

اثرات دوران قاعدگی بر شاخص‌های پروردنشیوم

ناصر سرگلزایی*، محمد حسن نجفی نشلی**، مجیدرضا مختاری***، نیره فصیحی فرد****، الهام نیک*****

فاطمه فرازی*****

* دانشیار گروه پروردانتیکس، مرکز تحقیقات مواد دندانی، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

** دانشیار گروه پروردانتیکس، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

*** استادیار پروردانتیکس، مرکز تحقیقات بیماری‌های دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

**** استادیار گروه زنان و زایمان، دانشگاه آزاد اسلامی مشهد

***** استادیار گروه دندانپزشکی کودکان، دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اهواز

***** استادیار گروه بیماری‌های دهان، فک و صورت، دانشگاه علوم پزشکی بجنورد

تاریخ ارائه مقاله: ۹۱/۵/۳۱ - تاریخ پذیرش: ۹۱/۱۱/۱۵

Evaluation of Menstrual Cycle on Periodontal Parameters

Naser Sargolzaee*, MohammadHasan NajafiNashli**, MajidReza Mokhtari***#,
Nayereh FasihiFard****, Elham Nik*****, Fatemeh Farazi*****

* Associate Professor of Periodontics, Dental Material Research Center, School of Dentistry, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

** Associate Professor, Dept of Periodontics, School of Dentistry, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

*** Assistant Professor of Periodontics, Oral & Maxillofacial Diseases Research Center, School of Dentistry, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

**** Assistant Professor, Dept of Obstetrics and Gynecology, Islamic Azad University, Mashhad, Iran.

***** Assistant Professor of Community Dentistry, School of Dentistry, Ahvaz University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

***** Assistant Professor, Dept of Oral Medicine, Bojnord University of Medical Sciences, Bojnord, Iran.

Received: 21 August 2012; Accepted: 3 February 2013

Introduction: Bacterial plaque has been identified as the primary factor for the onset of periodontal disease. Although pathogens are very important in the pathogenesis of periodontal diseases, the hosts' systemic and predisposing factors should also be considered. Sex hormones are important factors contributing to periodontal diseases. The purpose of this study was to investigate the effects of menstruation cycle on periodontal indices.

Materials & Methods: In this study, 20 premenopausal women (17-45 years old) were selected. Before the examination, scaling and oral health instruction for all subjects was done. Clinical examinations were done during the menstrual cycle specifically during ovulation (OV) time, during pre-menstruation (PM) and during menstruation (M) with four month intervals. Indices evaluated included: 1) Plaque index (PI) 2) Gingival index (GI) 3) Probing depth (PD) around the (Ramfjord teeth). Friedman test was used for comparison among the three durations and for two by two comparisons, Wilcoxon test was used.

Results: Results showed a significant difference among the phases of the menstrual cycle for gingival index ($P < 0.05$), and during the menstruation, the inflammation was significantly less than the other stages but PI and PD did not show significant differences during menstrual cycle ($P > 0.05$).

Conclusion: During menstrual cycle due to the hormonal changes, gingival index and inflammation is significantly increased indicating that in order to prevent periodontal diseases, oral health should be maintained.

Key words: Menstrual cycle, periodontal health, gingival index.

Corresponding Author: mokhtarimr@mums.ac.ir

J Mash Dent Sch 2013; 37(1): 47-54.

چکیده

مقدمه: پلاک باکتریایی به عنوان فاکتور اولیه برای شروع بیماری پریدونتال شناخته شده است. اگرچه حضور پاتوژن ها در ایجاد بیماری پریدونتال ضروری است، اما بدون داشتن میزبان مستعد، کافی نمی باشند و فاکتورها و شرایط سیستمیک میزبان باید در این زمینه در نظر گرفته شود. در میان موقعیت های مختلف سیستمیک میزبان، هورمون های جنسی به عنوان فاکتورهای تغییردهنده مهمی هستند که می توانند بر بیماریزایی بیماری های پریدونتال تاثیرگذار باشند. هدف مطالعه حاضر بررسی اثرات دوران قاعدگی بر شاخص های پریدنشیوم بود.

