

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**İNFERTİLİTE TEDAVİSİNDE UYGULANAN OVULASYON
İNDÜKSİYONUNUN GİNGİVAL İNFLAMASYON İLE
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. Emel GEDİK MUTLU

**Samsun
Kasım 2012**

T.C
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**İNFERTİLİTE TEDAVİSİNDE UYGULANAN OVULASYON
İNDÜKSİYONUNUN GİNGİVAL İNFLAMASYON İLE
İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. Emel GEDİK MUTLU

Danışman: Yrd. Doç. Dr. İnci DEVRİM

**Samsun
Kasım 2012**

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bilgi ve tecrübesiyle bana her zaman yol gösterip destekleyen, tezimin her aşamasında emeğini ve yardımını esirgmeden yanımda olan değerli hocam, tez danışmanım, ablam Sayın Yrd. Doç. Dr. İnci DEVRİM'e,

Eğitimim süresince bilgi, tecrübe ve klinik deneyimlerinden yararlandığım, çalışmamın gerçekleşmesindeki değerli destek ve katkılarından dolayı Sayın hocam Prof. Dr. Gökhan AÇIKGÖZ'e,

Tez hastalarımı sağlayan ve kadın doğumla ilgili her konuyu danışabildiğim OMÜ Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Ali Sertaç BATIOĞLU'na ve Yrd. Doç. Dr. Davut GÜVEN'e,

Tezimin laboratuvar aşamalarının gerçekleştirilmesinde yardımlarından dolayı İÜ Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Murat HÖKELEK'e,

OMÜ Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı asistanlarından Dr. Nevzat ÜNAL'a,

Verilerimin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde göstermiş olduğu yardımlardan dolayı OMÜ Fen Edebiyat Fakültesi İstatistik Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Vedide Rezzan USLU'ya,

Çalışmamın gerçekleştirilebilmesi için PYO.DIS.1904.10.005 numarasıyla destek sağlayan Ondokuz Mayıs Üniversitesi Rektörlüğü'ne ve Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyon Üyelerine,

Çalışmalarımın yürütülmesinde bana destek olan ve yardımlarını esirgemeyen tüm Periodontoloji Anabilim Dalı öğretim üyeleri, asistanları ve çalışanlarına,

Çalışma arkadaşlarım, Dr. Figen ÖNGÖZ DEDE, Dr. Hanifi İPEK, Dt. Duygu TOSUN, Dt. Özge GÖKTÜRK, Dt. Sertaç SERT, Dt. Selin YÜKSEL SERT, Dr. Umut BALLI, Dt. Emrah ANBARCIOĞLU'na,

Benden desteğini ve sevgisini esirgemeyen, hayatımın her aşamasında olduğu gibi çalışmam sırasında da sonsuz fedakarlık, sabır ve anlayış göstererek yanımda olan, sevgili eşim Önder Kürşad MUTLU'ya,

Hayatım boyunca beni her alanda maddi ve manevi olarak destekleyen, her zaman yanımda olan ve beni bu günlere getiren sevgili annem, babam ve kardeşime,

SONSUZ TEŞEKKÜRLER...

ÖZET

İNFERİLİTE TEDAVİSİNDE UYGULANAN OVULASYON İNDÜKSİYONUNUN GİNGİVAL İNFLAMASYON İLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Bu çalışmanın amacı; infertilite tedavisinde uygulanan ovulasyon indüksiyonunun, dişeti üzerine etkisinin ovulasyon indüksiyonu uygulanan ve uygulanmayan bireylerde dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve tükürükte interlökin-1 beta (IL-1 β) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α) düzeylerinin saptanarak değerlendirilmesidir.

Çalışmaya ovulasyon indüksiyonu uygulanmış, gingivitis teşhisi konmuş (Oİ) 30; ovulasyon indüksiyonu uygulanmamış gingivitis teşhisi konmuş (G) 15; ovulasyon indüksiyonu uygulanmamış periodontal sağlıklı (Ps) 16 birey seçilmiştir. Çalışmaya katılan bireylerden menstrual siklusun 14. günü, plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), cep derinliği (CD), sondalamada kanama indeksi (SKİ) ölçümleri yapılmış; DOS ve tükürük örnekleri toplanmıştır. DOS örneklerinin hacim değerlendirmeleri Periotron 8000 ile, DOS ve tükürükte IL-1 β ve TNF- α düzeyleri de ELİSA yöntemi ile değerlendirilmiştir. Verilerin istatistiksel analizi için ANOVA, Tukey testi, Kruskal Wallis testi, Mann-Whitney-U testi ve Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır.

SKİ değerleri ve IL-1 β total miktarı değerleri ovulasyon indüksiyonu uygulanan kadınlarda diğer gruplardan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. DOS hacim değeri en yüksek Oİ grubunda bulunmuştur.

Çalışmamızın sonuçları, ovulasyon indüksiyonunda kullanılan ilaçların inflamasyonun erken klinik bulgusu olan sondalamada kanamaya eğilimi artırarak gingival inflamasyonun seyri üzerine etkisi olduğunu göstermiştir. İnfertilite tedavisinin periodontal durum üzerine etkilerinin ayrıntılarıyla belirlenebilmesi için uzun süreli ileri dönem çalışmalara ihtiyaç vardır.

Emel GEDİK MUTLU, Doktora Tezi

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Samsun, Kasım 2012

ABSTRACT

INVESTIGATION OF THE EFFECT OF OVULATION INDUCTION DURING INFERTILITY TREATMENT ON GINGIVAL INFLAMMATION

The aim of this study is to assess the effects of ovulation induction on the gingival tissues of women who are undergoing infertility treatment with investigation of gingival crevicular fluid (GCF) and saliva interleukin-1 beta (IL-1 β) and tumor necrosis factor alfa (TNF- α) levels.

Thirty women with gingivitis, who were undergoing infertility treatment and subjected to ovulation induction (OI); 15 women with gingivitis, who had never used ovulation drugs (G) and 16 periodontally healthy women who had never used ovulation drugs (Ps) were included in this study. The clinical data of all subjects were collected on the fourteenth day of the menstrual cycle to eliminate the possible contributing effects of menstruation on gingival inflammation. Clinical parameters including plaque index (PI), gingival index (GI), bleeding on probing (BOP), probing depth (PD) were recorded. GCF and saliva samples were obtained from all subjects. IL-1 β and TNF- α levels of GCF and saliva samples were investigated by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). In this study ANOVA, Tukey test, Kruskal Wallis test, Mann-Whitney-U test and Pearson correlation test were used for statistical analysis.

Bleeding on probing, and GCF total IL-1 β levels were significantly higher in OI group when compared to the other groups. GCF volume values were highest in OI group.

Results of our study suggest that ovulation induction could effect gingiva by increasing the tendency to gingival bleeding. Further studies are required in order to determine the possible effects of ovulation induction on gingival inflammation.

Emel GEDİK MUTLU, Ph.D. Thesis

University of Ondokuz Mayıs Samsun, November 2012

SİMGE ve KISALTMALAR

CC	: Klomifen sitrat
CD	: Cep derinliği
EIA	: Enzim immün analizi
ELISA	: Enzim ilintili immün test
EIA	: Enzim immün analizi
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
G	: Gingivitisli hasta grubu
Gİ	: Gingival indeks
Gnrh-a	: Gonadotropin releasing hormon agonistleri
Gnrh-ant	: Gonadotropin releasing hormon antagonistleri
hCG	: Human koryonik gonadotropin
HMG	: Human menopozal gonadotropin
HSP	: Isı şok proteinleri
ICAM-1	: İntrasellüler hücre adezyon molekülü
IL	: İnterlökin
IL-1 α	: İnterlökin 1 alfa
IL-1 β	: İnterlökin 1 beta
IL-1ra	: İnterlökin 1reseptör antagonisti
IUI	: İntrauterin inseminasyon
IVF	: İn vitro fertilizasyon
LH	: Lüteinizan hormon
LPS	: Lipopolisakkarit
MMP	: Matriks metalloproteinaz
Oİ	: Ovulasyon indüksiyonu uygulanan grup
PGE ₂	: Prostaglandin E ₂
Pİ	: Plak indeksi
PMNL	: Polimorfonükleer lökosit
Ps	: Periodontal sağlıklı grup
P. intermedia	: Prevotella intermedia
r-FSH	: Rekombinant folikül stimüle edici hormon

SKİ	: Sondalamada kanama indeksi
TNF	: Tümör nekrozis faktör
TNF- α	: Tümör nekrozis faktör alfa
YÜT	: Yardımcı üreme teknikleri

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
SİMGE VE KISALTMALAR	vi
İÇİNDEKİLER	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Periodontal Hastalık	3
2.2. Periodontal Hastalığın Etiyoloji ve Patogenezi	5
2.3. Sitokinler	9
2.3.1. Periodontal Hastalıkta Sitokinlerin Rolü	10
2.3.2. İnterlökin-1	11
2.3.3. Periodontal Hastalıkta IL-1 β 'nın Rolü.	12
2.3.4. Tümör Nekrozis Faktör	13
2.3.5. Periodontal Hastalıkta TNF- α 'nın Rolü	13
2.4. Dişeti Oluğu Sıvısı	14
2.5. Tükürük	16
2.6. Kadın Cinsiyet Hormonları	16
2.6.1. Östrojen ve Progesteron	17
2.6.2. Kadın Cinsiyet Hormonlarının Periodontal Dokular Üzerine Etkisi	17
2.7. İnfertilite Tanımı ve Etiyolojisi	23
2.8. İnfertilite Tedavisi	24
2.8.1. Yardımcı Üreme Teknikleri	25
2.8.2. Ovulasyon İndüksiyonu	26
2.9. Periodontal Hastalık ve İnfertilite Tedavisi İlişkisi	28
3. MATERYAL METOT	30
3.1. Çalışma Gruplarının Seçimi	30
3.2. Periodontal Klinik Değerlendirme	31
3.2.1. Periodontal Klinik Parametreler	31
3.3. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Elde Edilmesi	33
3.4. Tükürük Örneklerinin Elde Edilmesi	34
3.5. Biyokimyasal Değerlendirmeler	35

3.5.1. DOS ve Tükürükte IL-1 β Düzeyinin Ölçümü.....	35
3.5.2. DOS ve Tükürükte TNF- α Düzeyinin Ölçümü	36
3.6. İstatistiksel Değerlendirmeler.....	37
4. BULGULAR	38
4.1. Klinik Bulgular.....	38
4.2. Laboratuvar Bulguları	40
4.2.1. DOS Hacmi Değerleri	40
4.2.2. DOS IL-1 β Değerleri	40
4.2.3. DOS TNF- α Değerleri.....	41
4.2.4. Tükürük IL-1 β Değerleri.....	42
4.2.5. Tükürük TNF- α Değerleri	43
4.3. Parametreler Arası Korelasyonlar.....	44
4.3.1. Oİ Grubuna Ait Korelasyonlar.....	44
4.3.2. G Grubuna Ait Korelasyonlar	45
4.3.3. Ps Grubuna Ait Korelasyonlar	45
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	56
KAYNAKLAR	58
EKLER	68
EK 1. Etik Kurul Onayı.....	68
ÖZGEÇMİŞ	69

1. GİRİŞ

Periodontal hastalık; dişeti, alveol kemiği, periodontal ligament ve sementin oluşturduğu periodonsiyumun infeksiyöz hastalığıdır (Kinane ve Attstrom, 2005).

Periodontal hastalıkların etiolojisinde mikrobiyal dental plağın primer etiyolojik faktör olduğu kanıtlanmıştır (Löe ve ark., 1965). Ancak konağın diğer sistemik faktörlerinin de periodontal hastalıkların prevalansını, ilerleyişini ve şiddetini etkileyebileceği bilinmektedir (Mariotti, 1994). İlk olarak, 19. yüzyılda gebelik sırasında gingival cevabın artmış olduğunun bildirilmesinden bu yana periodontal dokuların androjenler, östrojenler ve progesteronlar tarafından etkilendiği yönündeki kanıtlar artmıştır (Yağız ve Kara, 2005).

Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından 1999 yılında yapılan periodontal hastalık sınıflamasında cinsiyet hormonlarının periodontal dokular üzerine etkileri dikkate alınmaktadır. Bu sınıflamaya göre endokrin sistemle ilişkili dişeti hastalıkları kategorisi altında; puberte gingivitis, menstrual siklus gingivitis, hamilelik gingivitis bulunmaktadır (Armitage, 1999).

İnfertilite bir çiftin 1 yıl veya daha uzun süre düzenli, korunmasız cinsel ilişkiye girmesine rağmen gebelik sağlayamaması veya hamileliğini canlı doğumla sonlandıramaması durumudur (Rosene-Montella ve ark., 2000).

Günümüzde infertil çiftlere önerilen çeşitli medikal tedaviler mevcuttur. İnfertilite tedavisi gören bir kadına; yumurtalıkları çok sayıda sağlıklı folikül üretimi için uyarıcı ve gebe kalma şansını arttıran ilaçlar verilmektedir (Ovulasyon indüksiyonu) (Homburg ve Insler, 2002). Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan bu ilaçların serum östrojen, progesteron ve diğer kadın cinsiyet hormonlarında artışa neden olarak gingival dokular ve periodonsiyum üzerine etkileri olabileceği uzun zamandır düşünülmektedir.

Dişeti östrojen ve progesteron için reseptörlere sahiptir ve bu hormonların seviyelerinin pubertede (Parkar ve ark., 1996), hamilelik döneminde (Raber-Durlacher ve ark., 1994) ve oral kontraseptif kullanımı (Tilakaratne ve ark., 2000) ile artması

periodontal patojenite ile ilişkilendirilebilmektedir. Bu ilişkiyi açıklamak için ileri sürülen; kadın cinsiyet hormonlarının gingival vasküler sistemi değiştirebilme, hücrel immun cevabı deprese edebilme ve subgingival florayı değiştirebilme gibi etkileri olduğunu gösteren araştırmalar vardır (Mariotti, 1994; Mealey ve Moritz, 2003). Ancak ovulasyon indüksiyonu için kullanılan ilaçların gingival inflamasyon üzerine etkisini araştıran çok az çalışma mevcuttur. Yapılan çalışmalarda; benzer plak seviyelerine rağmen ovulasyon indüksiyon ilacı kullanan kadınlarda gingival inflamasyonun arttığı ve ilacın kullanım süresindeki artışa bağlı olarak inflamasyon şiddetinin de arttığı belirtilmiştir (Haytaç ve ark., 2004). Gingival inflamasyon mikrobiyal dental plağa cevap olarak meydana gelir ve pek çok proinflamatuvar sitokin tarafından düzenlenmektedir (Barksby ve ark., 2007). Ancak literatürde ovulasyon indüksiyon ilacı kullanan kadınlarda dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve tükürükte, IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin seviyelerindeki değişimlerini inceleyen bir araştırma mevcut değildir.

Bu çalışmanın amacı; ovulasyon indüksiyonunda kullanılan ilaçların, infertilite tedavisi gören kadınların dişetlerindeki inflamasyon üzerine etkilerinin, DOS ve tükürükteki IL-1 β ve TNF- α seviyelerinin tespiti yoluyla incelenmesi ve bu seviyelerin periodontal hastalığın klinik parametreleriyle ilişkisinin değerlendirilmesidir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Periodontal Hastalık

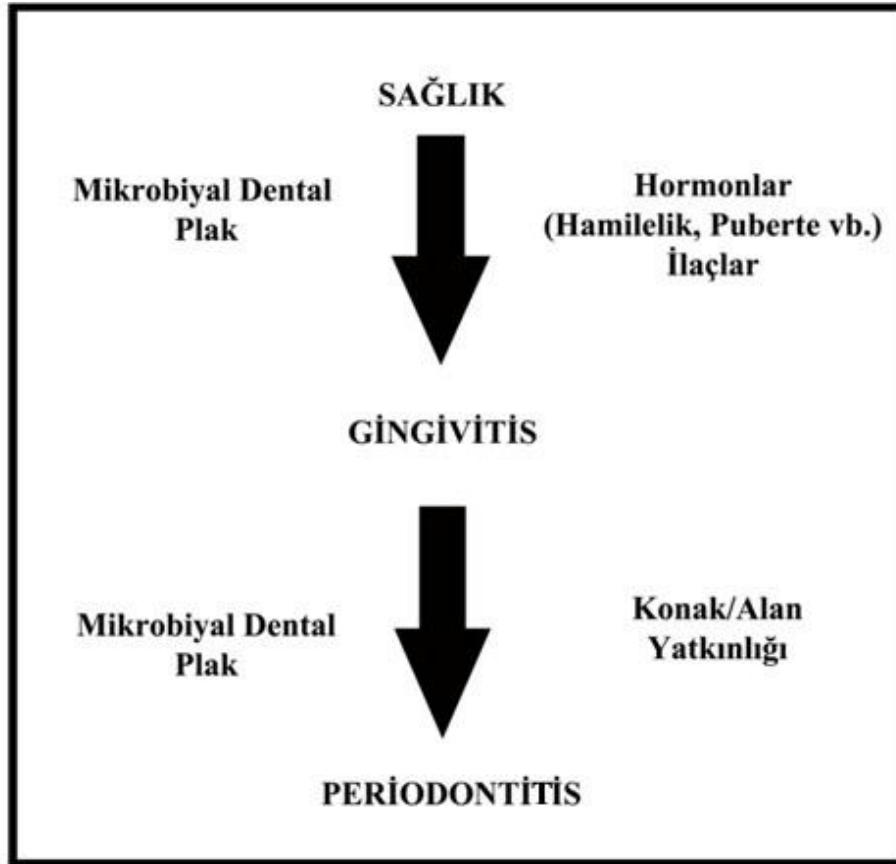
Dişeti, alveol kemiği, periodontal ligament ve sementten oluşan, dişleri çevreleyen ve onları destekleyen yapılara periodonsiyum adı verilmektedir. Periodontal dokuların temel görevi, fonksiyonel gereksinimleri karşılayarak dişleri ağızda tutmaktır (Carranza ve ark., 2002). Dinamik bir yapıya sahip bu dokuları etkileyen infeksiyöz durumlara ise periodontal hastalıklar denir (Kinane ve Attstrom, 2005).

Periodontal hastalık dişin destek dokularının inflamasyonu ile sonuçlanan, gram negatif mikroorganizmaların neden olduğu, ilerleyen ataşman-kemik kaybı, cep formasyonu ve/veya dişeti çekilmesi ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır (American Academy of Periodontology, 2001).

Periodontal hastalık terimi klinik, bakteriyel, biyokimyasal ve immünolojik özellikleri açısından birbirinden oldukça farklı birden çok hastalığı içermektedir. Günümüzde hala insanlarda en sık görülen kronik hastalıklardan biri olmaya devam etmektedir (Ataoglu ve Gürsel, 1999).

Periodontal hastalık; gingivitis veya periodontitis ifade eder. Gingivitis, dişler üzerinde oluşan mikrobiyal dental plağa karşı dişetin verdiği immun cevap sonucunda oluşan inflamatuvar durumdur. Bununla birlikte, gingivitisin sigara, bazı ilaçlar, hamilelik ve puberte döneminde ortaya çıkan hormonal değişiklikler ile seyri değişebilir (Şekil 2.1). Periodontitis ise gingivitis takip eder ve bireyin immun ve inflamatuvar cevap verme özelliğine göre değişkenlik gösterir. Periodontitis mikrobiyal dental plakla başlar ve dişleri destekleyen dokular olan periodontal ligament, kemik ve yumuşak dokuların yıkımını içerir. Dolayısıyla dişlerin kaybına neden olduğu için en önemli periodontal hastalıktır. Ancak toplumda gingivitise oranla daha az sıklıkta görülmektedir. Gingivitis periodontitisten önce meydana gelir ve bu da bize periodontitis için öncelikle alınması gereken tedbirin gingivitis oluşumunun önlenmesi olduğunu gösterir (Kinane, 2001).

Gingivitis, dişeti kenarında lokalize olan mikroorganizmalar tarafından başlatılan dişeti inflamasyonudur (Løe ve ark., 1965). Gingivitiste dişetin rengi, kıvamı, boyutu ve şeklinde değişiklikler meydana gelmektedir. En önemli klinik belirti sondalamada kanamadır. Ancak bu aşamada olay mikrobiyal dental plağın uzaklaştırılmasıyla geri dönebilmektedir (Kinane, 2001). Histopatolojik değişiklikler ise birleşim epitelinin bazal hücrelerinde proliferasyon, birleşim epiteline komşu kan damarlarında vaskülit, kollajen yapısında değişikliklerle beraber kollajen lif ağında yıkım, fibroblastlarda sitopatolojik değişiklikler, progresif inflamatuvar/immun hücre infiltrasyonu ile karakterizedir (Page ve Schroeder, 1976). Epidemiyolojik verilere göre; gingivitis bütün yaş gruplarında en fazla görülen yaygın bir hastalıktır (Page 1986). Bireyler arasında gingivitise yatkınlığı; plağın birikme oranını etkileyen lokal faktörler, dental plağın mikrobiyal kompozisyonundaki farklılıklar ve sistemik pek çok faktör etkileyebilir (Mariotti, 1994).



