

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI



**PREMENOPOZAL VE POSTMENOPOZAL DÖNEMDEKİ
KADINLARDA PERİODONTAL DURUM VE SALYADAKİ
KEMİK YIKIMI İLE İLİŞKİLİ BİYOBELİRTEÇLERİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Ceren GÖKÇE
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Doç. Dr. Mine ÖZTÜRK TONGUÇ**

ISPARTA-2017

KABUL ve ONAY

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı'na;

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Adı Soyadı: Ceren GÖKÇE

Tez Savunma Tarihi: 30.03.2017

Tez Adı: Premenopozal ve Postmenopozal Dönemdeki Kadınlarda Periodontal Durum ve Salyadaki Kemik Yıkımı ile İlişkili Biyobelirteçlerin Karşılaştırılması

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Mine ÖZTÜRK TONGUÇ

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD

Üye : Prof. Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD

Üye : Prof. Dr. Sema HAKKI

Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji AD

Bu uzmanlık tezi, fakülte yönetim kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve fakülte yönetim kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Timuçin BAYKUL

Dekan

BEYAN

“Premenopozal ve Postmenopozal Dönemdeki Kadınlarda Periodontal Durum ve Salyadaki Kemik Yıkımı ile İlişkili Biyobelirteçlerin Karşılaştırılması” adlı bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesinde belirttiğimi, bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Tezi Hazırlayan

Ceren GÖKÇE

İmza

Danışman

Doç. Dr. Mine ÖZTÜRK TONGUÇ

İmza

ÖNSÖZ

Tezimin her aşamasında değerli desteğini benden esirgemeyen, eğitimim boyunca her zaman bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, güler yüzü, neşesi ve nezaketiyle her zaman yanımda olan ve bana bir anne şefkatiyle yaklaşan tez danışmanım, değerli hocam Doç. Dr. Mine ÖZTÜRK TONGUÇ'a;

Uzmanlık eğitimim boyunca çok değerli mesleki bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, çalışma disiplini ve prensipleriyle bana örnek olan ve yol gösteren, zor zamanlarımda ilgi, destek ve şefkatini benden esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. F. Yeşim KIRZIOĞLU'na;

Değerli bilgi ve tecrübeleriyle mesleki eğitim hayatıma katkıda bulunarak bana destek olan bölümümüzün değerli hocaları Prof. Dr. Zuhal YETKİN AY ve Doç. Dr. Özlem FENTOĞLU'na;

Tezimin hazırlanması sürecinde değerli bilgi ve vaktini benimle paylaşarak bana yardımcı olan Doç. Dr. Mustafa CALAPOĞLU'na;

Asistanlık ve öğrencilik hayatım boyunca birlikte çalışma fırsatı bulduğum bütün arkadaşlarıma;

Tez hazırlıkları sırasında bana yardımcı olan üniversite çalışanlarına;

Bugünlere gelmemde emeği büyük olan ve beni her zaman destekleyen aileme;

Beni benden daha çok düşünen müstakbel eşim Mustafa KAHRAMAN'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Ceren GÖKÇE

Isparta, 2017

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Periodontal Hastalık	4
2.1.1. Periodontal Hastalık Patogenezi	5
2.1.2. Periodontal Hastalıkta Kemik Yıkımı	6
2.1.3. Periodontal Hastalık Sistemik Durum İlişkisi	9
2.2. Menopoz.....	10
2.2.1. Menopozda Sistemik Durum	11
2.2.2. Menopoz ve Kemik Metabolizması.....	13
2.2.3. Menopoz Periodontal Hastalık İlişkisi.....	15
2.3. Salya.....	16
2.3.1. Salyadaki Kemik Yıkımı Biyobelirteçleri	18
2.3.1.1. Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör Kappa B Ligand (RANKL) ve Osteoprotegerin (OPG)	18
2.3.1.2. Osteokalsin.....	22
2.3.1.3. Osteopontin	25
3. GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması	28
3.2. Dental ve Periodontal Parametrelerin Değerlendirilmesi.....	28
3.2.1. Plak İndeksi (Pİ)	29
3.2.2. Gingival İndeks (Gİ).....	29
3.2.3. Diştaşı İndeksi (Dİ).....	30
3.2.4. Sondlamada Kanama Yüzdesi (SK)	30
3.2.5. Periodontal Cep Derinliği (CD).....	30
3.2.6. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)	31
3.2.7. Çürük, Kayıp, Dolgulu Dişler İndeksi (Decay, Missed, Filled Teeth Index- DMFT).....	31
3.2.8. Florozis İndeksi (Fİ)	31

3.3. Salya Örneklerinin Alınması	32
3.4. Salya Örneklerinin Değerlendirilmesi.....	32
3.4.1. Biyokimyasal Değerlendirme	32
3.4.2. pH Ölçümü.....	33
3.4.3. Salya RANKL, Osteoprotegerin, Osteokalsin ve Osteopontin Analizi	33
3.4.4. Salya RANKL, Osteoprotegerin, Osteokalsin ve Osteopontin Sonuçlarının Hesaplanması	34
3.5. İstatistiksel Analiz	35
4. BULGULAR	36
4.1. Demografik ve Antropometrik Bulgular	36
4.2. Oral Sağlığa Yönelik Davranışlarla İlgili Bulgular.....	36
4.3. Dental ve Periodontal Verilere Ait Bulgular	37
4.4. Salya Parametreleri ile İlişkili Bulgular	38
5. TARTIŞMA	42
SONUÇLAR	59
ÖZET.....	60
ABSTRACT	61
KAYNAKLAR	62
ÖZGEÇMİŞ.....	85
EKLER.....	86
EK 1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	86
EK 2. Etik Kurul İzni	91

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

µL	: Mikrolitre
AgP	: Agresif periodontitis
AKŞ	: Açlık kan şekeri
BMU	: Temel multiselüler ünite
BMP	: Kemik morfogenetik protein
Ca⁺²	: Kalsiyum iyonu
CD	: Cep derinliği
CRP	: C reaktif protein
CSF-1	: Koloni stimüle edici faktör-1
Dİ	: Diştaşı indeksi
DMFT	: Çürük, Kayıp, Dolgulu Dişler İndeksi
DOS	: Dişeti oluşu sıvısı
DS	: Diş sayısı
EASIA	: Enzyme amplified sensitivity immunoassay
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay
Fİ	: Florozis indeksi
FSH	: Folikül stimüle edici hormon
Gİ	: Gingival indeks
Gla	: Gama karboksi glutamat
H₂SO₄	: Hidrojen sülfat
H⁺-ATPaz	: Hidrojen-adenozin trifosfataz
HCl	: Hidroklorik asit
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HRP	: Horseradish peroksidaz
HRT	: Hormon replasman tedavisi
Ig	: İmmüoglobulin
IL	: İnterlökin
KP	: Kronik periodontitis
KAS	: Klinik ataçman seviyesi
KVH	: Kardiyovasküler hastalık

LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LH	: Luteinize edici hormon
M	: Mol
MAb	: Monoklonal antikor
Maks	: Maksimum
M-CSF	: Makrofaj koloni stimüle edici faktör
Min	: Minimum
mL	: Mililitre
MMP	: Matriks metalloproteinaz
mRNA	: Mesajcı ribonükleik asit
ng	: Nanogram
nm	: Nanometre
OPG	: Osteoprotegerin
Ort	: Ortalama
PGE₂	: Prostaglandin E ₂
Pİ	: Plak indeksi
PMNL	: Polimorfonükleer lokosit
pmol	: Pikomol
PTH	: Paratiroid hormon
PTH-rP	: Paratiroid hormon ilişkili protein
RANK	: Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B
RANKL	: Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand
sRANKL	: soluble Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand
SS	: Standart sapma
STRAW	: Reprodüktif Yaşlanma Evreleri Çalıştayı
Th	: T helper
TK	: Total kolesterol
TNF-α	: Tümör nekroz faktör- α
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Grupların yaş, VKİ, Bel/Kalça oranı, kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması	36
Tablo 2. Oral sağlığa yönelik davranışlarla ilgili bulguların karşılaştırılması	37
Tablo 3. Dental ve periodontal verilere ait bulguların karşılaştırılması	38
Tablo 4. Salya ile ilgili verilerin karşılaştırılması	39
Tablo 5. Premenopozal grupta parametreler arasında görülen anlamlı korelasyonlar	40
Tablo 6. Postmenopozal grupta parametreler arasında görülen anlamlı korelasyonlar	41



1. GİRİŞ

Periodontal hastalık diş yüzeyindeki bakteriyel biyofilme karşı dişi destekleyen dokularda oluşan enflamatuvar yanıt sonucu meydana gelir ve tedavi edilmediğinde diş kaybıyla sonuçlanabilir (1). Periodontitisin primer etkeninin mikrobiyal dental plak olduğu göz önünde bulundurulmakla birlikte, mikrobiyal etkenlere karşı konağın immün yanıtını değiştiren faktörlerin periodontal hastalığın şiddeti üzerinde önemli etkiye sahip olduğu bilinmektedir (2), (3). Bu nedenle günümüzde sistemik hastalıklar ve periodontal durum arasındaki ilişki ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır.

Sistemik durumlarla ilişkili olarak seks hormonlarındaki değişikliklerin periodontal dokularda bakteriyel ürünlere karşı oluşan yanıtta ve periodontal hastalığın ilerleyişinde değişikliğe neden olduğu bilinmektedir (4). Östrojen eksikliği periodontal hastalıkta gingival enflamasyonun ve kemik kaybının daha şiddetli olmasına neden olmaktadır (5).

Kadınlarda fizyolojik gelişim sürecinin bir parçası olan menopozda seks hormonları ile ilgili önemli değişiklikler meydana gelmektedir. Menopozla birlikte östrojen seviyelerinin azalması bazı patofizyolojik durumların gelişim riskini arttırmaktadır (6), (7). Menopozda erken dönemde vazomotor bozukluklar ve psikolojik semptomlar oluşurken geç dönemde kardiyovasküler hastalıklar, ürogenital atrofi ve osteoporoz görülebilir (8), (9).

Menopoz diğer sistemleri olduğu gibi oral dokuları da etkilemektedir. Menopoz dönemi esnasında gingival epitel daha ince, atrofik ve enflamatuvar değişikliklere daha duyarlı hale gelmektedir (10). Bununla birlikte salya akışı azalmakta ve salya içeriğinde değişiklikler görülebilmektedir. Bu durum menopoz dönemindeki kadınlarda ağızda bazı değişikliklerin gözlenmesine neden olabilir (11). Menopoz dönemindeki kadınlarda ağız kuruluğu, yanan ağız sendromu, çürük insidansında artış, tat değişiklikleri, duyu kaybı, atrofik gingivitis, periodontitis ve osteoporotik çene kemiği gibi oral problemler görülebilir (12)

Menopozda östrojen üretimindeki ani düşüşün çene kemiğini de etkileyebilen primer osteoporozun ana nedeni olduğu düşünülmektedir (13), (14). Kemik mineral

yoğunluğundaki bu azalmanın periodontal hastalık progresyonuna da katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (15). Kemik üzerine olan etkilerinin yanında östrojenin periodontal dokularla da ilişkili olduğu ve konak immün-enflamatuvar yanıtını etkilediği bildirilmiştir (16), (17), (18).

Tümör Nekroz Faktör (TNF) süperaillesinin üyeleri reseptör aktivatör nükleer faktör kapp B ligand (RANKL), RANK ve osteoprotegerin (OPG) osteoklast aracılı alveolar kemik yıkımında rol oynar (19). Reseptör aktivatör nükleer faktör kapp B ligand ve RANK birleşimi preosteoklastların olgun osteoklastlara farklılaşmasını sağlarken, RANKL'ın etkinliği OPG tarafından engellenir. Osteoprotegerin yalancı reseptör olarak RANKL'a karşı antagonist rol oynar ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eder (20). Reseptör aktivatör nükleer faktör kapp B ligand ve OPG arasındaki denge osteoklast fonksiyonlarını belirler. Bu denge sitokinler ve hormonlar tarafından düzenlenir. Reseptör aktivatör nükleer faktör kapp B ligand/Osteoprotegerin oranındaki değişimler artmış kemik rezorpsiyonuna bağlı kemik hastalıklarının patogenezinde önemli rol oynar (21).

Osteoblastlar tarafından sentezlenen osteokalsin, kemik mineralizasyonu ve rezorpsiyonunda rol oynayan bir matriks proteindir (22) ve osteoblast fonksiyonunun spesifik bir belirteci olarak kabul edilmektedir (23). Preosteoblastlar, osteoblastlar ve osteoklastik hücreler tarafından sentezlenen osteopontin de kemik matriksinde bulunan kalsiyum bağlayıcı bir proteindir (24). Osteoklastik aktivite sonucu oluşan alveolar kemik yıkımı ve yeniden oluşumu kemik biyobelirteçlerinin periodontal dokulara, buradan da dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve salyaya salınımına neden olmaktadır.

Salya, kolay toplanabilen, lokal ve sistemik kaynaklı birçok biyobelirteci içermesi ile önem taşıyan, periodontal hastalık teşhisi için kullanılabilen hastaya spesifik oral bir sıvıdır (25). Periodontal yıkımla ilişkili birçok belirteç salyada tespit edilebilmektedir ancak periodontal hastalıklı bireylerde salyada kemik metabolizması biyobelirteçleri ile ilgili yapılan çalışmaların sonuçları birbiri ile çelişkilidir.

Periodontal hastalık sistemik birçok durumla ilişkisi olan enflamatuvar bir hastalıktır. Önemli hormonal değişikliklerin meydana geldiği menopoz dönemi ile birlikte kadınlarda oral ve sistemik çeşitli patolojik değişimler meydana

gelebilmektedir. Çalışmamızda premenopozal ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda periodontal durumun karşılaştırılması ve salyada kemik metabolizması ile ilişkili RANKL, OPG, osteokalsin ve osteopontin düzeylerinin incelenmesi ve bu biyobelirteçlerin düzeyleri ile klinik periodontal parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Hastalık

Periodontal hastalık, dental plaktaki bakteriler ve ürünlerinin neden olduğu, dişi destekleyen periodontal ligament, alveolar kemik ve yumuşak dokularda enflamasyona bağlı yıkımla karakterize, kronik, enfeksiyöz bir hastalıktır (26).

Periodontal hastalıklarda temel etyolojik ajan subgingival biyofilm içindeki gram negatif anaerobik veya fakültatif bakteriler olsa da (27), periodontal doku yıkımının büyük kısmına bu mikroorganizmalar ve ürünlerine karşı oluşan anormal konak yanıtı neden olur (28). Genetik, kazanılmış ve çevresel faktörler, patojene karşı oluşan doku cevabını etkileyerek periodontitise yatkınlığı arttırabilirler. Periodontal dokulardaki yıkım miktarı lokal, sistemik veya çevresel faktörler tarafından modifiye edilebilir (26).

Periodontal hastalıklarla ilgili yapılan en güncel sınıflama Amerikan Periodontoloji Akademisi tarafından 1999 yılında yapılan çalıştayda kabul edilmiştir. Bu sınıflamaya göre periodontal hastalıklar sekiz ana gruba ayrılmaktadır:

- Gingival hastalıklar
- Kronik Periodontitis (KP)
- Agresif Periodontitis (AgP)
- Sistemik hastalıklarla ilişkili periodontitis
- Nekrotizan periodontal hastalıklar
- Periodonsiyumun apseleri
- Endodontik lezyonlarla ilişkili periodontitis
- Gelişimsel ve kazanılmış deformiteler ve durumlar (29)

Gingivitis ve periodontitis, periodonsiyumu etkileyen iltihabi hastalıkların iki temel formudur. Gingivitis bağ dokusu yıkımı ile karakterize, geri dönüşümlü bir hastalıktır ve bu hastalıkta klinik ataçman kaybı gözlenmemektedir (29). Gingivitiste klinik olarak dişetinde renk, kontur ve yapı değişiklikleri ile birlikte DOS artışı ve sondlamada kanama meydana gelmektedir. Enflamasyona bağlı olarak gingivitiste

dişetinde pembeden kırmızıya renk değişikliği izlenirken, dişeti parlak, gevşek ve yüzey pürüzlülüğü azalmış bir görünümdeydir. Histopatolojik olarak ise bazal birleşim epitelinin proliferasyonu apikal ve lateral hücre migrasyonuna neden olmakta, birleşim epiteline komşu kan damarlarında vaskülit, kollajen yıkımı, fibroblastlarda sitopatolojik değişiklikler, enflamatuvar ve immün hücre infiltrasyonunda artış meydana gelmektedir (30)

Dişi destekleyen alveolar kemik, sement, periodontal ligament ve dişetinde yıkıma neden olan periodontitis ise, dişlerin kaybıyla sonuçlanabilen kronik iltihabi bir hastalıktır (31). Klinik olarak periodontitiste dişetindeki enflamasyona ek olarak ataçman kaybı, alveolar kemik kaybı ve periodontal cep oluşumu görülmektedir. Histopatolojik olarak periodontitis; periodontal cep oluşumu, birleşim epitelinin mine-sement sınırından apikale yer değiştirmesi, cep epiteline komşu bölgelerde kollajen kaybı, kemik kaybı, birleşim ve cep epitelinde çok sayıda polimorfonükleer lökosit (PMNL), plazma hücreleri, lenfosit ve makrofajların varlığı ile karakterizedir (32).

Periodontal hastalıkta bakteriyel kaynaklı endotoksinler, kemotaktik peptitler ve organik asitler gibi çeşitli ürünler salgılanır. Periodontal enflamasyon, cep tabanında ülserasyona ve bu ürünlerin gingival dokulara geçişine neden olur (29). Bunun sonucunda konak cevabı stimüle olarak matris metalloproteinazlar (MMP) gibi konak kaynaklı enzimlerin aktivasyonu ile birlikte interlökin (IL)-1, tümör nekroz faktör (TNF)- α , IL-6, IL-17, prostaglandin E₂ (PGE₂) gibi proenflamatuvar sitokinler salınır ve bu durum periodontal dokuda yıkıma neden olur (33).

2.1.1. Periodontal Hastalık Patogenezi

Page ve Shroeder'e göre periodontal hastalık histopatolojik olarak dört aşamadan meydana gelmektedir. Başlangıç lezyonu, erken ve yerleşik lezyon gingivitisin gelişimi esnasındaki safhaları gösterirken, ilerlemiş lezyon gingivitisin periodontitise dönüştüğünü göstermektedir (34).

Başlangıç lezyonu, nötrofil infiltrasyonu ile birlikte görülen akut iltihabi cevap ile karakterizedir (35). Plak birikimini takip eden 2-4. gün içinde oluşur (34). Bu aşamada vasküler dilatasyon, epitel hücre değişiklikleri ve kollajen yıkımı

görülür. Bu başlangıç değişikliklerinin nedeni, nötrofillerin bakterilere karşı kemotaktik olarak çağırılarak alana göçü ve bakteriyel ürünlerin direkt yaptığı vazodilatatör etki ile aynı zamanda kompleman, kinin sistemleri ve araziidonik asit yolları gibi konak enflamatuvar mekanizmalarının aktivasyonudur (35).

Erken lezyon, plak birikimini takip eden 4-7. günde oluşur (34). T-lenfositlerin baskın olduğu lenfositik hücre infiltrasyonu ve kollajen kaybının artması ile karakterizedir. Bu aşamada kapiller proliferasyon, retepegler arası kapiller artışı ve buna bağlı olarak eritem ve sondlamada kanama görülebilir (36), (37).

Yerleşmiş lezyon plak birikiminden 14 gün sonra görülür. Bu aşamada yoğun plazma hücre infiltrasyonu gözlenir. Birleşim epitelini proliferatif olarak apikale ve laterale hareket eder. Erken lezyonda görülen bağ dokusu kaybı bu aşamada da devam etmektedir. Kollajenaz aktivitesine bağlı olarak kollajen yıkımı meydana gelir. Klinik görünüm, dişetinde orta veya şiddetli enflamasyon biçimindedir. Yerleşmiş lezyonun alveolar kemiğe ilerlemesi ile birlikte periodontal yıkımın görüldüğü ilerlemiş lezyon aşaması meydana gelir. Plazma hücresi, lenfosit ve makrofaj infiltrasyonunun devam ettiği bu aşamada periodontal cep oluşumu, cep epitelinde ülserasyon, periodontal ligament ve alveolar kemik kaybı gözlenir. Bu lezyon periodontitis olarak adlandırılmaktadır (36), (37).

2.1.2. Periodontal Hastalıkta Kemik Yıkımı

Kemik yapım ve yıkım süreçlerinin birbirine bağlı (coupled) olduğu kabul edilmekle birlikte birbirinden bağımsız hareket edebileceklerine dair de kanıt mevcuttur (38). Coupling süreci osteoklastların kemiğin bir bölgesini rezorbe etmesi ve osteoblastların yeni kemik yapımı için uyarılmasını gerektirmektedir. Yıkım fazı 3-4 haftalık bir periyotta gerçekleşirken, osteoblast ve osteoklastları içeren "temel multiselüler ünite" (BMU) olarak adlandırılan bir ünite için yapım fazı 3-4 aylık bir periyotta meydana gelmektedir (39). Yapım ve yıkım fazları arasında reversal faz olarak adlandırılan bir periyot bulunmaktadır. Bu fazda morfolojik olarak inaktif görünen hücreler, rezorpsiyon lakünalarını çevrelemektedir (40).

Temel multiselüler ünite kemik yapımından sorumlu hücreler olan osteoblastlar mezenkimal prekürsör hücrelerden köken alırlar ve bir farklılaşma

sürecinden geçerler (41). Osteoblastların; kemik iliği progenitör hücreleri ile perisitlerden ve kan damarlarının endotelial tabakasına bitişik mezenkimal hücrelerden köken aldığı bilinmektedir (42), (43). Prekürsör hücreler kemik morfogenetik proteinlerin (BMP) faaliyeti yoluyla preosteoblastik hücrelere farklılaşır (44). Osteoblastlar aktif matriks üreten hücrelere farklılaşınca osteokalsin, Parathormon (PTH)/Parathormon-ilişkili protein (PTH-rP) reseptörü ve kemik sialoproteini gibi kemiği tanımlamak için kullanılan fenotipik özellikler ekspres eder (41). Bir osteoblastın yaşam sürecinin 3 ay civarı olduğu tahmin edilmektedir. Osteoblastlar kemik matriksine hapsolmuş osteositlere dönüşür, apoptoz yoluyla ölür veya örtü hücrelerine dönüşür (39). Periodontal patojenlerin, özellikle *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*'ın osteoblastik hücrelerin apoptozunu stimüle ettiği gösterilmiştir (45).

Osteoklastlar hematopoietik hücrelerden köken alan ve rezorpsiyon alanlarına kan dolaşımı yoluyla ulaşan hücrelerdir. Osteoklast gelişiminin özellikle kemik iliği stromal hücreleri veya osteoblastlar gibi aksesuar hücrelerin varlığına bağlı olduğu bilinmektedir (46). Lenfositlerin de osteoklast oluşumunu desteklediği bildirilmiştir (47). Osteoklastogenezi desteklemek için gerekli ve yeterli olduğu düşünülen iki molekül bulunmaktadır: makrofaj koloni-stimüle edici faktör (M-CSF veya CSF-1) ve RANKL. Makrofaj koloni stimüle edici faktör salgılanan bir faktör iken RANKL'ın hücre yüzey formu hücre-hücre etkileşimine ihtiyaç duymaktadır. Matriks metalloproteinaz 9, katepsin K, karbonik anhidraz II gibi diğer enzimler ve transkripsiyon faktörleri de osteoklast gelişiminde görev almaktadır (46).

Kemik yıkım süreci yıkıcı bir uyarı ile başlar (48), (49). Bu uyarılar tipik biçimde M-CSF veya RANKL aktivasyonu yoluyla kemik yıkımını etkilerken (47), patolojik durumlarda TNF-a ve IL-1, RANKL'dan bağımsız biçimde etki edebilmektedir (50). Osteoklastların kemik matriksine bağlanması, kemik yıkım süreci için anahtar bir olaydır (49). Bu bağlanma integrinler tarafından yönetilmektedir. Osteoklastların kemik matriksine yakın teması sonucu matriksin rezorpsiyonu meydana gelir ve bir izolasyon bölgesi (sealing zone) oluşur. Bu bölgenin altında osteoklastların rezorpsiyonunu kolaylaştıracak bir mikroçevre bulunmaktadır (51). Aktive olduktan sonra, osteoklastlar ruffled membran proton pompasının H⁺-ATPaz aktivitesi aracılığıyla asidik bir çevre

meydana getirir. Kemik matriksinin mineral komponentinin çözünmesi bu şekilde sağlanır (46). Kemiğin organik komponenti MMP'ler ve katepsin K gibi katepsinler tarafından yıkılır (51). Bunun ardından yıkım ürünleri osteoklastlar tarafından hücre içine alınır ve hücrenin karşıt membranına taşınarak ortama salınır (39).

Fizyolojik olarak belli bir periyotta kemik doku osteoklastlar tarafından rezorbe edilirken, osteoblastlar tarafından yeni kemik yapılır. Osteoblastlar yeni osteoklastların oluşumu ve olgun osteoklastların aktivasyonunda görev alarak osteoklastik kemik rezorpsiyonunu da düzenler (19). Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand (52) ve onun tuzak reseptörü OPG'nin (20) keşfi osteoklastların farklılaşması ve fonksiyonunun osteoblastlar tarafından düzenlendiği fikrini doğrulamıştır. Yeni osteoklastların oluşumu, osteoblastlardaki RANKL ve OPG arasındaki dengeye bağlıdır (19). Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand immün yanıt için de önemli bir moleküldür (47). T lenfositler de RANKL üretirken (53), fizyolojik durumda kemik rezorpsiyonuna katılmayabilirler (47). Ancak enflamatuvar kemik rezorpsiyonunda aktive T lenfositler çözünebilir RANKL'ın (sRANKL) aşırı üretimi yoluyla kemik rezorpsiyonuna katılabilir. Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand, osteoblastlarda bulunan membran bağlı bir proteindir ancak, T hücrelerinde membran bağlı RANKL'ın ekspresyonu sınırlıdır ve T hücreleri tarafından üretilen RANKL proteininin büyük çoğunluğu membrandan ayrıldıktan sonra çözünebilir formda aktif hale geçebilir (54). Periodontitis hastalarından izole edilen T hücrelerinin şiddetli kemik yıkımına neden olduğu ve bu rezorpsiyonun OPG tarafından baskılandığı bildirilmiş, bunun da kemik yıkımının T hücreleri tarafından üretilen sRANKL tarafından yönetildiğini gösterdiği öne sürülmüştür (55). Choi ve ark. B lenfositlerin de RANKL ürettiğini ve osteoklastogeneze yardımcı olduğunu bildirmiştir (56).

Periodontitis lezyonlarında lenfositler, makrofajlar ve nötrofiller gingival bağ dokusuna infiltre olur ve stromal hücrelerle etkileşime geçerler. Bu stromal hücreler (osteoblastlar, periodontal ligament fibroblastları ve gingival fibroblastlar) ile enflamatuvar infiltrat (T ve B lenfositler ile makrofajlar) arasındaki etkileşimin anlaşılması önem taşımaktadır. Makrofajlar ve T lenfositlerin ürettikleri IL-1, IL-6, TNF- α ve PGE₂ gibi enflamatuvar mediyatörler, osteoblastlardan RANKL üretimini stimüle ederek indirekt olarak kemik rezorpsiyonunu indükleyebilir. T lenfositler

ayrıca RANKL'in direkt üretimi yoluyla da osteoklast farklılaşmasına yardım edebilir. Alveolar kemik rezorpsiyonu periodontal lezyonlarda enflamatuvar infiltrat tarafından direkt veya indirekt olarak uyarılabilir (57).

Periodontitisli dokuda IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi enflamatuvar sitokinler artmaktadır. Bu sitokinlerin periodontitis patogenezindeki rolü hakkında çok çeşitli çalışmalar yapılmıştır (58). Periodontitisli dokuda RANKL mRNA ekspresyonunun değerlendirildiği bir çalışmada RANKL-eksprese eden alanlarda RANKL-negatif alanlara kıyasla cep derinliğinin daha fazla olduğu bulunmuştur (59). Liu ve ark. şiddetli periodontitis vakalarında, orta düzeyde periodontitisli veya sağlıklı gruba kıyasla RANKL mRNA ekspresyonunun daha fazla olduğunu; esas olarak lenfositler ve makrofajlar olmak üzere enflamatuvar hücrelerde RANKL mRNA ekspresyonu olduğunu bildirmişlerdir (60). Periodontitisli ve sağlıklı hastalarda DOS RANKL ve OPG konsantrasyonlarının değerlendirildiği bir çalışmada, periodontitisli hastalarda RANKL konsantrasyonunun daha fazla, OPG konsantrasyonunun daha düşük seviyede olduğu bulunmuştur. Dişeti oluğu sıvısında RANKL/OPG oranının periodontal hastalıklı bireylerde periodontal olarak sağlıklı bireylere göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (61). Bu sonuçlara göre RANKL üretiminde artış alveolar kemik rezorpsiyonu ile ilişkili olabilir ve lenfositler periodontitisli dokuda RANKL eksprese eden hücrelerin en önemlilerinden biridir (62).

