

ORAL KONTRASEPTİF AJANLARIN KLİNİK PERİODONTAL PARAMETRELER ÜZERİNE ETKİLERİ

Arş. Gör. Dt. Hatice YAĞIZ *

Arş. Gör. Dt. M.Cankat KARA *

THE EFFECTS OF ORAL CONTRACEPTIVES AGENTS ON CLINICAL PERIODONTAL PARAMETERS

ÖZET

Amaç: Oral kontraseptif ajanlar dünyada çok yaygın olarak kullanılan ilaçlar arasındadır. Klinik çalışmalarda oral kontraseptif kullanan kadınlarda kullanmayanlara göre daha çok dişeti iltihabı görülmektedir. Bununla birlikte, kombine olarak bu ilaçların kullanımı periodontal ataçman kaybına sebep olabilmektedir. Bu çalışmada amacımız, insanlarda oral kontraseptif kullanımının periodontal parametreler üzerine etkilerini araştırmaktır.

Metot: Oral kontraseptif kullanan 30 kadın kullanma sürelerine göre üç alt gruba ayrılarak (1 sene-den az kullanım 10 kişi, 1-2 sene arası kullanım 12 kişi, 2 seneden fazla kullanım 8 kişi) ve kontrol amacıyla herhangi bir oral kontraseptif ve benzeri ajan kullanmayan 30 kadın çalışmaya dahil edildi. Bireyler klinik olarak plak indeksi-Pİ, gingival indeks-Gİ ve ataçman kaybı (Klinik ataçman seviyesi-KAS; mm olarak) bakımından değerlendirildi.

Bulgular: Oral kontraseptif kullanan ve kullanmayanların plak indeksi skorları arasında fark olmamasına rağmen ($p>0,05$), gingival indeks değerleri arası farklılığın istatistiksel olarak önemli olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). 2 seneden fazla oral kontraseptif kullananlarda daha fazla ataçman kaybı olduğu saptanmıştır ($p<0,001$).

Sonuç: Östrojen ve progesteron içeren oral kontraseptif ajanların kullanımı hamilelikte olduğu gibi benzer hormonal değişikliklerle sonuçlanarak, gingivitis prevalansının artmasıyla ilişkilidir. Uzun süreli hormonal kontraseptiflerin kullanımı yüksek periodontal ataçman kaybına sebep olur.

Anahtar Kelimeler: Oral kontraseptif ilaçlar, Dişeti iltihabı

ABSTRACT

Aim: Oral contraceptive agents are one of the most widely utilized class of drugs in the world. Clinical studies have demonstrated that women using oral contraceptive drugs have a higher incidence of gingival inflammation in comparison to women who don't use these agents. And also, combination use of oral contraceptives has been associated with changes in periodontal attachment levels. The purpose of this study is to investigate the effects of oral contraceptives to the gingival inflammation in humans.

Method: 10 women using hormonal contraceptives for less than 1 year, 12 for 1-2 years, for more than 2 years and matched control group of 30 non-users were selected for the study. They were clinically examined for plaque levels (plaque index), gingival condition (gingival index) and loss of periodontal attachment.

Results: Contraceptive users and non-users had similar oral hygiene levels ($p>0,05$); yet the contraceptive users had a significantly higher level of gingival inflammation and loss of periodontal attachment, compared to the non-users ($p<0,001$). Usage of oral contraceptives for more than 2 years caused a significantly higher loss of periodontal attachment compared to that of controls and the other users (for less than 2 years) ($p<0,001$).

Conclusions: Usage of contraceptive preparations containing oestrogen and progesterone resulted in hormonal changes similar to those seen in pregnancy, associated with increased prevalence of gingivitis. There was significantly higher loss of periodontal attachment with prolonged usage of hormonal contraceptives.

Key Words: Oral contraceptive drugs, Gingival inflammation

* Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Periodontoloji Anabilimdalı Araştırma Görevlisi

GİRİŞ

Gebe kalmayı önlemek (kontrasepsiyon) amacıyla kadınlar tarafından ağızdan alınmak suretiyle kullanılan steroidal ilaçlara oral kontraseptifler adı verilir. Oral kontraseptif olarak kullanılan ilaçlar, östrojenler ve projestinlerdir. Bu ilaçlar geri dönüşebilir bir şekilde gebe kalmayı önlerler. İlacın devamlı kullanılmasının gerekmesi nedeniyle, oral yol dışından ilaç kullanılması kontrasepsiyon için pratik ve olağan bir yaklaşım değildir. Ancak özel durumlarda, parenteral yoldan uzun etki süreli depo projestin kullanmak suretiyle de uzun süreli kontrasepsiyon yapılabilir¹.