Şekil 2.1 Sağlıktan gingivitis ve periodontitise ilerleme süreci ve bu sürece etki eden faktörler (Kinane, 2001)

2.2 Periodontal Hastalık Etiyoloji ve Patogenezi

Periodontal hastalıklarda majör etkenin mikrobiyal dental plak olduğu, bunun yanı sıra lokal ve sistemik faktörlerin de etkili oldukları düşünülmektedir. Diabetes mellitus, immun bozukluklar, osteoporoz gibi sistemik hastalıkların yanı sıra, sigara kullanımı, stres, hamilelik gibi kişisel ve endokrin faktörlerin periodontal hastalık riskini arttırabileceği bilinmektedir (Mealey ve Moritz, 2003).

Periodontal hastalığın patogenezinde konak savunması çok önemlidir. Periodonsiyum ve mikroorganizmalar arasında hassas bir denge vardır. Bu dengenin bozulması durumunda dişetindeki inflamasyonunun daha derin bölgelere ilerlemesini önlemek amacıyla konak tarafından nonspesifik inflamatuvar reaksiyonlar ve spesifik immun yanıt oluşturulur. Polimorfonükleer lökositler (PMNL), makrofajlar ve lenfositler gibi fagositik hücreler konak savunmasında önemli rol oynarlar. Bakteriyal plağa karşı konak cevabındaki ilk olay vasküler değişikliktir. Periodontal dokulardaki kan damarları genişler, geçirgenliği artar. Birleşim epiteli ve dişeti oluşuna PMN lökosit, monosit/makrofaj gibi fagositik hücre migrasyonu sonucu başlangıç gingival inflamasyon meydana gelir. Bu değişikliklere lökositler tarafından infiltre olan bağ dokusu miktarında artış, perivasküler kollajen kaybı, birleşim epitelinde proliferasyon eşlik eder. İnflamasyonun erken safhalarında T lenfositler baskınken; yerleşik lezyonda B lenfositler daha fazladır (Page ve Schroeder, 1976). Hücresel ve sıvı eksuda artışı bağ dokusu ve epitelde yıkıma neden olur. Birleşim epiteli proliferere olur, apikal yönde göç eder ve lateral yönde genişler. Tüm bu değişiklikler sonucu periodontal cep oluşur. Hastalık daha fazla ilerlerse; alveolar kemik kaybı ve doku atışmanı için gerekli olan kollajen kaybı meydana gelir (Teng, 2003).

Tükürük, dişeti oluşu sıvısı, polimorfonükleer lökositler gibi dişetin lokal savunma mekanizmaları, mikrobiyal saldırıyı engelleyerek periodontal sağlığı devam ettirmeye çalışırlar (Carranza ve ark., 2007). Tükürük ve DOS'daki bazı anti-bakteriyel maddeler, mikroorganizmaların diş ve doku yüzeylerine tutunmalarını ve kolonizasyonunu engellerler. Ayrıca tükürük ve DOS'un bazı bileşenleri bakterileri çökeltip direkt olarak onları öldürecek özelliğe sahiptirler. Eğer mikroorganizmalar tükürükteki inhibitör faktörleri elimine etmeyi başarabilirlerse subgingival alandaki

herhangi bir yüzeye tutunurlar. Mikroorganizmalar epitelyal alanlara tutunduğunda epitelyal hücrelerin “turn-over”ı onları tuttukları yerden uzaklaştırabilir. Bu bölgedeki antikorlar ve nötrofillerin fagositik mekanizmaları yine bakteriyel tutunmaya engel olabilir. Bakteriler bu savunma mekanizmalarını da aşmayı başarırlarsa B ve T lenfosit, nötrofil ve makrofajlar gibi çok sayıda konak immun hücreleriyle karşı karşıya gelirler. Bunu başarabilmek için bakterinin tüm bu savunma mekanizmalarını geçebilecek yeteneğe sahip olması gerekmektedir (Kinane, 2001).

Plak bakterilerine karşı oluşan periodontal ve gingival doku cevabı periodonsiyumun yapısal komponentlerinin yıkımına neden olur. Konak yanıtı koruyucu bir mekanizma olmasına rağmen bazı durumlarda doku yıkımıyla sonuçlanabilir (Preshaw ve ark., 2004). Konak ve bakteriler doku zararına neden olan proteolitik enzimler salgırlar. Salgıladıkları bu kemotaktik faktörlerle PMNL’leri doku içine çekerler. Histolojik olarak progresif olmayan inflamasyonda T lenfositler ve makrofajlar baskındır; bu da hücrel immun yanıtın hastalığı kontrol edebildiğini gösterir. Yıkıcı lezyonlarda ise B lenfositler ve plasma hücreleri baskındır; bu ise humoral yanıtın her zaman etkili olmadığını gösterir (Pihlstrom ve ark., 2005).

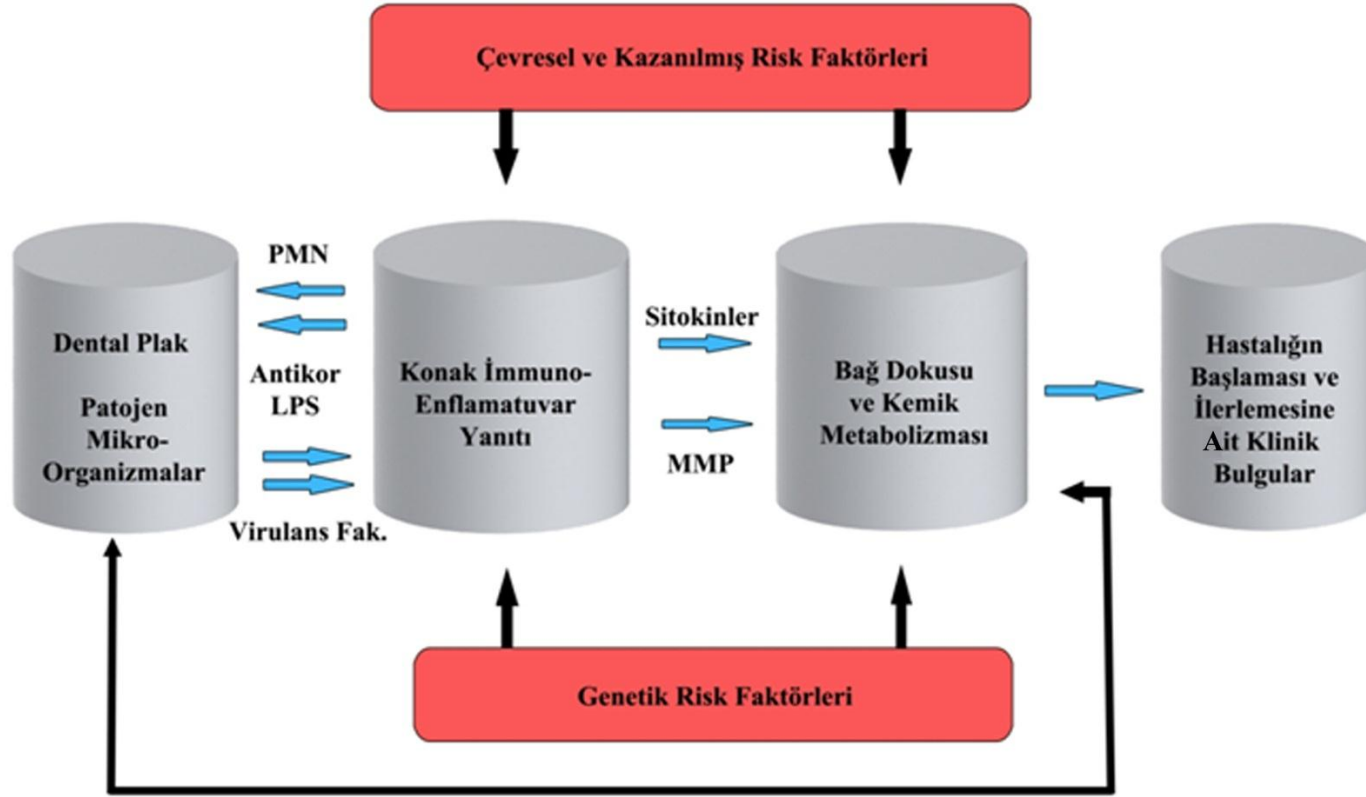
İnflamasyon, organizmanın biyolojik, fiziksel ya da kimyasal uyarılara karşı oluşturduğu vasküler ve hücrel olayları içeren bir reaksiyondur. İnflamatuvar cevabın amacı, yara iyileşmesinin sağlanması, hasarlı ya da değişikliğe uğramış dokuların tamiri ve konağı enfekte eden mikroorganizmaların uzaklaştırılmasıdır (Larsen, 1983).

Akut veya kronik inflamatuvar reaksiyonun en önemli amacı, bakteriyel lipopolisakkarit (LPS) gibi hasara neden olan etkeni baskılamak veya yok ederek doku hasarının tamiriyle sonuçlanacak olaylar zincirini başlatmaktır. Bu bakımdan PMNL’ler bakteriye karşı ilk savunma hattını oluştururlar ve uygun PMN fonksiyonu periodonsiyumun bütünlüğünü korumak için çok önemlidir. PMN ve diğer konak komponentleri mikroorganizmalara karşı konak savunmasında çok önemli olmasına rağmen periodontal hastalık ve diğer infeksiyöz/inflamatuvar hastalıklarda doku yıkımına da neden olurlar. Örneğin aktive olmuş PMNL’lerin gingival epitel hücrelerine ve periodontal ligament fibroblastlarına zarar verdiği gösterilmiştir (Tatakis ve Kumar, 2005).

Periodontal lezyonlarda izlenen doku kaybının büyük bir kısmı monosit, lenfosit, fibroblast ve diğer konak hücrelerinin aktivasyonu aracılığıyla konak dokuların cevabının bir sonucudur. Bu hücresel elemanların, bakteriyel LPS gibi mikroorganizmaya ait faktörler tarafından uyarılması ile sitokinler ve iltihaba ait aracı moleküller sentezlenir. Açığa çıkan sitokin ve aracı moleküller kemik ve ekstrasellüler matriks yıkımına neden olan matriksmetalloproteinaz (MMP) gibi doku kaynaklı enzimlerin salınımını artırır (Offenbacher, 1996; Birdekal ve Hansen, 1993). Periodontal hastalık patogenezi için mekanizma Şekil 2.2’de özetlenmiştir.

Periodonsiyum mikrobiyal dental plağa inflamasyon ile cevap verir. Mikrobiyal dental plak bakteriyel LPS, kemotaktik peptidler, protein toksinler ve organik asitler gibi çeşitli biyolojik aktif ürünler salgılar. Bu moleküller konağı cevap olarak IL-1 β , IL-8, TNF- α , prostaglandinler gibi potansiyel ajanların üretimi ve salınımı için uyarır. Konak cevabı hafif gingivitisten, şiddetli ve yıkıcı periodontitise kadar değişiklik gösterir. Sitokinler, konak ürünleri ve konak cevabı; ateroskleroz, mukozal inflamasyon ve erken doğum gibi pekçok sistemik durumu çeşitli yollarla etkileyebilirler (Scannapieco, 2004).

Mikroorganizmalarca uyarılan makrofajlar ve diğer hücreler sitokinler olarak tanımlanan ve immunité kapsamında gerçekleşen hücresel reaksiyonları yönlendiren proteinleri salgırlar (Gemmell ve ark., 1997).



Şekil 2.2 Periodontal Hastalık Patogenezi (Hart ve Kornman, 1997)

2.3 Sitokinler

Sitokinler inflamatuvar ve immün cevabın başlangıç ve efektör basamaklarında yer alan cevabın şiddetini ve süresini düzenleyen düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir. Spesifik bir uyarana cevaben belli hücre tiplerinden salınarak hedef hücrenin işlevi, farklılaşmasını, hareketi ve büyümesini etkileyebilmektedirler. Sitokinler benzer ve zıt fonksiyonlara sahip olabildikleri gibi tek başlarına ya da birbirleriyle ilişkili olarak salınabilirler. Sitokinler öncelikle birbirlerini etkileyerek, sonra hücre yüzey reseptörlerine bağlanarak ve daha sonra da hücre fonksiyonu üzerine '*sinerjistik*' veya '*antagonistik*' etki göstererek bir ağ içerisinde etkileşirler. Sitokinler pek çok fizyolojik cevapta önemli rol oynayan geniş bir hücre grubu tarafından üretilmelerine rağmen, ana kaynakları makrofajlar ve T hücreleridir (Gemmell ve ark., 1997).

Sitokinlerin genel özellikleri şu şekilde sıralanabilir;

- Hem spesifik hem de spesifik olmayan immün mekanizmalarda salgılanırlar ve immün ve inflamatuvar yanıtın düzenlenmesini sağlarlar.
- Çok düşük konsantrasyonlarda bile özgül reseptörleri ile hedef hücreye bağlanarak etkilerini gösterebilirler.
- Sitokin salınımı kısa, sınırlı ve geçici bir olaydır, genellikle depolanmazlar ve bir kez sentezlendiğinde hızla salınırlar.
- Farklı hücreler tarafından üretilirler.
- Farklı hücre tipleri üzerine etki ederler. Bu özelliğe *pleiotropizm* denir.
- Sitokinler genellikle diğer sitokinlerin sentez ve etkilerini değiştirebilir.
- Sitokinlerin aynı hedef hücrede farklı birçok etkileri vardır.
- Diğer polipeptid hormonlar gibi hedef hücrenin yüzeyindeki özel reseptörlere bağlanarak etkilerini gösterirler.
- Sitokinlerin etkileri lokal veya sistemik olabilir. Sitokin etkisi; o sitokini sentezleyen hücre üzerine ise '*otokrin*'; yakınında başka bir hücre üzerine ise '*parakrin*'; dolaşım sistemi aracılığı ile ulaşılmış bir hücre üzerine ise '*endokrin*' etki olarak sınıflandırılabilir.

- Sitokinlere verilen hücre cevabı lokal konsantrasyona, hücre tipine ve diğer hücre düzenleyicilere bağlıdır (Offenbacher, 1996; Gemmell ve ark., 1997; Abbas ve ark., 2000).

2.3.1 Periodontal Hastalıkta Sitokinlerin Rolü

Periodontal hastalık patogenezini oluşturan olaylar, sitokinler gibi iltihaba ait aracı moleküller tarafından başlatılır, düzenlenir ve sürdürülür. Sitokinler, epitelyal hücreler ve fibroblastları içeren gingival hücrelerden, gingival dokuya infiltre olan immun hücrelerden sentezlenirler ve periodontal hastalıkta alveol kemik yıkımından sorumlu olan osteoklastları aktive ederler (Graves ve Cochran, 2003; Okada ve Murakami, 1998; Kusumoto ve ark., 2004; Belibasakis ve ark., 2005).

Periodontal hastalık patogenezinde sitokin cevabının, hastalığın seyrini belirlemede çok kritik bir rol oynadığı düşünülmektedir. Mikrobiyal plağa karşı verilen uygun sitokin cevabı, koruyucu immünitinin gelişmesi için gereklidir. Uygun olmayan sitokin cevabı ise periodontal hastalığın ilerlemesine neden olacaktır (Seymour ve Gemmell, 2001).

İmmun sistemin patojene özel doğru cevabı nasıl seçtiği tam olarak bilinmemektedir (Gemmell ve ark., 1997). Bu nedenle hem konak hem de patojenin, sitokin sentezleyen hücreleri nasıl yönlendirdiğini saptamak tüm infeksiyöz hastalıkların patogenezini anlamak için gereklidir (Kelso, 1990).

Sitokinler, diğer infeksiyöz/inflamatuvar hastalıklarda olduğu gibi periodontal hastalıklarda da doku yıkımı ve inflamasyonun düzenlenmesinde önemli etkiye sahiptir. Lokal olarak üretilen sitokinlerin, periodontitiste gözlenen bağ dokusu yıkımı ve kemik kaybından sorumlu olduğu ve sitokinlerin net etkilerinin büyük bir oranda konsantrasyonlarına, lezyonda görüldükleri zamana ve inhibitörlerinin aktivitesine bağlı olduğu düşünülmektedir (Gemmell ve ark., 1997).

Sitokinler bakteri ve bakteri ürünlerine karşı bir cevap olarak sentezlenir; periodonsiyumdaki inflamatuvar cevabı indükler ve bu cevabın devamlılığını sağlarlar (Gamonal ve ark., 2000). Periodontal hastalıkta doku içerisinde kompleks hücresel

etkileşimlere katılan sinyal molekülleri olan sitokinler proinflamatuvar ve antiinflamatuvar olmak üzere ikiye ayrılır. Proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki denge doku cevabı ve hastalığın başlangıç ve ilerleyişini belirler (Tatakis ve Kumar, 2005).

Kemik rezorbsiyonunu başlatan inflamatuvar medyatörlerin kritik seviyeye ulaşması interlökin (IL) -1,-6,-11,-17, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin salınmasına bağlıdır. Buna karşılık; IL-4,-10, -12, -13, -18, interferon-beta (IFN- β) ve interferon-gamma (IFN- γ) gibi antiinflamatuvar sitokinler kemik rezorbsiyonunu inhibe ederler (Lerner, 2006).

IL-1 β ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinler, periodonsiyumda doğal immünolojik cevabın başlamasında, düzenlenmesinde ve devam etmesinde önemli rol oynarlar (Birdekal-Hansen, 1993). IL-1 β ve TNF- α aktive olmuş makrofajlarda ve diğer hücrelerde üretilirler ve periodontal patolojide proinflamatuvar etkileri ile yer alırlar. Bu durum prostaglandin E₂ (PGE₂)'nin uyarılmasını ve kollajenaz üretimini kapsar. Bu sitokinler için monoklonal antikorlar üretilmiş olması sebebi ile ELISA yöntemi ile ölçülebilirler ve böylece klinik test sistemleri için önemli bir potansiyel teşkil ederler (Eley ve Cox, 1998).

2.3.2 İnterlökin-1

IL-1 konak cevabını düzenleyen proinflamatuvar bir sitokin olarak tanımlanmaktadır. İnsanlarda iki farklı IL-1 gen ürünü saptanmıştır. Bunlar interlökin-1 alfa (IL-1 α) ve IL-1 β 'dir. Ayrıca üçüncü olarak inhibitör fonksiyon gören interlökin reseptör antagonisti (IL-1ra) bulunmaktadır (Graves & Cochran, 2003). IL-1 α ve IL-1 β agonist etki gösterirler (Dinarelo, 1997). Aminoasit düzeyinde sadece %27 oranında benzerlik göstermelerine rağmen proinflamatuvar, katabolik ve diğer biyolojik aktiviteleri ortaktır. Periodontal dokularda IL-1 β IL-1 α 'dan 10-50 kat daha fazla üretilir ve pro-inflamatuvar özellikleri daha kuvvetlidir (Tatakis, 1993).

IL-1; çeşitli mikroorganizma kaynaklı ürünlerle, diğer sitokinlerin etkileriyle ve immun komplekslerle etkileşimde olan ve çoğunlukla makrofajlarda üretilen inflamatuvar bir sitokindir (Tatakis, 1993). Makrofajların yanı sıra lenfositler,

fibroblastlar, keratinositler ve endotel hücreleri gibi birçok farklı hücre tipinden sentezlenebilir (Seymour ve Gemmel, 2001) (Tablo 2.1).

IL-1 pleiotropik bir sitokindir ve farklı biyolojik aktivitelere sahiptir. Fibroblastlardan MMP gibi extrasellüler ara madde yıkımından sorumlu enzimlerin üretimini stimüle eder. Monosit ve fibroblastlardan PGE₂ salınımını artırır. Lökositlerin dolaşımından inflamasyon alanına geçişini sağlayan intrasellüler adezyon molekülü (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM)-1 ve E-Selektin gibi adezyon moleküllerinin üretimini düzenler. Osteoklastları aktive eder ve kemik rezorpsiyonunu düzenler (Offenbacher, 1996).

2.3.3 Periodontal Hastalıkta IL-1 β 'nın Rolü

IL-1 β , periodontal hastalık gibi patolojik durumlarda çok önemli bir rol oynar (Ranney, 1991). İnsanda esas olarak monositler, makrofajlar, keratinositler ve langerhans hücreleri tarafından sentezlenir. Hücre proliferasyonu ve farklılaşmasını sağlayan önemli bir medyatördür (Stevenson ve ark., 1992).