مواد و روش ها: در این مطالعه، ۲۰ خانم در سن ۱۷ تا ۴۵ سال انتخاب شدند. پیش از شروع معاینات، جرم گیری و آموزش بهداشت برای تمام افراد مورد مطالعه انجام شد. سپس معاینات کلینیکی توسط پروب و آینه دندانپزشکی انجام شد که شامل ۳ زمان در طول سیکل قاعدگی بود: زمان تخمک گذاری (OV)، زمان (PM) Pre Menstruation و زمان (M) Mense. تمام این معاینات در طول ۱۲ ماه به فواصل ۴ ماه انجام شد. اندکس های بررسی شده شامل (PI) Plaque Index، (GI) Gingival Index و (PD) Probing Depth بود و تمام این اندکس ها در اطراف دندان های رامفور (Ramfjord teeth) مورد بررسی قرار گرفتند. آزمون فریدمن برای مقایسه ۳ زمان در طول سیکل و جهت مقایسه ۲ به ۲ از آزمون ویلکاکسیون استفاده شد ($P < 0.05$).

یافته ها: نتایج نشان دهنده اختلاف معنی دار در شاخص التهاب لثه ای در بین مراحل سیکل قاعدگی بود و نشان می داد که در مرحله Mense میزان التهاب کمتر از ۲ مرحله دیگر بود. اختلاف بین میانگین شاخص ها در دو مرحله اوولاسیون و PM، معنی دار نبود؛ ولی بین مراحل اوولاسیون و PM از یک طرف و M معنی دار بود. در مورد سایر شاخص ها تفاوت معنی داری در بین مراحل سیکل قاعدگی مشاهده نشد ($P > 0.05$).

نتیجه گیری: طی مراحل تخمک گذاری و Premenstruation، به واسطه وجود تغییرات هورمونی، شاخص التهاب لثه افزایش معنی دار می یابد و پیشنهاد می شود، جهت جلوگیری از ایجاد بیماری پریدونتال، بهداشت دهان کاملاً رعایت شود.

واژه های کلیدی: سیکل قاعدگی، سلامت پریدونتال، شاخص لثه ای.

مجله دانشکده دندانپزشکی مشهد / سال ۱۳۹۲ دوره ۳۷ / شماره ۱: ۵۴-۴۷.

مقدمه

پلاک باکتریایی به عنوان فاکتور اولیه برای شروع بیماری پریدونتال شناخته شده است. در همین حال این مسئله ثابت شده است که اگرچه حضور پاتوژن ها در ایجاد بیماری پریدونتال ضروری است، اما بدون داشتن میزبان مستعد، کافی نمی باشد. بنابراین فاکتورها و شرایط سیستمیک میزبان باید در این زمینه در نظر گرفته شود.^(۱) در میان موقعیت های مختلف سیستمیک میزبان، هورمون های جنسی به عنوان فاکتورهای تغییردهنده مهمی هستند که می توانند بر بیماری های پریدونتال تاثیرگذار باشند.^(۲) هورمون ها، مولکول های اختصاصی هستند که منعکس کننده تغییرات فیزیولوژیک و پاتولوژیک تمامی انواع بافت ها در بدن می باشند. نقاط مورد هدف تعدادی از هورمون ها نظیر استروژن، پروژسترون و آندروژن در بافت های پریدونتال لوکالیزه شده است.^(۳) به خاطر این

مسئله، محققین در بعضی از تقسیم بندی های بیماری های پریدونتال، تغییراتی که در لثه به واسطه این هورمون ها به وجود می آید را، دخیل کرده اند؛ از جمله ژینژیویت وابسته به بلوغ، ژینژیویت وابسته به حاملگی و ژینژیویت وابسته به سیکل قاعدگی.^(۴)

در میان مراحل مختلف زندگی زنان، دوره ای که دارای تغییرات هورمونی نسبتاً زیاد است، سیکل قاعدگی می باشد. سیکل قاعدگی به وسیله ترشح هورمون های جنسی در یک دوره ۲۵ تا ۳۰ روزه کنترل می شود و مسئول اوولاسیون مداوم تا مرحله منوپوز می باشد. این سیکل در انسان ها دارای دو فاز شامل فاز پرولیفراتیو و فاز ترشحي می باشد. که در طی این دو فاز هورمون های استروژن و پروژسترون افزایش می یابد و در انتهای دوره، مقدار آنها کاهش پیدا می کند.^(۵) Holm_pederson و همکارش^(۶) این تغییرات را بررسی کردند و نشان دادند