Kontrasepsiyon, siklusun 5. gününden başlayarak 25. gününe kadar her gün tek doz halinde kombinasyon tipi haplar verilerek yapılır; böylece her siklus esnasında 21 hap verilir. Kullanılan hap, östrojen-projestin kombinasyonu içerir. İdeal olarak, bu iki aktif komponentin miktarı gebeliği önleyecek en düşük miktarda olmalıdır. Gebeliği önleme yöntemleri içinde en etkili olanı kombinasyon tipi haplarla yapılan uygulamadır^{1,2}.

Periodonsiyumun düzeni (hemostazı) endokrin sistemi de ilgilendiren kompleks multifaktoriyel ilişkiler içerir³. İlk olarak 19. yüzyılda gebelik sırasında dişeti cevabının artmış olduğunun tarif edilmesinden⁴ beri periodontal dokuların androjen, östrojen ve progesteron hormonları tarafından etkilendiği yönündeki kanıtlar artmıştır⁵. İnsan periodontal dokularının çeşitli zamanlarda seks steroid hormonları tarafından etkilenmesine rağmen, seks hormonları ile ilişkili etkilerin çoğu kadınların dişeti dokularında belirtilmiştir. Dişeti cevabının oluşumu için steroid hormonları ile ilişkili plak bakterilerine gerek

olmasına rağmen ihtiyaç duyulan bu floranın kompozisyonunu spesifik değildir³.

Hormonal değişiklikler konakçı çevresinin değişmesi ve gingivitise konakçı duyarlılığının artmasına katkıda bulunur⁴. Örneğin hamilelik boyunca plaktan kaynaklanan iltihap, plak birikimi seviyesi için beklenenin ötesinde ciddi bir prevelans artışı görülmesine sebep olur⁶. Hamilelik boyunca, subgingival mikrobiyata ve bakteriyel antijenler için immün yanıt değişiklikleri rapor edilmiştir⁷. Örneğin hormon seviyesindeki artışla, P.intermedia (bakteriyel büyüme için gerekli olan K vitamini yerine östrojen ve progesteronu kullanabilen bir mikroorganizma) oranını da artar. Gingivitise klinik duyarlılığın artması gibi değişiklikler postpartum dönemde çözülür⁸.

Oral kontraseptifler geçen 20 yıl içerisinde doğum kontrol yöntemleri içerisinde çok geniş bir kullanım alanı bulmuştur. Dünyada çok yaygın olarak kullanılan bir ilaç olan oral kontraseptif ajanların suni olarak seks hormon seviyelerini değiştirmeleri sebebi ile plağa bağlı gelişen gingivitise benzer dişeti değişimlerine neden olmaktadır⁹.

Hormonal değişimlere bağlı gelişen dişeti semptomlarının şiddetindeki artış, bu hormonların artan seviyelerinin mikrovasküler fizyolojik etkilerini yansıtır. Bu durumlarda oluşturulan deneysel gingivitis esnasında dişetinde ki ödem, kızarıklık ve sondalamada kanamanın daha fazla olduğu belirtilmiştir¹⁰.

Pek çok çalışma, dişeti iltihabı derecesindeki değişiklikler ile seks hormonlarının değişen seviyeleri arasında bir ilişki olduğunu ve kadınlarda gebelik esnasında dişeti iltihabının arttığını göstermektedir. İltihaptaki

artış, gebelik esnasında görülen östrojen ve progesteron hormonlarının kan seviyelerindeki artış ile yaklaşık olarak paraleldir ki, östrojen ve progesteronun değişen seviyelerinin iltihabı etkileyebileceği önerilmiştir¹⁰.

Yapılan çalışmalarda, hormonal uygulamaların yumuşak doku iltihabı üzerine etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmalar, hormonal uygulamaların vasküler dokuda ve bağ dokusunda değişikliklerle sonuçlandığını ortaya koymaktadır^{11,12}.