IL-1 β 'nın periodontal durum ile ilişkili olduğunu gösteren pek çok çalışma yapılmıştır. Bu çalışmalarda IL-1 β seviyelerinin periodontal hastalıklı bölgelerde sağlıklı bölgelere oranla daha yüksek olduğu ve bunun şiddetli inflamasyonun ve/veya IL-1 β üretimindeki yapısal farklılıkların bir sonucu olabileceği (Figueredo ve ark., 1999) ve miktarının periodontal hastalığın şiddetine ve aktivitesine bağlı olarak dinamik değişiklikler gösterdiği bulunmuştur (Tsai ve ark., 1995).

Dişeti inflamasyonu mikrobiyal dental plağa cevap olarak meydana gelir ve aralarında IL-1 β 'nın da bulunduğu pek çok proinflamatuvar sitokin tarafından düzenlenmektedir (Barksby ve ark., 2007). İnflame gingival dokularda makrofaj ve nötrofil gibi IL-1 β salgılayan hücrelerde artış görülür ve dokudaki IL-1 β içeriği inflamatuvar hücre infiltratının artışı ve gingival inflamasyonun klinik şiddetiyle pozitif ilişki gösterir (Liu ve ark., 1996; Hou ve ark., 2003). Bu nedenle orta ve şiddetli gingival inflamasyon görülen bölgelerden alınan gingival doku örneklerinde IL-1 β konsantrasyonu gingival inflamasyon görülmeyen bölgelere oranla daha yüksek bulunmuştur (Ejeil ve ark., 2003).

Plağa bağlı gingival inflamasyon varlığında IL-1 β seviyeleri incelendiğinde gingivitisli bireylerde periodontal sağlıklı bireylere göre DOS IL-1 β miktarının belirgin şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (Yücel ve ark., 2008).

Fitzsimmons ve ark. (2009) yaptıkları çalışmada DOS IL-1 β seviyesi ve klinik parametreler arasında belirgin korelasyon bulmuşlardır. Zhang ve ark. (2002) yaptıkları deneysel gingivitis çalışmasında DOS IL-1 β konsantrasyonunun gingival inflamasyonun klinik şiddetiyle ilişkili olduğunu belirtmişlerdir.

Mekanik plak kontrolünün uzun aralıklarla bırakılması (18-28 gün) sonucu DOS IL-1 β seviyesinde artış meydana gelmesi klinik olarak gingival inflamatuvar yanıtın kanıtı ile ilişkilidir (Deinzer ve ark., 1999;2007; Gonzales ve ark., 2001; Waschul ve ark., 2003; Schierono ve ark., 2008). Bu bulgular DOS IL-1 β konsantrasyonunun gingival inflamasyonun şiddeti ile ilişkili güvenilir bir belirteç olduğunu göstermektedir.

2.3.4 Tümör Nekrozis Faktör

TNF iltihabi yanıtta anahtar medyatör olan bir diğer sitokindir. Bu sitokin α ve β olmakzere biyokimyasal olarak farklılık gösteren iki formda sentezlenmektedir. TNF- α , uyarılmış makrofajlardan ve aktive T hücrelerinden, tümör nekrozis faktör beta (TNF- β) ise sitotoksik T hücrelerinden salınmaktadır. TNF etkisini hedef hücrelerin membranlarında bulunan yüksek afiniteli reseptrlerzzerinden gösterir (Tracey, 1997).

TNF, IL-1 gibi periodontal dokulardaki bir çok hücreden salınmaktadır. Bu hücreler arasında; monositler, polimorfonükleer lökositler, gingival ve periodontal ligament fibroblastları, epitel hücreleri, endotel hücreleri ve osteoblastlar sayılabilir. Pek çok biyolojik aktivitesini IL-1 ile paylaşır (Graves ve Cochran, 2003).

2.3.5 Periodontal Hastalıkta TNF- α 'nın Rolü

TNF- α bakteriyel stimülasyon sonucu monosit/makrofaj, PMNL, fibroblastlar, epitelyal hücreler, endotelyal hücreler ve osteoblastlardan salınan multi-potansiyel proinflamatuvar bir sitokindir (Tablo 2.1). TNF- α kemik rezorpsiyonu ve katabolik

olayları stimüle edebilme özelliği nedeniyle periodontal hastalık prosesinde yer almaktadır (Graves ve ark., 1998).

Periodontal hastalık ve TNF- α arasındaki ilişki şu şekilde özetlenebilir;

- TNF- α erken inflamatuvar aktivitenin indikatörü olarak kabul edilmektedir.
- Osteoklastların formasyon ve aktivitesini arttırarak, gingival fibroblastlardan MMP üretimini ve PGE₂ üretimini uyararak periodontal hastalıkta bağ doku ve kemik rezorbsiyonunda artışa neden olur.
- PMNL'lerin ve monositlerin endotelyal hücrelere tutunmasına yardım eder ve inflamasyon alanına çekerek aktive eder.
- Fibroblastların apoptosisini uyararak periodontal dokuların tamir yeteneğini azaltır.
- TNF- α diğer sitokin ve kemokinleri (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8), ICAM gibi hücre adezyon moleküllerini, c-fos gibi transkripsiyon faktörlerini aktive eder.
- TNF- α antagonistlerinin kullanımının periodontal inflamasyonda azalmayla sonuçlanması TNF- α ve periodontal infeksiyon arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır (Assuma ve ark., 1998; Graves ve ark., 1998, Delima ve ark., 2001; Vilcek ve Lee, 1991; Birdekal-Hansen, 1993).

Tablo 2.1 Periodontal hastalıklarda hücresele IL-1 ve TNF kaynakları (Graves ve Cochran, 2003)

<ul style="list-style-type: none">• Monosit/Makrofajlar• Polimorfonükleer lökositler• Fibroblastlar (gingival ve periodontal ligament)• Epitelyal hücreler• Endotelyal hücreler• Osteoblastlar

2.4 Dişeti Oluşu Sıvısı (DOS)

DOS, esas olarak kan plazmasından kaynaklanan (Ebbersole, 2003), dişeti oluşunda değişen kompozisyonlarda bulunan (Pollanen ve ark., 2003) ve periodontal

cep veya sulkusun ekolojisini belirleme özelliğine sahip (Goodson, 2003) eksuda özelliklerini taşıyan bir biyolojik sıvıdır. DOS içeriği genel olarak; hücrel bileşenler, elektrolitler, organik bileşenler, bakteriyel-metabolik ürünler, endotoksinler, antibakteriyel faktörler, enzim ve enzim ürünleri-inhibitörleri, immünoglobulinler, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar, sitokinler ve diğer bileşenlerden oluşmaktadır. DOS'un organik içeriği genel olarak seruma benzer ancak lokal olarak üretilen ürünleri (örn: immünoglobulin ve kompleman bileşenleri) de taşır. Ayrıca DOS'ta normal olarak serumda bulunmayan metabolik ürünler de bulunur ve bazı bakteriyel ürünler sıvının karakteristik özelliklerini oluştururlar (Cimasoni, 1983).

DOS esas olarak serum kaynaklı olsa da dişeti oluşuna doğru seyrederken, inflamatuvar değişimlerin neredeyse tüm özelliklerini yansıtabilecek bir değişime uğramaktadır. Bu özelliklerinden dolayı DOS içeriğinin saptanmasının periodontal hastalık aktivitesinin izlenmesinde yararlı ve güvenilir olduğu önerilmektedir (Ataoğlu ve Gürsel, 1999).

Tüm inflamatuvar hastalıklarda ilk belirti vaskülit olduğu için DOS'un hacim/birim zaman (akış hızı) ölçümü gingival inflamasyonun bir ölçüsü olarak çok kez incelenmiştir. Cimasoni (1983) DOS miktarı ile gingival inflamasyonun klinik değerlendirmesi arasında her zaman pozitif bir korelasyon olduğuna dikkat çekmiştir. Hastalığın erken safhalarında krevikular bölgedeki permeabilitede meydana gelen değişiklik klinik değişikliklerin bir ön göstergesi olabilir ve böylece bir erken uyarı sistemi olarak kullanılabilir.

Sağlıklı bir periodonsiyumda DOS ya hiç yok ya da çok azdır. Cimasoni'nin (1983) ve Borden ve ark.'nın (1977) yaptıkları çalışmalarda, DOS akış oranının iltihabın şiddeti ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu artışın sert gıdalar çiğnendiği zaman, diş fırçalama ve dişetinde masajlarda, ovulasyonda ve hormonal kontraseptiflerin kullanılmasında da olduğu görülmüştür. Hayvanlarda "progesteron" ve "östrojen" in verilmesiyle bu sıvının arttığı ve sıvının akışında çoğalma olduğu tespit edilmiştir (Deinzer ve ark., 2000).

2.5 Tükürük

Tükürüğün %99,5'u su, %0,5'i organik ve inorganik maddelerden oluşmaktadır. Organik kısmın en önemli bölümünü glikoproteinlerden oluşan proteinler, bazı gama globülinler, serum albümin ve enzimler daha az oranda glikoz, üre, kreatin oluşturmaktadır. İnorganik kısmını, kalsiyum, fosfor, sodyum, potasyum, magnezyum, çözülmüş karbondioksit, oksijen ve nitrojen oluşturmaktadır (Caranza ve ark., 2007).

Tükürük, major ve minör tükürük bezlerinin sekresyonları, plak, dökülmüş hücreler, bakteri, yiyecek artıkları ve DOS'dan oluşan hafif bulanık, mukozal bir sıvıdır. İnsanda günde ortalama olarak 1–1,5 lt tükürük salgılanır. Tükürük; plak, diştaşı oluşumuna ve bazı mikroorganizmaların proliferere olmasına engel olarak oral dokuların bütünlüğünün ve periodontal sağlığın korunmasında önemli bir rol oynamaktadır (Ataoğlu ve Gürsel, 1999).

Tükürük toplanması kolay, invaziv olmayan, basit bir işlem olması nedeniyle periodontal teşhis amacıyla tarama testlerinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Tükürük ve DOS analizi özellikle mevcut periodontal durum tespitinde faydalı olabilir. Yapılan çalışmalarda biyolojik sıvılarda inflamatuvar medyatör seviyelerinin belirlenmesinin inflamatuvar aktivitenin iyi bir göstergesi olduğu ortaya konmuştur. Bu nedenle periodontal hastalık patogeneziyle ilgili çalışmalar; periodontal yıkım miktarını ölçmek ve gelecekte hastalık ilerleyişi hakkında bilgi sahibi olmak için genellikle tükürük ve DOS'da biyokimyasal ve immünojenik göstergelerin incelenmesi üzerine yoğunlaşmıştır (Özmeriç, 2004).

2.6 Kadın Cinsiyet Hormonları

Hormonal değişiklikler kadınlarda fizyolojik ve fizyolojik olmayan durumlarda ortaya çıkar. Hormon seviyelerindeki artış puberta, menstruasyon, hamilelik ve menapoz dönemlerinde ve hormon replasman tedavisi ve hormonal kontraseptif kullanımı ile meydana gelir. Bu artış anterior hipofiz bezden gonadotropinler, folikül stimüle edici hormon (FSH), lüteinizan hormon (LH) salınımı sonucu başlar. Bu hormonların salınımı yumurtalıkların olgunlaşmasını ve dişi seks hormonları östrojen ve progesteronun siklik üretimini uyarır (Lindhe ve ark., 2003). Her iki hormon da oral

kaviteyi de içeren çeşitli organ sistemlerini etkileyebilen biyolojik yapıya sahiptir (Mariotti, 1994).

2.6.1 Östrojen ve Progesteron

Östrojenin başlıca görevi sekonder kadın cinsiyet karakteristiğini saptayan özgün hücrelerin proliferasyonu ve büyümesini sağlamaktır. Hamile olmayan kadınlarda östrojen, overlerden ve az miktarda da böbreküstü korteksinden; hamile kadınlarda ise plasentadan salgılanır. Kadında plazmada önemli miktarda bulunan üç tip östrojen vardır. Bunlar; 17β -östradiol, östron ve östriol'dür. Overlerden salgılanan en önemli östrojen β -östradiol'dür. β -östradiolün, östrojenik kuvveti östronun 12, östriolün 80 katıdır (Williams, 1999). β -östradiol hamilelikte 2. trimestırda belirgin miktarlarda üretilir ve doğuma dek yükselmeye devam eder. Doğuma yakın dönemde ve doğum zamanında, idrarda 25-30 mg/gün düzeyinde bulunur.

Progesteron; yirmibir karbon atomu içeren ketosteroid bir hormondur. Hamilelikte progesteron; uterusu hamileliğe, meme bezlerini ise laktasyona hazırlamaktadır. Hamilelik dışı dönemde overler, testisler, böbreküstü korteksi dahil tüm steroid yapıda hormon yapan bezlerden ve korpus luteumdan salgılanırken; hamilelik sırasında korpus luteum ve plasentadan dönüşümlü olarak salgılanmaktadır (Williams, 1999).

2.6.2 Kadın Cinsiyet Hormonlarının Periodontal Dokular Üzerine Etkileri

Periodonsiyumun düzeni (hemostazı) endokrin sistemi de ilgilendiren kompleks multifaktöriyel ilişkiler içerir. Hormonlar üremeyi, büyümeyi ve gelişmeyi kontrol eden, enerji üretimini ve depolanmasını devam ettiren düzenleyici moleküllerdir. Aynı zamanda periodontal dokuları da içeren oral kavitenin bütünlüğü ve gelişiminin de belirleyicileridirler (Mariotti, 1994). Hormonal etkiler hemen hemen vücutta her tip dokuda fizyolojik ve patolojik değişikliklerin oluşmasına neden olur. Hormonlar kimyasal yapılarına göre steroidler, glikoproteinler, polipeptidler ve aminler olmak üzere dört gruba ayrılmaktadırlar (Mascarenhas ve ark., 2003). Cinsiyet steroid hormonlarının, üreme fonksiyonlarını düzenlemelerinin yanı sıra, sinir sistemi, iskelet sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerine de etkileri vardır (Lorenzo, 2003). Steroid

yapıdaki hormonların, karbonhidrat, protein ve yağ metabolizmasında oluşan metabolik olayların çoğunda güçlü etkileri görülür. Ayrıca bu hormonlar inflamatuvar reaksiyonları baskılama yeteneğine sahiptirler (Zachariassen, 1989) ve bundan dolayı yara iyileşmesini inhibe ederler (Robinson, 1992).

Hormonal etkiler vücudun bütün dokularında fiziksel/patolojik değişikliklere neden olur. Periodontal dokular androjenler, östrojen ve progesteron gibi hormonlar için reseptörler bulundurur (Gornstein ve ark., 1999). Dişeti dokusunda spesifik östrojen ve progesteron reseptörleri gösterilmiştir. Bu reseptörler, dişeti dokusunun seks hormonları için hedef bir organ olduğunun biyokimyasal kanıtıdır (Vitteck ve ark., 1982).

Periodontal hastalıkların etyolojisinde mikrobiyal dental plağın primer etyolojik faktör olduğu kanıtlanmıştır (Löe ve ark., 1965). Ancak periodontal hastalığın oluşumunu açıklamada sadece periodontal patojenlerin tek başına yeterli olmadığı, hastalığın gelişebilmesi ve ilerleyebilmesi için bakteri ile konak savunma sistemi arasındaki etkileşimlerin ve bireysel duyarlılığın da önemli olduğu gösterilmiştir. Cinsiyet steroid hormonları periodontal hastalık patogenezini etkileyen önemli risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Mariotti, 1994; Mascarenhas ve ark., 2003).

Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından 1999 yılında yapılan periodontal hastalık sınıflamasında cinsiyet hormonlarının periodontal dokular üzerine etkileri dikkate alınmaktadır. Bu sınıflamaya göre endokrin sistemle ilişkili dişeti hastalıkları kategorisi altında; puberte gingivitis, menstrual siklus gingivitis, hamilelik gingivitis bulunmaktadır (Armitage, 1999).

Cinsiyet steroid hormonları hedef dokuların hücresel farklılaşması, proliferasyonu ve büyümesi üzerine direkt ve indirekt olarak etki gösterir. Androjen, östrojen ve progesteronun oral kavitede çeşitli hücre tiplerini etkilediği bilinmektedir. Dişetinde ise cinsiyet steroid hormonlarının etkileri ile ilgili araştırmalar öncelikle iki hücre grubu üzerine odaklanmıştır. Bunlar keratinosit ve fibroblastlardır. Hormonların bu hücreler üzerindeki etkileri için iki teori mevcuttur; hormonların bakteriyel saldırıya karşı epitelyal bariyerin etkinliğini değiştirmesi veya kollajen idamesi ve tamiri üzerinde olumsuz etki göstermesidir (Mariotti, 1994).

Östrojen, progesteron ve testosteronun yaşamın çeşitli dönemlerinde periodontal dokuları değişen şiddette etkileyebildikleri yönünde kanıtlar artmıştır. İnsan periodontal dokuları çeşitli zamanlarda cinsiyet steroid hormonları tarafından etkilenmesine rağmen, seks hormonları ile ilişkili etkilerin çoğu kadınların dişeti dokularında belirtilmiştir. Hormonların tüm hayat boyunca insan fizyolojisi üzerine anlamlı etkilerinin olduğu bilinmektedir. Hormonal durumdaki değişiklikler, özellikle kadınları ciddi anlamda etkilemektedirler. Cinsiyet steroid hormonlarındaki artış kan damarlarında dilatasyona neden olarak, dişetinde kızarıklık, kanama ve şişlik oluşmasına neden olur (Mariotti, 1994; Amar ve Chung, 1994).

Dişeti cevabının oluşumu için steroid hormonları ile ilişkili plak bakterilerine gerek olmasına rağmen ihtiyaç duyulan bu floranın kompozisyonu spesifik değildir (Mariotti, 1994). Gingivitisin farklı sistemik ve çevresel faktörler tarafından etkilenebilen mikrobiyal bir hastalık olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle cinsiyet steroid hormonlarındaki artış sırasında meydana gelen gingival inflamasyondaki şiddetlenmenin mikrobiyal floradaki hormon etkili değişikliklerle ilişkili olabileceği söylenebilir. Östrojen ve progesteronun *Prevotella intermedia* (P.intermedia) için önemli bir büyüme faktörü olan menadion (K vit.)'un yerini alabildiği gösterilmiştir (Kornman ve Loesche, 1982). Bu durum P.intermedia oranındaki artışla östrojen konsantrasyonundaki artış arasındaki ilişkiyi açıklamaktadır.

Mariotti (1999), periodontal hastalıklarda primer etkenin bakteri plağı ve bakteri plağının patojenitesinde öncelikli nedenin ise yetersiz oral hijyen olduğunu bildirmiştir. Klinik belirtiler ve semptomların şiddeti bireyden bireye hatta aynı bireyde bölgeden bölgeye değişim göstermektedir. İnflamasyonun derecesi cinsiyet hormonlarının seviyesi ile ilişkilidir. Ancak düzenli plak kontrolü yapıldığında periodontal sağlık korunabilir. Hugosan (1971), yaptığı klinik çalışmada sağlıklı dişetlerine sahip bireylerin hamilelik döneminde dişetlerinde bir değişim görülmediğini ancak hamilelik öncesinde dişetlerinde varolan inflamasyonun, diş mobilitesinin ve cep derinliğinin arttığını bildirmiştir.

Hormonal değişiklikler konakçı çevresinin değişmesi ve gingivitise konakçı duyarlılığının artmasına katkıda bulunurlar (Mariotti, 1999). Hormonal değişimlere

bağlı gelişen dişeti semptomlarının şiddetindeki artış, bu hormonların artan seviyelerinin mikrovasküler fizyolojik etkilerini yansıtır. Bu durumlarda oluşturulan deneysel gingivitis esnasında dişetindeki ödem, kızarıklık ve sondalamada kanamanın daha fazla olduğu belirtilmiştir (Raber-Durlacher ve ark., 1994).

Gingival vaskülaritenin cinsiyet steroid hormonlarına karşı hassas olduğu düşünülmektedir. Cinsiyet steroid hormonlarının varlığına bağlı olarak dişeti oluğu sıvısındaki artışla ilgili pek çok çalışma mevcuttur. Çünkü dişeti oluğu sıvı akışı dentogingival damarlardaki permeabilite artışı ve interstisyel sıvının sulkus içine hareketi ile ilişkilidir (Cimasoni 1983). Östrojen ve progesteron inflamatuvar ödeme bağlı olarak gingival eksuda artışına neden olmaktadır. Ovaryan hormonlar vaskülarite bütünlüğünü etkileyebilir. Ovaryan hormonların başta progesteron olmak üzere vasküler permeabilite ve vasküler proliferasyon artışına neden olduğunu belirten pek çok çalışma bulunmaktadır (Mariotti, 1994). Mohammed ve ark. (1974) tavşanlar üzerinde yaptıkları çalışmada progesteronun gingival damarlarda permeabilite artışına neden olduğunu bildirmişlerdir.

