

T.C
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

MENAPOZ DÖNEMİNDE UYGULANAN PERİODONTAL TEDAVİNİN
DİŞETİ OLUĞU SIVISI (DOS) İNTERLÖKİN-1 β (IL-1 β) VE ALKALEN
FOSFATAZ (ALP) SEVİLERİNE ETKİSİ

DOKTORA TEZİ

TC. YÜSEKÖĞRETİM KURULU
DOKÜMANTASYON MERKEZİ
Dt. Özlem DALTABAN

123582

123582

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Belgin BAL

ANKARA, 2002



Çok Sevgili Babam

Op. Dr. Turan DALTABAN'ın anısına

TEŐEKKÖR

Doktora eğitimim boyunca bana fikirleri ile yol gösteren ve değerli yardımlarıyla destek olan Hocam Sayın Prof. Dr. Köksal BALOŐ'a,

Bu çalıőmayı gerçekleőtirmemi sağlayan ve Periodontoloji Anabilim Dalında'daki eğitimim ve doktora çalıőmam sırasında i ten ilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli Hocam Sayın Prof. Dr. Belgin BAL'a,

Çalıőmam sırasında her türlü ilgi ve yardımı titizlikle sunan GATA Dişhek. Bil. Mer. Periodontoloji Anabilim Dalı değerli  ğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Atilla ÖZDEMİR ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Iőıl SAYGUN'a,

Çalıőmamın laboratuvar aőamasında ve istatiks l değerlendirmelerinde öneri ve yardımlarından dolayı GATA Biyokimya Anabilim Dalı  ğretim Üyesi Sayın Yrd. Doç. Muhittin SERDAR'a,

G. . Dişhek. Fak. Periodontoloji Anabilim Dalında doktora eğitimim boyunca bilgilerini ve sevgilerini eksik etmeyen sayın hocalarıma ve sevgili arkadaşlarıma,

Her zaman yanımda olup sonsuz sevgi ve desteğini esirgemeyen sevgili aileme,

Teőekk r Ederim.

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	6
MATERYAL VE YÖNTEM	41
BULGULAR	47
TARTIŞMA	66
SONUÇLAR	87
ÖZET	92
SUMMARY	93
KAYNAKLAR	94
ÖZGEÇMİŞ	121

GİRİŞ VE AMAÇ

Dişleri çevreleyen ve destekleyen yapıların iltihabi bir hastalığı olarak tanımlanan periodontitis, dünya popülasyonunda yaygın olarak görülmekte ve tedavi edilmediği takdirde; gingival inflamasyon, bağ dokusu kaybı, cep formasyonu ve alveoler kemik rezorbsiyonuna bağlı olarak diş kayıplarına neden olmaktadır^{17,36,37,41,53}.

Geleneksel olarak periodontal hastalıkların teşhisi; yaş, medikal ve dental anamnezler, dokunun rengi, konturu, dişeti çekilme miktarı, sondlamada kanama, süpürasyon varlığı, diş mobilitesi, furkasyon defekti varlığı, cep derinliği, ataşman kaybı ölçümleri ve alveoler kemik kaybının radyografik olarak değerlendirilmesine göre yapılmaktadır^{23,43,60,102}. Bu yöntemler, hastalığa yatkınlık riskini belirlemeyi, tedavi yöntemi ile ilgili karar almayı, tedavi programını, idame safhasını ve prognozun tayinini hedeflemektedir^{17,23,60}. Ancak bazı araştırma sonuçlarına göre rutin olarak kullanılan bu klinik ölçüm değerlerinin yalnızca geçmişte oluşan periodontal harabiyetin kümülatif bir yansımaları gösterdiği, hastalığın prognozu ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde yetersiz kalabileceğini ortaya konmuştur^{23,43,60,185}.

Kronik inflamatuvar periodontal hastalığın patogeneze ait olarak son yıllarda yapılan mikrobiyolojik, immunolojik ve biyokimyasal çalışmalarda dişeti oluşu sıvısının (DOS), mikrobiyal dental plak (MDP) bakterileri ve konak doku cevabına ait ürünleri içerdiği belirlenmiş^{55,56,60,97,99} ve DOS içeriğinin incelenmesi ile konağın geliştirdiği hücresel ve humoral immun yanıtlar ve akut iltihabi cevabın yapısı hakkında ayrıntılı bilgiler edinilmiştir^{30,41,54,55}. Bu sonuçlar, periodontal hastalığa yatkınlık riski ve prognozun tayini gibi yanıt bekleyen konularla ilgili çalışmaları, DOS içeriğinin incelenmesine yönlendirmiştir^{98,99,100,128}.

Bilindiği gibi, inflamatuvar olaylarda rol oynayan hücreler tarafından salınan sitokinler, periodontal hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynamaktadır^{36,70,88,120}. İnflamatuvar bir sitokin olan interlekin-1 β (IL-1 β); mikroorganizmalar, mikrobiyal ürünler, antijenler, inflamatuvar ajanlar ve diğer sitokinlerin etkisiyle temelde monosit/makrofajlar ve ayrıca fibroblast, keratinosit, endotelial hücreler, polimorfonükleer (PMN) lökositler, B hücreleri ve langerhans hücreleri tarafından salınır^{6,30,,22,33,108}.

IL-1'in; T lenfosit aktivasyonu¹⁷, B lenfosit proliferasyonu ve antikor üretiminin stimülasyonu⁹⁹, nötrofil kemotaksisinin aktivasyonu¹⁰⁸, kemik formasyonu inhibisyonu ve kemik rezorpsiyonunun stimülasyonu^{47,50}, prostaglandin salınımı³⁸, fibroblastlardan kollajen salınımı^{3,31}, PMN lökositlerin kemotaksisinin aktivasyonu⁷⁵, PMN lökosit ve monosit adezyonunu artırma¹⁰⁸, matriks metalloproteinazların (MMP) salınımını artırma⁶, lenfokin üretiminin stimülasyonu^{22,37}, endotelial hücre proliferasyonu, epitelyal hücre proliferasyonu⁶ ve kollajen salınımının stimülasyonu²² gibi birçok proinflamatuvar ve katabolik etkisi vardır.

IL-1 tüm osteoklast aktive edici faktörler içerisinde en etkili olanıdır ve kemik demineralizasyonunda IL-1 β 'nın IL-1 α 'ya oranla 10-15 kat daha aktif olduğu tespit edilmiştir^{74,75}. IL-1 β , kemik formasyonunu inhibe edici ve kemik rezorpsiyonunu artırıcı etkileri nedeniyle periodontal hastalıklarda önemli bir rol oynamaktadır^{50,74,75,107,118}.

IL-1 β seviyelerinin erişkin periodontitisli hastalarda sağlıklı kontrollere oranla daha yüksek olduğu^{33,50,74,118}, aktif hastalıklı bölgelerde inaktif hastalıklı bölgelere oranla doku ve DOS'da daha yüksek seviyelerde bulunduğu^{33,50,74,75,171} ve artan seviyelerin hastalığın ilerlemesi ile ilişkili olduğu^{76,142,152,183}, ayrıca periodontal tedavi sonrası DOS seviyelerinde belirgin azalmalar olduğu^{50,152,155,184} tespit edilmiştir.

Salya ve DOS'da bulunan Alkalen fosfataz (ALP) enzimi de kemik metabolizmasında önemli bir rol oynamaktadır^{1,2,15}. Glikoprotein yapıda olan bu enzimin periodontal dokudaki esas kaynakları PMNL, osteoblastlar ve fibroblastlardır ve ayrıca az oranda MDP bakterileri ve serumdan kaynaklandığı da düşünülmektedir^{1,2,15,19,20}.

Gingival dokularda ve DOS'da tespit edilen ALP enziminin serum seviyesi, kemik formasyonunun bir belirteci olarak kabul edilmektedir^{19,25,35}. Periodontal hastalıklar, dişeti inflamasyonu ve alveoler kemik kaybı ile karakterize olduğundan hastalık aktivitesinin belirlenmesinde ALP enzim seviyelerinin önemli bir rolü olabileceği düşünülmektedir^{15,20,21,71}.

Periodontal hastalıkların etiolojisinde, MDP ile konak doku arasındaki ilişkinin öneminin ortaya konmasına rağmen, son yıllarda yapılan birçok çalışmada, sistemik faktörlerin de periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesinde etkili olabileceği gösterilmiştir^{12,51,56}. Bu sistemik faktörlerden özellikle seks hormonlarındaki değişimlerin doku savunma sistemlerini etkileyerek, lokal irritanlara karşı gelişen cevabın artmasına neden olduğu ve böyle durumlarda periodontal dokulardaki yıkımın daha da şiddetlendiğine dair bilgiler mevcuttur^{59,115,121,123,195}. Puberte, menstürasyon, gebelik, oral kontraseptif kullanımı ve menapoz dönemlerinde meydana gelen hormonal değişikliklerin periodonsiyumu etkileyebildiği bilinmektedir^{143,158,90,160,189,190,180}.

Bayanlarda seks hormonlarında büyük değişimlerin olduğu menapoz, yaklaşık olarak 45-50 yaşlarında fizyolojik olarak over fonksiyonlarının sonlandığı dönemdir^{7,11,58,156}. Menapozdan önceki 2-6 yıllık döneme premenapoz, menopozdan sonraki 6-8 yıllık döneme postmenapoz denilmektedir^{11,58,156}. Menapoz dönemindeki östrojen hormon eksikliği; nöroendokrinale değişiklikler, ürogenital atrofi ve osteoporoz neden olmaktadır^{7,165,169,173}.

Osteoporoz; kemik kitlesinde azalma ile birlikte kemik dokusunda gelişen mikroyapısal bozukluklar sonucu kemik fragilitesinde artış ve kırığa yatkınlıkla karakterize sistemik bir kemik hastalığıdır^{7,9,24,26,32,44}. Osteoporoz terimi yunancadaki osteon (kemik) ve porus (por) kelimelerinden gelmektedir⁸³. Osteoporozde kemik mineral yapısı normalken, birim hacime düşen kemik kitlesi azalmış olup histolojik olarak trabekül sayısının azalmasına bağlı olarak gözeneklilik artmış, korteks incelmış ve mekanik açıdan kemiğin dayanıklılığı azalmıştır^{49,83,91,109,112,134}.

Clifford'un²⁴ bildirdiğine göre; Uluslararası Osteoporoz Vakfı Direktörü Paul Spencer Soshaczewski, insanların osteoporozu belli bir dereceye kadar önlenabilir oluşu, kolayca tanı konulup tedavi edilebilir olmasına rağmen bir yaşlılık hastalığı olarak gördüğünü ve Avrupa Birliği ülkelerinde 50 yaş üstündeki 3 kadından birinde ve 8 erkekte birinde osteoporozla ilgili kırık geliştiğini bildirmektedir. WHO tanı kriterlerine göre Amerika'da postmenapozal dönemdeki beyaz kadınların % 54'ü osteopenili, kalanların % 30'u osteoporozludur²⁶.

Menapoz sonrası periferik kan monositleri, kemik iliği stromal hücreleri veya osteoblastlardan IL-1, interlökin 6 (IL-6) ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi proinflatuar sitokin seviyelerindeki artışa paralel olarak osteoklastogenezin arttığı ve invitro olarak östrojen tedavisinin kemik ve kemik iliği hücrelerinden bu sitokinlerin üretimini baskıladığı bilinmektedir^{27,73,82,110,111,113,125}. Overektomi geçiren farelerde östrojen hormonu eksikliğine bağlı olarak IL-1 seviyelerinin arttığı ve IL-1'in kemik üzerinde güçlü rezorptif etkileri olduğunu tespit edilmiştir¹¹⁴.

Menapoz döneminde en sık rastlanılan ağız bulgularının; ağızda yanma hissi, kötü tat, ağız kuruluğu (kseroostomia), oral mukozada incelme, dişeti çekilmesi, alveoler kret ve alveoler kemik rezorpsiyonu olduğu bildirilmiştir^{17,42,51,113}. Yapılan birçok çalışmada östrojen eksikliği ve osteopeni/osteoporozun alveoler kemik rezorpsiyonu,

ataşman kaybı ve diş kaybını artırdığı konusunda bilgiler vardır^{79,80,96,151}. Kemik rezorbsiyonunda etkili bir sitokin olan IL-1'in postmenapozal osteoporoz ve periodontal hastalık ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir^{27,53,73,82}.

Seks steroidlerinin insan monosit fonksiyonlarına olan etkisini değerlendiren invitro bir çalışmada; sağlıklı yetişkinlerden elde edilen periferik kan monositlerini lipopolisakkaritler ile uyardıktan sonra ortama seks hormonları uygulandığında IL-1 salınımının doza bağlı olarak östrodiol ile baskılandığı gösterilmiş ve bu hormonların düşük seviyelerinin periodontal hastalık açısından bir risk faktörü olabileceği sonucuna varılmıştır^{73,82,122,124,125}.

Menapoz döneminde görülen osteoporozün temel etiyolojik etkenleri yaş ve östrojen eksikliğine bağlanırken, periodontal hastalıklarda görülen alveoler kemik kaybında esas etkenin MDP'ye bağlı olarak gelişen inflamasyon nedeni ile olduğuna inanılmaktadır^{58,62}.

Her ne kadar osteoporozün, periodontitisin temel etiyolojik etkenleri arasında yer almadığı biliniyor olsa da, kemik yapısında gelişen yapım-yıkım olayları tüm vücutta benzer mekanizmalar ile meydana geldiğinden, osteoporozün trabeküler kemik yoğunluğu ve kemik mineral hacmini azaltarak mevcut periodontal hastalığın şiddetinin artmasına neden olacağı düşünülmektedir^{28,51}. Bütün bu bilgilerin ışığı altında bayanların genel sağlığı açısından önemli bir dönem olan menopozda, değişen östrojen hormon seviyelerinin alveoler kemikte yıkımla karakterize periodontal hastalık varlığında nasıl bir etki oluşturduğunu ve bu etkinin verilecek periodontal faz 1 tedavi sonrası ne gibi bir değişime uğrayacağını klinik yöntemlerle incelemek ve aynı zamanda periodontitisin patogenezinde yer alan ve DOS'da tespit edilebilen IL-1 β ve ALP enzimi seviyelerini de biyokimyasal olarak ELISA yöntemi ile araştırarak elde edilen tüm sonuçları istatistiksel yöntemlerle karşılaştırmalı olarak değerlendirmek amacımızı oluşturmaktadır.

GENEL BİLGİLER

Dünya popülasyonunda ve ülkemizde yaygın olarak görülen periodontitis; gingival inflamasyon, periodontal dokuların yıkımı ve alveoler kemiğin rezorbsiyonuna bağlı olarak dişlerin kaybedilmesi ile sonuçlanan kronik inflamatuvar bir hastalıktır^{36,37,41,53,70}.

Etiyolojisine, ilerleme hızı ve şekline, tedaviye verdiği yanıtla göre farklı periodontitisler tanımlanmış ve yaş, cep florası, lökosit fonksiyonları, klinik ve radyografik özellikler, hastalık seyrini etkileyen faktörler gibi çok sayıda özellik göz önüne alınarak çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır^{8,17,108}.

Periodontitis ile ilgili günümüze kadar yapılan çalışmalar, periodontal dokularda gelişen yıkıma ait hücresel ve moleküler mekanizmaları tanımlamada yanıt bekleyen sorular olduğunu ortaya koymaktadır^{53,54}. Periodontal hastalıklarda primer etiyolojik etkenin MDP olduğu kabul edilmiştir. Ancak son yıllarda yapılan geniş kapsamlı çalışmalar iltihabi karakterde olan periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesinde plak bakteri ve ürünlerine karşı konak dokuda gelişen hücresel ve humoral cevabın önemli bir rol oynadığını göstermektedir^{41,53,54,67,128}.

Seymour'un¹⁶⁶ bildirdiğine göre; 1976 yılında Page ve Schroeder periodontal hastalıkların patogenezi zaman dilimleri içinde incelemiş ve günümüzde klasik bilgi olarak kabul edilen patogenezi safhalarını göstermişlerdir. Yıllar içinde bu konu ile ilgili yapılan birçok araştırma sonucunda, MDP antijenleri ile konak immün sistemi arasındaki etkileşimin periodontal hastalıkların patogenezi içinde önemli bir rol oynadığı sonucuna varılmıştır^{34,36,56}.

Wolffun¹⁹⁴ bildirdiğine göre; 1950 yılında Waerhaug, periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesinde MDP'nin önemli rol oynadığını tespit etmiş ancak o dönemde mikrobiyolojik tekniklerin yetersiz olması nedeniyle hastalık etiolojisinde hangi spesifik türlerin etkili olduğunu saptayamamıştır. Page'in^{141,143} bildirdiğine göre; Ivanyi ve arkadaşları 1970 yılında periodontitisli hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinin kültür ortamında periodontal patojenlere karşı hücrel bir hipersensitivite reaksiyonu göstererek çoğaldıklarını (blastogenezis) ve 1972 yılında Horton ve arkadaşları ise invitro olarak periodontal bakterilerle aktive olan mononükleer hücrelerin kemik rezorbsiyonuna neden olan bir faktör içerdiğini tespit etmişlerdir.

1970'li yıllarda MDP'nin içeriğinden ziyade miktarı yani plağı oluşturan tüm bakteri ve ürünlerinin hastalıkta etkili olduğuna inanılmakta ve bu durum non-spesifik plak hipotezi olarak isimlendirilmekteydi^{17,34,108}. Mikrobiyolojik tekniklerin ilerlemesine bağlı olarak daha sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda, farklı periodontal hastalıklardan bazı spesifik mikroorganizmaların sorumlu olduğu gösterilmiş ve bu durum spesifik plak hipotezi olarak adlandırmıştır¹⁷. Günümüze kadar olan çalışmaların değerlendirildiği 1996 Dünya Klinik Periodontoloji Workshop'unda kronik periodontitiste Porphyromonas gingivalis (Pg), Bacteroides forsythus (Bf) ve Actinobasillus actinomycetemcomitans'ın (Aa) etkili olduğu bildirilmiştir^{34,87}.

Gram (-) mikroorganizmalardaki temel virulans faktörün bakteri hücre duvarındaki lipopolisakkaritler (LPS) olduğu ortaya konulmuştur^{34,17,108}. Bakterilerden izole edilen LPS'lerin doku hücrelerinden konak cevabını başlatan ve bağ dokusu ve kemik yıkımını indükleyen IL-1 β ve TNF- α gibi sitokinlerin salınımını stimule ettiği yapılan bazı çalışmalarda gösterilmiştir^{4,34,104,192,194}.

Sağlıklı dişetinde oral, sulkuler ve birleşim epitelinin oluşturduğu epitelyal bariyer, bakteri ve ürünlerinin periodontal dokulara invaze olmasını önler. Tükürük salgısı

hem mekanik temizleme de hem de içeriğindeki aglutinin ve spesifik antikorları (sekretuar Ig A) ile oral mukoza yüzeylerine mikroorganizmaların tutunmasının önlenmesinde oynar^{17,36}. DOS, sulkus/cep içerisini mekanik olarak yıkar ve çeşitli protein yapılar ve spesifik antikorları ile antibakteriyal etki gösterir^{17,53,55,108}.

MDP'nin dış yüzeyleri üzerinde birikmesi ve plak ürünlerinin dişeti dokularıyla temasından yaklaşık 2-4 gün sonra klinik açıdan dişetinde herhangi bir değişiklik gözlenmezken, histolojik olarak birleşim epiteli altındaki bağ dokusunda ilk akut inflamatuvar değişiklikler başlar^{36,56}. Bakteriler cep içerisinde kolonize olmaya başladığında butirik asit, propionik asit gibi dokulara toksik olan yağ asitlerini sentezler, aynı zamanda da LPS'leri ile birleşim epiteli hücrelerinden IL-1, prostaglandinler (PGE₂), interlökin 8 (IL-8) ve MMP'lerin salgılanmasına neden olurlar. Bu mediatörler birleşim epitelinin altındaki damarlardan lökositlerin dokuya geçişinde kemoatraktan olarak rol oynarlar^{37,93}.

Akut iltihaba ait ilk değişiklikler birleşim epitelinin altındaki subepitelyal kan damarlarında gerçekleşir. Bağ dokusunda kan damarları çevresinde bulunan mast hücrelerinin aktivasyonu sonucu salınan histamin ve bradikinin damarlarda vazodilatasyon ve permeabilite artışına neden olur. İnflamasyonun başlamasından kısa bir süre sonra, LPS, IL-1 β , TNF- α etkileri ile aktive olan endotelial hücre yüzeylerinde mononükleer hücrelerin bağ dokusuna geçişini kontrol eden özel adezyon molekülleri (intersellüler adezyon molekülü ICAM-1, ICAM-2) gelişir. Mononükleer hücreler önce selektinle (L-selektin, E-selektin, P-selektin) ile damar endoteline tutunur ve daha sonra integrinler (CD-11a, CD-11b, CD-11c) ile adezyon moleküllerine sıkıca bağlanarak damardan bağ dokusuna geçmeye başlar. Lökosit subpopulasyonuna ait adezyon molekül özgünlüğü hangi hücrenin dokuya ne zaman ve ne kadar geçeceğini belirler ve bu da inflamatuvar cevapta lokal olarak bulunan iltihabi mediatörlerle (IL-1, TNF, interferon IFN) kontrol edilir^{54,55,56,67}. İlk önce nötrofiller daha sonra monosit ve lenfositler dokuya

geçer^{53,54}. Periodontal hastalıklardaki immun cevapta rol oynayan lökositler; nötrofiller, makrofajlar ve lenfositlerdir¹⁷.

Akut iltihabi bölgeye dolaşımdan ilk ulaşan lökositler olan PMN lökositler; bakteri LPS, kompleman, araşidonik asit metabolizma ürünü olan lökotrien B4 ve özellikle birleşim epitel keratinositleri tarafından salınan IL-8 gibi kemotaktik faktörlerle bağ dokusuna ve oradan da birleşim epiteli ve gingival sulkusa geçerek sulkus içerisinde MDP ve doku arasındaki ilk savunma hattını oluşturlar^{37,53,187}. PMN lökositler fagositik etkileri ile subgingival plağın apikal ve lateral yönde genişlemesine engel olurlar. Mikrobiyal yapının artışına paralel olarak kandan oral kaviteye doğru PMN lökosit göçü artar. Aktive olan PMN lökositlerden salınan IL-1 β , TNF- α , IL-6, IL-8 ve interlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1ra) gibi sitokinlerin seviyelerinin periodontal dokulardaki inflamatuvar reaksiyonların düzenlenmesinde anahtar bir rol oynayabileceği Yoshimura ve arkadaşları¹⁹⁹ tarafından gösterilmiştir.

İltihabın başlamasından sonraki 4-7 gün içerisinde, bağ dokusunda konak hücresel yanıtta rol oynayan makrofaj ve lenfositler görülmeye başlar^{53,56,70}. Aktive olan makrofajlar, mikroorganizmalar ve hasarlı doku hücrelerini fagosit ederken iltihabi yanıtı artırıcı ve immun cevabı başlatan TNF- α , TNF- β , IL-1- β , IL-6, IL-8, PGE₂, IFN- α ve transforme edici büyüme faktörü (TGF) gibi sitokinleri ve bağ doku matriksinin yıkımından sorumlu olan MMP'leri salgılar^{53,70,72}. İltihabi bölgeye ilk gelen lenfositler hücresel immuniteden sorumlu T hücreleridir^{67,56}. Yüzey antijenlerine karşı yönelen monoklonal antikolar, farklı fonksiyonları olan lenfosit alt gruplarını açığa çıkarır. Bunlar yardımcı T hücreleri (T helper (Th), CD4⁺) ve baskılayıcı/sitotoksik T hücrelerir (T sitotoksik (Ts, Tc, CD8⁺). İnsanda, periodontal lezyonlarda Th/Ts oranlarının periferik kan ve normal dokulardaki oranlara kıyasla azaldığı bulunmuştur^{17,67}. Hücreli immunitede rol oynayan CD4⁺ hücreleri (Th1 hücreleri), IL-2 ve interferon üretirler. Antikor üretimini düzenleyen CD4⁺ hücreleri ise (Th2 hücreleri) IL-4 ve IL-5 üretirler. Sitotoksik T hücreleri

de iki alt gruba bölünürler. İlk grup IL-10 ve interferon üreten, ikincisi IL-4 üreten gruptur. Periodontal hastalıklı bölgelerde IL-4 ve IL-5 üreten hücrelere rastlanmamıştır^{67,72}. T hücreleriyle yönlendirilen mekanizmaların kronik periodontitisdeki inflamatuvar cevapta önemli bir rol oynayabileceği düşünülmektedir^{53,55,56}.

Bugün immun regulasyon indekslerinden biri olarak kabul edilen yardımcı/baskılayıcı T lenfosit (CD4⁺/CD8⁺) oranındaki sapmaların, lokal immun cevabın karakterini ve periodontitis patogenezinin farklı evrelerini yansıtabileceği şeklinde bilgiler vardır⁶⁷.

2-3 hafta içerisinde kronik gingivitisin tüm karakteristik özellikleri klinik ve histopatolojik olarak görülmeye başlar. Bu safhada B lenfositler ve plazma hücreleri olaya katılır ve plazma hücreleri plak antijenlerine karşı spesifik immunoglobulinler (Ig) (Ig G, Ig M, Ig A) üretmeye başlar^{17,53,54,187}. Yapılan birçok çalışma sonucunda; erişkin periodontitis ve generalize juvenil periodontitis'de Pg'e karşı salya ve dişeti cep sıvısında artmış Ig G seviyeleri tespit edilmiştir^{53,166}.

İltihabın şiddeti plak akümülyasyonuna, mikroorganizmaların virulansına ve konak doku yanıtına göre değişmektedir. Bu safhada kronik iltihaba karşı konak cevabı yetersiz kalırsa klinik olarak periodontitis kriterlerinin gözlemlendiği ilerlemiş lezyon gelişir. İlerlemiş lezyonda humoral cevapda etkili olan plazma hücreleri hakimdir^{53,54}. Periodontal lezyon genişledikçe fibroblastlarda sitotoksik değişiklikler gözlenmeye başlar. Normal sağlıklı dişetinde fibroblastlar, bağ dokusu matriks elemanları olan kollajen, elastan ve fibronektin sentezlemekle ve bunların yapım ve yıkımında etkili olan MMP ve doku matriks metalloproteinaz inhibitörlerini (TIMP) dengeli bir şekilde salgılayarak bağ doku turnover'ında rol almaktadırlar. Bakteriyel endotoksinler, IL-1 β , ve TNF- α gibi sitokinler ile uyarım sonucu fibroblastlardan MMP salınımı artar ve dokudaki TIMP seviyeleri düşer^{53,132,144}. Aktive olan makrofajlar, fibroblastlar ve keratinositler tarafından

salınan MMP, kollajen, fibronektin, elastan, proteoglikanlar gibi ekstrasellüler matriks elemanlarını parçalayarak epitelin apikal ve lateral yönde ilerlemesine ve klinik ataşman kaybı ile beraber periodontal cep formasyonuna neden olurlar. Ayrıca hücrelerden salınan PGE₂, IL-6, TNF- α ve IL-1 gibi sitokinler osteoklast formasyonu ve aktivasyonunu arttırarak alveoler kemik rezorbsiyonuna neden olurlar^{144,164,187}.

Konağa ait immun sistem fonksiyonlarını anlamak periodontal hastalığı teşhis etme ve seyrini anlamada önemli bir yer tutmaktadır. Kronik inflamatuvar hastalıkların patogenezeine ait olarak yapılan mikrobiyolojik, immunolojik ve biyokimyasal çalışmalarda sitokinlerin önemli bir rolü olduğu tespit edilmiştir^{88,104}. Sitokinler immunoinflamatuvar cevabın düzenlenmesinde rol alan hücreler tarafından salınan ve bu hücrelerin ve/diğer hücrelerin aktivitelerini kontrol eden protein veya glikoprotein yapılarıdır^{53,54,70,88}.

Hefti'nin⁷² bildirdiğine göre; 1920'li yıllarda yapılan invitro çalışmalarda embriyojenik sıvının hücre büyümesi ve proliferasyonunu sağlayan yapılar içerdiği ve bu yapıların doku tamirinde rol oynadıkları tespit edilmiştir. Page'in¹⁴⁴ bildirdiğine göre; 1974 yılında Cohen ve arkadaşları bir veya daha fazla hücre tarafından sentezlenen, lokal veya sistemik birçok etkisi olan glikoprotein yapıları tanımlamada ilk kez **sitokin** terimini kullanmıştır. İlk zamanlarda sitokinler hücresele orjinlerine göre; lenfositlerden salınanlar lenfokin, monosit/makrofajlardan salınanlar monokin olarak adlandırılmış^{70,144} ancak daha sonra farklı hücre tiplerinin benzer sitokinleri salgılama yeteneğinde olduğu tespit edilip, hücre üzerindeki ilk temel etkisine göre Hefti ve arkadaşları⁷² tarafından 5 ana gruba ayrılmışlardır. (Tablo-1)⁷²

Sitokinlerin en önemli biyolojik aktiviteleri inflamatuvar hücreler arasında sinyalleri iletmek olup, immuno-inflamasyonun hormonları olarak da bilinirler^{99,105}. Kendilerini üreten hücreler üzerinde fonksiyon görebilirler, buna otokrin fonksiyon denir.

Çevredeki hücreler üzerinde etki gösterebilirler ki bu da parakrin fonksiyondur. Dolaşımla ulaştıkları uzak mesafelerde de hormon olarak fonksiyon görebilirler^{17,104,105,120}.

Sitokinler sinerjik/antagonist etkileşimde olabilir ve hedef hücre üzerindeki spesifik reseptörlere bağlanarak hücreler arası iletişimde rol alırlar^{6,56,70}. Sitokinler $10^{-10} - 10^{-11}$ µm düşük konsantrasyonlarda aktiftirler^{37,38,54}.

Sitokinlerin hedef hücreleri; inflammatuar hücreler, fibroblastlar, birleşim ve cep epitelindeki keratinositler, endotelyal hücreler ve kemik hücreleridir^{6,37,72,166,172}. Bakteri komponentleri veya proinflammatuar mediatörler ile hücreler uyarıldığında sitokin genleri (mRNA) aktive olur ve salınarak immun cevapta rol alan tüm hücrelerin fonksiyonlarını etkileyerek, hastalık patogenezinde ve iyileşmede rol oynarlar^{6,17,172}.

Sitokinlerin aktivitesi, spesifik sitokin inhibitörleri ve sitokin reseptör antagonistleri tarafından inhibe edilir^{22,88}. Page'in¹⁴⁴ bildirdiğine göre; 1978 yılında lenfosit aktive edici faktör, B hücre aktive edici faktör ve mononükleer hücre aktive edici faktörlerini tanımlamak amacıyla ilk kez IL-1 terimi kullanılmıştır. Glikoprotein yapıda olan IL-1 molekülünün aminoasit düzeni incelendiğinde α ve β olmak üzere 2 farklı tipinin bulunduğu tespit edilmiştir. Bu 2 farklı tipin, aminoasit düzenleri arasında % 26 ve nükleik asit sırasında %45'lik bir benzerlik bulunmasına rağmen her ikisi de aynı reseptöre bağlanarak benzer biyolojik aktiviteler gösterir^{6,88,120,119}.