مواد و روش‌ها

این مطالعه توصیفی-تحلیلی در سال ۱۳۸۶، در دانشکده دندانپزشکی مشهد انجام شد. ۲۰ خانم در سن ۱۷ تا ۴۵ سال انتخاب شدند. سیکل‌های قاعدگی نرمال و ثابت، با طول سیکل ۲۸ تا ۳۴ روز و در دسترس بودن برای معاینات کلینیکی در طول ۱۲ ماه بود.

حاملگی، بیماری‌های سیستمیک یا متابولیک که روی پرودنشیام اثر می‌گذارند، درمان‌های ایمونوساپرسیو، نیاز به آنتی‌بیوتیک پروفیلاکسی قبل از درمان و استفاده از داروهای ضدبارداری از موارد خروج از مطالعه بودند.

پیش از شروع مطالعه، معاینات جرم‌گیری و آموزش بهداشت برای تمام افراد مورد مطالعه انجام شد و در طول معاینات بعدی بهداشت دهان کنترل گردید. سپس معاینات کلینیکی توسط پروب و آینه دندانپزشکی انجام شد که شامل ۳ زمان در طول سیکل قاعدگی بود: زمان تخمک‌گذاری (OV)، زمان Premenstruation (PM) و زمان Mense (M).

زمان تخمک‌گذاری از طریق محاسبه روز وسط سیکل و همچنین وجود درد زیر شکم (Metyl schmiers) (درد زیر شکم) تعیین شد. زمان PM هم از روز ۲۳ تا ۲۸ سیکل مشخص گردید.

تمام این معاینات در طول ۱۲ ماه به فواصل ۴ ماه انجام شد و متوسط سه دوره اندازه‌گیری (فواصل ۴ ماهه) مدنظر قرار گرفته شد. اندکس‌هایی که بررسی شدند شامل شاخص پلاک ((PI) Plaque index)، شاخص لته‌ای ((GI) Gingival index (silness & Ioe))^(۱۱) و عمق پروبینگ ((PPD) Probing pocket depth)^(۱۲) بود. تمام این اندکس‌ها در اطراف دندان‌های رامفوردر (Ramfjord Index teeth) (دندان‌های مولر اول بالا سمت راست و پایین سمت چپ و سانترال و پره مولر اول بالا سمت چپ و

که تغییرات هورمونی در سیکل قاعدگی تاثیری روی لته‌ای که از نظر کلینیکی سالم است، ندارد. اما ژینژیوبیتی که قبلاً ایجاد شده بود، در طی قاعدگی بدتر شد. در همین زمان Lindhe و Attstrom^(۷) دریافتند که جریان مایع لته‌ای در روز اوولاسیون در طی دوره قاعدگی بیشتر می‌شود، در حالی که در فاز ترشحاتی کاهش تدریجی جریان مایع شیار لته‌ای وجود دارد. این مسئله همچنین نشان داد که استروژن و پروژسترون‌هایی که به طور موضعی استفاده شده، نفوذپذیری عروقی را افزایش داده و باعث تحریک پرولیفراسیون عروقی می‌شود. از این رو این احتمال می‌رود که در طی سیکل قاعدگی، آسیب‌پذیری لته زنان ممکن است تغییر کند. برخلاف مطالعه Holm، در بعضی از گزارشات، مواردی مشاهده شده است که زنان در طی این دوره، افزایش التهاب بافت لته و ناراحتی ناشی از آن را بحث کرده‌اند. در تحقیقی دیگری، وضعیت پریدنتال و لته‌ای در حین مراحل مختلف سیکل قاعدگی زنان قبل از دوره منوپوز بررسی و مشاهده شد که التهاب لته در طی دوره Menstruation کمتر از دوره اوولاسیون و Premenstruation بوده است.^(۸) Machtei در مطالعه خود هیچ‌گونه اختلاف معنی‌داری در شاخص پلاک گزارش نمود، اما افزایش در شاخص لته‌ای در طی اوولاسیون و پیش قاعدگی را گزارش کرد.^(۹) Brannstrom افزایش معنی‌داری در میزان TNF α در طی سیکل قاعدگی قبل از اوولاسیون و پیش قاعدگی نشان داد و به این مسئله استناد نمود که این مدیاتور باعث افزایش التهاب لته‌ای می‌گردد.^(۱۰) بنابراین شاخص‌های پریدنتال در طی دوره قاعدگی به واسطه نوسانات هورمونی متغیر می‌باشد، اما در مورد این که در کدام مرحله از مراحل سه‌گانه قاعدگی این تغییرات بیشتر است، مطالعات کمتری صورت گرفته است و این مسئله هدف از انجام این تحقیق بود.