Mikrobiyal plağa karşı oluşan inflamatuvar ve immun reaksiyonlar gingivitis ve periodontitisin önemli özelliğidir. İnflamatuvar reaksiyon sonucu periodonsiyumda meydana gelen değişiklikler mikroskobik ve klinik olarak görülür. İnflamatuvar ve immun basamaklar mikrobiyal saldırıya karşı gingival dokuları korumak için etki gösterir (Lindhe ve ark., 2003).

Sistemik durumlar konağın hücresel ve immunolojik fonksiyonları üzerine etki ederek değişen yanıtı neden olurlar. Puberte, menstruel siklus, hamilelik ve diabet gibi endokrin değişiklikler plağa karşı ortaya çıkan gingival inflamatuvar yanıtı değiştirerek gingivitis oluşumuna katkıda bulunurlar (Lindhe ve ark., 2003). Progesteron ve östrojen seviyelerinin hamilelik ve oral kontraseptif kullanımı ile ilişkili olarak plağa karşı gelişen immun yanıtı baskılandığı belirtilmiştir (Sooriyamoorthy ve Gower, 1989). Yükselen hormon seviyelerine karşı nötrofil kemotaksisi ve fagositozu, antikor ve T hücre cevabı ile birlikte immun yanıtın baskılandığı rapor edilmiştir (Lindhe ve ark., 2003).

İmmunolojik reaksiyonlar periodontal hastalık patogenezinde önemli bir rol oynar. Cinsiyet hormon reseptörleri immün sistem komponentlerinde bulunmakta ve bu hücrelerin işleyişini değiştirebilmektedir (Ahmed, 1988). Örneğin düşük konsantrasyonlardaki östradiol'ün PMNL kemotaksisini %26,8 oranında azalttığı gösterilmiştir (Miyagi ve ark., 1992). Progesteronun ise inflamatuvar medyatör üretimini, PGE₂ üretimini stimüle ettiği ve gingival sulkusta PMNL miktarını arttırdığı gösterilmiştir (Ferris, 1993). Ayrıca cinsiyet steroid hormonları sitokin üretimini düzenler. Progesteronun insan gingival fibroblastlarında IL-6 üretimini %50 oranında baskıladığı gösterilmiştir (Lapp ve ark., 1995). Progesteron seviyesindeki artış gingival dokularda akut inflamatuvar reaksiyonu önleyerek kronik inflamatuvar yanıtı ve şiddetli inflamasyona neden olur (Ojanotko-Harri ve ark., 1991). Bu sonuç cinsiyet steroid hormonlarındaki artışın gingival inflamasyon gelişmesine neden olabileceği hipotezini desteklemektedir.

Cinsiyet steroid hormonları immünolojik faktörleri ve immün yanıtı; antijen ekspresyonu, presentasyonu ve sitokin üretimini etkileyerek değiştirebilmektedir (Huber ve ark., 1999). İmmün sistem komponentlerinde cinsiyet steroid hormon reseptörlerinin varlığının tespit edilmesi üzerine odaklanmış pek çok çalışma mevcuttur. Fareler üzerinde yapılan çalışmada çeşitli immün hücrelerde östrojen reseptörleri varlığı ve T ve B lenfositlerde androjen reseptörleri varlığı gösterilmiştir (Olsen ve Kovacs, 1996).

Periodontal dokuları etkileyen en önemli cinsiyet steroid hormonları östrojen ve progesterondur. Östrojen ve progesteronun farklı organ sistemleri üzerine etkisi vardır. Osteoblast benzeri hücrelerdeki östrojen reseptörleri kemik üzerine; periostal fibroblast ve periodontal ligament fibroblastlarındaki östrojen reseptörleri de farklı periodontal dokular üzerine direk etki mekanizmasının oluşmasını sağlar (Mascarenhas ve ark., 2003).

Kadın cinsiyet steroid hormonlarının, vasküler permeabilite ve mikrosirkülasyonda değişikliğe neden olduğu bildirilmiştir (Lindhe ve Branemark, 1967a; 1967b).

Cinsiyet steroid hormonlarının alveol kemiğini de ilgilendiren iskeletsel bütünlüğün sağlanmasında önemli rolü olduğu düşünülmektedir. Östrojen ve östradiol

gibi seks hormonlarının kemik metabolizması üzerine etkileri olduğu bilinmektedir (Katz ve Epstein, 1993).

Nanba (1989), yaptığı in vitro çalışmada östrojen ve progesteronun, periodontal ligament kaynaklı fibroblastların metabolizması üzerine olan etkilerini ve kollajen sentezini inhibe ettiğini göstermiştir.

Sistemik endokrin bozuklukları periodontal patogeneizde önemli bir etkiye sahiptir. Periodontal dokularda meydana gelen değişiklikler de cinsiyet hormon seviyelerindeki değişikliklerle ilişkili olabilir (Mascarenhas ve ark., 2003). Östrojen ve progesteronun periodonsiyum üzerindeki etkileri güncelliğini kaybetmemiş ilgi duyulan önemli bir araştırma konusudur. Östrojen ve progesteronun periodonsiyum üzerine çeşitli etkileri vardır;

Östrojenin periodontal dokular üzerine etkileri şu şekilde özetlenebilir;

- Plak miktarında artış olmaksızın dişetindeki inflamasyon miktarında yükselişe neden olur.
- İnsan kemik iliği hücrelerinden proinflamatuvar sitokin salınımını inhibe eder.
- T hücre bağımlı inflamasyonu azaltır.
- Kemik iliğinden lökosit üretimini baskılar.
- Polimorfonükleer lökositlerin kemotaksisini inhibe eder.
- Polimorfonükleer lökositlerin fagositozunu stimüle eder.
- Kollajen ve anjiogenesis metabolizması üzerine uyarıcı etkileri vardır.
- Çeşitli mikroorganizmalara karşı etkili olan tükürük peroksidazını redox potansiyelini değiştirerek etkiler.
- Otokrin ve parakrin polipeptid büyüme faktörlerinin sinyal yollarını tetikleyebilir.
- Gingival bağ dokusu sentez ve maturasyonunu stimüle eder.
- Epitelyal glikojeni artırırken keratinizasyonu azaltarak epitelyal bariyerin etkinliğini azaltır (Lindhe ve ark., 2003; Carranza ve ark., 2002; Mascarenhas ve ark., 2003; Güncü ve ark., 2008).

Progesteronun periodontal dokular üzerine etkileri şu şekilde özetlenebilir;

- Dişeti oluğu sıvısında polimorfonükleer lökosit ve Prostaglandin E₂ miktarını artırır. Glukokortikoidlerin antiinflamatuvar etkisini azaltır.
- Periodontal ligament fibroblastlarında kollajen ve nonkollajen sentezini inhibe eder.
- Kemik metabolizmasını aktive eder.
- Damarsal dilatasyonu arttırarak geçirgenliği artırır. Dişeti dokusunun kanlanması artışı meydana getirir. Bunun sonucunda dişetinde kanamaya eğilim artar.
- İnsan dişeti fibroblast proliferasyonunu inhibe eder.
- Dişetinde kollajen üretim hızı ve şeklini değiştirir, bunun sonucunda; tamir ve idame potansiyeli azalır.
- Oral mukozada doku tamiri ve idamesi için gerekli olan folat metabolizmasını artırır. Folat metabolizmasındaki artış folat depolarını azaltır ve doku tamirini inhibe eder.
- Plazminojen aktivatör inhibitör tip 2'de (PAI-2) azalma oluşturarak doku proteolizini artırır (Mealey ve ark. 2003; Carranza ve ark., 2002; Mascarenhas ve ark., 2003; Güncü ve ark 2008).

2.7 İnfertilite Tanımı ve Etiyolojisi

İnfertilite bir çiftin 1 yıl veya daha uzun bir süre boyunca düzenli, korunmasız cinsel ilişkiye girmesine rağmen gebelik sağlayamaması veya hamileliği canlı doğumla sonlandıramaması durumudur (Rosene-Montella ve ark., 2000). Daha önce hiç gebelik oluşmamışsa primer infertilite, gebelik oluşmuşsa sekonder infertilite olarak sınıflandırılır. Sterilite; infertil hasta grubunun küçük bir kısmını oluşturur ve reproduktif kapasitenin tümüyle kaybını tanımlar. Fekundabilite; bir menstrual siklüste gebe kalabilme olasılığı, fekundite; ise bir siklüste canlı doğumla sonuçlanan bir gebelik elde edilmesi olasılığıdır (Serdaroğlu, 2004).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tahminlerine göre; dünyada çiftlerin yaklaşık olarak %8-%10'u çeşitli infertilite sorunları yaşamaktadır (Vayena ve ark.,

2001). Günümüz modern toplumlarında nüfus artışı tehlikesine karşı yapılan yaygın aile planlaması çalışmalarının yanı sıra infertil çiftlerin çocuk sahibi olmaları için de geniş araştırmalar yapılmaktadır.

İnfertilitenin sıklığı ve nedenleri bir toplumdan diğerine farklılık gösterir. Çiftlerin %30-40'ında erkek, %40-50'sinde ise kadın infertiliteden sorumludur. Yüzde 10-15 çiftte ise günümüzdeki mevcut standart tanısal testler ile izah edilemeyen infertilite mevcuttur (Kişnişçi ve ark., 1996; Shoham ve ark., 1991).

İnfertilitenin en sık sebepleri; ovulatuvar bozukluk, tubal ve peritoneal patoloji ve erkek faktörleridir; uterin patoloji genellikle seyrek görülmektedir ve geri kalanlar ise nedeni açıklanamayan infertilite durumlarıdır (Tablo 2.2). Her birisinin sıklığı yaşla birlikte değişmektedir. Genç kadınlarda ovulasyon bozuklukları daha sıktır, tubal ve peritoneal patoloji genç ve yaşlılarda eşit sıklıktadır. Erkek faktörü ve açıklanamayan infertilite yaşlı çiftlerde daha sık görülmektedir (Miller ve ark., 1999).

Tablo 2.2 İnfertilite nedenleri (Miller ve ark., 1999)

<ul style="list-style-type: none">• Kadına Ait Nedenler (%40-45)<ul style="list-style-type: none">Ovulatuvar (%30-40)Tubal/Peritoneal Faktör (%20-40)Servikal ve İmmunolojik Faktörler (%1-2)Diğer• Erkeğe Ait Nedenler (%30-40)• Açıklanamayan (%10-15)

2.8 İnfertilite Tedavisi

Son 20 yılda infertilite alanında çarpıcı gelişmeler ve değişiklikler olmuştur. Bunlardan birisi; infertilite tedavisi üzerinde temel çalışma olanaklarını arttıran yardımcı üreme tekniklerinin (YÜT) gelişmesi; diğeri ise YÜT hakkında medya tarafından bilgilendirilen çiftlerin sayısındaki artış ve buna paralel olarak yardım arayışı

içinde olan çiftlerin başvurularındaki artıştır. Bu yeni tedavi yöntemlerinin gelişmesi çocuk sahibi olamayan pek çok çiftin umudu olmuştur.

2.8.1 Yardımcı Üreme Teknikleri

İlk in vitro fertilizasyon gebeliğinin (IVF) 1978 yılında bildirilmesi, IVF ve günümüzde Yardımcı Üreme Teknikleri adı altında incelenmekte olan ilgili diğer teknolojilerin infertilite konusundaki önemini açıkça ortaya koymuştur. Tubal hastalığa bağlı infertilite, endometriozis, erkek infertilitesi, açıklanamayan infertilite durumlarında yardımcı üreme tekniklerine başvurulmaktadır.

Gamet intrafallopian transfer (GIFT): Oositlerin ekstraksiyonunun ardından laparoskopi yoluyla normal tuba uterina içine gametler (sperm ve oosit) transfer edilir. GIFT genel anestezi gerektir ve fertilizasyonun gerçekleştiğinden görsel olarak emin olunamaz. Gebelik oluşmadığında başarısızlığın fertilizasyondan mı, yoksa implantasyondan mı kaynaklandığını ayırt etmek mümkün değildir. Başarı kriteri olarak değerlendirilen canlı doğum/ oosit toplama oran %25,4 olarak verilmektedir.

Zigot intrafallopian transfer (ZIFT): Oosit toplanması ve fertilizasyon sonrası laparoskopi yoluyla embriyoların tuba içerisine yerleştirilmesidir. Canlı doğum/oosit toplama oranı %26,3 olarak verilmektedir.

İn Vitro Fertilizasyon(IVF): Çeşitli ajanlarla ovulasyon indüksiyonunu takiben oositlerin alınması, laboratuarda fertilizasyonunu takiben oluşan embriyonun uterusu transservikal yerleştirilmesi işlemidir

Intrauterin inseminasyon (IUI): Sperm hücrelerinin seminal plazmadan ayrılıp stimüle edildikten sonra uterus içerisine verilmesi işlemi olup ‘aşılama ‘ olarak da adlandırılmaktadır. Ovulasyon indüksiyonu ile multiple folikül sağlanması IUI için rutin kullanılan yöntemlerden biridir (www.turkendokrin.org/files/pdf/HPA_Kilavuzu.pdf; Kişnişçi ve ark., 1996).

2.8.2 Ovulasyon İndüksiyonu

İnfertilite tedavisi gören kadınlara bazı ilaçlar verilerek yumurtalıkların çok sayıda sağlıklı folikül üretimi için uyarılması işlemine ‘ovulasyon indüksiyonu’ denir. Ovulasyon indüksiyonunun amacı, gebe kalma şansını arttırmak (Homburg ve Insler, 2002) ve yumurtaların YÜT için kullanılmak üzere cerrahi olarak çıkarılması için ovulasyon zamanının kontrol edilebilmesini sağlamaktır (Pelinck ve ark., 2002).

Ovulasyon indüksiyonu amenore veya anovulasyon gibi ovulatuvar bozukluklarda uygulanmasının dışında infertilite nedeni tıkalı veya hasarlı fallop tüpleri, düşük sperm sayısı veya defektif sperm olan hastaların ve nedeni açıklanamayan infertilite olgularının tedavisinde de yaygın olarak kullanılan bir metottür (Vayena ve ark., 2001).

Eksojen gonadotropinlerin kullanılmasıyla uygulanan ovulasyon indüksiyon metoduna kontrollü ovaryan stimülasyonu (KOH) denir. KOH öncelikle nedeni açıklanamayan infertilite hastalarında IVF veya diğer yardımcı üreme teknikleriyle beraber kullanılır (Rosene-Montella ve ark., 2000).

İnfertilitenin tedavisi ancak üreme sistemi üzerine etkili hormonların tanımlanması ve saflaştırılması ile mümkün hale gelmiştir. Ovulasyon indüksiyonunda en yaygın kullanılan ilaçlar; klomifen sitrat (CC) ve gonadotropinler, gonadotropin releasing hormon agonistleri (GnRH-a) ve antagonistleri (GnRH-ant)’dir (Yücebilgin, 2003).

Klomifen sitrat; Östrojene benzer yapıya sahip non-steroid bir bileşiktir. Hipotalamus, hipofiz, yumurtalıklar, uterus ve serviks gibi çeşitli dokulardaki östrojen reseptörlerine bağlanır. CC’nin yumurtalıklardan östrojen sentezini uyararak daha fazla folikül gelişimini sağladığı bilinmektedir. Genellikle CC alan kadınlarda tedavi öncesi siklüsün iki veya üç katı östrojen ve progesteron üretilir (Lin ve ark., 2002).

Gonadotropin medikasyonları; FSH ve human menapozal gonadotropin (HMG) çok kuvvetli ovulasyon indüksiyonu yapan ilaçlardır. İlaçlar hipotalamus ve hipofizi geçip direkt olarak yumurtalıklarda folikül gelişimini ve östrojen üretimini

stimüle eder. Gelişen foliküllerden üretilen östrojen miktarı ilaca yanıtı gösterir (Ben-Rafael ve ark., 1995).

Gonadotropin Releasing Hormon; Ovulasyon indüksiyonunda karşılaşılan sorunlardan biri, siklus iptallerine neden olan erken LH piki ve erken ovulasyondur. Özellikle YÜT uygulanan hastaların ovulasyon indüksiyonunda en önemli başarısızlık nedeni erken LH pikidir. Bu amaçla GnRH-a ve GnRH-ant'leri kullanılmaktadır. GnRH agonistleri reseptör down regülasyonu ile gonadotropinlerin GnRH'a karşı desensitize olmasını sağlar, böylece gonadotropin sekresyonu önce stimüle, sonra da inhibe olur (Matikainen ve ark., 1992). GnRH-a kullanılan çalışmalarda, sadece gonadotropin kullanılanlara oranla yumurta ve gebelik oranlarının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Hughes ve ark., 1992; Daya, 2000).

GnRH agonistleri intranazal, subkutan, intramuskuler ve venöz yolla uygulanabilir. Çeşitli uygulama protokolleri vardır; gonadotropinler ile ovulasyon indüksiyonu protokollerinde GnRH-a uygulamasının iki yöntemi vardır. Birincisi kısa protokol, ikincisi uzun protokol olarak adlandırılır;

Kısa protokol; Bu protokolde GnRH-a erken foliküler fazda verilmeye başlanır. GnRH-a'nın flare up etkisinden foliküler gelişim için yararlanır, daha sonra da günlük kullanımla pitüiter desensitizasyon etkisinden yararlanır. Bu protokolde kısa dönem GnRH-a'nın endojen LH yükselmesini engellediği varsayılarak 3 günlük (ultra-kısa protokol) ve 7 günlük kullanımı ile oosit toplama zamanını belirlemek gibi ayarlamalar da yapılmıştır (Hugues, 2002).

Uzun protokol; GnRH-a kullanımı ile endojen hipofizer gonadotropin sekresyonunun baskılanması ve bu sayede prematür lüteinizan hormon (LH) pikinin önlenmesi eksojen gonadotropin stimülasyonunu kolaylaştırır. Bu uygulama sayesinde siklusların %20'sinin iptaline neden olan prematur lüteinizasyon da engellenmiş olur (Meldrum, 1989). Tedavi protokolünde GnRH-a tedavisine, midluteal fazda siklusun 21. günü 1.0 mg/gün dozda başlanır. Bu dönemde endojen gonadotropinler en düşük seviyelerindedir. GnRH-a tedavisi (örneğin 1 mg/gün dozunda leuprolid asetat) adet dönemine ya da gonadotropin stimülasyonuna kadar uygulanır. Hipofizer supresyon sağlanınca gonadotropinlerle 75-450 IU/gün dozunda ovulasyon indüksiyonuna

başlanır. GnRH-a ve gonadotropinler, human koryonik gonadotropin (hCG) uygulanana kadar beraber kullanılır.

2.9 Periodontal Hastalık ve İnfertilite Tedavisi İlişkisi

İnfertilite tedavisinde uygulanan ovulasyon indüksiyonunda kullanılan ilaçların serum östrojen, progesteron ve diğer kadın cinsiyet hormonlarının seviyelerinde artışa neden olarak dişeti fizyolojisinde değişikliklere yol açabileceği uzun zamandır düşünölmektedir. Hormon seviyelerindeki değişiklikler hamilelik, puberte, menstrual siklus ve menapoz dönemlerinde görölmelerinin yanısıra; benzer değişiklikler hormon ilaçlarının kullanımı sonucu da ortaya çıkmaktadır (Krejci ve Bissada, 2002).

Periodontal infeksiyonların kardiyovasköler sorunlar, solunum problemleri ve hamilelik komplikasyonları gibi sistemik durumlarla ilişkileri mevcuttur (Seymour ve ark., 2007). Periodontal hastalığın hamilelik sonuçları ile ilişkisi son dönemde infeksiyon hipotezi ile açıklanmaktadır (Gibbs, 2001).

Hamilelik, periodontal hastalık ve infeksiyon ilişkisine benzer şekilde, yakın zamanda yapılan jinekolojik çalışmalarda üreme başarısızlığı ve geçirilmiş vajinal infeksiyon arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Bu durum ısı şok proteinlerine (HSP) karşı artmış immuniteye neden olur (Neuer ve ark., 2000). İnfeksiyon varlığına bağlı olarak inflamatuvar sitokinlerin plazma seviyelerinde de artış meydana gelir (Abramow ve ark., 1996). Sonuç olarak subklinik infeksiyon varlığı IVF hastalarında kötü embriyo gelişimi ve implantasyon başarısızlığı ile ilişkilendirilmektedir (Spandorfer ve ark., 1999; Neuer ve ark., 1998).

Bahsedilen bu inflamatuvar ilişkiden yola çıkarak periodontal durumun da üreme başarısını ve infertilite tedavisi sonuçlarını etkileyebileceğini söylenebilir. Çünkü periodontal hastalıklar, bakteriyemi, endotoksemi ve inflamatuvar sitokinlerin plazma seviyelerinde artışa ve HSP'ye karşı artmış immuniteye neden olan kronik infeksiyonlardır (American Academy of Periodontology, 1998; Geerts ve ark., 2002; Gibbs, 2001).