Inflammatuar bir sitokin olan IL-1 mikroorganizmalar, mikrobiyal ürünler, antijenler, inflammatuar ajanlar ve diğer sitokinlerin etkisiyle temelde monosit/makrofajlar ve ayrıca fibroblast, keratinosit, endotelyal hücreler, PMN lökositler, B hücreleri ve langerhans hücreleri tarafından salınır^{3,6,17,33,50,108}. Yapılan çalışmalarda IL-1 α 'ının temelde epitel hücrelerinden; IL-1 β 'nın ise temelde makrofajlardan kaynaklandığı tespit edilmiştir^{118,171}.

Tablo-1: Periodontal patogenezde rol oynayan sitokinler⁷².

<u>SITOKİNLER</u>	<u>MOLEKÜL AĞIRLIĞI</u>	<u>TEMEL HÜCRE KAYNAĞI</u>
İnterlökinler:	(kDa)	
IL-1 α	17.5	Keratinosit, Makrofaj
IL-1 β	17.5	Monosit\makrofaj, Fibroblast, Endotelial hücreler
IL-2	15-20	T lenfosit
IL-3	14-30	T lenfosit, Mast hücresi
IL-4	15-19	T lenfosit, Mast hücresi
IL-5	21.5	T lenfosit, Mast hücresi
IL-6	21-28	Makrofaj, Fibroblast, Endotelial hücreler
IL-7	25	Kemik iliği hücreleri
IL-8	6-10	Monosit, Fibroblast, Keratinosit
IL-9	32-39	T lenfosit
IL-10	19	T lenfosit
IL-11	23	Kemik iliği hücreleri
IL-12	70	B lenfosit
Sitotoksik Faktörler:		
TNF- α	17	Monosit\Makrofaj, Fibroblast, T lenfosit
TNF- β	25	T ve B lenfosit
İnterferonlar:		
IFN- α	16-27	Makrofaj
IFN- β	20	Fibroblast
IFN- γ	20-25	T lenfosit, Natural killer hücreler
Büyüme faktörleri		
Epidermal büyüme faktör	22	Makrofaj
Asidik fibroblast büyüme faktör	15-18	Platelet, Makrofaj
Bazik fibroblast büyüme faktör	15-18	Endotelial hücreler
İnsülin benzeri büyüme faktör	7	Makrofaj
Transforming büyüme faktör- α	5-6	Makrofaj
Transforming büyüme faktör- β	25	Platelet, Monosit\Makrofaj, Fibroblast,
Koloni stimule edici faktörler:		
Granulosit koloni stimule edici faktör	20	Monosit\Makrofaj, Fibroblast, Endotelial hücreler
Granulosit-makrofaj stimule edici faktör	22	T lenfosit, Fibroblast, Endotelial hücreler
Makrofaj koloni stimule edici faktör	70-90	Fibroblast, Monosit

Periodontopatojenik mikroorganizmaların IL-1 salınımını stimule ettiği çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir^{104,105,107}. Wilson'un¹⁹² bildirdiğine göre; Hanazawa ve arkadaşları Pg fibril antijenlerinin insan gingival fibroblastlarından IL-1 üretimini stimule ettiğini, Wilson ve arkadaşları¹⁹² Pg LPS'nin, lokalize juvenil periodontitisli hastaların periferik kan monositlerinden IL-1 üretimini indüklediğini tespit etmişlerdir. Lindemann ve arkadaşları¹⁰⁷ ise periodontal bakterilerden izole edilen LPS'lerin insan periferik kan monositlerinden IL-1 ve TNF- α üretme yeteneğinde olduğunu tespit etmişlerdir.

IL-1'in etkileri çoğu kez iki yönlüdür. IL-1 ile uyarılan B lenfositler INF- α üretirler ve bu da makrofajları daha fazla IL-1 üretimi için uyarır^{6,120}. IL-1 biyolojik aktivitesini hücre yüzeyindeki spesifik reseptörlere bağlanarak gerçekleştirir. 2 tip IL-1 reseptörü (L-1RI, IL-1RII) tespit edilmiştir^{6,22} ve farklı biyolojik etkilerinin, farklı hücrelerdeki reseptör tiplerine göre belirlendiği tespit edilmiştir^{6,151}. IL-1 RI; 68-80 kDa ağırlığındadır ve T hücreleri, epitelyal hücreler ve fibroblastlar üzerinde bulunur. IL-1 RII; 68 kDa molekül ağırlığındadır ve B hücreleri, makrofajlar, PMN lökositlerin üzerinde bulunur^{6,22,38,115}.

Kronik inflamatuvar hastalıklarda rol oynayan IL-1'in proinflamatuvar ve katabolik etkilerinin; T lenfosit aktivasyonu³, B lenfosit proliferasyonu ve antikor üretiminin stimülasyonu^{22,31}, nötrofil kemotaksisinin aktivasyonu¹⁷, kemik formasyonu inhibisyonu ve kemik rezorpsiyonunun stimülasyonu¹⁰⁸, prostaglandin salınımı (Fibroblast, makrofaj, endotelyal hücre)^{6,38}, fibroblastlardan kollajen salınımı^{108,118}, PMN lökositlerin kemotaksisinin aktivasyonu¹⁷, monosit ve lökosit adezyonunu artırma¹⁰⁸, MMP salınımını artırma^{17,108}, lenfokin üretiminin stimülasyonu⁷⁶, endotelyal hücre proliferasyonu^{47,50}, epitelyal hücre proliferasyonu ve kollajen salınımının stimülasyonu¹⁷² olduğu bilinmektedir.

IL-1'in proinflatuar etkileri arasında; endotelial hücrelerin nötrofil ve monositlere yapışmasını artırarak bu hücrelerin inflamasyon bölgesinde toplanmasını sağlamak ve ayrıca bu hücrelerden inflamasyon bölgesinde vasküler permeabilite artışı ve kemik yıkımına neden olan prostaglandinlerin salgılanması olarak sayılabilir^{17,33,118,132}.

Chieko ve arkadaşları²² IL-1 β ve IL-1 α 'nın insan gingival fibroblastlarını uyarak metalloproteinaz, kollajenaz ve ayrıca doku inhibitör metalloproteinazların salınımına neden olduğunu tespit etmişlerdir.

Yara iyileşmesinde IL-1'in granülasyon formasyonu üzerinde etkisi olduğu ve kollajen akümüülasyonunu azalttığı tespit edilmiştir³¹. Kültür ortamında fibroblastlardan hyaluran sentezini azaltarak matriks moleküllerini yıkıma uğrattığı ve fibroblastların hücrel sentezleme aktivitesini inhibe ederek erken faz inflamatuvar değişikliklerle yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir^{31,166}. Ancak IL-1'in patogenezdaki yıkıcı etkilerinin yanısıra doku yaralanmasında endotelial hücreler ve fibroblast proliferasyonunu ve nötrofil kemotoksisini artırarak, aynı zamanda da kemikteki remodeling üzerine etki ederek tamir olayını aktive edebildiği de tespit edilmiştir^{154,170}.

İmmunolojik ve inflamatuvar reaksiyonların önemli bir yapı taşı olan IL-1'in periodontal hastalık aktivitesinde de önemli bir rol oynadığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir^{3,22,31,33,47,50}. IL-1 α , β ve TNF- α 'nın kemik rezorbsiyonunu stimule edip, kemik formasyonunu inhibe ettiği invitro ve invivo olarak tespit edilmiştir¹⁷². IL-1 tüm osteoklast aktive edici faktörler içerisinde en etkili olanıdır ve kemik demineralizasyonunda IL-1 β 'nın IL-1 α 'ya oranla 10-15 kat daha aktif olduğu tespit edilmiştir^{76,172}. IL-1 β kemik formasyonunu inhibe edici ve kemik rezorbsiyonunu artırıcı etkileri nedeniyle periodontal hastalıklarda önemli bir rol oynamaktadır^{75,76,107,118,120}.

IL-1 seviyelerinin erişkin periodontitisli hastalarda sağlıklı kontrollere oranla daha yüksek olduğu^{33,50,74}, aktif hastalıklı bölgelerde DOS'da yüksek seviyelerde bulunduğu^{33,118,149,152} ve artan seviyelerin hastalığın ilerlemesi ile ilişkili olduğu^{132,172,193}, ayrıca periodontal tedavi sonrası DOS seviyelerinde belirgin azalmalar olduğu^{50,152,155,183,184} tespit edilmiştir.

Sağlıklı ve periodontitisli hastaların dişeti dokularından elde edilen PMN lökosit, nötrofil ve monositlerin IL-1 β 'ya özgül mRNA ekspresyonu gösterdiği tespit edilmiştir^{55,120}. IL-1'e ait mRNA ekspresyonun tespiti periodontolojide önemli bir yer bulmaya başlamıştır. Erişkin periodontitis gelişimine yatkın bireylerin, dirençli bireylere oranla 4 kat daha fazla IL-1 β mRNA ekspresyonu gösterdiği yapılan bir çalışmada tespit edilmiştir⁷⁶.

Matsuki ve arkadaşları¹¹⁹ insan inflame dişetinde IL-1'e ait mRNA ekspresyonunun temelde makrofajlarda olduğunu tespit etmişlerdir. Chieko ve arkadaşları²² dişeti fibroblastlarını kültür ortamında IL-1 β ile uyardıklarında, IL-1 β ekspresyonunun arttığını tespit etmişler ve bu durumu IL1- β 'nın otostimulatör etkisinin bir göstergesi olarak yorumlamışlardır.

Hönig ve arkadaşları⁷⁴ 1989 yılında periodontal açıdan hastalıklı ve sağlıklı dişeti dokularında IL-1 β mevcudiyetini özel immunoasseyler ile değerlendirmişler ve sadece hastalıklı dişeti dokularında IL-1 β tespit edebilmişlerdir.

Masada¹¹⁸ 1990 yılında ELISA yöntemi ile yaptığı çalışmasında; periodontitisli hastaların DOS ve dişeti dokularında, IL-1 α ve IL-1 β tespit etmiş ve yapılan periodontal faz 1 tedavi sonrası bu sitokinlerin seviyesinde belirgin azalmalar olduğunu belirtmiştir.

Jandinski ve arkadaşları⁷⁶, periodontitisli ve sağlıklı hastalardan elde edilen interdental dişeti dokularında immunofloresan tekniği ile IL-1 β tespit etmişler ve ayrıca dişeti dokusunu polyvalent anti-human IL-1 ile boyadıklarında periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere oranla bağ dokusunda 3 kat daha fazla IL-1 üreten pozitif (+) boyalı hücre olduğunu bildirmişlerdir.

Stanshenko ve arkadaşları¹⁷¹ erişkin periodontitisli ve sağlıklı hastalardan elde ettikleri dişeti dokularında IL-1 α , IL-1 β ve TNF α seviyelerini ELISA ve immunofloresan tekniği ile değerlendirdikleri çalışmalarında, IL-1 β içeren hücre sayısının TNF α 'ya oranla 5 kat, IL-1 α 'ya oranla 40 kat daha fazla olduğunu tespit ederek, periodontal hastalığın patogeneğinde IL-1 β 'nın diğer sitokinlere göre daha önemli olduğunu bildirmişlerdir.

Reinhardt ve arkadaşları¹⁵³ hızlı ataşman kaybı gözlenen refractory periodontitisli ve ataşman kaybının daha az olduğu erişkin periodontitisli hastalardan elde edilen DOS'da IL-1 ve IL-6 seviyeleri ve subgingival plak örneklerindeki Aa, Pg ve Esheria corrodens'le (Ec) olan ilişkilerini değerlendirdikleri çalışmada, her iki periodontitis grubunda da IL-1 β seviyeleri açısından bir fark olmadığını ancak refractory periodontitisli hastaların DOS'unda daha yüksek IL-6 seviyeleri bulunduğunu tespit etmişler ve periodontitisde görülen spesifik inflamatuvar mediatör salınımında konak genel durumu üzerinde lokal ve sistemik birçok faktörün etkili olduğunu ve IL-6'nın refractory periodontitis ayırımında bir rol oynayabileceği sonucuna varmışlardır.

Reinhardt ve arkadaşları¹⁵² erişkin periodontitisli hastaların başlangıç ve yapılan iki farklı tedavi sonrası 6. ayda toplanan DOS'da IL-1 α ve IL-1 β konsantrasyonlarını değerlendirmişler ve derin ceplerde flap operasyonu sonrası IL-1 β konsantrasyonlarında 6. aya kadar belirgin artış saptarken, faz 1 periodontal tedavi

uygulanan derin ceplerde IL-1 β konsantrasyonunun azaldığını tespit etmişlerdir. Aynı şekilde Alexander ve arkadaşları³ da periodontitisli hastaların flap tedavisi sonrası (1., 3., 6., ay) aldıkları DOS'da IL-1 β ve PGE₂ seviyelerindeki tam bir azalmanın ancak 6. ayda gerçekleştiğini tespit etmişlerdir.

Matsuki ve arkadaşları¹¹⁹ erişkin periodontitisli ve sağlıklı kontrollerin DOS ve dişeti dokularında IL-1 β mevcudiyetini ELISA yöntemi ile değerlendirdikleri çalışmada; periodontitisli hastalarda DOS ve dişeti dokularında daha yüksek seviyelerde IL-1 β tespit etmişler ve yapılan faz 1 periodontal tedavi sonrası bu seviyelerde belirgin azalmalar olduğunu bildirmişler.

Feldner ve arkadaşlarının⁴⁷ 1994 yılı çalışmasında erişkin periodontitisli hastaların DOS'daki IL-1 β seviyesi ile dişeti dokularında IL-1 β pozitif (+) boyanan hücre sayısı arasında anlamlı bir ilişki olduğunu tespit etmişler ve bu hücre sayısının DOS'daki IL-1 β seviyesi üzerinde etkili olabileceği sonucuna varmışlardır.

Bazı bireylerin hastalıktan daha fazla etkilenmesinde bireyler arası monositlerden salınan sitokin üretimindeki farklılıkların etkili olabileceği düşüncesinden yola çıkan Shapira ve arkadaşları¹⁶¹ lokalize juvenil periodontitis, generalize periodontitis ve sağlıklı bireylerden kan örnekleri elde ederek, kültür ortamında Ec LPS'leri ile uyarılan periferik kan mononükleer hücrelerinden salınan IL-1 β , PGE₂, IL-6 ve TNF- α seviyelerini değerlendirdikleri çalışmalarında; farklı periodontal patojenlerin farklı periodontal hastalık tiplerini etkilediğini tespit etmişler ve ayrıca periferik kan monosit aktivitesinin inflamatuvar dokudaki hücre aktivitesini yansıtabileceği sonucuna varmışlardır.

Kjeldsen ve arkadaşları⁸⁷ ise erişkin periodontitis, hızlı ilerleyen periodontitis ve juvenil periodontitis gibi farklı periodontitis gruplarından elde edilen

periferal kan mononükleer hücrelerin, periodontal patojenlere karşı IL-1, TNF ve IL-6 gibi sitokinleri üretme kapasitelerini invitro olarak değerlendirmişler ve sitokin seviyelerinin farklı periodontitis gruplarını belirlemede yetersiz kaldıkları sonucuna varmışlardır.

Lee ve arkadaşları¹⁰⁴ refractory periodontitisli hastaların aktif bölgelerindeki DOS'da IL-1 β , IL-2, IL-6 seviyelerinde, inaktif bölgelere oranla belirgin artış olduğunu tespit etmişler ve IL-1 β ve diğer sitokinlerin periodontitisdeki hastalık aktivitesinin belirlenmesinde bir indikatör olarak görev yapabileceği sonucuna varmışlar.

IL-1 β 'nın proinflatuar etkisinin, periodontitis başlaması ve ilerlemesinde önemli etkileri olabileceği fikrinden yola çıkan Tsai ve arkadaşları¹⁸¹ erişkin periodontitisli hastaların başlangıç ve tedavi sonrası DOS IL-1 β seviyesinin sağlıklı kontrollere oranla % 98 daha fazla olduğunu ve tedavi sonrası bu seviyelerde belirgin azalmalar olduğunu tespit etmişlerdir.

Ishihara ve arkadaşları⁷⁵ sağlıklı ve periodontitisli hastaların dişeti dokuları ve DOS'da IL-1 α , IL-1 β ve IL-1ra seviyelerini değerlendirdikleri çalışmalarında periodontitisli hastalarda IL-1 α ve IL-1 β seviyelerinde belirgin artış ve IL-1ra seviyesinde ise azalma tespit etmişler. Ayrıca bu çalışmada periodontal hastalık şiddetini değerlendirmek amacıyla IL-1 aktivite indeksi (IL-1AI) kullanılmış ve hastalık şiddeti ile IL-1AI arasında pozitif (+) bir ilişki tespit edilmiştir. Şiddetli alveoler kemik kaybı gözlenen bölgelerde IL-1AI arttığı gözlenmiş olup DOS IL-1AI'nın özellikle alveoler kemik rezorbsiyonu gibi periodontitisin klinik aktivitesinin tespitinde sensitif ve değerli bir indikatör olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

Gillian ve arkadaşları⁵⁵ erişkin periodontitisli ve sağlıklı kontrollerden elde edilen oral PMN'lerde IL-1 β ve TNF- α gen ekspresyonunu ve PMN lökosit sayısını

değerlendirdikleri çalışma sonucunda erişkin periodontitisli hastaların PMN lökosit sayısı ve sitokin üretiminin sağlıklı kontrollere oranla daha yüksek olduğunu ve tedavi sonrası hücre sayısının belirgin oranda azaldığını tespit etmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca ırk ve cinsiyetin periodontal hastalık gelişimi üzerindeki etkilerini de değerlendirmişler ve ırkın herhangi bir etkisi olmadığını ancak cinsiyetin etkili olduğunu tespit etmişlerdir. Kadınlarda özellikle postmenapozal dönemde periferik kan PMN lökositlerinden daha fazla IL-1 β salınımı olduğunu belirtmişlerdir.

Yoshimura ve arkadaşları¹⁹⁹ periodontal açıdan sağlıklı bireylerin farklı periodontal patojenlere ait LPS'leri uyarılan gingival PMN'lerden IL-1 β , TNF- α , IL-8 ve IL-1ra sentezleme yeteneklerini değerlendirdikleri çalışmalarında; Aa, Fusobakterium ve Ec ile uyarımın Pg ile uyarıma oranla daha fazla IL-1 β , IL-8, TNF α ve IL-1ra salınımına neden olduğunu tespit etmişler ve periodontal bakterilere karşı bir cevap olarak ilk defans hattını oluşturan PMN'lerden salınan sitokin seviye artışının periodontal dokulardaki inflamatuvar reaksiyonların düzenlenmesinde anahtar bir rol oynayabileceği sonucuna varmışlardır.

Rawlinson ve arkadaşları¹⁴⁹ sağlıklı ve erişkin periodontitisli hastaların DOS'da IL-1 β ve IL-1ra seviyelerini değerlendirdikleri çalışmalarında periodontitisli hastalarda IL-1 β seviyelerinin daha yüksek olduğunu ve IL-1 β seviyeleri artarken IL-1ra seviyelerinin azaldığını yani aralarında ters bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir.

Nishida ve arkadaşlarının¹³² invivo olarak fare periodontal dokularına Aa ve Pg LPS'inin 1, 4, 6 ve 10 saat arayla enjekte edilmesi sonucu IL-1 α ve IL-1 β salınımını ve histopatolojik, histomorfometrik olarak kemik rezorbsiyon derecesini değerlendirdikleri çalışmada; Aa LPS'nin kemik rezorbsiyonunda daha etkili bir ajan

olduğunu ve Pg LPS'lerine oranla daha hızlı IL-1 α ve IL-1 β salgılatma yeteneğine sahip olduğunu tespit etmişlerdir.

Gamonal ve arkadaşları⁵⁰ erişkin periodontitisli hastaların DOS'da IL-1 β , IL-8, IL-10 tespit etmişler ve ayrıca periodontitisli hastaların aktif ve inaktif bölgelerindeki hücre popülasyonunu immuno-histokimyasal yöntemler ile değerlendirdiklerinde, periodontitisin aktif olduğu bölgelerde B lenfosit, plazma hücreleri ve makrofajlar daha baskın halde iken inaktif bölgelerde T lenfositlerin daha çok bulunduğunu tespit etmişlerdir.

Kemik metabolizmasında rol oynadığı düşünülen glikoprotein yapıda olan ALP enzimi, salya, dişeti dokusu ve DOS'da tespit edilmiştir^{1,2,15,18}. Periodontal dokudaki esas kaynakları; PMN lökositler, osteoblast, fibroblast ve MDP plak bakterileridir^{15,20,131}.

Dişeti dokularında ve DOS'da tespit edilen ALP enziminin serum seviyesi, kemik formasyonunun bir belirteci olarak kabul edilmektedir^{35,40}. ALP'nin kemik formasyonundaki etkisi ile ilgili değişik görüşler mevcuttur. ALP'nin fosfat esterlerinden fosfat serbestlemede rolü olduğu, böylece fosfat konsantrasyonundaki lokal artışın kalsiyum fosfat tuzlarının çökmesine neden olduğu ileri sürülmüştür. Ayrıca kemik organik matriks formasyonuna katıldığı, kemik tuzunun katalitik kristalizasyonunda rol oynayan fosfat esterinin formasyonundan da sorumlu olduğu ve kemik kristal yüzeyine ester fosfatların gelmesini önleyerek kristallerin büyümeye devam etmesini sağladığı belirtilmiştir. ALP'nin normal kemik formasyonu dışında kemik tamiri sırasında da yüksek seviyelere ulaştığı çalışmalar ile gösterilmiştir^{40,52,82,157}.

Yapılan çalışmalar bu enzimin periodontal dokuda daha çok lokal olarak üretildiğini ve hastalık aktivitesinin belirlenmesinde bir teşhis aracı olarak kullanılabileceğini göstermektedir^{15,18,19,20,21,101}. Periodontal hastalıklar dişeti inflamasyonu

ve alveoler kemik kaybı ile karakterize olduğundan periodontal hastalık aktivitesinin belirlenmesinde ALP'nin önemli bir rolü olabileceği düşünülmektedir^{18,19,71}.

Chapple'in²¹ bildirdiğine göre; ilk olarak Cimasoni ve Ishikawa, ALP'nin periodontal hastalıkta potansiyel bir marker olabileceğini ve aktif kemik yıkımının olduğu bölgelerden alınan dişeti oluğu sıvısı örneklerinin serumdan 3 kat daha fazla olduğunu tespit etmiştir. Binder ve arkadaşları¹⁵ 8 hasta üzerinde yaptıkları uzun dönemli bir çalışmada DOS ALP seviyesinin ataşman kaybıyla pozitif korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Nakashima ve arkadaşları¹³¹ periodontitisli bireylerde sağlıklı ve gingivitisli bireylere nazaran DOS ALP seviyelerinin daha yüksek olduğunu belirtmişler ve ayrıca araştırmacılar 1996 yılında yaptıkları çalışmada erişkin periodontitisli bireylerin aktif bölgelerinde inaktif bölgelerine nazaran daha yüksek ALP seviyeleri tespit etmişlerdir¹³⁰.

Chapple²¹, periodontal açıdan sağlıklı yetişkin bireylerde DOS ALP kontrasyonunun serumdan 12 kat daha fazla olduğunu bildirmiştir. Periodontal dokulardaki gerçek ALP kaynağını tespit etmek amacıyla Harrap ve arkadaşlarının⁷¹ yaptığı bir çalışmada, bakteriyel ALP'nin tüm DOS ALP aktivitesinde önemli bir kaynak olduğu bildirilmiş, buna karşın Binder ve arkadaşları¹⁵ ise ALP'nin esas olarak konak dokudan kaynaklandığını ortaya koymuşlardır.

Periodontal hastalıkların etiolojisinde, MDP ile konak doku arasındaki ilişkinin öneminin ortaya konmasına rağmen, son yıllarda yapılan birçok çalışmada sistemik faktörlerin de periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesinde etkili olabileceği gösterilmiştir^{14,42,51,62}. Bu sistemik faktörlerden özellikle seks hormonlarındaki değişimlerin doku savunma sistemlerini etkileyerek, lokal irritanlara karşı gelişen cevabın artmasına

neden olduğu ve böyle durumlarda periodontal dokulardaki yıkımın daha da şiddetlendiğine dair bilgiler mevcuttur^{17,63,66,115}. Puberte, mensturasyon, gebelik, oral kontraseptif kullanımı ve menapoz dönemlerinde meydana gelen hormonal değışiklikler periodonsiyumu etkileyebilmektedir^{121,143,158,160,162}.

Menapoz, yaklaşık olarak 45-50 yaşlarında fizyolojik olarak over fonksiyonlarının sonlandığı dönemdir^{7,58,156}. Menapozdan önceki 2-6 yıllık döneme premenapoz, menapozdan sonraki 6-8 yıllık döneme postmenapoz denilmektedir^{7,165}. Temelde overlerden, az miktarda da böbrek üstü bezi korteksinden salgılananan östrojenler; 17 β -estradiol, estron, estriol'dür. Overlerden salgılanan en önemli östrojen 17 β -estradiol'dür. Östrojen ve progesteron kanda plazma albuminine bağlanarak karaciğere taşınır, burada metabolize olur ve bir kısmı vücutta kullanılmak üzere dolaşıma katılırken geri kalanı safra ve idrarla atılır^{7,18}. Östrojenin temel fonksiyonu, cinsel organlar ve üreme ile ilgili diğer organlarda hücre proliferasyonu ve büyümeyi sağlamaktır. Premenapozal bayanlarda sirkulasyonda dolaşan temel östrojen 17 β -estradiol, postmenopozal bayanlardaki ise estrone'dur. Estrone'un biyolojik potansiyeli estradiolün üçte biri kadardır. Normal siklus döneminde salgılanan estrone 80–300 μ g ve estradiol 80–500 μ g iken; postmenopozal dönemde estrone 40 m μ ve estradiol 6 m μ kadar düşmektedir^{58,169}. Menapoz dönemindeki östrojen hormon eksikliği; nöroendokrinal değışiklikler, ürogenital atrofi ve osteoporoze neden olmaktadır^{7,58,156,165,169,173}.

Kemik fragilitesinde artış ve kırığa yatkınlıkla karakterize sistemik bir kemik hastalığı olan osteoporozde^{9,24} kemik mineral yapısı normalken, birim hacime düşen kemik kitlesi azalmış olup histolojik olarak trabekül sayısının azalmasına bağlı olarak gözeneklilik artmış, korteks incelmış ve mekanik açıdan kemiğin dayanıklılığı azalmıştır^{24,26,32,44}.

Osteopeni radyolojik olarak kemik mineral yoğunluğunun azalmasıdır^{175,176}. Değişik patolojiler sonucu meydana gelebileceği gibi fizyolojik olarak yaşlanmayla birlikte de ortaya çıkabilir^{44,79}. Osteopeni fizyolojik bir bulgu iken, osteoporoz bir hastalık olup osteopeninin ilerlemiş halidir. Osteopeni ancak rutin radyografilerde % 30 kemik kaybı saptandığında teşhis edilebilir^{49,147}. Osteoporoz; fiziksel açıdan birim hacimdeki kalsifiye kemik kitlesinin azalması, kimyasal açıdan mineral yapı ve mineralizasyonun normal olması, histolojik açıdan trabekül kaybına bağlı olarak gözenekliliğin artması, anatomik açıdan korteksin incilmesi ve medullanın kalınlaşması olarak yorumlanmaktadır^{79,83,109,112}.

Ortalama insan ömrünün uzadığı yüzyılımızda teknolojinin ilerlemesi ile yaşam tarzı daha hareketsiz ve fiziksel açıdan kolay hale geldiğinden osteoporozle karşılaşan insan sayısı artmıştır. Bu durum toplumlara sosyo-ekonomik yönden büyük yükler getiren önemli bir halk sağlığı problemine neden olmaktadır⁹.

Amerika'da yapılan geniş çaplı epidemiyolojik çalışmalarda 45-65 yaşları arasındaki bireylerde yılda ortalama % 1.7, 65 yaş üzerinde ise % 2 oranında osteoporozla bağlı kırık görülmektedir^{24,26,44}.

Etiyolojisi göz önüne alındığında osteoporoz; primer ve sekonder olmak üzere iki gruba ayrılır. Primer osteoporoz daha çok yaşlanma ve menapoza bağlı olup, postmenapozal osteoporoz (Tip 1) ve senil osteoporoz (Tip 2) olmak üzere iki gruba ayrılır. Sekonder osteoporoz ise; Cushing sendromu, hiperparatiroidizm, hipogonadizm, diyabet gibi endokrin hastalıklar, Osteogenezis İmperfekta, Ehlers–Danlos sendromu gibi genetik hastalıklar, uzun süreli ilaç kullanımı (kortikosteroidler, antikonvülzanlar, heparin, kemoterapi) ve multipl myeloma, lösemi, lenfoma gibi hematolojik hastalıklara bağlı olarak gelişir^{83,91,109,112,134}.

Primer osteoporoz vakalarının % 90'nı 50 yaş üzeri postmenapozal bayanlardır. Coe'nun²⁶ bildirdiğine göre; 1941 yılında Fuller Albright tarafından tanımlanmış olan postmenapozal osteoporoz; menapoz sonrası 51-65 yaş arası bayanlarda, temelde östrojen hormon eksikliğine bağlı olarak görülmektedir^{24,83,135,159,165}.

Postmenapozal bayanlarda menopoza girmemiş yaşlılarına göre 3 kat daha hızlı kemik kaybı görülebilmektedir. Tüm postmenapozal bayanlarda östrojen eksikliği olmasına rağmen kemik kaybı aynı oranda değildir. Bu da östrojen eksikliği yanında diğer bazı faktörlerinde rol oynadığını düşündürmektedir^{26,44,173,186}.

Senil osteoporoz ise, ileri yaşlarda, özellikle 70 yaş üstü kadın ve erkeklerde görülmektedir^{26,44}. Trabeküler ve kortikal kemik kaybı ile karakterizedir. Hafif düşme sonrası kalça, vertebra ve pelvisde meydana gelen kırıklarla kendini gösterir²⁶.

Osteoporoz gelişiminde; iskeletin olgunlaşmasına kadar elde edilen maksimum kemik yoğunluğu ve erişkin dönemde elde edilen kemik yoğunluğunun devam ettirilmesi etkili olmaktadır^{109,112,186}. Maksimal kemik yoğunluğuna 3 dekatta ulaşılır ve 4. dekat boyunca korunur. 40 yaşından sonra kemik yoğunluğu azalmaya başlar ve kayıp hayat boyu devam eder⁴⁴. Adolesan dönemde kazanılan maksimal kemik kitle değeri (peak bone mass) ve bunun premenapozal dönemdeki korunma derecesine etki eden birtakım faktörlere bağlı olarak bazı bireyler osteoporoz gelişimine daha yatkındır⁹.

Yaşlanmaya bağlı olarak gelişen osteoblast fonksiyon yetersizliği, bağırsaktan kalsiyum absorpsiyonunun azalması, kalsitonin ve östrojen seviyelerinin azalması ve paratiroid hormon (PTH) düzeyinin artmasında etkili olduğuna inanılmaktadır^{32,83,79}.

Kemiğin protein matriksinin yapımı için seks hormonlarına gereksinim vardır. Östrojen eksikliğinde kemiğin protein matriks yapımı azalır. Aynı yaş grubunda normal over fonksiyonu olan ve overektomi geçirmiş iki farklı grup bayan üzerinde yapılan çalışmalarda yaş faktörü elimine edildiğinde over fonksiyon yetersizliği ve kemik kaybı arasında kuvvetli bir ilişki olduğu tespit edilmiştir⁹.

