recognized source of reactive oxygen species with immunoregulatory potential. *Free Radic Res Commun*, 8, 143-148.

Markou E, Boura E, Tsalikis L, Deligianidis A, Konstantinidis A. (2011). The influence of sex hormones on proinflammatory cytokines in gingiva of periodontally healthy premenopausal women. *J Periodontal Res*, 46(5), 528-32.

Mariotti A. (1999). Dental plaque-induced gingival diseases. *Ann Periodontol*, 4, 7-19.

- Marton IJ, Balla G, Hegedus C, Redi P, Szilagy Z, Karmazsin L, Kiss C. (1993). The Role of Reactive Oxygen Intermediates in the Pathogenesis of Chronic Apical Periodontitis. *Oral Microbiology and Immunology*, 8, 254-257.
- Marx G, Chevion M. (1985). Site-specific modification of albumin by free radicals. *Biochem J*, 236, 397-400.
- Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Wang HL. (2003). Influence of sex hormones on the periodontium. *J Clin Periodontol*, 30, 671-681.
- Matejka M, Partyka L, Ulm C, Solar P, Sinzinger H. (1998). Nitric oxide synthesis is increased in periodontal disease. *Journal of Periodontal Research*, 33, 517-518.
- Maxwell SRJ, Dietrich T, Chapple ILC. (2006). Prediction of serum total antioxidant activity from the concentration of individual serum antioxidants. *Clin Chim Acta*, 372, 188-194
- Meurman JH, Tarkkila L, Tiitinen A. (2009). The menopause and oral health. *Maturitas*, 63, 56-62.
- Miller DR, Lamster IB, Chasens AI. (1984). Role of the Polymorphonuclear Leukocyte in Periodontal Health and Disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 11, 1-15.
- Mohamed AH, Waterhouse JP, Friederici HHR. (1974). The microvasculature of the rabbit gingiva as affected by progesterone: An ultrastructural study. *J Periodontol*, 45, 50-60.
- Mombelli A, Gusberti FA, Van Oosten MA, Lang NP. (1989). Gingival health and gingivitis development during puberty. A 4- year longitudinal study. *Journal of Clinical Periodontology*, 16, 451-456.
- Moore S, Calder KRC, Miller NJ, Rice-Evans CA. (1994). Antioxidant activity of saliva and periodontal disease. *Free Radical Research*, 21, 417-425

Morishita M, Shimazu A, Iwamoto Y. (1999). Analysis of oestrogen receptor mRNA by reverse transcriptase-polymerase chain reaction in human periodontal ligament cells. *Arch Oral Biol*, 44, 781–783.

Muhleman HR. (1948). Eine Gingivitis Intermenstrualis. *Schweiz Mschr Zahnheilk*, 58, 865-885.

Nagler RM, Klein I, Zarzhevskyn N, Drigues N, Reznick AZ. (2002). Characterization of differentiated antioxidant profile of human saliva. *Free Rad Biol Med*, 32, 268-27

Newman MG, Takei HH, Carranza FA. (2002). Carranza's clinical periodontology. Philadelphia London New York St Louis Sydney Toronto: W.B Saunders Company, S: 398-402.

Niemi ML, Ainamo J, Sandholm L. (1986). The occurrence of gingival brushing lesions during 3 phases of the menstrual cycle. *J Clin Periodontol*, 13, 27-329.

Nishida M, Grossi SG, Dunford RG, Ho AW, Trevisan M, Genco RJ. (2000). Calcium and the risk for periodontal disease. *J Periodontol*, 71(7), 1057-1066.

Offenbacher S. (1996). Periodontal diseases: Pathogenesis. *Ann Periodontol*, 1, 821-878.

Ortaç F, Özmen B. (2007). Menstruel Siklusun Regülasyonu. İçinde Erk A, Günalp S, editör. Klinik Jinekolojik Endokrinoloji ve İnfertilite. 7 ed. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi, S:187-233

Oliver RC, Brown LJ, Loe H. (1998). Periodontal diseases in the United States population. *Journal of Periodontology*, 69, 269-278.

Ömer B. (2006). Steroid hormonlar ve Eikosanoitler. İçinde Gürdöl F, Ademoğlu E, editör. Biyokimya. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, S: 761-87.