Periodontal hastalık sonucu oluşan periodontal ceplerde yüksek geçirgenliğe sahip ülsere cep epiteli, bakteriyel biyofilm ve bağ dokusu arasındaki tek bariyerdir. Cep epitelinin bu yapısı, bakteriyel toksin ve ürünlerin bağ dokuya ve kan damarlarına geçişine izin verir. Bu nedenle şiddetli periodontal hastalık varlığı; bakteri, bakteri ürünleri ve inflamatuvar medyatörlerin dolaşıma katılarak diğer sistemleri etkilemesi yüzünden ciddi bir enfeksiyon tehdidi oluşturmaktadır (Page, 1998).

Periodontal dokulardan kaynaklanan oral enfeksiyonlar; bakteri ve ürünlerinin kan yoluyla fetoplasental üniteye taşınması için kronik bir rezervuar görevi görebilirler. Enfekte gingival dokulardan salınan TNF- α gibi medyatörler sistemik dolaşıma katılarak plasentaya ulaşabilirler ve benzer şekilde bakteri ve bakteriyel ürünler plasentaya ulaşarak TNF- α ve PGE₂ gibi sitokinlerin lokal sentezini arttırabilirler (Offenbacher ve ark., 1998).

3. MATERYAL METOT

Araştırmamıza 2011-2012 tarihleri arasında, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvuran 30; Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı kliniğine başvuran 31 kadın olmak üzere, yaşları 22 ile 36 arasında değişen toplam 61 kadın dahil edildi. Araştırma için gerekli olan etik kurul onayı alındı (Toplantı tarihi 18/06/2010, Etik Kurul Karar No:2010/63). Çalışmaya dahil edilen hastalara araştırmanın amacı ve içeriği anlatılıp gönüllü olarak araştırmaya katıldıklarına dair aydınlatılmış onam formu okutuldu ve imzalatıldı.

3.1 Çalışma Gruplarının Seçimi

Ovulasyon İndüksiyon Grubu (OI): Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na infertilite tedavisi için başvuran ve belirlenen kriterlere göre seçilen, ovulasyon indüksiyonu için rekombinant folikül stimüle edici hormon (r-FSH) kullanarak uzun protokol agonist tedavi protokolü uygulanmış, yapılan klinik ve radyolojik muayenede gingivitis teşhisi konmuş sistemik olarak sağlıklı 30 kadından oluşturuldu.

Gingivitis Grubu (G): Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı kliniğine başvuran, yapılan klinik ve radyolojik muayenede gingivitis teşhisi konmuş 15 kadından oluşturuldu.

Periodontal Sağlık Grubu (Ps): Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesine çeşitli nedenlerle başvuran, sistemik ve periodontal açıdan sağlıklı 16 kadından oluşturuldu.

Çalışma popülasyonunun seçimi aşağıdaki kriterlere göre yapıldı;

- Hastaların herhangi bir sistemik rahatsızlığının bulunmaması,
- Hastaların son 3 ay içinde sistemik antibiyotik ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanmamış olması,
- Hastaların herhangi bir madde bağımlısı olmaması ve sigara içmemesi,

- Hastaların son altı ay içinde periodontal tedavi görmemiş olması,

Dişeti büyümesi, spontan kanama, gingival ülserasyon veya periodontal absesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Ayrıca infertilite tedavisi gören grubumuzda ovulatuvar düzensizliğe neden olan; düzensiz menstrual siklus, amonera, polikistikover sendromu, prematür overyan yetmezlik, hiperprolaktinemi gibi bazı infertilite nedenleri, hormon seviyelerinde düzensizliğe neden olarak gingival dokuları etkileyebileceğinden çalışmaya dahil edilmedi. Ovulasyon indüksiyonu uygulanan grubumuzdaki hastalar normal hormon seviyelerine sahip ovulatuvar bireyler olup; esas infertilite nedenleri tıkalı veya hasarlı fallop tüpleri, düşük sperm sayısı veya defektif sperm, endometriosis veya açıklanamayan infertiliteydi.

3.2 Periodontal Klinik Değerlendirme

Çalışmaya dahil edilen bütün bireylerin periodontal klinik değerlendirmeleri menstruasyonun gingival inflamasyon üzerindeki olası etkisini ortadan kaldırmak için menstrual siklusün 14. gününde yapıldı. Periodontal klinik durumu değerlendirmek için 3. molar dişler hariç bütün dişlerin 6 yüzeyinde (mesiobukkal, midbukkal, distobukkal, mesiolingual, midlingual, distolingual) plak indeksi (Pİ), gingival indeks (Gİ), cep derinliği (CD) ve sondalamada kanama indeksi (SKİ) ölçümleri yapıldı. Tüm periodontal ölçümler Williams işaretli sondası¹ kullanılarak tek bir araştırmacı tarafından yapıldı. Pİ, Gİ ve CD ortalamaları için önce her bir dişin altı yüzeyinden elde edilen değerler toplanıp ortalamaları alınarak bir dişin ortalaması; daha sonra bu değerler toplanıp ortalamaları alınarak da bireyin Pİ, Gİ, CD ortalaması elde edildi.

3.2.1 Periodontal Klinik Parametreler

Plak İndeksi (Pİ)

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin ağız hijyen düzeyinin belirlenmesi amacıyla Silness-Löe plak indeksi kullanıldı (Silness ve Löe, 1964). Ölçümler dişeti kenarına komşu olan diş yüzeyinde periodontal sondanın gezdirilmesi suretiyle yapıldı.

¹Williams DE Offset Hu-Friedy, PWD6, Leimen, Almanya

Plak İndeksi (Silness ve L e, 1964)

0: Diş yüzeyinin dişeti bölgesinde hiç bakteri plağı yok.

1: Serbest dişeti kenarına ve komşu diş yüzeyine tutunmuş film şeklinde ve sonda yardımı ile görülebilen plak var.

2: Dişeti cebi içerisinde ve dişeti kenarına komsu diş yüzeyinde çıplak gözle izlenebilen orta derecede yumuşak eklenti var.

3: Dişeti cebi ve dişeti kenarına komsu diş yüzeyinde gözle görülebilir yoğunlukta, gingival sulkusu dolduran yumuşak eklenti var.

Gingival İndeks (L e ve Silness, 1963)

0: Sağlıklı dişeti.

1: Hafif iltihap, hafif renk değişikliği, hafif  dem mevcut ancak sondalamada kanama yok.

2: Orta derecede iltihap, belirgin kırmızılık,  dem ve sondalamada kanama var.

3: şiddetli iltihap, belirgin kırmızılık ve  dem, ülserasyon, spontan kanamaya eğilim var.

Sondalamada Kanama İndeksi (Ainamo ve Bay, 1975)

Periodontal sonda yardımıyla sulkus içinde hafif bir basınç uygulamasını takiben incelenen bölge, kanama var (+) ya da kanama yok (-) şeklinde değerlendirildi.  nce herbir dişin pozitif skor alanlarının yüzdesi, daha sonra tüm pozitif skor alanlarının tüm dişeti yüzeyine yüzdesel (%) oranı bulundu.

Cep Derinliği

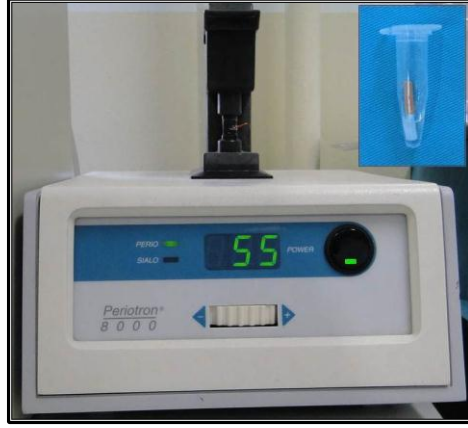
Williams periodontal sonda yardımıyla dişeti kenarı ile sulkus/cep tabanı arası mesafe milimetrik olarak ölçülerek bulundu. Ölçüm esnasında sondun, dişin uzun aksına paralel olmasına ve aşırı kuvvet uygulanmamasına dikkat edildi.

3.3 Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Elde Edilmesi

Çalışmaya katılan bütün bireylerin üst çene kesici dişleri DOS elde edilmesi ve hacminin belirlenmesi için örnekleme alanını oluşturdu. Kontaminasyon riskinin en aza indirilmesi için bu dişlerin de sadece vestibül yüzeylerinden DOS örnekleme yapıldı (Buduneli ve ark., 2002). Tüm DOS örnekleme, sıvı hacminin/akış hızının etkilenmemesi amacıyla, Pİ hariç diğer klinik ölçümlerin kaydedilmesinden önce gerçekleştirildi. Örnekleme öncesinde DOS hacmine etki edebilecek olan diş yüzeyindeki plak ve yumuşak eklentiler dişetine dokunulmadan pamuk peletler yardımıyla dikkatli bir şekilde bölgeden uzaklaştırıldı. Örnekleme bölgeleri tamponlar ile izole edildikten sonra hava ile hafifçe kurutuldu. DOS'un toplanmasında, boyutları ve emiciliği standart olan Periotron 8000² cihazlarında kullanılmak üzere üretilmiş 2x14 mm ebatlarındaki kağıt řeritler³ kullanıldı. DOS örnekleme bireylerin beslenme ve diş fırçalamalarının üzerinden en az 1 saat geçtikten sonra yapılmasına özen gösterildi. Kağıt şeritler dişeti cebi/sulkus derinliğinden bağımsız olarak her olguda 1mm derinlikte olacak şekilde cep içerisine yerleştirildi. Örnekleme süresi ise 30 saniye olarak standardize edildi (Rudin ve ark., 1970). Elde edilen DOS örneklerinin hacmi, önceden kalibre edilmiş olan Periotron 8000 cihazı ile ölçülerek µl olarak kaydedildi (Şekil 3.1). Buharlaşma riskini en aza indirmek için cihaz çalışma ortamında konumlandırıldı. Her hacim tayininden sonra cihazın kutupları, oluşabilecek sıvı kontaminasyonunu önlemek amacıyla kuru bir gazlı bez ile silindi. Tükürük ya da kanla kontamine olan filtre kağıt şeritler örnekleme dışı bırakıldı ve diğerleri ependorf tüplere aktarıldı. Alınan örnekler analiz edilinceye kadar -80°C' de saklandı.

²Oraflow, Plainview, NY, A.B.D.

³Periopaper Oraflow Inc., NY, A.B.D.



Şekil 3.1 Periotron 8000 cihazı ve eppendorf tüp içerisindeki DOS örneği

3.4 Tükürük Örneklerinin Elde Edilmesi

Çalışmaya katılan bütün bireylerin son menstruasyon tarihleri ve siklus uzunlukları öğrenildi. Sikluslarının 14. gününde sabah 9.00-12.00 saatleri arasında stimülasyon yapılmadan total tükürük örnekleri elde edildi. Hastalardan tükürük alma işleminin 2 saat öncesinde herhangi bir gıda veya sıvı almamaları istendi. Daha sonra ağızlarını su ile çalkalayıp rahat bir pozisyonda oturmaları, başları hafif öne eğik dudakları hafif aralık biçimde durmaları ve gelen tükürüğü 1,5 ml'lik steril eppendorf tüpe tükürmeleri sağlandı. Her hastadan yaklaşık 0,5 ml'lik tükürük örneği alındı ve eppendorf tüplerin kapağı derhal kapatılarak hücresel elemanları ve plağı uzaklaştırmak için 5000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Tüplerin tabanında oluşan çökeltiye dokunulmadan yüzeydeki sıvı pipetlenerek yine o hasta için işaretlenmiş farklı bir eppendorf tüpe alındı. Örnekler değerlendirilinceye kadar -80 °C de saklandı.

Tüm örnekler ELİSA yöntemi ile IL-1 β ve TNF- α miktarı tespiti yapılabildi kadar Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda -80°C de saklandı (Şekil 3.2).



Şekil 3.2 Ependorf tüplerinde toplanan DOS ve tükürük örnekleri

3.5 Biyokimyasal Değerlendirmeler

Çalışmamızda IL-1 β ve TNF- α düzeyleri dişeti oluğu sıvısında ve tükürükte incelenmiştir. DOS ve tükürük örnekleri her bireyden menstrual sikluslerinin 14. günü olacak şekilde aynı çalışmacı tarafından toplanmıştır.

3.5.1 DOS ve Tükürükte IL-1 β Düzeyinin Ölçümü

DOS ve tükürükte IL-1 β düzeylerinin belirlenmesinde enzim immün analizi EIA yöntemi ile çalışan, IL-1 β ELISA Kit⁴ ticari adı ile satılmakta olan biyokimyasal kit kullanıldı (Şekil 3.3).

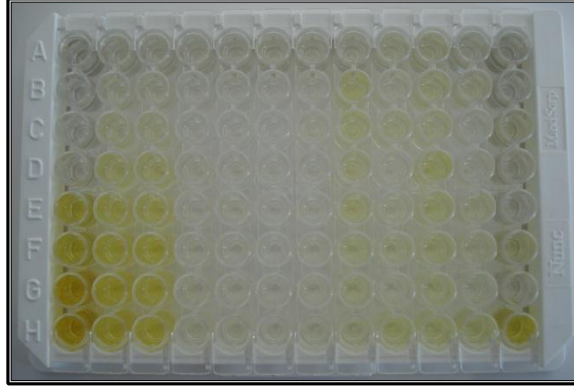


Şekil 3.3 IL-1 β ve TNF- α düzeylerinin ölçümü için kullanılan EIA kit

Sitokin miktarlarının belirlenmesi için uygulanacak işlemler öncesinde -80°C’de saklanan, içerisinde DOS emdirilmiş kağıt stripler bulunan tüplere 0,1M fosfat

⁴Raybiotech Inc., Norcross, USA

buffer + % 1 tween 20 buffer solüsyonundan 500µl eklenerek 24 saat süreyle +4°C'de 100 rpm hızda shaker'da bırakıldı. Sonrasında tüm DOS ve tükürük örnekleri 10000 x g de 10 dakika süre ile santrifüj edilerek elde edilen süpernatantlar çalışma için ayrıldı ve örnekler vorteks yardımıyla karıştırıldı. Bu yöntemle hazırlanmış DOS ve tükürük örnekleri, biyokimyasal kitin kullanım kılavuzunda açıklandığı şekilde incelenmeye başlandı. Laboratuvar işlemleri sırası ile tamamlandıktan sonra, kuyucuklarda ortaya çıkan rengin optik yoğunluğu, ELISA optik okuyucu kullanılarak değerlendirildi (Şekil 3.4). Ayrıca kitin standartları, değerlendirmede rehber olması amacıyla hazırlandı. Bu standartlardan, bağlanma yüzdesi, bilinen konsantrasyonları ve optik dansiteleri kullanılarak, tipik bir eğri oluşturuldu. DOS ve tükürük içerisindeki IL-1β düzeyi tespiti ise bu tipik eğri aracılığı ile yapıldı.



Şekil 3.4 EIA çalışması sonrasında reaksiyon plate görünümü

3.5.2 DOS ve Tükürükte TNF-α Düzeyinin Ölçümü

DOS ve tükürükte TNF-α düzeylerinin belirlenmesinde EIA yöntemi ile çalışan TNF-α ELISA Kit⁵ ticari adı ile satılmakta olan biyokimyasal kit kullanıldı (Şekil 3.3). Sitokin miktarlarının belirlenmesi için uygulanacak işlemler öncesinde -80°C'de saklanan, içerisinde DOS emdirilmiş kağıt stripler bulunan tüplere 0,1M fosfat buffer + % 1 tween 20 buffer solüsyonundan 500µl eklenerek 24 saat süreyle +4°C'de 100 rpm hızda shaker'da bırakıldı. Sonrasında tüm DOS ve tükürük örnekleri 10000 x g de 10 dakika süre ile santrifüj edilerek elde edilen süpernatantlar çalışma için ayrıldı ve örnekler vorteks yardımıyla karıştırıldı. Bu yöntemle hazırlanmış DOS ve tükürük örnekleri, biyokimyasal kitin kullanım kılavuzunda açıklandığı şekilde incelenmeye

⁵ Raybiotech Inc., Norcross, USA

başlandı. Laboratuvar işlemleri sırası ile tamamlandıktan sonra, kuyucuklarda ortaya çıkan rengin optik yoğunluğu, ELISA optik okuyucu kullanılarak değerlendirildi. Ayrıca kitin standartları, değerlendirmede rehber olması amacıyla hazırlandı. Bu standartlardan, bağlanma yüzdesi, bilinen konsantrasyonları ve optik dansiteleri kullanılarak, tipik bir eğri oluşturuldu. DOS ve tükürük içerisindeki TNF- α düzeyi tespiti ise bu tipik eğri aracılığı ile yapıldı.

Elde edilen tükürük sitokin değerleri pg/ml olarak ifade edildi. DOS sitokin değerleri ise DOS'daki total sitokin miktarı olarak kabul edildi ve pg olarak ifade edildi. DOS'daki total sitokin miktarları periotron cihazından okunan DOS hacim değerleriyle orantılandırılarak DOS IL-1 β ve TNF- α konsantrasyon değerleri bulundu ve pg/ μ l olarak ifade edildi.

3.6 İstatistiksel Değerlendirmeler

Çalışma sonuçlarının istatistiksel analizi için SPSS 15. for Windows paket programı kullanılmıştır. İstatistiksel analizde öncelikle üç grup (Oİ, G ve Ps) karşılaştırılmıştır. Bu karşılaştırmalar yapılmadan önce değişkenlerin parametrik test ön şartlarını sağlayıp sağlamadığına bakılmıştır. Parametrik test olarak ANOVA, test sonucunda farkların hangi gruplardan kaynaklandığını belirleyebilmek için Tukey testi yapılmış, parametrik olmayan test olarak ise Kruskal Wallis, farklı grupları belirleyebilmek için ise Mann-Whitney U testi yapılmıştır. P değerinin 0,05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Ayrıca IL-1 β ve TNF- α düzeyleri ve klinik parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson Korelasyon Analizi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4.1 Klinik Bulgular

Çalışmamıza yaşları 22 ile 36 arasında değişen 61 kadın hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireylerin yaş ortalamaları Tablo 4.1’ de gösterilmiştir. Bu verilere göre; gruplar arasında yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.1 Gruplara ait yaş ortalamaları

Grup	Toplam Sayı N=61	Yaş Ortalama±SS	Minimum	Maksimum
Oİ	30	28,26±4,36	23	36
G	15	28,13±3,96	23	36
Ps	16	25,62±2,15	22	30

Çalışmamıza katılan bireylerin diş sayısı ortalamaları Tablo 4.2’de gösterilmiştir. Bu verilere göre; gruplar arasında diş sayısı ortalamaları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0,05$).

Tablo 4.2 Gruplara ait diş sayısı ortalamaları

Grup	Diş Sayısı (Ortalama±SS)	Minimum	Maksimum
Oİ	26,96±1,82	24	28
G	26,80±2,42	24	28
Ps	27,62±0,88	25	28

Çalışmaya dahil edilen bireylerin tüm dişlerinin 6 bölgesinden kaydedilen klinik parametrelerin ortalamaları Tablo 4.3’de verilmiştir (Şekil 4.1 ve Şekil 4.2).

Ps grubunda tüm klinik parametre değerleri Oİ ve G grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$).

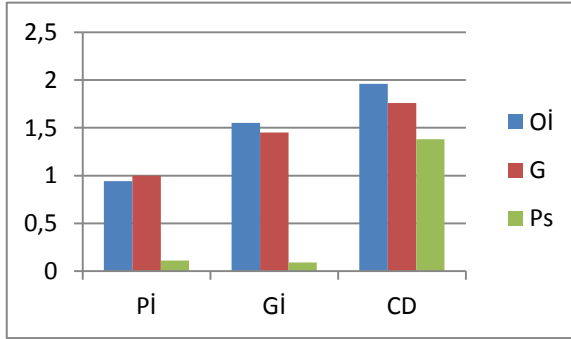
Gİ ve CD değerleri Oİ grubunda G grubundan yüksek olmasına rağmen bu farklılıklar istatistiki açıdan anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Kanama indeksi değerleri; Oİ grubunda G grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$).