Puberta ve genç erişkinlik döneminde yeterli kalsiyum alınımının kemik kütlesi üzerinde önemli etkileri olduğu bilinmektedir^{44,91}. Beyaz ırkta, sarışın ve mavi gözlülerde ve minyon yapılı bayanlarda osteoporoz riskinin daha fazla olduğu, zencilerde ise kemik kitlesi daha fazla olduğundan osteoporozün daha nadir görüldüğü bildirilmiştir²⁶.

Sigara kullanımı ve düşük kemik yoğunluğu arasında bir ilişki tespit edilmiştir⁹. Sigara içenlerin içmeyenlere oranla daha erken menapoza girme eğiliminde olduğu ve sigaranın hem premenapozal hemde postmenapozal bayanlarda serum östrojen seviyelerini düşürdüğü çeşitli çalışmalarla gösterilmiş ve sigara kullanımının östrojen etkinliğini azalttığı bulgulanmıştır^{26,165}.

Aynı şekilde alkolün kemik oluşumundan sorumlu osteoblastlar üzerinde direk toksik etkileri olduğu saptanmıştır. Etanolün toksik etkisine bağlı olarak osteoblast fonksiyonlarının baskılandığı ve kemik formasyonunun azaldığı bilinmektedir^{7,165}. Alkoliklerin kanında kemik rezorbsiyonunu indükleme kapasitesine sahip kortikosteroid hormonu yüksek düzeylerde tespit edilmiştir²⁴.

Osteoporozün, uzun süre semptomsuz bir şekilde seyreden ve yaşam kalitesini bozan sinsi bir hastalık olduğu ve genelde kırık oluşumu sonrası tanı konulabildiği, bunun da büyük ölçüde ekonomik kayba ve morbidite ile mortaliteye neden olduğu konusunda bilgiler mevcuttur^{24,165}. Bu nedenle osteoporozun erken dönemde

teşhis edilmesinin ve osteoporoz için risk oluşturan faktörlerin saptanarak tedaviye başlanmasının önemli olduğu bilinmektedir⁹¹.

Osteoporoz teşhisinde; transiliak bölgeden alınan biyopsi materyalinin histomorfometrik olarak değerlendirilmesi veya serum ve idrar örneklerinin biyokimyasal analizlerinden yararlanıldığı şeklinde bilgiler mevcuttur^{24,26,32}. Osteoporozde, kemik turnover markerlarının değerlendirilmesi ile postmenopozal kemik kaybı hızının ve oluşabilecek kırıkların tespitinin yapılabildiği, ayrıca optimal tedavi seçimi ile yapılan tedavinin etkinliği konusunda bilgi alınabildiği bilinmektedir⁴⁹.

Over fonksiyonlarının sonlanmasından sonraki ilk 1-5 yıl içinde kemik turnoverının hızlandığı ve bunu izleyen 8-10 yıl içinde giderek yavaşladığı bildirilmiştir^{24,49}. Kemik formasyon ve rezorbsiyon hızı osteoblastik veya osteoklastik hücrelerin enzimatik aktivitesi (Ör. alkalen ve asit fosfataz aktivitesi) ile veya formasyon ve rezorbsiyon esnasında kemik matriksinden dolaşıma salınan osteokalsin gibi komponentlerin ölçümü ile yapılabildiği bilinmektedir^{83,91}. Kemik oluşumundan sorumlu belirteçlerin aktivitesinin saptanmasında serum değerlendirilirken, kemik yıkım ürünleri için idrar değerlendirmeleri yapılmaktadır^{25,35,40,159}. Formasyonu belirleyen biyokimyasal markerlar içinde; osteokalsin, total ALP ve kemiğe spesifik ALP sayılabilir. Rezorbsiyonu belirleyen biyokimyasal markerlar için, idrarda; hidroksiprolin, pridinolin ve deoksipridinolin, serumda ise tartrat rezistan asit fosfatazın değerlendirildiği bilinmektedir^{40,52,86}.

Osteoporozde genellikle serum kalsiyum, fosfat ve ALP seviyelerinin normal sınırlar içinde olduğu bilinmektedir^{25,35,52}. Ancak yüksek turnoverlı osteoporoz hastalarında serum osteokalsin ve ALP seviyelerinde artma görüldüğüne dair bilgiler vardır^{157,177}.

Kemik formasyon markerı olarak bilinen ALP'nin, osteoblastların membranında bulunduğu ve kemik oluşumu esnasında bilinmeyen bir mekanizma ile kana salındığı düşünülmektedir. Bağırsak, plasenta, kemik, karaciğer, böbrek kaynaklı olmak üzere birkaç izoenzim formunun olduğu ve bunlar içerisinde serumdaki ALP'nin daha çok kemik ve karaciğerden kaynaklandığı düşünülmektedir^{40,157}.

Uzun yıllar boyunca serum ALP seviyesi kemik formasyonunu gösteren tek indikatör olarak kullanılmışsa da, birçok izoenzimin bulunması nedeniyle sensitivitesi ve spesifitesi düşük olduğu^{52,177}, buna karşın kemiğe spesifik ALP'nin spesifitesinin daha fazla olduğu ancak özel immunoradiometrik (IRMA) yöntemler ile tespit edilebildiği bildirilmiştir¹⁷⁷. Serum ALP değerinin daha çok kalsitonin veya bifosfanatlarla yapılan osteoporoz tedavisi sonrası, tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılabileceği bildirilmiştir¹⁵⁷.

Osteoporoz teşhisinde, biyokimyasal markerlar ve kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinin (KMY) beraber yapılması önerilmektedir. Kemik kitlesini ölçmek amacıyla en çok; single foton absorpsiyometri (SPA), dual enerji x-ray absorpsiyometri (DEXA), kantitatif komputere tomografi (QCT) teknikleri önerilmiştir^{49,112,85}. Ayrıca ultrason, magnetik rezonans görüntüleme (MRI), dual foton absorpsiyometri (DPA), nötron aktivasyon enerjisi ve radyografik fotodensitometri gibi yöntemlerin de teşhis amacıyla kullanılabileceği bildirilmiştir^{49,148,197}. DEXA ve DPA'nın en çok kullanılan teknikler olduğu ve görüntülenen bölgelerin KMI/KMY ölçüm değeri birimlerinin cm^2 , uzunluk/ gr/cm^2 olarak değerlendirildiği bildirilmiştir. Buna karşın Kantitatif komputere tomografi'nin (QCT) volumetrik hacim ölçümü yaptığı ve değerlerin gr/cm^3 şeklinde olduğu saptanmıştır^{148,173,197}.

Uzmanlar medikal tedaviyi düzenlenmeden önce, hastanın kemik turnover hızının tespit edilmesi gerektiğini ve buna uygun olarak, östrojenler, anabolik

steroidler, kalsitonin ve bifosfanatlar gibi kemik rezorbsiyonunu inhibe eden ilaçların veya floridler, kalsitriol, D vitamini ve PTH gibi kemik formasyonunu stimule eden ilaçların verilebileceğini söylemektedirler^{85,106,117,150}.

Clifford'un²⁴ bildirdiğine göre; ilk defa 1941'de Albright ve arkadaşları tarafından osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde östrojenler kullanılmaya başlanmıştır. Menapoz sonrası ilk 5 yılda gelişen kemik turnover artışı ve buna bağlı olarak gelişen kemik kaybı direkt olarak östrojen eksikliğine bağlanmış^{179,110} ve yapılan hormon tedavisi ile bunun önlenildiği tespit edilmiştir⁸⁵. Tedaviye başlamak için en uygun zamanın, hızlı kemik kaybının başlamasından önceki erken postmenapozal dönem olduğu bilinmektedir^{44,91,165}. Östrojen tedavisinin kemik üzerindeki etkisinin doz ve süreye bağlı olduğu bilindiğinden, hekimler en az 5-10 yıllık bir tedavi önermektedir⁸³. Tedavi sonrası ilaç kesildiğinde kemik kaybının tekrar başladığı da bilinmektedir¹⁵⁹. Önerilen standart tedavinin; 1-25 günler 0.625–1.25 mg/gün konjuge östrojen ve 15-25. günler 5-10 mg/gün metoksiprogesteron asetat kullanımı olduğu bildirilmiştir^{46,69,145}.

Postmenapozal dönemde uzun süre östrojen kullanımı sonucu kırık oluşma riskinde azalma olduğu bilinmektedir^{7,46,145}. Bu konuda yapılan çalışmalarda, östrojen tedavisi ile kompresyon (vertebralarda) ve kalça kırığı oluşma riskinin % 50 civarında azaldığı, vertebra kırığı oluşma riskinin % 70-80 oranında azaldığı bilinmektedir¹⁵². Ettinger ve arkadaşları⁴⁶ 1987 yılında yaptıkları bir epidemiyolojik çalışmada östrojen tedavisinin erken postmenapozal dönemdeki vertebral fraktür riskini yaklaşık % 90 azalttığını tespit etmişlerdir. Ettinger ve arkadaşları⁴⁷ günde 1000 mg Ca⁺² ile birlikte verilen oral östrojenin kemik kaybının engellenmesinde yeterli olduğunu göstermişler ve uzun süre östrojen tedavisi alan postmenapozal bayanların QCT ile ölçülen vertebra ve önkol KMY değerlerinin kontrol grubuna oranla istatistiksel açıdan daha yüksek olduğunu ve östrojen ile yapılan tedavinin fraktür gelişimine karşı önemli düzeyde koruyucu özelliği olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak uzun süre östrojen kullanımı sonucu

akut/kronik karaciğer hastalıkları, meme kanseri, endometrial hiperplazi gelişimi riskinin arttığı da tespit edilmiştir^{69,110,117}.

Östrojen tedavisine ilaveten, uzmanlar, tüm postmenapozal bayanlara egzersiz yapma gibi yaşam tarzı değişiklikleri, yaşlı bayanlara kırığa karşı korse kullanımı ve D vitamini ile Ca kombinasyonu kullanımını da önermektedirler^{24,45,69,137,150}.

Menapoz döneminde her yıl trabeküler kemiğin % 5'inin ve tüm vücut kemik dokusunun % 1-1,5'lik bir kısmının kaybolduğu bilinmektedir⁴⁹. Bu kayıpların 10-15 yıllık bir dönemden sonra azaldığı ve bu süre içinde trabeküler kemiğin % 50'sinin, kortikal kemiğin % 30'nun kaybedilebileceği bildirilmektedir^{32,50,83}. Kemik kaybının bayanlarda menopoz sonrası ilk 3-5 yıl hızlı geliştiği, 65-70 yaşlarında ise kadın ve erkeklerde aynı oranda olduğu bildirilmiştir⁴⁹. Kadınların 75 yaşında maksimal kemik yoğunluğunun % 50'sini, erkeklerin ise % 25'ini kaybettiği tespit edilmiştir^{147,148}.

İskelet sisteminin % 80'nin kortikal kemikten, % 20'sinin trabeküler kemikten oluştuğu³⁹ kemik dokusunun % 30'nun organik, % 70'nin inorganik yapıda özel bir bağ dokusu olduğu bilinmektedir^{39,44,57}. Normal şartlarda kemik yapım (formasyon) ve yıkım (rezorbsiyon) olaylarının aktif, fizyolojik bir denge içinde devam ettiği⁷⁷, puberteye kadar kemik formasyonunun kemik rezorbsiyonundan fazla olduğu ve erişkin döneme kadar yapım ve yıkım arasındaki dengeye modeling denildiği bilinmektedir⁷⁷. Erişkin dönemde ise metabolik aktivitenin sürdürülebilmesi, kemiksel yapının ve iskelet mekanik bütünlüğünün korunması amacıyla yaşam boyu devam eden değişimler remodeling olarak adlandırılmıştır¹²⁷. Kemik yapım ve yıkım hızı ise turnover olarak isimlendirilmiştir¹²⁶.

Kemik dokusunun lokal, sistemik faktörler ve mekanik streslere bağlı olarak sürekli remodelasyon gösterdiği bilinmektedir¹⁷⁰. Kemik rezorbsiyonu ve

formasyonunu etkileyen mekanizmalar hala tam olarak anlaşılamamış olsa da konağa ait otokrin ve parakrin faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir^{77,170}.

Kemik remodelasyonunda; PTH, kalsitriol, kalsitonin, seks hormonları, büyüme hormonu, adrenokortikal steroidler gibi sistemik hormonlar, prostaglandinler, sitokinler ve büyüme faktörleri (IL-1, IFN, TGF- β , IL-6, TNF, IL1ra) gibi lokal hormonlar, serum kalsiyum seviyesi ve mekanik stresler gibi fiziki uyarılar arasındaki ilişkinin etkili olduğu söylenmektedir^{39,44,77,126}.

Kemiğin yeniden şekillenmesinin; dinlenme, rezorbsiyon, formasyon, aktivasyon ve proliferasyon olmak üzere 5 fazda gerçekleştiği bilinmektedir⁵⁷. Dinlenme fazında kemik döşeyici hücrelerin ve inaktif osteoblastların korteks iç yüzeyinde PTH, kalsitrol gibi sistemik ve lokal etkenlere açık bekleme fazında olduğu, bu hücrelerin, kemik rezorbe edici hormonlara cevap olarak proteolitik enzimlerini salgılayarak osteoklast aktivasyonunda etkili olduklarına inanılmaktadır^{57,77,139}.

Kemik iliğinden kaynaklanan osteoklast prekürsörlerinin hangi mekanizma ile aktif osteoklastlara dönüştüğü tam olarak bilinmemektedir¹²⁷. Sistemik hormonların, lokal olarak bölgede bulunan immun hücreler tarafından salınan faktörlerin, kemik matriksinden salgılanan biyomoleküllerin ve kemik mineral yüzey değişiklikleri gibi birkaç mekanizmanın etkili olabileceği düşünülmektedir⁷⁷.

Glowacki ve Lawrence⁵⁶ osteoblastik hücrelerce sentezlenen matriks komponentlerinden osteokalsin'in osteoklast progenitörlerinin uyarılması ve diferansiasyonunda önemli rol oynadığını tespit etmişlerdir. Fibronektin, sialoprotein ve kollajenin de osteoklast prekürsörleri için kemotaktik etkili olduğu bilinmektedir^{77,126}.

Kemik matriksinden salınan büyüme faktörlerinin de osteoblastları stimule ederek IL-1, TNF- α ve IL-6 gibi sitokinleri salgılatarak osteoklast prekürsörlerinin proliferere ve diferansiye olmasını sağladığı¹²⁷, ayrıca PTH etkisi ile böbreklerde aktive olan D vitamini'nin osteoklast progenitör hücrelerinin olgunlaşmasında etkili olduğu düşünülmektedir⁵⁷. Koloni stimule edici faktörün, osteoklast prekürsörlerinin olgun osteoklastlara diferansiyasyonunu stimule ettiği^{44,57}, prostaglandinlerin osteoklast prekürsörlerinin diferansiyasyonunda ve olgun osteoklastlar üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir⁴⁴. Kısacası osteoklastlar tarafından gerçekleşen kemik rezorpsiyonunu stimule eden primer faktörlerin PTH, PGE₂, IL-1, IL-6, TNF- α , TGF- α , tiroid hormon, kalsitol ve koloni stimule edici faktör olduğu^{77,127}, osteoklastik kemik rezorpsiyonunu inhibe edenlerin ise kalsitonin, TGF- β , östrojen ve IFN- γ olduğu bilinmektedir^{126,133}.

Yapılan ultrastrüktürel çalışmalar, osteoklastların önce kemiğin mineral kısmını daha sonra matriksin organik kısmını rezorbe ettiğini göstermektedir⁷⁷. Kemik yüzeyindeki osteoklastik rezorpsiyon fazının yaklaşık 10 gün sürdüğü, bu fazdan sonra oluşan boşlukta monositler, lenfositler, osteoblastların toplandığı ve osteoblastların aktivasyonu ile formasyon fazının başladığı bilinmektedir⁴⁴.

Kemik formasyonunda mezanşimal ve osteoblast benzeri hücrelerden lokal olarak salınan büyüme faktörlerinin etkili olduğuna³⁹ ve bunların salınımının da sistemik hormonlar ve lokal faktörlerin kontrolü ile gerçekleştiğine inanılmaktadır¹²⁷. Osteoklastik kemik rezorpsiyonu esnasında kemik matriksinden ortama salınan TGF- β , insülin benzeri büyüme faktörü I- II, fibroblast büyüme faktörleri, kemik morfojenik protein, platelet büyüme faktörleri gibi büyüme faktörlerinin osteoblast aktivasyonunda etkili olduğu düşünülmektedir^{39,77}.

Platelet büyüme faktörü'nün, kemik kollajen sentezini ve kemik matriks appozisyon hızını arttırdığına, büyüme hormonu ve estradiol gibi hormonların ve PGE₂

gibi lokal faktörlerin etkisi ile salınımı artan insülin benzeri büyüme faktörü'nün, preosteoblastik hücrelerin replikasyonunu, kollajen sentezini ve matriks appozisyonunu arttırdığına inanılmaktadır. TGF- β 'nın osteoblastik kemik formasyonu stimülasyonunda oldukça etkili bir faktör olduğu *invivo* ve *invitro* çalışmalar^{163,164} ile tespit edilmiştir. TGF- β 'nın osteoklast formasyon ve diferansiasyonunu ve ayrıca olgun osteoklastların aktivitesini inhibe ettiği bilinmektedir¹⁶⁶. IL-1ra'nın; IL-1 α ve β reseptörlerine bağlanarak IL-1 ve TNF'le stimüle olmuş osteoklastik kemik rezorbsiyonunu inhibe ettiği bilinmektedir¹²⁸. Ayrıca kemik rezorbsiyonu esnasında ortama salınan kalsiyum ve fosfat minerallerinin de osteoklast formasyonu ve aktivitesini inhibe ettiği de bildirilmiştir^{57,77}.

Osteoklast formasyonunu stimüle eden sitokinlerin de kemik formasyonunda etkileri olduğuna inanılmaktadır¹²⁷. IL-1 ve TNF gibi sitokinlerin sürekli salınımının osteoblastik kemik formasyonunu baskıladığı, kısa aralıklarla salınımlarının ise kemik formasyonunda artışa neden olabileceği bildirilmiştir^{53,57,77}.

Aktive olan osteoblastların, osteoid (kollajen ve nonkollajen proteinler) salgılayarak, matriks içinde yeniden Ca'un depolanmasını ve mineralizasyonu başlattığı tespit edilmiştir^{39,44,57}. Osteonektin ve osteoblastik alkalen fosfataz etkisi ile, fosforilize hidroksiapatit yapısının solid hale getirerek sabitleştiği bildirilmiştir¹²⁷. Mineralizasyonun tamamlanmasından sonra bölgenin yeniden istirahat fazına geçtiği ve böylece 6-8 ay içinde kemik döngüsünün lokal bir bölgede yeniden şekillenme yoluyla tamamlandığı bildirilmiştir^{126,127}.

Menapoz döneminde görülen osteoporozde ise; periferik kan monositleri, kemik iliği stromal hücreleri veya osteoblastlardan IL-1, IL-6 ve TNF- α salınımindaki artışa paralel olarak osteoklastogenezisin arttığı, matriksde kemik proteinlerinin yapımının yavaşladığı ve başta kalsiyum fosfat olmak üzere kemik minerallerinde azalmanın olduğu tespit edilmiştir^{27,73}. Bunun sonucunda spongiöz kemik trabeküllerin sayısı ve hacminin

azaldığı, sponpioz kemiğin gevşek ve poröz bir görünüm aldığı ve kompakt kemiğin giderek inceldiği bilinmektedir^{82,110,113}.

Menapoz sonrası gelişen osteoporozde, östrojen eksikliği ve yaşlanmanın önemli etkileri olduğu bilinmektedir^{7,58,156}. Over fonksiyonlarının sonlanmasından sonraki ilk 3-5 yıl boyunca kemik turnover hızının arttığı ve hızlı kemik kaybına bağlı olarak postmenapozal osteoporotik değişikliklerin gözleendiği, daha sonraki 8-10 yıl içerisinde ise kemik turnover hızının azalarak senil osteoporotik değişikliklerin gözleendiği bilinmektedir^{83,108,134,135}. Östrojen hormonunun kemik üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmalar^{114,123,125} sonucunda, osteoblastlar üzerinde seks steroid reseptörlerinin mevcut olduğu ve bu hücrelerin seks steroidlerinin davranışlarından etkilendiği tespit edilmiştir. Bu hücrelerin kültür ortamında biyolojik olarak yeterli konsantrasyonlarda estradiol ile inkübasyonu ile oluşan fizyolojik cevapları arasında osteoklast fonksiyonlarını inhibe eden parakrin faktörler olan IGF-I ve TGF- β 'nın salgılanmasının artırılması olduğu saptanmıştır¹²⁵. Lorenzo ve arkadaşları¹¹⁴ overektomi geçiren farelerde östrojen hormonu eksikliğine bağlı olarak IL-1 seviyelerinin arttığını ve IL-1'in kemik üzerinde güçlü rezorptif etkileri olduğunu tespit etmişlerdir.

Östrojen'in, IL-1 ile sinerjik etkili olan PTH'a karşı, kemikler üzerinde koruyucu etkiye sahip olduğu da bilinmektedir. Khosla ve arkadaşlarının⁸⁶ 21-94 yaşlarında, 351 bayanın serum PTH, östrojen seviyeleri ve kemik turnover markerlarını değerlendirdikleri epidemiyolojik bir çalışmada, östrojen eksikliğinin sadece kemik turnover artışından sorumlu olmayıp, aynı zamanda postmenapozal bayanlarda sekonder hiperparatiroidizm gelişiminde de etkili olduğu tespit edilmiştir.

Hannover ve arkadaşları⁶⁹ erken postmenapozal dönemde 3 yıl süreyle kullanılan östrojenin erken kemik kaybına karşı tam bir koruyucu olduğunu KMY ölçümü ve biyokimyasal kemik markerları ile göstermişlerdir.

Menapoz döneminde en sık rastlanılan ağız bulgularının; ağızda yanma hissi, kötü tat, ağız kuruluğu (kserostomia), oral mukozada incelme, dişeti çekilmesi, alveoler kret ve alveoler kemik rezorpsiyonu olduğu bildirilmiştir^{14,121,143,168}. Postmenapozal bayanların % 20-90'da ağız kuruluğu ve yanma şikayetleri gözlemlendiği bildirilmiştir¹⁷. Yapılan bir çalışmada ağız kuruluğu ve yanma şikayetleri olan 32 postmenapozal bayanın 19'unda hormon tedavi sonrası gözle görülür düzelmeler olduğu tespit edilmiştir. Bijl ve arkadaşları¹⁴ normal menstrasyonda olan ve östrojen tedavisi alan postmenapozal bayanların, oral ve vajinal mukozalardan alınan smear örneklerinin benzer epitel yapıları içerdiğini tespit etmişlerdir.

Litwack, Kennedy ve Zander'in¹¹³ maymunlar üzerinde yaptıkları çalışmada, overektomi sonrası vajinal ve bukkal mukozalarda incelme ve ülserasyonlar tespit ederken, 4 ay boyunca estradiol ile yapılan tedavi sonrası her iki mukozada da kalınlaşma olduğunu bildirmişlerdir.

Vittek ve arkadaşları¹⁸⁹ insan dişetinde, epitelin bazal ve spinoz tabakalarında östrojenlere spesifik bağlanan reseptörler olduğunu belirtmiş ve bu dokunun seks hormonları için hedef bir organ olduğu bildirilmiştir. Östrojenin, dişeti dokusundaki hücresel proliferasyon, diferansiasyon ve keratinizasyonu etkilediği gösterilmiştir¹⁷.

Her ne kadar osteoporozün, periodontitisin temel etiyolojik etkenleri arasında yer almadığı biliniyor olsa da, kemik yapısında gelişen yapım-yıkım olaylarının tüm vücutta benzer mekanizmalar ile meydana gelmesi nedeni ile, osteoporozün trabeküler kemik yoğunluğu ve kemik mineral hacmini azaltarak mevcut periodontal hastalığın şiddetinin artmasına neden olacağı düşünülmektedir^{122,124,125}. Yapılan birçok çalışmada östrojen eksikliği ve osteopeni/osteoporozun alveoler kemik rezorpsiyonu, ataşman kaybı ve diş kaybını artırdığı konusunda bilgiler tespit edilmiştir^{122,147,168,175}.

Groen ve arkadaşları⁶³ kronik periodontitisli osteoporoz hastalarının periodontal durumlarını değerlendirdikleri çalışmalarında; dental osteopeni ile periodontal hastalık, diş mobilitesi ve diş kaybı arasında bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdir.

Vücuttaki genel osteoporozün, oral kemik kaybı ve periodontal hastalık üzerindeki etkilerini değerlendiren Wactawshi-Wende ve arkadaşları¹⁹¹ menapoz dönemindeki bayanlarda periapikal radyograflerden interproksimal alveol kemik kaybını ölçerek yaptıkları çalışmalarında, yıkıcı periodontal hastalık ile iskeletsel ve mandibuler osteopeni arasında bir ilişki olabileceğini bildirmişlerdir.

İskeletsel kemik mineral yoğunluğunu değerlendirmede kullanılan tekniklerin, mandibuler kemiğin anatomik yapısına bağlı olarak, mandibuler kemik yoğunluğunu değerlendirmede yetersiz kaldığı düşünülmektedir¹⁷⁵. Bu nedenle birçok araştırmacı çenelerde gelişen osteoporotik değişiklikleri tespit etmede yeni yöntemler üzerinde çalışmaktadır. Günümüzde araştırmacılar; spongioz kemik hacmi, spongioz mikroyapı düzeyi ve kortikal kemik kalınlık ve hacmi hakkında detaylı bilgi veren kantitatif komputere tomografi (QCT) tekniğini tercih etmektedirler¹³. Panaromik radyografler üzerinde yapılan radyomorfometrik indeksler de mandibuler kemik yoğunluğunu değerlendirmek amacıyla birçok araştırmacı tarafından kullanılmıştır¹⁹⁷. Brass ve arkadaşları¹⁶ mandibula açısından, kortikal kalınlığı ölçen bir indeks sistemi önermiş ancak bu bölgenin anatomik açıdan dar ve radyografik olarak magnifikasyon ve superpozisyonlara uğraması nedeniyle benimsememiştir. Araştırmacılar bu teknik ile ölçtükleri mandibuler kortikal kalınlığın yaş ve seks ile olan ilişkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında¹⁶, postmenapozal bayanlarda aynı yaşlardaki erkeklere oranla kortikal kalınlıkta daha fazla bir azalma tespit ederken, farklı cinsiyetteki genç bireyler arasında herhangi bir değişiklik olmadığını bildirmişlerdir.

Daha sonra Yang ve arkadaşları¹⁹⁷ mandibuler kortikal kemik kalınlığını premolar-molar bölgeden ölçmüşler, ancak dişlerin referans olarak alındığı bu tekniğin dişsiz hastalarda problemlere neden olduğu bildirilmiştir. Taguchi ve arkadaşları¹⁷⁴ ise mental foremen bölgesinden yapılan ölçümler ile daha standart sonuçlar elde edilebileceğini bildirmiştir. Ayrıca bu araştırmacılar panoramik radyografilerde mental foremen bölgesinden tespit edilen mandibuler kortikal kalınlık değerinin, QCT ile tespit edilen mandibuler kortikal hacim değeri ile pozitif bir korelasyon gösterdiğini bulgulararak QCT gibi pahalı tekniklere gerek kalmaksızın dental radyografiler ile de osteoporotik değişikliklerin tespit edilebileceğini bildirmişlerdir.

Taguchi¹⁷⁵ bu çalışmada, postmenapozal bayanlarda mandibuler kortikal hacminin 5. dekattan sonra azaldığını da tespit etmiş ve panoramik radyografilerde ölçülen mandibuler kemik yoğunluğu ile diş kaybı arasında bir ilişki olduğunu bildirmiştir. Aynı şekilde Brass¹⁶ ve Yang'da¹⁹⁷ mandibula açısı ve premolar-molar bölgedeki mandibuler kortikal kalınlığın, bayanlarda 7. dekatta hızla azaldığını, erkeklerde ise bu tip değişikliklerin olmadığını bildirmişlerdir. Ortman¹³⁶, panoramik radyografilerde mental foramen bölgesinden yapılan ölçümlerle tespit edilen mandibuler kemik mineral yoğunluğuna yaş faktörünün etkisini değerlendirdiği çalışmada, bayanlarda erkeklere oranla daha belirgin farklılıklar olduğunu saptamıştır.

Kribbs, Smith ve Chesnet⁹⁶ postmenapozal bayanlara uygulanan ilaç tedavisinin periodontal dokular üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, iki yıl boyunca günlük 400 IU D vitamini ve 1000 mg Ca desteğinin mandibuler kemik mineral hacmi devamlılığını sağladığını radyodesitometrik olarak tespit ederek dişsiz bayanların alveoler kret yüksekliğinin total Ca ile pozitif korele olduğunu, şiddeti osteoporozluların diş kaybı sonrası daha az kemiğe sahip olduklarını bildirmişlerdir.

Kribbs ve arkadaşları⁹⁵ yaptıkları çalışma sonucunda sistemik osteoporozun diş çekimi sonrası çenelerde kalan kret yüksekliğinde etkili bir faktör olabileceğini bildirmişler ancak osteoporozün kalan kret yüksekliğindeki azalmanın erken dönemlerinde etkili olabileceğini de belirtmişlerdir. Aynı araştırmacılar normal ve osteopatik bayanlardaki dental bulguları karşılaştırdıklarında; osteoporotik grupta diş kaybının daha fazla olduğunu ve mandibuler kemik yoğunluğunun yaştan ziyade iskeletsel kemik yoğunluğu ile korele olduğunu tespit etmişlerdir.

Krall ve arkadaşları⁹⁴ genel osteoporozün periodontal sağlık üzerine olan etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında; DPA tekniği ile tespit edilen lumbal spinal kemik mineral hacminin postmenapozal bayanlardaki kalan diş sayısı ile güçlü bir korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir.

Bando ve arkadaşları¹³ diş sayısı ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacıyla periodontal açıdan sağlıklı ve dişsiz postmenapozal bayanlardan DEXA tekniği ile ölçülen lumbal kemik mineral hacmi değerlerini karşılaştırdıklarında; dişli postmenapozal hastalarda dişsiz hastalara oranla kemik mineral hacim değerinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir.

Tezal ve arkadaşları¹⁷⁸ postmenapozal dönemdeki kadınlarda periodontitis ve kemik mineral hacmi arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler ve sonuçta iskeletsel kemik mineral yoğunluğu değerlerinin interproksimal alveoler kemik kaybıyla ilişkili olduğunu ve postmenapozal dönemde görülen osteopeninin periodontal hastalık için bir risk indikatörü olabileceğini tespit etmişlerdir.

Jeffrey ve arkadaşları⁸¹, östrojen seviyesi ile alveoler kemik yoğunluğu arasındaki değişiklikleri değerlendirmek amacıyla 24 postmenapozal bayanın komputürize densitometrik görüntü analizi (CADIA) ile dental radyograflerindeki posterior

interproksimal alveoler kemik krestal bölgerini incelemişler ve ortalama CADIA değerlerinin bireyler arasında istatistiksel olarak farklı olduğunu tespit ederek östrojen seviyesinin alveoler kemik yoğunluğu üzerinde etkili olabileceğini bildirmişlerdir.