2.1.3. Periodontal Hastalık Sistemik Durum İlişkisi

Periodontal hastalık, pekçok sistemik hastalık veya durumla ilişkilidir. Periodontal enfeksiyonun diyabet (63), kardiyovasküler hastalıklar (64), obezite (65), hiperlipidemi (66) ve düşük doğum ağırlığı (67) gibi pek çok durumla ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

Yapılan epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarda metabolik, hormonal ve genetik faktörler, beslenme bozuklukları, sistemik sağlığı etkileyen kronik hastalıklar, sigara ve/veya alkol kullanımı ve stresin periodontal hastalıklar için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Periodontal hastalığın etiyopatogenezi ile ilgili bilgilerin sürekli değişmesi ve periodontal hastalığın başlamasında ya da

ilerlemesinde etkili olduğu düşünölen faktörlerin potansiyel öneminin belirlenmesi, periodontitis ve sistemik sağlık arasındaki ilişkinin anlaşılmasında oldukça etkili olmuştur. (2), (36), (68), (69).

Sistemik faktörlerden özellikle seks hormonlarındaki değişimin konak sistemlerini etkilediği ve lokal iritanlara karşı gelişen cevabın artmasına neden olarak periodontal dokulardaki yıkımı şiddetlendirdiği bilinmektedir (70), (71), (72), (73). Steroid hormonların, periodonsiyum üzerine etkisinin olduğu, yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir. Steroid hormonların içinde en önemli yeri dişi seks hormonları tutmaktadır. Hormonların periodonsiyum üzerine pek çok etkisi olmasına karşın, normal hormon seviyelerinde, gelişimin tamamlanmasıyla birlikte, insanda pratik önemi olan değişiklikler esas olarak puberte, hamilelik ve menopozda meydana gelmektedir (74). Seksüel steroid hormonlar, dolaşımda serbest kalmalarıyla birlikte etkilerini göstermeye başlar. İlgili hormonların etkilerini gösterebilmeleri için, hücre membranından geçerek sitoplazmada bulunan spesifik bir reseptör protein ile birleşmeleri gerekmektedir. Hormonal düzensizliklerden etkilenen organlarda bu hormonlara özđü reseptörler bulunmaktadır (74), (75). Periodonsiyum da seks steroidlerine ait reseptörler içeren dokulardandır (76), (77), (78), (79).

2.2. Menopoz

Menopoz, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) ve Reprodüktif Yaşlanma Evreleri Çalıştayını (STRAW) tarafından menstruasyonun doğal olarak ya da cerrahi, kemoterapi veya radyasyon ile uyarılmış biçimde kalıcı olarak kesilmesi olarak tanımlanmaktadır (80), (81). Patolojik veya fizyolojik başka bir nedenle ilişkili olmaksızın menstruasyonun kesilmesinin 12 aydan fazla sürmesi doğal menopoza ifade eder. Menopoz dönemi öncesi üretken dönem premenopoz, son menstrual periyottan sonraki dönem ise postmenopoz olarak adlandırılmaktadır. Yaklaşan menopozun endokrinolojik, biyolojik ve klinik özelliklerinin görölmeye başlandığı menopozdan hemen önceki ve menopozdan bir yıl sonraki süreci içeren dönem ise perimenopozal dönem olarak adlandırılmaktadır (81). Ortalama menopoz yaşı dünyanın farklı bölgelerinde 43,8 ile 56 arasında değişmektedir (82). Ülkemizde ise menopoz yaşı ortalama 47-49 yaş civarındır (83).

Menopozdan önceki 2-8 yıllık evrede anovulasyon sıklığı artar (84). Bu periyotta over folikülleri hızla azalmaya başlar ve sonunda tükenir (85). Östrojen biyosentezi azalır. Bunun sonucunda hipotalamus-hipofiz eksenini ritmik çalıştıran negatif feedback mekanizması ortadan kalkar, ön lobdan salgılanan folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH) düzensiz salgılanmaya başlar (86). Overler menstruasyonun kesilmesinden sonraki birkaç yılda az sayıda folikül içerebilir ancak bu foliküller histolojik olarak anormaldir ve steroidojenik aktiviteleri düşüktür (87). Menopoz öncesinde kadınlarda plazma östradiol düzeyi 50-500 pg/ml ve progesteron düzeyi 0,5-20 ng/ml iken, menopozla birlikte östradiol düzeyi 5-25 pg/ml ve progesteron düzeyi 0,5 ng/ml düzeyine kadar geriler (88). Foliküler hareketin sonlanmasıyla overler östrojen salgılayan organ olma durumunu sona erdirir. Östrojen yerini over stroma hücreleri ve adrenal bezlerden salgılanan bir androjenik steroid olan östrona bırakır (86).

Menopozun klinik bulguları menstrual düzende bozukluk, vazomotor değişiklikler (sıcak basması ve terleme), ürogenital atrofi, bilişsel gerileme, duygudurum değişiklikleri ve östrojen eksikliğine bağlı kemik kaybı, osteoporoz ve kalp hastalığında muhtemel artış gibi sağlık durumlarıdır (89).

Menopoz diğer sistemleri etkilediği gibi oral dokuları da etkilemektedir. Oral kavitedeki değişiklikler yaşlanma ve östrojen miktarındaki azalmanın bir sonucudur (90). Oral mukoza histolojik olarak ve östrojene verdiği yanıt bakımından vajinal mukoza ile benzerlik göstermektedir. Oral mukoza ve tükürük bezlerinde seks hormonlarına ait reseptörlerinin bulunduğu bildirilmiştir (76), (77), (78), (79).

Östrojen oral mukozayı direkt olarak veya nöral mekanizmalar yoluyla etkileyebilir ve böylece menopozal kadınlarda periodontal sağlığı etkileyebilir (91). Oral problemler; salya miktarında azalma, yanan ağız sendromu, çürük insidansında artış, dizestezi (duyu bozukluğu), tat değişiklikleri, atrofik gingivitis, periodontitis ve osteoporotik çene kemiği durumlarını kapsayabilir (12).

2.2.1. Menopozda Sistemik Durum

Premenopozal dönemden postmenopozal döneme geçişteki metabolik değişiklikler ile ilişkili olarak, yapılan çalışmalarda menopoz sonrası kardiyovasküler

hastalık (KVH) riskinin arttığı bildirilmiştir (92), (93), (94), (95). Premenopozal kadınlarda, benzer yaştaki erkeklere kıyasla KVH riski daha düşüktür. 50 yaşın altındaki kadınlarda KVH nadir olarak görülürken, 70 yaş civarında KVH insidansının kadın ve erkeklerde eşitlendiği, bu durumun östrojen eksikliği ile birlikte KVH riskinin artması ile açıklanabileceği bildirilmiştir (96).

Östrojenin KVH'deki koruyucu rolü çeşitli mekanizmalar ile açıklanabilmektedir. Östrojen model membranlarda lipid peroksidasyonunu engelleyerek antioksidan özellik gösterir (97), KVH'de koruyucu role sahip olan yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düzeyini artırır, KVH riskini artırıcı role sahip olan düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ve total kolesterol (TK) seviyelerini azaltır (98). Antioksidan özelliği ile arteriyel endotel hücreleri oksidize ederek trombosit agregasyonunu ve adezyonunu engeller (99). Östrojen eksikliğinin vücut yağ dağılımı (santral obezite) ve insülin faaliyeti üzerindeki etkileri de KVH riskini etkileyebilmektedir. Bu faktörler postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara kıyasla metabolik sendrom prevalansının yüksek olmasına neden olmaktadır (100). Postmenopozal kadınlarda yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), aylık gelir ve fiziksel aktivite gibi değişkenlerin uyumlanmasından sonra metabolik sendrom riskinin %60 arttığı bildirilmiştir (101).

Menopozun kan basıncı üzerindeki etkileri kesin olmamakla birlikte bazı araştırmacılar postmenopozal kadınlarda hipertansiyon insidansının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir (102). 60'lı yaşlardan sonra kadınlarda erkeklere kıyasla kan basıncı daha yüksek olmaktadır (103). Östrojen anjiyotensin I'in anjiyotensin II'ye dönüşümünü engellemekte ve anjiyotensin reseptörlerinin duyarlılığını azaltmaktadır (104). Menopozda östrojen seviyesinin azalmasıyla birlikte plazma renin aktivitesi ve sempatik aktivitedeki artış hipertansiyon için rol oynamaktadır (104), (103). Östrojen nitrik oksit sentezini etkileyerek vazodilatasyonu artırır ve düz kas hücrelerinde kalsiyum kanallarının açılmasını stimüle eder (105). Östrojenin azalmasıyla kan basıncını düşüren bu mekanizma kaybolur. Bununla birlikte postmenopozal kadınlarda diyetle alınan sodyum duyarlılığı artar ve bu da kan basıncında artışa neden olur (106).

Menopoz dönemindeki kadınlarda kilo artışı sık görülür ve bu durum bu dönemde gözlenen koroner kalp hastalığı risk faktörlerindeki değişiklikler ile ilişkilidir (107). Postmenopozal HRT ile ilgili olarak yapılan epidemiyolojik çalışmalar; östrojen eksikliğinin kilo alımıyla ilişkili olduğunu, eksojen östrojen alımının ise kilo kaybı veya daha az kilo alımı ile ilişkili olduğunu bildirmektedir (108). Östrojen kadınlarda vücut yağ dağılımını düzenlemede önemli bir role sahiptir. Östrojen gluteofemoral yağ birikimini arttırmaktadır (109). Östrojen eksikliği abdominal obezite ile ilişkilidir ve bu durum da insülin direnci gelişim riskini arttırmaktadır (110). Eksojen östrojen alan postmenopozal kadınlarda eksojen östrojen almayanlara kıyasla bel-kalça oranı ve viseral yağ dokusu anlamlı olarak daha düşüktür (108), (111). Postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara kıyasla total ve abdominal yağ kütlesi daha yüksek, yağsız vücut kütlesi daha düşüktür (112), (113). Azalan östrojen seviyesi ile vücut yağ dağılımındaki değişiklik adipoz doku metabolizmasındaki değişikliklerin bir sonucu olabilir. Östrojenin adipoz doku lipoprotein lipaz aktivitesi ve lipoliz üzerinde etkilerinin olduğu bildirilmiştir. Rebuffe-Scrive ve ark. premenopozal kadınlarda femoral adipositlerin abdominal adipositlere kıyasla lipoprotein lipaz aktivitesinin daha yüksek olduğunu ve lipolitik duyarlılığın daha düşük olduğunu ve bunun yağ birikimini arttırdığını; postmenopozal kadınlarda ise bu bölgesel farklılığın bulunmadığını bildirmiştir (114).

Menopozun yaştan bağımsız olarak insülin sekresyonunu ve insülin hücre düzeyini etkileyebileceği düşünülmektedir (115). Menopozla birlikte insülin sekresyonunun ve insülin duyarlılığının azaldığı bildirilmiştir (116). Postmenopozal kadınlarda açlık kan şekeri (AKŞ)'nin arttığını (115) bildiren çalışmaların yanında değişiklik bulunmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (117).

2.2.2. Menopoz ve Kemik Metabolizması

Menopozla birlikte görülen östrojen eksikliği, kadınlarda osteoporoz için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (118), (119). Östrojenin iskelet sistemi üzerine olan etkileri ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda, östrojen eksikliğinin erken menopozda görülen hızlı kemik kaybı ile ve yaşlanmaya bağlı olarak görülen yavaş seyirli kemik kaybı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (120).

Seks hormonları, özellikle östrojen kemikteki yeniden yapılanma sırasında, yeniden yapılanma siklus sıklığını ve her siklustaki dengeyi kontrol eden en önemli faktörlerden birisidir. Östrojenin kemiği, kalsiyumu metabolize eden PTH'nin yıkıcı etkisine karşı koruduğu düşünülmektedir. Östrojen eksikliğinde kemiklerin paratiroid hormona karşı duyarlı hale geldiği, bunun sonucunda serum kalsiyum düzeyinin yükseldiği, paratiroid hormon salgısı seviyesinin azaldığı ve bunun da vitamin D3'ün 1,25-dihidroksi vitamin D3'e dönüşümünü engellediği bildirilmiştir. Böylece idrarda kalsiyum atılımında artış ve bağırsaktan kalsiyum emiliminde azalma meydana gelmekte ve kemik kaybı artmaktadır (121), (122), (123).

Hem osteoblastlarda, hem de osteoklastlarda östrojen reseptörlerinin olması östrojenin kemik hücrelerine doğrudan etkili olduğunu düşündürmektedir. Kemik yıkımından sorumlu osteoklastların üzerinde bulunan östrojen reseptörleri, östrojen seviyesindeki azalmaya aktivite düzeylerini arttırarak, osteoblastlar üzerindeki reseptörler ise aktivite düzeylerini azaltarak cevap vermektedir (124). Aşırı osteoklastik aktivite sonucunda bir kemik trabekülünün her iki yüzeyinde aynı anda yıkım kavitesi oluşma olasılığı artmakta ve iki kavitenin farklı yönlerden ilerleyerek birleşmesi ile trabeküllerde kopma ve sonuçta mikroyapısal bozukluk gelişmektedir. (125). Osteoblastik aktivitenin azalması ise sadece trabeküllerde incelmeye neden olmaktadır (126).

Postmenopozal dönemde tüm kadınlarda östrojen yetersizliği olduğu halde oldukça az bir kısmında (yaklaşık %20) osteoporoz gelişmektedir. Bu sebeple osteoporozla ilgili bireysel yatkınlığı ortaya çıkaran ve östrojen eksikliği ile etkileşime giren başka koşulların da kemik yıkımında etkili olduğu düşünülmektedir.

- Seks hormonlarının yetersizliğinin daha belirgin olması,
- Menopoz başlangıcında düşük kemik kütlesi varlığı,
- Kemik yapım yetersizliği,
- Kemikte paratiroid hormona karşı aşırı duyarlılık ve
- Kemik yıkımını arttıran sitokinlerin aşırı yapımı

postmenopozal kadınlarda osteoporoza yatkınlığı arttıran faktörlerdendir (125). Ayrıca son yıllarda postmenopozal osteoporoz ile kollajen gen defekti ve vitamin D reseptör gen polimorfizminin ilişkili olduğu da bildirilmiştir (127), (128).

2.2.3. Menopoz Periodontal Hastalık İlişkisi

Seks hormonları enflamatuvar mediyatörler, vasküler permeabilite, fibroblast büyüme ve farklılaşması ile ilgili değişikliklere neden olabilir. Periodontal dokularda osteoblast ve fibroblastlarda, reproduktif hayatın farklı aşamalarında değişen hormon düzeylerine yanıt veren östrojen reseptörleri bulunmaktadır. Bu durum periodontal sağlığı etkilemektedir (4), (129).

Östrojenin;

- T hücre aracılı enflamasyonu azaltarak,
- Proenflamatuvar sitokin salınımını inhibe ederek,
- Lökosit yapımını ve PMNL kemotaksisini baskılayarak,
- PMNL fagositozunu uyararak,
- Damar proliferasyonunu, kan akımı ve damar geçirgenliğini artırarak periodonsiyuma etki edebileceği bildirilmiştir (130).

Postmenopozal kadınlarda periodontal hastalık daha sık ve daha şiddetli biçimde görülmektedir (131). Östrojen kemik yıkımında görevli enflamatuvar sitokinlerin ekspresyonunu engeller. Östrojen eksikliği periodontal hastalıkta gingival enflamasyonun ve kemik kaybının daha şiddetli olmasına neden olmaktadır (5). Menopoz sonrası düşük östrojen üretiminin, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 ve TNF-a üretimini arttırdığı bildirilmiştir (132).

Menopozla birlikte östrojen üretiminin azalması, kadınlarda osteoporoz için risk faktörüdür ve bu dönemde kemik rezorpsiyonunda artış meydana gelmektedir (133). Sistemik osteoporoz ve alveolar kemik kaybı arasında korelasyon olduğu bildirilmiştir. Alveolar kretin ve subkrestal alveolar kemiğin kemik mineral yoğunluğunun azalması ataçman kaybı ve diş kaybına neden olabilir (12), (134) Yapılan bir çalışmada, ileri derece osteoporozlu kadınlarda diş kaybı riskinin sağlıklı kadınlara kıyasla üç kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (135). Postmenopozal

kadınlarda diş çekimi sonrası rezidüel kret rezorpsiyonunun premenopozal kadınlara kıyasla daha fazla olduğunu bildiren bir çalışmanın yanında, iki grup arasında anlamlı fark bulunmadığını bildiren bir çalışma da mevcuttur (12), (136).

Imirzalioglu ve ark.'nın yaptığı çalışmada yalnızca yaş kriterinin kret rezorpsiyon derecesi üzerinde etkisi gösterilebilmiştir (137). Generalize kronik periodontitisli postmenopozal kadınlarla yapılan kesitsel bir çalışmada ise yaş, menopoza girdikten sonra geçen zaman ve VKİ, kemik mineral yoğunluğu ile anlamlı korelasyon gösterirken, klinik ataçman kaybı ve alveolar kemik kaybının anlamlı olmayan korelasyon gösterdiği bulunmuş ve osteopeninin periodontal hastalık için risk indikatörü olabileceği öne sürülmüştür (138).

Yapılan çalışmalar, HRT'nin postmenopozal kadınlarda diş retansiyonunu arttırdığını (139), (140) ve periodontal yıkımı azalttığını bildirmektedir. Hormon replasman tedavisinin yeterli dozda uygulandığında kemik kaybını durdurabildiği veya yavaşlatabildiği gösterilmiştir. Bu etkinin dişeti ve periodontal ligamentte bulunan östrojen reseptörlerinin varlığı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (141). Bununla birlikte östrojenin dişeti fibroblastlarının proliferasyonunu ve bağ dokusu maturasyonunu stimüle edebileceği öne sürülmektedir (142).

2.3. Salya

Salya tükürük bezlerinin ekzokrin sekresyonlarına DOS'un eklenmesi ile oluşan, bununla birlikte mikrobiyal komponentler ve yemek artıklarını da içeren biyolojik bir sıvıdır (143), (144). Salyanın fonksiyonları; fiziksel koruma, kayganlaştırma, temizleme, tamponlama, diş bütünlüğünün devamını sağlama ve antibakteriyel etki olarak sıralanabilir (145). Salya sekresyonları oral dokuların fizyolojik durumunun idamesinde koruyucu role sahiptir. Oral yüzeylerin mekanik olarak temizlenmesi, bakteriler tarafından üretilen asitlerin tamponlanması ve bakteriyel aktivitenin engellenmesinde rol oynayan salya, plak üzerinde de önemli etkiye sahiptir (146).

Salya, bakterileri ve bakteriyel ürünleri etkileyen pekçok organik ve inorganik bileşenlere sahiptir. Bu bileşenlerden inorganik olanlar arasında iyon ve gazlar, bikarbonat, sodyum, potasyum, fosfatlar, kalsiyum, florid, amonyum ve

karbondioksit; organik olanlar arasında ise lizozim, laktoferrin, myeloperoksidaz, laktoperoksidaz, glikoproteinler, müsinler, β -2 makrogloblinler, fibronektinler ve antikorlar gibi agltininler bulunmaktadır (147).

Dişeti oluğu sıvısında olduğu gibi salyada da endojen oral bakteriyel türlere reaksiyon gstren antikorlar mevcuttur. Salyada baskın olarak bulunan immünoglobulin IgA'dır. Bununla birlikte IgG ve IgM de salyada bulunmaktadır. IgG ise DOS'ta daha sık olarak bulunur (147). Majör ve minör tükürük bezleri salgısal IgA'nın tamamına ve IgG ile IgM'nin daha az bir kısmına katılmaktadır (145).

Salyada bulunan enzimler tükürük bezleri, bakteriler, lökositler, oral dokular ve yutulan gıdalardan kaynak alır. Salyadaki en önemli enzim parotis kaynaklı amilazdır. Periodontal hastalıkta hyaluronidaz ve lipaz, β -glukuronidaz ve kondroitin sülfataz, katalaz, peroksidaz, kollajenaz, alkalen fosfataz, aminoasit dekarboksilaz gibi bazı enzimlerin konsantrasyonlarının arttığı bildirilmiştir (148), (149), (150), (151). Salyada bulunan konak ve bakteri kaynaklı proteolitik enzimler periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesinde rol oynamaktadır (152), (153). Bu enzimlerin etkisini engellemek için ise salya aynı zamanda katepsinler ve antilkoproteazlar gibi antiproteaz enzimler de içermektedir (154), (155). Matriks metalloproteinazların doku inhibitörleri de kollajen yıkıcı enzimlerin aktivitesini engellemek için salyada bulunan antiproteazlardan biridir (156).

Mukozaal epitelyal hücre yüzeylerinin ve diş yüzeylerinin fizyolojik hidrojen iyon konsantrasyonunun devamlılığı, salyanın tamponlama kapasitesinin önemli bir fonksiyonudur. Bu tamponlama sistemlerinden en önemlisi bikarbonat-karbonik asit sistemidir (157). Salya ayrıca kan pıhtılaşmasını hızlandıran ve yarayı bakteriyel invazyondan koruyan koagülasyon faktörleri de içermektedir (158).

Periodontitisle ilişkili sitokinler üzerinde yapılan daha önceki çalışmalar serum ve DOS üzerinde odaklanmıştır, ancak son yıllarda biyobelirteç kaynağı olarak salyanın kullanımı diğer biyolojik sıvılara farklı bir alternatif olmuştur (159), (160), (161). Salya analizi DOS'la benzer biçimde serum analizine kıyasla ağızdaki lokal patolojik değişiklikleri daha iyi temsil etmektedir. Ancak salyanın DOS'a göre daha kolay ulaşılabilir olması, klinik araç gereç ihtiyacı olmaksızın daha yüksek

hacimde toplanabilmesi, örnek toplanması esnasında kompleks becerilere ihtiyaç olmaması gibi bazı avantajları bulunmaktadır. Bununla birlikte, DOS içeriği bölgesel hastalık alanlarındaki enflamatuvar durumu yansıtırken, salya içeriğinin tüm ağızdaki enflamatuvar durumu yansıttığı söylenebilir (162).

Menopoz dönemindeki kadınlarda ağız kuruluğu sık görülen bir bulgudur. Bulguların sıklığı ve şiddeti tükürük bezlerinden salgılanan salya miktarı ile ilişkili olmayabilir. Salya akış hızının azalması oral mikrobiyal kolonizasyonu destekleyebilir ve dental sağlığı etkileyebilir (163). Tükürük bezleri seks hormon reseptörleri içermektedir ve bu hormonların düzeyleri salyada belirlenebilmektedir (79), (164).

Salya akış hızı bireyin östrojen düzeyleri ile ilişkilidir. Postmenopozal kadınlarda salya akış hızı menstrual dönemdeki kadınlara kıyasla daha düşüktür (165). Yalçın ve ark. menopoz dönemindeki kadınlarda oral şikayetleri değerlendirdikleri çalışmalarında ağız kuruluğunun en sık görülen bulgu olduğunu ve HRT almayan kadınlarda ağız kuruluğunun anlamlı olarak daha fazla görüldüğünü bildirmişlerdir (131). Bununla birlikte postmenopozal kadınlarla premenopozal kadınlar kıyaslandığında salya akış hızının menopozla birlikte azaldığı, HRT alımı ile arttığı, salya pH, elektrolit ve kalsiyum konsantrasyonlarının ise değişmediği bildirilmiştir (11).

2.3.1. Salyadaki Kemik Yıkımı Biyobelirteçleri

Kemik rezorpsiyonu, formasyonu ve turnover ile ilişkili olarak alkalin fostataz, osteokalsin, osteonektin ve kollajen telopeptidazlar gibi pek çok biyolojik belirteç DOS'ta ve salyada değerlendirilmiştir (166). Bu biyobelirteçler periodontitiste lokal kemik metabolizması ile, ve osteoporoz veya metastatik kemik kanserleri gibi sistemik durumlarla ilişkilidir (167).

2.3.1.1. Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör Kappa B Ligand (RANKL) ve Osteoprotegerin (OPG)

1990'ların sonunda kemik rezorpsiyonunu düzenleyen hücre-hücre etkileşiminin ardındaki moleküler mekanizma açığa çıkmıştır. Tümör Nekroz Faktör

ligand süperailisinin bir üyesi olan RANKL, osteoklast farklılaşmasını ve kemik rezorpsiyonunu uyarmaktan sorumlu hücre membran bağlı bir faktör olarak tanımlanmıştır (168). Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand, membran bağlı şekilde veya osteoblastlar, fibroblastlar veya aktive T veya B hücreler tarafından salgılanan şekilde üretilir (169). Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand preosteoklastların yüzeyinde bulunan RANK reseptörüne bağlanarak, preosteoklastların olgun osteoklastlara farklılaşmasını uyarır ve kemik rezorpsiyonunu aktive eder (170). Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligandın faaliyeti TNF reseptör süperailisinin bir üyesi olan ve RANK ile yapısal benzerlik gösteren çözünebilir tuzak reseptörü OPG tarafından engellenebilir (20). Osteoprotegerin RANKL'a bağlanarak RANKL'ın RANK ile olan etkileşimini ve dolayısıyla osteoklast farklılaşması ve kemik rezorpsiyonuna neden olan moleküler olayları engeller. Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand ve OPG'nin çeşitli hücre tipleri tarafından üretilen hormonlar, enflamatuvar mediyatörler ve bakteriyel ürünler gibi sistemik ve lokal uyarılar tarafından kontrol edilmektedir (171), (172).

Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligandın lokal ekspresyonunun artması veya OPG'nin lokal ekspresyonunun azalması insan iskeletinde çeşitli bölgelerde kemik rezorpsiyonuna neden olabilir. Aksine RANKL ekspresyonundaki azalma ve OPG ekspresyonundaki artış kemik oluşumunda artışa ve osteopetrotik durumlara neden olabilir. Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand-Osteoprotegerin sistemi romatoid artrit, postmenopozal osteoporoz, Paget hastalığı ve kemik maligniteleri gibi kemik ve mineral metabolizmasıyla ilgili hastalıkların patogenezinde rol oynamaktadır (173).

Fizyolojik koşullarda RANKL periodonsiyumda esas olarak osteoblastlar ve periodontal ligament hücreleri olmak üzere mezenkimal hücreler tarafından eksprese edilmektedir (174). Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand ekspresyonu, periodonsiyumun okluzal kuvvetlere adaptasyonu, diş sürmesi veya ortodontik diş hareketi ile fizyolojik olarak ilişkilidir (175), (176), (177). Sağlıklı periodonsiyumda OPG periodontal bağ dokusu fibroblastları ve muhtemelen endotelial hücreler tarafından devamlı olarak üretilirken (178), epitelyal hücreler ve T hücreleri tarafından üretilmemektedir (179), (180), (181). Periodontal hastalıkla RANKL'ın

birincil kaynağı Th1 veya Th17 hücreleri ile B hücreleridir (182), (183). Ancak tüm mezenkimal hücreler bakteriyel yük altında RANKL ekprese edebilir (184), (174). T regülatör hücreler, diğer aktive T hücreleri aracılığıyla RANKL ekspresyonunu azaltabilmektedir (185). Hastalık durumunda OPG üreten hücreler büyük olasılıkla sağlık durumundakilerle aynıdır (186).

İmmünohistokimyasal çalışmalar periodontitisli dokuda sağlıklı dokuya kıyasla anlamlı olarak RANKL'da daha yüksek OPG'de ise daha düşük boyanma olduğunu göstermiştir (187). Bu çalışmaların sonuçları daha sonra insan gingival doku biyopsileri ile yapılan gen ekspresyonu çalışmaları tarafından desteklenmiştir (188), (189), (190). Bostancı ve ark.'nın yaptığı çalışmada periodontitisli bireylerde RANKL mRNA ekspresyonunun daha güçlü olduğu ve RANKL/OPG oranının daha yüksek olduğu bulunmuş, kronik periodontitisli bireylerde OPG ekspresyonunun daha zayıf olduğu, generalize agresif periodontitis ve kronik periodontitisli bireyler karşılaştırıldığında generalize agresif periodontitisli bireylerde daha güçlü RANKL ekspresyonu görülürken, kronik periodontitisli bireylerde OPG ekspresyonunun daha düşük olduğu bildirilmiştir (190).

Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand ekspresyon oranının sağlıklı %0-40, gingivite %25-80, kronik periodontitiste %54-100 ve agresif periodontitiste %75-100 olduğu; OPG ekspresyonunun oranının ise sağlıklı %75-100, hastalığın diğer üç şeklinde %100 olduğu bildirilmiştir (188), (190), (191). Ekspresyon seviyelerine bağlı olarak RANKL'ın kronik periodontitiste sağlık durumuna göre 2,7-15,8 kat daha yüksek olduğu (192), (191), (193); OPG'nin kronik periodontitiste sağlıklı bireylere göre 0,2-16 kat daha düşük olduğu bildirilmiştir (190), (192), (193).