Raber-Durlacher ve arkadaşları¹⁰, longitudinal olarak bir grup hamile kadın üzerinde çalışarak dişeti sağlığı üzerine hormonal etkiyi araştırmışlardır. Bu çalışmadan hareketle, hamilelik esnasında gingivitis şiddetindeki artışın, yükselen progesteron seviyesine ve bunun intervasküler etkilerine bağlı olduğu hipotezini kurmuşlardır. Yükselen progesteron seviyesinin, mikrovasküler topografiyi değiştirdiği, dişeti sulkusunda PMNL'lerin artışı ile sonuçlanan dişeti geçirgenliğini artırdığı ve progesteron-östrodiol kombinasyonunun dişeti dokularında prostoglandin-E2 sentezini artırdığı gösterilmiştir¹³. Zira, prostoglandin E-tipi iltihabın potent medyatörleridir ki bu durum seks hormonlarının iltihabi artışını etkileyebilme olasılığının mekanizmasını açıklar.

Klinik çalışmalara ilaveten hormonal kontraseptif ilaç kullanan kadınlarda kullanılanlara göre daha çok iltihabi olay görülmüştür, fakat ataçman seviyesini değiştirip değiştirmediği kesin olarak bilinmemektedir. Oral kontraseptif kullanımına bağlı gelişen gingivitis plağın indüklediği gingivitisle ve hamile kadınlardaki dişeti iltihabi durumlarıyla benzerlik gösterir. Bu durumlara bağlı olarak dişeti oluşu sırasında

önemli bir artış olmaktadır^{9,14}. Meydana gelen gingivitisin şiddeti ilacın dozuyla ilişkilidir, düşük dozlarda meydana gelen iltihabın şiddeti de azalır. Dişeti bulgularına göre kimi zaman preparatın kesilmesi gerekebilir¹⁴.

Oral kontraseptif ajanların kullanımı sonucu oluşan dişeti değişimlerinin menstruasyon öncesi kadınlarda arttığı ve dişetinde çok aşırı bir büyüme olmadığı klinik çalışmalarca gösterilmiştir¹⁴. Oral kontraseptif kullanımında dozun azalmasıyla veya kesilmesiyle dişeti rahatsızlıkları azalmış veya önlenmiştir⁹.

Bu mekanizmalardan her biri, lokal iritanlara karşı daha fazla dişetin iltihabi cevabına sebep olur. Böylece, dişeti kenarında bakteriyel plak birikimi oral kontraseptif kullanmayan bireylerde düşük dereceli iltihap sebebidir. Birey oral kontraseptif kullanıyorsa, suni olarak yükselen sistemik progesteron seviyesi bireyin plağa karşı cevabını daha da artıracaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışma Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim dalına, periodontal rahatsızlıkları nedeniyle başvuran 60 kadın hasta üzerinde gerçekleştirildi. Hastalar oral kontraseptif kullanan 30 kişi (çalışma grubu-Grup I), oral kontraseptif kullanmayan 30 kişi (kontrol grubu-Grup II) olmak üzere iki ana gruba ayrıldı. Ayrıca oral kontraseptif kullanan grup kendi içinde, kullanma süresine göre üç alt gruba ayrıldı (1 seneden az kullanım 10 kişi, 1-2 sene arası kullanım 12 kişi, 2 seneden fazla kullanım 8 kişi).

Çalışma ve kontrol grupları, yaş, sosyo-ekonomik durum, eğitim seviyesi gibi durumlarda farklılık olmaması bakımından karşılaştırıldı. Oral durumun şiddetini etkileyebilecek herhangi bir sistemik rahatsızlığı olan, en az 6 ay gibi yakın bir zamanda başka bir ilaç kullanan ve periodontal tedavi gören hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

Verilerin toplanmasında manuel bir sond kullanılarak plak indeksi-Pİ, gingival indeks-Gİ ve ataçman kaybı (Klinik ataçman seviyesi-KAS; mm olarak) bakımından değerlendirildi. Tüm ölçümler, tüm dişlerin 6 bölgesinde (mesio-bukkal, disto-bukkal, mid-bukkal, mesio-lingual, mid-lingual and disto-lingual) yapıldı. Bu değerlerden her birey için ortalama değerler saptandı ve her grup için ortalamalar ve standart sapmalar sunuldu.