Postmenapozal bayanlarda diş çekimi sonrası kalan kret rezorbsiyonu üzerine osteoporozün etkisini değerlendiren bir çalışmada mandibular molar bölge dişsiz alveoler kret yüksekliğinin femur boynu kemik mineral hacmi ile; maksillada aynı bölgeki yüksekliğin ise lumbal spinal kemik mineral hacmi ile korele olduğu tespit edilmiştir⁸⁹.

Diğer yandan Elders ve arkadaşları⁴² dual foton absorpsiometrisi ile ölçtükleri lumbal spinal kemik mineral yoğunluğu değeri ile klinik indeksleri ve vertikal bitewing radyografilerde premolar-molar bölge mine-sement hudutu ile alveoler kret arası yüksekliği karşılaştırdıklarında; periodontitis gelişimi ve iskeletsel kemik yoğunluğu arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir.

Klemetti⁹⁰ yirmi yıldır dişsiz olan postmenapozal bayanlarda QCT tekniği ile tespit edilen mandibuler trabeküler kemik mineral hacmi değeri ile DPA tekniği ile tespit edilen lumbal ve femur boynu kemik mineral hacim değerleri arasında herhangi bir ilişki olmadığını bildirmiştir. Shrout ve arkadaşları¹⁶⁸ da periodontitisli postmenapozal bayanlarda, vertikal bite-wing radyografilerin dijitalizasyonu sonrası özel morfolojik ölçümler ile belirlenen premolar-molar bölge mandibuler alveoler kemik miktarının DPA tekniği ile ölçülen lumbal ve femur kemik mineral hacim değerleri arasında zayıf bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdir. Araştırmacılar; farklı çalışmalardan farklı sonuçların elde edilmesinde, ırk, hormon kullanımı, diet, sigara, fiziksel aktivite ve yaş gibi etkenlerin etkili olduğunu düşünmektedirler^{90,168,175,178}.

Kemik rezorbsiyonunda etkili bir sitokin olan IL-1'in postmenapozal osteoporoz ve periodontal hastalık ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir.

Cohen ve Solal²⁷ ile Pacifici¹³⁸, postmenapozal bayanların periferel kan monositlerinden spontan veya LPS ile uyarım sonucu IL-1, TNF- α , IL-6 üretiminin arttığını ve bunun östrojen tedavisi sonrası azaldığını bildirmişler.

Sementoblast ve osteoblastlara dönüşme yeteneğine sahip olan periodontal ligament hücrelerine östrojen hormonunun etkisini değerlendiren Morishita ve arkadaşları¹²⁴, periodontal açıdan sağlıklı dişeti dokularından elde edilen örneklere östrojen uygulaması sonrası kemik formasyonunda etkili olan osteokalsin salınımının arttığını invitro olarak tespit etmişlerdir.

Vittek ve arkadaşları¹⁹⁰ periodontitisli, premenapozal ve postmenapozal bayanların periodontal açıdan sağlıklı olanlara nazaran daha düşük tükürük estradiol seviyelerine sahip olduklarını bildirmişlerdir

Wowern'in¹⁹⁵ genel ve oral osteoporozün etkilerini değerlendirdiği makalesinde; menapozun, yaşlanan bayan popülasyonunda iskeletsel kayıpta önemli bir rol oynadığı ve östrojenler ile regule olan sitokinlerin kemik turnover değişikliklerini etkilediği şeklinde bilgiler vardır.

MATERYAL VE YÖNTEM

Çalışmamızın materyali; Gülhane Askeri Tıp Akademisi (GATA) Dişhekimliği Bilimleri Merkezi Periodontoloji Anabilim Dalı'na periodontal tedavi amacıyla başvuran ve Kadın Doğum kliniği tarafından takip edilmekte olan postmenapozal dönemdeki çalışmada yer almaya gönüllü olan bireyler arasından yapılan seçimle oluşturuldu. Çalışma protokolü şu başlıklar altında toplandı:

1-Medikal anamnez safhası

2-Klinik değerlendirme safhası

3-DOS örneklerinin elde edilme safhası

4-Periodontal tedavi uygulama safhası

5-Periodontal tedavi sonrası 1. yılda klinik ölçüm ve DOS örneklerinin alım safhası

6-Laboratuvar çalışmaları safhası

7-İstatistiksel değerlendirme safhası

1) Medikal anamnez safhası: Bireylerin ilk seçiminde; en az 5 yıldır¹⁵⁵ menapozda olmalarına ve bunun haricinde herhangi bir sistemik hastalıklarının bulunmamasına, son 6 aydır antibiyotik kullanmamış ve periodontal tedavi görmemiş olmalarına dikkat edildi. Seçim esnasında bireyler ile tek tek konuşularak araştırmanın amacı ve uygulanış yöntemi hakkında detaylı bilgi verildi.

İlk seçim sonrası gönüllü olarak araştırmaya katılmayı kabul eden postmenapozal dönemdeki bayanlar, yapılan medikal anamnez değerlendirmesi ve biyokimyasal inceleme sonucu hormon tedavisi alan, serum östrojen seviyesi 30 pg/ml üstünde olan, östrojen seviyesi yeterli grup ve hormon tedavisi almayan, serum östrojen

seviyesi 30 pg/ml altında olan, östrojen seviyesi yetersiz grup olmak üzere iki ana gruba ayrıldı.

2) Klinik değerlendirme safhası: Klinik değerlendirmede hastaların en az 15 dişinin olmasına, periodontitisli hastaların en az 6 bölgesinde 4-6 mm cep derinliği ve 6 mm. yada daha fazla ataşman kaybının olmasına dikkat edildi. Hastaların periodontal durumlarının değerlendirilmesi amacıyla başlangıç ve yapılan faz 1 periodontal tedavi sonrası birinci yılda; plak indeksi (PII)¹⁷ (Sillnes ve Løe), gingival indeks (GI)¹⁷ (Løe ve Sillnes), sondlamada kanama (SK)¹⁷, cep derinliği (CD) ve (AK) miktarının ölçümleri William's periodontal sondu* kullanılarak yapıldı. Cep derinliği ölçümleri sırasında sondun basınç yapılmaksızın kendi ağırlığı ile dişlerin uzun eksenine paralel olarak uygulanmasına özen gösterildi. Klinik ölçümlerin tümü bir araştırmacı tarafından, her dişin distal, mezial, vestibul ve palatinal/lingual olmak üzere 4 noktasından yapıldı ve elde edilen bulgular özel hazırlanmış kayıt veri formuna titizlikle not edildi. Cep derinliği ölçümünde, gingival marjinden cep tabanına kadar olan uzaklığın milimetrik ölçümü; ataşman kaybı ölçümünde ise mine-sement sınırından cep tabanına kadar olan mesafenin milimetrik ölçümü amaçlandı. Ayrıca hastalardan, teşhisin desteklenmesi amacı ile panoramik radyografiler de alındı. Yapılan periodontal klinik ölçümler ve radyografik değerlendirmeler sonucu östrojen seviyesi yeterli (Ö⁺) olan ve östrojen seviyesi yetersiz (Ö⁻) olan gruplar, kendi içinde periodontitisli ve gingivitisli olmak üzere iki alt gruba ayrıldı:

⇒ Ö⁺ grupta; 17 periodontitisli ve 19 gingivitisli, 36 bayan,

⇒ Ö⁻ grupta; 17 periodontitis ve 20 gingivitisli, 37 bayan seçilerek toplam 73 postmenapozal bayan araştırma materyali olarak tespit edildi.

*Hu-friedy firması

3) Dişeti oluğu sıvısı (DOS) örneklerinin elde edilmesi: Klinik değerlendirmeleri yapılan hastalar bir hafta sonra, DOS örnekleme için çağırıldı. Hastaların mevcut periodontal durumlarını etkilememek amacıyla, DOS örneklerinin alımı öncesi hastalara herhangi bir periodontal işlemde bulunulmadı ve DOS toplamak için özellikle sabah saatleri tercih edildi⁶¹.

DOS örnekleri standart boyutlarda hazırlanmış 2x8 mm kağıt şeritler⁶⁵ yardımıyla, periodontitisli hastalarda; cep derinliği 4-6 mm olan ve radyografik olarak kemik kaybı gözlenen 6 diş bölgesinden, gingivitisli hastalar da ise sondlamada kanaması olan 6 bölgesinden elde edildi. Bölgeler işlem öncesi steril tamponlarla tükürükten izole edildi, supragingival plak uzaklaştırıldı ve diş yüzeyleri hafifçe hava sıkılarak kurutuldu. Her hastaya ait altı adet kağıt şerit işlem öncesi steril ependorf tüplerine yerleştirilerek elektronik hassas tartıcıda** tartıldı ve daha sonra ağırlıkları miligram cinsinden not edilen kağıt şeritler üzerlerindeki 1mm.'lik çentiğe kadar dişeti cebi içerisine Rudin ve arkadaşlarının yöntemine^{17,108} göre yerleştirilerek 30 saniye bekletildi. Kanama ile kontamine olan kağıt şeritler işlem dışı tutuldu. Cep içinden alınan kağıt şeritler bekletilmeden aynı tüp içinde yeniden tartıldı ve aradaki fark ile toplanan sıvı miktarı miligram cinsinden tespit edildikten sonra, tüpler alüminyum folilere sarılarak -70°C'de saklandı.

4) Periodontal tedavi uygulama safhası: DOS alımı sonrası hastalara, hastalık etkeni olan MDP'nin tanıtıldığı ve periodontal hastalıklardan korunma için gerekli olan diş fırçalama ve arayüz temizliğini içeren mekanik temizlik yöntemlerinin öğretildiği bir oral hijyen eğitimi (OHE) verildi. Tüm hastalara eşit fırça*** ve macun**** kullanımı

* Wattman 3M Kromotografi kağıdı

** Mettler H 10 Mettler Instrumente A.G.

*** Oral B

**** İpana floridli diş macunu

tavsiye edildikten sonra dişlerini günde iki kez Roll tekniğine¹⁷ göre fırçalamaları ve akşam yapılan fırçalamayı takiben günde 1 kez diş ipi ile arayüz temizliği yapmaları söylendi.

Gingivitis olarak değerlendirilen gruptaki bireyler, sağlıklı ağız kriterlerine çok yakın olan bireylerden seçildiği için bu gruba yalnızca OHE verildi ve dişlerine politür işlemi uygulandı. Periodontitis grubunda olan hastalara ise standart el aletleri ile diştaşı temizliği, kök yüzeyi düzleştirilmesi ve subgingival küretaj işlemlerini içeren faz 1 tedavi verildi ve tedavi bitiminde dişlerine politür işlemi yapıldı. Periodontitisli hastalar 3., 6. ve 9. aylarda kontrol edilerek gerekenlere periodontal faz 1 tedavisi tekrarlandı.

5) Periodontal tedavi sonrası 1.yıl değerlendirmeleri: Periodontitisli hastalar tedavi sonrası 1. yılda tekrar kontrol seansına çağrılarak tüm ağız klinik indeksleri ve başlangıç safhasında seçilen bölgelerden DOS örnekleri alındı. Bu bireylerden gerekli olanlara periodontal tedaviler tekrarlandı ve takibe alındılar.

6) Laboratuvar Çalışmaları: Hastalara ait DOS örnekleri GATA Biyokimya AD'da ELISA yöntemi ile değerlendirildi. DOS örneklerinin ekstraksiyonu için % 0.5'lik serum bovin albumin içeren Hank's buffer solusyonu hazırlandı ve deney tüplerine bu solusyondan eklendikten sonra vortekslendi. Daha sonra deney tüpleri santrifüj edilerek ELISA çalışmasına hazırlandı.

IL1-β için çalışma protokolü: DOS IL-1β seviyeleri rekombinant IL-1β monoklonal antikorlarının kullanıldığı ELISA kiti* ile ölçüldü.

* Human Bio-source IL-1β kiti

Kit prosedürü:

1. 1000pg\ml'lik standartlar hazırlandı ve hafifce çalkalandıktan sonra 10 dakika beklendi.
2. Mikrotitrasyon kuyucuklarından bir tanesi boş bırakıldıktan sonra diğer kuyucuklara hazırlanan standartlardan ve DOS örneklerinden 100 µl. koyuldu ve tüm örnekler dublike olarak çalışıldı.
3. Mikrotitrasyon plağının üzeri kapatılarak oda ısısında 1 saat inkübe edildi.
4. Kuyucuklardan solüsyonlar uzaklaştırıldıktan sonra yıkama solüsyonu ile kuyucuklar 6 kez yıkanarak kurutuldu.
5. Boş bırakılanlar hariç diğer kuyucuklara 100 µl. Biotinylated anti-IL-1β solusyonu konuldu.
6. Mikrotitrasyon plağının üzeri kapatılarak oda ısısında 30 dakika inkübe edildi.
7. Kuyucuklardan solüsyonlar uzaklaştırıldıktan sonra yıkama solüsyonu ile kuyucuklar 6 kez yıkanarak kurutuldu.
8. Boş bırakılan kuyucuklar harici bölgelere 100 µl. Streptavidin-HRP çalışma solüsyonu eklendi.
9. Mikrotitrasyon plağının üzeri kapatılarak oda ısısında 30 dakika inkübe edildi.
10. Kuyucuklardan solüsyonlar uzaklaştırıldıktan sonra yıkama solüsyonu ile kuyucuklar 6 kez yıkanarak kurutuldu.
11. Tüm kuyucuklara 100 µl. Stabilize kromojen eklendi ve 30 dakika inkübe edildi.
12. Inkübasyon sonrası tüm kuyucuklara 100 µl. Stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu ve 2 saat 30 dakika içerisinde peroksidaz substrat kullanılarak renklendirilen örnekler ELISA okuyucusunda* 490 nm'de okundu.

Örneklerdeki IL-1β düzeyleri standartlar ile çizilen kalibrasyon eğrisinden hesaplandı ve sonuçlar DOS volümlerine oranlanarak pg\µl olarak belirlendi. DOS yoğunluğu 1 mg\dl olarak kabul edildi ve 1µg'ın 1µl olduğu değerlendirilerek hesaplamalar yapıldı.

* EL-32 Bio-Tek, Vinooski, VT

ALP için çalışma protokolü: DOS ALP seviyeleri ELISA* kiti ile ölçüldü. Prosedürler kit prospektüsüne göre yapıldı.

1. DOS emdirilmiş filtre kağıtlar 96 kuyucuklu mikrolatelere konuldu ve üzerine 200 µl tampon (ph 10.5, amino-2 methyle-2 propanol-3, AMP) çözeltisi ilave edildi.
2. Mikrotitrasyon plağının üzeri kapatılarak oda ısısında 90 dakika inkübe edildi.
3. Inkübasyon sonrası filtre kağıtlar alınarak 50 µl 0.95 mM AMP tampon içerisinde hazırlanmış p-nitro phenylphosphate çözeltisine konuldu. Burada 45 dakika oda ısısında inkübe edildi.
4. 50 µl 1 M NaOH ilave edilerek reaksiyon sonlandırıldı. Oluşan renk mikrolate okuyucusunda 405 nm'de okutuldu. Hazırlanmış ALP standartlarına göre belirlenmiş olan korelasyon eğrisinden konsantrasyonlar hesaplandı. Serum ALP değerlendirmesi de aynı kit ile Technicon Dax-48 analizatöründe** yapıldı.

7) İstatistiksel değerlendirme: İstatistiksel analizlerde SPSS Windows 10.01 programı kullanıldı. Gruplar arasındaki farklılıkları belirlemek amacıyla önce ANOVA testi uygulandı. İncelenen değişken açısından gruplar arasında fark bulunduğu, farklılığın hangi gruplar arasında olduğunu belirlemek amacıyla T-testi uygulandı. İncelenen bazı değişkenler arasındaki ilişkinin yönünü belirlemede Pearson korelasyon testi uygulandı ve $p < 0.05$ anlamlılık değeri olarak belirlendi.

* Biomereut SA France

**Bayer Diagnostica GERMANY

BULGULAR

Araştırmamızın bulguları 3 ana grup altında değerlendirildi:

- 1) Östrojen seviyesi yeterli olan grup (Ö⁺ grup)
- 2) Östrojen seviyesi yetersiz olan grup (Ö⁻ grup)
- 3) Östrojen seviyesi yeterli olan grup ve östrojen seviyesi yetersiz olan grubun karşılaştırması

Östrojen Seviyesi Yeterli Olan Gruba Ait Bulgular

Östrojen seviyesi yeterli olan yani plazma östrojen seviyesi 30 pg/ml'nin üzerinde bulunan grup; 17 periodontitisli ve 19 gingivitisli olmak üzere 36 bireyden oluşmaktadır. Periodontitisli grubun yaş ortalaması 54.23 ± 2.72 , menapoz yaş ortalaması 6.00 ± 1.65 , ağızda bulunan diş sayısı ortalaması 19.17 ± 6.35 ve diş fırçalama alışkanlığı 1 (1, 0-2)'dir. Gingivitisli grubun yaş ortalaması 54.42 ± 3.09 , menapoz yaş ortalaması 6.05 ± 1.02 , ağızda bulunan diş sayısı ortalaması 22.63 ± 3.14 ve diş fırçalama alışkanlığı 2 (2.1, 1-3)'dir. Periodontitis ve gingivitisli hastalarda; yaş, menapoz yaşı, diş sayısı ve serum östrojen ortalama değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız ($p>0.05$), fırçama alışkanlığı değerleri arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). (Tablo-2)

Tablo-2: Östrojen seviyesi yeterli olan grubun parametrelerinin ortalaması

	Periodontitis (n=17) (Ort ± SD)	Gingivitis (n=19) (Ort ± SD)	P
Yaş (yıl)	54.23 ± 2.72	54.42 ± 3.09	>0.05
Menapoz yaşı (yıl)	6.00 ± 1.65	6.05 ± 1.02	>0.05
Fırçalama alışkanlığı	1 (1, 0-2)°	2 (2.1, 1-3)°	<0.05
Diş sayısı (adet)	19.17 ± 6.35	22.63 ± 3.14	>0.05
Serum Östrojen (pg/ml)	162.67 ± 152.06	74.58 ± 14.01	>0.05

° Değerler ortanca (ortalama, min-max) olarak verilmiştir.

Tablo 3'de Ö⁺ grupların, başlangıç tüm ağız klinik indeks ortalama değerleri görülmektedir. Periodontitisli bireylerin klinik indeks değerleri gingivitislere oranla daha yüksek olup, gruplar arasında, tüm klinik indeks ortalama değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001)

Tablo-3: Östrojen seviyesi yeterli olan grubun başlangıç tüm ağız klinik indeks ortalama değerleri

	Periodontitis (n=17) (Ort ± SD)	Gingivitis (n=19) (Ort ± SD)	P
Tüm ağız PII	1.26 ± 0.34	0.73 ± 0.29	<0.001
GI	1.53 ± 0.23	0.61 ± 0.33	<0.001
SK	0.63 ± 0.12	0.26 ± 0.10	<0.001
CD (mm)	3.07 ± 0.38	1.98 ± 0.20	<0.001
AK (mm)	3.27 ± 0.39	2.00 ± 0.20	<0.001

(PII: Plak indeks, GI: Gingival indeks, SK: Sondlamada kanama, CD: Cep derinliği, AK: Atışman kaybı)

Gingivitisli hastalarda, PII ile GI (r = 0.867, p<0.01) ve SK (r = 0.811, p<0.001) arasında, GI ile SK (r = 0.604, p<0.05) arasında pozitif korelasyon vardır.

Tablo 4'de Ö⁺ grupların, DOS örneklerinin alındığı bölgelere ait, başlangıç klinik indeks ortalama değerleri görülmektedir. İki grubun tüm klinik indeks değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001).

Tablo-4 Östrojen seviyesi yeterli grup, DOS örnek bölgelerine ait, başlangıç klinik indeks ortalama değerleri

	Periodontitis (n=17) (Ort ± SD)	Gingivitis (n=19) (Ort ± SD)	P
Örnek bölgesi PII	1.37 ± 0.41	0.65 ± 0.19	<0.001
GI	1.56 ± 0.21	0.46 ± 0.22	<0.001
SK	0.74 ± 0.13	0.22 ± 0.12	<0.001
CD (mm)	3.35 ± 0.51	1.90 ± 0.23	<0.001
AK (mm)	3.60 ± 0.55	1.94 ± 0.22	<0.001

Gingivitisli hastalarda; PII ile GI (r = 0.711, p<0.05) arasında, GI ile SK (r = 0.732 p<0.001) arasında, pozitif korelasyon vardır.

Tablo 5'de Ö⁺ periodontitis hastalarının başlangıç ve yapılan periodontal faz-1 tedavi sonrası birinci yıl tüm ağız klinik indeks ortalama değerleri görülmektedir. Tüm klinik indeks değerlerinde tedavi sonrası belirgin azalmalar tespit edilmiş olup, değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.001)

Tablo-5 Östrojen seviyesi yeterli periodontitis grubu, başlangıç ve tedavi sonrası tüm ağız klinik indeks ortalama değerleri

N=17	Başlangıç (Ort ± SD)	Tedavi sonrası (Ort ± SD)	P
Tüm ağız PII	1.26 ± 0.34	0.62 ± 0.18	<0.001
GI	1.53 ± 0.23	0.72 ± 0.30	<0.001
SK	0.63 ± 0.12	0.37 ± 0.096	<0.001
CD (mm)	3.07 ± 0.38	2.61 ± 0.26	<0.001
AK (mm)	3.27 ± 0.39	2,83 ± 0.32	<0.001

Başlangıç tüm klinik indeksler arasındaki korelasyon değerlendirmesinde; GI ile SK ($r = 0.818$, $p < 0.05$) arasında, CD ile AK ($r = 0.872$, $p < 0.05$) arasında pozitif korelasyon tespit edildi. Periodontal tedavi sonrası tüm klinik indeksler arasındaki korelasyon değerlendirmesinde; PII ile GI ($r = 0.724$, $p < 0.001$) arasında, CD ile AK ($r = 0.799$, $p < 0.001$) arasında pozitif korelasyon tespit edildi.

Tablo 6'da Ö⁺ periodontitis hastalarının başlangıç ve yapılan periodontal faz-1 tedavi sonrası birinci yıl örnek bölgesi klinik indeks ortalama değerleri görülmektedir. Tüm klinik indeks değerlerinde tedavi sonrası belirgin azalmalar tespit edilmiş olup, değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$).

Tablo-6 Östrojen seviyesi yeterli periodontitis grubu, başlangıç ve tedavi sonrası örnek bölgesi klinik indeks ortalama değerleri

N=17	Başlangıç (Ort ± SD)	Tedavi sonrası (Ort ± SD)	P
Örnek bölgesi PII	1.37 ± 0.41	0.69 ± 0.15	<0.001
GI	1.56 ± 0.21	0.75 ± 0.16	<0.001
SK	0.74 ± 0.13	0.43 ± 0.087	<0.001
CD (mm)	3.35 ± 0.51	2.79 ± 0.33	<0.001
AK (mm)	3.60 ± 0.55	3.06 ± 0.43	<0.001

Başlangıç örnek CD ile AK arasında pozitif korelasyon vardır ($r = 0.811$, $p < 0.05$). Periodontal tedavi sonrası 1. yılda ise örnek PII ile SK ($r = 0.537$, $p < 0.05$) ve CD ile AK ($r = 0.656$, $p < 0.05$) ve GI ile SK ($r = 0.573$, $p < 0.05$) arasında pozitif korelasyon vardır.

Tablo 7'de Ö⁺ grubun, DOS IL-1 β ve ALP seviyeleri görülmektedir. Periodontitisli ve gingivitisli hastalar arasındaki IL-1 β DOS hacmi ve IL-1 β seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$). IL-1 β konsantrasyonu gingivitisli grupta daha yüksek olmasına rağmen iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak

anlamsızdır ($p>0.05$). Aynı şekilde iki grup arasındaki ALP DOS hacmi, ALP seviyesi arasındaki fark da istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). DOS ALP konsantrasyonları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0.05$). İki grubun serum ALP seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0.05$).

Tablo-7: Östrojen seviyesi yeterli periodontitis ve gingivitisli hastaların DOS IL-1 β ve ALP seviyelerinin karşılaştırması

	Periodontitis (n=17) (Ort $\pm$ SD)	Gingivitis (n=19) (Ort $\pm$ SD)	P
DOS IL-1 β hacmi (μ l)	25.88 $\pm$ 1.90	9.84 $\pm$ 2.11	<0,001
IL-1 β total (pg/site)	7.04 $\pm$ 4.93	3.15 $\pm$ 0.87	<0,001
IL-1 β konsantrasyon (pg/ μ l)	252.77 $\pm$ 141.12	325.51 $\pm$ 77.66	>0,05
DOS ALP hacmi (μ l)	25.41 $\pm$ 1.54	9.63 $\pm$ 2.73	<0,001
ALP total (U/site)	5.54 $\pm$ 3.05	2.85 $\pm$ 1.68	<0,05
ALP konsantrasyon (U/ μ l)	216.37 $\pm$ 116.50	289.80 $\pm$ 154.81	>0,05
Serum ALP (pg/ml)	57.41 $\pm$ 11.97	59.17 $\pm$ 11.58	>0,05

Gingivitisli hastalarda; ALP seviyesi ile örnek CD ($r = 0.526$, $p<0.05$) arasında pozitif bir korelasyon vardır. IL-1 β DOS hacmi ile GI arasında pozitif korelasyon vardır ($r = 0.409$, $p<0.05$). Aynı şekilde ALP DOS hacmi ile GI arasında da pozitif korelasyon vardır ($r = 0.714$, $p<0.05$).

Tablo 8'de Ö⁺ periodontitis grubunun başlangıç ve periodontal tedavi sonrası birinci yıl dişeti cep sıvısı IL-1 β ve ALP seviyeleri görülmektedir. Yapılan faz 1 periodontal tedavi sonrası IL-1 β DOS hacmi ve IL-1 β total seviyesindeki azalmalar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). IL-1 β konsantrasyonunda da belirgin azalmalar olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0.05$). Periodontal tedavi sonrası ALP DOS hacmi, ALP total seviyesi ve konsantrasyonundaki azalma istatistiksel

olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). Başlangıç ve birinci yıl serum ALP seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0.05$).

Tablo-8: Östrojen seviyesi yeterli periodontitis grubunun başlangıç ve periodontal tedavi sonrası birinci yıl DOS IL-1 β ve ALP seviyeleri ve karşılaştırması

N = 17	Tedavi öncesi (Ort $\pm$ SD)	Tedavi sonrası (Ort $\pm$ SD)	P
DOS IL-1 β hacmi (μ l)	25.88 $\pm$ 1.90	22.23 $\pm$ 2.04	< 0.001
IL-1 β total (pg/site)	7.04 $\pm$ 4.93	4.27 $\pm$ 1.57	< 0.05
IL-1 β konsantrasyon (pg/ μ l)	252.77 $\pm$ 141.12	171.18 $\pm$ 62.46	> 0.05
DOS ALP hacmi (μ l)	25.41 $\pm$ 1.54	22.05 $\pm$ 1.81	< 0.001
ALP total (U/site)	5.54 $\pm$ 3.05	3.32 $\pm$ 1.78	< 0.001
ALP konsantrasyon (U/ μ l)	216.37 $\pm$ 116.50	150.51 $\pm$ 78.73	< 0,05
Serum ALP (pg/ml)	57.41 $\pm$ 11.97	52.64 $\pm$ 11.96	> 0,05

Başlangıç ve tedavi sonrası ALP seviyesi ile CD ($r = 0.513$, $p < 0.05$) arasında pozitif bir korelasyon vardır. Başlangıç ve tedavi sonrası IL-1 β seviyesi ile klinik indeksler arasında korelasyon yoktur.

Östrojen Seviyesi Yetersiz Olan Gruba Ait Bulgular

Östrojen seviyesi yetersiz olan (Ö⁻) plazma östrojen seviyesi 30pg/ml'nin altında bulunan grup 17 periodontitisli ve 20 gingivitisli bireyden oluşmaktadır. Periodontitisli grubun yaş ortalaması 55.11 $\pm$ 1.96, menapoz yaş ortalaması 6.05 $\pm$ 1.02, ağızda bulunan diş sayısı ortalaması 19.47 $\pm$ 4.61 ve fırçalama alışkanlığı 1 (0.64, 0-2)'dir. Gingivitisli grubun yaş ortalaması 54.85 $\pm$ 2.87, menapoz yaş ortalaması 6.20 $\pm$ 1.32, ağızda bulunan diş sayısı ortalaması 22.20 $\pm$ 3.17 ve fırçalama alışkanlığı 2 (1.8, 1-2)'dir. İki grup arasında; yaş, menapoz yaşı, serum östrojen seviyeleri ve diş sayısı arasındaki

fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0.05$). Diş fırçalama alışkanlığı arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). (Tablo-9)

Tablo-9 Östrojen seviyesi yetersiz olan grubun parametrelerinin ortalaması

	Periodontitis (n=17) (Ort $\pm$ SD)	Gingivitis (n=20) (Ort $\pm$ SD)	P
Yaş (yıl)	55.11 $\pm$ 1.96	54.85 $\pm$ 2.87	> 0.05
Menapoz yaşı (yıl)	6.05 $\pm$ 1.02	6.20 $\pm$ 1.32	> 0,05
Fırçalama alışkanlığı	1 (0.64, 0-2)	2 (1.8, 1-2)	< 0.001
Diş sayısı (adet)	19.47 $\pm$ 4.61	22.20 $\pm$ 3.17	> 0,05
Serum Östrojen (pg/ml)	18.85 $\pm$ 6.92	15.17 $\pm$ 4.92	> 0,05

Tablo-10'da Ö grubun başlangıç tüm ağız klinik indeks ortalama değerleri görülmektedir. Periodontitisli ve gingivitisli hastaların, tüm ağız klinik indeks değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$).

Tablo-10: Östrojen seviyesi yetersiz olan grubun tüm ağız klinik indeks ortalama değerleri

	Periodontitis (n=17) (Ort $\pm$ SD)	Gingivitis (n=20) (Ort $\pm$ SD)	P
Tüm ağız PII	1.39 $\pm$ 0.24	0.53 $\pm$ 0.13	< 0.001
GI	1.60 $\pm$ 0.25	0.45 $\pm$ 0.17	< 0.001
SK	0.67 $\pm$ 0.11	0.18 $\pm$ 0.08	< 0.001
CD (mm)	3.14 $\pm$ 0.51	2.08 $\pm$ 0.18	< 0.001
AK (mm)	3.45 $\pm$ 0.56	2.10 $\pm$ 0.17	< 0.001

Gingivitisli hastaların; PII ile GI ($r = 0.461$, $p<0.05$) ve GI ile SK ($r = 0.624$, $p<0.05$) arasında pozitif korelasyon vardır.

Tablo-11'de Ö grubun başlangıç örnek bölgesi klinik indeks ortalama değerleri görülmektedir. Periodontitisli ve gingivitisli hastaların klinik indeks değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$).

Tablo-11: Östrojen seviyesi yetersiz grubun örnek bölgelerine ait ortalama klinik indeks değerleri

	Periodontitis (n=17) (Ort $\pm$ SD)	Gingivitis (n=20) (Ort $\pm$ SD)	P
Örnek bölgesi PII	1.45 $\pm$ 0.31	0.38 $\pm$ 0.11	< 0.001
GI	1.65 $\pm$ 0.20	0.32 $\pm$ 0.11	< 0.001
SK	0.75 $\pm$ 0.10	0.15 $\pm$ 0.05	< 0.001
CD (mm)	3.58 $\pm$ 0.67	1.99 $\pm$ 0.20	< 0.001
AK (mm)	3.85 $\pm$ 0.73	2.01 $\pm$ 0.20	< 0.001

Gingivitisli hastaların PII ile GI ($r = 0.666$, $p<0.05$) ve SK ($r = 0.64$, $p<0.05$) arasında, GI ile SK ($r = 0.591$, $p<0.05$) arasında pozitif korelasyon vardır.