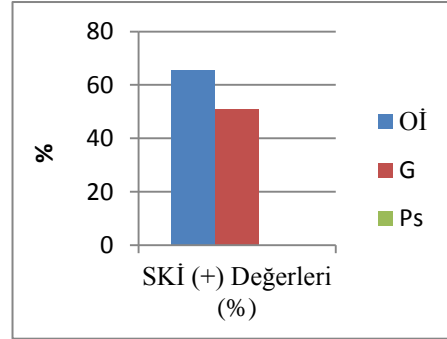
Tablo 4.3 Gruplara ait klinik parametrelerin ortalamaları

	Oİ	G	Ps
PI	0,94±0,18	1,00±0,14	0,11±0,05*
GI	1,55±0,29	1,45±0,14	0,09±0,03*
SKİ	65,53±17,46*	50,70±10,11*	0,00±0,00*
CD	1,96±0,35	1,76±0,19	1,38±0,15*

* $p<0,05$ diğer iki gruptan farklı



Şekil 4.1 Tüm Ağız Klinik Parametre Ortalamaları



Şekil 4.2 SKİ Değerleri

4.2 Laboratuvar Bulguları

4.2.1 DOS Hacmi

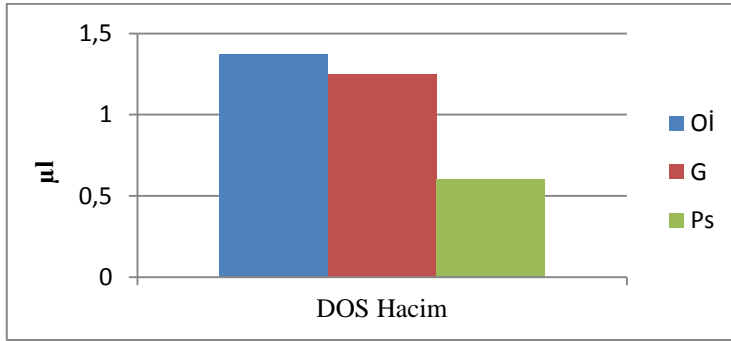
Ps grubu, DOS hacim değeri açısından G ve Oİ grupları ile karşılaştırıldığında her iki gruptan da istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük bulunmuştur ($p<0,05$). Oİ grubu DOS hacim parametresi açısından G grubundan yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Gruplara ait DOS hacim değerleri ve istatistiki değerlendirmeler Tablo 4.4 ve Şekil 4.3’de verilmiştir.

Tablo 4.4 DOS Hacmi Değerleri

	DOS Hacmi ($\mu\text{l}/3$)
Oİ	1,37 \pm 0,48
G	1,25 \pm 0,37
Ps	0,60 \pm 0,24*

* $p<0,05$ diğer iki gruptan farklı



Şekil 4.3 DOS Hacmi Değerleri

4.2.2 DOS IL-1 β Değerleri

Oİ grubu DOS IL-1 β total miktarı açısından G ve Ps gruplarından istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). G grubu DOS IL-1 β total miktarı açısından Ps grubundan yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı

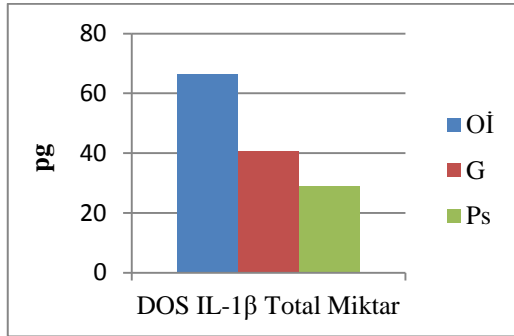
bulunmamıştır ($p>0,05$). DOS IL-1 β konsantrasyon değerleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamıştır ($p>0,05$).

Gruplara ait IL-1 β düzeyleri ve istatistiki değerlendirmeler Tablo 4.5’de verilmiştir (Şekil 4.4 ve Şekil 4.5).

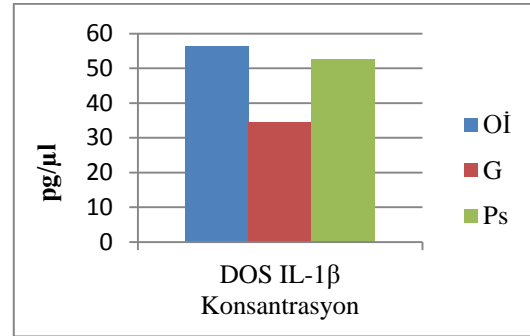
Tablo 4.5 DOS IL-1 β Total Miktar ve Konsantrasyon Değerleri

	DOS IL-1β Total Miktar (pg)	DOS IL-1β Konsantrasyon (pg/μl)
Oİ	66,34 \pm 22,53 *	56,25 \pm 32,32
G	40,68 \pm 19,35	34,55 \pm 19,07
Ps	28,79 \pm 22,77	52,63 \pm 43,89

* $p<0,05$ diğer iki gruptan farklı



Şekil 4.4 DOS IL-1 β Total Miktar Değerleri



Şekil 4.5 DOS IL-1 β Konsantrasyon Değerleri

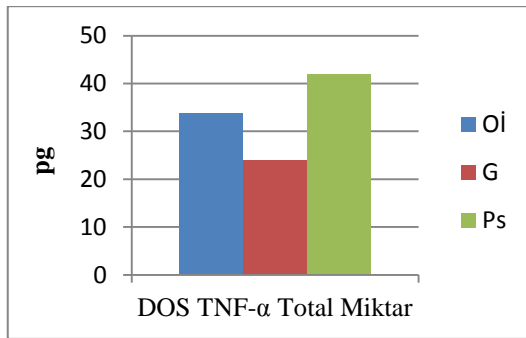
4.2.3 DOS TNF- α Değerleri

TNF- α DOS total miktarı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p>0,05$). Ps grubu TNF- α konsantrasyon değerleri diğer iki gruptan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Gruplara ait TNF- α düzeyleri ve istatistiki değerlendirmeler Tablo 4.6’da verilmiştir (Şekil 4.6 ve Şekil 4.7).

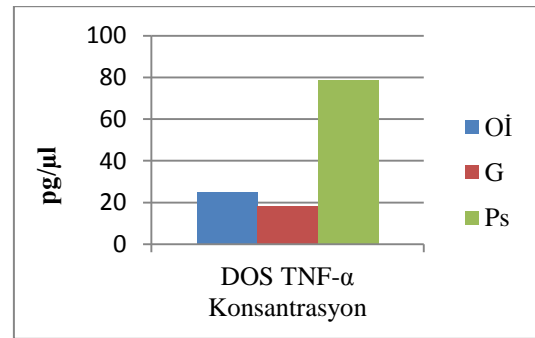
Tablo 4.6 DOS TNF- α Total Miktar ve Konsantrasyon Değerleri

	DOS TNF-α Total Miktar (pg)	DOS TNF-α Konsantrasyon (pg/μl)
Oİ	33,87 \pm 45,68	25,03 \pm 32,00
G	23,94 \pm 31,34	18,39 \pm 24,91
Ps	41,83 \pm 49,55	78,40 \pm 89,43*

*p<0,05 diğer iki gruptan farklı



Şekil 4.6 DOS TNF- α Total Miktar Değerleri



Şekil 4.7 DOS TNF- α Konsantrasyon Değerleri

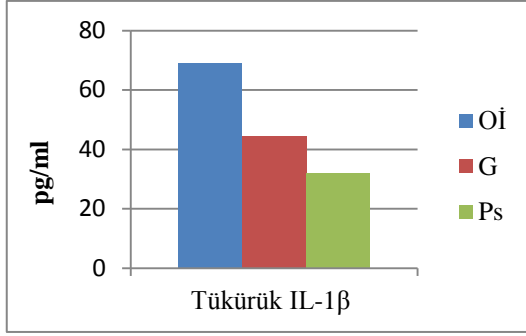
4.2.4 Tükürük IL-1 β Değerleri

Tükürük IL-1 β miktarı, Oİ grubunda Ps grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur (p<0,05). Oİ grubu tükürük IL-1 β miktarı G grubundan yüksek olmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,05). Aynı şekilde G grubu tükürük IL-1 β miktarı Ps grubundan yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p>0,05). Gruplara ait tükürük IL-1 β düzeyleri ve istatistiki değerlendirmeler Tablo 4.7’de verilmiştir (Şekil 4.8).

Tablo 4.7 Tükürük IL-1 β Değerleri

	Tükürük IL-1β Değerleri (pg/ml)
Oİ	68,92 \pm 34,44*
G	44,48 \pm 33,16
Ps	32,10 \pm 26,84

*p<0,05 Ps ile farklı



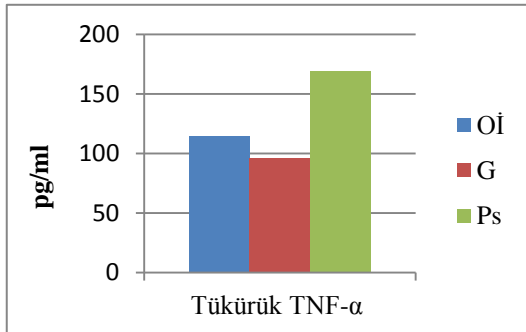
Şekil 4.8 Tükürük IL-1 β Değerleri

4.2.5 Tükürük TNF- α Değerleri

Tükürük TNF- α miktarı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamamıştır ($p>0,05$). Gruplara ait tükürük TNF- α düzeyleri ve istatistiki değerlendirmeler Tablo 4.8’de verilmiştir (Şekil 4.9).

Tablo 4.8 Tükürük TNF- α Değerleri

	Tükürük TNF- α Değerleri (pg/ml)
Oİ	114,42 \pm 149,99
G	96,07 \pm 83,49
Ps	168,66 \pm 11,16



Şekil 4.9 Tükürük TNF- α Değerleri

4.3 Parametreler Arasındaki Korelasyonlar

4.3.1 Oİ Grubuna Ait Korelasyonlar

DOS hacim değeri ve Pİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiştir ($p<0,01$). DOS IL-1 β konsantrasyon değeri ve tükürük TNF- α değeri ile Pİ arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir ($p<0,01$). Tükürük IL-1 β ve TNF- α değerleri ile CD değeri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Ovulasyon indüksiyonu uygulanan hasta grubuna ait tükürük ve DOS ‘taki IL-1 β ve TNF- α değerleri ile periodontal hastalıkların klinik parametreleri arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon katsayıları ve istatistiki değerlendirmeler Tablo 4.9’ da gösterilmiştir.

Tablo 4.9 Ovulasyon indüksiyonu uygulanan hasta grubuna ait korelasyonlar

	Pİ	Gİ	SK	CD
DOS IL-1β Total	-302	-0,31	-0,47	126
DOS IL-1β Konst	-634**	118	-0,41	302
DOS TNF-α Total	231	-182	-115	-097
DOS TNF-α Konst	0,46	-158	-119	001
Tükürük IL-1β	-0,44	136	143	382*
Tükürük TNF-α	-721**	292	123	417*
DOS Hacim	505**	-074	-122	-297

*Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlı

**Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlı

4.3.2 G Grubuna Ait Korelasyonlar

Tükürük IL-1 β değeri ve CD değeri arasında istatistiki açıdan anlamlı pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir (p<0,05).

Gingivitis grubuna ait tükürük ve DOS'taki IL-1 β ve TNF- α değerleri ile periodontal hastalıkların klinik parametreleri arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon katsayıları ve istatistiki değerlendirmeler Tablo 4.10' da gösterilmiştir.

Tablo 4.10 Gingivitis grubuna ait korelasyonlar

	Pİ	Gİ	SK	CD
DOS IL-1β Total	163	-196	-031	179
DOS IL-1β Konst	0,61	-161	-208	055
DOS TNF-α Total	0,72	019	192	021
DOS TNF-α Konst	130	-076	0,45	-099
Tükürük IL-1β	438	144	226	569*
Tükürük TNF-α	-111	449	207	038
DOS Hacim	071	037	332	434

*Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlı

**Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlı

4.3.3 Ps Grubuna Ait Korelasyonlar

Ps grubunda DOS IL-1 β konsantrasyon değeri ile Pİ arasında istatistiki açıdan anlamlı pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir (p<0,05).

Ps grubuna ait tükürük ve DOS 'taki IL-1 β ve TNF- α değerleri ile periodontal hastalıkların klinik parametreleri arasındaki ilişkiyi gösteren korelasyon katsayıları ve istatistiki değerlendirmeler Tablo 4.11' de gösterilmiştir.

Tablo 4.11 Ps grubuna ait korelasyonlar

	Pİ	Gİ	SK	CD
DOS IL-1β Total	358	387	–	325
DOS IL1-β Konst	519*	483	–	336
DOS TNF-α Total	202	010	–	128
DOS TNF-α Konst	305	091	–	070
Tükürük IL-1β	015	154	–	-098
Tükürük TNF-α	077	343	–	286
DOS Hacim	-123	-006	–	184

*Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlı

**Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlı

5. TARTIŞMA

Periodontal hastalık; dişeti, periodontal ligament, alveol kemiği ve sementten oluşan periodonsiyumu etkileyen infeksiyöz bir hastalıktır (Kinane ve Attstrom, 2005). Bakteriye birikimler nadiren destek dokularda diş kaybına neden olabilecek seviyede yıkıma neden olurlar, genellikle inflamatuvar yıkım sadece dişetinde sınırlı kalır (Armitage, 1999).

Mariotti (1999) periodontal hastalıklarda primer etkenin bakteri plağı ve bakteri plağının patojenitesinde öncelikli nedenin ise yetersiz oral hijyen olduğunu bildirmiştir. Ancak bazı sistemik durum ve hastalıklar, oral mikrofloradaki anaerobik mikroorganizma sayısında ve bakteri plağına karşı oluşan doku cevabında değişikliklere neden olarak periodontal hastalıklara yatkınlığı arttırabileceği gibi, periodontal durumun da bazı sistemik durum ve hastalıklar için risk faktörü olabileceği düşünülmektedir (Kinane ve Bartold, 2007).

Oral hijyen düzeyinde değişiklik olmamasına rağmen seks steroid hormonlarındaki artışın dişeti hastalıklarının prevalansını arttırdığı klinik gözlemlerle doğrulanmıştır. Cinsiyet steroid hormon seviyesinin özellikle hamilelik döneminde yüksek konsantrasyonlara ulaşması nedeniyle, klinik değerlendirmeler kadınlarda farklı dönemlerin incelenmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Hormon seviyelerindeki değişiklikler hamilelik, puberte, menstrual siklus ve menapoz dönemlerinde görülebildiği gibi benzer değişiklikler hormon ilaçlarının kullanımı sonucu da ortaya çıkmaktadır (Krejci ve Bissada, 2002).

Yağız ve Kara (2005) oral kontraseptif kullanan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada; suni olarak yükselen sistemik progesteron ve östrojen seviyesinin konak doku cevabını ve dişeti inflamasyon seviyesini arttıracağını göstermiştir.

Seks steroid hormonlarının serum düzeylerindeki değişimlerinin dişeti fizyolojisinde değişikliklere yol açtığı düşünülmektedir. Artan progesteron ve östrojen hormonlarının dişeti damarlarında, bağ dokusunda ve savunma hücrelerinde değişime neden olduğu çalışmalarla kanıtlanmıştır (Lindhe ve Branemark, 1967;1968). Hormonal değişimlere bağlı gelişen dişeti semptomlarının şiddetindeki artış, bu hormonların artan seviyelerinin mikrovasküler fizyolojik etkilerini yansıtır. Bu durumlarda oluşturulan

deneysel gingivitis esnasında dişetindeki ödem, kızarıklık ve sondalamada kanamanın daha fazla olduğu belirtilmiştir (Raber-Durlacher ve ark., 1994). Progesteron ve östrojen seviyelerinin hamilelik ve oral kontraseptif kullanımı ile ilişkili olarak plağa karşı gelişen immun yanıtı baskılandığı bildirilmiştir. (Sooriyamoorthy ve Gower, 1989).

Ovulasyon indüksiyonunda kullanılan ilaçların serum östrojen, progesteron ve diğer kadın seks hormonlarının seviyelerinde artışa neden olarak gingival dokular ve periodonsiyum üzerine etkileri olabileceği uzun zamandır düşünülmektedir. İnsan gingivasi östrojen ve progesteron için reseptörlere sahiptir ve bu hormonların seviyelerinin pubertede (Parkar ve ark., 1996), hamilelik döneminde (Raber-Durlacher ve ark., 1994) ve oral kontraseptif kullanımı (Tilakatrane ve ark., 2000) ile artması periodontal patojenite ile ilişkilendirilebilmektedir. Bu ilişkiyi açıklamak için ileri sürülen; kadın cinsiyet hormonlarının gingival vasküler sistemi değiştirebilme, hücrel immun cevabı deprese edebilme ve subgingival florayı değiştirebilme gibi etkileri olduğunu gösteren araştırmalar vardır (Mariotti 1994, Mealey ve ark., 2003). Ancak ovulasyon indüksiyonu için kullanılan ilaçların gingival inflamasyon üzerine etkisini araştıran tek bir çalışma mevcuttur. Yapılan çalışmada; benzer plak seviyelerine rağmen ovulasyon indüksiyon ilacı kullanan kadınlarda gingival inflamasyonun arttığı ve ilacın kullanım süresindeki artışa bağlı olarak inflamasyon şiddetinin de arttığı belirtilmiştir (Haytaç ve ark., 2004).

Çalışmamızda Haytaç ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak, periodontal olarak sağlıklı, ovulasyon indüksiyon ilacı kullanmayan hasta grubu çalışmaya dahil edilmiştir. Ovulasyon indüksiyon ilacı kullanan hasta grubu ilaç protokolüne ve ilaç kullanım süresine göre ayrılmamıştır.

Çalışma grupları; ovulasyon indüksiyonu uygulanan grup, gingivitis grubu, periodontal sağlık grubu olarak oluşturulmuştur. Dişeti büyümesi, spontan kanama, gingival ülserasyon veya periodontal absesi olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Konağın hormonal değişime verdiği yanıtın değerlendirilebilmesi için diğer periodontal risk faktörlerinin ortadan kaldırılmış olması gerekmektedir. Çapraşıklık olan bölgede dişlerin temizliği daha zor olduğu için inflamasyon gelişme riski daha fazladır. Dişeti ile uyumsuz yapılan protetik restorasyonlar gingival inflamasyon artışına neden olabilir. Ağız solunumu gingival dokuları dehidrate ederek inflamasyonu arttırabilir. Bu nedenle

aşırı çapraşıklık, protetik restorasyonları olan, ağız solunumu yapan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

İnfertilite tedavisi gören grubumuzda ovulatuvar düzensizliğe neden olan; düzensiz menstrual siklus, amonera, polikistik over sendromu, prematür overyan yetmezlik, hiperprolaktinemi gibi bazı infertilite nedenleri hormon seviyelerinde düzensizliğe neden olarak gingival dokuları etkileyebileceğinden çalışmaya dahil edilmemiştir. Aynı şekilde doğum kontrol hapı kullanımının da bireylerin fizyolojik hormon düzeylerini etkileyebileceği düşünülerek çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Periodontal hastalık aktivasyonunun belirlenebilmesi için konak doku cevabının analiz edilmesi gerekmektedir. Birçok çalışmada DOS ve tükürüğün biyokimyasal ve immünolojik analizlerinin periodontal hastalık aktivasyonunun saptanmasında faydalı olabileceği vurgulanmıştır (Özmeriç, 2004).

DOS, dişeti kenarından ya da dişeti oluğundan toplanabilen iltihabi eksuda ya da transudadır. Bu sıvının biyokimyasal olarak analiz edilebilmesi periodontal hastalıkta konak yanıtının invaziv olmayan yöntemlerle incelemesine imkan vermektedir. Elde edilen DOS hacminin belirlenmesinde kullanılan yöntemin hassasiyeti de sıvı dinamikleri ve DOS metodolojisi açısından çok önemlidir. DOS ölçümünde periotron cihazı, tartı ya da boyama yöntemi kullanılabilir. Çalışmamızda DOS miktarı periotron 8000 cihazı kullanılarak ölçülmüştür. Periotron mevcut DOS hacmini elektronik olarak ve daha hassas biçimde belirleyebilmektedir. Bu teknik hızlıdır ve DOS örneğini etkilememektedir.

DOS miktarı ve içeriği ağızda klinik belirtiler gözlenmiyorken de iltihap varlığı hakkında fikir verebilir. Bu nedenle DOS miktarı ve içeriğinin incelenmesinin çalışmamıza katkı sağlayacağı düşünülmüştür. DOS'daki PGE₂, IL-1 ve tümör nekrozis faktör gibi monositik kökenli iltihabi medyatörlerin düzeyleri bölgeye özgü hastalık aktivitesinin ideal göstergesi olarak değerlendirilmektedirler (Champagne ve ark., 2003). IL-1 β ve TNF- α , birçok hücre ve mekanizmayı uyararak dişeti iltihabının başlamasına ve yumuşak doku yıkımına neden olurlar. Klinik olarak hastalığın ortaya çıkmasından önce TNF'nin bölgede var olduğu ve periodontal hastalık için uygun bir gösterge olabileceği vurgulanmıştır (Rossomando ve ark., 1990). Plağa bağlı gingival

inflamatuar durumlarda DOS IL-1 β seviyeleri incelendiğinde gingivitisli hastalarda periodontal sağlıklı hastalara göre DOS'da IL-1 β miktarının belirgin şekilde yüksek olduğu tespit edilmiştir (Yücel ve ark., 2008). Bu nedenlerden dolayı çalışmamızda klinik değerlendirmelerin yanı sıra DOS miktarının ölçülmesine ve DOS'daki ve tükürükteki IL-1 β ve TNF- α düzeylerinin laboratuvar yöntemleriyle incelenmesine karar verilmiştir.