Elde edilen veriler, I. ve II. grupların karşılaştırmalarında student's t testi, oral kontraseptif kullanım süresiyle ilgili grupların karşılaştırılmasında da Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Araştırma kapsamına alınan bireylerin, Pİ, Gİ ve KAS bakımından oral kontraseptif kullanan grup ve kontrol grubu arasındaki farklılığın önem düzeyini belirleyen "student's t testi" sonuçları Tablo-1'de verilmiştir. Bu analiz sonucunda her iki grubun Pİ skorları arasında fark olmamasına rağmen ($p>0,05$), Gİ ve KAS değerleri arası farklılığın istatistiksel olarak önemli olduğu bulunmuştur ($p<0,001$). Oral kontraseptif kullananlarda daha fazla dişeti iltihabı ve ataçman kaybı olduğu saptanmıştır. Bu artışta, plak skorları benzer olduğundan ilaç kullanımının etkili olduğu belirlenmiştir.

Oral kontraseptif kullanımının zamana bağlı etkilerini belirlemek için yapılan "Kruskal-Wallis ve Mann-Whitney U testleri" sonuçları Tablo-2'de gösterilmiştir. Bu tablodan da görüleceği gibi, Pİ ve KAS değerleri arasında anlamlı bir fark olmamasına rağmen ($p>0,05$), Gİ değerleri arasında önemli bir fark olduğu ($p<0,001$) ve bu farklılığın 2 yıldan fazla oral kontraseptif kullananlardan kaynaklandığı tespit edilmiştir. Bu değerlendirme sonucunda uzun süreli oral kontraseptif kullanımının dişeti iltihabı şiddetini arttırdığı görülmektedir.

Tablo 1: Araştırmaya katılan hastaların plak indeksi (Pİ), gingival indeksi (Gİ), klinik ataçman seviyesi (KAS) değerlerinin, oral kontraseptif kullanıp kullanmamaya göre farklılık olup olmadığının karşılaştırılması

	n	Pİ				Gİ				KAS			
		Ort	SD	t	p	Ort	SD	t	p	Ort	SD	t	p
Grup I	30	1,06	0,19	0,99*	0,328	1,20	0,34	6,46**	,000	2,89	0,32	5,33***	,000
Grup II	30	1,02	0,08			0,75	0,20			2,43	0,35		

* I. ve II. Grup arasında plak indeksi bakımından önemli fark yok ($p>0,05$)

** I. ve II. Grup arasında gingival indeksi bakımından önemli fark ($p<0,001$)

*** I. ve II. Grup arasında klinik ataçman seviyesi bakımından önemli fark ($p<0,001$)

Tablo 2: Araştırmaya katılan hastaların plak indeksi (PI), gingival indeksi (GI), klinik ataçman seviyesi (KAS) değerlerinin, oral kontraseptif kullanma zamanına göre farklılık olup olmadığının karşılaştırılması

	n	PI			GI				KAS		
		Ort	KW	p	Ort	KW	p	MU	Ort	KW	p
1 seneden az	10	11,4	3,83*	0,148	9,6	15,6**	,000	a	13,1	1,125***	0,570
1-2 sene arası	12	16,3			13,7			a	16,5		
2 seneden fazla	8	19,4			25,6			b	16,9		

* Oral kontraseptif kullanma süresiyle ilgili gruplar arasında, plak indeksi bakımından önemli fark yok ($p>0,05$)

** Oral kontraseptif kullanma süresiyle ilgili gruplar arasında, gingival indeksi bakımından önemli fark var ($p<0,001$)

*** Oral kontraseptif kullanma süresiyle ilgili gruplar arasında, klinik ataçman seviyesi bakımından önemli fark yok ($p>0,05$)

Not: Aynı harfle gösterilen gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak önemli değildir. Kruskal-Wallis testiyle saptanan farklılığın, 2 yıldan fazla oral kontraseptif

TARTIŞMA

Periodontal hastalıkların etyolojisinde mikrobiyal dental plak primer faktör olmasına rağmen, endokrin sistem gibi diğer predispozan faktörlerin etkileri de periodontal hastalıkların gelişiminde önemli yer almaktadır^{15,16}. Bu yüzden mikrobiyal dental plak, klinik anlamda dişeti iltihabına neden olduğundan, çalışmamızda oral kontraseptif kullanımının periodontal etkilerini araştırabilmek için, çalışmaya katılan bireylerin plak seviyelerinin benzer olması önemlidir. Bu çalışmada bulunan dişeti iltihabı değerlerinin oral kontraseptif kullanan bireylerde, kullanmayan bireylerden daha yüksek olduğunu belirten istatistiksel farklılıklar önceki bulgularla desteklenmektedir^{9,14,17}. Diğer çalışmalar, bu durumun, suni olarak artan progesteron-östrojen seviyesinin etkileri sebebiyle olduğunu göstermektedir. Bu etkiler, mikrovasküler topografinin değişmesi, dişeti