Tablo-12'de östrojen seviyesi yetersiz periodontitis grubunun, başlangıç ve periodontal tedavi sonrası birinci yıl tüm ağız klinik indeks ortalama değerleri görülmektedir. Periodontal faz 1 tedavi sonrası tüm klinik indeks değerlerindeki azalmalar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$).

Tablo-12: Östrojen seviyesi yetersiz periodontitis grubu, başlangıç ve tedavi sonrası tüm ağız klinik indeks ortalama değerleri

N=17	Başlangıç (Ort $\pm$ SD)	Tedavi sonrası (Ort $\pm$ SD)	P
Tüm ağız PII	1.39 $\pm$ 0.24	0.75 $\pm$ 0.13	< 0.001
GI	1.60 $\pm$ 0.25	0.86 $\pm$ 0.21	< 0.001
SK	0.67 $\pm$ 0.11	0.41 $\pm$ 0.09	< 0.001
CD (mm)	3.14 $\pm$ 0.51	2.86 $\pm$ 0.41	< 0.001
AK (mm)	3.45 $\pm$ 0.56	3.16 $\pm$ 0.50	< 0.001

Başlangıç PII ile GI ($r = 0.496$, $p < 0.05$) ve SK ($r = 0.625$, $p < 0.05$) arasında, GI ile SK ($r = 0.864$, $p < 0.05$) arasında, CD ile AK ($r = 0.741$, $p < 0.05$) arasında pozitif korelasyon vardır. Periodontal tedavi sonrası PII ile GI ($r = 0.429$, $p < 0.05$) arasında, GI ile SK ($r = 0.756$, $p < 0.05$) arasında ve CD ile AK ($r = 0.667$, $p < 0.05$) arasında pozitif korelasyon vardır.

Tablo-13'de, Ö periodontitis grubunun, başlangıç ve periodontal tedavi sonrası birinci yıl örnek bölgelerine ait klinik indeks ortalama değerleri görülmektedir. Periodontal faz 1 tedavi sonrası tüm klinik indeks değerlerindeki azalmalar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$).

Tablo-13: Östrojen seviyesi yetersiz periodontitis grubunun başlangıç ve tedavi sonrası örnek bölgesi klinik indeks ortalama değerleri

N=17	Başlangıç (Ort ± SD)	Tedavi sonrası (Ort ± SD)	P
Örnek bölgesi PII	1.45 ± 0.31	0.71 ± 0.16	< 0.001
GI	1.65 ± 0.20	0.82 ± 0.15	< 0.001
SK	0.75 ± 0.10	0.45 ± 0.09	< 0.001
CD (mm)	3.58 ± 0.67	3.14 ± 0.75	< 0.001
AK (mm)	3.85 ± 0.73	3.43 ± 0.83	< 0.001

Başlangıç PII ile SK ($r = 0.686$, $p < 0.05$) arasında, GI ile SK ($r = 0.737$, $p < 0.05$) arasında, CD ile AK ($r = 0.816$, $p < 0.05$) arasında pozitif korelasyon vardır. Periodontal tedavi sonrası 1. yılda PII ile GI ($r = 0.582$, $p < 0.05$) ve CD ile AK ($r = 0.890$, $p < 0.05$) arasında pozitif korelasyon vardır.

Tablo-14'de östrojen seviyesi yetersiz gruba ait dişeti cep sıvısı IL-1 β ve ALP seviyeleri görülmektedir. Periodontitis ve gingivitisli hastaların, IL-1 β DOS hacmi, IL-1 β total seviye ve konsantrasyonları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$).

ALP DOS hacmi, DOS ALP seviye ve konsantrasyonu arasındaki farklar da istatistiksel olarak anlamlı iken ($p<0.05$) serum ALP seviyeleri arasındaki fark istatistiksel açıdan anlamsızdır ($p>0.05$).

Tablo-14: Östrojen seviyesi yetersiz grup DOS IL-1 β ve ALP seviyeleri

	Periodontitis (n=17) (Ort $\pm$ SD)	Gingivitis (n = 20) (Ort $\pm$ SD)	P
DOS IL-1 β hacmi (μ l)	29.94 $\pm$ 5.73	10.80 $\pm$ 2.04	< 0.001
IL-1 β total (pg/site)	7.29 $\pm$ 4.31	3.56 $\pm$ 1.79	< 0.05
IL-1 β konsantrasyon (pg/ μ l)	283.04 $\pm$ 173.58	332.75 $\pm$ 138.16	< 0.05
DOS ALP hacmi (μ l)	30.76 $\pm$ 6.86	10.30 $\pm$ 2.31	< 0.001
ALP total (U/site)	7.40 $\pm$ 3.87	2.80 $\pm$ 1.74	< 0.001
ALP konsantrasyon (U/ μ l)	247.54 $\pm$ 139.32	288.51 $\pm$ 198.35	> 0.05
Serum ALP (pg/ml)	60.76 $\pm$ 16.40	62.35 $\pm$ 10.54	> 0.05

Gingivitisli hastalarda ALP seviyesi ile CD ($r = 0.52$, $p<0.05$) arasında pozitif korelasyon vardır.

Tablo 15'de Ö periodontitis grubunun başlangıç ve periodontal tedavi sonrası birinci yılda elde edilen dişeti cep sıvısı IL-1 β ve ALP seviyeleri görülmektedir. Periodontal tedavi sonrası tüm değerlerde belirgin azalmalar olmasına rağmen, IL-1 β DOS hacmindeki azalma istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Başlangıç ve tedavi sonrası, DOS IL-1 β total seviye ve konsantrasyonları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0.05$). ALP DOS hacmi, DOS ALP total seviye ve konsantrasyonlarındaki azalmalar istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). Başlangıç ve birinci yıl serum ALP seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0.05$).

Tablo-15: Östrojen seviyesi yetersiz periodontitis grubu başlangıç ve tedavi sonrası DOS IL-1 β ve ALP seviyeleri

N = 17	Tedavi öncesi (Ort $\pm$ SD)	Tedavi sonrası (Ort $\pm$ SD)	P
DOS IL-1 β hacmi (μ l)	29.94 $\pm$ 5.73	26.23 $\pm$ 3.49	< 0.05
IL-1 β total (pg/site)	7.29 $\pm$ 4.31	4.58 $\pm$ 1.73	> 0.05
IL-1 β konsantrasyon (pg/ μ l)	283.04 $\pm$ 173.58	192.41 $\pm$ 70.19	> 0.05
DOS ALP hacmi (μ l)	30.76 $\pm$ 6.86	26.70 $\pm$ 4.57	< 0.05
ALP total (U/site)	7.40 $\pm$ 3.87	4.27 $\pm$ 2.98	< 0.05
ALP konsantrasyon (U/ μ l)	247.54 $\pm$ 139.32	161.56 $\pm$ 113.84	< 0.05
Serum ALP (pg/ml)	60.76 $\pm$ 16.40	63.41 $\pm$ 14.22	> 0.05

IL-1 β DOS hacmi ile GI ($r = 0.508$, $p < 0.05$) arasında pozitif bir korelasyon vardır. IL-1 β DOS hacmi ile ALP DOS hacmi arasında pozitif bir korelasyon vardır ($r = 0.546$, $p < 0.05$). ALP seviyesi ile CD arasında pozitif bir korelasyon vardır ($r = 0.45$, $p < 0.05$). Tedavi sonrası ALP seviyesi ile CD ($r = 0.658$, $p < 0.05$) arasında pozitif bir korelasyon vardır.

**Östrojen Seviyesi Yeterli Olan ve Östrojen Seviyesi Yetersiz Olan Grupların
Karşılaştırması**

Ö⁺ ve Ö⁻ gingivitis hastalarında; yaş, menapoz yaşı, diş sayısı ve fırçalama alışkanlıkları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamsız ($p>0.05$), serum östrojen seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

Tablo-16: Östrojen seviyesi yeterli ve yetersiz olan gingivitis hastalarının parametreleri

	Östrojen Yeterli Grup	Östrojen Yetersiz Grup	
	Gingivitis (n = 19) (Ort ± SD)	Gingivitis (n = 20) (Ort ± SD)	P
Yaş (yıl)	54.42 ± 3.09	54.85 ± 2.87	> 0.05
Menapoz yaşı (yıl)	6.05 ± 1.02	6.20 ± 1.32	> 0.05
Fırçalama alışkanlığı	1 (0.64, 0-2)	2 (1.8, 1-2)	> 0.05
Diş sayısı (adet)	22.63 ± 3.14	22.20 ± 3.17	> 0.05
Serum Östrojen (pg/ml)	74.58 ± 14.01	15.17 ± 4.92	< 0.05

Ö⁺ ve Ö⁻ periodontitis hastalarında; yaş, menapoz yaşı, diş sayısı ve fırçalama alışkanlıkları arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamsız ($p>0.05$), serum östrojen seviyeleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). (Tablo-17)

Tablo-17: Östrojen seviyesi yeterli ve yetersiz periodontitis hastalarının parametreleri

	Östrojen Yeterli Grup	Östrojen Yetersiz Grup	
	Periodontitis (n=17) (Ort ± SD)	Periodontitis (n=17) (Ort ± SD)	P
Yaş (yıl)	54.23 ± 2.72	55.11 ± 1.96	> 0.05
Menapoz yaşı (yıl)	6.00 ± 1.65	6.05 ± 1.02	> 0.05
Fırçalama alışkan	1 (1, 0-2)	2 (2.1, 1-3)	> 0.05
Diş sayısı (adet)	19.17 ± 6.35	19.47 ± 4.61	> 0.05
Serum Östrojen (pg\ml)	162.67 ± 152.06	18.85 ± 6.92	< 0.01

Tablo-18'de Ö⁺ ve Ö⁻ gingivitis hastalarının tüm ağız klinik indeks ortalamalarının karşılaştırması görülmektedir. CD, GI ve AK değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamsız (p>0.05), PII ve SK değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05).

Tablo-18: Östrojen seviyesi yeterli ve yetersiz gingivitis hastalarının tüm ağız klinik indeks ortalamalarının karşılaştırması

	Östrojen Yeterli Grup	Östrojen Yetersiz Grup	
	Gingivitis (n= 19) (Ort ± SD)	Gingivitis (n=20) (Ort ± SD)	P
Tüm ağız PII	0.73 ± 0.29	0.53 ± 0.13	< 0.05
GI	0.61 ± 0.33	0.45 ± 0.17	> 0.05
SK	0.26 ± 0.10	0.18 ± 0.08	< 0.05
CD (mm)	1.98 ± 0.20	2.08 ± 0.18	> 0.05
AK (mm)	2.00 ± 0.20	2.10 ± 0.17	> 0.05

Tablo-19'da Ö⁺ ve Ö⁻ gingivitis hastalarının, örnek bölgesi, klinik indeks ortalamalarının karşılaştırması görülmektedir. PII, GI, ve SK değerleri arasındaki farklar istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05).

Tablo-19: Östrojen seviyesi yeterli ve yetersiz gingivitis hastalarının başlangıç örnek bölgesi klinik indeks ortalamalarının karşılaştırması

	Östrojen Yeterli Grup	Östrojen Yetersiz Grup	P
	Gingivitis	Gingivitis	
Örnek bölgesi PII	0.65 ± 0.19	0.38 ± 0.11	< 0.05
GI	0.46 ± 0.22	0.32 ± 0.11	< 0.05
SK	0.22 ± 0.12	0.15 ± 0.09	< 0.05
CD (mm)	1.90 ± 0.23	1.99 ± 0.20	> 0.05
AK (mm)	1.94 ± 0.22	2.01 ± 0.20	> 0.05

Tablo-20'de Ö⁺ ve Ö⁻ periodontitis gruplarının, başlangıç tüm ağız klinik indeks ortalamalarının karşılaştırması görülmektedir. İki grup arasında, tüm klinik indeks değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p>0.05).

Tablo-20: Östrojen seviyesi yeterli ve yetersiz periodontitis hastalarının başlangıç tüm ağız klinik indeks ortalamalarının karşılaştırması

	Östrojen seviyesi yeterli Grup	Östrojen Yetersiz Grup	
	Periodontitis (n=17) (Ort ± SD)	Periodontitis (n=17) (Ort ± SD)	P
Tüm ağız PII	1.26 ± 0.34	1.39 ± 0.24	> 0.05
GI	1.53 ± 0.23	1.60 ± 0.25	> 0.05
SK	0.63 ± 0.12	0.67 ± 0.11	> 0.05
CD (mm)	3.07 ± 0.38	3.14 ± 0.51	> 0.05
AK (mm)	3.27 ± 0.39	3.45 ± 0.56	> 0.05

Tablo-21'de Ö⁺ ve Ö⁻ periodontitis gruplarının, başlangıç örnek bölgesi klinik indeks ortalamalarının karşılaştırması görülmektedir. İki grup arasında, tüm klinik indeks değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p>0.05).

Tablo-21: Östrojen seviyesi yeterli ve yetersiz periodontitis hastalarının başlangıç örnek bölgesi klinik indeks ortalamalarının karşılaştırması

	Östrojen Yeterli Grup	Östrojen Yetersiz Grup	
N=17	Periodontitis (Ort ± SD)	Periodontitis (Ort ±SD)	P
Örnek bölgesi PII	1.37 ± 0.41	1.45 ± 0.31	> 0.05
GI	1.56 ± 0.21	1.65 ± 0.20	> 0.05
SK	0.74 ± 0.13	0.75 ± 0.10	> 0.05
CD (mm)	3.35 ± 0.51	3.58 ± 0.67	> 0.05
AK (mm)	3.60 ± 0.55	3.85 ± 0.73	> 0.05

Tablo-22'de Ö⁺ ve Ö⁻ periodontitis hastalarının periodontal tedavi sonrası birinci yıl tüm ağız klinik indeks ortalama değerlerinin karşılaştırması görülmektedir. Periodontal tedavi sonrası tüm değerlerde belirgin azalmalar olmasına rağmen PII, CD, AK değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05).

Tablo-22: Östrojen seviyesi yeterli ve yetersiz periodontitis hastalarının tedavi sonrası 1. yıl tüm ağız klinik indeks ortalamalarının karşılaştırması

	Östrojen Yeterli Periodontitis Grubu	Östrojen Yetersiz Periodontitis Grubu	
N=17	Tedavi sonrası (Ort ± SD)	Tedavi sonrası(Ort ± SD)	
Tüm ağız PII	0.62 ± 0.18	0.75 ± 0.13	< 0.05
GI	0.72 ± 0.30	0.86 ± 0.21	> 0.05
SK	0.37 ± 0.09	0.41 ± 0.09	> 0.05
CD (mm)	2.71 ± 0.26	2.86 ± 0.41	< 0.05
AK (mm)	2,98 ± 0.32	3.16 ± 0.50	< 0.05

Tablo-23'de Ö⁺ ve Ö⁻ periodontitis hastalarının, tedavi sonrası örnek bölgesi klinik indeks ortalamalarının karşılaştırması görülmektedir. Tedavi sonrası tüm klinik indeks değerlerinde belirgin azalmalar olmuştur, ancak iki grup arasında klinik indeks değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p>0.05).

Tablo-23: Östrojen seviyesi yeterli ve yetersiz grupların. örnek bölgesi tedavi sonrası klinik indeks ortalamalarının karşılaştırması

	Östrojen Yeterli Periodontitis Grubu	Östrojen Yetersiz Periodontitis Grubu	
n=17	Tedavi sonrası	Tedavi sonrası	P
Örnek bölgesi PII	0.69 ± 0.15	0.71 ± 0.16	> 0.05
GI	0.75 ± 0.16	0.82 ± 0.15	> 0.05
SK	0.43 ± 0.09	0.45 ± 0.08	> 0.05
CD (mm)	2.79 ± 0.33	3.04 ± 0.75	> 0.05
AK (mm)	3.06 ± 0.43	3.23 ± 0.83	> 0.05

Tablo 24'de Ö⁺ ve Ö⁻ gingivitis hastalarının DOS IL-1 β ve ALP seviyelerinin karşılaştırması görülmektedir. Her iki grup arasında tüm değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p>0.05).

Tablo-24: Östrojen seviyesi yeterli ve yetersiz olan gingivitis hastalarının başlangıç DOS IL-1 β ve ALP seviyelerinin karşılaştırması

	Östrojen Yeterli Grup	Östrojen Yetersiz Grup	
	Gingivitis (n=19) (Ort $\pm$ SD)	Gingivitis (n=20) (Ort $\pm$ SD)	P
DOS IL-1 β hacmi (μ l)	9.84 $\pm$ 2.11	10.80 $\pm$ 2.04	> 0.05
IL-1 β total (pg/site)	3.15 $\pm$ 0.87	3.56 $\pm$ 1.79	> 0.05
IL-1 β konsantrasyon (pg/ μ l)	325.51 $\pm$ 77.66	332.75 $\pm$ 138.16	> 0.05
DOS ALP hacmi (μ l)	9.63 $\pm$ 2.73	10.30 $\pm$ 2.31	> 0.05
ALP total (U/site)	2.80 $\pm$ 1.68	2.85 $\pm$ 1.74	> 0.05
ALP konsantrasyon (U/ μ l)	288.80 $\pm$ 154.81	289.51 $\pm$ 198.35	> 0.05
Serum ALP (pg/ml)	59.17 $\pm$ 11.97	62.35 $\pm$ 10.54	> 0.05

Tablo-25'de Ö⁺ ve Ö⁻ periodontitis hastalarının başlangıç DOS IL-1 β ve ALP seviyelerinin karşılaştırması görülmektedir. Ö⁻ periodontitis grubunda, IL-1 β seviyesi ve konsantrasyonu daha yüksek olmasına rağmen iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p > 0.05). ALP DOS hacmi ve ALP seviyesi Ö⁻ grupta daha yüksek olup, her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar vardır (p<0.05). Serum ALP değerleri istatistiksel olarak anlamsızdır.

Tablo-25: Östrojen seviyesi yeterli ve yetersiz periodontitis hastaları başlangıç DOS IL-1 β ve ALP seviyelerinin karşılaştırması

	Östrojen Yeterli Periodontitis Grubu	Östrojen Yetersiz Periodontitis Grubu	
N=17	Başlangıç	Başlangıç	P
DOS IL-1 β hacmi (μ l)	25.88 $\pm$ 1.90	29.94 $\pm$ 5.73	< 0.05
IL-1 β total (pg/site)	7.04 $\pm$ 4.93	7.29 $\pm$ 4.31	> 0.05
IL-1 β konsantrasyon (pg/ μ l)	252.77 $\pm$ 141.12	285.04 $\pm$ 173.58	> 0.05
DOS ALP hacmi (μ l)	25.41 $\pm$ 1.54	29.76 $\pm$ 6.86	< 0.05
ALP total (U/site)	5.54 $\pm$ 3.05	7.40 $\pm$ 3.87	< 0.05
ALP konsantrasyon (U/ μ l)	216.37 $\pm$ 116.50	247.54 $\pm$ 139.32	> 0.05
Serum ALP (pg/ml)	57.41 $\pm$ 11.58	60.76 $\pm$ 16.40	> 0.05

Tablo-26'da Ö⁺ ve Ö⁻ periodontitis hastalarının periodontal tedavi sonrası 1. yıl DOS IL-1 β ve ALP seviyelerinin karşılaştırması görülmektedir. İki grup arasında IL-1 β DOS hacmi ve ALP DOS hacmi arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p<0.05). Yapılan periodontal faz 1 tedavi sonrası IL-1 β seviyesi ve konsantrasyonunda belirgin azalmalar tespit edilmiştir, ancak Ö⁻ grupta daha yüksek seviyeler olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır (p>0.05).

Tablo-26 Ö⁺ ve Ö⁻ periodontitis hastalarının periodontal tedavi sonrası 1. yıl DOS IL-1β ve ALP seviyelerinin karşılaştırması

	Östrojen Yeterli Periodontitis Grup	Östrojen Yetersiz Periodontitis Grup	
N=17	Tedavi sonrası	Tedavi sonrası	P
DOS IL-1β hacmi (μl)	22.23 ± 2.04	26.23 ± 3.49	< 0.05
IL-1β total (pg/site)	4.27 ± 1.57	4.58 ± 1.73	> 0.05
IL-1β konsantrasyon (pg/μl)	192.41 ± 70.19	171.18 ± 62.46	> 0.05
DOS ALP hacmi (μl)	22.05 ± 1.81	26.70 ± 4.57	< 0.05
ALP total (U/site)	3.32 ± 1.78	4.27 ± 2.98	> 0.05
ALP konsantrasyon (U/μl)	150.51 ± 78.73	161.56 ± 113.84	> 0.05
Serum ALP (pg/ml)	52.64 ± 11.96	63.41 ± 14.22	> 0.05

Grupların tümünde başlangıç parametreleri değerlendirildiğinde; IL-1β total seviyesi ile ALP total seviyesi arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir ($r = 0.436$, $p < 0.05$). Başlangıç ALP total seviyesi ile CD ($r = 0.437$, $p < 0.05$) ve AK ($r = 0.489$, $p < 0.05$) arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir.

Grupların tümünde periodontal tedavi sonrası 1. yıldaki parametreler değerlendirildiğinde; IL-1β total seviyesi ile ALP total seviyesi arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir ($r = 0.560$, $p < 0.05$). ALP total seviyesi ile CD ($r = 0.621$, $p < 0.05$) arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir.

TARTIŞMA

Kronik bakteriyel bir enfeksiyon olan periodontitis; bağ dokusu yıkımı, periodontal ataşman kaybı ve alveoler kemik rezorbsiyonu ile karakterizedir^{17,36,108}. Periodontal hastalıkların etiyolojisinde, MDP ile konak doku arasındaki ilişkinin öneminin ortaya konulmuş olmasına rağmen, son yıllarda yapılan birçok çalışma, sistemik faktörlerin de periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesinde etkili olabileceğini göstermektedir^{14,42,51,62,63,66}. Bu sistemik faktörlerden özellikle seks hormonlarındaki değişimlerin doku savunma sistemlerini etkileyerek, lokal iritanlara karşı gelişen cevabın artmasına neden olduğu ve böyle durumlarda periodontal dokulardaki yıkımın daha da şiddetlendiğine dair bilgiler mevcuttur^{66,115,121,143,158,160,162}. Puberte, menstrasyon, hamilelik, oral kontraseptif kullanımı ve menapoz dönemlerinde meydana gelen hormonal değişiklikler periodonsiyumu etkileyebilmektedir^{17,143,160,162,189,198}. Bayan seks hormonlarının vasküler permeabiliteyi değiştirebilme, hücrel immun cevapları baskılayabilme yeteneğine sahip oldukları gösterilmiştir^{12,62,63,121,143}.

Mombelli ve arkadaşları¹²³ puberte döneminde artan seks hormon seviyeleri ile plak kitlesinde önemli bir artış olmaksızın gingival inflamasyonun arttığını ve Prevotella intermedia (Pi) artışı ile gingival indeks değerleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. Hamilelik döneminde östrojen ve progesteron hormonlarının menstural siklusda gözlenen seviyenin yaklaşık 10-30 kat arttığını ve bu değişime bağlı olarak periodonsiyumu etkilenebildiği gösterilmiştir^{12,42,66}.

Vittek¹⁸⁹ dişeti dokularında östrojen ve progesteron hormonlarına ait spesifik reseptörler olduğunu bildirmiş ve Vittek¹⁹⁰ gebelik boyunca tükrükte seks hormon konsantrasyonlarının arttığını tespit etmiştir. Hamile bayanları içeren epidemiyolojik çalışmalarda gingivitis prevelansının % 30-100 oranında değiştiği gösterilmiştir^{17,115}. Östrojenin epitel hücrelerinin proliferasyonu, diferansiyasyonu ve keratinizasyonu

düzenlerken, progesteronun ise vasküler permeabilite artışı, gingival sulkusda PMN lökosit ve PGE₂ artışına neden olduğu bilinmektedir¹²¹.

Kornman ve Loesch⁹² gebelik döneminde plazma östrojen ve progesteron konsantrasyonlarındaki artış ile beraber 2. trimestrde Pi prevelansının arttığını ve daha şiddetli bir gingivitis gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Gebelik süresince Bacteroides türlerindeki belirgin artışın dolaşımdaki artmış hormon seviyesi ile ilişkili görülmüştür^{92,143}. Progesteron ve östrojenin, Pi için önemli bir büyüme faktörü olan vitamin K'yı karşıladığı tespit edilmiştir^{92,93,143}.

Oral kontrasetif kullananlarda da plak değerlerinde bir artış olmaksızın, var olan plağa karşı konak cevabının arttığı ve buna bağlı olarak dişeti inflamasyonunun daha ciddi boyutlarda gözlemlendiği bildirilmiştir^{115,180}.

Fizyolojik over fonksiyonlarının sonlandığı dönem olan menapozda^{7,58,156}, östrojen hormon eksikliğinin; nöroendokrinale değişiklikler, ürogenital atrofi ve osteoporoz neden olduğu bilinmektedir^{18,165,169}. Menapoz döneminde en sık rastlanılan ağız bulgularının; ağızda yanma hissi, kötü tat, ağız kuruluğu, oral mukozada incelleme, dişeti çekilmesi, alveoler kemik rezorpsiyonu olduğu bildirilmiştir^{51,62,115,160}. Osteoporoz; kemik dokusunda gelişen mikroyapısal bozukluklarla birlikte, kemik kitlesinde azalma ile karakterize sistemik bir kemik hastalığıdır^{9,24,26,32,44}. Son yıllarda yapılan çalışmalarda östrojen eksikliği ve osteopeni/osteoporozun alveoler kemik rezorpsiyonu, ataşman kaybı ve diş kaybını artırdığı konusunda bilgiler vardır^{79,80,96,151,154,155,163,174,191}.

Tezal ve arkadaşları¹⁷⁸ postmenapozal dönemdeki kadınlarda periodontitis ve kemik mineral hacmi arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler ve sonuçta iskeletsel kemik mineral yoğunluğu değerlerinin interproksimal alveoler kemik kaybıyla

ilişkili olduğunu ve postmenapozal dönemde görülen osteopeninin periodontal hastalık için bir risk indikatörü olabileceğini tespit etmişlerdir.

Periodontal hastalıkta görülen alveoler kemik kaybında esas etkenin, MDP sonucu gelişen inflamasyona bağlı olduğuna inanılmaktadır. Ancak konak dokuyu etkileyen lokal ve sistemik faktörlerin de periodontal hastalık patogeneğinde önemli rol oynadığına inanılmaktadır^{62,63,64}. Menapoz döneminde temelde östrojen hormon eksikliği ve yaşa bağlı olarak, tüm iskelet sisteminde, kemik turnover artışı ile birlikte osteoporoz geliştiği bilinmektedir. Vücuttaki tüm kemiklerde yapım-yıkım olayları benzer mekanizmalar ile meydana geldiğinden, osteoporozün, mevcut periodontal hastalığın prognozunu etkileyebileceği düşünülmektedir^{80,96,121,162}. Menapoz sonrası periferik kan monositleri, kemik iliği stromal hücreleri veya osteoblastlardan IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi proinflamatuvar sitokin seviyelerindeki artışa paralel olarak osteoklastogenezisin arttığı ve invitro olarak östrojen tedavisinin kemik ve kemik iliği hücrelerinden bu sitokinlerin üretimini baskılandığı tespit edilmiştir^{110,111,113,122}. Kemik rezorbsiyonunda etkili bir sitokin olan IL-1'in postmenapozal osteoporoz ve periodontal hastalık ilerlemesinde önemli bir rol oynadığı bilinmektedir¹²². Tüm bu bilgilere bağlı olarak; menopoz dönemindeki bayanlarda, değişen östrojen hormon seviyelerinin, alveoler kemikte yıkımla karakterize periodontal hastalık varlığında nasıl bir etki oluşturduğunu belirlemek ve ayrıca MDP'ye bağlı olarak gelişen lokal inflamasyonun, periodontal faz 1 tedavi ile elimine edilmesi sonrası menopoz döneminde görülen östrojen hormon yetersizliğinin alveoler kemik rezorbsiyonu üzerindeki olası etkisini belirlemek amacıyla, klinik yöntemlerle ve periodontitisin patogeneğinde yer alan ve DOS'da tespit edilen IL-1 β ve ALP enzimi seviyelerini de biyokimyasal olarak inceleyerek elde edilen tüm sonuçları istatistiksel yöntemlerle karşılaştırmalı olarak değerlendirdik.

Geleneksel olarak periodontal hastalığın teşhis ve tedavi planı; yaş, hastalık başlangıcını içeren medikal ve dental anamnezlere, cep derinliği ve ataşman

kaybı ölçümlerine ve radyografik değerlendirmelere göre yapılmaktadır^{23,43,60}. Bizde çalışmamıza katılan bireylerdeki periodontal hastalık derecesini tespit etmek amacıyla PII, GI, SK, CD ve AK ölçümleri ve radyografik olarak alveoler kemik kaybı değerlendirmelerini yaparak periodontitisli ve gingivitisli hasta gruplarımızı belirledik. Çalışmamıza katılan gingivitisli hastalarda, yaşa bağlı senil atrofiye ve hatalı fırçalamaya bağlı olarak gelişen dişeti çekilmeleri olduğundan, bu hastalarda da AK değerleri elde edilmiştir, ancak yapılan istatistiksel değerlendirmede bu değerlerin önemsiz olduğu tespit edilmiştir ($p>0.001$).

Ancak periodontal hastalığın ilerlemesi epizodik bir yapıda olduğundan, bu konu ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda; teşhis amacıyla kullanılan yöntemlerin aktif ve pasif hastalıklı bölgeleri saptamada, tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde ve ayrıca bireyin periodontal hastalığa yatkınlık derecesini belirlemede yetersiz kalabildiğini göstermektedir^{23,60,99}. Bu konu ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda dişeti dokuları ve DOS'un MDP bakterilerine ve konak doku cevabına ait ürünleri içerdiği gösterilmiştir^{99,100,103}. Lamster ve arkadaşları¹⁰⁰ interdental bölgelerden elde edilen DOS içeriğinin değerlendirilmesinin, bu dokularda meydana gelen biyokimyasal değişimler hakkında bilgi verebileceğini bildirmişlerdir. Bağ dokusundaki mikrosirkulasyondan inflame periodontal dokular içerisine geçen eksuda buradan cep içerisine geçerek DOS'u oluşturmaktadır^{17,108}. Sıvı inflame dokudan geçerken doku harabiyetine neden olan enzim, sitokinler, hücre ürünleri ve doku yıkım ürünlerini de ortama taşıdığından aktif doku yıkımı ile ilgili birçok faktörün değerlendirilebileceği bir ortam yaratabileceği belirlenmiştir^{17,99,117}. DOS içeriğinin incelenmesi ile konağın geliştirdiği hücresel ve humoral immun yanıtlar ve akut iltihabi cevabın yapısı hakkında ayrıntılı bilgiler edinilmiştir^{40,99,100,130}. Son yıllarda yapılan çalışmalarda DOS içeriğinde pekçok enflamasyon ürününün bulunduğu ve bu içerikle hastalık şiddeti arasında korelasyon kurulduğu bildirilmektedir^{100,102,103,142}. Tüm bu verilere bağlı olarak biz de çalışmamızda

menapoz döneminde değişen östrojen hormon seviyesinin, periodontal dokular üzerindeki olası etkisini DOS'da değerlendirmeyi tercih ettik.