Palan PR, Magneson AT, Castillo M, Dunne J, Mikhail MS. (2006). Effects of menstrual cycle and oral contraceptive use on serum levels of lipid-soluble antioxidants. *Am J Obstet Gynecol*, 194(5), 35-8.

Palter FP, Olive DL. (2004). Üreme fizyolojisi. İçinde Erk A, editor. Novak Jinekoloji. 13 ed. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, S:973-1067.

Peacock F, Morris DL, Anwaruddin S, Christenson RH, Collinson PO, Goodacre SW, ve ark. (2006). Meta-analysis of ischemia-modified albumin to rule out acute coronary syndromes in the emergency department. *Am Heart J*, 152(2), 253–62.

Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. (2005). Periodontal diseases. *Lancet*, 366, 1809-1820.

Rathore S, Khuller N, Dev YP, Singh P, Basavaraj P, Gera K. Effects of Scaling and Root Planing on Gingival Status during Menstrual Cycle- A Cross-Sectional

Re R., Pellegrini, N., Proteggente, A., Pannala, A., Yang, M., Evans, C.R. (1999). Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Rad. Biol. Med.*, 26 (9/10), 1231-1237.

Rebar RW. (1995). The normal menstrual cycle. WR. Keyer, RJ. Chang, RJ. Rebar, ve MR. Soules (Ed.). *Infertility Evaluation and Treatment* (s.85-97). Philadelphia: Saunders Com.

Reddy MS. (2001). Osteoporosis and periodontitis: discussion, conclusions, and recommendations. *Ann Periodontol*, 6(1), 214-217.

Rice-Evans C, Miller NJ. (1994). Total antioxidant status in plasma and body fluids, *Methods Enzymol*, 234, 279-293.

Robert H, Wendy R. Alan HB Morris. (2001). Characteristics of an Albumin Cobalt Binding Test for Assessment of Acute Coronary Syndrome Patients: A Multicenter Study *Clinical Chemistry*, 47, 3464–3470.

Roy D, Quiles J, Gaze DC, Collinson P. (2006). Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischaemia modified albumin. *Heart*, 92(1), 113–114.

Sculley DV, Langley-Evans SC. (2002). Salivary antioxidants and periodontal disease status. *Proceedings of the Nutrition Society*, 61, 137-143.

Smi A, Othani W, Kobayashi K, Ohmura T, Yokoyama K, Nishida M, Suyama T. (1993). Blood Proteins. *Biotechnol*, 227, 293-298.

Sooriyamoorthy M, Gower DB. (1989). Hormonal influences on gingival tissue: relationship to periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology*, 16, 201–208.

Soszynski M, Bartosz G. (1997). Decreases in accessible thiols as an index of oxidative damage to membrane proteins. *Free Radic Bio & Med*, 23, 463-469

Subbiah MTR, Kessel B, Agrawal M, Rajan R, Abplanalp W, Rymaszewski Z. (1993). Antioxidant potential of specific estrogens on lipid peroxidation. *J Clin Endocrinol Metab*, 77, 1095– 1097.

Sugio S, Kashima A, Mochizuki S, Noda M, Kobayashi K. (1999). Crystal structure of human serum albumin at 2.5 Å resolution. *Medicine PEDS*, 12(6), 439-446.

Sugioka K, Shimosegawa Y, Nakano M. (1987). Estrogens as natural antioxidants of membrane phospholipid peroxidation. *FEBS Lett*, 210, 137–139.

Takane M, Sugano N, Ezawa T, Uchiyama T, Ito K. (2005). A marker of oxidative stress in saliva: association with periodontally-involved teeth of a hopeless prognosis. *J Oral Sci*, 47(1), 53-57.

Tatakis DN, Trombelli L. (2004). Modulation of clinical expression of plaque induced gingivitis. I. Background review and rationale. *J Clin Periodontol* 31, 229-238.

The American Academy of Periodontology. (1999). The pathogenesis of periodontal diseases (position paper). *J Periodontol*, 70(4), 457-470.

Toker H, Akpınar A, Aydın H, Poyraz O. (2012). Influence of smoking on interleukin-1beta level, oxidant status and antioxidant status in gingival crevicular fluid from chronic periodontitis patients before and after periodontal treatment. *J Periodontol Res*, 47(5), 572-577.