Hastaların klinik kayıtları, DOS ve tükürük örnekleri menstruasyonun gingival inflamasyon üzerine olası etkilerini elimine etmek için menstrual siklusun 14. günü alınmıştır.

Her iki biyokimyasal değerlendirme için kullanılmak üzere, DOS ve tükürük örnekleri günün farklı saatlerindeki akış miktarı değişimlerinden etkilenmemesi amacıyla, sabah saatlerinde ve klinik ölçümlerin hemen öncesinde elde edilmiştir (Lamster, 1997). Tükürük izolasyonunun kolaylıkla sağlanabilmesi için DOS örnekleri üst çene kesici dişlerden toplanmıştır (Buduneli ve ark., 2002). Kontaminasyon riskinin en aza indirilmesi için bu dişlerin de sadece vestibül yüzeylerinden DOS örnekleme yapılmıştır. Çalışmamızda, filtre kağıdının dişeti oluğunda 30 saniye süre ile tutularak örnekleme yapılması tercih edilmiştir (Rudin ve ark., 1970).

Çalışmamızda mikrobiyal dental plak miktarının belirlenmesi, ağız hijyen durumunun ve oral hijyen eğitiminin etkinliğinin saptanması amacı ile Pİ (Silness ve Løe., 1964) kullanılmıştır. Pİ esas olarak hastanın sadece anlık oral hijyen durumunu ifade etmesinden dolayı periodontal enfeksiyonun ana kriterlerinden kanama, renk değişikliği, yüzey özelliği durumunu ve meydana gelen değişiklikleri değerlendiren Gİ (Løe ve Silness, 1963) ve periodonsiyumda mevcut hastalık aktivitesini yansıtan SK (Ainamo ve Bay, 1975) kriterleri de kullanılmıştır. Ayrıca periodonsiyumun geçirilmiş hastalık aktivitesinin belirleyicisi olan CD değerleri de ölçülmüştür.

Plak indeksi bulgularını incelendiğimizde; plak indeksi açısından Oİ ve G grupları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu sonuç iki grup arasında oral hijyen durumunun benzer olduğunu göstermektedir. Periodontal sağlıklı grubun plak indeksi değerleri diğer gruplardan anlamlı şekilde düşük tespit edilmiştir. Bu sonuç periodontal

sağlıklı hasta grubunda bireylerin periodontal açıdan problemsiz olmasına bağlı olarak beklenen bir sonuçtur.

Çalışmamızda infertilite tedavisi gören ve ovulasyon indüksiyonu uygulanan gingivitisli kadın hastalar ve bu ilaçları kullanmayan gingivitisli kadın hastalar birbirleriyle ve periodontal sağlıklı ovulasyon indüksiyon ilacı kullanmayan kadın hastalarla karşılaştırılmıştır. Literatür incelendiğinde mikroorganizmaların inflamatuvar özellik taşıyan periodontal hastalıkların başlaması ve ilerleyişindeki önemi görülmektedir (Tilakaratne ve ark., 2000). Bu nedenle çalışmaya dahil edilen Oİ ve G gruplarının oral hijyen alışkanlıklarının benzer olması plak indeksi değerlerinden bağımsız olarak gingival inflamasyonun değerlendirilmesini sağlamıştır.

Haytaç ve ark.'nın çalışmalarında benzer plak seviyelerine rağmen üç siklünden fazla ovulasyon indüksiyon ilacı kullanan kadınlarda ilaç kullanmayan kadınlara göre gingival indeks değerleri anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir. Çalışmamızda ise ovulasyon indüksiyon ilacı kullanan gingivitisli kadınların gingival indeks değerleri ilaç kullanmayan gingivitisli kadınlardan yüksek olmasına rağmen bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Ancak her iki grubun da gingival indeks değerleri kontrol grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Sözü edilen bu çalışma ile bizim çalışmamız arasındaki bu farklılığın hasta gruplarının seçimindeki ve ovulasyon indüksiyonu için kullanılan ilaçlardaki ve ilaçların kullanım sürelerindeki farklılıktan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

DOS ve sulkular ısının artışı, sondalamada kanamaya eğilim gingivitisin en erken bulgularıdır. Sondalamada kanama gingivitis şiddetine göre değişkenlik gösterir ve erken tanı için bir kriter oluşturabilir (Del Fabbro ve ark., 2001). Kanama varlığı periodontal inflamasyon varlığıyla ilişkilendirilmektedir (Lang ve ark., 1990).

Haytaç ve ark. yaptıkları çalışmada üç siklünden fazla ovulasyon indüksiyon ilacı kullanan kadınlarda ilaç kullanmayan kadınlara göre kanama indeksi değerlerini anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda bu çalışmayla uyumlu olarak ovulasyon indüksiyon ilacı kullanan kadınlarda kanama indeksi değerleri diğer gruplardan anlamlı şekilde yüksek tespit edilmiştir.

Cep derinliği değerleri incelendiğinde; Ps grubunda CD değerlerinin Oİ ve G grubundan anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür. Oİ grubunda ise CD değerleri G grubundan yüksek olmakla beraber bu farklılık istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Literatür incelendiğinde infertilite tedavisinde uygulanan ovulasyon indüksiyonunda ortaya çıkan hormonal değişikliklerin dişetine etkilerini DOS miktarı ölçümleri ile değerlendiren tek bir çalışma mevcuttur. Ancak bu çalışmada çalışmamızdan farklı olarak ovulasyon indüksiyonu uygulanmayan periodontal sağlıklı hasta grubu dahil edilmemiş ve hasta grupları ilaç kullanım süresine göre belirlenmiştir. Ayrıca ovulasyon indüksiyonu için uygulanan ilaçların farklı olması nedeniyle DOS miktarı değerlendirmeleri tam olarak karşılaştırlanamamıştır.

DOS hacmi ile ilgili bulgular değerlendirildiğinde; periodontal sağlık grubu, DOS hacim değeri açısından G ve Oİ grupları ile karşılaştırıldığında her iki gruptan da anlamlı şekilde düşük olduğu saptanmıştır. Oİ grubu DOS hacim parametresi açısından G grubundan yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Haytaç ve ark. yaptıkları çalışmada 3 siklsten fazla ovulasyon indüksiyon ilacı kullanan kadınlarda kullanmayanlara göre DOS hacim değerlerini anlamlı şekilde yüksek bulmuşlardır. Çalışmamızda ise DOS hacim değerleri Oİ grubunda, G grubundan yüksek olmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. İki alışma arasındaki bu farklılığın hasta grubu seçimine ve ovulasyon indüksiyonu için uygulanan ilaç protokolündeki ve kullanım sresindeki farklılığa bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Cinsiyet steroid hormonlarının varlığına bağlı olarak dişeti oluğu sıvısındaki artışla ilgili pek çok çalışma mevcuttur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bu artışın sert gıdalar çiğnendiği zaman, diş fırçalama ve dişetine masajlarda, ovulasyonda ve hormonal kontraseptiflerin kullanılmasında da olduğu grlmştir. Deinzer ve ark.'nın (2000) hayvanlar üzerinde yaptıkları çalışmada progesteron ve östrojenin verilmesiyle dişeti oluğu sıvısının arttığı tespit edilmiştir. Ancak alışmamızda Oİ grubu DOS hacmi G grubundan yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Literatür incelendiğinde, infertilite tedavisinde uygulanan ovulasyon indüksiyonunda ortaya çıkan hormonal değişikliklerin dişetine etkilerini DOS'daki ve tükürükteki IL-1 β düzeyleri ile birlikte inceleyen bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu nedenle DOS'daki ve tükürükteki IL-1 β düzeyine ait bulguların tartışılması çalışmamız kapsamında yapılmıştır.

Çalışmamızda DOS'da ve tükürükte bulunan IL-1 β düzeyleri değerlendirildiğinde; Oİ grubu DOS IL-1 β total miktarı açısından G ve Ps grupları ile karşılaştırıldığında her iki gruptan da istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu saptanmıştır. G grubu DOS IL-1 β total miktarı açısından Ps grubundan yüksek olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. DOS IL-1 β konsantrasyon değerleri açısından gruplar arasında anlamlı fark saptanmamıştır.

Tükürük IL-1 β miktarı, Oİ grubunda Ps grubundan anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Oİ grubu tükürük IL-1 β miktarı G grubundan yüksek olmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

IL-1 β ve TNF- α periodontal hastalıkta yumuşak doku ve kemik yıkımında rol oynar (Graves ve Cochran, 2003). Çalışmamıza gingivitisli hasta grubu dahil edilmiş olduğu için yumuşak doku değişiklikleri gözlenebilmekte, fakat alveol kemiğinde rezorpsiyon varlığı beklenmemektedir. Periodontitisli hasta grubunun dahil edileceği benzer bir çalışmada, hormonlar tarafından uyarılan IL-1 β ve TNF- α artışının kemik rezorpsiyonuna etkisinin değerlendirilmesinin literatüre katkıda bulunacağı söylenebilir.

Klinik olarak sağlıklı kabul edilen bölgelerde IL-1 β varlığı daha önceki çalışmalarda gösterilmiştir (Engbretson ve ark., 2002). Çalışmamızda da DOS örneği alınabilen her bölgede IL-1 β tespit edilmiştir. DOS ve tükürük IL-1 β düzeylerinin dişeti iltihabının klinik belirtileri ile paralel olarak arttığı düşünülmektedir. Ancak günümüz literatür bilgileri, iltihabın klinik göstergeleri ile DOS IL-1 β değerleri arasında henüz belirgin bir korelasyon kurulacak düzeye ulaşmamıştır. Çalışmamızda gingival indeks ve sondalamada kanama değerleri ile DOS'daki ve tükürükteki IL-1 β değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır. Ancak Oİ grubunda DOS IL-1 β konsantrasyon değerleri ve Pİ arasında negatif korelasyon bulunurken; Ps grubunda DOS IL-1 β konsantrasyon değerleri ile Pİ arasında istatistiki açıdan anlamlı pozitif

korelasyon olduğu tespit edilmiştir. Oİ ve G grubunda tükürük IL-1 β ve cep derinliği değerleri arasında istatistiki açıdan anlamlı pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamızda DOS'da ve tükürükte bulunan TNF- α düzeyleri değerlendirildiğinde; TNF- α DOS total miktarı ve tükürük TNF- α miktarı açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. TNF- α DOS konsantrasyon değerleri Ps grubunda diğer iki gruptan yüksek saptanmış, Oİ ve G grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.

DOS'daki ve tükürükteki TNF- α düzeylerinin klinik parametrelerle olan ilişkisi incelendiğinde; gingival indeks ve sondalamada kanama değerleri ile TNF- α düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmadığı gözlenmiştir. Ancak Oİ grubunda tükürük TNF- α değerleri ile CD değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulunurken; Pİ değerleri ile de istatistiki olarak anlamlı negatif korelasyon olduğu saptanmıştır. Oİ grubunda DOS hacim değeri ve Pİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır.

Cinsiyet steroid hormonlarının serum düzeylerindeki değişimlerinin dişeti fizyolojisinde değişikliklere yol açtığı düşünülmektedir. Fakat serum hormon konsantrasyonları ile dişeti iltihabı arasında direkt bir ilişki kurulamamıştır. Serum hormon konsantrasyonlarının dişetinde gözlenen değişimde merkezi bir rol oynadığı bilinmekle birlikte, hormonal değişime karşı konak yanıtında gözlenen bireysel farklılıklar henüz tam olarak açıklanamamıştır.

Sondalamada kanama bulgusu gingival inflamasyonun erken klinik bulgularından biridir ve gingivitis şiddetine göre değişkenlik gösterir. Bu nedenle erken tanı için bir kriter oluşturabilir. Ayrıca kanama varlığı periodontal inflamasyon varlığıyla ilişkilendirilmektedir.

Periodontal hastalıklar, lokal ve sistemik olarak proinflamatuvar prostaglandin ve sitokinlerin seviyelerinin yükselmesine neden olan kronik, gram(-) infeksiyonlardır (Teng ve ark., 2002). Son yıllarda yapılan çalışmalarda periodontal enfeksiyonlarla sistemik hastalık ve durumlar arasındaki ilişki daha da netleşmektedir. Periodontal cep ve yakınındaki inflame periodontal dokular LPS gibi bakteriyel ürünler ve IL-1 β , IL-6, TNF- α ve PGE₂ gibi inflamatuvar medyatörlerin dolaşıma katılması açısından sürekli bir

kaynak oluşturmaktadır. Bu nedenle şiddetli periodontal hastalık varlığı; bakteri, bakteri ürünleri ve inflamatuvar medyatörlerin dolaşıma katılarak diğer sistemleri etkilemesi yüzünden ciddi bir enfeksiyon tehditi oluşturmaktadır (Page, 1998). Buradan yola çıkarak infertilite tedavisi sırasında sağlıklı periodonsiyum için başlangıç plak seviyesinin düşük olması sağlanır ve durumun devamlılığı korunursa gingival inflamasyonun tedavi başarısı üzerine etkileri minimize edilebilir. Buna ilaveten gebelik gerçekleşirse; fetusun uterusu başarılı implantasyonu, erken doğum ve düşük doğum ağırlığı üzerine etkili olduğu bilinen periodontal inflamasyonun olumsuz etkisi de elimine edilmiş olacaktır.

Literatürde konu ile ilgili çalışma sayısının azlığı, bazı bulgularımızı sınırlı sayıda çalışma ile tartışmamıza neden oldu. Dolayısıyla bu konuya ışık tutabilecek ileri çalışmaların yapılmasının yararlı ve gerekli olduğu kanaatindeyiz.

Çalışmamızın sonuçlarına göre; infertilite tedavisinde kullanılan en yaygın metod olan ovulasyon indüksiyonun, kanamaya eğilimi arttırdığı görülmüştür. Periodontal hastalığın pek çok sistemik durum gibi hamilelik için de bir risk faktörü olması nedeniyle infertilite tedavisinin periodontal durum üzerine ve periodontal sağlığın da infertilite tedavisi ve sonuçları üzerine etkilerini belirlemek önemlidir. Bu nedenle geniş örnekli hasta gruplarında, uzun süreli ileri dönem ve vaka-kontrol çalışmalarına gerek olduğunu düşünmekteyiz.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İnfertilite tedavisinde uygulanan ovulasyon indüksiyonunun gingival inflamasyon ile ilişkisinin incelendiği çalışmamızda; ovulasyon indüksiyonu uygulanan (gingivitisli) ve uygulanmayan (gingivitisli, periodontal sağlıklı) hastalardan elde edilen DOS ve tükürük örneklerinde IL-1 β ve TNF- α sitokin düzeyleri ve klinik parametrelerle ilişkileri değerlendirilmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre;

1. Oİ grubuna ait SKİ değerleri G grubuna ve Ps grubuna kıyasla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.
2. Oİ grubu Gİ değerleri G grubundan yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiki açıdan anlamlı değildir.
3. Oİ grubu CD değerleri G grubundan yüksek olmasına rağmen bu fark istatistiki açıdan anlamlı değildir.
4. DOS hacmi değerlerinin Oİ grubunda en yüksek Ps grubunda ise en düşük olduğu saptanmıştır. Oİ grubu DOS hacmi değeri G grubundan yüksek olmasına rağmen bu fark anlamlı bulunmamıştır.
5. Oİ grubu DOS IL-1 β total miktarı değerlerinin diğer gruplardan anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır. DOS IL-1 β konsantrasyon değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.
6. Oİ grubu tükürük IL-1 β değerleri Ps grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Oİ grubu tükürük IL-1 β değerleri G grubundan; G grubu tükürük IL-1 β değerleri de Ps grubundan yüksek olmasına rağmen bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
7. DOS TNF α total miktar ve tükürük TNF- α seviyeleri değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir. TNF- α DOS konsantrasyon değerleri açısından Oİ ve G grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır.
8. Oİ grubunda DOS hacim değeri ile Pİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur.

9. Oİ grubunda DOS IL-1 β konsantrasyon değerleri ve tükürük TNF- α değerleri ile Pİ arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır.
10. Oİ grubunda tükürük IL-1 β ve TNF- α , G grubunda tükürük IL-1 β değerleri ile CD değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır.
11. Ps grubunda DOS IL-1 β konsantrasyon değeri ile Pİ arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu tespit edilmiştir.
12. Çalışmada ovulasyon indüksiyonunun, kanamaya eğilimi arttırdığı görülmüştür. Sondalamada kanama bulgusu gingival inflamasyonun erken klinik bulgularından biridir ve erken tanı için bir kriter oluşturabilir.
13. Periodontal hastalık ve sistemik durum ilişkisinin önemi düşünöldüğünde; infertilite tedavisinin periodontal durum üzerine ve periodontal sağlığın da infertilite tedavisi sonuçları üzerine etkilerini belirlemeye yönelik daha kapsamlı çalışmalara gerek olduğunu düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

- Abbas A, Lichtman AH, Pober JS. Cytokines. In: Cellular and Molecular Immunology, 4th ed., Philadelphia ,WB. Saunders Co. 2000;235-269.
- Abramow Y, Schenker JG, Lewin A, Friedler S, Nisman B, Barak V. Plasma inflammatory cytokines correlate to the ovarian hyperstimulation syndrome. Hum Reprod. 1996;11(7):1381-1386.
- Adrenal ve Gonadal Hastalıklar Klavuzu. www.turkendokrin.org/files/pdf/HPA_Klavuzu.pdf, 2011.
- Ahmed AS. Sex steroids, Sex steroid receptors, Autoimmune diseases. In: Steroid receptors and Disease. Sheridan PJ, Blum K, Trachtenberg MC, eds. New York, Marcel Dekker.1988;289-316.
- Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. Int Dent J. 1975;25(4):229-35.
- Amar S, Chung, KM. Influence of hormonal variation on the periodontium in women. Periodontol 2000. 1994;6:79-87.
- American Academy of Periodontology. Periodontal disease as a potential risk factor for systemic diseases (position paper). J Periodontol. 1998;69:841-850.
- American Academy of Periodontology, 2001, (as guated) Sanchez AR, Kupp LI, Sheridan PJ, Sanchez DR. Maternal cronic infection as a risk factor in preterm low birth weight infants: The link with periodontal infection. J Int Acad Periodontol. 2004;(6/3):89-95.
- Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. Ann Periodontol. 1999;4:1-6.
- Assuma R, Oates T, Cochran D, Amar S, Graves, D. IL-1 and TNF-a antagonists inhibit the inflammatory response and bone loss in experimental periodontitis. J Immunol. 1998;160:403-409.
- Ataoglu T, Gursel M. Periodontoloji. III.Baskı, Konya, Damla Ofset AŞ.1999.
- Barksby HE, Lea SR, Preshaw PM, Taylor JJ. The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. Clin Exp Immunol. 2007;149:217-225.
- Ben-Rafael Z, Levy T, Schoemaker J. Pharmacokinetics of follicle-stimulating hormone: Clinical significance. Fertil Steril. 1995;63:689-700.

- Belibasakis GN, Johansson A, Wang Y, Chen C, Lagergard T, Kalfas S, et al. Cytokine responses of human gingival fibroblasts to *Actinobacillus actinomycetemcomitans* cytolethal distending toxin. *Cytokine*. 2005;30:56-63.
- Birkedal-Hansen H. Role of matrix metalloproteinases in human periodontal disease. *J Periodontol*. 1993;64:474-484.
- Borden SM, Golub LM, Kleinberg I. The effect of age and sex on the relationship between crevicular fluid flow and gingival inflammation in humans. *J Periodont Res*. 1977;12:160-165.
- Buduneli N, Vardar S, Atilla G, Sorsa T, Luoto H, Baylas H. Gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels following adjunctive use of meloxicam and initial phase of periodontal therapy. *J Periodontol*. 2002;73:103-109.
- Carranza FA, Newman MG, Takei HH. *Carranza's clinical periodontology*. 9th ed., Philadelphia, WB. Saunders Co. 2002.
- Carranza FA, Newman MG, Takei HH, Klokkevold PR. *Carranza's clinical periodontology*. 10th ed., Philadelphia, WB. Saunders Co. 2007.
- Champagne CM, Buchanan W, Reddy MS, Preisser JS, Beck JD, Offenbacher S. Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontol 2000*. 2003;31:167-80.
- Cimasoni G. *Crevicular fluid updated*. Monographs in Oral Science. 2nd ed., Basel, İsviçre, Karger. 1983.
- Daya S. Gonadotropin releasing hormone agonist protocols for pituitary desensitization in in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer cycles. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(1):CD001299.
- Deinzer R, Förster P, Fuck L, Herforth A, Stiller-Winkler R, Idel H. Increase of crevicular interleukin 1beta under academic stress at experimental gingivitis sites and at sites of perfect oral hygiene. *J Clin Periodontol*. 1999;26:1-8.
- Deinzer R, Mossanen BS, Hefforth A. Methodological considerations in the assessment of GCF volume. *J Clin Periodontol*. 2000;27:481-488.
- Deinzer R, Weik U, Kolb-Bachofen V, Herforth A. Comparison of experimental gingivitis with persistent gingivitis: differences in clinical parameters and cytokine concentrations. *J Periodontal Res*. 2007;42:318-324.
- Del Fabbro M, Francetti N, Bulfamante G, Cribiù M, Misericchi G, Weinstein RL. Fluid dynamics of gingival tissues in transition from physiological condition to inflammation. *J Periodontol*. 2001;72:65-73.

- Delima AJ, Oates T, Assuma R, Schwartz Z, Cochran D, Amar S, Graves DT. Soluble antagonists to interleukin-1 (IL-1) tumor necrosis factor (TNF) inhibits loss of tissue attachment in experimental periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2001;28:233-240.
- Dinarello CA. Interleukin-1. *Cytokine Growth Factor Rev.* 1997;4:253-265.
- Ebbersole JL. Humoral immun responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontol 2000.* 2003;31:135-166.
- Ejeil AL, Gaulter F, Igondjo-Tchen S, Senni K, Pellat B, Godeau G, Gogly B. Are cytokines linked to collagen breakdown during periodontal disease progression? *J Periodontol.* 2003;74:196-201.
- Eley BM, Cox SW. Advances in periodontal diagnosis. 5. Potential inflammatory and immune markers. *British Dent Journal.* 1998;184(5):220-223.
- Engebretson SP, Grbic JT, Singer R, Lamster IB. GCF IL-1 β profiles in periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2002;29:48-53.
- Ferris GM. Alteration of female sex hormones: their effect on oral tissues and dental treatment. *Compendium.* 1993;14:1558-1564.
- Fitzsimmons T, Sanders A, Slade G, Bartold P. Biomarkers of periodontal inflammation in the Australian adult population. *Aust Dent J.* 2009;54:115-122.
- Figueredo CM, Ribeiro MS, Fischer RG, Gustafsson A. Increased interleukin-1beta concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis. *J Periodontol.* 1999;70:1457-1463.
- Gamonal J, Acevedo A, Bascones A, Jorge O, Silva A. Levels of IL-1 beta , -8, and -10 and RANTES in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment. *J Periodontol.* 2000;71(10):1535-1545.
- Geerts SO, Nys M, De Mol P, et al. Systemic release of endotoxins induced by gentle mastication: Association with periodontitis severity. *J Periodontol.* 2002;73:73-78.
- Gemmell E, Marshall RI, Seymour GJ. Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol 2000.* 1997;14:112-143.
- Gibbs RS. The relationship between infections and adverse pregnancy outcomes: An overview. *Ann Periodontol.* 2001;6:153-163.
- Gonzales JR, Herrmann JM, Boedeker RH, Francz PL, Biesalski H, Meyle J. Concentration of interleukin-1beta and neutrophil elastase activity in gingival

- crevicular fluid during experimental gingivitis. *J Clin Periodontol.* 2001;285:44-49.
- Goodson JM. Gingival crevice fluid flow. *Periodontol 2000.* 2003;31:43-54.
- Gornstein RA, Lapp CA, Bustos Valdes SM, Zamorano P. Androgens modulate interleukin-6 production by gingival fibroblasts in vitro. *J Periodontol.* 1999;70:604-609.
- Graves DT, Delima AJ, Assuma R, et al. Interleukin-1 and tumor necrosis factor antagonists inhibit the progression of inflammatory cell infiltration toward alveolar bone in experimental periodontitis. *J Periodontol.* 1998;69:1419-25.
- Graves DT, Cochran D. The contribution of interleukin-1 and tumor necrosis factor to periodontal tissue destruction. *J Periodontol.* 2003;74:391-401.
- Güncü GN, Tözüm TF, Çağlayan F. Effects of endogenous sex hormones on the periodontium. Review of literature. *Aust Dent Journal.* 2008;50(3):138-145.
- Hart TC, Kornman KS. Genetic factors in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol 2000.* 1997;14:202-215.
- Haytaç MC, Cetin T, Seydaoglu G. The effects of ovulation induction during infertility treatment on gingival inflammation. *J Periodontol.* 2004;75:805-810.
- Homburg R, Insler V. Ovulation induction in perspective. *Hum Reprod Update.* 2002;8:449-462.
- Hou LT, Liu CM, Liu BY, Lin SJ, Liao CS, Rossomando EF. Interleukin-1beta, clinical parameters and matched cellular-histopathologic changes of biopsied gingival tissue from periodontitis patients. *J Periodontal Res.* 2003;38:247-254.
- Huber A, Kupperman J, Newell K. Estradiol prevents and testosterone promotes Fas-dependent apoptosis in CD4+ Th2 cells by altering Bcl 2 expression. *Lupus.* 1999;8:384-7.
- Hughes EG, Federkow DM, Daya S, Sagle MA, Van de Koppel P, Collins JA. The routine use of gonadotropin-releasing hormone agonists prior to in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer: meta-analysis of randomised controlled trial, *Fertil Steril.* 1992;58:888-896.
- Hugues JN. Ovarian stimulation for assisted reproductive technologies. In Vayena E, Rowe PJ, Griffin PD (eds), *Current practices and controversies in assisted reproduction: report of a WHO meeting.* Geneva: WHO, 2001;102-125.
- Hugoson A. Gingivitis in pregnant women. *Odontol Revy.* 1971;22:65-84.

- Katz IA, Epstein S. Bone mineral metabolism at the menopause: determinants and markers. In humoral factors in the regulation of tissue growth. ed. Piero. PF, Vol 5, New York, Springer-Verlag. 1993;211-223.
- Kelso A. Cytokines in infectious disease. Aust Microbiol. 1990;11:372-376.
- Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. Periodontol 2000. 2001;25:8-20.
- Kinane DF, Attström R. Advances in the pathogenesis of periodontitis. Group B consensus report of the fifth European Workshop in Periodontology. J Clin Periodontol. 2005;32(Suppl. 6):130-131.
- Kinane DF, Bartold PM. Clinical relevance of the host responses of periodontitis. Periodontol 2000. 2007;43:278-293.
- Kişnişçi HA, Gökşin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Öneroğlu LS. Erkeğe bağlı infertilite, Androloji. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ed. Ankara, Güneş. 1996.
- Kornmann KS, Loesche WJ. Effects of estradiol and progesterone on *Bacteroides melaninogenicus* and *Bacteroides gingivalis*. Infect Immun. 1982;35:256-263.
- Krejci CB, Bissada NF. Women's health issues and their relationship to periodontitis. J. Am Dent Assoc. 2002;133(3):323-329.
- Kusumoto Y, Hirano H, Saitoh K, Yamada S, Takedachi M, Nozaki T, et al. Human gingival epithelial cells produce chemotactic factors interleukin-8 and monocyte chemoattractant protein-1 after stimulation with *Porphyromonas gingivalis* via Toll-like receptor 2. J Periodontol. 2004;75:370-379.
- Lamster IB. Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic tests. Ann Periodontol. 1997;2(1):123-137.
- Lang NP, Adler R, Joss A, et al. Absence of bleeding on probing. An indicator of periodontal stability. J Clin Periodontol. 1990;17:714-21.
- Lapp CA, Thomas ME, Lewis JB. Modulation by progesterone of interleukin-6 production by gingival fibroblasts. J Periodontol. 1995;66:279-284.
- Larsen GL, Henson PM. Mediators of inflammation. Ann Rev Immunol. 1983;1:335-359.
- Lerner UH. Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and influence of postmenopausal osteoporosis. J Dent Res. 2006;85:596-607.
- Lin PC, Apdallah MA, Eblen AC, Nakajima ST. Serum and follicular fluid hormonal levels during ovulation induction. Fertil Steril. 2002;77:635-637.

- Lindhe J, Branemark PI. Changes in microcirculation after local application of sex hormones. *J Periodont Res.* 1967a;2:185-193.
- Lindhe J, Branemark PI. Changes in vascular permeability after local application of sex hormones. *J Periodont Res.* 1967b;2:259-265.
- Lindhe J, Branemark PI. The effect of sex hormones on vascularization of granulation tissue. *J Periodont Res.* 1968;3:6-11.
- Lindhe J, Karring T, Lang NP. *Clinical periodontology and implant dentistry.* 4th ed., Oxford, Blackwell Munksgaard Co. 2003.
- Liu CM, Hou LT, Wong MY, Rossomando EF. Relationships between clinical parameters, interleukin 1 β and histopathologic findings of gingival tissue in periodontitis patients. *Cytokine.* 1996;8:161-167.
- Lorenzo J. A new hypothesis for how sex steroid hormones regulate bone mass. *J Clin Invest.* 2003;111:1641-1643.
- Löe H, Theilade E, Jensen B. Experimental gingivitis in man. *J Periodontol.* 1965;36:177-187.
- Löe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy I. prevalence and severity. *Acta Odontol Scand.* 1963;21:531-551.
- Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Wang H-L. Influence of sex hormones on the periodontium. *J Clin Periodontol.* 2003;30:671-681.
- Mariotti A. Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1994;5:27-53.
- Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. *Ann Periodontol.* 1999;4:7-19.
- Matikainen T, Ding YQ, Vergara M, Huhtaniemi I, Cuuzinet B, Schaison G. Differing responses of plasma bioactive and immunoreactive follicle-stimulating hormone antagonist and agonist treatments in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992;75:820.
- Mealey BL, Moritz AJ. Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *Periodontol 2000.* 2003;32:59-81.
- Meldrum D. GnRH agonists as adjuncts for in vitro fertilization, *Obstet Gynecol.* 1989;44:314-316.

- Miyagi M, Aoyama H, Morishita M, Iwamoto Y. Effects of sex hormones on chemotaxis of human peripheral polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *J Periodontol.* 1992;63:28-32.
- Miller JH, Weinberg RK, Canino NL, Klein NA, Solues MR. The pattern of infertility diagnoses in women of advanced reproductive age. *Am J Obstet Gynecol.* 1999; 181:952-7.
- Mohamed AH, Waterhouse JP, Friederici HH. The microvasculature of the rabbit gingiva as affected by progesterone: an ultrastructural study. *J Periodontol.* 1974;45:50-60.
- Nanba H, Nomura Y, Kinoshita M, Shimizu H, Ono K, Goto H, Arai H, Takigawa M, Murayama Y. Periodontal tissues and sex hormones. Effects of sex hormones on metabolism of fibroblasts derived from periodontal ligament. *Nippon Shishubyo Gakkai Kaishi.* 1989;1:166-175.
- Neuer A, Mele C, Liu HC, Rosenwaks Z, Witkin SS. Monoclonal antibodies to mammalian heat shock proteins impair mouse embryo development in vitro. *Hum Reprod.* 1998;13:987-990.
- Neuer A, Spandorfer SD, Giraldo P, Dieterle S, Rosenwaks Z, Witkin SS. The role of heat shock proteins in reproduction. *Hum Reprod Update.* 2000;6:149-159.
- Offenbacher S. Periodontal diseases: Pathogenesis. *Ann Periodontol.* 1996;1:821-878.
- Offenbacher S, Beck JD, Lieff S, Slade G. Role of periodontitis in systemic health: spontaneous preterm birth. *J Dent Educ.* 1998;62:852-8.
- Ojanotko-Harri AO, Harri MP, Hurtia HM, Sewon LA. Altered tissue metabolism of progesterone in pregnancy gingivitis and granuloma. *J Clin Periodontol.* 1991;18:262-266.
- Okada H, Murakami S. Cytokine expression in periodontal health and disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1998;9:248-266.
- Olsen J, Kovacs J. Gonadal steroids and immunity. *Endocr Rev.* 1996;17:369-84.
- Ozmeric N. Advances in periodontal disease markers. *Clinica Chimica Acta.* 2004;343: 1-16.
- Page RC. Gingivitis. *J Clin Periodontol.* 1986;13:345-355.
- Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: Inversion of a paradigm. *Ann Periodontol.* 1998;3(1):108-120.

- Page RC, Schroeder HE. Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest.* 1976;34:235–249
- Parkar MH, Newman HN, Olsen I. Polymerase chain reaction analysis of oestrogen and androgen receptor expression in human gingival and periodontal tissue. *Arch Oral Biol.* 1996;41:979-983.
- Pelinck MJ, Hoek A, Simons AH, Heineman MJ. Efficacy of natural cycle IVF: A review of the literature. *Hum Reprod Update.* 2002;8:129-139.
- Pihlstrom BL, Michalowicz BS, Johnson NW. Periodontal diseases. *Lancet* 2005;366:1809-20.
- Pollanen MT, Salonen JI, Vitto VJ. Structure and function of the tooth-epithelial interface in health and disease. *Periodontol 2000.* 2003;31:12-31.
- Preshaw PM, Seymour RA, Heasman PA. Current concepts in periodontal pathogenesis. *Dent Update.* 2004;35:570-72, 574-78.
- Raber-Durlacher JE, van Steenberghe TJ, van der Velden U, de Graff J, Abraham-Inpijn L. Experimental gingivitis during pregnancy and post-partum: Clinical, endocrinological, and microbiological aspects. *J Clin Periodontol.* 1994;21:549-558.
- Ranney RR. Immunologic mechanisms of pathogenesis in periodontal diseases: an assessment. *J Periodontal Res.* 1991;26:243-254.
- Robinson PJ, Amar S. Influence of pregnancy in the oral cavity. *Clin Obstet.* 1992;15:16.
- Rosene-Montella K, Keely E, Laifer SA, Lee RV. Evaluation and management of infertility in women: The internists' role. *Ann Intern Med.* 2000;132:973-981.
- Rossomando EF, Kennedy JE, Hadjimichael J. Tumour necrosis factor alpha in gingival crevicular fluid as possible indicator of periodontal disease in humans. *Arch Oral Biol.* 1990;35:431-434.
- Rudin HJ, Overdiek HF, Rateitschak KH. Correlation Between Sulcus Rate and Clinical and Histological Inflammation of the Marginal Gingiva. *Helv Odont Acta.* 1970;14:21-26.
- Scannapieco FA. Periodontal inflammation: from gingivitis to systemic disease? *Compend Contin Educ Dent.* 2004;25(7):16-25.
- Schierano G, Pejrone G, Brusco P, Trombetta A, Martinasso G, Preti G, Canuto RA. TNF-alpha TGF-beta2 and IL-1beta levels in gingival and peri-implant crevicular fluid before and after de novo plaque accumulation. *J Clin Periodontol.* 2008;35:532-538.

- Serdaroğlu H. İnfertilite. In: Berkman S, Topuz S eds. Jinekoloji. 1. Baskı, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri. 2004;260-266.
- Seymour GJ, Gemmell E. Cytokines in periodontal disease: where to from here? *Acta Odontol Scand.* 2001;59:167-173.
- Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13(4):3-10.
- Shoham Z, Di Carlo C, Patel A, Conway GS, Jacobs HS. Is it possible to run a successful ovulation induction program based solely on ultrasound monitoring? The importance of endometrial measurement. *Fertil Steril.* 1991;56:836-41.
- Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy. II. correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand.* 1964;22:121-135.
- Sooriyamoorthy M, Gower DB. Hormonal influences on gingival tissue: Relationship to periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 1989;16:201-208.
- Spandorfer SD, Neuer A, La Verda D, et al. Previously undetected Chlamydia trachomatis infection, immunity to heat shock proteins and tubal occlusion in women undergoing in-vitro fertilization. *Hum Reprod.* 1999;14:60-64.
- Stevenson FT, Torrano F, Locksley RM, Lovett DH. Interleukin 1: The patterns of translation and intracellular distribution support alternative secretory mechanisms. *J Cell Physiol.* 1992;152:223-231.
- Tatakis DN. Interleukin-1 and bone metabolism: a review. *J Periodontol.* 1993;64:416-31
- Tatakis DN, Kumar PS. Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dent Clin N Am.* 2005;49:491-516.
- Tilakaratne A, Soory M, Ranasinghe AW, Corea SM, Ekanayake SL, de Silva M. Effects of hormonal contraceptives on the periodontium in a population of rural Sri-Lanka women. *J Clin Periodontol.* 2000;27:753-757.
- Teng YT, Taylor GW, Scannapieco F, Kinane DF, Curtis M, Beck JD, Kogon S. Periodontal health and systemic disorders. *J Can Dent Assoc.* 2002;68:188-192.
- Teng YT. The role of acquired immunity and periodontal disease progression. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2003;14(4):237-52.
- Tracey KJ. Tumor necrosis factor. Remick DG, Friedland JS (Ed.) *Cytokines in Health and Disease.* New York, Marcel Dekker. 1997;223-240.

- Tsai CC, Ho YP, Chen CC. Levels of interleukin-1 and interleukin-8 in gingival crevicular fluids in adult periodontitis J Periodontol. 1995;66:852-859.
- Vayena E, Rowe PJ, Griffin PD, eds. Medical, Ethical and Social Aspects of Assisted Reproduction. Current practices and controversies in assisted reproduction: Report of a WHO meeting. Geneva: World Health Organization, 2001;3-21.
- Vittek J, Gordon G, Rappaport C. Specific progesterone receptors in rabbit gingiva. J Periodontal Res. 1982;17:657-661.
- Vilcek J, Lee TH. Tumor necrosis factor. J Biol Chem. 1991;266:7313-7316.
- Waschul B, Herforth A, Stiller-Winkler R, Idel H, Granrath N, Deinzer R. Effects of plaque, psychological stress and gender on crevicular IL-1beta and IL-1ra secretion. J Clin Periodontol. 2003;30:238-248.
- Williams BW. Physiology of labor. Obstetrics and Gynecology. 2nd ed, Section 1. 1999;31-39.
- Yağız H, Kara CM. Oral kontraseptif ajanların klinik periodontal parametreler üzerine etkileri. Atatürk Üniv Diş Hek Fak. 2005;15:26-32.
- Yücebilgin MS. Kadın infertilitesine yaklaşım. T Klin J Endocrin. 2003;1:133-140.
- Yücel OO, Berker E, Garipoğlu S, Otlu H. Interleukin-11, interleukin-1beta, interleukin-12 and pathogenesis of inflammatory periodontal diseases. J Clin Periodontol. 2008;35:365-370.
- Zachariasen RD. Ovarian hormones and oral health pregnancy gingivitis. Compendium. 1989;10:508-512.
- Zhang J, Kashket S, Lingstzöm P. Evidence for the early onset of gingival inflammation following short-term plaque accumulation. J Clin Periodontol. 2002;29:1082-1085.

T.C.
ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMA ETİK KOMİSYONU

Sayı: 128

18.06.2010

Sayın Yrd.Doç.Dr.İnci DEVRİM

Etik Komisyonumuza sunmuş olduğunuz“**İnfertilite Tedavisinde Uygulanan Ovulasyon İndüksiyonunun Gingival İnflamasyon İle İlişkisinin İncelenmesi**”başlıklı Tıbbi Araştırma Etik Komisyonu 2010/63 Karar nolu **İlaç Dışı** nitelikli araştırma projeniz, amaç, gerekçe, yaklaşım ve yöntemle ilgili açıklamaları, OMÜ-TAEK yönergesine göre 17.06.2010 tarihli Etik Komisyonumuzda incelenmiş etik açıdan uygun bulunmuştur. Ancak araştırma bütçesinin maddi desteği henüz sağlanamadığından projeye bütçe desteği sağlanıp, tarafımıza bildirilmesinden sonra *başlanmasına* oy birliği ile karar verilmiştir.

Bilgilerinize arz/rica ederim.


Prof.Dr.Abdulkadir BEDİR
Tıbbi Araştırma Etik Komisyonu
Başkanı

ÖZGEÇMİŞ

20 Eylül 1982 yılında Ordu'da doğdum. 1993 yılında Bingöl Karaelmas İlkokulundan mezun oldum. 2000 yılında Samsun Milli Piyango Anadolu Lisesinden mezun oldum. Aynı yıl İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesini kazandım ve 5 yıllık eğitimimi tamamlayarak 2005 yılında mezun oldum. Bir süre İstanbul'da serbest diş hekimi olarak çalıştıktan sonra, 2008 Şubat ayında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda doktora eğitimime başladım. Evliyim.

Yabancı dilim ingilizcedir.

Dt. Emel GEDİK MUTLU