DOS toplama işleminde filtre kağıt şeritler, kapiller tüp ve gingival yıkama yöntemleri kullanılmaktadır^{102,103}. Kapiller tüpler travmaya neden olduğundan, ayrıca yıkama yöntemi de toplanan sıvının dilue olmasına neden olduğundan günümüzde pek tercih edilmemektedir^{17,65}. Çalışmamızda kullandığımız standart boyutlarda hazırlanmış 2 x 8 mm'lik kağıt şeritler günümüzde bu tür araştırmalarda en çok kullanılan araçlardır^{30,61}.

Kağıt şeritler intrakrevikular ve ekstrakrevikular olmak üzere iki şekilde uygulanabilmektedir^{17,108}. Ekstrakrevikular yöntemde kağıt şeritler dişlerin vestibuler yüzeylerine gingival marjinle temasta olacak şekilde yerleştirilir ve bu yöntemle toplanan sıvı miktarının intrakrevikular yöntemden daha az olduğu tespit edilmiştir^{97,108}. Intrakrevikular yöntem en çok tercih edilen yöntem olup kağıt şeritler cep içerisine değişik derinliklerde uygulanmaktadır^{17,98,108}.

Brill'ilerin intrakrevikular yöntemi^{17,98}, dentogingival kan damarlarında travma ve irritasyona neden olması ve toplanan sıvı miktarını etkilemesi nedeniyle eleştirilmektedir. Araştırmamızda Brill'in derin intra-krevikular yöntemi yerine Rudin ve arkadaşlarının birleşim epitelinin fiziksel irritasyonundan kaçınmak amacıyla kağıt şeritlerin ucuna 1 mm. işaret koyarak cep içerisine yerleştirdikleri yöntemi tercih ettik⁹⁸.

Bu konu ile ilgili araştırmalarda, kağıt şeritlerin cep içerisinde uzun süre bekletilmesinin vasküler permeabilite artışı, serum kontaminasyonu ve mekanik stimulasıya bağlı olarak bazı meditörlerin salınımını stimule edebileceği de belirtilmektedir⁹⁸. Cep sıvısının diluasyonu sonucu incelenen biyokimyasal marker değerlerinde azalmalar olabileceği bildirilmektedir⁶⁵. Son yıllarda yapılan çalışmalarda

30 sn'lik bekleme süresinin DOS toplamada yeterli olduğu bildirildiğinden^{65,98}, bizde çalışmamızda, kağıt şeritleri cep içerisinde 30 sn bekletmeyi uygun bulduk. Çalışmamızda DOS örneklerinin hacimsel değerlendirilmesi için koşullar mümkün olabildiğince standart hale getirilmeye çalışılarak (örnekleme süresi, ağırlık kaydı, örnekleme şekli, örnekleme sonrası saklama) volumetrik kayıpların minime indirilmesine gayret edilmiştir.

Konvansiyonel bir tedavi yöntemi olan faz 1 tedavi, periodontal hastalıklarda en çok tercih edilen tedavi yöntemidir^{24,29,64,68}. Bu tedavi yöntemi ile iyileşmeye yönelik etkili sonuçların elde edildiği klinik ve mikrobiyolojik çalışmalar ile gösterilmiştir^{29,84,167}. Yapılan klinik ve mikrobiyolojik çalışmalarda, Shiloah ve Patters¹⁶⁷ faz 1 periodontal tedavi sonrası 12. ayda Pg, Aa, Pi seviyelerinin azaldığını rapor etmişlerdir. Haffaje ve arkadaşları'nda⁶⁸ 57 erişkin periodontitisli hastanın klinik ve mikrobiyolojik sonuçlarını 3. ve 6. ayda değerlendirdiklerinde cep derinliği ve ataşman kaybının azaldığını, Bf, Pg T. denticola prevelans ve seviyelerinin azaldığını rapor etmişlerdir. Cugini ve arkadaşları²⁹ 32 erişkin periodontitisli hastada 12 ay boyunca 3 aylık idame fazlarını içeren klinik ve mikrobiyolojik çalışmasında tedavi sonrası CD, PII, SK seviyelerinin ve ayrıca, Pg, Bf oranlarının belirgin şekilde azaldığını tespit etmişlerdir. Ayrıca Actinomyces türlerinde artış saptamışlar ve tüm bu sonuçlara bağlı olarak, yapılan idame fazlarının ilk tedavi ile elde edilen klinik ve mikrobiyolojik kazancın devam ettirilmesinde önemli olduğu sonucunu vurgulamışlardır.

Biz de çalışmamızda yer alan periodontitisli bireylere; başlangıç, 3., 6. ay ve 9. aylarda, detertraj, küretaj ve politür işlemlerini içeren periodontal faz 1 tedavisini uyguladık. Gingivitisli olarak isimlendirilen hasta grubu dişeti bulguları açısından sağlıklıya çok yakın bireylerden oluşturulduğu ve kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildiğinden sadece başlangıç döneminde gerekli OHE ve politür işlemlerini içeren bir tedavi almışlardır. Farklı periodontal hastalık düzeyindeki bireylerde DOS sitokin

seviyelerini inceleyen çalışmaların sonuçları göz önüne alınarak^{161,164,166} sağlıklıya yakın değerlerde verilen tedavi sonrası DOS değerlendirmelerinde değişiklik olmadığı konusunda bilgiler olması nedeni ile gingivitisli grubun 1. yıl sonunda klinik ölçüm ve DOS değerlerini almadık. Amacımız bu grubun başlangıç değerlerini periodontitis grubunun başlangıcı ile karşılaştırmak olmuştur.

Periodontal dokularda oluşan yıkım ile ilgili olarak yapılan çalışmaların önemli bir bölümü DOS'daki enzim araştırmalarını içermektedir^{97,99,100}. DOS'da bulunan elastaz, β glukronidaz ve ALP gibi birçok spesifik enzim seviyelerindeki artış periodontal hastalık aktivitesi ile ilişkilendirilmiştir^{99,103}. Kemik metabolizması ile ilgili hastalıkların teşhisinde serumda osteokalsin ve ALP seviyelerine bakılmaktadır^{25,35}. Glikoprotein yapıda ve hücre membrana bağlı olarak bulunan ALP'nin PMN lökosit, osteoblastlar, fibroblastlar, MDP bakterileri ve serumdan kaynaklığı düşünülmektedir^{1,2,18,71,131}. DOS ALP enzim seviyesindeki artışın, periodontal hastalık aktivitesi ve ilerideki ataşman kaybının belirlenmesinde önemli bir rolü olabileceği yapılan çeşitli çalışmalar ile gösterilmiştir^{15,18,19,20}.

Binder'in¹⁵ bildirdiğine göre ilk olarak Cimasoni ve Ishicawa DOS ALP'sinin periodontal hastalıkta etkili bir marker olabileceğini bildirmiş, daha sonra Binder ve arkadaşları¹⁵ DOS ALP seviyesinin ataşman kaybı ile pozitif korelasyon gösterdiğini tespit etmişlerdir. DOS ALP enzim düzeyi ile cep derinliği ve kemik kaybı oranı arasında anlamlı bir ilişki olduğu yapılan çalışmalarda ortaya konmuştur^{15,18,20,21}. Biz de araştırmamıza katılan bireylerin periodontal hastalık aktivitesini tespit etmek, ayrıca osteoporoz gibi sistemik bir kemik hastalığı varlığında kemik metabolizmasında rol oynadığına inanılan ALP enzim seviyelerini DOS'da değerlendirmeyi amaçladık.

Nakashima¹³⁰, periodontitisli bireylerde gingivitisli ve sağlıklı bireylere oranla DOS ALP seviyelerinin daha yüksek olduğunu ve bu artmış seviyelerinin aktif

hastalık ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda da $\ddot{O}^+$ ve $\ddot{O}^-$ periodontitisli bireylerin DOS ALP total seviyesi gingivitisli bireylere oranda daha yüksek olup, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

Çalışmamızda periodontitisli ve gingivitisli bireylerin DOS ALP konsantrasyon değerleri arasındaki fark ise istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0.05$). Bu sonuç benzer biyokimyasal parametrelerin değerlendirildiği birçok çalışma ile uyumludur^{1,19,20,130,131}. Araştırmacılar artan doku cevabına bağlı olarak DOS'un inflamatuvar eksuda ile dilue olması ve ayrıca subgingival plak kontaminasyonuna bağlı olarak DOS hacmindeki artış, spesifik DOS komponentlerinin konsantrasyon değerlerinde azalmalara neden olabileceğini bildirilmektedirler¹³¹. Bu nedenle çalışmalarda DOS enzim seviyeleri ile klinik periodontal durumları kıyaslarken total enzim aktivitesinin konsantrasyona oranla daha önemli olduğunu vurgulamaktadırlar^{12,71}.

Chapple ve arkadaşları²⁰ 3 ay süreyle takip ettikleri 25 erişkin periodontitisli bireyin aktif hastalıklı bölgelerinden elde edilen DOS ALP total seviyesinin inaktif bölgelerine oranla daha yüksek olduğunu tespit ederek DOS ALP seviyesinin mevcut/ilerideki hastalık aktivitesinin belirlenmesinde önemli bir rol oynayabileceği sonucuna varmışlardır.

Lamster ve arkadaşları¹⁰⁰ periodontitisli hastalardan elde edilen DOS ALP seviyesinin sağlıklı kontrollere oranla daha yüksek olduğunu tespit etmişler ve periodontal hastalık aktivitesi ve DOS enzim seviyesi arasında pozitif korelasyonlar olduğunu bildirmişlerdir.

Çalışmamızdaki $\ddot{O}^+$ ve $\ddot{O}^-$ periodontitisli bireylerin başlangıç DOS ALP total seviye ve konsantrasyon değerleri, yapılan periodontal faz 1 tedavi sonrası 1. yıldaki

değerlere oranla daha yüksek olup, iki dönem arasındaki fark her iki grupta istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

Periodontitisli bireylerin DOS ALP total seviyeleri ile cep derinliği ortalama değerleri arasında pozitif bir korelasyon vardır. Bu sonuçlar, DOS ALP seviyesindeki değişikliklerin periodontal hastalık aktivitesinin belirlenmesinde etkili bir marker olabileceğini ve tedavi sonrası DOS ALP seviyesindeki belirgin azalmanın aktif hastalık ve ALP üretimi arasında bir ilişki olabileceğini göstermektedir. Bu noktada ALP enzim seviyelerinin belirlenmesiyle, aktif kemik kayıplarının önceden tespit edilebileceğini ve ALP'nin aktif kemik kaybının bir prediktörü olarak değerlendirilebileceğini söylenebilir.

Çalışmamızda $\bar{O}^-$ periodontitisli bireylerin başlangıç DOS ALP total seviyesi $\bar{O}^+$ periodontitisli bireylere oranla daha yüksek olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p<0.05$) Tedavi sonrasında $\bar{O}^-$ ve $\bar{O}^+$ periodontitisli bireylerin DOS ALP seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı azalmalar olmasına rağmen $\bar{O}^-$ periodontitisli bireylerin DOS ALP seviyeleri her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sayısal olarak $\bar{O}^+$ periodontitisli bireylerden daha yüksektir. Bize göre bu durum, $\bar{O}^-$ grupta daha fazla periodontal yıkımın olduğunu ve bunu dengelemek amacıyla ALP seviyelerinin arttığı şeklinde açıklanmaktadır. Ayrıca çalışmamızda, periodontal hastalığın patogeneğinde önemli bir rol oynayan ve kemik rezorbsiyonunda etkili bir sitokin olan IL-1 β ile ALP seviyeleri arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir. Bu sonuç da bize ALP'nin kemik formasyonundaki rolünü göz önüne aldığımızda periodontal hastalıkların tümünde süren yıkımla birlikte onu dengelemeye çalışan bir yapımın varlığını düşündürmektedir. Bu konu ile ilgili olarak yapılan birçok çalışma sonucunda; periodontal hastalıkların epizodik perodlara sahip bir yapıda olduğunu, yıkımın sürekli devam etmediğini, dinlenme ve aktivasyon dönemlerinin gözlemlendiğini göstermektedir^{17,37,144}. Ayrıca her iki gruptaki serum ALP seviyeleri arasında da hernekadar istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmasa da $\bar{O}^-$ bireylerin serum ALP

değerleri sayısal olarak daha yüksektir. Bu sonuç bize, DOS'da bulunan ALP seviyesine, serum değişikliklerinin de etki edebileceğini göstermektedir. Her ne kadar yapılan diğer çalışmalarda, serum ALP değerinin az oranda bir katkısı olduğu bildirilmiş olsa da bu çalışmalara katılan bireylerin tümü sistemik açıdan sağlıklı olup, kemik metabolizmasını etkileyen herhangi bir sistemik hastalığa sahip değildirler^{1,2,15,18,19,20}. Chapple ve arkadaşları²¹ iskelet sistemi ve dental yapılarda mineralizasyon bozukluğu ile karakterize bir hastalık olan hipofosfatazya teşhisi konulmuş 5 yaşında bir çocuk üzerinde yaptıkları çalışmalarında, DOS ve serumda bulunan ALP enzim seviyelerinin normal değerlerin altında olduğunu bildirmişlerdir.

Ünsal ve arkadaşlarının¹⁸⁶ serum ALP seviyesi yüksek olan, erkek seks hormon seviyelerinde azalma ile karakterize primer hipogonadizmi ve periodontitisli hastalar üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda da sistemik olarak sağlıklı periodontitisli bireylere oranla bu hasta grubunda her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek DOS ALP seviyeleri tespit etmişlerdir.

Bu çalışmalar ve bizim çalışmamızda olduğu gibi kemik metabolizmasını etkileyen herhangi bir sistemik hastalık varlığında DOS enzim seviyesine lokal doku cevabının yanısıra serumun da etkileri olabileceğini düşünmekteyiz.

Periodontal hastalıkların patogenezeine ait olarak son yıllarda yapılan çalışmalarda immuno-inflamatuar cevabın düzenlenmesinde rol alan konak hücreleri tarafından salınan ve bu hücrelerin ve diğer hücrelerin aktivitelerini kontrol eden sitokinler üzerinde de yoğunlaşmaktadır^{5,6,88,104}. İnflamatuar bir sitokin olan IL-1 mikroorganizmalar, mikrobiyal ürünler, antijenler ve diğer sitokinlerin etkisiyle temelde monosit/makrofajlardan ve ayrıca fibroblastlar, keratinositler, endotelyal hücreler, PMNL hücreleri tarafından salınır^{6,22,47}. İmmunolojik ve inflamatuar olayların önemli bir yapı taşı olan IL-1'in periodontal hastalık aktivitesinde önemli bir rol oynadığı çalışmalar

ile gösterilmiştir^{5,6,74,199}. Her ne kadar IL-1 α , TNF- α ve lenfotoksin gibi sitokinlerin de proinflamatuvar ve kemik rezorbsiyon aktivitelerinin olduğu biliniyor olsa da⁷⁴ IL-1 β 'nin invitro kemik rezorbtif etkisinin IL-1 α 'ya oranla 15 kat, TNF- α 'ya oranla 500 kat daha fazla olduğu çalışmalarda gösterilmiştir^{171,172}.

Matsuki ve arkadaşlarının¹¹⁹ çalışmasında; kültür ortamında insan monositlerinde IL-1 β mRNA üretiminin IL-1 α mRNA'sına oranla 10 kat daha fazla olduğu ve immunoassey değerlendirmesinde IL-1 α 'ya oranla IL-1 β 'nin 5-8 kat daha fazla olduğu ortaya konmuştur.

IL-1'in; periodontal dokularda; osteoklast formasyonunu stimule ederek kemik yıkımında aktif rol oynama^{33,108,120}, kemik yıkımına katılan diğer sitokinlerin (IL-6, TNF- α , PGE₂) salınımı^{17,31,50}, bağ dokuda MMP'lerin salınımı gibi katabolik etkileri de vardır^{33,75}.

Ayrıca yapılan çalışmalarda IL-1 α 'nın temelde epitel hücrelerinden, IL-1 β 'nin ise makrofajlardan kaynaklandığı^{33,76}, IL-1 α 'nın hücre membranına bağlı olduğu⁷⁵, IL-1 β 'nin ise hücrelerden ekstrasellüler sıvıya salındığı^{22,75} tespit edilmiştir. Stanshenko¹⁷¹ periodontal açıdan hastalıklı bireylerden elde edilen dişeti dokularını indirekt immunofloresans tekniği ile değerlendirdikleri çalışmalarında IL-1 β içeren hücrelerin TNF- α 'ya oranla 5 kat, IL-1 α 'ya oranla 40 kat daha fazla olduğunu ve bu dokulardaki IL-1 β konsantrasyonunun TNF- α ve IL-1 α 'ya oranla daha yüksek olduğunu tespit etmişler ve IL-1 β 'nin periodontal hastalık patogenezinde önemli bir mediatör olduğu sonucuna varmışlardır.

TNF- α 'nın etkisinin, IL-1 β 'ya yakın olduğu şeklinde bilgiler olmasına rağmen tespit edilen TNF- α ortalama seviyelerinin (yaklaşık 0,5 ng/ml) invitro ortamda

kemiği rezorbe edebilecek düzeyde olmadığı¹⁷²; IL-1 β ortalama seviyelerinin (yaklaşık 1 ng/ml) ise invitro ve invivo olarak kemik rezorbsiyonunun stimule edebilecek düzeyde olduğu^{172,166} bildirilmiştir. IL-1'in özellikle β formunun periodontal hastalık aktivitesinde önemli bir rol oynadığının anlaşılmasıyla DOS ve dişeti dokularında IL-1 β varlığı araştırılmış ve IL-1 β seviyelerinin erişkin periodontitisli hastalarda sağlıklı/gingivitisli kontrollere oranla daha yüksek olduğu^{33,50,74}, aktif hastalıklı bölgelerde inaktif hastalıklı bölgelere oranla daha yüksek seviyelerde bulunduğu^{132,172,193} ve artan seviyelerinin hastalık ilerlemesi ile ilişkili olduğu¹³² ve ayrıca periodontal tedavi sonrası DOS ve dişeti dokularındaki seviyelerinde belirgin azalmalar olduğu^{50,183,184} tespit edilmiştir.

Stanshenko ve arkadaşları¹⁷¹ erişkin periodontitisli hastaların aktif ve pasif hastalıklı bölgeleri ile klinik olarak sağlıklı bölgelerinden elde ettikleri dişeti dokularında IL-1 β seviyesini ELISA yöntemi ile değerlendirmişler ve hastalığın aktif olduğu bölgelerde tespit edilen IL-1 β seviyesinin inaktif bölgelere oranla 2.5 kat, sağlıklı bölgelere oranla 4.6 kat daha fazla olduğunu bildirmişler.

Stanshenko ve arkadaşları¹⁷² erişkin periodontitisli ve sağlıklı hastalardan elde ettikleri dişeti dokularında ve DOS'da IL-1 β tespit ederek, periodontal hastalığın patogeneğinde IL-1 β 'nin önemini bildirmişlerdir.

Dagmar ve arkadaşları da³³ periodontitisli hastaların DOS IL-1 β konsantrasyonunun, sağlıklılara oranla 6 kat daha fazla olduğunu ve akut inflamasyonun olduğu bölgelerde daha yüksek konsantrasyonlarda IL-1 β bulunduğunu tespit etmişlerdir.

Tüm bu bilgilerin ışığı altında bizde IL-1 β 'nin periodontal yıkım açısından risk taşıyan bölgelerin belirlenmesinde diagnostik bir görevi olabileceği sonucuna vararak araştırmamızda bu sitokin seviyelerini değerlendirmeyi uygun bulduk.

Çalışmamızda Ö⁺ ve Ö⁻ tüm hastaların yaş ve menapoz yaşı ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$). Ö⁺ ve Ö⁻ gruplarda; periodontitisli hastalar birbiriyle, gingivitisli hastalar birbirleriyle oral hijyen açısından karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0.05$). Aynı gruptaki periodontitisli ve gingivitisli hastaların serum östrojen seviyeleri arasındaki fark ve ayrıca Ö⁺ ve Ö⁻ grupların ağızda bulunan diş sayısı ortalama değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0.05$). Yaş, diş sayısı, menapoz yaşı arasındaki bu standardizasyon ile Ö⁺ ve Ö⁻ gruplarında yer alan hastalar klinik ve biyokimyasal değerleri açısından benzer bireyler arasından seçilmiş ve bu şekilde gruplar arası farklılıklar giderilmeye çalışılmıştır.

Ö⁺ ve Ö⁻ gruplarda tüm ağız klinik indeks değerleri karşılaştırıldığında; periodontitisli bireylerin PII, GI, SK, CD ve AK ortalama değerleri gingivitisli bireylere oranla daha yüksek olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). Periodontitisli bireylerin DOS hacmi, artan inflamatuvar doku cevabına bağlı olarak, gingivitisli bireylere oranla daha yüksektir. Ayrıca yapılan tedavi sonrası periodontitisli hastaların DOS hacminde istatistiksel olarak anlamlı azalmalar vardır ($p<0.05$).

Yapılan çalışmaların çoğunda olduğu gibi^{183,184}, bizim de çalışmamızın bir sonucu olarak Ö⁺ grup periodontitisli ve gingivitisli hastalarda, klinik inflamasyonun bir göstergesi olan GI değerleri ile DOS hacmi arasında pozitif bir korelasyon olduğu ve DOS hacim değerlerinin dişeti inflamasyon düzeyinden etkilendiği tespit edilmiştir.

DOS örneklerinin alındığı bölgelerin klinik indeks değerleri karşılaştırıldığında da periodontitisli bireylerde tüm değerler gingivitisli bireylere oranla daha yüksek olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

Periodontitisli hastalarda tedavi sonrası birinci yılda tüm klinik parametrelerde başlangıç değerlerine oranla istatistiksel olarak anlamlı azalmalar tespit edilmiştir ($p<0.05$).

$\bar{O}^+$ ve $\bar{O}^-$ periodontitisli bireylerin başlangıç ve tedavi sonrası klinik indeks ortalama değerleri karşılaştırıldığında, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($p>0.05$). Bu durum gruplar arasında periodontal hastalık derecesinin benzer olduğunu göstermektedir. Periodontitisli hastaların benzer CD ve klinik indeks değerlerine sahip olan bölgelerinden toplanan DOS örnekleme ile CD'liğinin sitokin seviyesi üzerindeki olası etkisi minimize edilmiştir.

$\bar{O}^+$ ve $\bar{O}^-$ periodontitisli hastaların başlangıç DOS IL-1 β seviyeleri gingivitisli bireylere oranla daha yüksek olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu sonuç IL-1 β 'nin periodontal hastalık patogenezinde önemli bir rol oynadığını gösteren diğer çalışmalar ile uyumludur^{75,172,119,172,173}. Tsai ve arkadaşları¹⁸¹ inflame bölgelerin DOS IL-1 β seviyesinin non inflame bölgelere oranla daha yüksek olduğunu tespit ederek IL-1 β 'nin periodontal hastalıkta etkili bir rol oynadığı sonucuna varmışlardır.

Masada¹¹⁸; periodontitisli hastaların DOS ve dişeti dokularında, IL-1 β 'yı tespit etmiş ve yapılan periodontal faz I tedavisi sonrası bu sitokin seviyesinde belirgin azalmalar olduğunu belirtmiştir. Bizim çalışmamızda da $\bar{O}^+$ ve $\bar{O}^-$ periodontitisli bireylerin başlangıç DOS IL-1 β total seviye ve konsantrasyon değerleri, yapılan periodontal faz 1 tedavi sonrası birinci yıldaki değerlere oranla daha yüksektir ancak yalnızca $\bar{O}^+$ periodontitis grubunda, DOS IL-1 β total seviyesindeki azalma, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$). IL-1 β seviyelerindeki azalma ile birlikte periodontal dokularda da klinik ölçüm değerleri ile ortaya konan belirgin bir iyileşme gözlenmiştir. Yapılan başarılı periodontal tedavi sonrası DOS IL-1 β seviyesindeki azalma, aktif hastalık ve IL-1 β üretimi

arasında bir ilişki olduğunu ve periodontal hastalık aktivitesinin belirlenmesinde IL-1 β 'nin bir indikatör olarak görev yapabileceğini göstermektedir. Kısacası periodontal faz 1 tedavi sonrası DOS IL-1 β seviyelerindeki dinamik değişimin aktif periodontal hastalığı tespit etmede ve hastalığın seyrini ve tedavi etkinliğini değerlendirmede etkili olabileceği sonucuna vardık.

Çalışmamızda IL-1 β seviyesi ile cep derinliği veya diğer klinik parametreler arasında herhangi bir korelasyon tespit edilememiştir. Bu sonuç periodontitisli hastaların DOS ve dişeti dokularında IL-1 β seviyelerinin tespit edildiği diğer birçok çalışma sonucu ile uyumludur^{47,50,76,183,184}. Araştırmacılar cep derinliği değerlerinin, periodontal yıkımın geçmişte meydana gelen kümülatif etkilerini yansıttığını ve mevcut hastalık aktivitesi veya ilerideki prognozunu tam olarak yansıtamadığını ve cep içerisindeki hastalık aktivitesinin zaman içerisinde inaktif formdan aktif forma değişimler gösterebileceğini bildirmektedirler^{74,75,184}.

Östrojen hormonunun kemik üzerindeki etkilerini değerlendirmek amacıyla yapılan çalışmalarda, osteoblastlar ve makrofajlar üzerinde seks steroid reseptörlerinin mevcut olduğu⁷³ ve bu hücrelerin seks steroidlerinin davranışlarından etkilendiği tespit edilmiştir^{110,113}. Kemikte osteoblast ve osteoklastların yanısıra monosit ve makrofajlarda bulunmaktadır⁵⁷ ve bunların kemik formasyonu ve rezorbsiyonunda önemli lokal regülatör etkileri olduğuna inanılmaktadır^{77,126}. Östrojenin, osteoblast proliferasyonunda, kemik morfojenik proteini-6, osteoprotegerin gibi kemik matriks proteinleri, büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınımını düzenleyerek kemik matriksi yapımında direkt etkisinin olduğuna inanılmaktadır^{110,125}. Östrojenin kültür ortamında olgun osteoblastlardan TGF- β , IGF-1 salınımını artırdığı; IL-1, IL-6 ve IL-11 salınımını inhibe ettiği gösterilmiştir¹⁷⁶. Osteoklastlar üzerinde de östrojen reseptörleri bulunmaktadır ve östrojenin osteoklastların diferansiyasyonu ve aktivitelerini kontrol ederek kemik rezorbsiyonunun inhibisyonunda da etkileri olduğuna inanılmaktadır^{140,82}.

Osteoblastlardan, östrojen etkisi ile salınımı artan TGF- β 'nın osteoklastların apoptozisini arttırdığı tespit edilmiştir^{138,139}. Ayrıca östrojen eksikliğinde; periferel kan monositlerinden, kemik rezorbtif sitokinleri olan IL-1 ve TNF- α salınımındaki artışın, osteoblastlardan, osteoklast formasyonunu arttıran IL-6 salınımına neden olarak kemik rezorbsiyonda etkili olduğu düşünülmektedir^{122,124,125,139,140,176}.

Sitokinler ve osteoporoz arasındaki ilişkiyi gösteren ilk bulgular osteoporozlu bayanların periferel kan monositlerinden diğerlerine oranla daha fazla IL-1 salgılandığının tespit edilmesidir^{73,122,124}. Cohen ve Solal²⁷ ile Pacifici¹⁴⁰, postmenapozal bayanların periferel kan monositlerinden spontan veya LPS ile uyarım sonucu IL-1, TNF- α ve IL-6 üretiminin arttığını ve bunun östrojen tedavisi sonrası azaldığını bildirmişlerdir. Menapoz sonrası ilk 5 yılda gelişen kemik turnover artışı ve buna bağlı olarak gelişen kemik kaybı direkt olarak östrojen eksikliğine bağlanmış^{139,140} ve yapılan hormon tedavisi ile bunun önlenildiği tespit edilmiştir¹³⁸. Menapoz döneminde görülen osteoporozde; periferel kan monositleri, kemik iliği stromal hücreleri veya osteoblastlardan IL-1, IL-6 ve TNF- α salınımındaki artışa paralel olarak osteoklastogenezisin arttığı, matriksde kemik proteinlerinin yapımının yavaşladığı ve başta kalsiyum fosfat olmak üzere kemik minerallerinde azalmanın olduğu tespit edilmiştir^{124,125}. Bunun sonucunda spongios kemik trabeküllerin sayısı ve hacminin azaldığı, sponpioz kemiğin gevşek ve poröz bir görünüm aldığı ve kompakt kemiğin giderek incelendiği bilinmektedir^{140,114}.

Litwack, Kennedy ve Zander'in¹¹³ maymunlar üzerinde yaptıkları çalışmada, overektomi sonrası vajinal ve bukkal mukozalarda incelme ve ülserasyonlar tespit ederken, 4 ay boyunca estradiol ile yapılan tedavi sonrası her iki mukozada da kalınlaşma olduğunu bildirmişlerdir.

Vittek ve arkadaşları¹⁸⁹ insan dişetinde, epitelin bazal ve spinoz tabakalarında östrojenlere spesifik bağlanan reseptörler olduğunu belirtmiş ve bu dokunun seks hormonları için hedef bir organ olduğu bildirilmiştir. Östrojenin, dişeti dokusundaki hücresel proliferasyon, diferansiasyon ve keratinizasyonu etkilediği gösterilmiştir^{73,82}.

Tüter ve arkadaşları¹⁸³ postmenapozal dönemindeki bayanlardan hormon replasman tedavisi alanlarda, yapılan periodontal tedavi sonrası, hormon tedavisi almayanlara oranla DOS IL-6 seviyesinde daha belirgin azalmalar olduğunu tespit etmişlerdir. Bu konu ile ilgili bir diğer çalışmada da postmenapozal dönemde östrojeni yetersiz olan bayanlarda DOS PGE₂ seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir¹⁵⁴.

Çalışmamızda periodontitisli hastaların DOS örnekleri, benzer CD, AK ve klinik indeks değerlerine sahip olan bölgelerden, yani benzer periodontal hastalık düzeyindeki bölgelerden alınarak, standardizasyona gidilmiş ve menapoz döneminde görülen östrojen seviyesi değişikliklerinin, DOS komponentlerinden olan ve periodontal hastalık aktivitesinde rol oynayan IL-1 β seviyeleri üzerine olan etkisini daha net bir şekilde ortaya koymak amaçlanmıştır.

Çalışmamızda Ö⁺ periodontitisli bireylerin başlangıç ve tedavi sonrası DOS IL-1 β seviyesindeki azalma istatistiksel olarak anlamlı iken ($p < 0.05$), Ö⁻ periodontitisli bireylerin başlangıç ve tedavi sonrası DOS IL-1 β seviyesinde belirgin azalmalar olmasına rağmen bu istatistiksel olarak anlamsızdır ($p > 0.05$). Aynı şekilde Ö⁺ ve Ö⁻ periodontitisli bireylerin başlangıç ve tedavi sonrası DOS IL-1 β seviyeleri karşılaştırıldığında her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da ($p > 0.05$) sayısal olarak Ö⁻ periodontitisli bireylerin DOS IL-1 β seviyeleri daha yüksektir.

Payne ve arkadaşları¹⁴⁶, östrojen seviyesi yetersiz olan postmenapozal bayanlarda, östrojen seviyesi yeterli olanlara nazaran daha yüksek DOS IL-8 ve IL-1 β seviyeleri olduğunu bildirerek, menapozal dönemdeki hormonal değişikliklerin periodontal hastalıklar üzerinde etkili olabileceği sonucuna varmışlardır.

Reihhardt ve arkadaşları¹⁵³ menapoz dönemindeki bayanlarda DOS IL-1 β ve IL-6 seviyesinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığını ELISA yöntemi ile belirleyerek, östrojen seviyesindeki azalmanın, kemik üzerinde rezorptif etkisi olan IL-1 β 'nin lokal olarak üretimini arttırabileceği sonucuna varmışlardır. Ancak Payne¹⁴⁶ ve Reinhard'ın¹⁵³ çalışmalarındaki Ö⁻ periodontitisli bireylerin yaş ortalaması Ö⁺ bireylere oranla daha yüksektir ve araştırmacılar ileri yaş ve sitokin salınımı arasında bir ilişki olabileceğini bildirmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise Ö⁺ ve Ö⁻ periodontitisli bireyler aynı yaş grubundadır ve 2 grup arasında IL-1 β sonuçlarında, büyük farklılıkların oluşmamasında bu faktörün de etkili olabileceğini düşünmekteyiz. Gerçektende menapoz döneminde görülen osteoporozde temel etkenler yaş ve östrojen eksikliğine bağlanmaktadır^{9,32,26}. Bu nedenle bize göre postmenapozal dönemde, farklı yaş grubundaki bireylerin sitokin seviyelerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir.

Sirkülasyondaki monosit ve nötrofillerin kan damarlarından bağ dokusuna ve oradan da cep içerisine göç ettikleri ilk defa 1969 yılında Attleöm ve Egelberg tarafından gösterilmiştir⁸⁸. Gamonal ve arkadaşları⁵⁰ erişkin periodontitisli hastaların DOS'unda IL-1 β , IL-8, IL-10 tespit etmişler ve ayrıca periodontitisli hastaların aktif ve inaktif bölgelerindeki hücre popülasyonunu immuno-histokimyasal yöntemler ile değerlendirdiklerinde, periodontitisin aktif olduğu bölgelerde B lenfosit, plazma hücreleri ve makrofajlar daha baskın halde iken inaktif bölgelerde T lenfositlerin daha çok bulunduğunu tespit etmişlerdir. Yapılan çalışmalara göre, DOS'a salınan IL-1 β için önemli

kaynağın monositik hücreler olduğudur. Makrofajların; periodontal hastalıkta, cep duvarına komşu bağ dokusunda, buraya invaze olan mikroorganizmalara karşı konak defansında rol oynadığı gösterilmiştir¹⁰³. Ayrıca osteoklastik kemik rezorbsiyonunun gözlemlendiği periodontitiste osteoklastik hücrelere komşu makrofaj sayısının diğer hücrelere oranla daha fazla olduğu da tespit etmiştir³⁷. Bilindiği gibi periodontal dokulardaki IL-1 β temelde monosit\makrofajlardan salınmaktadır.

Morishita ve arkadaşları¹²⁴ seks steroidlerinin insan monosit fonksiyonlarına olan etkisini değerlendirdikleri invitro çalışmalarında; sağlıklı yetişkinlerden elde edilen periferik kan monositlerini LPS ile uyardıktan sonra ortama seks hormonlarını uyguladıklarında IL-1 salınımının doza bağlı olarak östrodiol ile baskılandığını göstermişler ve bu hormonların düşük seviyelerinin periodontal hastalık açısından bir risk faktörü olabileceği sonucuna varmışlardır.

Tüm bu verilere bağlı olarak, DOS'daki IL-1 β seviyelerinin, sadece lokal bir inflamasyon durumunun yansıması olmayıp, bireyin serum östrojen seviyesi değişikliklerinin de IL-1 β seviyelerini etkileyebileceğini göstermekte ve östrojen eksikliğine bağlı olarak periferik kan monositlerinden spontan olarak artmış sitokin salınımının; bu hücrelerin kan damarlarından inflame periodontal dokulara geçişi sırasında da devam edebileceğini düşünmekteyiz

Ayrıca Ö⁻ ve Ö⁺ periodontitisli hastalarda, benzer CD, AK sahip bölgelerden alınan başlangıç DOS ALP seviyelerinin Ö⁻ periodontitisli hastalarda daha yüksek olması ve Ö⁻ periodontitisli hastalarda, periodontal tedavi sonrası tüm klinik indeks değerlerinde belirgin azalmalar olmasına rağmen, hem DOS IL-1 β hem de ALP seviyelerinin Ö⁺ periodontitisli hastalara oranla daha yüksek olması, bize östrojen hormon değişikliklerinin tıpkı tüm vücutta olduğu gibi periodontal dokular üzerinde de etkili olabileceğini ve diğer araştırmacıların^{151,154,155,183,79,96} da bulguları ışığı altında; menapoz

döneminde seks hormon seviyelerindeki değişikliklerin periodontal hastalığın ilerlemesini modifiye edebileceğini söyleyebiliriz.

Ancak sitokinler arasında oldukça kompleks ve dinamik bir etkileşim bulunmaktadır. Genel olarak aktif doku yıkımının olduğu bölgelerde IL-1 β ve TNF- α konsantrasyonunda, PGE₂ ve bir/birkaç metalloproteinaz seviyelerinde artış ve TIMP konsantrasyonunda düşüş saptanmıştır^{37,53,55,56}. Sağlıklı veya iyi bir periodontal tedavi sonrası ise IL-1 β , TNF- α ve metalloproteinaz seviyelerinde belirgin azalma ve TIMP seviyelerinde artış gözlenmiştir^{54,55,56,67}.

Bize göre serum östrojen seviyesinin dişeti sitokin üretimi spektrumu üzerindeki etkilerini belirleyebilmek için DOS içerisinde IL-1 ile sinerjik etkileşimde olan TNF- α , lenfotoksin, ve PGE₂ seviyelerinin ve IL-1 ile antagonist etkileşimde olan IL-4, IL-1ra, IFN- γ , IFN- α gibi sitokin seviyelerinin de belirlenmesi ve böylece dokular üzerinde birçok proinflamatuar ve katabolik etkisi olan sitokin ağının tanımlanması gerekmekte olup, aynı zamanda bunların patogeneizde rol alan savunma hücre komponentleriyle karşılaştırılmalı olarak değerlendirildiği multifaktöriyel analizlere ihtiyaç vardır. Böylece östrojen seviyesi ve lokal aktif sitokin üretimi arasındaki ilişkinin daha net olarak belirlenebileceğini düşünmekteyiz.

Diğer bir önemli konuda osteoporoz gibi sistemik bir hastalık varlığında hastalığa yatkın bireyleri saptamada günümüzde oldukça önem kazanmaya başlayan gen tiplerinin belirlendiği çalışmalarla; hastalığa yatkın bireylerin tanımlama ve buna uygun tedavi planını seçmede yeni yaklaşımların elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

Klinik ve biyokimyasal değerlendirmelerimiz sonucu, Ö bireylerde her ne kadar daha yüksek biyokimyasal değerler elde edilmiş olsa da, menapoz dönemindeki bayanlara, gerekli periodontal tedavileri yapılır ve 3., 6., ve 9. ayları içeren idame fazları

ile periodontal dokularının sağlığı takip edilir ve riskli bireyler bilinçlendirilirse, bu bayanlarda, yaşamlarının daha ileri dönemlerinde de daha kalıcı bir periodontal sağlığın devam ettirilebileceğini düşünmekteyiz

Sonuç olarak; gelişmiş ölkelerde gittikçe artan yaşlı nüfus oranı nedeniyle osteoporoz komplikasyonlarının tedavisi için yapılacak medikal masrafların da giderek artacağı düşünülmektedir. Bugün için uzmanlar bu olası komplikasyonları önlemenin en etkin yolunun osteoporoz gelişiminin önlenmesi olduğu konusunda fikir birliği içindedirler^{24,106,137}.

Yaşlanan bayan popülasyonunda iskeletsel kemik kaybında önemli bir rol oynayan, temelde östrojen eksikliğine bağlı olarak gelişen menapozda, östrojenler ile regule olan sitokinlerin, kemik turnover değişikliklerini etkilediği ve östrojen eksikliğine bağlı olarak gelişen kemik kaybını düzenlediği bilindiğinden; gelecek yüzyılda dokuya özgül sitokin inhibitörlerinin geliştirilmesi ile postmenapozal osteoporozden korunma ve tedavide yeni stratejilerin gelişmesine yardımcı olacağını düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

Araştırmamızda Ö⁺ ve Ö⁻ olan menapoz dönemindeki bayanlardan elde edilen klinik ve biyokimyasal sonuçlar değerlendirildiğinde şu sonuçlara varılmıştır:

1) Ö⁺ periodontitisli hastaların yaş ortalaması 54.23 ± 2.72 , gingivitisli hastaların yaş ortalaması 54.22 ± 3.09 olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. ($p>0.05$)

Ö⁻ periodontitisli hastaların yaş ortalaması 55.11 ± 1.96 , gingivitisli hastaların yaş ortalaması 54.85 ± 2.87 olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. ($p>0.05$)

Ö⁺ ve Ö⁻ olan grupların yaş ortalama değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır. ($p>0.05$)

2) Ö⁺ periodontitisli hastaların menapoz yaş ortalaması 6.00 ± 1.65 , gingivitisli hastaların menapoz yaş ortalaması 6.05 ± 1.02 olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. ($p>0.05$)

Ö⁻ periodontitisli hastaların menapoz yaş ortalaması 6.05 ± 1.02 , gingivitisli hastaların menapoz yaş ortalaması 6.20 ± 1.32 olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. ($p>0.05$)

Ö⁺ ve Ö⁻ yetersiz olan grupların menapoz yaş ortalama değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır. ($p>0.05$)

3) Ö⁺ periodontitisli hastaların diş fırçalama alışkanlığı ortalaması 1 (1, 0-2), gingivitisli hastaların diş fırçalama alışkanlığı 2 (2, 1, 1-3) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. ($p<0.05$)

Ö⁻ periodontitisli hastaların diş fırçalama alışkanlığı 1 (0.64, 0-2), gingivitisli hastaların diş fırçalama alışkanlığı 2 (1.8, 1-2) olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. ($p<0.05$)

Ö⁺ ve Ö⁻ periodontitisli hastaların diş fırçalama alışkanlığı ortalama değerleri arasındaki fark ve gingivitisli hastaların diş fırçalama alışkanlığı ortalama değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdı. (p>0.05)

4) Ö⁺ periodontitisli hastaların ağızda bulunan diş sayısı 19.17 ± 6.35 , gingivitisli hastaların ağızda bulunan diş sayısı 22.63 ± 3.14 olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0.05)

Ö⁻ periodontitisli hastaların ağızda bulunan diş sayısı ortalama 19.47 ± 4.61 , gingivitisli hastaların ağızda bulunan diş sayısı ortalaması 22.20 ± 3.17 olarak tespit edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0.05)

Östrojen seviyesi yeterli olan ve östrojen seviyesi yetersiz olan grupların ağızda bulunan diş sayısı ortalama değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır. (p>0.05)

5) Ö⁺ plazma estradiol seviyesi ortalama değerleri 162.57 ± 152.06 , Ö⁻ 18.85 ± 6.92 olarak bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. (p<0.05)

6) Ö⁺ ve Ö⁻ periodontitisli hastaların başlangıç tüm ağız klinik indeks ortalama değerleri, gingivitisli hastalara oranla daha yüksek olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. (p<0.05)

7) Ö⁺ ve Ö⁻ periodontitisli hastaların başlangıç tüm ağız klinik indeks ortalama değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır. (p>0.05)

8) Ö⁺ ve Ö⁻ periodontitisli hastaların başlangıç örnek bölgesine ait tüm klinik indeks değerleri gingivitisli hastalara oranla daha yüksek olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. (p<0.05)

9) Ö⁺ ve Ö⁻ periodontitisli hastalarının başlangıç örnek bölgelerine ait tüm klinik indeks ortalama değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır.

10) Ö⁺ ve Ö⁻ periodontitisli hastalarda yapılan faz 1 periodontal tedavi sonrası tüm ağız klinik indeks değerlerinde başlangıç değerlerine oranla belirgin azalmalar tespit edilmiş olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p<0,05$)

11) Ö⁺ ve Ö⁻ periodontitisli hastalarda, yapılan faz 1 periodontal tedavi sonrası örnek bölgelerine ait tüm klinik indeks değerlerinde belirgin azalmaların tespit edilmiş olup, başlangıç ve tedavi sonrası değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. ($p<0,05$)

12) Ö⁺ ve Ö⁻ periodontitis hastalarının tedavi sonrası örnek bölgelerine ait klinik indeks ortalama değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır. ($p>0,05$)

13) Ö⁺ gingivitisli hastaların DOS IL-1 β seviyesi 3.15 ± 0.87 , Ö⁻ gingivitisli hastaların DOS IL-1 β seviyesi 3.56 ± 1.79 olup aralarında istatistiksel anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$)

Ö⁺ gingivitisli hastaların DOS IL-1 β konsantrasyonu 325.51 ± 77.66 , Ö⁻ gingivitisli hastaların DOS IL-1 β konsantrasyonu 332.75 ± 138.16 olup aralarında istatistiksel anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$)

14) Ö⁺ periodontitisli hastaların başlangıç DOS IL-1 β seviyesi 7.04 ± 4.93 , Ö⁻ periodontitisli hastaların başlangıç DOS IL-1 β seviyesi 7.29 ± 4.31 olup aralarında istatistiksel anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$)

Ö⁺ periodontitisli hastaların başlangıç DOS IL-1 β konsantrasyonu 252.77 ± 141.12 , Ö⁻ periodontitisli hastaların başlangıç DOS IL-1 β konsantrasyonu 285.04 ± 173.58 olup aralarında istatistiksel anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$)

15) Ö⁺ ve Ö⁻ periodontitisli hastaların başlangıç DOS IL-1β seviyesi gingivitisli hastalara oranla daha yüksek olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p<0.05)

Ö⁺ ve Ö⁻ gruplarda periodontitisli ve gingivitisli hastaların başlangıç DOS IL-1β konsantrasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0.05)

16) Ö⁺ periodontitisli hastaların tedavi sonrası DOS IL-1β seviyesi 4.27 ± 1.57, Ö⁻ periodontitisli hastaların tedavi sonrası DOS IL-1β seviyesi 4.48 ± 1.73 olup aralarında istatistiksel anlamlı bir fark yoktur (p>0.05)

Ö⁺ periodontitisli hastaların tedavi sonrası DOS IL-1β konsantrasyonu 192.41 ± 70.19, Ö⁻ periodontitisli hastaların tedavi sonrası DOS IL-1β konsantrasyonu 171.18 ± 62.46 olup aralarında istatistiksel anlamlı bir fark yoktur (p>0.05)

17) Ö⁺ gingivitisli hastaların DOS ALP seviyesi 2.80 ± 1.68, Ö⁻ gingivitisli hastaların DOS ALP seviyesi 2.85 ± 1.74 olup aralarında istatistiksel anlamlı bir fark yoktur (p>0.05)

Ö⁺ gingivitisli hastaların DOS ALP konsantrasyonu 288.80 ± 154.81, Ö⁻ gingivitisli hastaların DOS ALP konsantrasyonu 289.51 ± 198.35 olup aralarında istatistiksel anlamlı bir fark yoktur (p>0.05)

18) Ö⁺ periodontitisli hastaların DOS ALP seviyesi 5.54 ± 3.05, Ö⁻ periodontitisli hastaların DOS IL-1β seviyesi 7.40 ± 3.87 olup aralarında istatistiksel anlamlı bir fark vardır (p<0.05)

Ö⁺ periodontitisli hastaların DOS ALP konsantrasyonu 216.37 ± 116.50, Ö⁻ periodontitisli hastaların DOS IL-1β konsantrasyonu 247.54 ± 139.32 olup aralarında istatistiksel anlamlı bir fark yoktur (p>0.05)

19) Ö⁺ ve Ö⁻ periodontitisli hastaların DOS ALP seviyesi gingivitisli hastalara oranla daha yüksek olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p<0.05)

Ö⁺ ve Ö⁻ gruplarda periodontitisli ve gingivitisli hastaların DOS ALP konsantrasyon değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$)

20) Ö⁺ periodontitisli hastaların tedavi sonrası DOS ALP seviyesi 3.32 ± 1.78 , Ö⁻ periodontitisli hastaların tedavi sonrası DOS ALP seviyesi 4.27 ± 2.98 olup aralarında istatistiksel anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$)

Ö⁺ periodontitisli hastaların tedavi sonrası DOS ALP konsantrasyonu 150.51 ± 78.73 , Ö⁻ periodontitisli hastaların tedavi sonrası DOS IL-1 β konsantrasyonu 161.56 ± 113.84 olup aralarında istatistiksel anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$)



ÖZET

Periodontal hastalıklar ve osteoporoz toplumdaki birçok insanı etkileyen bir sağlık problemidir. Menapoz sonrası östrojen eksikliğine bağlı olarak osteoporoz geliştiği ve bunun östrojen tedavisi ile önlenemediği bilinmektedir. IL-1 β osteoklastların farklılaşması ve aktivasyonunu stimule ederek kemik rezorbsiyonuna neden olan pro-inflamatuar bir sitokindir. ALP enzimi de periodontal hastalık aktivitesini gösteren etkili bir biyokimyasal markerdir. Kemik kaybı hem lokal hem de sistemik faktörlerden etkilenmektedir ancak osteoporozün alveoler kemik kaybı ve periodontitisle olan ilişkisini gösteren az sayıdaki çalışmaya bağlı olarak çalışmamızın amacı; östrojen seviyesinin periodontal dokular üzerinde meydana getirdiği değişiklikleri başlangıç ve periodontal tedavi sonrası dişeti oluşu sıvısı IL-1 β ve ALP seviyeleri ve klinik indeksleri karşılaştırmalı olarak değerlendirmektir. 73 postmenapozal bayan östrojen seviyesi yeterli (Ö⁺) ve yetersiz Ö⁻ olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Yapılan klinik değerlendirmeler sonucu bu 2 grup da gingivitis ve periodontitisli olmak üzere iki alt gruba ayrılmıştır. Her 2 grupta klinik indeks değerlerinin ve DOS ALP ve IL-1 β seviyelerinin periodontitisli hastalarda gingivitisli olanlara oranla daha yüksektir. Bu sonuç; DOS IL-1 β ve ALP seviyelerinin periodontal hastalık aktivitesinin tespitinde diagnostik bir marker olabileceğini göstermektedir. Ayrıca Ö⁻ periodontitisli hastaların başlangıç ve tedavi sonrası DOS ALP ve IL-1 β seviyeleri her ne kadar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da Ö⁺ periodontitisli hastalara oranla daha yüksek olduğunu tespit ederek, menopoz döneminde değişen hormon seviyelerinin periodontal hastalıklar üzerinde etkili olabileceğini ve düşük hormon seviyelerinin kemik aktif sitokini olan IL-1 β ve ALP enzimin lokal salınımının artmasında etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

SUMMARY

Periodontal disease and osteoporosis are public health problems that affect millions of people. After menopause there is an acceleration in bone loss which leads to osteoporosis and this can be reduced by estrogen therapy. Interleukin 1β is a pro-inflammatory cytokine which is the most potent known bone resorbing mediator, stimulating osteoclast differentiation and activation. Alkaline phosphatase enzyme is a powerful biochemical marker of periodontal disease activity. It has been well established that bone loss is influenced by both systemic and local factors, but the relationship of osteoporosis to oral bone loss and periodontal disease has been addressed in a limited number of study. The purpose of this two year longitudinal study was to compare the effects of estrogen changes on periodontal tissues by clinical methods by PII, GI, BOP, PD and AL and IL- 1β , ALP gingival crevicular fluid levels in base line and one year after periodontal therapy 73 postmenopausal women were divided into two groups, as estrogen deficient (O^-) and estrogen sufficient (O^+) and after the clinical measurements, the two group were divided into two subgroups as gingivitis and periodontitis. Clinical indices and GCF IL- 1β and ALP levels were higher in periodontitis patients than gingivitis patients in both groups. The frequency of GCF IL- 1β and ALP was higher in O^- periodontitis group than O^+ periodontitis group. This shows that estrogen can have effects on periodontal tissues and low estrogen environment allows increased local production of the bone-active cytokine IL- 1β and ALP enzyme.

KAYNAKLAR

1. ABE, T., AKAMINE, A., HARA, Y., MAEDA, K.: Expression of membrane alkaline fosfatase activity on gingival fibroblasts in chronic inflammatory periodontal disease, J. Periodont. Res., 29, 259-265. (1994)
2. ABE, T., HARA, Y., ABE, Y., MAETE, K.: Isolation of alkaline phosphatase-positive gingival fibroblasts from patients with chronic inflammatory periodontal disease, J. Periodont. Res., 31, 285-293. (1996)
3. ALEXANDER, D.C., MARTIN, J.C., KING, P.J., POWELL, J.R., CAVES, J., COHEN, M.E.: Interleukin-1 beta, prostaglandin E₂, and immunoglobulin G subclasses in gingival crevicular fluid in patients undergoing periodontal therapy, J. Periodontol., 67, 755-762. (1996)
4. ALI, R., LIE, T., SKAUG, N.: Early effects of periodontal therapy on the detection of four putative periodontal pathogens in adults, J. Periodontol., 63, 540-547. (1992)
5. ANNA, I.D., EBERSOLE, J.L.: Increased presence of interleukin-6 (IL-6) and IL-8 secreting fibroblast subpopulations in adult periodontitis, J. Periodontol., 69, 899-910 (1998)
6. ARAI, K., LEE, F., MIYAJIMA, A., MIYATAKE, A., ARAI, N., YOKOTA, T.: Cytokines: Coordinators of immune and inflammatory responses, Ann. Rev. Biochem., 59, 783-836. (1990)
7. ARISAN, K.: Kadın hastalıkları (Jinekoloji), 3. baskı, 9. bölüm, 117-135, İstanbul, (1991)

8. ARMITAGE, G.C.: Development of a classification system for periodontal diseases and conditions, Ann. Periodontol., 4, 1-6. (1999)
9. ATIK Ş, ŞATANA T: Osteoporoz, 1.baskı, 1-83, Ankara, (1998)
10. AVIOLI, L.V.,FACE, M.D.: The roles of calcitonin, bifosphonates in the prevention of osteoporosis, Endoc. Metab. North. Am., 27, 411- 433. (1998)
11. BAIRD, D.T.: Biology of menapouse, J. Clin. Endocrinol., 12, 1-9. (1987)
12. BAL, B.: Sistemli plak kontrolünün hamilelerin periodontal sağığına etkisi, Doktora Tezi, Gazi Üniv. Sağık Bilimleri Enstitüsü, Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara (1986)
13. BANDO, K., NITTA, H., MATSUBARA, M., ISHIWAKA, I.: Bone mineral density in periodontally healty and edentulous postmenopausal women, Ann. Periodontol., 3, 322-326. (1998)
14. BIJL, P., ARMOREL, D., THOMPSON, O.,TYGERBERG, S.: Permeation of 17- β estradiol through human vaginal and buccal mucosa, Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod., 85, 393-8. (1998)
15. BINDER, T.A., GOODSON, J.M., SOCRANSKY, S.S.: Gingival fluid levels of acid and alkaline fosfatase, J. Periodont. Res., 22, 14-19. (1987)
16. BRASS, J., KUSEN, G.J., WILMINK, B.J., ABRAHAM, L.: Radiographic interpretation of the mandibular angular cortex: A diagnostic tool in metabolic bone loss, Oral Surg. Oral Med. Oral Path., 53, 541-546. (1983)

17. CARANZA, N.: Clinical Periodontology, 8th Ed., 3, 185-206, 1996 (USA)
18. CHAPPLE, I.L.C., GARNER, I., SAXBY, M.S.: Prediction and diagnosis of attachment loss by enhanced chemiluminescent assay of crevicular fluid, J. Clin. Periodontol., 26, 190-198. (1998)
19. CHAPPLE, I.L.C., MATTHEWS, J.B., THORPE, G.H., GLENWRIGHT, H.D., SMITH, J.M.: A new ultrasensitive cheminescent assay for the site-specific quantification of alkaline fosfatase in gingival crevicular fluid, J. Periodont. Res., 28, 266-273. (1993)
20. CHAPPLE, I.L.C., SOCRANSKY, S.S., GLENWRIGHT, H.D.: Chemiluminescent assay alkaline phosphatase in human gingival crevicular fluid: investigations with an experimental gingivitis model and studies on the source of the enzyme within crevicular fluid, J. Clin. Periodontol., 23, 587-594. (1996)
21. CHAPPLE, I.L.C., THORPE, G.H.G., SMITH, G.M., SAXBY, M.S., GLENWRIGHT, H.D., GREEN, A., PERRY, G.M., GRUNDY, M., SHAW, L., MATTHEWS, J.B.: Hypophosphatasia: a family study involving a case diagnosed from gingival crevicular fluid, J. Oral Path. Med., 21, 426-431. (1992)
22. CHIEKO, N., IZUMI, Y., SUEDA, T.: Increased expression of interleukin-1 reseptors on fibroblast derived from inflamed gingiva, J.Periodontol., 67, 1267-1273. (1996)
23. CLEREHUGH, V., LENNON, M.A.: The radiographic measurement of early periodontal bone loss and its relationship with clinical loss of attachment, Br. Dent. J., 161, 141-144. (1986)

24. CLIFFORD, J., CATHY, R., KESSENICH, R.: The pathophysiology and treatment of postmenopausal osteoporosis, *Endoc. Metab. Clin. Nort. Am.*, 26, 295-310. (1997)
25. CLIFFORD, J.R., CHARLES, H., CHESNUT, S., MALLINAK, J.: The predictive value of biochemical markers of bone turnover for bone mineral density in early postmenopausal women treated with hormone replacement therapy, *J. Clin. Endoc. Met.*, 82, 1904-1910. (1997)
26. COE, F.L., FAVUS, M.J.: Disorders of bone and mineral metabolism, 7. ed., chapter 37, 831-879, New York, (1992)
27. COHEN-SOLAL, M.E., GRANLET, A.M., DENNE, M.A., GUERIS, J., BAYLINK, D., VERNEJOUL, M.C.: Peripheral monocyte culture supernatants of menopausal women can induce bone resorption, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 77, 1648-1653 (1992)
28. COOPER, L.F.: Systemic effectors of alveolar bone mass and implication in dental therapy, *Periodontol. 2000.*, 23, 103-109. (2000)
29. CUGINI, M.I., HAFFAJE, A.D., SMITH, C., KENT, R.L., SOCRANSKY, S.S.: The effect of scaling and root planing on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases: 12-month results, *J. Clin. Periodontol.*, 27, 30-36. (2000)
30. CURTIS, M.A., GRIFFITH, G.S., PRICE, S.J., COULTHURST, S.K., JOHNSON, N.W.: The total protein concentration of gingival crevicular fluid, *J. Clin. Periodontol.*, 15, 628-632. (1988)

31. CZUSZAK, C.A., SUTHERLAND, D.E., BILLMAN, M.A., STEIN, S.H.: Prostaglandin E₂ potentiates interleukin-1 β induced interleukin-6 production by human gingival fibroblasts, J. Clin. Periodontol., 23, 635-640. (1996)
32. ÇAKMAK, M.: Ortopedi, 1. baskı, 5. bölüm, 60-68, İstanbul, (1998)
33. DAGMAR, S., JOERG, M.: Interleukin-1 β concentration of gingival crevicular fluid, J. Periodontol., 65, 423-428. (1994)
34. DARVEAU, R.P., TANNER, A., PAGE, R.C.: The microbial challenge in periodontitis. Periodontology 2000, 14, 12-32. (1997)
35. DELMAS, P.D.: Biochemical markers of bone turnover in osteoporosis, Osteoporosis., 23, 297-312. (1988)
36. DENIS, F.K: Causation and pathogenesis of periodontal disease, Periodontol. 2000., 25, 8-20. (2001)
37. DENNISON, D.K., VAN DYKE, T.E.: The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease, Periodontol 2000, 14, 54-78. (1997)
38. DIMITRIS, N.K., GERALD, S., ROSEMARY, D.: Recombinant interleukin-1 stimulates PGE₂ production by osteoblastic cells: Synergy with PTH, Calcif. Tissue Int., 42, 358-362. (1988)
39. DZIAK, R.: Biochemical and molecular mediators of bone metabolism, J. Periodontol. 64, 407-415. (1993)

40. EASTELL, R., PIERREE, D., DELMAS, N., STEPHEN, F., ERIKSEN, E., MANN, K., RIGGS, L.: Bone formation rate in older normal women: Concurrent assessment with bone histomorphometry, calcium kinetics, and biochemical markers, *J. Clin. Endoc. Met.*, 67, 741-748. (1988)

41. EBERSOLE, J.L., SINGER, R.E., STEFFENSON, B., FILLON, T., KORNMAN, K.S.: Inflammatory mediators and immunoglobulins in GCF from healthy, gingivitis and periodontitis sites, *J. Periodontol. Res.*, 28, 543-546. (1993)

42. ELDERS, J.M., HABETS, L.M., NETELENBOS, J.C., LINDEN, V., STELT, P.F.: The relation between periodontitis and systemic bone mass in women between 46-55 years of age, *J. Clin. Periodontol.*, 19, 492-496. (1992)

43. ELEY, B.M., COX, S.W.: Advances in periodontal diagnosis, *Br. Dent. J.*, 184, 12-16. (1998)

44. EPSTEIN, F.H., RAISZ, L.G.: Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis, *The New Eng. J. Med.*, 31, 818-827. (1988)

45. ETTINGER, B., HARRY, G., CHRISTOPHER, E.: Postmenopausal bone loss is prevented by treatment with low-dosage estrogen with calcium, *Ann. Int. Med.*, 106, 40-45, (1987)

46. ETTINGER, B., HARRY, K., GENANT, S., CANN, E.: Long term estrogen replacement therapy prevents bone loss and fractures, *Ann. Inter. Med.*, 102, 319-324. (1999)

47. FELDNER, B.D., REINHARDT, R.A., GARBIN, C.P., SEYMOUR, G.J., CASEY, J.H.: Histological evaluation of interleukin-1 β and collagen in gingival tissue from untreated adult periodontitis, *J. Periodont. Res.*, 29, 54-61. (1994)
48. FIGUEREDO, C.M.S., RIBERIO, M.S.M., FISCHER, R.G., GUSTAFSSON, A.: Increased interleukin-1 β concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis, *J. Periodontol.*, 70, 1457-1463. (1999)
49. FOGELMAN, I., RODIN, A.: The measurement of bone density, *Endoc. Metab. Clin. Nort. Am.*, 19, 120-133. (1987)
50. GAMONAL, J., ACEVEDO, A., BASCONES, A., JORGE, O., SILVA, A.: Levels of interleukin-1 β , -8, and -10 and rantes in gingival crevicular fluid and cell populations in adult periodontitis patients and the effect of periodontal treatment, *J. Periodontol.*, 71, 1535-1545. (2000)
51. GARCIA, R.I., HENSHAW, M.M., KRALL, E.A.: Relationship between periodontal disease and systemic health, *Periodontol. 2000.*, 25, 21-36. (2001)
52. GARNERO, P., DELMAS, S.: Biochemical markers of bone turnover, *Endoc. Metab. Clin. Nort. Am.*, 27, 303-323. (1998)
53. GENCO, R., SLOTS, J.: Host responses in periodontal diseases, *J. Dent. Res.*, 63, 441-451 (1984)
54. GENCO, R.: Host responses in periodontal diseases: Current concepts, *J. Periodontol.*, 63, 338-355. (1992)