oluğunda PMNL'lerin, dişeti geçirgenliğinin ve dişeti dokularında prostoglandin-E2 sentezinin artması olarak gösterilmiştir^{9,11,14,17}. Bu mekanizmalardan her biri lokal iritanlara karşı daha fazla iltihabi dişeti cevabının sebebidir. Bu yüzden, dişeti kenarında mikrobiyal plak birikimi oral kontraseptif kullanan bireylerde, plağa karşı konak cevabını artıracığından daha yüksek derecede iltihaba sebep olacaktır. Bu durum, puberte, menstrual siklus ve hamilelik döneminde görülen dişeti özellikleri ile benzerdir. Çünkü meydana gelen hormonal değişiklikler zaten var olan fakat semptom vermeden seyreden kronik gingivitisin alevlenmesine neden olur^{3,4,18,19}.

Çalışmamızda oral kontraseptif kullananlarda periodontal ataçman kaybı istatistiksel olarak önemli derecede yüksek bulundu. Bu bulgular, Tilakaradne ve arkadaşlarının¹⁷ çalışmasıyla uyumludur. Önceki çalışmalar oral kontraseptif kullanan kadınlarda

dişeti oluşu sıvısı hacminde %50'lik bir artış rapor etmişler ve oral hijyen seviyeleri aynı olmasına rağmen, kontrol grubuyla karşılaştırıldıklarında daha yüksek periodontal yıkım olduğunu göstermişlerdir²⁰. Ayrıca oral kontraseptif kullananlarda ve hamile kadınlarda, spesifik bakteri türlerinin prevelansında bir artış görülmektedir. Özellikle hormonal kontraseptif kullanıcılarından alınan plaktan izole edilen *Bacteroides melaninogenicus* ve *Bacteroides intermedius* popülasyonunda¹⁶ kat bir artış bulunmuştur¹⁷. Hormonal kontraseptif kullanımı esnasında, östrojen ve progesteron içeren dişeti oluşu sıvısı, mikrobiyal koloni oluşumuna daha yatkındır. Bu hormonlar büyüme faktörü olarak rol oynar, böylece plağın periodontal hastalık oluşturma şiddetine katkıda bulunurlar²¹. Ayrıca bu hormonlar immün sistemi de etkilerler. Bu hormonların yüksek seviyelerinin varlığında, antikor ve T hücreleri cevapları ile birlikte nötrofil kemotaksisi ve fagositozu azalmaktadır¹⁷. Böylece, oral kontraseptif kullanımının bir sonucu olarak, subgingival bölgede seks hormonu seviyelerindeki artış, kadınları periodontal hastalığa daha yatkın hale getirir²².

Oral kontraseptif kullanım süresinin dişeti iltihabı üzerine etkileri incelendiğinde, ilaç kullanım süresi arttıkça Gİ skorlarının ortalama değerleri de artmaktadır. Bu durum, oral kontraseptif kullanım süresinin artmasıyla dişeti iltihabının daha da belirginleşip şiddetlendiği anlamına gelir ki, bu bulgu Tilakaretne'nin¹⁷ ve Vazquez'in²¹ yaptığı çalışmalarla benzerdir.

Fakat ilaç kullanım süresinin artmasıyla, klinik ataçman seviyesinin ortalama değerlerinde bir artma gözlenirse de, istatistik-

sel olarak önemli bir fark bulunmamıştır. Bu bulgular, 1,5 yıldan daha uzun süre hormonal kontraseptif kullanan kadınların önemli derecede daha yüksek periodontal ataçman kaybı gösterdiklerini rapor eden Tilakaretne ve arkadaşlarıyla¹⁷, Kalkwarf'ın⁹ çalışmalarıyla ters düşmektedir.

Sonuç olarak, birey oral kontraseptif kullanıyorsa, suni olarak yükselen sistemik progesteron ve östrojen seviyesi, kişinin dental plağa karşı cevabını ve dişeti iltihap seviyesini arttıracaktır.

KAYNAKLAR

1. Kayaalp SO. Oral kontraseptifler ve diğer gebelik önleme yöntemleri, Eds.: Tıbbi Farmakoloji 10.baskı, Sıhhiye Ankara: Kitapçılık Ltd. Şti., 2002, S.1341-1355.
2. Leonard SJ, çeviri Sezen Koşay. NMS Farmakoloji. 4. baskı, Çapa İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti., 1998.
3. Mariotti A. Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. Crit Rev Oral Biol Med 1994; 5: 27-53.
4. Angelo Mariotti. Dental plaque-induced gingival diseases. Ann Periodontol 1999; 4: 7-17.
5. Morishita M, Yamamura T, Shimazu A, Bachchu AH, Iwamoto Y. Estradiol enhances the production of mineralized nodules by human periodontal ligament cells. J Clin Periodontol 1999; 26(11):748-751.
6. Madianos PN, Papapanou PN, Sandros J. Porphyromonas gingivalis infection of oral epithelium inhibits neutrophil transepithelial migration. Infect Immun 1997; 65: 3983-3990.
7. Miyazaki H, Yamashita Y, Shirahama R, et al. Periodontal condition of pregnant women assessed by CPITN. J Clin Periodontol 1991; 18: 751-754.
8. Armitage GC. Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. Ann Periodontol 1999; 4:1-6.

9. Kalkwarf KL. Effect of oral contraceptive therapy on gingival inflammation in humans. *J Periodontol* 1978; 49(11): 560-563.
10. Raber-Durlacher JE, van Steenberghe TJ, van der Velden U, de Graaff J, Abraham-Inpijn L. Experimental gingivitis during pregnancy and post-partum: Clinical, endocrinological, and microbiological aspects. *J Clin Periodontol* 1994; 21(10): 549-558.
11. Tilakaratne A, Soory M, Ranasinghe AW, Corea SM, Ekanayake SL, de Silva M. Periodontal disease status during pregnancy and 3 months post-partum, in a rural population of Sri-Lankan women. *J Clin Periodontol* 2000; 27(10): 787-792.
12. Sills ES, Zegarelli DJ, Hoschander MM, Strider WE. Clinical diagnosis and management of hormonally responsive oral pregnancy tumor (pyogenic granuloma). *J Reprod Med* 1996; 41:467-470.
13. Klinger G, Glanzer S, Sigusch B, Klinger G, Romer W. Influence of sexual steroids on cell functions of PMNL in the gingival sulcus. *Pharmazie* 2000; 55(9): 678-680.
14. Preshaw PM, Knutsen MA, Mariotti A. Experimental gingivitis in women using oral contraceptives. *J Dent Res* 2001; 80: 2011-2015.
15. Stamm JW. Epidemiology of gingivitis. *J Clin Periodontol* 1986; 13: 360-366.
16. Nakagawa S, Fujii H, Machida Y, Okuda K. A longitudinal study of gingivitis from prepuberty to puberty. Correlation between the occurrence of *Prevotella intermedia* and sex hormones. *J Clin Periodontol* 1994; 21: 658-665.
17. 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-Lankan women. *J Clin Periodontol* 2000; 27(10):753-757.
18. Tiainen L, Asikainen S, Saxen L. Puberty-associated gingivitis. *Community Dent Oral Epidemiol* 1992; 20: 87-89.
19. Machei EE, Mahler D, Sanduri H, Peled M. The effect of menstrual cycle on periodontal health. *J Periodontol* 2004; 75: 408-412.
20. Cottingham MA, Smith JD, Criswell DS. Effect of oral contraceptives on peripheral blood flow in untrained women at rest and during exercise. *J Sports Med Phys Fitness* 2001; 41: 83-88.
21. Vazquez Hernandez L, Tellez Martinez J, Hicks Gomez JJ. Clinical and metabolic effects of oral contraceptives. *Ginecol Obstet Mex* 2000; 68:64-69.
22. Pankhurst CL, Waste IM, Hicks KA, Allen Y, Harkness RD. The influence of oral contraceptive therapy on the periodontium-Duration of drug therapy. *J Periodontology* 1981; 52(10): 617-620.

Yazışma Adresi:

Arş.Gör.Dt. M. Cankat KARA
Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilimdalı
25240, Erzurum, Türkiye.
E.mail: mcankat@hotmail.com