Yapılan çeşitli çalışmalarda DOS RANKL düzeylerinin periodontal hastalıklı bireylerde arttığı gösterilmiştir (61), (194), (195), (196). Mogi ve ark. DOS'ta ELISA yöntemiyle RANKL ve OPG'yi tespit eden ilk araştırmacıdır. Bu çalışmada RANKL'ın sağlıklı alanlarda daha düşük, kronik periodontitisli alanlarda daha yüksek seviyede bulunduğu, OPG için ise bunun tersinin geçerli olduğu ve OPG'nin kronik periodontitisli alanlarda 3-4 kat daha az bulunduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte RANKL/OPG oranının kronik periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylerle

kıyaslandığında daha yüksek olduğu bulunmuştur (61). Bu bulgular daha sonra yapılan çalışmalarla desteklenmiştir. RANKL'in sağlık ve hastalıkta görülme oranı yapılan çalışmalarda sırasıyla %33 ve %100 (196), %46 ve %85 (194), 93 ve %100 (195) olarak bulunmuştur. Bu çalışmaların tümünde RANKL konsantrasyonları veya total miktarları kronik periodontitisli bireyler ve sağlıklı bireyler arasında karşılaştırılarak değerlendirilmiştir. Osteoprotegerin sağlıklı ve hastalık alanlarında %100 sıklıkla tespit edilmiştir (181). Ancak yapılan diğer bir çalışma OPG'nin tespit edilme sıklığının sağlıklı bireylerin sağlıklı alanlarında %0, kronik periodontitisli bireylerin sağlıklı alanlarında %75, kronik periodontitisli bireylerin hastalık alanlarında %72 olduğunu bildirmektedir (195).

Periodontal sağlık ve hastalıkta salya RANKL ve OPG konsantrasyonları ile ilgili sonuçlar birbiriyle tutarsızdır. Yapılan bir çalışmada salya sRANKL konsantrasyonu ve sRANKL/OPG oranı ile plak indeksi ve klinik ataçman seviyesi arasında pozitif ilişki olduğu bulunmuş, salya sRANKL konsantrasyonu ve sRANKL/OPG oranının periodontitisli bireylerde sağlıklı olanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu, OPG konsantrasyonunda ise gruplar arasında fark bulunmadığı belirlenmiştir (197). Başka bir çalışmada kronik periodontitisli bireyler için salya sRANKL ve sRANKL/OPG oranının artarken OPG'nin azaldığı bildirilmiştir (198). Gürsoy ve ark.'nın yaptığı çalışmada salyada RANKL, OPG, osteokalsin ve osteopontin seviyeleri değerlendirilmiş ve salya RANKL, osteokalsin ve osteopontin seviyelerinin periodontal durumla ilişkili olmadığı, salya OPG seviyelerinin generalize periodontitis ve lokalize periodontitis gruplarında periodontal sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (199). Sigara içen bireylerle yapılan bir çalışmada ise sigara içenlerde salya OPG konsantrasyonunun daha düşük ve RANKL/OPG oranının daha yüksek olduğu bulunmuştur (200). Bunun aksine sigara içen bireylerle yapılan başka bir çalışmada salya RANKL konsantrasyonlarının ve salya RANKL/OPG oranının sigara içmeyen periodontitisli bireylerde sigara içen periodontitisli bireylere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca sigara içmeyenlerde salya RANKL/OPG oranının DOS ile pozitif ilişkili olduğu, sağlıklı grupta da salya RANKL/OPG oranının serum ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir (201).

Arıkan ve ark.'nın yaptığı çalışmada klinik olarak sağlıklı endosseöz implantların periimplant oluk sıvısında sRANKL ve OPG seviyeleri araştırılmış ve total OPG miktarının periimplant oluk sıvısı hacmi, gingival indeks ve sondlamada kanama ile pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir (202).

2015 yılında yayınlanan bir çalışmada kronik periodontitisli hastalarda cerrahi tedavinin DOS, salya ve gingival doku OPG seviyelerine etkisi araştırılmış; kronik periodontitisli hastalarda sağlıklı gruba kıyasla DOS, salya ve gingival doku OPG düzeylerinin tedavi başlangıcında anlamlı olarak daha düşük olduğu, açık flep cerrahisinden 3 ve 6 ay sonra kronik periodontitisli hastalarda DOS, salya ve gingival doku OPG seviyelerinin başlangıca göre anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir (203). Ratlarda deneysel periodontitis modelinde yapılan bir çalışmada OPG gen tedavisinin alveolar kemik rezorpsiyonu üzerine olan etkisi araştırılmış, gen tedavisi alan grupta alveolar kemik kaybının ve osteoklast sayısının istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha az olduğu gösterilmiş, OPG gen tedavisinin periodontal kemik kaybını önlemede yararlı olabileceği öne sürülmüştür (204).

Ligatür indüklü periodontitis modeliyle yapılan in vivo çalışmalar, osteoporotik ratlarda, osteoporotik olmayanlara göre daha şiddetli histopatolojik doku yıkımı meydana geldiğini ve RANKL pozitif hücre oranlarının daha yüksek olduğunu göstermiştir (205). Klinik olarak osteoporozlu kronik periodontitisli bireylerde periodontal sağlıklı bireylere göre serum RANKL ve OPG konsantrasyonunun daha yüksek olduğu ancak RANKL/OPG oranında farklılık bulunmadığı bildirilmiştir (206).

2.3.1.2. Osteokalsin

Osteoblastlar tarafından sentezlenen osteokalsin, kalsifiye dokunun kollajenöz olmayan bir matriks proteindir (22). Kemik Gla protein olarak da adlandırılan osteokalsin, kemik matriksinin Kvitamini bağımlı Ca^{+2} bağlayıcı proteindir. Kollajenöz olmayan kemik proteinleri arasında en çok bulunanlardan biri olan osteokalsin toplam kemik matriks proteinlerinin %1-2'sini oluşturmaktadır (207). Osteokalsin, Ca^{+2} iyonlarının Gla-bağımlı adezyonu ve hidroksiapatite adsorpsiyonu (208), insan periferel monositlerine kemoatraktan aktivite (209) ve

lökosit elastazın yarışmalı inhibisyonu (210) gibi çeşitli önemli biyolojik fonksiyonlara sahiptir.

Osteokalsin hem kemik rezorpsiyonunda hem de mineralizasyonunda rol oynamaktadır (22) ve osteoblast fonksiyonunun en spesifik belirteci olarak tanımlanmaktadır (23). Osteokalsinin, tedavi olmamış postmenopozal kadınlarda spontan kemik kaybının plazmadaki spesifik bir belirteci olduğu bildirilmiştir (211). Serumdaki osteokalsin seviyelerinin kemik yapımının belirteci olduğu düşünülmektedir (212), (213) ve bu protein metabolik kemik hastalıklarının araştırılmasında rutin olarak kullanılmaktadır (23). Kemik rezorpsiyonu ve formasyonu eşleştiğinde (coupled) serum osteokalsinin kemik turnover için geçerli bir belirteç olduğu; kemik rezorpsiyonu ve formasyonu eşleşmediğinde ise kemik formasyonunun spesifik bir belirteci olduğu düşünülmektedir (214).

Serum osteokalsin seviyelerinin osteoporoz ve multiple myeloma gibi hızlı kemik turnover dönemlerinde ve kırık tamiri esnasında arttığı bildirilmiştir. Shi ve ark. serum osteokalsin seviyelerinin periodontitisli hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük olduğunu bildirmiştir. Bu da periodontitislilerde daha düşük osteoblastik aktivite ve kemik formasyonu olduğunu düşündürmektedir (215). Lappin ve ark. da serum osteokalsinin periodontitislilerde sağlıklı bireylere göre daha yüksek olduğunu bildirmiştir (216). Bununla birlikte osteokalsin konsantrasyonlarının periodontitis derecesiyle negatif korelasyon gösterdiği de bildirilmiştir (216), (217).

Yapılan bir çalışmada periodontitisli hastalarda DOS'ta osteokalsinin tespit edildiği, enflamasyonlu alanlarda DOS osteokalsin seviyelerinin daha yüksek olduğu bildirilmiş, DOS osteokalsin düzeyinin periodontal doku yıkımının şiddetini gösterebileceği öne sürülmüştür (207).

Dişeti oluşu sıvısındaki osteokalsinin kaynağını nereden aldığı kesin değildir. Bir kısmı dolaşım kaynaklı olabilirken bir kısmı ise kemik rezorpsiyonu sırasında veya aktif lokal osteoblast sentezi kaynaklı olarak lokal olarak üretiliyor olabilir (218). Nakashima ve ark. yaptıkları çalışmada sağlıklı ve periodontal hastalıklı alanlarda DOS'ta osteokalsin bulunduğunu tespit etmişler ve ortalama seviyesinin serum konsantrasyonundan 10 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Periodontitisli alanlarda gingivitisli ve sağlıklı alanlara kıyasla DOS osteokalsin konsantrasyonunun

daha fazla olduğunu bulmuşlardır. Bu veriler DOS'ta osteokalsinin büyük bir kısmının periodontal dokular tarafından lokal olarak üretildiğini desteklemektedir (219). Bunun aksine Lee ve ark. ise sağlıklı ve hastalıklı alanlarda DOS osteokalsin seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmadığını bildirmişlerdir (218). Alveolar kemikte bulunan ve osteoblast aktivitesiyle DOS'a salınan osteokalsin rezervuarı, büyük olasılıkla osteokalsinin proteazlar tarafından yıkım derecesine bağlı olarak moleküler boyutlarda bulunmaktadır (220). Yeni sentezlenen osteokalsinin DOS'ta yıkılmamış eksiksiz bir molekül olarak bulunması daha olasıdır. Aksine, dolaşımdaki osteokalsin seviyesi tüm iskelet sistemindeki kemik metabolizmasını yansıttığı için serum osteokalsin seviyelerinin periodontal hastalığı yansıtabilecek bilgi vermesi daha düşük ihtimallidir (218).

Dişeti, periodontal ligament, sement ve alveolar kemiği kapsayan insan periodonsiyumunda osteokalsin lokalizasyonu ile ilgili yapılan çalışmada; osteokalsinin alveolar kemik, sement ve periodontal ligamentte mevcut olduğu ve periodontal ligament fibroblastlarında yüksek osteokalsin ekspresyonu bulunduğu bildirilmiştir (221). Osteokalsin sementogenez, osteoblast farklılaşması ve kemik mineralizasyonunda önemli role sahip olabileceği için sert doku metabolizmasını ifade edebilir. Ayrıca osteokalsin bulunmayan mutant farelerde kemik yoğunluğunun artışı ile ilgili bulgular, osteokalsinin kemik formasyonu için potansiyel bir inhibitör olduğunu düşündürmektedir (222). Aktif kemik rezorpsiyonu sırasında osteokalsin ve osteokalsin fragmanlarının ekstraselüler matriksten DOS'a salınımının olması muhtemeldir (223).

Salyada kemik yıkımı belirteçlerinin değerlendirildiği bir çalışmada salya osteokalsin seviyelerinin kronik periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğu ve periodontal hastalığın klinik parametreleriyle anlamlı korelasyon gösterdiği bulunmuştur (224). Sigara içen bireylerle yapılan bir çalışmada, bu bireylerde salya osteokalsin seviyelerinin daha düşük olduğu bildirilmiş ve bu durumun sigaranın periodontal sağlık üzerindeki olumsuz etkileri ile ilgili olabileceği öne sürülmüştür (225). Bullon ve ark.'nın postmenopozal kadınlarda yaptığı çalışmada ise katılımcılar vertebral kemik yoğunluğuna göre gruplara ayrılarak serum, salya ve DOS osteokalsin seviyeleri ile periodontal durum arasındaki ilişki araştırılmış; dansitometrik gruplar arasında ortalama serum, salya ve

DOS osteokalsin konsantrasyonları arasında istatistiksel fark olmadığı bulunmuştur. Katılımcılar periodontitisi olan ve olmayan olarak gruplandırıldığında ise serum ve salya osteokalsin ile ilgili gruplar arası fark bulunmazken, DOS osteokalsin konsantrasyonunun periodontitisli grupta periodontitisi olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu, sondlamada kanama, klinik ataçman seviyesi ve cep derinliği ortalamasının DOS osteokalsin konsantrasyonuyla, klinik ataçman seviyesinin salya osteokalsin konsantrasyonuyla anlamlı olarak ilişkili olduğu bildirilmiştir (226).

Yapılan bazı çalışmalarda DOS osteokalsinin periodontal durumla ilişkili olmadığı bulunmuştur (218), (227), (228), (229), (230). Periodontitisli bireylerde yapılan kesitsel bir çalışmada aynı hastada derin ve sığ alanlarda DOS osteokalsin seviyeleri arasında fark bulunmadığı bildirilmiştir (218). Tedavi edilmemiş periodontitisli hastalarla yapılan ve takip sürecinde 1,5 mm ve daha fazla ataçman kaybı görülen longitudinal bir çalışmada aktif ve aktif olmayan alanlarda DOS osteokalsin seviyeleri arasında fark bulunmadığı bildirilmiştir (229). Başka bir çalışmada ise ortodontik diş hareketi sırasında DOS osteokalsin seviyelerinin bireyler arasında oldukça değişken olduğu ve diş hareketi aşamaları sırasında belli bir patern göstermediği bulunmuştur (227). Wilson ve ark. tedavi edilmemiş periodontitisli bireylerde DOS'ta osteokalsini tespit edememişlerdir (230).

2.3.1.3. Osteopontin

Osteopontin kollajenöz olmayan, büyük ölçüde fosforile, siyalik asitten zengin, arjinin-glisin-aspartik asit sekansına sahip, kalsiyum bağlayıcı glikozile fosfoproteindir. Ekstraselüler matriks hücre adezyon proteini olan osteopontin kemikte bol miktarda bulunur ve esas olarak kemik matriksinin mineralize kısmında bulunan preosteoblastlar, osteoblastlar ve osteoklastik hücreler tarafından sentezlenir (24). Ancak böbrek, kan, meme bezleri, tükürük bezleri ve dıştaşında da bulunduğu bildirilmiştir (231). Osteopontin ayrıca mineralize dokularda hareketsiz ekstraselüler matriks molekülü olarak bulunabilirken bununla birlikte aktive makrofajlar, lökositler, aktive T hücreleri ve doğal katil hücreler tarafından salınarak vücut sıvılarında çok fonksiyonlu sitokin olarak da bulunabilir (232). Fizyolojik ve patolojik mineralizasyon ile yakından ilişkili olan bu protein (233), kemik

hücrelerinin kemik matriksine bağlanmasında ve kemikteki normal osteoklast hareketi için temel olan intraselüler sinyallerin üretilmesinde görevlidir (232).

Enflamatuvar süreçte osteopontinin çok fonksiyonlu bir sitokin olduğu ve monosit/makrofajları da içeren çeşitli hücre tipleri için kemotaktik olduğu bilinmektedir. Osteopontin hücre aracılı immünite ve granülom oluşumu sırasında normal Th-1 sitokin yanıtı için vazgeçilmezdir (232). Yapılan çalışmalarda osteopontinin insan aterosklerotik plağının yapısında bulunduğu ve arteriyel neointima oluşumunda bir mediyatör olabileceği gösterilmiştir. Osteopontin primer ve restenotik insan koroner aterosklerotik plağında yerleşik makrofajlar, düz kas hücreleri ve endotelial hücreler tarafından sentezlenmekte ve hücrel akümülyasyon ile aterosklerotik plakta distrofik kalsifikasyonda rol oynamaktadır (234).

Kido ve ark.'nın yaptığı çalışmada DOS'ta osteopontin molekülünün varlığı gösterilmiş ve osteopontin seviyelerindeki artışın periodontal hastalık ilerleyişiyle ilişkili olduğu bildirilmiş; DOS osteopontin seviyelerinin alveolar kemik yıkımı için bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür (231).

Bununla uyumlu olarak Sharma ve ark. yaptıkları çalışmada DOS osteopontin seviyelerinin klinik ataçman seviyesi ile anlamlı olarak pozitif ilişkili olduğunu ve sağlıklı alanlardan periodontitisli alanlara doğru artış gösterdiğini; periodontal tedavinin osteopontin seviyelerinde azalmaya neden olduğunu bildirmiştir (235). Aynı yazarın yaptığı başka bir çalışmada periodontal yıkımın boyutu arttıkça DOS'ta lokal osteopontin konsantrasyonunun da arttığı ve bunun plazma osteopontin konsantrasyonuyla da ilişkili olduğu gösterilmiş ve DOS'ta mevcut osteopontinin kaynağının alveolar kemik, sement, periodontal dokulardaki makrofajlar, kan ve tükürük bezleri gibi komşu dokular olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca osteopontinin plazmadaki artışının hastalıklı periodontal dokudan veya dolaşımdaki aktive makrofajlardan kaynaklanabileceği de öne sürülmüştür (236). Diyabet ve periodontal hastalığı bulunan bireylerde yapılan bir çalışmada ise topikal melatonin uygulamasının gingival indeks ve cep derinliği ile salya osteopontin ve osteokalsin konsantrasyonlarını azalttığı bildirilmiştir (237). Yapılan başka bir çalışmada periodontitisli bireylerde sağlıklılara kıyasla serum osteopontin seviyelerinin daha yüksek olduğu, periodontal tedaviden iki ay sonra ise anlamlı olarak azaldığı; kronik

periodontitis grubunda serum osteopontin seviyeleri ve periodontal hastalık indeksi arasında korelasyon görüldüğü bulunmuştur (238).



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda gerçekleştirildi. Araştırma için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06.10.2016 tarihli toplantısında 3996 karar numarası ile onay alındı. Bu çalışma 2008'de revize edilen, 1964 Helsinki Bildirgesi'ne uygun etik standartlarda yürütüldü.

3.1. Çalışma Gruplarının Oluşturulması

Araştırma grupları Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na başvuran hastalar arasından seçildi. Bu hastalardan çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllü bireylerin muayeneleri yapıldı. 35 yaşın altında, sistemik hastalığı bulunan, hamilelik ve emzirme döneminde bulunan, sigara kullanan, son altı ay içerisinde periodontal tedavi görmüş olan, son bir ay içerisinde analjezik, antienflamatuvar ve antibiyotik ilaç kullanmış olan bireyler araştırma dışı bırakıldı. Premenopozal gruba 35 yaşın üzerinde son bir yıldır düzenli adet gören bireyler dahil edildi. Postmenopozal gruba en az 10 yıldır menopozda olan, hormon replasman tedavisi ve bisfosfanat tedavisi almamış bireyler dahil edildi. Çalışma için gönüllü olan tüm bireylerden imzalı olarak bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı. Bireylerin diş hekimine gitme durumu, ağız bakımı alışkanlıkları, ağız ve göz kuruluşu ile ilgili şikayetleri, sistemik sağlık durumları ve alışkanlıkları kaydedildi. Boy, kilo, kan basıncı, bel ve kalça çevresi ölçülerek kaydedildi, VKİ ve bel/kalça oranı hesaplandı.

3.2. Dental ve Periodontal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya ağızda en az 8 doğal dişi bulunan bireyler dahil edildi. Periodontal tanı Armitage'in 1999 sınıflamasına göre belirlendi (29). Klinik olarak sondlamada kanaması olan, ataçman kaybı olmayan bireyler gingivitis tanısı aldı. Ağızdaki mevcut dişlerin en az %30'unda ≥ 2 mm ataçman kaybı varlığı generalize kronik periodontitis olarak değerlendirildi. Ölçümler aynı araştırmacı tarafından Williams periodontal sondu kullanılarak değerlendirildi.

3.2.1. Plak İndeksi (Pİ)

Plak indeksi Silness ve L e tarafından tanımlanan şekilde periodontal sondun diş yüzeyine s rt l p çekilmesi şeklinde değerlendirildi (239). Bu indekse göre;

0: Dişte gingival alanda plak yok

1: Çıplak gözle görülemeyen, ancak sond ucu gingival sulkusta gezdirildiğinde fark edilen plak varlığı

2: Dişeti bölgesinde inceden orta kalınlığa doğru ve çıplak gözle görülebilen plak varlığı

3: Gingival sulkusu dolduran, fazla miktarda yumuşak eklenti ve plak varlığı

Her dişin meziobukkal, bukkal, distobukkal ve lingual yüzeyinden alınan Pİ değerleri toplandıktan sonra ağızda değerlendirilen toplam diş yüzeyine (diş sayısı x 4) bölünerek bireye ait Pİ değeri hesaplandı.

3.2.2. Gingival İndeks (Gİ)

Gingival indeks Silness ve L e tarafından belirtilen şekilde değerlendirildi (239). Bu indekse göre;

0: Sağlıklı dişeti

1. Hafif enflamasyon, hafif renk değişikliği,  dem mevcuttur, ancak kanama yoktur.

2. Orta dereceli enflamasyon, dişeti parlak, kırmızı ve ödemlidir. Sondlamada kanama vardır.

3. Şiddetli enflamasyon, belirgin kırmızılık ve  dem vardır. Spontan kanamaya eğilim ve ülserasyon görülür.

Her dişin meziobukkal, bukkal, distobukkal ve lingual yüzeyinden alınan Gİ değerleri toplandıktan sonra ağızda değerlendirilen toplam diş yüzeyine (diş sayısı x 4) bölünerek bireye ait Gİ değeri hesaplandı.

3.2.3. Diştaşı İndeksi (Dİ)

Dişler üzerindeki diştaşını miktar ve yerleşim olarak değerlendirmek için diştaşı indeksi kullanıldı (240). Bu indekse göre;

0: Diştaşı yok

1: Diş yüzeyinin 1/3 ünü kaplayan supragingival diştaşı

2: Diş yüzeyinin 1/3 ü ile 2/3 ü arasında bir alanı kaplayan supragingival diştaşı ya da subgingival alanda adacıklar halinde diştaşı

3: Diş yüzeyinin 2/3 ten fazlasını kaplayan supragingival diştaşı yada subgingival alanda bant şeklinde yoğun diştaşı varlığı

Her dişin meziobukkal, bukkal, distobukkal ve lingual yüzeyinden alınan Dİ değerleri toplandıktan sonra ağızda değerlendirilen toplam diş yüzeyine (diş sayısı x 4) bölünerek bireye ait Dİ değeri hesaplandı.

3.2.4. Sondlamada Kanama Yüzdesi (SK)

Sondlamada kanama periodontal sond dişeti oluşunda gezdirildikten sonra kanama olup olmaması şeklinde değerlendirildi (241). Kanama görülen diş sayısı ağızdaki diş sayısına bölünüp 100 ile çarpılarak bireye ait sondlamada kanama yüzdesi hesaplandı.

3.2.5. Periodontal Cep Derinliği (CD)

Cep derinliği her diş için meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziolingual, lingual ve distolingual olmak üzere altı bölgeden ölçüldü.

Ölçüm sırasında periodontal sond basınç uygulamadan dişin uzun eksenine paralel olarak tutuldu ve dişeti kenarından periodontal cep tabanına kadar olan mesafe ölçüldü (242).

Her bir bölgeden alınan CD değerleri toplandıktan sonra ağızda değerlendirilen toplam diş yüzeyine bölünerek (diş sayısı x 6) her bireye ait CD değeri hesaplandı.

3.2.6. Klinik Ataçman Seviyesi (KAS)

Klinik ataçman seviyesi değerleri, mine-sement sınırından dişeti kenarına kadar olan mesafe ölçülerek belirlendi (243). Ölçümler her diş üzerinde altı noktadan (meziobukkal, bukkal, distobukkal, meziolingual, lingual ve distolingual) yapıldı.

Her bir bölgeden alınan KAS değerleri toplandıktan sonra ağızda değerlendirilen toplam diş yüzeyine (diş sayısı x 6) bölünerek bireye ait KAS değeri hesaplandı.

3.2.7. Çürük, Kayıp, Dolgulu Dişler İndeksi (Decay, Missed, Filled Teeth Index-DMFT)

Dişlerin çürük, dolgu ve restorasyon açısından sağlık durumlarını değerlendirmek için DMFT indeksi kullanıldı (244). Bu indekse göre;

- 0: Sağlıklı
- 1: Çürük
- 2: Dolgunun altında çürük mevcudiyeti
- 3: Dolgulu, çürüksüz
- 4: Çürük nedeniyle çekilmiş
- 5: Çürük dışında bir nedenle çekilmiş
- 6: Sealant uygulanmış
- 7: Köprü ayağı yada kronlu
- 8: Sürmemiş diş
- 9: Dahil edilmeyen diş

3.2.8. Florozis İndeksi (FI)

Dişlerdeki florozis miktarını değerlendirmek için Dean indeksi kullanıldı (245).

- 0: Normal; mine yüzeyi düzgün, parlak ve kremimsi-beyaz renkte
- 1: Şüpheli; mine yüzeyinde birkaç beyaz benek ile gözlenen hafif translüent bozukluklar
- 2: Çok hafif; düzensiz olarak mine yüzeyine saçılmış, labial diş yüzeyinin %25'inden azını kapsayan, opak-beyaz alanlar
- 3: Hafif; mine yüzeyindeki opasite labial yüzeyin %25'inden fazla, %50'sinden azdır.
- 4: Orta; mine yüzeyinde belirgin aşınma ve kahverengi renkleşme
- 5: Şiddetli; hipoplazi dişin genel görünümünü değiştirecek ölçüde fazladır ve yaygın olarak oyuklu, aşınmış ve kahverengi alanlar mevcuttur.

Her dişe ait florozis skoru toplandıktan sonra diş sayısına bölünerek bireye ait Fİ değeri hesaplandı.

3.3. Salya Örneklerinin Alınması

Çalışmaya katılan bireylerden sabah saatlerinde aç karnına uyarılmamış salya örnekleri alındı. Periodontal muayeneden önce hastalara bir bardak verilerek, baş öne eğik ve ağız açık şekilde beklenmesi ve salyanın pasif olarak akmasına izin verecek şekilde bardağın içerisinde 10 dakika boyunca biriktirilmesi istendi (246). Toplanan örnekler Eppendorf tüplere alındı ve numaralandırıldı. Eppendorf tüpler değerlendirilmenin yapılacağı güne kadar -80°C 'de muhafaza edildi.

3.4. Salya Örneklerinin Değerlendirilmesi

3.4.1. Biyokimyasal Değerlendirme

Biyokimyasal değerlendirme için -80°C 'de muhafaza edilen salya örnekleri -20°C 'de 12 saat bekletildi ve ardından $+4^{\circ}\text{C}$ 'ye alınarak çözümleri sağlandı. Salya örnekleri vortekslenerek (*Velp Scientifica*, Usmate, Italy) $+4^{\circ}\text{C}$ 'de 9000 g'de 6 dakika santrifüjlendi (Eppendorf MR 5415, Germany) ve süpernatant kısımları toplandı. Süpernatant kısımları analiz esnasında oda sıcaklığına getirilerek pH, RANKL, osteoprotegerin, osteopontin ve osteokalsin analizleri yapıldı.

3.4.2. pH Ölçümü

Salya örneklerinin pH'ı hassasiyeti $\pm 0,01$ pH olan pH metre (Metler Toledo MA235 pH/Ion Analyzer, Schwerzenbach, *Switzerland*) ile ölçüldü.

3.4.3. Salya RANKL, Osteoprotegerin, Osteokalsin ve Osteopontin Analizi

Salya soluble RANKL, osteopontin ve osteoprotegerin seviyeleri ticari kitler (Sırasıyla, Cat. No: RD193004200R, RD191446200R ve RD1944003200; BioVendor Laboratorni Medicina, Brno, Czech Republic) kullanılarak sandviç ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemine göre belirlendi.

Salya soluble RANKL, osteopontin ve osteoprotegerin düzeylerinin belirlenmesinde kullanılan enzim immün ölçüm yönteminin prensibi sandviç ELISA yöntemine dayanmaktadır. Bu ölçümde tamamen ölçülmesi hedeflenen analite spesifik iki monoklonal antikor kullanılmaktadır. Birinci monoklonal antikor (MAb-1) ölçülmesi hedeflenen analite spesifik antikordur ve mikrotiter pleyte immobilize edilmiştir. İkinci monoklonal antikor (MAb-2) ise analitin birinci antikorunkinden farklı analit epitopuna karşı oluşturulmuştur ve aynı zamanda da biyotin enzimi ile konjuge edilmiştir. Streptavidin-HRP konjugatı biyotinlenmiş MAb-2 ile konjugat oluşturabilme yeteneğine sahiptir. Kalibratörler ve test örnekleri pleyte ilave edilerek ölçülmesi hedeflenen analitin, spesifik monoklonal antikoruna bağlanması sağlanır. Yıkamanın ardından ikinci antikor (MAb-2-biyotin) ilave edilerek MAb-1-analit-MAb-2-biyotin sandviç kompleksi oluşur. Yıkamanın ardından Streptavidin-HRP konjugatı ilave edilerek biyotinlenmiş MAb-1-analit-MAb-2-biyotin-streptavidin-HRP kompleksi oluşturulur. Yıkama basamağının ardından enzim substratı eklenir ve enzimatik reaksiyon durdurma çözeltisi (1M H₂SO₄) ile sonlandırılır. Absorbanslar mikrotiter pleyt okuyucusu ile okunur. Enzimatik reaksiyon sonucunda oluşan rengin şiddeti örneklerdeki analit konsantrasyonu ile direk olarak orantılıdır.

Salya osteokalsin seviyeleri ise hassasiyeti artırılmış katı faz enzim immün ölçümü yöntemine göre ölçüm yapan EASIA (solid phase Enzyme Amplified Sensitivity Immunoassay) kiti (Cat. No: KAP1381, Diasource, Louvain la Neuve, Belgium) kullanılarak yapıldı.