روز انجام شد. هیچکدام از بیماران در طی مطالعه، از این طرح خارج نشدند.

نتایج نشان دهنده اختلاف معنی دار در شاخص لتهای در بین مراحل سیکل قاعدگی بود و نشان دهنده این بود که در مرحله Mense میزان التهاب لته کمتر از ۲ مرحله دیگر بود (جدول ۱).

نتایج حاصل از جدول فوق نشان داد که اختلاف بین میانگین در دو مرحله اوولاسیون و PM، معنی دار نبود ولی بین مراحل اوولاسیون و PM از یک طرف و M معنی دار بود. بنابراین می توان گفت که به طور معنی دار، میانگین شاخص لتهای، در مرحله M از هر دو مرحله دیگر کمتر بود (جدول ۲).

پایین سمت راست) مورد بررسی قرار گرفتند.

قابل ذکر است جهت بررسی عمق پاکت از سوند مدرج ویلیامز استفاده شد. برای این اندازه گیری سوند را با فشاری معادل وزن سوند (۲۵ گرم) وارد شیار لته کرده تا ناحیه آپیکال شیار حس گردد. سپس حد فاصل این ناحیه تا مارژین لته اندازه گیری و ثبت گردید.

از آزمون فریدمن برای مقایسه سه زمان در طول سیکل و جهت مقایسه دو به دو از آزمون ویلکاکسون استفاده گردید.

یافته ها

این مطالعه، بر روی ۲۰ خانم ۱۷ تا ۴۵ ساله با متوسط سنی $24/85 \pm 6/68$ سال و طول دوره سیکل $29/35 \pm 1/66$

جدول ۱: میانگین شاخص های پریدنتال در سه مرحله سیکل قاعدگی

مرحله	شاخص پلاک انحراف معیار \pm میانگین	شاخص لته انحراف معیار \pm میانگین	عمق پاکت انحراف معیار \pm میانگین
OV	$1/68 \pm 0/27$	$1/67 \pm 0/22$	$2/16 \pm 0/30$
M	$1/39 \pm 0/24$	$1/08 \pm 0/13$	$1/25 \pm 0/23$
PM	$1/49 \pm 0/26$	$1/81 \pm 0/19$	$1/57 \pm 0/19$
نتیجه آزمون فریدمن	$P=0/56$	$*P=0/019$	$P=0/199$

جدول ۲: آنالیز آماری اختلاف میانگین های شاخص لته ای در مراحل دو به دو سیکل

مرحله	مراحل دو به دو سیکل	تعداد	میانگین	نتیجه آزمون ویلکاکسون
GI	OV	۲۰	۱/۲۲	* ۰/۰۳
	M	۲۰	۰/۸۲	
	TOTAL	۴۰		
GI	OV	۲۰	۰/۹۷	۰/۶۲
	PM	۲۰	۱/۰۷	
	TOTAL	۴۰		
GI	M	۲۰	۰/۷۸	* ۰/۰۰۹
	PM	۲۰	۱/۲۶	
	TOTAL	۴۰		

بحث

این مطالعه بر روی ۲۰ بیمار، با میانگین سنی $24/85 \pm 6/68$ سال انجام شد؛ که دارای متوسط طول دوره سیکل $29/35$ روز با حداقل ۲۸ روز و حداکثر ۳۴ روز بودند. میانگین سن شروع سیکل قاعدگی در این افراد $12/95$ با حداقل ۱۱ و حداکثر ۱۶ سال بود. نتایج این مطالعه نشان داد که در بین شاخص‌های پرئودنتال بررسی شده، تنها تغییرات شاخص لته‌ای (GI) در طی سیکل قاعدگی معنی دار بود ($P=0/019$) و نشان داد که در طی سیکل قاعدگی، التهاب لته دچار تغییرات معنی‌داری می‌شود، در حالی که عمق پاکت و شاخص پلاک دچار تغییر قابل توجه نمی‌گردد.

جهت برطرف کردن عوامل احتمالی دیگر که ممکن است بر التهاب لته تاثیر گذارد، تست ارتباط Pearson برای آنالیز دو به دوی فاکتورهای احتمالی دیگر مانند شاخص پلاک، دوره سیکل و سن شروع سیکل انجام گردید و نشان داد که اگرچه با افزایش پلاک، دوره سیکل و سن شروع سیکل، میزان التهاب لته افزایش می‌یابد، اما این افزایش جزئی بوده و معنی‌دار نبود.

بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که در طی سیکل قاعدگی، آنچه که بر افزایش التهاب لته مهم‌تر می‌باشد، تغییرات هورمون‌های جنسی (استروژن، پروژسترون و آندروژن) می‌باشد.

در مطالعه Neimi و همکارانش^(۱۳) در زمینه تاثیر هورمون‌های جنسی بر وضعیت پرئودنتال، نشان داد که در مرحله قاعدگی ارتباط معنی‌داری بین شاخص لته‌ای و شاخص پلاک وجود داشت و التهاب ایجاد شده بیشتر مربوط به تجمع پلاک بود. اما در مراحل اوولاسیون و

Premense این ارتباط ضعیف‌تر بود. یعنی التهاب تشدید شده‌ای در پاسخ به پلاک میکروبی اندک، به دلیل اثرات هورمونی داریم. اما مطالعاتی که اخیراً در این زمینه انجام شده است اشاره به تاثیر بالقوه تغییرات هورمونی در طی سیکل قاعدگی بر انساج پرئودنشیوم دارد. به طوری که می‌توان به مطالعه Machete^(۹) و Yalcin^(۱۴) اشاره کرد. در هر دو مطالعه میانگین شاخص خونریزی و التهاب لته در فاز قاعدگی کمتر از زمان اوولاسیون و قبل از قاعدگی بود و این مسئله را به استرادیول‌های سرمی مربوط دانسته‌اند. از مطالعات دیگری که در تایید نتیجه این تحقیق می‌توان بدان اشاره کرد مطالعات Preshow^(۱۵) و Mealy^(۱۶) است. آنان دریافتند که در طی اوولاسیون شاخص التهاب لته ای افزایش می‌یابد در حالی که تغییر معنی‌داری در شاخص پلاک وجود نداشته است.

سطح هورمون‌ها در طی سیکل قاعدگی تغییرات قابل ملاحظه‌ای نشان می‌دهد به طوری که پیک سطح استرادیول سرم در زمان OV ایجاد می‌شود و بعد از آن سریعاً افت پیدا می‌کند و یک پیک ثانویه در PM مشاهده می‌شود. پیک هورمون لوتئینی (LH) و هورمون محرک فولیکولی (FSH) در حداکثر اوولاسیون به وجود می‌آید. اگرچه سطح پروژسترون در ابتدا پایین است، با افزایش آهسته از OV تا چند روز قبل از M، سطح پروژسترون به پیک می‌رسد و یک کاهش سریع بعد از آن اتفاق می‌افتد. با توجه به این نکات، افزایش شاخص لته‌ای در OV و PM ابتدا همراه افزایش سطح استروژن در دوران OV و سپس به پیک دوم پروژسترون، درست قبل از M مرتبط می‌دانند. جالب است که شاخص لته‌ای تنها فاکتوری بود که اختلاف واضحی داشت و این پدیده ارتباطی به تغییر

ناراحتی‌های دهانی از جمله تشکیل ضایعات آفتی را تجربه می‌کنند.

اثر مستقیم هورمون‌های جنسی روی میکروارگانسیم‌های موثر بر بیماری‌های پریدونتال می‌تواند نقش محرکی در التهاب لثه در OV و PM داشته باشد. Klinger و همکارانش^(۲۰)، افزایش را در گونه Prevotella Intermedia شیار لثه‌ای بعد از درمان با استرادیول نشان دادند. تغییر استروژن (E2) در دوران قاعدگی می‌تواند همراه با تغییرات مشابهی در فلور باکتریال باشد که نتیجه‌اش تغییر در شاخص لثه‌ای است.

اثرات هورمون‌های جنسی روی آنژیوژنز همچنین می‌تواند نقش مهمی داشته باشد. نشان داده شده است که ریمادلینگ عروقی و آنژیوژنیز با التهاب مزمن در بیماری‌های پریدونتال همراه است. اخیراً Yoan و همکارانش^(۲۱) نشان دادند که هورمون‌های جنسی زنانه می‌توانند فاکتورهای آنژیوژنتیک را در گرانولوپوژنیک تنظیم کنند. همچنین محتمل است که مشابه سایر ارگان‌ها، فاکتور رشد اندوتلیال عروق VEGF^(۱) در لثه بوسیله استروژن/ پروژسترون تنظیم می‌شود. بنابر این افزایش التهاب لثه در OV و PM در سیکل قاعدگی می‌تواند به این مسئله مربوط باشد.

نتیجه گیری

طی مراحل اوولاسیون و پره منس سیکل ماهیانه به واسطه وجود تغییرات هورمونی، شاخص التهاب لثه افزایش معنی‌دار می‌یابد و پیشنهاد می‌شود، جهت جلوگیری از ایجاد بیماری پریدونتال، بهداشت دهان کاملاً رعایت شود.

پلاک ایندکس نداشت. یعنی اثرات هورمونی پاسخ به پلاک باکتریال را تشدید می‌نماید چراکه با میزان ثابت پلاک میکروبی اثرات تشدید شده‌ای از التهاب مشاهده می‌شود.

Brannstorm و همکارانش^(۱۰) سطح خون محیطی سیتوکاین‌ها را در دوران قاعدگی بررسی کردند و افزایش TNF α در طی OV و PM گزارش کردند که است و دلالت بر نقش TNF α در آماس لثه‌ای دارد.

Goonstein و همکارانش^(۱۷) اثرات هورمون‌های آندروژنی را بر تولید IL₆، به وسیله فیبروبلاست‌های لثه‌ای، در *in vitro* بررسی کردند. آنها گزارش کردند که تولید IL₆ به وسیله هورمون‌های پروژسترون تنظیم می‌شود. این نتایج از این فرضیه حمایت می‌کنند که افزایش هورمون‌های جنسی باعث ایجاد التهاب لوکالیزه لثه می‌شود.

مکانیسم احتمالی دیگر برای افزایش التهاب لثه، اثر روی منوسیت‌ها است. Miyagi و همکارانش^(۱۸) اثرات هورمون جنسی را بر سنتز پروستاگلندین (PGE₂) بوسیله منوسیت‌های محیطی مطالعه کردند. استرادیول (20ng/ml) و پروژسترون (در غلظت‌های متفاوت) هر دو باعث افزایش تولید PGE₂ می‌شوند که می‌توانند باعث ایجاد آماس گردند. بنابراین می‌توانند به عنوان عامل افزایش شاخص لثه‌ای در OV و PM مطرح باشد.

Buser و همکارانش^(۱۹) کیفیت در هورمون‌های جنسی و تاثیر آن را بر التهاب لثه در طی قاعدگی، معنی‌دار اعلام کردند و نتیجه گرفتند که خونریزی حین پرایینگ و اینترلوکین IL1B در مایع شیار لثه‌ای افزایش معنی‌داری را علیرغم داشتن کنترل پلاک مناسب نشان می‌دهد و افراد

تشکر و قدردانی

می‌شود ضمناً این مقاله منتج از پایان نامه دانشجویی به شماره ۲۱۱۲ دانشکده دندانپزشکی مشهد می‌باشد.

بدینوسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد جهت تصویب این طرح تحقیقاتی تقدیر و تشکر

منابع

1. Neuman M, Takei H, Klokkevold P, Carranza K, Carranza S, Clinical Periodontology. 10th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 2006. P. 135-370.
2. Srivastava A, Kumar Gupta K, Srivastava S, Garg J. Effects of sex hormones on the gingiva in pregnancy: A review and report of two cases. J Periodontol Implant Dent 2011; 3(2): 83-7.
3. Guncu GN, Tozum TF, Caglayan F. Effects of endogenous sex hormones on the periodontium-Review of literature. Aust Dent J 2005; 50(3): 138-45.
4. Mascarenhas P, Gapski R, Al-shammori K, Rang Wl. Influences of sex hormones on the periodontium. J Clin Periodontol 2003; 30(2): 671-81.
5. Markou E, Eleana B, Iazaros T, Antonios K. The influence of sex steroid hormones on gingiva of women. Open Dent J 2009; 3(5): 114-9.
6. Holm- Pederson P, Loe H. Flow of gingival eudate as related to menstruation and pregnancy. J Periodont Res 1967; 2(3): 13-20.
7. Lindhe J, Attstrom R. Gingival exudation during the menstrual cycle. J Periodont Res 1967; 2(3): 194-8.
8. Hugoson A. Gingivitis in pregnant women. A longitudinal clinical study. Odontol Rev 1971; 22(3): 65-84.
9. Machtei EE, Mahler D, Sanduri H, Peled M. The effect of menstrual cycle on periodontal health. J Periodontol 2004; 75(5): 408-12.
10. Brannstrom M, Friden BE, Japen M, Norman RJ. Variation in peripheral blood levels of immunoreactive tumor necrosis factor alpha throughout the menstrual cycle and secretion of TNF alpha from the human carpus luteum. Eur J obstet gynecol repord Biol 1999; 83(2): 213-17.
11. Silness J, Loe H. Periodontal disease in pregnancy (II): Correlation between oral hygiene and periodontal conditions. Acta Dental Scand 1964; 22(4): 121-35.
12. Loe H, silness J. Periodontal disease in pregnancy (I): Prevalence and severity. Acta Odontol Scand 1963; 21(2): 533-51.
13. Niemi ML, Ainamo J, Scandhom L. The occurrence of gingival brushing lesions during phases of the menstrual cycle. J Clin Periodontol 1986; 13(1): 27-32.
14. Yalcin F, Gurgans B, Grgan T. The effect of menopause, hormone replacement therapy alendronate, and calcium supplements on saliva. J Contemp Dent Pract 2005; 6(2): 1010-7.
15. Preshow PM, Knusten MA, Mariotti A. Experiment gingivitis in women using oral contraceptives. J Dent Res 2001; 80(11): 2011-5.
16. Mealy BL, Moritz AY. Hormonal influences: Effects of diabetes mellitus and endogenous female sex hormones on the periodontium. Periodontol 2000 2003; 32(2): 59-81.
17. Goonstein RA, Lapp CA, Bustos-valdes SM, Zamorano P. Androgens modulates interleukin -6 production by gingival fibroblasts in vitro. J Periodontol 1999; 70(3): 604-9.
18. Miyagi M, Morshita M, Iwamoto Y. Effect of sex hormones on production of prostaglandine E2 by human peripheral monocyte. J Periodontol 1993; 64(3): 1075-8.
19. Buser U, Cekiki A, Tanrikulu S, Kantarci A. Gingival inflammation and interleukin 1 β and tumor necrosis factor alpha levels in gingival crevicular fluid during the menstrual cycle. J Periodontol 2009; 80(12): 1983-90.

20. Klinger G, Eick S, Klinger G, Pfister W, Graser T, Moore C, et al. Influence of hormonal contraceptives on microbial flora of gingival sulcus. *Contraception* 1996; 57(2): 381-4.
21. Yoan K, Jin YT, Lin MT. The detection and comparison of angiogenesis- associated factors in pyogenic granuloma by immunohistochemistry. *J Periodontol* 2000; 71(3): 701-9.