55. GILLIAN, G., HAGAN, C., STEED, R.B., SANDERS, J.J., JAVED, G.: Cytokine production by oral and peripheral blood neutrophils in adult periodontitis, J. Periodontol., 68, 832-838. (1997)
56. GLOWACHI, E., LAWRENCE, H.P., OFFENBACHER, S., BECK, J.D.: Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis, Periodontol 2000, 14, 173-201. (1997)
57. GOWEN, M., BRIAN, R: The cell biology of bone, Baillieres Clin. Rheumatol., 7, 421-439. (1993)
58. GÖKSU, M., ÜSTÜN, M.: Novak kadın hastalıkları, 3. baskı, 32. bölüm, 978-989, Ankara, (1986)
59. GREENSTEIN, G., CATON, J.: Periodontal disease activity: A critical assessment, J. Periodontol., 61, 543-552. (1990)
60. GREENSTEIN, G.: The role of bleeding upon probing in the diagnosis of periodontal disease, J. Periodontol., 17, 684-688. (1984)
61. GRIFFITHS, G.S., CURTIS, M.A., WILTON, J.M.A.: Selection of a filter paper with optimum properties for the collection of gingival crevicular fluid, J. Periodont. Res., 23, 33-38. (1988)
62. GRODSTEIN, F., COLDITS, G.A., STAMPFER, J.: Postmenopausal hormone use and tooth loss, JADA., 127, 370-377. (1996)
63. GROEN, J.J., MENCZEL, J., SHAPIRO, S.: Chronic destructive periodontal disease in patients with presenile osteoporosis, J. Periodontol., 39, 19-25. (1982)

64. GUNSOLLY, J.C., ZAMBON, J.J., MELLOTT, C.A., BROOKS, C.N., KRAGARS, C.C.: Maintenance therapy in young adults with severe generalized periodontitis, J. Periodontol., 65, 247-279. (1994)
65. GUSTAFSON, A.: Methodological considerations in GCF sampling with paper strips: poor recovery of uncomplexed elastase, J. Clin. Periodontol., 23, 432-436. (1996)
66. GÜNBAY, A
67. GÜRSES, N., ÜNLÜ, F., HEKİMGİL, M., KESKİNOĞLU, A.: Enflamasyon şiddetine göre dişeti lenfosit alt gruplarının immunohistokimyasal analizi, Ege Dişhek Fak Derg, 18, 155-160. (1997)
68. HAFFAJE, A.D., CUGINI, M.A., DIBART, S., SMITH, C., KENT, R.L., SOCRANSKY, S.S.: The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases, J. Clin. Periodontol., 24, 324-334 (1997)
69. HANNOVER, N., BJARNASON, I., BJALSEN, S., HASSEGER, C., HAARBO, J., CHRISTIANSEN, C.: Low doses of estradiol to prevent early postmenopausal bone loss, Am. J. Obstet. Gynecol., 183, 550-60. (2000)
70. HANSEN, H.B.: Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction, J. Periodontol. Res., 28, 500-510. (1993)
71. HARRAP, G.J., PENET, S.A.: Bacteria as a source of alkaline phosphatase in GCF, J. Dental. Res., 71, 554-560. (1992)

72. HEFTI, A.F.: Aspect of cell biology of the normal periodontium, *Periodontol* 2000, 3, 64-75. (1993)
73. HOROWITZ, M.: Cytokines and estrogens in bone: Anti-osteoporotic effects, *Science.*, 260, 626-627. (1993)
74. HÖNIG, J., RODORF-ADAM, C., SIEGMUND, C., WIEDERMANN, W., ERARD, F.: Increased interleukin-1 beta concentration in gingival tissue from periodontitis patients, *J. Periodont. Res.*, 24, 362-367. (1989)
75. ISHIHARA, Y., NISHIHARA, T., KUROYANAGI, T., SHIROZU, E., OLGUCHI, M., KOIDE, M., UEDA, N., AMANO, K., NOGUCHI, T.: Gingival crevicular fluid interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist levels in periodontally healthy and diseased sites, *J. Periodontol. Res.*, 32, 524-529. (1997)
76. JANDINSKI, J., STANSHENKO, P., FEDER, L.S., LEUNG, W.J., DEASY, M.J.: Localization of interleukin-1 β in human periodontal tissue, *J. Periodontol.*, 62, 36-43. (1991)
77. JAWORSKI, Z.: Physiology and pathology of bone remodeling, *Orth. Clin. North. Am.*, 12, 485-513. (1981)
78. JEFFCOAT, J.K., CHESNUT, C.H.: Systemic osteoporosis and oral bone loss, *JADA.*, 124, 49-55. (1993)
79. JEFFCOAT, M.K., LEWIS, C.E., WANG, C., REDFORD, M.: Postmenopausal bone loss and its relationship to oral bone loss, *Periodontol. 2000.*, 23, 94-102. (2000)

80. JEFFCOAT, M.K.: Osteoporosis : A possible modifying factor in oral bone loss, *Ann. Periodontol.*, 3, 312-321. (1998)
81. JEFFREY, B., PAYNE, R., ZACHS, J., RICHARD, A., REINHARDT, R.A.: The association between estrogen status and alveolar bone density changes in postmenopausal women with a history of periodontitis, *J. Periodontol.*, 68, 24-31. (1997)
82. JOHN, L.S., CODERRE, J.A., MC-DONALD, B., ROSENWASSER, L.J.: Effects of estrogen in vivo and in vitro on spontaneous IL-1 release by monocytes from postmenopausal women, *J. Clin. Endoc. Metabol.*, 68, 364-372. (1989)
83. JOSEPH, M., LANE, D., VINCENT, J.: Osteoporosis, *Orth. Clin. North. Am.*, 15, 711-729. (1984)
84. KALDAHL, W.B., KALKWARF, K.L., PATIL, K.: A review of longitudinal studies that compared periodontal therapies, *J. Periodontol.*, 64, 243-253. (1993)
85. KANIS, J.A., MC-CLOSKEY, K.S., EYRES, K.S., AARON, J.: Screening techniques in the evaluation of osteoporosis, *Endoc. Metab. Clin. Nort. Am.*, 19, 136-147. (1987)
86. KHOSLA, S.K., ATKINSON, E.J., MELTON, J., RIGGS, L.: Effects of age and estrogen status on serum parathyroid hormone levels and biochemical markers of bone turnover in women: A population-based study, *J. Clin. Endoc. Metabol.*, 82, 1522-1527, (1997)
87. KJELDSEN, M., HOLMSTRUP, P., LINDEMANN, R.A., BEDTZEN, K.: Bacterial-stimulated cytokine production of peripheral mononuclear cells from patients of various periodontitis categories, *J. Periodontol.*, 66, 139-144. (1995)

88. KJELDSEN, M., HOLMSTRUP, P., BENDTZEN, K.: Marginal periodontitis and cytokines: A review of the literature, *J. Periodontol.*, 64, 1013-1022. (1993)
89. KLEMETTI, E., VAINIO, P., ALHAVA, E.: Trabecular bone mineral density of mandible and alveolar height in postmenopausal women, *Scan. J. Dent. Res.*, 101, 166-170. (1993)
90. KLEMETTI, E., VAINIO, P., LASSILA, V., ALHAVA, E.: Cortical bone mineral density in the mandible and osteoporosis status in postmenopausal women, *Scan. J. Dent. Res.*, 101, 219-223. (1993)
91. KOLOĞLU, S.: Osteoporoz, 3. baskı, 1-4. bölüm, 1-76, Ankara, (1986)
92. KORNMAN, K.S., LOESCHE, W.I.: The subgingival microbial flora during pregnancy, *J. Periodont. Res.*, 15, 111-122. (1980)
93. KORNMAN, K.S., PAGE, R., TONETTI, M.S.: The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players, *Periodontol 2000*, 14, 33-53 (1997)
94. KRALL, E.A., DAWSON-HUGHES, B., PAPAS, A., GARCIA, R.I.: Tooth loss and skeletal bone density in healthy postmenopausal women, *J CLIN PERIO* 21, 104-109. (1994)
95. KRIBBS, P.J., CHESNUT, C.H., OTT, S.M., KILOYNE, R.F.: Relationship between mandibular and skeletal bone in a population of normal women, *J. Prosthet. Dent.*, 63, 86-89. (1990)

96. KRIBS, P.J., SMITH, D.E., CHESNUT, C.H.: Oral findings in osteoporosis, *J. Prosthodont.*, 50, 719-724. (1987)
97. LAMSTER, I.B., GRBIC, J.T.: Diagnosis of periodontal disease based on analysis of the host response, *Periodontol.* 2000., 7, 83-89. (1995)
98. LAMSTER, I.B., HARPER, D.S., GOLDSTEIN, S., CELENTI, R.S., OSHRAIN, R.L.: The effect of sequential sampling on crevicular fluid volume and enzyme activity, *J. Clin. Periodontol.*, 16, 252-258. (1989)
99. LAMSTER, I.B., OSHRAIN, R.L., CELENTI, R.S., FINE, J.B., GRBIC, J.T.: Indicators of the acute inflammatory and humoral immune responses in gingival crevicular fluid: Relationship to active periodontal disease, *J. Periodontol. Res.*, 26, 261-263. (1991)
100. LAMSTER, I.B., OSHRAIN, R.L., GORDON, J.M.: Enzyme activity in human gingival crevicular fluid: considerations in data reporting based on analysis of individual crevicular sites, *J. Clin. Periodontol.*, 13, 799-804. (1986)
101. LAMSTER, I.B., OSHRAIN, R.L., FLORELLO, L.A., CELENTI, R.S.: A comparison of 4 methods of data presentation for lysosomal enzyme activity in gingival crevicular fluid, *J. Clin. Periodontol.*, 15, 347-352. (1988)
102. LAMSTER, I.B.: Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic tests, *Ann. Periodontol.*, 2, 123-137. (1997)
103. LAMSTER, I.B.: The host response in gingival crevicular fluid: Potential applications in periodontitis clinical trials, *J. Periodontol.*, 63, 1117-1123. (1992)

104. LEE, H.J., CHUNG, C.P., CHOI, S.M.: The subgingival microflora and gingival crevicular fluid cytokines in refractory periodontitis, *J. Clin. Periodontol.*, 22, 885-890. (1995)
105. LERNER, U.H., MODEER, T., KREKMANOVA, L., CLAEISSON, R., RASMUSSEN, L.: Gingival crevicular fluid from patients with periodontitis contains bone resorbing activity, *Eur. J. Sci.*, 106, 778-787. (1998)
106. LIDSAY, R.: Estrogen therapy in the prevention and management of osteoporosis, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 156, 1347-1351. (1987)
107. LINDEMANN, R.A., ECONOMOU, J.S., ROTHERMEL, H.: Production of interleukin-1 and tumor necrosis factor by human peripheral monocytes activated by periodontal bacteria and extracted lipopolisaccaride, *J. Dent. Res.*, 67, 1131-1135. (1988)
108. LINDHE, J.: Textbook of Clinical Periodontology. 2 nd Edition., Vol. 1, 177-190. Munksgard Copenhagen, (1992)
109. LINDSAY, R.: Pathogenesis of postmenaposal osteoporosis, *Baillieres Clin. Rheumatol.*, 7, 499-511. (1992)
110. LINDSAY, R.: The role of estrogen in the prevention of osteoporosis, *Endoc. Metab. Clin. North. Am.*, 27, 399-409. (1998)
111. LINSAY, R.: Why do estrogens prevent bone loss?, *Baillieres Clin. Obstet. Gynecol.*, 5, 837-845. (1991)

112. LISBETH, N., CHRISTIANSEN, C.: Bone mass and its relationship to age and the menopause, *J. Clin. Endoc. Metab.*, 65, 697-702. (1987)
113. LITWACK, D., KENNEDY, J.E., ZANDER, H.A.: Response of oral epithelia to ovariectomy and estrogen replacement, *J. Periodontol. Res.*, 5, 263-268. (1981)
114. LORENZO, J.A., NAPRTA, A., RAO, Y., CYNTHIA, A., PILBEAM, C.: Mice lacking the type I IL-1 receptor do not lose bone mass after ovariectomy, *Endocrinology.*, 139, 3022-3028. (1998)
115. MARCOVIC, N.: Women's oral health across the lifespan, *Dent. Clin. Nort. Am.*, 45, 513-521. (2001)
116. MARCUS, E.R., JOESTE, C.P., DRIVER, H.S., HATTING, J.: The quantification of individual proteins in crevicular gingival fluid, *J. Per. Res.*, 20, 444-449. (1985)
117. MARSH, M., WHITEHEAD, S.: The practicalities of hormone replacement therapy, *Baillieres Clin. Endoc. Metab.*, 7, 183-201. (1993)
118. MASADA, M.P., PERSSON, R., KENNEY, J.S., LEE, S.W., PAGE, R., ALLISON, A.C.: Measurement of interleukin-1 β in gingival crevicular fluid: Implications for the pathogenesis of periodontal disease, *J. Periodont. Res.*, 25, 156-163. (1990)
119. MATSUKI, Y., YAMANATO, T., HARA, K.: Localization of interleukin-1 (IL-1) mRNA-expressing macrophages in human inflamed gingiva and IL-1 activity in gingival crevicular fluid, *J. Periodont. Res.*, 28, 35-42. (1993)

120. MC GEE, J.M., TUCCI, M.A., EDMUNDSON, T.P., SERIO, C.L., JOHNSON, R.B.: The relationship between concentrations of proinflammatory cytokines within gingiva and the adjacent sulcular depth, *J. Periodontol.* 69, 865-871. (1998)
121. MC-CANN, A.L., BONCI, L.: Maintaining women's oral health, *Dent. Clin. Nort. Am.*, 45, 571-601. (2001)
122. MIYAGI, M., AOYAMA, H., MORISHITA, M., IWAMOTO, Y.: Effects of sex hormones on chemotaxis of human peripheral polymorphonuclear leukocytes and monocytes, *J. Periodontol.*, 63, 28-32. (1992)
123. MOMBELLI, A., LANG, N.P., GUSTPERTI, F.A.: Microbial changes associated with the development of puberty gingivitis, *J. Periodontol. Res.*, 25, 331-338. (1990)
124. MORISHITA, M., MIYAGI, M., IWAMOTO, Y.: Effects of sex hormones on production of IL-1 by human peripheral monocytes, *J. Periodontol.*, 70, 757-760. (1999)
125. MORISHITA, M., YAMAMURA, T., BACHCHU, K., SMIMAZU, A., IWAMOTO, Y.: The effects of estrogen on osteocalcin production by human periodontal ligament cells, *Arc. Oral Biol.*, 43, 329-333. (1998)
126. MUNDY, G.R.: Cytokines and growth factors in the regulation of bone remodeling, *J. Bone Miner. Res.*, 8, 505-510. (1993)
127. MUNDY, G.R.: Inflammatory mediators and the destruction of bone, *J. Periodontol. Res.*, 26, 213-217. (1991)
128. MURAMATSU.: Periodontal diseases activity. *J Per. Res.* 19, 123-129 (1998)

129. NAKASIMA, K., DEMEURISE, C., CIMASONI, G.: The recovery efficiency of various materials for sampling enzymes and polymorphonuclear leucocytes from gingival crevices, *J. Clin. Periodontol.*, 21, 479-483. (1994)
130. NAKASIMA, K., GIANNOPOULOU, C., ANDERSEN, E., ROEHRICH, N., BROCHOUT, P.: A longitudinal study of various crevicular fluid components as markers of periodontal disease activity, *J. Clin. Periodontol.*, 23, 832-838. (1996)
131. NAKASIMA, K., ROEHRICH, N., CIMASONI, G.: Osteocalcin, prostaglandin E₂ and alkaline fosfatase in gingival crevicular fluid: their relations to periodontal status, *J. Clin. Periodontol.*, 21, 327-333. (1994)
132. NISHIDA, E., HARA, Y., KANEKO, Y., UKAI, T., KATO, I.: Bone resorption and local interleukin-1 α and interleukin-1 β synthesis induced by Aa. and Pg. Lipopolisaccaride, *J. Periodontol. Res.* 36, 1-8. (2001)
133. NODA, M., CAMILLIERE, J.J.: In vivo stimulation of bone formation by transforming factor beta, *Endocrinology.*, 124, 2991-2994. (1989)
134. OĞUZ, H.: Romatizmal hastalıklar, 2. baskı, 4.bölüm, 447-456, Konya, (1992)
135. ONEL, D.: Romatizmal hastalıklar, 1. baskı, 4.bölüm, 166-186, İstanbul, (1987)
136. ORTMAN, L.F., HAUSMAN, E., DUNFORD, R.G.: Skeletal osteopenia and residual ridge resorption, *J. Prosthet. Dent.*, 61, 321-326. (1989)

137. ÖNVURAL, B., SAYGILI, U., POSACI, C., ÖNVURAL, A., ŞİŞMAN, A.R.: Hormon replasman tedavisi alan menapozdaki kadınlarda uygun tedavi tipinin seçimi, Ege Tıp Derg., 35, 5-9. (1996)
138. PACIFICI, R., CARANO, A., SANTORO, S., RIFAS, L., JEFFREY, J., MALONE, J.D., MC-CRAKEN, R., AVIOLI, L.: Bone matrix constituents stimulates IL-1 release from human blood mononuclear cells, J. Clin. Invest., 87, 221-228. (1991)
139. PACIFICI, R.: Cytokins, estrogen and postmenapousal osteoporosis, Endocrinology., 139, 2659-2661. (1998)
140. PACIFICI, R.: Estrogen, cytokins and pathogenesis of osteoporosis, J. Bone Miner. Res., 11, 1043-1051. (1996)
141. PAGE, R., KORNMAN, K.S.: The pathogenesis of human periodontitis: an introduction, Periodontol 2000, 14, 9-11. (1997)
142. PAGE, R.: Host response tests for diagnosing periodontal diseases, J. Periodontol., 63, 356-366. (1992)
143. PAGE, R.: The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: Inversion of a paradigm, Periodontol 2000, 3, 108-120. (1998)
144. PAGE, R.: The role of inflammatory mediators in pathogenesis of periodontal disease, J. Periodontol. Res., 26, 230-242. (1991)
145. PATEL, S., PAZIANAS, M., TOBIAS, T., FOX, S.: Early effects of hormone replacement therapy on bone, Bone., 24, 245-248. (1999)

146. PAYNE, J.B., REINHARDT, R.A., MASADA, M.P., ALLISON, A.C.: Gingival crevicular fluid IL-8: Correlation with local IL-1 β levels and patient estrogen status, J. Periodontol. Res., 28, 451-453. (1993)
147. PAYNE, J.B., ZACH, N.R., REINHARDT, R.A., NUMMIKOSKI, P.V.: The association between estrogen status and alveolar bone density changes in postmenopausal women with a history of periodontitis, J. Periodontol., 68, 24-31. (1997)
148. PEEL, N., EASTEL, R.: Measurement of bone mass and turnover, Baillieres Clin. Endoc. Metab., 8, 481-493. (1992)
149. RAWLINSON, A., DALATI, M.H.N., RAHMAN, S., WALSH, T.F., FAIRCLOUGH, A.L.: Interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist in gingival crevicular fluid, J. Clin. Periodontol., 27, 738-743. (2000)
150. REID, I.R: The roles of calcium and vitamin D in the prevention of osteoporosis, Endoc. Metab. North. Am., 27, 389-397. (1998)
151. REINHARD, A., PAYNE, J.B., MAZE, C., PATIL, K., GALLAGHER S.J., MATTSON J.S.: Influence of estrogen and osteopenia/osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women, J. Periodontol., 70, 823-828. (1999)
152. REINHARDT, R.A., MASADA, M.P., JOHNSON, G.K., DU-BOIS, L.M., SEYMOUR, G.J., ALLISON, A.C.: IL-1 in gingival crevicular fluid following closed root planning and papillary flap debridement, J. Clin. Periodontol., 20, 514-519. (1993)

153. REINHARDT, R.A., MASADA, M.P., KALDAHL, W.B., DU-BOIS, L.M., KORNMAN, K.S., CHOI, J.I., KALKWALF, K.L., ALLISON, A.C.: Gingival fluid IL-1 and IL-6 levels in refractory periodontitis, *J. Clin. Periodontol.*, 20, 225-231. (1993)
154. REINHARDT, R.A., PAYNE, J.B., MASADA, M.P., ALLISON, A.C., DU-BOIS, L.M.: Gingival fluid IL-1 β and IL-6 levels in menopause, *J. Clin. Periodontol.*, 21, 22-25. (1994)
155. REINHARDT, R.A., PAYNE, J.B., MAZE, C., BABBITT, M., NUMMIKOSKI, P.V., DUNNING, D.: Gingival fluid IL-1 β in postmenopausal females on supportive periodontal therapy, *J. Clin. Periodontol.*, 25, 1029-1035. (1998)
156. RICHARDSON, S.J.: The biological basis of the menopause, *Baillieres Clin. Endoc. and Metab.*, 7, 1-15. (1993)
157. RIIS, B.J.: Biochemical markers, a new approach for identifying those at risk of osteoporosis, *Baillieres Clin. Obstetrics. Gynecol.*, 5, 831-835. (1991)
158. ROBERT, J., LÖE, H.: The role of systemic conditions and disorders in periodontal disease, *Periodontol. 2000.*, 2, 98-116. (1993)
159. ROBERT, P., FACP, F.: Pathophysiology of osteoporosis, *Endoc. Metab. North. Am.*, 27, 255-267. (1998)
160. SALOMON, A., KONG, M.C.: Influence of hormonal variation on the periodontium in women, *Periodontol. 2000.*, 6, 79-87. (2000)

161. SAPIRA, L., SOSKOLNE, W.A., SELA, M.N., OFFENBACHER, S., BARAK, V.: The secretion of PGE₂, IL-1 β , IL-6 and TNF- α by adherent mononuclear cells from early onset periodontitis patients, J. Periodontol., 65, 139-164. (1994)
162. SAYGUN, I.: Östrojen seviyesinin subgingival flora ve periodonsiyum üzerine etkisinin klinik ve mikrobiyolojik olarak incelenmesi, GATA Diş Hek. Bil. Mer., Doktora tezi, Ankara (1999)
163. SCHWARTZ, Z., GOULTSCHIN, J., DEAN, D., BOYAN, B.: Mechanisms of alveolar bone destruction in periodontitis, Periodontol. 2000., 14, 158-172. (1997)
164. SCORZIELLO, T., JANDINSKI, J.J., CAI, H., FENESY, K., DEASY, M.J.: Tumor necrosis factor alpha in crevicular fluid during periodontal health and disease, J. Dent. Res., 68, 1748-1753. (1990)
165. SELBY, P.L.: Endocrinology and osteoporosis, J. Clin. Endocrinol., 23, 106-120. (1995)
166. SEYMOUR, G.J., GEMMELL, E., REINHARDT, R.A., EASTCOTT, J., TAUBMAN, M.A.: Immunopathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease. Cellular and molecular mechanisms, J. Periodont. Res., 28, 478-486. (1993)
167. SHILOAH, J., PATTERS, M.R.: DNA probe analyses of the survival of selected periodontal pathogens following scaling, root planing and intra-pocket irrigation, J. Periodontol., 65, 568-575. (1994)
168. SHROUT, M.K., HIDEBOLT, C.F., POTTER, B.J., BRUNDSSEN, T.K., PILGRAM, M.T., YOKOYAMA, N., HAUSER, J., COHEN, S., KARDARIS, E., CIVITELLI, R.,

HAHES, P.: Comparison of morphological measurements extracted from digitized dental radiographs with lumbar and femoral bone mineral density measurements in postmenopausal women, *J. Periodontol.*, 71, 335-340. (2000)

169. SMITH, J.: Danforth's Obstetrics and Gynecology, 8. ed., chapter 43, 674-687, London, (1990)

170. SODEK, J., MC-KEE, M.D.: Molecular and cellular biology of alveolar bone, *Periodontol.* 2000., 24, 99-126. (2000)

171. STANSSENKO, P., FUJIYOSKI, P., OBERNESSER, M.S., PROSTAK, L., HAFFAJEE, A.D.: Levels of interleukin 1 β in tissue from sites of active periodontal disease, *J. Clin. Periodontol.*, 18, 548-554. (1991)

172. STANSSENKO, P., JANDINSKI, J., FUJIYOSHI, P., RYNER, J., SOCRANSKY, S.: Tissue levels of bone resorptive cytokines in periodontal disease, *J. Periodontol.*, 62, 504-509. (1991)

173. STEVEN, R., CUMMINGS, M., BLACK, D.: Should perimenopausal women be screened for osteoporosis?, *Ann. Int. Med.*, 104, 817-823. (1986)

174. TAGUCHI, A., TAMIMOTO, K., SUEI, Y., WADA, T., OTANI, K.: Oral signs as indicators of possible osteoporosis in elderly women, *Oral Surg. Oral Med. Oral Patol. Oral Radiol. Endod.*, 80, 612-616. (1995)

175. TAGUCHI, A., TAMIMOTO, K., SUEI, Y., WADA, T.: Tooth loss and mandibular osteopenia, *Oral Surg. Oral Med. Oral Patol. Oral Radiol. Endod.*, 79, 127-132. (1995)

176. TAKASHI, K, MANO, H., YUASA, T., MORI, Y., KOSHI, M.: Estrogens inhibits bone resorption by directly inducing apoptosis of the bone-resorbing osteoclasts, J. Exp. Med., 186, 489-495. (1997)
177. TAYLOR, A.K., LUEKEN, S.A, LIBANATI, C., BAYLINK, D.J.: Biochemical markers of bone turnover for the clinical assessment of bone metabolism, Rheuma. Disease North. Am., 20, 589-607. (1994)
178. TEZAL, M., WACTASKI-WENDE, J., GROSSI, S.G., DUNFORD, R.: The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women, J. Periodontol., 71,1492-1498. (2000)
179. THOMAS, C., SPELSBERG, M., LAWRENCE, B., KHOSIA, S.: The actions and interactions of sex steroids and growth factors/cytokines on the skeleton, J Endoc MET., 13, 819-828. (1999)
180. TILAKARATNE, A., SOORY, M., RANASINGHE, A.W., COREA, S.M.X., EKANAYAKE, S.L., DE SILVA, M.: Effects of hormonal contraceptives on the periodontium, in a population of rural Sri-Lankan women, J. Clin Perodontol., 27, 753-757. (2000)
181. TSAI, C.C., HO, Y.P., CHEN, C.C.: Levels of interleukin-1 β and interleukin-8 in gingival crevicular fluids in adult periodontitis, J. Periodontol., 66, 852-859. (1995)
182. TUNA, N.: Romatizmal hastalıklar, 3. baskı, 17. bölüm, 460-489, Ankara, (1999)

183. TÜTER, G, YALIM, M., ENGEL, U., ASFUROĞLU, Y., GÜLER. C.: Östrojen hormonunun periodontitise bağlı olarak görülen kemik rezorbsiyonu üzerine etkileri,, G.Ü. Dişhek. Der., 16, 1-6. (1999)
184. TÜTER, G., KURTİŞ, B., SERDAR, M.: Interleukin-1 β and thiobarbituric acid reactive substance (TBARS) levels after phase 1 periodontal therapy in patients with chronic periodontitis, J. Periodontol., 72, 883-888. (2001)
185. TÜTER, G.: Periodontal patogenezin değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler, G.Ü. Dişhek. Fak. Derg., 18, 147-153. (2001)
186. ÜNSAL, B., DALTABAN, Ö., SAYGUN, I., BAL, B., SERDAR, M., ÖZATA, M.: Hipogonadli hastaların DOS ALP seviyelerinin değerlendirilmesi,G.Ü. Dişhek. Fak. 2. Uluslar Arası Bil. Kong. Abst., Ankara, 4-6 Haziran (2001)
187. VAN DYKE, T., ANN LESTER, M., SHAPIRA, L.: The role of the host response in periodontal disease progression: Implications for future treatment strategies, J. Periodontol., 64, 792-806. (1993)
188. VICTOR, G., MALCOLM, G., MUNRO, L.: Jinekoloji, pratik yaklaşım, 4.baskı, 142-145, Kanada, (1987)
189. VITTEK, J., HERNANDEZ, M.R., WENK, E.J.:Specific estrogen receptors in human gingiva, J. Clin. Endocrinol. Metab., 54, 608-612. (1982)
190. VITTEK, J., KIRSCH, S., RAPPAPORT, C., BERGMAN, M., SOUTHREN, L.: Salivary concentrations of steroid hormones in males and in cyclic and postmenapousal females with and without periodontitis, J. Per. Res., 19, 545-555. (1984)

191. WACTAWSHI-WENDE, J., SARA, G., TREVISAN, M., GENCO, R.: The role of osteopenia in oral bone loss and periodontal disease, *J. Periodontol.*, 67, 1076-1084. (1996)
192. WILSON, M., REDDI, K., HENDERSON, B.: Cytokine-inducing components of periodontopathogenic bacteria, *J. Periodont. Res.*, 31, 393-407. (1996)
193. WILTON, J.M.A., BAMPTON, J.L.M., GRIFFITHS, G.S., CURTIS, M.A., LIFE, J.S., JOHNSON, N.W., POWEL, J., HARRAP, G.J., CRITCHLEY, P.: Inteleukin-1 beta (IL-1 β) levels in gingival crevicular fluid from adults with previous evidence of destructive periodontitis, *J. Clin. Periodontol.*, 19, 53-57. (1992)
194. WOLFF, L., DAHLEN, G., AEPPLI, D.: Bacteria as risk marker for periodontitis *J. Periodontol.*, 64, 198-510. (1994)
195. WOWERN, N.: General and oral aspects of osteoporosis: A review, *Clin. Oral Invest.*, 5, 71-82. (2001)
196. YAKOVLEV, E., KALICHMAN, I., PISANTI, S., SHOSHAN, S., BARAK, V.: Levels of cytokines and collagen type I and type III as a function of age in human gingivitis, *J. Periodontol.*, 67, 788-793. (1996)
197. YANG, R.C.: Quantitative measurement of jaw bone mineral contents in radiogram, *J. Dent. Med.*, 26, 911-1010. (1987)
198. YIH, W., RICHARDSON, L., KRATOCVIL, F.J., AVERA, S., ZIEPER, M.: Expression of estrogen receptors in desquamative gingivitis, *J. Periodontol.*, 71, 482-487. (2000)

199. YOSHIMURA, A., HARA, Y., KANEKO, T., KATO, I.: Secretion of IL-1 β , TNF- α , IL-8 and IL-1ra by human polymorphonuclear leukocytes in response to lipopolisaccharides from periodontopathic bacteria, J. Periodontol. Res., 32, 279-286. (1997)

THE INFORMATION CONTAINED
HEREIN IS UNCLASSIFIED

ÖZGEÇMİŞ

1972 yılında Diyarbakır'da doğdum, İlkokul eğitimimi Antalya Barbaros İlköğretim okulunda, ortaokul ve lise eğitimimi Özel Antalya Lisesi'nde tamamladım. 1991 yılında girdiğim Ankara Üniversitesi Dişhekimliği fakültesinden 1996 yılında mezun oldum. 1997 yılında Gazi Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda doktora öğrencisi olarak doktora eğitimime başladım.

DR. YÖSEMEZGÖRMEZ
DİŞHEKİMLİĞİ
DİŞHEKİMLİĞİ