Bu ölçümde osteokalsinin farklı epitoplarına karşı monoklonal antikorlar kullanılmaktadır. Reaksiyon komponentlerinden biri olan ve osteokalsin epitoplarına karşı oluşturulan monoklonal antikorlar (MAb-1) katı faz yüzeyine bağlanır. Ölçülecek antijen içeren kalibratör, kontrol ve test örnekleri, katı faz antikoruyla bağlanması için kuyucuklara konur ve hemen ardından anti-osteokalsin-HRP antikoru (MAb-2-HRP) ilave edilir. İnkübasyonun ardından MAb-1-osteokalsin-MAb-2-HRP sandviç kompleksi oluşur. Ortamdaki bağlı olmayan fazla antikor, yıkama ile uzaklaştırılır ve enzim substratı eklenir. Enzim işaretleyici (HRP) eklenen kromojen substratı ürüne dönüştürür. Enzimatik reaksiyon durdurma çözeltisi (1M HCl) eklenerek reaksiyon sonlandırılır. Ürün miktarı örnekteki antijen miktarı ile orantılıdır ve absorbans ölçümüyle kolorimetrik olarak belirlenir.

Salya soluble RANKL, osteopontin, osteokalsin ve osteoprotegerin seviyeleri her bir ticari kitin öngördüğü test protokolüne göre belirlenmiştir. Sadece test protokollerinde öngörülen örnek seyreltme işleminde modifikasyonlar yapılmıştır. Salya örnekleri herhangi bir seyreltme işlemine tabi tutulmadan tüm testlerde her bir örnek başına kuyucuklara 100 µL koyulmuştur.

Salya RANKL ve osteoprotegerin sonuçları pmol/L olarak, osteopontin ve osteokalsin seviyeleri ise ng/mL olarak ifade edilmiştir. RANKL, osteoprotegerin, osteopontin ve osteokalsin kitlerinin kalibrasyon aralıkları sırasıyla 0,5-32 pmol/L, 60-1,5 pmol/L, 16-0,25 ng/mL ve 2-50 ng/mL'dir. RANKL, osteoprotegerin, osteopontin ve osteokalsin kitlerinin kalibrasyon aralıkları sırasıyla 0,4 pmol/L, 0,03 pmol/L, 0,087 ng/mL ve 0,4 ng/mL'dir.

3.4.4. Salya RANKL, Osteoprotegerin, Osteokalsin ve Osteopontin Sonuçlarının Hesaplanması

Yapılan tüm testlerin kalibratörlerinin, kontrollerinin ve örneklerinin absorbansı mikropleyt okuyucusunda (*Epoch, BioTek Instruments, USA*) 450 nm ve 630 nm'de (referans filtre 550nm veya 650 nm) okutuldu. Her bir kuyucuktaki örneklerin optik dansitelerinin konsantrasyona dönüştürülmesinde dört-parametrelili eğri-uydurma yazılımı (<http://www.myassays.com/>) kullanılarak aynı analitik

çalışmada gerçekleştirilen standart eğri aracılığı ile bilgisayarda yazılım-aracılıklı karşılaştırma yolu ile hesaplandı.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmaya ait verilerin değerlendirilmesinde IBM SPSS Statistics for Windows 20.0 istatistik programı kullanıldı. Çalışmada yaş, RANKL, OPG, osteokalsin, osteopontin, Pİ, Gİ, CD gibi ölçülerek elde edilen sürekli değişkenlere Shapiro-Wilk testi uygulanarak normal dağılıma uygunluk kontrolleri yapıldı. Sadece yaş, salya pH'ı ve bel/kalça oranı parametreleri normal dağılıma uyduğu için iki grup ortalaması arasındaki farkın değerlendirilmesinde T testi uygulandı. Diğer özelliklerin değerlendirilmesinde ise parametrik olmayan testlerden Mann-Whitney U testi uygulandı.

Çalışmada fırçalama sıklığı, diş hekimine gitme sıklığı gibi sınıflandırılmış veriler ise grup ile teker teker 2 yönlü tablo oluşturularak (grup-fırçalama sıklığı, grup-diş hekimine gitme sıklığı gibi) Ki-kare bağımsızlık testiyle analiz edildi. Böylelikle her olgunun gruplardan bağımsız olup olmadığı değerlendirildi.

Gruplarda ayrı ayrı olmak üzere özellikler arasındaki doğrusal ilişkinin varlığı Spearman Rank korelasyon katsayısıyla değerlendirildi. $p < 0,01$ ve $p < 0,05$ anlamlılık düzeyi olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Antropometrik Bulgular

Başlangıçta premenopozal grup için 50 birey, postmenopozal grup için 150 birey muayene edildi. Bu bireylerden araştırmaya dahil edilme kriterlerine uyan bireyler seçilerek çalışmaya 35-69 yaş arası toplam 86 kadın dahil edildi. Premenopoz grubunu 35-47 yaş arası 43 birey, postmenopoz grubunu 53-69 yaş arası 43 birey oluşturdu. Premenopoz grubunun yaş ortalaması $40,07 \pm 2,89$, postmenopoz grubununki ise $59,37 \pm 3,78$ idi. Yaş bakımından gruplar arasında anlamlı fark olduğu tespit edildi ($p < 0,01$). Gruplar arasında sistolik ve diastolik kan basıncı açısından farklılık yokken ($p > 0,05$), postmenopozal grupta VKİ ve bel/kalça oranının premenopozal gruba göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü ($p < 0,01$). Grupların yaş, VKİ, bel/kalça oranı, kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması Tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Grupların yaş, VKİ, Bel/Kalça oranı, kan basıncı değerlerinin karşılaştırılması

	Premenopoz (n=43)	Postmenopoz (n=43)	P
Yaş (Ort±SS)	40,07±2,9	59,37±3,77	p<0,01
VKİ [Ort (Min-Maks)]	26,22 (19,88-42,67)	29,73 (24,75-38,71)	p<0,01
Bel/Kalça (Ort±SS)	0,83±0,05	0,85±0,05	p<0,05
Kan Basıncı (Sistolik/Diastolik) [Ort (Min-Maks)]	110/80 (90/60-130/90)	110/70 (100/60-140/100)	0,608

(Ort±SS): Ortalama±Standart Sapma, [Ort (Min-Maks)]: [Ortalama (Minimum-Maksimum)], VKİ: Vücut Kitle İndeksi

4.2. Oral Sağlığa Yönelik Davranışlarla İlgili Bulgular

Gruplarda diş hekimine gitme sıklığı, diş çekimi nedenleri, fırçalama alışkanlığı varlığı, fırçalama sıklığı, diş arası araç kullanım alışkanlığı değerlendirildiğinde bu parametreler açısından gruplar arasında farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p > 0,05$).

Grupların diş hekimine gitme sıklığı, diş çekimi nedenleri, fırçalama alışkanlığı (var/yok), fırçalama sıklığı, diş arası araç kullanım alışkanlığı ve kullanılan diş arası araç çeşitlerinin dağılım frekansları ve bu parametreler açısından grupların karşılaştırılmaları Tablo 2’de gösterilmiştir.

4.3. Dental ve Periodontal Verilere Ait Bulgular

Premenopozal grupta 7 kişi gingivitis, 36 kişi periodontitis tanısı alırken, postmenopozal grupta ise 2 kişi gingivitis, 41 kişi periodontitis tanısı aldı. Gruplar periodontal veriler açısından karşılaştırıldığında, gruplar arasında Pİ, Gİ, SK, KAS ve CD açısından farklılık yokken ($p>0,01$), Dİ’nin premenopozal grupta anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p<0,01$). Dental verilere bakıldığında ise DMFT ve diş sayısı (DS) açısından anlamlı farklılık vardı ($p<0,01$). Grupların dental ve periodontal veriler açısından karşılaştırması Tablo 3’te gösterilmiştir.

Tablo 2. Oral sağlığa yönelik davranışlarla ilgili bulguların karşılaştırılması

	Premenopoz (n=43)	Postmenopoz (n=43)	P
Diş hekimine gitme sıklığı			
Şikayet oldukça	36 (%83,7)	41 (%95,3)	0,15
2 yılda bir	1 (%2,3)	0 (%0,0)	
Yılda bir	4 (%9,3)	0 (%0,0)	
6 ayda bir	2 (%4,7)	2 (%4,7)	
Diş çekimi hikayesi			
Yok	5 (%11,6)	1 (%2,3)	0,202
Var	38 (%88,4)	42 (%97,7)	
Diş çekimi nedeni			
Çürük	33 (%76,8)	39 (%90,8)	0,240
Dişeti hastalığı	2 (%4,6)	2 (%4,6)	
Bilinmiyor	3 (%7)	1 (%2,3)	
Fırçalama alışkanlığı			
Yok	6 (%14)	4 (%9,3)	0,493
Var	37 (%86)	39 (90,7)	
Fırçalama sıklığı			
Her gün değil	6 (%14,0)	4 (%9,3)	0,910
Günde 1	11 (%25,6)	10 (%23,3)	
Günde 2	14 (%32,6)	18 (%41,9)	
Günde 3	10 (%23,3)	9 (%20,9)	
Günde 3’ten fazla	2 (%4,7)	2 (%4,7)	
Diş arası temizliği			
Yok	26 (%60,5)	25 (%58,1)	0,98
Var	17 (%39,5)	18 (%41,9)	
Diş arası temizlik aracı			
Dişipi	5 (%11,6)	9 (%20,9)	0,275

Dışarısı fırçası	4 (%9,3)	3 (%6,9)	
Kürdan	7 (%16,3)	4 (%9,3)	
Misvak	1 (%2,3)	2 (%4,7)	
Protez kullanımı			
Yok	30 (%69,8)	8 (%18,6)	p<0,001
Var	13 (%30,2)	35 (%81,4)	
Protez tipi			
Hareketli	1 (%2,3)	1 (%2,3)	p<0,001
Sabit	11 (%25,6)	24 (%55,8)	
Kombine	1 (%2,3)	10 (%23,3)	

Tablo 3. Dental ve periodontal verilere ait bulguların karşılaştırılması

	Premenopoz (n=43)	Postmenopoz (n=43)	p
DS median(min-maks)	28 (16-32)	26 (8-32)	p<0,01
DMFT median(min-maks)	0,84 (0-4,75)	2,75 (0,4-5,5)	p<0,01
Pİ median(min-maks)	1 (0-1,9)	0,61 (0,07-1,82)	0,087
Gİ median(min-maks)	1,32 (0,26-3)	1,25 (0,14-2)	0,559
Dİ median(min-maks)	0,74 (0-2,23)	0,27 (0-2)	p<0,01
SK (%) median(min-maks)	72 (0-100)	65 (0-100)	0,398
CD (mm) median(min-maks)	2,66 (,33-4,4)	2,66 (1,52-4,22)	0,771
KAS (mm) median(min-maks)	2,84 (0,07-6,1)	2,88 (1,77-5,8)	0,125
Fİ median(min-maks)	0 (0-5)	0 (0-4)	0,582

DS: Ağızda Mevcut Diş Sayısı, DMFT: Çürük, Kayıp, Dolgulu Dişler İndeksi, Pİ: Plak indeksi, Gİ: Gingival İndeks, Dİ: Diştaşı İndeksi, SK: Sondlamada Kanama, CD: Cep Derinliği, KAS: Klinik Ataçman Seviyesi, Fİ: Florozis İndeksi

4.4. Salya Parametreleri ile İlişkili Bulgular

Grupların salya akış hızı birbirine benzerdi ($p>0,01$).

Salyadaki kemik metabolizmasıyla ilişkili parametrelere bakıldığında gruplar arasında RANKL ve osteokalsin konsantrasyonlarının anlamlı olarak farklı olduğu görüldü. Salyadaki RANKL ve osteokalsin konsantrasyonları postmenopozal grupta premenopozal gruba göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,01$). Salya pH'ı postmenopozal grupta premenopozal gruba göre anlamlı düzeyde yüksekti ($p<0,01$). Salya OPG ve osteopontin konsantrasyonları ve RANKL/OPG oranı açısından

gruplar arasında farklılık izlenmedi ($p>0,01$). Grupların salya akış hızı ortalamaları ile salya RANKL, OPG, osteokalsin, osteopontin konsantrasyonları ve salya RANKL/OPG oranları Tablo 4’te verilmiştir.

Tablo 4. Salya ile ilgili verilerin karşılaştırılması

	Premenopoz (n=43)	Postmenopoz (n=43)	p
Salya akış hızı (ml/dk) median (min-maks)	0,3 (0,05-1,1)	0,3 (0,05-0,8)	0,845
Salya pH (ort.±SD)	6,73±0,050	7,10±0,074	p<0,01
RANKL (pmol/L) median (min-maks)	0,85 (0,54-5,3)	1,86 (0,54-33,5)	p<0,01
OPG (pmol/L) median (min-maks)	0,99 (0,57-9,67)	1,52 (0,57-24,14)	0,139
RANKL/OPG median (min-maks)	0,95 (0,06-9,23)	1,06 (0,02-15,15)	0,314
Osteokalsin (ng/mL) median (min-maks)	1,58 (1,4-13,35)	2,78 (1,5-22,81)	p<0,01
Osteopontin (ng/mL) median (min-maks)	0,27 (0,27-0,37)	0,27 (0,26-0,53)	0,138

Tablo 5. Premenopozal grupta parametreler arasında görülen anlamlı korelasyonlar

Dental/periodontal parametreler arasındaki korelasyonlar	rho	P	Dental/periodontal parametreler ve salya parametreleri arasındaki korelasyonlar	rho	P
DMFT-Pİ	-,421**	,005	RANKL-Pİ	,472**	<0,01
DMFT-Dİ	-,459**	,002	RANKL-Gİ	,315*	,040
DMFT-SK	-,366*	,016	RANKL-Dİ	,368*	,015
DMFT-DS	-,740**	<0,01	OPG-Gİ	,399**	,008
Pİ-Gİ	,681**	<0,01	OPG-Dİ	,415**	,006
Pİ-Dİ	,535**	<0,01	OPG-SK	,359*	,018
Pİ-SK	,752**	<0,01	OPG-CD	,400**	,008
Pİ-CD	,473**	<0,01	Osteokalsin-Pİ	,304*	,047
Pİ-KAS	,576**	<0,01	Osteokalsin-Gİ	,467**	,002
Gİ-Dİ	,678**	<0,01	Osteokalsin-Dİ	,400	,008
Gİ-SK	,859**	<0,01	Osteokalsin-SK	,365*	,016
Gİ-CD	,763**	<0,01	Osteokalsin-CD	,359*	,018
Gİ-KAS	,691**	<0,01	Osteokalsin-KAS	,311*	,043
Dİ-SK	,561**	<0,01	Osteokalsin-Fİ	-,331*	,030
Dİ-CD	,516**	<0,01			
Dİ-KAS	,486**	<0,01			
SK-CD	,675**	<0,01			
SK-KAS	,572**	<0,01			
CD-KAS	,839**	<0,01			
Salya parametreleri arasındaki korelasyonlar	rho	P	Salya parametreleri ve yaş, kan basıncı, VKİ, bel/kalça arasındaki korelasyonlar	rho	P
RANKL-RANKL/OPG	,539**	<0,01	RANKL-Yaş	-,394**	<0,01
OPG-RANKL/OPG	-,756**	<0,01	Osteokalsin-Yaş	,308*	,045
			Osteokalsin-Sistolik kan basıncı	,342*	,025
			Osteokalsin-VKİ	,449**	<0,01
Yaş, kan basıncı, VKİ, bel/kalça parametreleri arasındaki korelasyonlar	Rho	P	Dental/periodontal parametreler ve yaş, kan basıncı, VKİ, bel/kalça arasındaki korelasyonlar	Rho	P
Sistolik-diastolik kan basıncı	,783**	<0,01	DMFT-Yaş	,303*	,048
			CD-Bel/kalça	-,351*	,021
			Fİ-VKİ	-,366*	,016

Tablo 6. Postmenopozal grupta parametreler arasında görülen anlamlı korelasyonlar

Dental/periodontal parametrelerdeki korelasyonlar	rho	P	Salya parametreleri arasındaki korelasyonlar	rho	P
DMFT-DS	-,675**	,000	RANKL-RANKL/OPG	,598**	,000
Pİ-Gİ	,701**	,000	OPG-RANKL/OPG	-,713**	,000
Pİ-Dİ	,391**	,009	Periodontal parametreler ve yaş, kan basıncı, VKİ, bel/kalça oranı arasındaki korelasyonlar	rho	P
Pİ-SK	,667**	,000	Pİ-Bel/Kalça	-,379*	,012
Pİ-CD	,524**	,000	Gİ-Bel/Kalça	-,338*	,027
Pİ-KAS	,580**	,000	CD-Sistolik kan basıncı	-,368*	,015
Gİ-SK	,903**	,000	CD-Diastolik kan basıncı	-,461**	,002
Gİ-CD	,628**	,000	CD-Bel/Kalça	-,302*	,049
Gİ-KAS	,583**	,000	CAL-Sistolik kan basıncı	-,319*	,037
Gİ-DS	-,330*	,031	CAL-Bel/Kalça	-,365*	,016
Dİ-KAS	,385*	,011	Salya parametreleri ve yaş, kan basıncı, VKİ, bel/kalça arasındaki korelasyonlar	rho	P
Dİ-Fİ	,324*	,034	Osteopontin-VKİ	-,383*	,011
SK-CD	,611*	,000			
SK-KAS	,502**	,001			
SK-DS	-,329*	,031			
CD-KAS	,821**	,000			
Fİ-DS	,317*	,038			

5. TARTIŞMA

Periodontal hastalık, dişlerin destek dokularını etkileyen ve enflamatuvar durumları içeren oral kavitenin kronik bir hastalığıdır (29). Günümüzde periodontal hastalığın etiyojisinde dental plağın rolü olduğu bilinmektedir. Mikrobiyal yüke karşı duyarlı konak tarafından oluşturulan enflamatuvar yanıt periodontal dokularda yıkıma ve diş kaybına neden olmaktadır (247). Genetik, kazanılmış ve çevresel faktörler, patojene karşı oluşan doku cevabını etkileyerek periodontitise yatkınlığı arttırabilmekte, periodontal dokulardaki yıkım miktarı lokal, sistemik veya çevresel faktörler tarafından modifiye edilebilmektedir (26).

Periodontitisin başlangıcının ardından hastalık kollajen liflerde ve bu liflerin kök yüzeyine ataçmanında kayıp, cep epitelinin apikale göçü, periodontal cep oluşumu ve alveolar kemik yıkımı şeklinde ilerler ve tedavi edilmediğinde diş mobilitesi ve kaybıyla sonuçlanabilir (248). Sistemik enflamasyon ve endotel disfonksiyonuna neden olan periodontal hastalıkların hiperlipidemi, tip 2 diyabet, kalp-damar hastalıkları, inme, pnömoni, düşük ağırlıklı doğum ve erken doğum gibi sistemik durumlarla ilişkili olduğu bilinmektedir (249). Periodontal hastalığın tedavisi ile; CRP düzeylerinde azalma (250), endotel disfonksiyonunda düzelme (251), diyabetik bireylerde metabolik kontrolde iyileşme (63), hiperlipidemide azalma (252) izlenmektedir. Bu veriler periodontal hastalıklar ile etiyojisinde kronik enflamasyon bulunan sistemik hastalıklar arasında çift yönlü ilişki olabileceğini göstermektedir. Periodontal hastalıklarla sistemik hastalıklar arasındaki ilişki uzun yıllardır araştırılmaktadır. Özellikle periodontal hastalıkların kadın sağlığına olan etkisi son yıllardaki çalışmaların odak noktası olmuştur.

Menopoz, bir kısmı ağızda bulgu veren birçok sistemik değişikliğin meydana geldiği fizyolojik bir süreçtir. Kadınlarda osteoporoz için en büyük risk faktörü olan menopozla birlikte östrojen üretimi azalarak kemik rezorpsiyonunda artış meydana gelmektedir (133). Östrojen seviyesindeki azalma osteoklastlarda bulunan östrojen reseptör aktivitesini arttırırken osteoblastlardaki reseptör aktivitesini azaltmaktadır (124). Kalsiyum absorpsiyonunda azalma ile birlikte atılımında artış meydana gelmesi kalsiyum ihtiyacını arttırmaktadır (253). Menopozun kemik yıkımı artışına olan etkilerinden dolayı, periodontal hastalık ve diş kaybının da bu süreçten

etkilenebileceği bildirilmiştir (254). Menopoz, yaşlı kadınlarda periodontal hastalık ve alveolar kemik kaybıyla ilişkili sistemik faktörlerden biridir (5), (255). Menopozun periodontal sağlık üzerine olan etkileri postmenopozal kadınlarda görülen hormonal değişikliklerle ilişkilidir. Östrojen eksikliğinin kemik metabolizmasını azalttığı, immün cevap ve enflamasyonu da etkilediği gösterilmiştir. Postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara göre periodontal hastalık gelişme riski daha fazla, periodontal yıkım daha ileri ve diş kaybı daha fazladır (256).

Tümör nekroz faktör ailesinden olan RANKL, osteoblastlar ve T lenfositler tarafından eksprese edilen osteoklastogenezis için gerekli bir sitokindir. Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand osteoklast ve prekürsörleri üzerinde bulunan RANK reseptörünü aktive eder ve böylece osteoklast formasyonu sağlanır. Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand'ın etkinliği sekretuar bir glikoprotein olan OPG tarafından bloke edilir. Osteoprotegerin yalancı reseptör olarak RANKL'a karşı antagonist rol oynar ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eder (20), (257). Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand ve OPG arasındaki denge osteoklast fonksiyonlarını belirler. Bu denge sitokinler ve hormonlar tarafından düzenlenir. Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand /Osteoprotegerin oranındaki değişimler artmış kemik rezorpsiyonuna bağlı kemik hastalıklarının patogeneğinde önemli rol oynar (21). Osteokalsin, osteoblastlar tarafından salgılanan ve kemik yapımında rol oynayan bir proteindir. Kemik mineralizasyonu ve kalsiyum iyon homeostazında da görev alır ve kemik yapımının bir belirteci olarak kullanılmaktadır. Dolaşımdaki osteokalsin genellikle osteoblast sayısı ve yeni kemik formasyonu ile ilişkili bulunsa da parçalanmış osteokalsinin kemik kaybıyla ilişkili olduğu bildirilmiştir (226), (258). Osteopontin, osteoblast ve osteoklastlar tarafından üretilen non-kollajenöz kalsiyum bağlayıcı bir proteindir ve kemik remodellinginde kemik matriksinin bir komponenti olarak rol oynar. Osteopontin osteoklastların kemik mineral matriksine tutunmasında ve kemik yıkımında rol oynar (235).

Osteoklastik aktivite sonucu oluşan periodontal doku yıkımı; periodontal hastalık progresyonuyla pozitif ilişkili olan tip I kollajen telopeptit, osteokalsin, osteonektin, osteopontin ve kemik fosfoprotein gibi kemiğe özgü matriks proteinlerinin DOS'ta sekestrasyonuna yol açmaktadır (237). Gürsoy ve ark. yaptığı

çalışmada glisemik durum ve salya kemik biyobelirteçleri arasındaki ilişkiyi araştırmış; salya RANKL, OPG, osteokalsin ve osteopontin düzeylerini değerlendirmiştir. Çalışmanın sonucunda kemik yıkımı ile ilişkili adı geçen belirteçlerin salyada çok düşük düzeylerde bile belirlenebildiği ortaya konmuştur (199).

Yapılan çalışmalarda menopoz dönemindeki kadınlarda östrojen seviyesi, kemik metabolizması belirteçleri ve çeşitli sitokin seviyeleri serum, DOS ve salyada değerlendirilmiştir. Ancak son yıllarda menopoz dönemindeki kadınlarda kemik metabolizmasıyla ilgili belirteçlerin salyada değerlendirildiği çalışmalar kısıtlıdır. Periodontitisli hastalarda salya RANKL, OPG, osteokalsin ve osteopontin konsantrasyonlarının araştırıldığı çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur.

Bu bilgiler ışığında bu çalışmanın amacı premenopozal ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda, periodontal durumun karşılaştırılması ve salyada kemik metaolizması ile ilişkili RANKL, OPG, osteopontin, osteokalsin düzeylerinin incelenmesi ve belirlenen bu biyobelirteçlerin düzeyleri ile klinik periodontal parametreler arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Menopozun salya kemik metabolizması belirteçleri üzerine olan etkilerinin net biçimde değerlendirilmesi amacıyla çalışmamıza en az 10 yıldır menopozda olan sistemik olarak sağlıklı, sigara ve ilaç kullanmayan, HRT veya bisfosfanat tedavisi almamış postmenopozal bireyler ve sistemik olarak sağlıklı, sigara ve ilaç kullanmayan premenopozal bireyler dahil edilmiştir. Salya örneklerinin alınmasından önce periodontal hastalığın derecesini ve dental durumu değerlendirmek için çalışmalarda sıkça kullanılan Pİ, Gİ, SK, CD, KAS, Dİ, Fİ ve DMFT indeksi gibi parametreler kaydedilmiştir.

Vücut kitle indeksi, vücut ağırlığının boyun karesine bölünmesi ile elde edilen ve obezite sınıflamasında kullanılan bir terimdir. Vücut kitle indeksinin 25-29,9 kg/m²'nin üzerinde olması fazla kilolu, 30 kg/m²'nin üzerinde olması ise obez olarak sınıflandırılmaktadır (259). Vücut ölçülerinin genel bir temsili olan VKİ pek çok çalışmada kullanılmakta ancak mortalite için bağımsız prediktif güce sahip olan yağ dağılımı veya vücut kompozisyonuyla ilgili yeterli bilgi sağlamamaktadır (260), (261), (262). Vücut yağ dağılımı bel çevresi, kalça çevresi ve bel/kalça oranı ile

değerlendirilebilir (263). Menopoz dönemine geçiş, VKİ artışı ve vücut kompozisyonunda bazı değişiklikleri de beraberinde getirmektedir. Orta yaşlı kadınlarda kilo alımı sık görülen bir problemdir (264), (265), (266). Postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara kıyasla total ve abdominal yağ kütlesi daha yüksek, yağsız vücut kütlesi daha düşüktür (112), (113). Menopoz dönemi öncesinde kadınlar göreceli olarak daha fazla subkütanöz yağ dokusuna sahipken, menopoz sonrasında daha fazla viseral yağ dokusu birikimi meydana gelmektedir (267), (268). Bu da santral yağlanmada artış anlamına gelmektedir (269), (270). Premenopozal dönemde viseral yağ dokusu total vücut yağının %5-8'ini oluşturmaktadır. Menopozal geçiş döneminde viseral yağ dokusu artarak postmenopozal dönemde total vücut yağ miktarının %15-20'sine ulaşır (271), (272), (273), (274), (96), (275), (276), (277). Bu artışın yaşla mı yoksa değişen hormon aktivitesi ile mi alakalı olduğu tartışmalıdır. Kesin bir görüş birliği olmamakla birlikte çalışmalardan elde edilen bulguların birçoğu VKİ ve kilo artışındaki değişikliğin yaşla, vücut kompozisyonundaki değişikliğin hormonal değişikliklerle ilişkili olduğunu bildirmektedir (278), (279), (280), (281). Bununla birlikte menopozla birlikte viseral yağ dokusunun yaştan bağımsız olarak artış gösterdiği kesitsel ve uzamsal çalışmalarla gösterilmiştir (282), (272), (96), (275). Yapılan bir çalışmada menopoz dönemindeki kadınlarda 6 yıllık periyotta bel çevresinde %6, yağ kütlesinde %10 artış, kas kütlesinde %1 azalma meydana geldiği bildirilmiştir (269). Poehlman ve ark. benzer yaştaki postmenopozal ve premenopozal kadınlar karşılaştırıldığında menopozal geçişin bel/kalça oranı ve total yağ kütlesinde artışla ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir (110).

Menopozal geçiş dönemi hormon seviyelerindeki değişikliklerle ilişkili olduğundan, seks hormonları değişen vücut kompozisyonundan sorumlu gibi görünmektedir. Östrojenin adipoz doku lipoprotein lipaz aktivitesi ve lipoliz üzerinde etkilerinin olduğu bildirilmiştir (114). Seks hormonlarının vücut kompozisyonu üzerindeki etkisi hayvan modellerinde ve cerrahi olarak menopoza giren kadınlarda yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (283), (284), (285), (286). Rebuffe-Scrive ve ark. premenopozal kadınlarda femoral adipositlerin abdominal adipositlere kıyasla lipoprotein lipaz aktivitesinin daha yüksek olduğunu ve lipolitik duyarlılığın daha düşük olduğunu ve bunun yağ birikimini arttırdığını; postmenopozal kadınlarda ise

bu bölgesel farklılığın bulunmadığını bildirmiştir (114). Yapılan başka bir çalışmada cerrahi olarak menopoza giren kadınlarda obezite riskinin premenopozal kadınlara kıyasla 5 kat fazla olduğu, VKİ'nin ise doğal yolla menopoza girenlere kıyasla daha hızlı bir biçimde arttığı bildirilmiştir (287). Postmenopozal HRT ile ilgili olarak yapılan epidemiyolojik çalışmalar; östrojen eksikliğinin kilo alımıyla ilişkili olduğunu, eksojen östrojen alımının ise kilo kaybı veya daha az kilo alımı ile ilişkili olduğunu bildirmektedir (108). Eksojen östrojen alan postmenopozal kadınlarda eksojen östrojen almayanlara kıyasla bel-kalça oranı ve viseral yağ dokusunun anlamlı olarak daha düşük düzeyde olduğu bildirilmiştir (108), (111).

Çalışmamızda literatüre uyumlu şekilde postmenopozal kadınlarda VKİ ve bel/kalça oranı premenopozal kadınlara kıyasla daha yüksek olarak bulunmuştur.

Yapılan bir çalışmada postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara kıyasla sistolik kan basıncının daha yüksek olduğu, diastolik kan basıncı ile ilgili ise gruplar arasında fark gözlenmediği bildirilmiştir (288). Başka bir çalışmada menopozal geçişle birlikte sistolik ve diastolik kan basıncında artış görüldüğü rapor edilmiştir (289). Kesitsel çalışmalarda yaş ve VKİ açısından benzer bireylerde menopoz dönemi sonrası hipertansiyon riskinin 2 kat arttığı gösterilmiştir (290), (291). Çalışmamızda ise literatürden farklı olarak premenopozal ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda sistolik ve diastolik kan basıncı açısından anlamlı fark bulunmamıştır. Grupların tamamen sistemik olarak sağlıklı bireylerden oluşturulması nedeniyle bu beklenen bir sonuçtur.

Sağlık ve hastalık durumu, hastalık başlangıcı ve ilerleyişi ve yapılan tedavilerin sonuçlarının noninvaziv biçimde değerlendirilmesi sağlık hizmetleri için büyük önem taşımaktadır. Kolay ve noninvaziv biçimde toplanan salya periodontal patojenlerin, enflamatuvar sitokinlerin ve doku yıkım belirteçlerinin tespitinde kullanılan diagnostik bir sıvıdır. Alveolar kemiğin rezorpsiyonu ve yeniden oluşumu kemik metabolizması ile ilgili çeşitli belirteçlerin periodontal doku ve DOS'a salınmasına ve salyada sonlanmasına neden olur (292), (293), (294), (295), (296). Biyolojik yönleriyle kan ile benzerlik taşıyan salya; kolay ulaşılabilir, non-invaziv, ucuz ve kolay saklama olanağına sahip olması nedeniyle birçok çalışmada kullanılmaktadır (297). Salya uyarılma olmadan veya uyarılmış olarak

toplanabilmektedir. Salya akış hızının arttırılması koruyucu bileşenlerin artmasını sağladığından uyarılmış salyada daha fazla belirteç dilüe olur. Teşhis için yapılan birçok çalışmada uyarılmamış salya örneği kullanılmaktadır (298). Bu nedenle çalışmamıza katılan bireylerden uyarılmamış salya örneği alınmıştır.

Salya akış hızı ve içeriği yaş, oral mikrobiyal enzimler, salya toplama yöntemi, salya proteaz aktivitesi gibi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir (299). Tükürük bezlerinde östrojen reseptörlerinin mevcut olduğu bilinmektedir (78). Menopoz dönemindeki kadınlarda salya akış hızı ile ilgili pek çok çalışma yapılmıştır. Minicucci ve ark. menopoz dönemindeki kadınlarda salya akış hızının premenopozal kadınlara göre daha düşük olduğunu bildirmiştir (165). Yalçın ve ark. menopoz dönemindeki kadınlarda en yaygın oral şikayetin ağız kuruluğu olduğunu ve HRT almayan kadınlarda ağız kuruluğunun anlamlı derecede daha sık görüldüğünü bildirmiş; postmenopozal kadınlarda salya akış hızının daha düşük olduğu ancak salya pH'ında anlamlı farklılık gözlenmediğini rapor etmiştir (131), (11). Sewón ve ark.'nın yaptığı çalışmada da benzer sonuçlar bulunmuştur (300). Yapılan başka bir çalışmada ise ağız kuruluğu şikayeti olan ve olmayan postmenopozal kadınlarda salya akış hızı ve salya östrojen seviyeleri değerlendirilmiş, ağız kuruluğu şikayeti olan kadınlarda salya akış hızı ve östrojen seviyelerinin daha düşük olduğu bulunmuştur (301). Yanan ağız sendromuna sahip bireylerle yürütülen bir çalışmada postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara göre salya akış hızının daha düşük olduğu bulunmuştur (302). Streckfus ve ark. premenopozal, perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda uyarılmamış ve uyarılmış parotis akış hızı, uyarılmamış ve uyarılmış submandibular/sublingual bez akış hızı ve uyarılmış tam salya akış hızını değerlendirmişlerdir. Uyarılmamış ve uyarılmış parotis akış hızı ve uyarılmış tam salya akış hızında gruplar arasında fark bulunmazken, premenopozal kadınlarda uyarılmamış ve uyarılmış submandibular/sublingual bez akış hızı daha yüksek olarak bulunmuştur. Östrojen alan ve almayan kadınlar arasında salya akış hızında anlamlı fark bulunamamıştır (303). Ship ve ark. sağlıklı premenopozal ve postmenopozal kadınlarda salya miktarı arasında fark bulunmadığını bildirmiş, sağlıklı kadınlarda tükürük bezi fonksiyonlarının menopozdan etkilenmediğini öne sürmüşlerdir (304). Patel ve ark. periodontal sağlıktan gingivitis ve periodontitise doğru geçişte salya pH'ının dereceli

olarak yükseldiğini saptamıştır (305). Saluja ve ark. postmenopozal kadınlarda salya pH'nın premenopozal kadınlara göre daha düşük olduğunu ancak salya akış hızı açısından farklılık bulunmadığını bildirmişlerdir (306). Dural ve ark. da benzer biçimde postmenopozal dönemdeki kadınlarda salya pH'nın premenopozal dönemdeki kadınlara göre daha düşük olduğunu bulmuştur (307). Sistemik hastalık varlığı, ilaç kullanımı gibi salya akış hızını azaltan faktörler salya pH'nın da düşmesine neden olmaktadır (306). Çalışmamızda yer alan bireyler sistemik olarak sağlıklı ve ilaç kullanmayan bireylerdir. Fenoll-Palomares ve ark. sistemik olarak sağlıklı 45 yaş üstü bireylerde salya pH'ı ve tamponlama kapasitesinin sağlıklı genç bireylerden farklı olmadığını göstermiştir (308). Çalışmamızda Ship ve ark.'nın çalışmasıyla uyumlu olarak premenopozal ve postmenopozal kadınlarda salya akış hızında anlamlı fark gözlenmemiş, salya pH'nın ise literatürden farklı olarak postmenopozal kadınlarda anlamlı olarak daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Menopozla birlikte östrojen seviyesindeki azalma ağızda mevcut diş sayısını ve periodontal sağlığı olumsuz etkileyebilmektedir. Östrojen, kemik yıkımında görevli enflamatuvar sitokinlerin salınımını engeller. Menopozla birlikte östrojenin bu koruyucu etkisi azalmaktadır (309). Yapılan çalışmalarda menopozla birlikte kemik metabolizmasının yavaşladığı, (310) oral mikrodolaşımda bozukluklar meydana geldiği (311), periodontal enflamasyonun ve ataçman kaybının daha şiddetli olduğu gösterilmiştir (5), (309). Yapılan bazı çalışmalarda sistemik osteoporoz ile alveolar kemik kaybı arasında ilişki olduğu, alveolar kret ve subkrestal alveolar kemik yoğunluğundaki azalmanın ataçman kaybı ve diş kaybına neden olabileceği bildirilmiştir (12), (134). Yapılan başka bir çalışmada ise postmenopozal kadınlarda diş sayısı ve kemik mineral yoğunluğu arasında ilişki olmadığı bulunmuş, diş sayısının osteoporoz riskini tanımlamak için kullanılamayacağı öne sürülmüştür (312). Alves ve ark. postmenopozal kadınlarda diş sayısının premenopozal kadınlara göre daha az olduğunu ancak yaş, sigara ve Pİ uyumlamasının ardından anlamlı farkın ortadan kalktığını bildirmiştir (248). Kribbs ve ark. ileri osteoporozlu kadınların sağlıklı kadınlara göre üç kat daha fazla diş kaybı riski taşıdığını bildirmiştir (135). Postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara kıyasla diş çekimi sonrası rezidüel kret rezorpsiyonunun daha fazla olduğu gösterilmiştir (12).

Bununla birlikte menopozun rezidüel kret rezorpsiyonu üzerinde etkisinin olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur (136), (137).

Yapılan bir çalışmada postmenopozal dönemdeki kadınlarda DMFT indeksi değerinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (307). Alves ve ark.'nın yaptığı çalışmada postmenopozal ve premenopozal dönemdeki kadınlar karşılaştırıldığında DMFT indeksi, SK, CD parametreleri arasında fark bulunmazken, postmenopozal kadınlarda ataçman kaybı ve dişeti çekilmesinin hafifçe daha fazla olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı olmadığı, premenopozal kadınlarda Pİ'nin daha yüksek olduğu bulunmuş ve çalışma sonuçlarına göre menopozun periodontal hastalık şiddetini anlamlı biçimde etkilemediği bildirilmiştir (248). Yalçın ve ark. postmenopozal kadınlarda periodontal hastalığın daha sık ve daha şiddetli biçimde görüldüğünü bildirmiştir (140).

.Hormon replasman tedavisi ile ilgili olarak yapılan çalışmalar da östrojenin periodonsiyumdaki koruyucu rolünü destekler niteliktedir. HRT alan kadınlarda diş retansiyonunun arttığını (139), (140) ve periodontal yıkımın azaldığını (313), (314), (315) bildiren çalışmalar mevcuttur. Ancak HRT alan bireyler çalışmamıza dahil edilmemiştir.

Çalışmamızda diş kaybı ve DMFT indeksinin literatürle uyumlu olarak postmenopozal grupta daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte postmenopozal kadınlarda protez kullanımının daha yaygın olduğu saptanmıştır. Periodontal durum bakımından ise gruplar arası fark bulunmamıştır.

Periodontitiste periodontal dokularda RANKL ve OPG seviyelerinde değişiklik meydana geldiği bilinmektedir. Crotti ve ark. periodontitisli dokuda RANKL seviyelerinin daha yüksek, OPG seviyelerinin ise daha düşük olduğunu bildirmiştir (187). Gingival doku biyopsileri ile yapılan gen ekspresyonu çalışmaları da bu bulguyu destekler niteliktedir. Honda ve ark. doku biyopsisi çalışmalarında periodontitiste RANKL ekspresyonunun gingivitise kıyasla daha fazla olduğunu bildirmiştir (189). Garlet ve ark. RANKL ekspresyonunun periodontal hastalıklı bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla daha fazla olduğunu, OPG ekspresyonunun periodontal hastalıklı bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla ve kronik periodontitisli bireylerde agresif periodontitisli bireylere kıyasla daha fazla olduğunu

bildirmişlerdir (188). Bostancı ve ark.'nın yaptığı çalışmada periodontitisli bireylerde RANKL mRNA ekspresyonunun daha güçlü olduğu bulunmuş, kronik periodontitisli bireylerde OPG ekspresyonunun daha zayıf olduğu, generalize agresif periodontitis ve kronik periodontitisli bireyler karşılaştırıldığında generalize agresif periodontitislilerde daha güçlü RANKL ekspresyonu görülürken, kronik periodontitislilerde OPG ekspresyonunun daha düşük olduğu bildirilmiştir (190).

Ekspresyon seviyelerine bağlı olarak RANKL'ın kronik periodontitiste sağlık durumuna göre 2,7-15,8 kat daha yüksek olduğu (192), (191), (193); OPG'nin kronik periodontitiste sağlıklılara göre 0,2-16 kat daha düşük olduğu bildirilmiştir (190), (192), (193). Ligatür indüklü periodontitis modeliyle yapılan in vivo çalışmada ise osteoporotik ratlarda, osteoporotik olmayanlara göre daha şiddetli histopatolojik doku yıkımı meydana geldiği ve RANKL pozitif hücre oranlarının daha yüksek olduğu gösterilmiştir (205).

Dişeti oluşu sıvısında RANKL ve OPG seviyelerinin değerlendirildiği birçok çalışma mevcuttur. Yapılan çeşitli çalışmalarda DOS RANKL düzeylerinin periodontal hastalıklı bireylerde arttığı gösterilmiştir (61), (194), (195), (196). Dişeti oluşu sıvısında ELISA yöntemiyle RANKL ve OPG varlığı ilk olarak Mogi ve ark. tarafından tespit edilmiştir. Bu çalışmada RANKL'ın sağlıklı alanlarda daha düşük, kronik periodontitisli alanlarda daha yüksek seviyede bulunduğu, OPG için ise bunun tersinin geçerli olduğu ve OPG'nin kronik periodontitisli alanlarda 3-4 kat daha az bulunduğu bildirilmiştir (61). Bu bulgular daha sonra yapılan çalışmalarla desteklenmiştir (194), (195), (196). Bu çalışmalarda RANKL konsantrasyonları veya total miktarları kronik periodontitislilerde sağlıklılara göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Osteoprotegerinin ise sağlıklı ve hastalıklı alanların tümünde tespit edildiği bildirilmiştir (196). Lu ve ark.'nın çalışmasında ise OPG'nin tespit edilme sıklığının sağlıklı bireylerin sağlıklı alanlarında %0, kronik periodontitisli bireylerin sağlıklı alanlarında %75, kronik periodontitisli bireylerin hastalıklı alanlarında %72 olduğu bildirilmiştir (195). Bununla birlikte Mogi ve ark. ile Lu ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda DOS RANKL ve/veya OPG konsantrasyonları kronik periodontitisli hastalarda CD, KAS ve SK gibi periodontal parametrelerle ilişkili bulunamamıştır (61), (195). Dişeti oluşu sıvısında RANKL ve OPG düzeylerinin değerlendirildiği başka bir çalışmada hastalar sağlıklı, hafif, orta ve şiddetli periodontitis ile generalize

agresif periodontitis olmak üzere beş gruba ayrılmış, gruplar arasında ortalama RANKL ve OPG konsantrasyonu açısından anlamlı fark gözlenmediği bildirilmiştir (316).

Periodontal sağlık ve hastalıkta salya RANKL ve OPG düzeylerinin salyada değerlendirildiği çalışmalar da mevcuttur. Ancak çalışma sonuçları birbiriyle tutarsızdır. Yapılan bir çalışmada salya sRANKL konsantrasyonu ile plak indeksi ve klinik ataçman seviyesi arasında pozitif ilişki olduğu bulunmuş, salya sRANKL konsantrasyonunun periodontitisli bireylerde sağlıklı olanlara kıyasla anlamlı olarak daha yüksek olduğu, OPG konsantrasyonunda ise gruplar arasında fark bulunmadığı belirlenmiştir (197). Tobon ve ark. kronik periodontitislilerde sağlıklı bireylere göre salya sRANKL oranının artarken OPG'nin azaldığını bildirmişlerdir (198). Gürsoy ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise salyada RANKL, OPG, osteokalsin ve osteopontin seviyeleri değerlendirilmiş ve salya RANKL, osteokalsin ve osteopontin seviyelerinin periodontal durumla ilişkili olmadığı, salya OPG seviyelerinin generalize kronik periodontitisli ve lokalize kronik periodontitisli bireylerde periodontal sağlıklı gruba göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (199). Buduneli ve ark. salya RANKL ve OPG konsantrasyonlarını aralarında sigara içenlerin de bulunduğu periodontal tedavi olmamış ve idame fazındaki bireylerde değerlendirmişler ve sigara içen bireylerde salya OPG konsantrasyonunun daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada ayrıca salya OPG konsantrasyonunun CD, KAS ve SK ile pozitif ilişkili olduğu bulunmuştur (200). Bunun aksine sigarayla ilişkili olarak yapılan başka bir çalışmada salya RANKL konsantrasyonlarının sigara içmeyen periodontitisli bireylerde sigara içen periodontitisli bireylere göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca tüm gruplarda serum, salya ve DOS RANKL konsantrasyonu arasında anlamlı pozitif ilişki olduğu bildirilmiştir (201). Arıkan ve ark.'nın periimplant oluk sıvısında sRANKL ve OPG seviyelerini araştırdığı çalışmada, total OPG miktarının periimplant oluk sıvısı hacmi, gingival indeks ve sondlamada kanama ile pozitif ilişkili olduğu, sRANKL seviyelerinin ise klinik parametreler veya OPG seviyeleri ile anlamlı ilişkili olmadığı bildirilmiştir (202).

Hassan ve ark. 2015 yılında yayınladıkları çalışmalarında kronik periodontitisli hastalarda cerrahi tedavinin DOS, salya ve gingival doku OPG seviyelerine etkisini araştırmışlardır. Sonuçlara göre kronik periodontitisli hastalarda

sağlıklı gruba kıyasla DOS, salya ve gingival doku OPG düzeyleri tedavi başlangıcında anlamlı olarak daha düşük olarak bulunmuş, açık flep cerrahisinden 3 ve 6 ay sonra kronik periodontitisli hastalarda DOS, salya ve gingival doku OPG seviyelerinin başlangıca göre anlamlı olarak arttığı bildirilmiştir (203). Ratlarda deneysel periodontitis modelinde yapılan bir çalışmada ise OPG gen tedavisinin alveolar kemik rezorpsiyonu üzerine olan etkisi araştırılmış, gen tedavisi alan grupta alveolar kemik kaybının ve osteoklast sayısının istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha az olduğu gösterilmiş, OPG gen tedavisinin periodontal kemik kaybını önlemede yararlı olabileceği öne sürülmüştür (204).

Klinik olarak osteoporozlu kronik periodontitisli bireylerde periodontal sağlıklı bireylere göre serum RANKL ve OPG konsantrasyonunun daha yüksek olduğu (206) bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarla benzer olarak postmenopozal dönemdeki kadınlarda salya RANKL seviyelerinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Postmenopozal grupta salya RANKL düzeyleriyle periodontal veriler arasında herhangi bir korelasyon bulunmazken, premenopozal grupta RANKL ile Pİ, Gİ ve Dİ arasında orta düzeyli anlamlı korelasyon bulunmuştur. Çalışma gruplarının periodontal durumlarının benzer olması postmenopozal grupta yüksek RANKL düzeylerinin menopozla ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda salya OPG seviyeleri açısından ise premenopozal ve postmenopozal kadınlar arasında fark saptanmamıştır. Tıpkı RANKL'da olduğu gibi postmenopozal grupta salya OPG düzeyleri ile periodontal veriler arasında bir korelasyon bulunmazken, premenopozal grupta Gİ, Pİ, SK, CD ile OPG arasında orta düzeyli pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

Sağlıklı bireylerde OPG üretiminin yaşla birlikte arttığı bilinmektedir. Bu da dolaşımdaki OPG miktarının kemikteki metabolik değişikliklerle ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Yaşla birlikte OPG seviyelerinde görülen artışın, yaşlanmayla birlikte iskelet sisteminde meydana gelen kemik kaybına karşı dengeleyici bir mekanizma olabileceği veya kemik kaybı sonucunda meydana gelen çözümler sebebiyle oluşabileceği düşünülmektedir (317). Benzer şekilde D'Amore ve ark. kemik mineral yoğunluğuna göre normal, osteopenik ve osteoporotik olarak sınıflandırdıkları postmenopozal kadınlarda en yüksek serum OPG değerinin

osteoporotik grupta olduğunu ortaya koymuşlardır (318). Sağlıklı popülasyonda yapılan bir çalışmada yaş ve OPG arasındaki pozitif ilişkinin postmenopozal kadınların yanında 70 yaş üstü erkeklerde de gözlemlendiği bildirilmiştir. Premenopozal kadınlar veya daha genç erkeklerde ise bu ilişki gözlenmemiştir (319). Postmenopozal osteoporozda OPG koruyucu role sahip gibi görünmektedir.

OPG'nin aksine dolaşımdaki RANKL yaşla birlikte azalıyor gibi görünmektedir ancak yapılan bir çalışmada serum RANKL seviyelerinin yaşla birlikte arttığı gösterilmiştir (320), (321), (322). Çalışmamızın bulgularına göre premenopozal kadınlarda salya RANKL seviyelerinin yaşla birlikte azaldığı bulunmuştur ancak postmenopozal grupta böyle bir ilişkiye rastlanmamıştır.

Abrahamsen ve ark. serum RANKL/OPG oranının yaşla negatif ilişkili olduğunu bildirmiştir (320). Periodontal hastalıkta RANKL/OPG oranını değerlendiren çalışmalarda kronik periodontitisli bireylerde gingival doku, DOS ve salya RANKL/OPG oranının yüksek olduğu bildirilmektedir (190), (61), (197). Buduneli ve ark. sigara içen periodontal hastalıklı bireylerde salya RANKL/OPG oranının yüksek olduğunu bildirmektedir (200). Parichehr ve ark. ise bu bulguların aksine sigara içmeyen bireylerde RANKL/OPG oranının yüksek olduğunu saptamıştır (201). Literatürde postmenopozal kadınlarda salya RANKL/OPG seviyelerini değerlendiren çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada periodontal durumları denk olan premenopozal ve postmenopozal kadınlarda salya RANKL/OPG seviyeleri arasında fark olmadığı belirlenmiştir.

Çalışma gruplarımızın sistemik olarak sağlıklı ve periodontal durumlarının denk olmasına rağmen, postmenopozal kadınlarda RANKL seviyelerinin premenopozal kadınlardan yüksek, OPG seviyelerinin ve RANKL/OPG oranlarının ise benzer olduğu izlenmiştir. Bu durum menopozla ilişkili olarak kemik metabolizmasında oluşan değişiklikleri kompanse etmek için ortaya çıkmış olabilir.

Serumdaki osteokalsin seviyelerinin osteoporoz ve multiple myeloma gibi hızlı kemik turnover dönemlerinde ve kırık tamiri sırasında arttığı belirtilmekte ve serum osteokalsin seviyelerinin kemik yapımının belirteci olduğu düşünülmektedir (212), (213). Osteoporozda genellikle kalsiyum ve fosfor seviyelerinde azalma görülmektedir. Osteokalsin kalsiyum bağımlı bir biyobelirteçtir ve kemik matriksine

güçlü bir afiniteye sahiptir. Osteoporoz hidroksiapatit kristal oluşumunda azalmaya neden olduğundan serum osteokalsin seviyelerinde artışla sonuçlanmaktadır (323), (324). Bu çalışmada salya osteokalsin seviyeleri postmenopozal grupta premenopozal gruba göre yüksek bulunmuştur. Bu bulgular literatürdeki serum ile ilişkili bulgularla uyumludur. Ancak literatürde premenopoz ve postmenopoz dönemdeki bireylerde salya osteokalsin seviyelerini karşılaştıran bir çalışma bulunmadığı için bu sonuçları birebir karşılaştırmak mümkün olmamıştır. Dokuz yıl takipli longitudinal bir çalışmada menopozal geçişle birlikte kemik mineral yoğunluğunun anlamlı olarak azaldığı, postmenopozal dönemde osteokalsin ve alkalen fosfataz gibi kemik biyobelirteçlerinin anlamlı olarak artmasına rağmen bu belirteçlerin kemik yoğunluğu kaybı için prediktör olmadığı bildirilmiştir (325). Premenopozal ve postmenopozal kadınlarda kemik metabolizması belirteçleri, mandibular kemik mineral yoğunluğu ve sistemik iskeletsel kemik yoğunluğu arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, postmenopozal kadınlarda mandibular kemik mineral yoğunluğu ile osteokalsin arasında, premenopozal ve postmenopozal kadınlarda mandibular kemik mineral yoğunluğu ile ağızdaki diş sayısı arasında anlamlı ilişki olduğu bulunmuştur (326).

Postmenopozal kadınlarda serum osteokalsin seviyeleri ile metabolik sendrom arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada metabolik sendromlu hastalarda metabolik sendromlu olmayanlara kıyasla serum osteokalsin seviyelerinin daha düşük olduğu ve özellikle santral obezite ve hiperglisemi olmak üzere metabolik sorunlar arttıkça serum osteokalsin seviyelerinin anlamlı olarak azaldığı bildirilmiştir (327). Yapılan başka bir çalışmada postmenopozal kadınlarda serum osteokalsin seviyelerinin insülin direnciyle ilişkili olduğu, premenopozal kadınlarda ise bu ilişkinin gözlenmediği bildirilmiştir (328). 2015 yılında yayınlanan bir çalışmada femoral kemik mineral yoğunluğunun serum osteokalsin seviyeleri ve yaş ile anlamlı olarak negatif ilişkili olduğu bulunmuştur (329). Postmenopozal kadınlarla yapılan başka bir çalışmada da metabolik sendromlu bireylerin metabolik sendromlu olmayanlara kıyasla kemik mineral yoğunluğunun daha yüksek olduğu, metabolik sendrom komponentleri arttıkça kemik mineral yoğunluğunun arttığı, serum osteokalsin ve D vitamini seviyelerinin metabolik sendrom varlığından etkilenmediği bildirilmiştir (330). Bu çalışmada premenopozal grupta salya osteokalsin seviyeleri

yaş, VKİ ve sistolik kan basıncı ile anlamlı pozitif ilişkili bulunmuş ancak postmenopozal grupta böyle bir ilişkiye rastlanmamıştır.

Serum osteokalsin seviyelerinin periodontitisli hastalarda sağlıklı bireylere kıyasla daha düşük olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu durum periodontitisli bireylerde osteoblastik aktivite ve kemik formasyonunun daha düşük olduğunu düşündürmektedir (215), (216). Bununla birlikte yapılan çalışmalarda serum osteokalsin konsantrasyonlarının periodontitis derecesiyle negatif korelasyon gösterdiği de bildirilmiştir (216), (217).

Bir araştırmada osteokalsinin alveolar kemik, sement ve periodontal ligamentte mevcut olduğu ve periodontal ligament fibroblastlarında yüksek osteokalsin ekspresyonu bulunduğu bildirilmiştir (221). Osteokalsin bulunmayan mutant farelerde kemik yoğunluğunun artışı ile ilgili bulgular (222), osteokalsinin kemik formasyonu için potansiyel bir inhibitör olduğunu düşündürmektedir. Osteokalsin ve osteokalsin fragmanları aktif kemik rezorpsiyonu sırasında ekstraselüler matriksten DOS'a salınıyor olabilir (223).

Kunimatsu ve ark. periodontitisli hastalarda enflamasyonlu alanlarda DOS osteokalsin seviyelerinin daha yüksek olduğunu bildirmiş, DOS osteokalsin seviyelerinin periodontal doku yıkımının şiddetini gösterebileceğini öne sürmüştür (207).

Dişeti oluğu sıvısındaki osteokalsinin bir kısmı dolaşım kaynaklı olabilirken bir kısmı ise kemik rezorpsiyonu sırasında veya aktif lokal osteoblast sentezi kaynaklı lokal olarak üretiliyor olabilir (218). Nakashima ve ark. yaptıkları çalışmada sağlıklı ve periodontal hastalıklı alanlarda DOS'ta osteokalsin bulunduğunu tespit etmişler ve ortalama seviyelerin serum konsantrasyonundan 10 kat daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada periodontitisli alanlarda gingivitisli ve sağlıklı alanlara kıyasla DOS osteokalsin konsantrasyonunun daha fazla olduğu bulunmuştur. Bu veriler DOS'ta osteokalsinin büyük bir kısmının periodontal dokular tarafından lokal olarak üretildiğini desteklemektedir (219). Bunun aksine sağlıklı ve hastalıklı alanlarda DOS osteokalsin seviyeleri arasında anlamlı fark bulunmadığını bildiren bir çalışma da mevcuttur (218).

Alveolar kemikte bulunan ve osteoblast aktivitesiyle DOS'a salınan osteokalsin rezervuarı, büyük olasılıkla osteokalsinin proteazlar tarafından yıkım derecesine bağlı olarak moleküler boyutlarda bulunmaktadır (220). Yeni sentezlenen osteokalsinin DOS'ta yıkılmamış eksiksiz bir molekül olarak bulunması daha olasıdır. Aksine, dolaşımdaki osteokalsin seviyesi tüm iskelet sistemindeki kemik metabolizmasını yansıttığı için serum osteokalsin seviyelerinin periodontal hastalığı yansıtabilecek bilgi vermesi daha düşük ihtimallidir (218).

Miricescu ve ark. salya osteokalsin seviyelerinin kronik periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla daha yüksek olduğunu ve periodontal hastalığın klinik parametreleriyle anlamlı korelasyon gösterdiğini bildirmiştir (224). Gürlek ve ark. sigara içen bireylerde salya osteokalsin seviyelerinin daha düşük olduğunu bildirmiş ve bu durumun sigaranın periodontal sağlık üzerindeki olumsuz etkileri ile ilgili olabileceğini öne sürmüştür (225). Postmenopozal kadınlarda yapılan başka bir çalışmada, katılımcılar vertebral kemik yoğunluğuna göre gruplara ayrılarak serum, salya ve DOS osteokalsin seviyeleri ile periodontal durum arasındaki ilişki araştırılmıştır. Kemik yoğunluğuna göre oluşturulan gruplar arasında ortalama serum, salya ve DOS osteokalsin konsantrasyonları bakımından istatistiksel fark olmadığı bulunmuştur. Postmenopozal kadınlar periodontitisli olan ve olmayan olarak gruplandırıldığında ise serum ve salya osteokalsin ile ilgili gruplar arası fark bulunmamıştır (226).

Dişeti oluşu sıvısı osteokalsin seviyelerinin periodontal durumla ilişkili olmadığını bildiren birçok çalışma mevcuttur (218), (227), (228), (229), (230). Wilson ve ark. tedavi edilmemiş periodontitisli bireylerde DOS'ta osteokalsini tespit edememişlerdir (230). Lee ve ark.'nın periodontitisli bireylerde yaptıkları çalışmada osteokalsinin periodontal hastalık progresyonuyla ilişkisi araştırılmış, aynı hastada derin ve sığ alanlarda DOS osteokalsin seviyeleri arasında fark bulunmadığı bildirilmiştir (275). Nakashima ve ark. tedavi edilmemiş periodontitisli hastaları 3 ay aralıklarla 1 yıl boyunca takip etmişler; takip sürecinde 1,5 mm ve daha fazla ataçman kaybı görüldüğünü, aktif ve aktif olmayan alanlarda DOS osteokalsin seviyeleri arasında fark bulunmadığını bildirmişlerdir (229).

Çalışmamızda postmenopozal grupta salya osteokalsin seviyeleri periodontal durumla ilişkili bulunmamıştır. Çalışmamızın bulguları bu yönüyle Bullon ve ark.'nın (226) çalışmasıyla uyumludur. Grupların periodontal durumları benzer olduğu için postmenopozal grupta salya osteokalsin seviyelerinin premenopozal gruptan yüksek olması menopoz ile ilişkili görünmektedir. Ancak premenopoz grubuna ait bulgularımız salya osteokalsin seviyelerinin tüm periodontal parametrelerle orta dereceli pozitif ilişkili olduğunu göstermektedir. Grupların periodontal durumlarının benzer olduğu göz önüne alındığında menopoz periodontal hastalığa göre salya osteokalsin düzeylerini etkileyen daha güçlü bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır. Ayrıca bu bulgular salya osteokalsinin premenopoz döneminde daha çok lokal periodontal durumla ilişkiliyken, postmenopozal dönemde ise sistemik kemik metabolizması ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Kido ve ark.'nın yaptığı çalışmada DOS'ta osteopontin molekülünün varlığı gösterilmiş ve osteopontin seviyelerindeki artışın periodontal hastalık ilerleyişiyle ilişkili olduğu bildirilerek; DOS osteopontin seviyelerinin alveolar kemik yıkımı için bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür (231). Sharma ve ark. da DOS osteopontin seviyelerinin klinik ataçman seviyesi ile anlamlı olarak pozitif ilişkili olduğunu ve sağlıklı alanlardan periodontitisli alanlara doğru artış gösterdiğini; periodontal tedavinin osteopontin seviyelerinde azalma sağladığını bildirmiştir (235). Yazarların başka bir çalışmasında ise periodontal yıkımın boyutu arttıkça DOS'ta lokal osteopontin konsantrasyonunun da arttığı ve bunun plazma osteopontin konsantrasyonuyla da ilişkili olduğu gösterilmiş ve DOS'ta mevcut osteopontinin kaynağının alveolar kemik, sement, periodontal dokulardaki makrofajlar, kan ve tükürük bezleri gibi komşu dokular olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca osteopontinin plazmadaki artışının hastalıklı periodontal dokudan veya dolaşımdaki aktive makrofajlardan kaynaklanabileceği de öne sürülmüştür (236). Cutando ve ark. topikal melatonin uygulamasının diyabet ve periodontal hastalığı bulunan bireylerde gingival indeks ve cep derinliği ile salya osteopontin ve osteokalsin konsantrasyonlarını azalttığını rapor etmiştir (237). Yapılan başka bir çalışmada periodontitisli bireylerde sağlıklılara kıyasla serum osteopontin seviyelerinin daha yüksek olduğu, periodontal tedaviden iki ay sonra ise anlamlı olarak azaldığı; kronik

periodontitis grubunda serum osteopontin seviyeleri ve periodontal indeks arasında korelasyon görüldüğü bulunmuştur (238).

Yapılan başka bir çalışmada postmenopozal kadınlarda serum osteopontin seviyelerinin osteoporotik kadınlarda belirgin biçimde daha yüksek olduğu bulunmuş, serum osteopontin seviyelerinin kemik mineral yoğunluğu ile negatif ilişkili, RANKL seviyeleri ile ise pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir (331).

Çalışmamızda premenopozal ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda salya osteopontin düzeyleri arasında anlamlı fark tespit edilememiştir.

Çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır. Bunlardan en önemlisi postmenopozal grubun kemik mineral yoğunluğunun ölçülmemiş olmasıdır. Diğer bir limitasyon ise çalışma gruplarımızın kemik metabolizması biyobelirteçlerinin serumda değerlendirilmemiş olmasıdır. Salya biyobelirteçlerinin sistemik kemik mineral yoğunluğu ve serum kemik metabolizması biyobelirteçleri ile birlikte değerlendirilmesi çok daha önemli bulgular ortaya çıkarabilecektir.

Sonuç olarak, sistemik olarak sağlıklı postmenopozal kadınlarda periodontal durumu denk olan premenopozal kadınlara göre salya RANKL ve osteokalsin seviyeleri artmaktadır. Bu artış periodontal durumdan çok, sistemik kemik metabolizması ile ilişkili görünmektedir.

Postmenopozal dönemde kemik metabolizması ve periodontal yıkım ilişkisinin aydınlatılmasında daha geniş popülasyonlarda yapılacak postmenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğu ile salya ve serum kemik metabolizması ile ilişkili biyobelirteçleri birlikte değerlendiren ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

SONUÇLAR

Çalışmamızın bulguları şu şekilde özetlenebilir;

1. Postmenopozal grupta yaş, VKİ ve bel/kalça oranı premenopozal gruptan yüksektir.
2. Grupların ağız sağlığına yönelik davranışları açısından fark yokken, postmenopozal kadınların DMFT indeksi değerleri premenopozal kadınlardan yüksektir.
3. Postmenopozal grupta ağızdaki diş sayısı premenopozal gruptan düşük ve protez kullanımı daha fazladır.
4. Grupların Dİ hariç diğer periodontal verileri benzerdir. Premenopozal grupta daha yüksek Dİ değerleri bulunmuştur. Her iki gruptaki bireylerin çoğu kronik periodontitislidir.
5. Premenopozal ve postmenopozal kadınlarda salya akış hızı benzerken, salya pH'nın postmenopozal kadınlarda yüksek olduğu bulunmuştur.
6. Postmenopozal kadınlarda salya RANKL seviyeleri premenopozal kadınlardan yüksektir.
7. Grupların salya OPG seviyeleri ve salya RANKL/OPG oranları benzerdir.
8. Salya osteokalsin seviyeleri postmenopozal grupta daha yüksektir.
9. Gruplar arasında salya osteopontin seviyeleri açısından farklılık yoktur.

ÖZET

Fizyolojik bir süreç olan menopoz dönemi ile birlikte kadınlarda hormonal değişikliklere bağlı olarak sistemik ve periodontal çeşitli problemler meydana gelmektedir. Salya günümüzde birçok hastalığın teşhisi için yaygın olarak kullanılan diagnostik bir sıvıdır. Kemik yıkımı ile ilişkili RANKL, OPG, osteokalsin ve osteopontin gibi biyobelirteçler salyada tespit edilebilmektedir. Bu çalışmanın amacı premenopozal ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda, periodontal durumun karşılaştırılması ve salyada kemik metabolizması ile ilişkili RANKL, OPG, osteopontin, osteokalsin düzeylerinin incelenmesi ve belirlenen bu biyobelirteçlerin düzeyleri ile klinik periodontal parametreler arasındaki ilişkinin araştırılmasıdır.

Çalışmaya 35-69 yaş arası 89 kadın dahil edildi. Bireyler premenopoz (n=43) ve postmenopoz (n=43) olarak sınıflandırıldı. Bireylerin sosyodemografik özellikleri ve sistemik durumları kaydedildi. Dental ve periodontal muayene bilgileri kaydedildi ve salya örnekleri alındı.

Menopozla birlikte diş sayısının azaldığı ve DMFT indeks değerinin arttığı gözlemlendi. Salya akışı gruplar arasında benzer iken, salya pH'nın postmenopozal kadınlarda daha yüksek olduğu bulundu. Grupların periodontal parametrelerinin benzer olduğu, salya RANKL ve osteokalsin düzeylerinin postmenopozal grupta daha yüksek seviyede olduğu tespit edildi.

Menopozla birlikte kemik metabolizmasında değişikliklerin meydana geldiği göz önünde bulundurulmalıdır. Postmenopozal kadınlarda salya RANKL ve osteokalsin düzeylerinin artışı, menopozun alveolar kemik kaybı üzerindeki etkisi ile ilgili olabilir.

Anahtar Kelimeler: Menopoz, periodontal hastalık, salya, kemik yıkım biyobelirteçleri

ABSTRACT

Comparison of Periodontal Status and Salivary Bone Destruction Related Biomarkers in between Premenopausal and Postmenopausal Women

Along with the menopause period which is a physiological process, various systemic and periodontal problems occur due to hormonal changes in women. Saliva is a diagnostic fluid that is now widely used for the diagnosis of many diseases. Biomarkers associated with bone destruction such as RANKL, OPG, osteocalcin and osteopontin can be detected in the saliva. The aim of this study is to investigate the relationship between periodontal status and salivary bone metabolism-related RANKL, OPG, osteopontin, osteocalcin levels in women in the premenopausal and postmenopausal period and to determine the relationship between the levels of these biomarkers and clinical periodontal parameters.

89 women aged 35-69 years were included in the study. Individuals were classified as premenopausal (n = 43) and postmenopausal (n = 43). The sociodemographic characteristics and systemic conditions of the individuals were recorded. Dental and periodontal examination information was recorded and saliva samples were taken.

It was observed that the number of teeth decreased and DMFT index value increased with menopause. Salivary flow was similar among the groups, while salivary pH was found to be higher in postmenopausal women. It was found that the periodontal parameters of the groups were similar, salivary RANKL and osteocalcin levels were higher in the postmenopausal group.

It should be taken into consideration that changes in bone metabolism occur in menopause. The increase in salivary RANKL and osteocalcin levels in postmenopausal women may be related to the effect of menopause on alveolar bone loss.

Key words: Menopause, periodontal disease, saliva, bone destruction biomarkers

KAYNAKLAR

1. Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. Vol. 13, *Clinical Microbiology and Infection*. 2007. p. 3–10.
2. Garcia RI, Henshaw MM, Krall EA. Relationship between periodontal disease and systemic health. *Periodontol* 2000. 2001; 25: 21–36.
3. Genco R. Host responses in periodontal diseases, current concepts. *J Periodontol*. 1992; 63: 338–355.
4. Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Wang H-L. Influence of sex hormones on the periodontium. *J Clin Periodontol*. 2003; 30: 671–681.
5. Reinhardt RA, Payne JB, Maze CA, Patil KD, Gallagher SJ MJ. Influence of estrogen and osteopenia/osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol*. 1999; 70(8): 823–828.
6. Polotsky HN, Polotsky AJ. Metabolic implications of menopause. Vol. 28, *Seminars in Reproductive Medicine*. 2010. p. 426–434.
7. Reid RL, Blake J, Abramson B, Khan A, Senikas V, Fortier M. Menopause and Osteoporosis Update 2009. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2009; 31(1).
8. Arisan K. Klimakterium ve Menopoz, “Propedötik kadın-doğum.” 8. Baskı. İstanbul: Nobel Kitabevi; 1998.
9. Papakitsou E, Margioris A, Dretakis K, Trovas G, Zoras U, Lyritis G, et al. Body mass index (BMI) and parameters of bone formation and resorption in postmenopausal women. *Maturitas*. 2004; 47(3): 185–213.
10. Forabosco A, Criscuolo M, Coukos G, Uccelli E, Weinstein R, Spinato S, et al. Efficacy of hormone replacement therapy in postmenopausal women with oral discomfort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1992; 73(5): 570–574.
11. Yalcin F, Gurgan S, Gurgan T. The effect of menopause, hormone replacement therapy (HRT), alendronate (ALN), and calcium supplements on saliva. *J Contemp Dent Pract*. 2005; 6(2): 10–17.
12. Friedlander AH. The physiology, medical management and oral implications of menopause. *J Am Dent Assoc*. 2002; 133(1): 73–81.
13. Becker C. Pathophysiology and Clinical Manifestations of Osteoporosis. *Clin Cornerstone*. 2008; 9(2): 42–50.
14. Lerner UH. Bone Remodeling in Post-menopausal Osteoporosis. *J Dent Res*. 2006; 85(7): 584–595.
15. Wactawski-Wende J. Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Ann Periodontol*. 2001; 6(1): 197–208.
16. Mariotti AJ. Estrogen and extracellular matrix influence human gingival fibroblast proliferation and protein production. *J Periodontol*. 2005; 76(8): 1391–1397.

17. Shu L, Guan S-M, Fu S-M, Guo T, Cao M, Ding Y. Estrogen modulates cytokine expression in human periodontal ligament cells. *J Dent Res.* 2008; 87(2): 142–147.
18. Liang L, Yu JF, Wang Y, Ding Y. Estrogen regulates expression of osteoprotegerin and RANKL in human periodontal ligament cells through estrogen receptor beta. *J Periodontol.* 2008; 79(9): 1745–1751.
19. Suda T, Takahashi N, Udagawa N, Jimi E, Gillespie MT, Martin TJ. Modulation of Osteoclast Differentiation and Function by the New Members of the Tumor Necrosis Factor Receptor and Ligand Families. *Endocr Rev.* 1999; 20(3): 345–357.
20. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Lüthy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell.* 1997; 89(2): 309–319.
21. Eghbali-Fatourechi G, Khosla S, Sanyal A, Boyle WJ, Lacey DL, Riggs BL. Role of RANK ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *J Clin Invest.* 2003; 111(8): 1221–1230.
22. Roach HI. Why does bone matrix contain non-collagenous proteins? The possible roles of osteocalcin, osteonectin, osteopontin and bone sialoprotein in bone mineralisation and resorption. *Cell Biol Int.* 1994; 18: 617–628.
23. Hauschka PV, Lian JB, Cole DE, Gundberg CM. Osteocalcin and matrix Gla protein: Vitamin K-dependent proteins in bone. *Physiol Rev.* 1989; 69: 990–1047.
24. Anonymous. Osteopontin. In: Horst Ibelgauf's COPE: Cytokines & Cells Online Pathfinder Encyclopaedia Version. 2006.
25. Kaufman E, Lamster IB. Analysis of saliva for periodontal diagnosis. a review. *J Clin Periodontol.* 2000; 27(7): 453–465.
26. Loesche WJ, Grossman NS. Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: Diagnosis and treatment. Vol. 14, *Clinical Microbiology Reviews.* 2001. p. 727–52.
27. Genco R, Kornman K, Williams R, Offenbacher S, Zambon JJ, Listgarten M, Michalowicz B, Page R, Schenkein H, Slots J, Socransky S VDT. Consensus Report Periodontal Diseases: Pathogenesis and Microbial Factors. *Ann Periodontol.* 1996; 1(1): 926–932.
28. Lamster IB, Novak MJ. Host mediators in gingival crevicular fluid: implications for the pathogenesis of periodontal disease. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1992; 3(1–2): 31–60.
29. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol.* 1999; 4(1): 1–6.
30. Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. *Ann Periodontol.* 1999; 4(1): 7–19.

31. Watts T. Periodontal inflammation and attachment loss: a critical problem for biological studies. *Oral Dis.* 1995; 1(4): 254–258.
32. Kinane DF. Aetiology and pathogenesis of periodontal disease. *Ann R Australas Coll Dent Surg.* 2000; 15: 42–50.
33. Tsai IS, Tsai CC, Ho YP, Ho KY, Wu YM, Hung CC. Interleukin-12 and interleukin-16 in periodontal disease. *Cytokine.* 2005; 31(1): 34–40.
34. Schroeder HE, Graf-De Beer M, Attstrom R. Initial gingivitis in dogs. *J Periodontal Res.* 1975; 10(3): 128–142.
35. Payne WA, Page RC, Ogilvie AL, Hall WB. Histopathologic features of the initial and early stages of experimental gingivitis in man. *J Periodontal Res.* 1975; 10(2): 51–64.
36. Tatakis DN, Kumar PS. Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. Vol. 49, *Dental Clinics of North America.* 2005. p. 491–516.
37. AAP. The pathogenesis of periodontal diseases. *J Periodontol.* 1999; 70(4): 457–470.
38. Corral DA, Amling M, Priemel M, Loyer E, Fuchs S, Ducy P, et al. Dissociation between bone resorption and bone formation in osteopenic transgenic mice. *Med Sci.* 1998; 95: 13835–13840.
39. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev.* 2000; 21(2): 115–137.
40. Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: The spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. *J Cell Biochem.* 1994; 55(3): 273–286.
41. Franceschi RT. The developmental control of osteoblast-specific gene expression: role of specific transcription factors and the extracellular matrix environment. Vol. 10, *Critical reviews in oral biology and medicine : an official publication of the American Association of Oral Biologists.* 1999. p. 40–57.
42. Doherty MJ, Ashton BA, Walsh S, Beresford JN, Grant ME, Canfield AE. Vascular pericytes express osteogenic potential in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res.* 1998; 13(5): 828–838.
43. Ducy P, Schinke T, Karsenty G. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. *Science.* 2000; 289(5484): 1501–1504.
44. Yamaguchi A, Komori T, Suda T. Regulation of osteoblast differentiation mediated by bone morphogenetic proteins, hedgehogs, and Cbfa1. Vol. 21, *Endocrine Reviews.* 2000. p. 393–411.
45. Gadhavi A, Wilson M, Tabona P, Newman HN, Henderson B, Bennett JH. Inhibition of mitosis and induction of apoptosis in MG63 human osteosarcoma-derived cells in vitro by surface proteins from *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Arch Oral Biol.* 2000; 45(8): 707–711.
46. Teitelbaum SL. Bone Resorption by Osteoclasts. *Science (80-).* 2000; 289(5484): 1504–1508.

47. Kong YY, Penninger JM. Molecular control of bone remodeling and osteoporosis. Vol. 35, *Experimental Gerontology*. 2000. p. 947–56.
48. Rodan G, Martin T. Therapeutic approaches to bone diseases. *Science*. 2000; 289(5484): 1508–1514.
49. Gay CV, Weber JA. Regulation of differentiated osteoclasts. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr*. 2000; 10(3–4): 213–230.
50. Takahashi N, Udagawa N, Takami M ST. Cells of bone: Osteoclast generation. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan G, eds *Principles of Bone Biology*. San Diego: Academic Press; 2002. p. 109–126.
51. Väänänen K ZH. Osteoclast function: Biology and mechanisms. In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan G, eds *Principles of Bone Biology*. San Diego: Academic Press; 2002. p. 127–139.
52. Anderson DM, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, Teepe MC, DuBose RF, Cosman D GL. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature*. 1997; 390: 175–179.
53. Wong BR, Josien R, Lee SY, Sauter B, Li HL, Steinman RM, et al. TRANCE (tumor necrosis factor [TNF]-related activation-induced cytokine), a new TNF family member predominantly expressed in T cells, is a dendritic cell-specific survival factor. *J Exp Med*. 1997; 186(12): 2075–2080.
54. Kanamaru F, Iwai H, Ikeda T, Nakajima A, Ishikawa I, Azuma M. Expression of membrane-bound and soluble receptor activator of NF-kappaB ligand (RANKL) in human T cells. *Immunol Lett*. 2004; 94(3): 239–246.
55. Teng YTA, Nguyen H, Gao X, Kong YY, Gorczynski RM, Singh B, et al. Functional human T-cell immunity and osteoprotegerin ligand control alveolar bone destruction in periodontal infection. *J Clin Invest*. 2000; 106(6).
56. Choi Y, Woo KM, Ko SH, Lee YJ, Park SJ, Kim HM, et al. Osteoclastogenesis is enhanced by activated B cells but suppressed by activated CD8+ T cells. *Eur J Immunol*. 2001; 31(7): 2179–2188.
57. Taubman MA KT. Involvement of T-lymphocytes in periodontal disease and in direct and indirect induction of bone resorption. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2001; 12: 125–135.
58. Ishikawa I, Nakashima K, Koseki T, Nagasawa T, Watanabe H, Arakawa S, Nitta H NT. Induction of the immune response to periodontopathic bacteria and its role in the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000. 1997; 14: 79–111.
59. Nagasawa T, Kobayashi H, Kiji M, Aramaki M, Mahanonda R, Kojima T, Murakami Y, Saito M, Morotome Y II. LPS-stimulated human gingival fibroblasts inhibit the differentiation of monocytes into osteoclasts through the production of osteoprotegerin. *Clin Exp Immunol*. 2002; 130(2): 338–344.
60. Liu D, Xu JK, Figliomeni L, Huang L, Pavlos NJ, Rogers M, Tan A, Price P ZM. Expression of RANKL and OPG mRNA in periodontal disease: possible involvement in bone destruction. *Int J Mol Med*. 2003; 11: 17–21.

61. Mogi M, Otagoto J, Ota N TA. Differential expression of RANKL and osteoprotegerin in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *J Dent Res.* 2004; 83: 166–169.
62. Nagasawa T, Kiji M, Yashiro R, Hormdee D, He L, Kunze M et al. Roles of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin in periodontal health and disease. *Periodontol 2000.* 2007; 43: 65–84.
63. Kiran M, Arpak N, Unsal E, Erdoğan MF. The effect of improved periodontal health on metabolic control in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol.* 2005; 32(3): 266–272.
64. Geerts SO, Legrand V, Charpentier J, Albert A, Rompen EH. Further evidence of the association between periodontal conditions and coronary artery disease. *J Periodontol.* 2004; 75(9): 1274–1280.
65. Genco RJ, Grossi SG, Ho A, Nishimura F, Murayama Y. A Proposed Model Linking Inflammation to Obesity, Diabetes, and Periodontal Infections. *J Periodontol.* 2005; 76(1): 2075–2084.
66. Fentoğlu Ö, Köroğlu BK, Hiçyılmaz H, Sert T, Özdem M, Sütçü R, et al. Pro-inflammatory cytokine levels in association between periodontal disease and hyperlipidaemia. *J Clin Periodontol.* 2011;v38(1): 8–16.
67. Khader YS, Ta'ani Q. Periodontal diseases and the risk of preterm birth and low birth weight: a meta analysis. *J Periodontol.* 2005; 76(2): 161–165.
68. Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal diseases. *J Periodontol.* 1996; 67(10 Suppl): 1041–1049.
69. Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: A bidirectional relationship. *Odontology.* 2006; 94: 10–21.
70. Page RC. The Pathobiology of Periodontal Diseases May Affect Systemic Diseases: Inversion of a Paradigm. *Ann Periodontol.* 1998; 3(1): 108–120.
71. Robert J LH. The role of systemic conditions and disorders in periodontal diseases. *Periodontol 2000.* 1993; 2: 98–116.
72. Klemetti E, Vainio P, Lassila V AE. Cortical bone mineral density in the mandible and osteoporosis status in postmenopausal women. *Scan J Dent Res.* 1993; 101: 219–223.
73. Salomon A KM. Influence of hormonal variation on the periodontium in women. *Periodontol 2000.* 2000; 6: 79–87.
74. Mariotti A, Mawhinney M. Endocrinology of sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Periodontol 2000.* 2013; 61(1): 69–88.
75. Vittek J, Hernandez MR WE. Specific estrogen receptors in human gingiva. *J Clin Endocrin Metab.* 1982; 54: 608–612.
76. Thompson IOC, Van der Bijl P, Van Wyk CW, Van Eyk AD. A comparative light-microscopic, electron-microscopic and chemical study of human vaginal and buccal epithelium. *Arch Oral Biol.* 2001; 46(12): 1091–1098.

77. Leimola-Virtanen R, Pennanen R, Syrjänen K SS. Estrogen response in buccal mucosa - A cytological and immunohistological assay. *Maturitas*. 1997; 27: 41–45.
78. Leimola-Virtanen R, Salo T, Toikkanen S, Pulkkinen J SS. Expression of estrogen receptor (ER) in oral mucosa and salivary glands. *Maturitas*. 2000; 36: 131–137.
79. Valimaa H, Savolainen S, Soukka T, Silvoniemi P, Makela S, Kujari H, et al. Estrogen receptor-beta is the predominant estrogen receptor subtype in human oral epithelium and salivary glands. *J Endocrinol*. 2004; 180(1): 55–62.
80. Soules MR, Sherman S, Parrott E, Rebar R, Santoro N, Utian W, et al. Executive summary: Stages of Reproductive Aging Workshop (STRAW). In: *Fertility and Sterility*. 2001. p. 874–878.
81. Research on the menopause in the 1990a. Report of a WHO Scientific Group. *World Heal Organ Tech Rep Ser*. 1996; 866: 1–107.
82. Reynolds RF OC. The age of those going through the natural menopause in Spain and the United States: Results from the dames project. *Am J Hum Biol*. 2005; 17: 331–340.
83. Turfanda A TS. Menopoz'', Jinekoloji. In: S B, editor. *Menopoz'', Jinekoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri; 2004. p. 87–97.
84. Treolar AE, Boynton RE, Behn BG BB. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fertil*. 1967; 12: 77–116.
85. Faddy MJ, Gosden RG, Gougeon a, Richardson SJ, Nelson JF. Accelerated disappearance of ovarian follicles in mid-life: implications for forecasting menopause. *Hum Reprod*. 1992; 7(10): 1342–1346.
86. Zachariassen RD. Oral manifestations of menopause. *Compendium*. 1993; 14(12): 1584, 1586–1591; quiz 1592.
87. Buckler HM, Evans CA, Mamtora H, Burger HG, Anderson DC. Gonadotropin, steroid, and inhibin levels in women with incipient ovarian failure during anovulatory and ovulatory rebound cycles. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 72(1): 116–124.
88. Klokkevold PR MB. Relationship between periodontal disease and systemic health. In *Carranza's clinical periodontology*. In: Klokkevold PR, editor. *Carranza's clinical periodontology*. 10th Ed US. Saunders Elsevier; 2007. p. 288–290.
89. Beatrice J. Endocrinology of menopause. *Periodontol 2000*. 2013; 61(1): 177–194.
90. Lopez BC, Perez MG SY. Dental considerations in pregnancy and menopause. *J Clin Exp Dent*. 2011; 3: e135-144.
91. Cao M, Shu L, Li J, Su J, Zhang W, Guo T, et al. The expression of estrogen receptors and the effects of estrogen on human periodontal ligament cells. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 2007; 29(5): 329–335.

92. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease. The Framingham study. *Ann Intern Med.* 1978; 89(2): 157–161.
93. Knopp RH, Zhu X, Bonet B. Effects of estrogens on lipoprotein metabolism and cardiovascular disease in women. *Atherosclerosis.* 1994; 110(SUPPL.).
94. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med.* 1989; 321(10): 641–646.
95. Wahl PW, Walden CE, Knopp RH, Warnick GR, Hoover JJ, Hazzard WR, et al. Lipid and lipoprotein triglyceride and cholesterol interrelationships: Effects of sex, hormone use, and hyperlipidemia. *Metabolism.* 1984; 33(6): 502–508.
96. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. Vol. 88, *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 2003. p. 2404–2411.
97. Nakano M, Sugioka K, Naito I, Takekoshi S, Niki E. Novel and potent biological antioxidants on membrane phospholipid peroxidation: 2-hydroxy estrone and 2-hydroxy estradiol. *Biochem Biophys Res Commun.* 1987; 142(3): 919–924.
98. Rosano GM FM. Postmenopausal women and cardiovascular risk: impact of hormone replacement therapy. *Cardiol Rev.* 2002; 10(1): 51–60.
99. Streicher R, Kotzka J, Muller-Wieland D, Krone W. Regulation of the LDL receptor gene expression by hormones. *Z Ernahrungswiss.* 1998; 37(Suppl 1):85–87.
100. Park Y-W, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med.* 2003; 163(4): 427–436.
101. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H, D'Agostino RB. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 1999; 159(10): 1104–1109.
102. Trémollières FA, Pouilles JM, Cauneille C, Ribot C. Coronary heart disease risk factors and menopause: A study in 1684 French women. *Atherosclerosis.* 1999; 142(2): 415–423.
103. Harrison-Bernard LM, Rajj L. Postmenopausal hypertension. *Curr Hypertens Rep.* 2000; 2(2): 202–207.
104. Fisman EZ, Tenenbaum A, Pines A. Systemic hypertension in postmenopausal women: A clinical approach. *Curr Hypertens Rep.* 2002; 4(6): 464–470.
105. Mendelsohn ME. Protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *Am J Cardiol.* 2002; 89(12A): 12E–17E; discussion 17E–18E.
106. Rosenthal T OS. Hypertension in women. *J Hum Hypertens.* 2000; 14: 691–704.
107. Wing RR, Matthews KA, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga PL. Weight gain at the time of menopause. *Arch Intern Med.* 1991; 151: 97–102.

108. Espeland MA, Stefanick ML, Kritz-Silverstein D, Fineberg SE, Waclawiw MA, James MK, et al. Effect of postmenopausal hormone therapy on body weight and waist and hip girths. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997; 82(5): 1549–1556.
109. Krotkiewski M, Bjorntorp P, Sjostrom L, Smith U. Impact of obesity on metabolism in men and women. Importance of regional adipose tissue distribution. *J Clin Invest.* 1983; 72(3): 1150–1162.
110. Poehlman ET, Toth MJ, Gardner AW. Changes in energy balance and body composition at menopause: A controlled longitudinal study. *Ann Intern Med.* 1995; 123(9): 673–675.
111. Munoz J, Derstine A, Gower BA. Fat distribution and insulin sensitivity in postmenopausal women: influence of hormone replacement. *Obes Res.* 2002; 10(6): 424–431.
112. Kanaley JA, Sames C, Swisher L, Swick AG, Ploutz-Snyder LL, Stepan CM, et al. Abdominal fat distribution in pre- and postmenopausal women: The impact of physical activity, age, and menopausal status. *Metabolism.* 2001; 50(8): 976–982.
113. Douchi T, Yamamoto S, Yoshimitsu N, Andoh T, Matsuo T NY. Relative contribution of aging and menopause to changes in lean and fat mass in segmental regions. *Maturitas.* 2002; (42): 301–306.
114. Rebuffe-Scrive M, Eldh J, Hafstrom LO BP. Metabolism of mammary, abdominal, and femoral adipocytes in women before and after menopause. *Metabolism.* 1986; 35: 792–797.
115. Walton C, Godsland IF, Proudler AJ, Wynn V, Stevenson JC. The effects of the menopause on insulin sensitivity, secretion and elimination in non-obese, healthy women. *Eur J Clin Invest.* 1993; 23(8): 466–473.
116. Lindheim SR, Presser SC, Ditkoff EC, Vijod MA, Stanczyk FZ, Lobo RA. A possible bimodal effect of estrogen on insulin sensitivity in postmenopausal women and the attenuating effect of added progestin. *Fertil Steril.* 1993; 60(4): 664–667.
117. Hjortland MC, McNamara PM, Kannel WB. Some atherogenic concomitants of menopause: The Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1976; 103(3): 304–311.
118. Hannan MT, Felson DT, Dawson-Hughes B, Tucker KL, Cupples LA, Wilson PW, et al. Risk factors for longitudinal bone loss in elderly men and women: the Framingham Osteoporosis Study. *J Bone Min Res.* 2000; 15(4): 710–720.
119. Seeman E. Invited Review: Pathogenesis of osteoporosis. *J Appl Physiol.* 2003; 95: 2142–2151.
120. Khosla S, Atkinson EJ, Melton 3rd LJ, Riggs BL. 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 Endocrinol Metab.* 1997; 82(5): 1522–1527.
121. JA K. Pathogenesis of osteoporosis and fracture: Osteoporosis. Oxford: Blackwell Healthcare Communications Ltd; 1994. 22-25 p.

122. M K. Tüm yönleriyle osteoporoz. Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1997.
123. Stěpán JJ, Pospíchal J, Presl J, Pacovský V. Bone loss and biochemical indices of bone remodeling in surgically induced postmenopausal women. *Bone*. 1987; 8(5): 279–284.
124. Silverberg SJ, Fitzpatrick LA BJ. The role of parathyroid hormone and vitamin D in the pathogenesis of osteoporosis. In: Marcus R, Feldman D KJ, editor. *Osteoporosis*. San Diego: Academic Press; 1996. p. 715–26.
125. S B. Osteoporoz Patogenezi. In: YG K, editor. *Osteoporoz*. İstanbul: Roche; 1998. p. 56–72.
126. Pietschmann P, Resch H KE. Decreased serum osteocalcin levels in patients with postmenopausal osteoporosis. *Acta Med Austriaca*. 1991; 18: 114–116.
127. Kung AW, Yeung SS, Lau KS. Vitamin D receptor gene polymorphisms and peak bone mass in southern Chinese women. *Bone*. 1998; 22(4): 389–393.
128. Taguchi A, Kobayashi J, Sueti Y, Ohtsuka M, Nakamoto T, Tanimoto K, et al. Association of estrogen and vitamin D receptor gene polymorphisms with tooth loss and oral bone loss in Japanese postmenopausal women. *Menopause*. 2003; 10(3): 250–257.
129. Amar S CK. Influence of hormonal variation on the periodontium in women. *Periodontol 2000*. 1994; 6: 79–87.
130. Josefsson E, Tarkowski A CH. Anti-inflammatory properties of estrogen. I. In vivo suppression of leukocyte production in bone marrow and redistribution of peripheral blood neutrophils. *Cell Immunol*. 1992; 142(1): 67–78.
131. Yalcin F, Gurgan S, Gul G. Oral health in postmenopausal Turkish women. *Oral Health Prev Dent*. 2006; 4(4): 227–233.
132. Pacifici R. Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1996; 11(8): 1043–1051.
133. Recker R, Lappe J, Davies KM, Heaney R. Bone remodeling increases substantially in the years after menopause and remains increased in older osteoporosis patients. *J Bone Miner Res*. 2004; 19(10): 1628–1633.
134. Frutos R, Rodríguez S, Miralles-Jorda L, Machuca G. Oral manifestations and dental treatment in menopause. *Med Oral*. 2002; 7(1): 26–60, 31–35.
135. Kribbs PJ. Comparison of mandibular bone in normal and osteoporotic women. *J Prosthet Dent*. 1990; 63(2): 218–222.
136. Ortman LF, Hausmann E, Dunford RG. Skeletal osteopenia and residual ridge resorption. *J Prosthet Dent*. 1989; 61(3): 321–325.
137. Imirzalioglu P, Yuzugullu B, Gulsahi A. Correlation between residual ridge resorption and radiomorphometric indices. *Gerodontology*. 2012; 29(2): e536–542.
138. Sultan N, Rao J. Association between periodontal disease and bone mineral density in postmenopausal women: a cross sectional study. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*. 2011; 16: e440–447.

139. Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Post-menopausal hormone use and tooth loss: a prospective study. *J Am Dent Assoc.* 1996; 127(3): 370--377, quiz 392.
140. Taguchi A, Sanada M, Suei Y, Ohtsuka M, Nakamoto T, Lee K, et al. Effect of estrogen use on tooth retention, oral bone height, and oral bone porosity in Japanese postmenopausal women. *Menopause.* 2004; 11(5): 556–562.
141. Lopez-Marcos JF, Garcia-Valle S, Garcia-Iglesias AA. Periodontal aspects in menopausal women undergoing hormone replacement therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005; 10(2): 132–141.
142. M. Laine W, Leimola-Virtanen R. Effect of hormone replacement therapy on salivary flow rate, buffer effect and ph in perimenopausal and postmenopausal. *Arch Oral Biol.* 1996; 41(1): 91–95.
143. Goodson JM. Gingival crevice fluid - an introduction. *Periodontol 2000.* 2003; 31(1): 43–54.
144. Carpenter G. The secretion, components, and properties of saliva. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2013; 4: 267–276.
145. Newman M, Takei H, Klokkevold P, Carranza F. Defense Mechanisms of the Gingiva. In: Carranza's Clinical Periodontology. 11th ed. Saunders Elsevier; 2012. p. 69–70.
146. Nakamura M SJ. Salivary enzymes: origin and relationship to periodontal disease. *J Periodontal Res.* 1983; 18(6): 559–569.
147. Talonpoika JT, Hämäläinen MM. Collagen III aminoterminal propeptide in gingival crevicular fluid before and after periodontal treatment. *Eur J Oral Sci.* 1992; 100(2): 107–110.
148. Carlsson J EJ. Local effect of diet on plaque formation and development of gingivitis in dogs. II. Effect of high carbohydrate versus high protein/fat diets. *Odont Rev.* 1965; 16: 42–49.
149. Gochman, N. Meyer, RK. Blackwell , RQ. Fosdick L. The amino acid decarboxylase of salivary sediment. *J Dent Res.* 1959; 38: 998.
150. King J. Experimental investigation of periodontal disease in the ferret and in man, with special reference to calculus formation. *Dent Pr.* 1954; 4: 157.
151. Totan, A. Greabu, M. Totan, C. Spinu T. Salivary aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase and alkaline phosphatase: possible markers in periodontal diseases. *Clin Chem Lab Med.* 2006; 44: 612.
152. Holt SC, Bramanti TE. Factors in Virulence Expression and Their Role in Periodontal Disease Pathogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1991; 2(2): 177–281.
153. Mandel I. Markers of periodontal disease susceptibility and activity derived from saliva. In: Johnson N, editor. Risk markers of oral diseases. vol 3. New York: Cambridge University Press; 1991.

154. Isemura S, Saitoh E, Sanada K. Characterization of a new cysteine proteinase inhibitor of human saliva, cystatin SN, which is immunologically related to cystatin S. *FEBS Lett.* 1986; 198(1): 145–149.
155. Ohlsson M, Rosengren M, Tegner H, Ohlsson K. Quantification of granulocyte elastase inhibitor in human mixed saliva and in pure parotid secretion. *Hoppe Seylers Z Physiol Chem.* 1983; 364: 1323.
156. Drouin L, Overall CM, Sodek J. Identification of matrix metallo-endoproteinase inhibitor (TIMP) in human parotid and submandibular saliva: partial purification and characterization. *J Periodontal Res.* 1988; 23(6): 370–377.
157. Mandel I. Relation of saliva and plaque to caries. *J Dent Res.* 1974; 53(2): 246–266.
158. Leung SW, Jensen A. Factors controlling the deposition of calculus. *Int Dent J.* 1988; 8: 613.
159. Buduneli N, Kinane DF. Host-derived diagnostic markers related to soft tissue destruction and bone degradation in periodontitis. In: *Journal of Clinical Periodontology.* 2011. p. 85–105.
160. Taylor JJ. Protein Biomarkers of Periodontitis in Saliva. *ISRN Inflamm.* 2014; 2014(Cvd):1–18.
161. Wong DT. Salivary diagnostics powered by nanotechnologies, proteomics and genomics. *J Am Dent Assoc.* 2006; 137(3): 313–321.
162. Jaedicke KM, Preshaw PM, Taylor JJ. Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. *Periodontology 2000.* 2016; 70: 164–183.
163. Guggenheimer J, Moore PA. Xerostomia: etiology, recognition and treatment. *J Am Dent Assoc.* 2003; 134(1): 61–69.
164. Tivis LJ, Richardson MD, Peddi E, Arjmandi B. Saliva versus serum estradiol: Implications for research studies using postmenopausal women. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2005; 29(5): 727–732.
165. Minicucci EM, Pires RBC, Vieira RA, Miot HA, Sposto MR. Assessing the impact of menopause on salivary flow and xerostomia. *Aust Dent J.* 2013; 58(2): 230–234.
166. Kinney JS, Ramseier CA, Giannobile W V. Oral fluid-based biomarkers of alveolar bone loss in periodontitis. In: *Annals of the New York Academy of Sciences.* 2007. p. 230–251.
167. Giannobile WV, Beikler T, Kinney JS, Ramseier CA, Morelli T, Wong D. Saliva As A Diagnostic Tool For Periodontal Disease: Current State And Future Directions. *Periodontol 2000.* 2009; 50: 52–64.
168. Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell.* 1998; 93(2): 165–176.
169. Ikeda T, Kasai M., Utsuyama M, Hirokawa K. Determination of three isoforms of the receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and their differential expression in bone and thymus. *Endocrinology.* 2001; 142(4): 1419–1426.

170. Teitelbaum SL, Ross FP. Genetic regulation of osteoclast development and function. *Nat Rev Genet.* 2003; 4(8): 638–649.
171. Lerner UH. Inflammation-induced bone remodeling in periodontal disease and the influence of post-menopausal osteoporosis. *J Dent Res.* 2006; 85(7): 596–607.
172. Liu YC, Lerner UH, Teng Y. Cytokine responses against periodontal infection: protective and destructive roles. *Periodontol 2000.* 2010; 52(1): 163–206.
173. Vega D, Maalouf NM, Sakhaee K. Clinical Review: the role of receptor activator of nuclear factor-kappaB (RANK)/RANK ligand/osteoprotegerin: clinical implications. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92(12): 4514–4521.
174. Kajiyama M, Giro G, Taubman MA, Han X, Mayer MPA, Kawai T. Role of periodontal pathogenic bacteria in RANKL-mediated bone destruction in periodontal disease. *J Oral Microbiol.* 2010; 2: 10.3402/jom.v2i0.5532.
175. Wise GE, Lumpkin SJ, Huang H, Zhang Q. Osteoprotegerin and osteoclast differentiation factor in tooth eruption. *J Dent Res.* 2000; 79(12): 1937–1942.
176. Garlet TP, Coelho U, Silva JS, Garlet GP. Cytokine expression pattern in compression and tension sides of the periodontal ligament during orthodontic tooth movement in humans. *Eur J Oral Sci.* 2007; 115(5): 355–362.
177. Garlet TP, Coelho U, Repeke CE, Silva JS, Cunha FQ, Garlet G. Differential expression of osteoblast and osteoclast chemmoattractants in compression and tension sides during orthodontic movement. *Cytokine.* 2008; 42(3): 330–335.
178. Kobayashi-Sakamoto M, Hirose K, Isogai E, Chiba I. NF- κ B-dependent induction of osteoprotegerin by *Porphyromonas gingivalis* in endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 315(1): 107–112.
179. Sakata M, Shiba H, Komatsuzawa H, Fujita T, Ohta K, Sugai M, et al. Expression of osteoprotegerin (osteoclastogenesis inhibitory factor) in cultures of human dental mesenchymal cells and epithelial cells. *J Bone Miner Res.* 1999; 14(9): 1486–1492.
180. Kawai T, Matsuyama T, Hosokawa Y, Makihira S, Seki M, Karimbux NY et al. B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease. *Am J Pathol.* 2006; 169(3): 987–998.
181. Belibasakis GN, Reddi D, Bostanci N. *Porphyromonas gingivalis* induces RANKL in T-cells. *Inflammation.* 2011; 34(2): 133–138.
182. Han X, Kawai T, Eastcott JW, Taubman M a. Bacterial-responsive B lymphocytes induce periodontal bone resorption. *J Immunol.* 2006; 176(1): 625–631.
183. Han X, Lin X, Seliger AR, Eastcott J, Kawai T, Taubman MA. Expression of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand by B cells in response to oral bacteria. *Oral Microbiol Immunol.* 2009; 24(3): 190–196.

184. Belibasakis GN, Bostanci N, Hashim A, Johansson A, Aduse-Opoku J, Curtis MA, et al. Regulation of RANKL and OPG gene expression in human gingival fibroblasts and periodontal ligament cells by *Porphyromonas gingivalis*: a putative role of the Arg-gingipains. *Microb Pathog.* 2007; 43(1): 46–53.
185. Ernst CWO, Lee JE, Nakanishi T, Karimbux NY, Rezende TMB, Stashenko P, et al. Diminished forkhead box P3/CD25 double-positive T regulatory cells are associated with the increased nuclear factor-kappaB ligand (RANKL+) T cells in bone resorption lesion of periodontal disease. *Clin Exp Immunol.* 2007; 148(2): 271–280.
186. Belibasakis GN, Bostanci N. The RANKL-OPG system in clinical periodontology. *J Clin Periodontol.* 2012; 39: 239–248.
187. Crotti T, Smith MD, Hirsch R, Soukoulis S, Weedon H, Capone M, et al. Receptor activator NF kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) protein expression in periodontitis. *J Periodontal Res.* 2003; 38(4): 380–387.
188. Garlet GP, Martins W, Fonseca BAL, Ferreira BR, Silva JS. Matrix metalloproteinases, their physiological inhibitors and osteoclast factors are differentially regulated by the cytokine profile in human periodontal disease. *J Clin Periodontol.* 2004; 31(8): 671–679.
189. Honda T, Domon H, Okui T, Kajita K, Amanuma R, Yamazaki K. Balance of inflammatory response in stable gingivitis and progressive periodontitis lesions. *Clin Exp Immunol.* 2006; 144(1): 35–40.
190. Bostanci N, Ilgenli T, Emingil G, Afacan B, Han B, Töz H, et al. Differential expression of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin mRNA in periodontal diseases. *J Periodontal Res.* 2007; 42(4): 287–293.
191. Belibasakis GN, Emingil G, Saygan B, Turkoglu O, Atilla G, Bostanci N. Gene expression of transcription factor NFATc1 in periodontal diseases. *APMIS.* 2011; 119(3): 167–172.
192. Cesar-Neto JB, Duarte PM, de Oliveira MCG, Tambeli CH, Sallum EA, Nociti Jr. FH. Smoking modulates interleukin-6: interleukin-10 and RANKL: osteoprotegerin ratios in the periodontal tissues. *J Periodontal Res.* 2007; 42(2): 184–191.
193. Wara-aswapati N, Surarit R, Chayasodom A, Boch JA, Pitiphat W. RANKL upregulation associated with periodontitis and *Porphyromonas gingivalis*. *J Periodontol.* 2007; 78(6): 1062–1069.
194. Vernal R, Chaparro A, Graumann R, Puente J, Valenzuela MA, Gamonal J. Levels of cytokine receptor activator of nuclear factor kappaB ligand in gingival crevicular fluid in untreated chronic periodontitis patients. *J Periodontol.* 2004; 75(12): 1586–1591.
195. Lu HK, Chen YL, Chang HC, Li CL, Kuo MY. Identification of the osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand system in gingival crevicular fluid and tissue of patients with chronic periodontitis. *J Periodontal Res.* 2006; 41(4): 354–360.

196. Bostanci N, Ilgenli T, Emingil G, Afacan B, Han B, Töz H, et al. Gingival crevicular fluid levels of RANKL and OPG in periodontal diseases: Implications of their relative ratio. *J Clin Periodontol.* 2007; 34(5): 370–376.
197. Tabari ZA, Azadmehr A, Tabrizi MAA, Hamissi J, Ghaedi FB. Salivary soluble receptor activator of nuclear factor kappa B ligand/osteoprotegerin ratio in periodontal disease and health. *J Periodontal Implant Sci.* 2013; 43(5): 227–232.
198. Tobón-Aroyave SI, Isaza-Guzmán DM, Restrepo-Cadavid EM, Zapata-Molina SM, Martínez-Pabón MC. Association of salivary levels of the bone remodelling regulators sRANKL and OPG with periodontal clinical status. *J Clin Periodontol.* 2012; 39(12): 1132–1140.
199. Gursoy UK, Liukkonen J, Jula A, Huuonen S, Suominen AL, Puukka P, et al. Associations Between Salivary Bone Metabolism Markers and Periodontal Breakdown . *J Periodontol.* 2016; 87: 367-375.
200. Buduneli N, Biyikoğlu B, Sherrabeh S, Lappin DF. Saliva concentrations of RANKL and osteoprotegerin in smoker versus non-smoker chronic periodontitis patients. *J Clin Periodontol.* 2008; 35(10): 846–852.
201. Behfarnia P, Saied-Moallemi Z, Javanmard SH, Naseri R. Serum, saliva, and GCF concentration of RANKL and osteoprotegerin in smokers versus nonsmokers with chronic periodontitis. *Adv Biomed Res.* 2016; 5:80.
202. Arikan F, Buduneli N, Kütükçüler N. Osteoprotegerin levels in peri-implant crevicular fluid. *Clin Oral Implants Res.* 2008; 19(3): 283–288.
203. Hassan SHS, El-Refai MI, Ghallab NA, Kasem RF, Shaker OG. Effect of periodontal surgery on osteoprotegerin levels in gingival crevicular fluid, saliva, and gingival tissues of chronic periodontitis patients. *Dis Markers.* 2015; Article ID 341259, 9 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/341259>.
204. Tang H, Mattheos N, Yao Y, Jia Y, Ma L, Gong P. In vivo osteoprotegerin gene therapy preventing bone loss induced by periodontitis. *J Periodontal Res.* 2015; 50(4): 434–443.
205. Allam E, Draz A, Hassan A, Neamat A, Galal M, Windsor LJ. Expression of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand in ligature-induced periodontitis in osteoporotic and non-osteoporotic rats. *J Periodontal Res.* 2010; 45(1): 136–42.
206. Jabbar S, Drury J, Fordham J, Datta HK, Francis RM, Tuck SP. Plasma vitamin D and cytokines in periodontal disease and postmenopausal osteoporosis. *J Periodontal Res.* 2011; 46(1): 97–104.
207. Kunimatsu K, Mataka S, Tanaka H, Mine N, Kiyoki M, Hosoda K, et al. A cross-sectional study on osteocalcin levels in gingival crevicular fluid from periodontal patients. *J Periodontol.* 1993; 64(9): 865–869.
208. Hauschka P V. Osteocalcin: the vitamin K-dependent Ca²⁺-binding protein of bone matrix. *Haemostasis.* 1986; 16(3–4): 258–272.
209. Mundy GR, Poser JW. Chemotactic activity of the gamma-carboxyglutamic acid containing protein in bone. *Calcif Tissue Int.* 1983; 35(2): 164–168.

210. Hauschka PV. Osteocalcin and its functional domains. In: Butler WT, editor. *The Chemistry and Biology of Mineralized Tissues*. Birmingham: EBSCO Media; 1985. p. 149–158.
211. Delmas PD. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling in osteoporosis. *Bone*. 1992; 13(9): S17–21.
212. Christenson RH. Biochemical markers of bone metabolism: an overview. *Clin Biochem*. 1997; 30(8): 573–593.
213. Giannobile WV, Lynch SE, Denmark RG, Paquette DW, Fiorellini JP, Williams RC. Crevicular fluid osteocalcin and pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen (ICTP) as markers of rapid bone turnover in periodontitis: A pilot study in beagle dogs. *J Clin Periodontol*. 1995; 22(12): 903–910.
214. Giannobile WV, Al-Shammari KF, Sarment DP. Matrix molecules and growth factors as indicators of periodontal disease activity. *Periodontol 2000*. 2003; 31: 125–134.
215. Shi F, Yu S, Xu L. Analysis of serum osteocalcin of patients with periodontitis. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 1996; 31: 300–302.
216. Lappin DF, Eapen B, Robertson D, Young J, Hodge PJ. Markers of bone destruction and formation and periodontitis in type 1 diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*. 2009; 36(8): 634–641.
217. Yoshihara A, Deguchi T, Hanada N, Miyazaki H. Relation of bone turnover markers to periodontal disease and jaw bone morphology in elderly Japanese subjects. *Oral Dis*. 2009; 15: 176–181.
218. Lee AJ, Walsh TF, Hodges SJ, Rawlinson A. Gingival crevicular fluid osteocalcin in adult periodontitis. *J Clin Periodontol*. 1999; 26(4): 252–256.
219. Nakashima K, Roehrich N, Cimasoni G. Osteocalcin, prostaglandin E2 and alkaline phosphatase in gingival crevicular fluid: their relations to periodontal status. *J Clin Periodontol*. 1994; 21(5): 327–333.
220. Price PA, Nishimoto SK. Radioimmunoassay for the vitamin K-dependent protein of bone and its discovery in plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980; 77(4): 2234–2238.
221. Ivanovski S, Li H, Haase HR, Bartold PM. Expression of bone associated macromolecules by gingival and periodontal ligament fibroblasts. *J Periodontal Res*. 2001; 36(3): 131–141.
222. Ducy P, Desbois C, Boyce B, Pinero G, Story B, Dunstan C, et al. Increased bone formation in osteocalcin-deficient mice. *Nature*. 1996; 382: 448–452.
223. Baumgrass R, Williamson MK, Price PA. Identification of peptide fragments generated by digestion of bovine and human osteocalcin with the lysosomal proteinases cathepsin B, D, L, H, and S. *J Bone Min Res*. 1997; 12(0884–0431 (Print)): 447–455.

224. Miricescu D, Totan A, Calenic B, Mocanu B, Didilescu A, Mohora M, et al. Salivary biomarkers: relationship between oxidative stress and alveolar bone loss in chronic periodontitis. *Acta Odontol Scand.* 2014; 72(April 2013): 42–47.
225. Gürlek Ö, Lappin DF, Buduneli N. Effects of smoking on salivary C-telopeptide pyridinoline cross-links of type I collagen and osteocalcin levels. *Arch Oral Biol.* 2009; 54(12): 1099–1104.
226. Bullon P, Goberna B, Guerrero J, Segura J, Perez-Cano R, Martinez-Sahuquillo A. Serum, Saliva, and Gingival Crevicular Fluid Osteocalcin: Their Relation to Periodontal Status and Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *J Periodontol.* 2005; 76(4): 513–519.
227. Griffiths G. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol 2000.* 2003; 31: 32–42.
228. Golub L, Lee H, Greenwald R, Ryan M, Sorsa T, Salo T, et al. A matrix metalloproteinase inhibitor reduces bone-type collagen degradation fragments and specific collagenases in gingival crevicular fluid during adult periodontitis. *Inflamm Res.* 1997; 46: 310–319.
229. Nakashima K, Giannopoulou C, Andersen E, Roehrich N, Brochut P, Dubrez B, et al. A longitudinal study of various crevicular fluid components as markers of periodontal disease activity. *J Clin Periodontol.* 1996; 23: 832–838.
230. Wilson AN, Schmid MJ, Marx DB, Reinhardt RA. Bone turnover markers in serum and periodontal microenvironments. *J Periodontal Res.* 2003; 38(4): 355–361.
231. Kido J, Nakamura T, Asahara Y, Sawa T, Kohri K, Nagata T. Osteopontin in gingival crevicular fluid. *J Periodontal Res.* 2001; 36(5): 328–333.
232. Denhardt DT, Noda M, O'Regan AW, Pavlin D, Berman JS. Osteopontin as a means to cope with environmental insults: Regulation of inflammation, tissue remodeling, and cell survival. *J Clin Invest.* 2001; 107: 1055–1061.
233. Mazzali M, Kipari T, Ophascharoensuk V, Wesson JA, Johnson R, Hughes J. Osteopontin—a molecule for all seasons. *QJM.* 2002; 95(1): 3–13.
234. Giachelli CM, Bae N, Almeida M, Denhardt DT, Alpers CE, Schwartz SM, et al. Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest.* 1993; 92(October): 1686–1696.
235. Sharma CGD, Pradeep AR. Gingival crevicular fluid osteopontin levels in periodontal health and disease. *J Periodontol.* 2006; 77(10): 1674–1680.
236. Sharma CG, Pradeep AR. Plasma and crevicular fluid osteopontin levels in periodontal health and disease. *J Periodontal Res.* 2007; 42(5): 450–455.
237. Cutando A, López-Valverde A, Gómez-de-Diego R, Arias-Santiago S, de Vicente-Jiménez J. Effect of gingival application of melatonin on alkaline and acid phosphatase, osteopontin and osteocalcin in patients with diabetes and periodontal disease. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013; 18(4): e657-663.

238. Hans S, Mali A. Estimation and comparison of osteopontin levels in plasma in subjects with healthy periodontium and generalized chronic periodontitis and its assessment after scaling and root planing. *J Indian Soc Periodontol.* 2012; 16(3): 354–357.
239. Silness J, Løe H. Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal conditions. *Acta Odontol Scand.* 1964; 22(May): 121–135.
240. Greene J, Vermillion J. The oral hygiene index: a method for classifying oral hygiene status. *J Am Dent Assoc.* 1960; 61: 171.
241. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J.* 1975; 25(4): 229–235.
242. Listgarten MA. Periodontal probing: what does it mean? *J Clin Periodontol.* 1980; 7(3): 165–176.
243. Carranza F. Determining the level of attachment. In *Treatment of periodontal diseases.* In: Carranza's Clinical Periodontology. WB Saunders Co; 2002. p. 447.
244. WHO. "Decayed, Missing, and Filled Teeth Index(DMFT)." In: *Individual tooth status and treatment need, in Oral Health Surveys, Basic Methods.* Third Edit. Geneva; 1987. p. 34.
245. WHO. "Fluorosis." In: *Oral Health Surveys, Basic Methods.* Third Edit. Geneva; 1987. p. 39.
246. Navazesh M. Methods for collecting saliva. *Ann N Y Acad Sci.* 1993; 694(September 1993): 72–77.
247. Page R, Komman K. The pathogenesis of human periodontitis: an introduction. *Periodontol 2000.* 1997; 14: 9–11.
248. Alves RC, Félix SA, Rodriguez-Archilla A, Oliveira P, Brito J, Dos Santos JM. Relationship between menopause and periodontal disease: A cross-sectional study in a Portuguese population. *Int J Clin Exp Med.* 2015; 8(7): 11412–11419.
249. Linden GJ, Lyons A, Scannapieco FA. Periodontal systemic associations: Review of the evidence. *J Clin Periodontol.* 2013; 40 Suppl 14: S8-19.
250. D'Aiuto F, Parkar M, Andreou G, Suvan J, Brett P, Ready D, et al. Periodontitis and Systemic Inflammation: Control of the Local Infection is Associated with Serum Inflammatory Markers. *J Dent Res.* 2004; 83: 156–160.
251. Tonetti MS, D'Aiuto F, Nibali L. Treatment of periodontitis and endothelial function. *N Engl J Med* 2007; 356: 911-920.
252. Oz SG, Fentoglu O, Kilicarslan A, Guven GS, Tanrtover MD, Aykac Y, et al. Beneficial effects of periodontal treatment on metabolic control of hypercholesterolemia. *South Med J.* 2007; 100(7): 686–691.
253. Nordin BEC, Wishart JM, Clifton PM, McArthur R, Scopacasa F, Need AG, et al. A longitudinal study of bone-related biochemical changes at the menopause. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2004; 61(1): 123–130.

254. Genco RJ, Borgnakke WS. Risk factors for periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2013; 62(1): 59–94.
255. Geurs NC. Osteoporosis and periodontal disease. *Periodontol* 2000. 2007; 44: 29–43.
256. Jeffcoat M. The association between osteoporosis and oral bone loss. *J Periodontol*. 2005; 76(11 Suppl): 2125–2132.
257. Hofbauer LC. Clinical Implications of the Osteoprotegerin/RANKL/RANK System for Bone and Vascular Diseases. *JAMA*. 2004; 292(4): 490.
258. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover: Part I: biochemistry and variability. *Clin Biochem Rev*. 2005; 26(4): 97–122.
259. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet n°311. 2015. p. 1–5.
260. Aune D, Sen A, Norat T, Janszky I, Romundstad P, Tonstad S, et al. Body mass index, abdominal fatness, and heart failure incidence and mortality: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Circulation*. 2016; 133(7): 639–649.
261. Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: sixteen years of follow-up in US women. *Circulation*. 2008; 117(13): 1658–1667.
262. Reis JP, Macera CA, Araneta MR, Lindsay SP, Marshall SJ, Wingard DL. Comparison of Overall Obesity and Body Fat Distribution in Predicting Risk of Mortality. *Obesity*. 2009; 17(6): 1232–1239.
263. Wang H, Chen YE, Eitzman DT. Imaging body fat techniques and cardiometabolic implications. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2014; 34(10): 2217–2223.
264. Campbell L, Samaras K. What is the evidence, reasons for and impact of weight gain during menopause? *Med J Aust*. 2000; 173: 100–101.
265. Dubnov G, Brzezinski A, Berry EM. Weight control and the management of obesity after menopause: The role of physical activity. *Maturitas*. 2003; 44: 89–101.
266. Heymsfield SB, Gallagher D, Poehlman ET, Wolper C, Nonas K, Nelson D, et al. Menopausal changes in body composition and energy expenditure. *Exp Gerontol*. 1994; 29(3–4): 377–389.
267. Palmer BF, Clegg DJ. The sexual dimorphism of obesity. *Mol Cell Endocrinol*. 2015; 402: 113–119.
268. Toth MJ, Tchernof A, Sites CK, Poehlman ET. Menopause-related changes in body fat distribution. *Ann N Y Acad Sci*. 2000; 904: 502–506.
269. Sowers MF, Zheng H, Tomey K, Karvonen-Gutierrez C, Jannausch M, Li X, et al. Changes in body composition in women over six years at midlife: Ovarian and chronological aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92(3): 895–901.

270. Pasquali R, Casimirri F, Labate AM, Tortelli O, Pascal G, Anconetani B, et al. Body weight, fat distribution and the menopausal status in women. The VMH Collaborative Group. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1994; 18(9): 614–621.
271. Trémollières FA, Pouilles J-M, Ribot CA. Relative influence of age and menopause on total and regional body composition changes in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 175(6): 1594–1600.
272. Lovejoy JC, Champagne CM, de Jonge L, Xie H, Smith SR. Increased visceral fat and decreased energy expenditure during the menopausal transition. *Int J Obes*. 2008; 32(6): 949–958.
273. Douchi T, Yamamoto S, Nakamura S, Ijuin T, Oki T, Maruta K, et al. The effect of menopause on regional and total body lean mass. *Maturitas*. 1998; 29(3): 247–252.
274. Donato GB, Fuchs SC, Oppermann K, Bastos C, Spritzer PM. Association between menopause status and central adiposity measured at different cutoffs of waist circumference and waist-to-hip ratio. *Menopause*. 2006; 13(2): 280–285.
275. Lee CG, Carr MC, Murdoch SJ, Mitchell E, Woods NF, Wener MH, et al. Adipokines, inflammation, and visceral adiposity across the menopausal transition: A prospective study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(4): 1104–1110.
276. Milewicz A, Tworowska U, Demissie M. Menopausal obesity - Myth or fact? *Climacteric*. 2001; 4(4):273-283.
277. Gambacciani M, Ciaponi M, Cappagli B, Benussi C, De Simone L, Genazzani a R. Climacteric modifications in body weight and fat tissue distribution. *Climacteric*. 1999; 2(1): 37–44.
278. Zsakai A, Mascie-Taylor N, Bodzsar E. Relationship between some indicators of reproductive history, body fatness and the menopausal transition in Hungarian women. *J Physiol Anthr*. 2015; 34:35.
279. Wang Q, Hassager C, Ravn P, Wang S, Christiansen C. Total and regional body-composition changes in early postmenopausal women: Age-related or menopause-related? *Am J Clin Nutr*. 1994; 60: 843–848.
280. Demerath EW, Rogers NL, Reed D, Lee M, Choh AC, Siervogel RM, et al. Significant associations of age, menopausal status and lifestyle factors with visceral adiposity in African-American and European-American women. *Ann Hum Biol*. 2011; 38(3): 247–256.
281. Sternfeld B, Quesenberry Jr. CP, Husson G. Habitual physical activity and menopausal symptoms: a case-control study. *J Womens Heal*. 1999; 8(1): 115–123.
282. Janssen I, Powell L, Kazlauskaitė R, Dugan S. Testosterone and visceral fat in midlife women: The Study of Women’s Health Across the Nation (SWAN) fat patterning study. *Obesity*. 2010; 18: 604–610.
283. Babaei P, Mehdizadeh R, Ansar MM, Damirchi A. Effects of ovariectomy and estrogen replacement therapy on visceral adipose tissue and serum adiponectin levels in rats. *Menopause Int*. 2010; 16(3): 100–104.

284. D'Eon T, Souza S, Aronovitz M, Obin M, Fried S, Greenberg A. Estrogen regulation of adiposity and fuel partitioning. Evidence of genomic and non-genomic regulation of lipogenic and oxidative pathways. *J Biol Chem.* 2005; 280: 35983–35991.
285. Cooper R, Kuh D, Hardy R, Power C. Is there an association between hysterectomy and subsequent adiposity? *Maturitas.* 2007; 58(3): 296–307.
286. Carlson KJ. Outcomes of hysterectomy. *Clin Obstet Gynecol.* 1997; 40(4): 939–946.
287. Sutton-Tyrrell K, Zhao X, Santoro N, Lasley B, Sowers M, Johnston J, et al. Reproductive hormones and obesity: 9 years of observation from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol.* 2010; 171(11): 1203–1213.
288. Poehlman ET, Toth MJ, Ades PA, Rosen CJ. Menopause-associated changes in plasma lipids, insulin-like growth factor I and blood pressure: A longitudinal study. *Eur J Clin Invest.* 1997; 27(4): 322–326.
289. Son MK, Lim N-K, Lim J-Y, Cho J, Chang Y, Ryu S, et al. Difference in blood pressure between early and late menopausal transition was significant in healthy Korean women. *BMC Womens Health.* 2015; 15(1): 64.
290. Amigoni S, Morelli P, Parazzini F, Chatenoud L. Determinants of elevated blood pressure in women around menopause: results from a cross-sectional study in Italy. *Maturitas.* 2000; 34(1): 25–32.
291. Staessen J, Bulpitt C, Fagard R, Lijnen P, Amery A. The influence of menopause on blood pressure. *J Hum Hypertens.* 1989; 3(6): 427–433.
292. Könönen E, Paju S, Pussinen P, Hyvönen M, Di Tella P, Suominen-Taipale L, et al. Population-based study of salivary carriage of periodontal pathogens in adults. *J Clin Microbiol.* 2007; 45(8): 2446–2451.
293. Paju S, Pussinen PJ, Suominen-Taipale L, Hyvönen M, Knuutila M, Könönen E. Detection of multiple pathogenic species in saliva is associated with periodontal infection in adults. *J Clin Microbiol.* 2009;47(1):235–8.
294. Gursoy U, Könönen E, Uitto V, Pussinen P, Hyvärinen K, Suominen-Taipale L, et al. Salivary interleukin-1beta concentration and the presence of multiple pathogens in periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2009; 36: 922–927.
295. Gursoy UK, Könönen E, Pussinen PJ, Tervahartiala T, Hyvärinen K, Suominen AL, et al. Use of host- and bacteria-derived salivary markers in detection of periodontitis: A cumulative approach. *Dis Markers.* 2011; 30(6): 299–305.
296. Gursoy UK, Könönen E, Huuonen S, Tervahartiala T, Pussinen PJ, Suominen AL, et al. Salivary type I collagen degradation end-products and related matrix metalloproteinases in periodontitis. *J Clin Periodontol.* 2013; 40(1): 18–25.
297. Mandel ID. The Functions of Saliva. *J Dent Res.* 1987; 66(2): 623–627.
298. Paknjad M, Rezaei A. Salivary biochemical markers of periodontitis. *Rpm J Biochem.* 2013; 50(2): 129–146.

299. Raggam R, Santner BI, Kollroser M, Gössler W, Schmied B, Schmitt U, et al. Evaluation of a novel standardized system for collection and quantification of oral fluid. *Clin Chem Lab Med.* 2008; 46(2): 287–291.
300. Sewón L, Laine M, Karjalainen S, Leimola-Virtanen R, Hiidenkari T, Helenius H. The effect of hormone replacement therapy on salivary calcium concentrations in menopausal women. *Arch Oral Biol.* 2000; 45(3): 201–206.
301. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I. Unstimulated saliva 17 β -estradiol and xerostomia in menopause. *Gynecol Endocrinol.* 2012; 28(3): 199–202.
302. Kim Y, Kim H II, Kho HS. Characteristics of men and premenopausal women with burning mouth symptoms: A case-control study. *Headache.* 2014; 54(5): 888–898.
303. Streckfus C, Baur U, Brown L, Bacal C, Metter J, Nick T. Effects of Estrogen Status and Aging on Salivary Flow Rates in Healthy Caucasian Women. *Gerontology.* 1998; 44: 32–39.
304. Ship JA, Patton LL, Tylenda CA. An assessment of salivary function in healthy premenopausal and postmenopausal females. *J Gerontol.* 1991; 46(1): M11-15.
305. Patel R, Varma S, Suragimath G, Zope S. Estimation and Comparison of Salivary Calcium, Phosphorous, Alkaline Phosphatase and pH Levels in Periodontal Health and Disease: A Cross-sectional Biochemical Study. *J Clin Diagn Res.* 2016; 10(7): ZC58-61.
306. Saluja P, Shetty V, Dave A, Arora M, Hans V, Madan A. Comparative Evaluation of the Effect of Menstruation, Pregnancy and Menopause on Salivary Flow Rate, pH and Gustatory Function. *J Clin Diagn Res.* 2014; 8(10): ZC-81-85.
307. Dural S, Hatipoğlu M, Çağırankaya L. Evaluation of the Effect of Menopause on Saliva and Dental Health. *Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Derg.* 2006; 30(3): 15–18.
308. Fenoll-Palomares C, Muñoz Montagud J, Sanchiz V, Herreros B, Hernández V, Mínguez M, et al. Unstimulated salivary flow rate, pH and buffer capacity of saliva in healthy volunteers. *Rev Esp Enferm Dig.* 2004; 96(11): 773–783.
309. Norderyd OM, Grossi SG, Machtei EE, Zambon JJ, Hausmann E, Dunford RG, et al. Periodontal status of women taking postmenopausal estrogen supplementation. *J Periodontol.* 1993; 64(10): 957–962.
310. Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss: An inflammatory tale. *J Clin Invest* 2006; 116: 1186–1194.
311. Scardina GA, Messina P. Oral microcirculation in post-menopause: A possible correlation with periodontitis. *Gerodontology.* 2012; 29(2): e1045-1051.
312. Earnshaw SA, Keating N, Hosking DJ, Chilvers CED, Ravn P, McClung M, et al. Tooth counts do not predict bone mineral density in early postmenopausal Caucasian women. *Int J Epidemiol.* 1998; 27(3): 479–483.

313. Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski P V., Patil KD. Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women. *Osteoporos Int.* 1999; 10(1): 34–40.
314. Grossi SG. Effect of estrogen supplementation on periodontal disease. *Compend Contin Educ Dent Suppl.* 1998; (22): S30-36.
315. Wactawski-Wende J, Hausmann E, Hovey K, Trevisan M, Grossi S, Genco RJ. The association between osteoporosis and alveolar crestal height in postmenopausal women. *J Periodontol.* 2005; 76(11): 2116–2124.
316. Sarlati F, Sattari M, Razzaghi S, Nasiri M. Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and osteoprotegerin levels in gingival crevicular fluid. *Dent Res J.* 2012; 9(6): 752–757.
317. Kim JG, Kim JH, Lee DO, Kim H, Kim JY, Suh CS et al. Changes in the serum levels of osteoprotegerin and soluble receptor activator for nuclear factor kappaB ligand after estrogen-progestogen therapy and their relationships with changes in bone mass in postmenopausal women. *Menopause.* 2008; 15(2): 357–362.
318. D'Amore M, Fanelli M, D'Amore S, Fontana A, Minenna G. Receptor activator of NF(Kappa)B ligand/osteoprotegerin (RANKL/OPG) system and osteopontin (OPN) serum levels in a population of apulian postmenopausal women. *Panminerva Med.* 2006; 48(4): 215–221.
319. Kudlacek S, Schneider B, Woloszczuk W, Pietschmann P, Willvonseder R. Serum levels of osteoprotegerin increase with age in a healthy adult population. *Bone.* 2003; 32(6): 681–686.
320. Abrahamsen B, Hjelmberg J vB, Kostenuik P, Stilgren LS, Kyvik K, Adamu S, et al. Circulating amounts of osteoprotegerin and RANK ligand: Genetic influence and relationship with BMD assessed in female twins. *Bone.* 2005; 36(4): 727–735.
321. Angelopoulos NG, Goula A, Katounda E, Rombopoulos G, Kaltzidou V, Kaltsas D, et al. Circulating osteoprotegerin and receptor activator of NF-kappaB ligand system in patients with beta-thalassemia major. *J Bone Miner Metab.* 2007; 25(1): 60–67.
322. Oelzner P, Franke S, Lehmann G, Eidner T, Müller A, Wolf G, et al. Soluble receptor activator of NFkappa B-ligand and osteoprotegerin in rheumatoid arthritis - relationship with bone mineral density, disease activity and bone turnover. *Clin Rheumatol.* 2007; 26(12): 2127–2135.
323. Jagtap VR, Ganu JV, Nagane NS. BMD and serum intact osteocalcin in postmenopausal osteoporosis women. *Indian J Clin Biochem.* 2011; 26(1): 70–73.
324. Filip RS, Zagórski J. Bone mineral density and osteoporosis in rural and urban women. Epidemiological study of the Lublin region (Eastern Poland). *Ann Agric Environ Med.* 2001; 8(2): 221–226.

325. Seifert-Klauss V, Fillenberg S, Schneider H, Lupp P, Mueller D, Kiechle M. Bone loss in premenopausal, perimenopausal and postmenopausal women: results of a prospective observational study over 9 years. *Climacteric*. 2012; 15(5): 433–440.
326. Makker A, Singh MM, Mishra G, Singh BP, Jain GK, Jadhav S. Relationship between bone turnover biomarkers, mandibular bone mineral density, and systemic skeletal bone mineral density in premenopausal and postmenopausal Indian women. *Menopause*. 2012; 19(6): 642–649.
327. Yang R, Ma X, Pan X, Wang F, Luo Y, Gu C, et al. Serum osteocalcin levels in relation to metabolic syndrome in Chinese postmenopausal women. *Menopause*. 2013 May; 20(5): 548-553.
328. Kim S, Lee JY, Im JA, Kim DW, Lee HS, Kim SH et al. Association between serum osteocalcin and insulin resistance in postmenopausal, but not premenopausal, women in Korea. *Menopause*. 2013; 20(10): 1061–1066.
329. Elmaataoui A, Elmachtani Idrissi S, Dami A, Bouhsain S, Chabraoui L, Ouzzif Z. Association between bone turnover markers, bone mineral density and vitamin D in Moroccan postmenopausal women. *Pathol Biol (Paris)*. 2014; 62(1): 49–54.
330. Fodor D, Vesa S, Albu A, Simon S, Craciun A, Muntean L. The relationship between the metabolic syndrome and its components and bone status in postmenopausal women. *Acta Physiol Hung*. 2014; 101(2): 216–227.
331. Wei Q, Huang L, Tan X, Chen Z, Chen S, Deng W. Serum osteopontin levels in relation to bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women. *Scand J Clin Lab Invest*. 2016; 76(1): 33–39.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı:	Ceren	Soyadı:	GÖKÇE
Doğum Yeri:	EMİNÖNÜ	Doğum Tarihi:	30.01.1990
Uyruğu:	T.C.	Tel:	05354056652
E-mail:	dtcerengokce@gmail.com		

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurum	Mezuniyet Yılı
Uzmanlık	SDÜ Diş Hek. Fak. Periodontoloji AD	2017
Yüksek Lisans		
Lisans	İstanbul Üniversitesi Diş Hek. Fak.	2013
Lise	İstanbul Kabataş Erkek Lisesi	2008

İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (Yıl-Yıl)
Arş. Gör.	SDÜ Diş Hek. Fak. Periodontoloji AD	2013-2017

Yabancı Dilleri

	KPDS/ÜDS Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	90	

EKLER

EK 1. Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız ve eğer istiyorsanız özel veya aile doktorunuzla konuyu değerlendiriniz. **Eğer bir başka çalışmada da yer alıyorsanız bu çalışmada yer alamazsınız**

ARAŞTIRMANIN ADI :

Premenopozal ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda periodontal durum ve salyadaki kemik yıkımı ile ilişkili belirteçlerin karşılaştırılması

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Bu çalışmanın amacı premenopozal ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda, periodontal durumun karşılaştırılması ve salyada kemik turnover ile ilişkili reseptör aktivator nükleer kappa B ligand, osteoprotegerin, osteopontin, osteokalsin düzeylerinin incelenmesi, belirlenen biyobelirteçlerin düzeyleri ile klinik periodontal parametreler arasındaki korelasyonun tespit edilmesidir.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

- 1-Sistemik olarak sağlıklı olmak, sigara ve ilaç kullanmamak
- 2-Son altı aydır periodontal tedavi görmemiş olmak, son bir aydır antienflamatuvar, analjezik ve antibiyotik ilaç kullanmamış olmak
- 3-Premenopozal dönemdeki bireyler için 35-45 yaş arası olup en az son bir yıldır düzenli adet görmek
- 4- Postmenopozal dönemdeki bireyler için son bir yıldır adet görmüyor olmak, hormon replasman tedavisi ve bisfosfanat tedavisi almamış olmak

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Araştırma sırasında uygulanacak olan invazif yöntemler dahil olmak üzere izlenecek veya gönüllüye uygulanacak yöntemlerin tümü (*Hastanın anlayabileceği şekilde anlatılmalıdır.*)

Sizden tek sefere mahsus olmak üzere tükürük örneği alınacak, ağız dokuları, diş ve diş eti muayenesi yapılacaktır. Tükürük örneğinin sağlığınıza ile ilgili bazı ölçütlerin değerlendirilmesi amacıyla saklanabilir.

GÖNÜLLÜ SORUMLULUKLARI (örn. uygulama süresi boyunca hiçbir ilaç kullanmama, uygulanan tedavi şemasına özen gösterme, araştırmacının, vb.).

1-
2-
-

Bu koşullara uymadığımız takdirde araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

UYGULANACAK DENEY YÖNTEMLERİ

1-	4-
2-	5-

İLACIN SAKLAMA KOŞULLARI

--

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı ...500..... 'dir.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre ...20 dk.....dir.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

(örn, çalışma ilaçlarıyla uygulanan tedavi ile hastalığın kontrol altına alınabilme olasılığı, sonuçların başka insanların yararına kullanılabilir olması, yalnızca araştırma amaçlı olduğu ve doğrudan yarar görmesi ya da tedavinin seyrinin değiştirilmesinin beklenmeyeceği vb.)

- | |
|---|
| 1-Size ağız, diş ve diş eti sağlığınız ile ilgili bilgi verilecektir.
2- Araştırma sonuçları başka insanların yararına bilgiler edinilmesine olanak sağlayacaktır. |
|---|

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

(gözlenebilecek istenmeyen etkiler, karşılaşılabilecek sorunlar (allerji, enfeksiyon, başağrısı, bayılma, morarma vb.)

1-Yapılacak muayene herhangi bir risk taşımamaktadır.

GÖNÜLLÜYE UYGULANABİLECEK OLAN ALTERNATİF YÖNTEMLER VEYA TEDAVİ ŞEMASI VE BUNLARIN OLASI YARAR VE RİSKLERİ

1-	2-
----	----

GEBELİK

..... nin doğmamış fetus ya da anne sütü emen çocuk için riskleri bilinmemektedir. Gebe ya da çocuk emziren kadınlar bu çalışmaya katılamazlar. En iyisi gebe olmadığınızdan ve çalışma boyunca gebe kalmamaya niyetli olduğunuzdan emin olmalısınız. Çocuk doğurma potansiyeliniz varsa çalışma doktoru sizinle uygun doğum kontrol yöntemlerini konuşacaktır. Çalışma sırasında gebe kaldığınızdan şüphelenirseniz, hemen çalışma doktoruna haber vermelisiniz. Gebe iseniz izniniz alınmadan araştırmadan çıkarılacaksınız.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİLEN İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

1-	3-
2-	4-

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Uygulanan tedavi şemasının gereklerini yerine getirmemeniz,
Çalışma programını aksatmanız,
Gebe kalmanız

Çalışma ilacı ile ilgili bir yan etkiye maruz kalmanız veya tedavinin etkinliğini artırmak vb. nedenlerle doktorunuz sizin izniniz olmadan sizi çalışmadan çıkarabilir.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR? (şimdilik uygulanmayacak olup ileride uygulanabilecek tedavi yada işlemler ve bunların riskleri)

1-	3-
2-	4-

İLGİ MEVZUAT GEREĞİNCE GEREKİYORSA, GÖNÜLLÜYE VERİLECEK TAZMİNAT VE/VEYA SAĞLANACAK TEDAVİLER, YAPILACAK ULAŞIM, YEMEK GİBİ MASRAFLARA İLİŞKİN ÖDEMELERİN MİKTARI, YÖNTEMLERİ VE ÖDEME PLANI HAKKINDAKİ BİLGİLER

(Uygulama sırasında gelişebilecek herhangi bir hasara karşı (ölüm/sakatlanma dahil) güvence altına alınmaktasınız, oluşabilecek hasar size tarafımızdan yapılan sigorta ile tazmin edilecektir (Sağlık Bakanlığı'ndan izin alınması gerekli olmayan araştırmalar için zorunlu değildir. Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir)

--

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama süresi boyunca, zorunlu olarak araştırma dışı ilaç almak durumunda kaldığınızda Sorumlu Araştırmacıyı önceden bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için sorumlu araştırmacıya başvurabilirsiniz. .

İSTEDİĞİM ZAMAN ARAŞTIRMADAN AYRILABİLİR MİYİM

Araştırmaya katılımınızın isteğe bağlı olduğu ve istediğiniz zaman, herhangi bir cezaya veya yaptırıma maruz kalmaksızın, hiçbir hakkını kaybetmeksizin araştırmaya katılmayı reddedebilir veya araştırmadan çekilebilirsiniz.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz (tedavinin gizli olması durumunda, gönüllüye kendine ait tıbbi bilgilere ancak verilerin analizinden sonra ulaşabileceği bildirilmelidir).

ÇALIŞMAYA KATILMA ONAYI:

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabileceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum.

Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

Çalışma sırasında elde edilen biyolojik materyaller üzerinde genetik araştırma yapılabilmesi için Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formunda (BGOF):

‘Premenopozal ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda periodontal durum ve salyadaki kemik yıkımı ile ilişkili biyobelirteçlerin karşılaştırılması çalışması’ kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.);

- (Gönüllü tarafından uygun olan şık işaretlenmelidir)
- Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum.
- İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.”

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

SORUMLU ARAŞTIRMACININ		İMZASI
ADI & SOYADI	Mine Öztürk Tonguç	
TELEFON	0246 2118799	
TARİH		

RIZA ALMA İŞLEMİNE BAŞINDAN SONUNA KADAR GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIKLIK EDEN KURULUŞ GÖREVLİSİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TELEFON		
TARİH		

EK 2. Etik Kurul İzni



T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

Sayı : 72867572-050- **3996**
Konu : Etik Kurul Kararı

06 -10- 2016

Sayın Doç. Dr. Mine ÖZTÜRK TONGUÇ
Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Periodontoloji Anabilim Dalı

Sorumlu araştırmacı olduğunuz “Premenopozal ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda periodontal durum ve salyadaki kemik yıkımı ile ilişkili belirteçlerin karşılaştırılması” isimli çalışmanızın kurulumuz tarafından uygun görüldüğüne ilişkin 28/09/2016 tarih ve 168 sayılı Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Kararı yazımız ekinde gönderilmiştir.
Bilgilerinizi rica ederim.

Yrd. Doç. Dr. Halil AŞÇI
Başkan Yardımcısı

Ek : Etik Kurulu Kararı (2 Sayfa)

S.D.Ü. Tıp Fakültesi Dekanlığı Doğu Kampusu 32260 - ISPARTA
Tel : 0 (246) 2113704 Faks : 0 (246) 2371165
e-posta : tipetik@sdu.edu.tr İnternet Adresi : www.tip.sdu.edu.tr

Bilgi için : İ.Etem YETİŞEN
Bilgisayar İşletmeni
Tel : 0 (246) 2113704

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

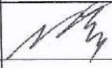
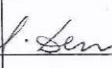

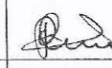

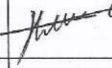
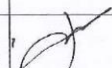
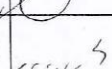
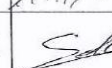

Araştırmanın Açık Adı Araştırmanın Protokol Kodu	Premenopozal ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda periodontal durum ve salyadaki kemik yıkımı ile ilişkili belirteçlerin karşılaştırılması. (28.09.2016 tarih ve 168 sayılı karar)
---	--

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı - (2012-KAEK-38)			
	AÇIK ADRESİ	S.D.Ü. Doğu Kampüsü Tıp Fakültesi Dekanlığı Binası – ISPARTA			
	TELEFON	246.2113704			
	FAKS	246.2371165			
	E-POSTA	tipetik@sdu.edu.tr			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Mine Öztürk TONGUÇ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Periodontoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ	S.D.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne müracaat edilecek			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	Doç. Dr. Mine Öztürk TONGUÇ			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 : <input type="checkbox"/>	FAZ 2 : <input type="checkbox"/>	FAZ 3 : <input type="checkbox"/>	FAZ 4 : <input type="checkbox"/>
		Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>	
		Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>	
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input type="checkbox"/>			
Diğer ise belirtiniz : Prospektif					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	28.09.2016	01.001	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input checked="" type="checkbox"/>	S.D.Ü./B.A.P. Birimine müracaat edilecek		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>			
	İLAN	<input type="checkbox"/>			
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>			
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>			
DİĞER	<input type="checkbox"/>				

Yrd. Doç. Dr. Halil AŞÇI
Etik Kurul Başkan Yardımcısı



KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

Araştırmanın Açık Adı Araştırmanın Protokol Kodu		Premenopozal ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda periodontal durum ve salyadaki kemik yıkımı ile ilişkili belirteçlerin karşılaştırılması							
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 168			Tarih: 28.09.2016					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.								
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu							
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Mustafa AKÇAM							
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişkisi		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Mustafa AKÇAM	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Prof. Dr. Mustafa TÜZ	Kulak Burun Boğaz Hast.	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Serpil DEMİRCİ	Nöroloji	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Buket ARIDOĞAN	Tıbbi Mikrobiyoloji	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	İZİNLİ
Prof. Dr. Ahmet Nesimi KIŞIOĞLU	Halk Sağlığı	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Mekin SEZİK	Kadın Hast. ve Doğum	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	GÖREVLİ
Doç. Dr. Zeynep Dilek AYDIN	İç Hastalıkları	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Doç. Dr. Mehmet Fahrettin ÖNDER	Hukuk	SDÜ Hukuk Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Derya YILDIRIM	Ağız Diş ve Çene Radyoloji	SDÜ Diş Hek. Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Halil AŞCI	Farmakoloji	SDÜ Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Derya CEYHAN	Pedodonti	SDÜ Diş Hek. Fak.	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	GÖREVLİ
Uzman Dr. İbrahim ERSOY	Kardiyoloji	Isparta Kamu Hastaneleri	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzman Dr. Murat YILDIRIM	Kalp ve Damar Cerrahisi	Isparta Kamu Hastaneleri	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Öğr. Gör. Mehmet Erhan ŞAHİN	Biyomedikal ve Cihaz Teknoloji	S.D.Ü M.Y.O.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Osman PARÇAOĞLU	Sivil Üye	Esnaf	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* : Toplantıda Bulunma