Tsinti M, Kassi E, Korkolopoulou P ve ark. (2009). Functional estrogen receptors alpha and beta are expressed in normal human salivary gland epithelium and apparently mediate immunomodulatory effects. *Eur J Oral Sci*, 117, 498–505.

Valko M, Morris H, Cronin MT. (2005). Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*, 12, 1161-1208

Vettore MV, Leao ATT, Monteiro da Silva AM, Quintanilha RS, Lamarca GA. (2003). The relationship of stress and anxiety with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 30, 394-402.

Yalçın AS (1998) *Antioksidanlar*, Klinik Gelişim, 11,342-46.

Yıldırım, M. (2002). Yıldırım Klinik Jinekoloji. Ankara: Çağdaş, Medikal Kitabevi.

Young I.S, Woodside J.V. (2001). Antioxidants in health and disease, *J Clin Pathol*, 54, 176-186.

Yoshiki N, Aso T. (1997). The regulation mechanism of the female menstrual cycle. *Japanese Journal of Clinical Medicine*, 55, 2840– 2848.

Vettore MV, Leao ATT, Monteiro da Silva AM, Quintanilha RS, Lamarca GA. (2003). The relationship of stress and anxiety with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol*, 30, 394-402.

Vitteck J, Hernandez MR, Wenk EJ, Rappaport SC, Southern AL. (1982). Specific Estrogen Receptors in Human Gingiva. *J Clin Endocrinol Metabol*, 54, 608-612.

Wardman P, Candeias LP. (2006). Fenton Centennial Symposium. *Fenton Chemistry: An Introduction. Radiation Research*, 145, 523–531.

Williams, R.C. (1990). Periodontal Diseases. *N Engl J Med*, 322, 373-381.



Ek-1: Periodontal indeks formu

ORDU ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI







PERİODONTAL İNDEKS FORMU

HASTA ADI-SOYADI:





























ÖLÇÜM TARİHİ:

ÖLÇÜM NO:





























Basitleştirilmiş Oral Hijyen İndeksi





























Gingival Kanama İndeksi

Modifiye Dişeti İndeksi

Sondlanabilir Cep Derinliği

Ek-2: Anamnez formu

Hastanın Adı-Soyadı:

Yaşı:

Telefon:

Sınıf:

Sigara içiyor musunuz? Evet Hayır

Diş fırçalama sıklığınız:

Önemli bir hastalık ya da operasyon geçirdiniz mi?.....

Kullandığınız herhangi bir ilaç var mı?

Evet

Hayır

Son 1 ay içinde antibiyotik, anti-inflamatuar, oral kontraseptif dahil herhangi bir ilaç kullandınız mı?

Evet

Hayır

Son 6 ay içinde periodontal tedavi gördünüz mü?

Evet

Hayır

Menstrüel siklus 21-35 gün arasında seyrediyor mu?

Evet

Hayır

Menstrüel kanamanın süresi 5-8 gün arasında mı?

Evet

Hayır

Ek-3: Etik kurul kararı



T.C.
ORDU ÜNİVERSİTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Tarihi	Toplantı Sayısı	Toplantı Saati	Karar Sayısı
12/10/2017	20	15.30	122

Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Yrd.Doç.Dr.Ahmet KARATAŞ başkanlığında toplanarak aşağıdaki kararları almıştır.

KARAR NO: 2017/ 122

Sorumlu yürütücü Yrd.Doç.Dr. Mustafa Cihan YAVUZ'un KAEK 126 Nolu başvurusunun değerlendirilmesi sonucu "*Periodontal Sağlıklı Kadınlarda Menstrüel Siklus Fazlarına Göre Tükürük ve Serum Örneklerinde Oksidatif Stres Parametrelerinin İncelenmesi*" başlıklı araştırmasının etik ilke ve kurallara uygunluk açısından yapılabilirliğine ve konunun ilgili öğretim üyesine tebliğine toplantıya katılanların oy birliği ile karar verildi.

e-imzalıdır

Yrd.Doç.Dr.Ahmet KARATAŞ
Ordu Üniversitesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı