

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**MENOPOZ DÖNEMİNDEKİ KRONİK PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE
DİŞETİ OLUĞU SIVISINDAKİ OSTEOPROTEGERİN (OPG)
DÜZEYLERİNİN PERİODONTAL TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. Dilek UÇ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Gönen ÖZCAN

ANKARA
Ocak 2009

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**MENOPOZ DÖNEMİNDEKİ KRONİK PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE
DİŞETİ OLUĞU SIVISINDAKİ OSTEOPROTEGERİN (OPG)
DÜZEYLERİNİN PERİODONTAL TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI
DEĞERLENDİRİLMESİ**

DOKTORA TEZİ

Dt. Dilek UÇ

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Gönen ÖZCAN

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından SBE 03/2005-21
proje numarası ile desteklenmiştir

ANKARA
Ocak 2009

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Periodontoloji Ana Bilim Dalı Doktora Programı
çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından
Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi : 07/01/2009


Prof. Dr. Köksal BALOŞ
Gazi Üniversitesi
Jüri Başkanı


Prof. Dr. Gönen ÖZCAN
Gazi Üniversitesi


Prof. Dr. Ünci KARACA
Gazi Üniversitesi


Prof. Dr. Belgin BAL
Gazi Üniversitesi


Doç. Dr. Işıl SAYGUN
GATA

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay.....	i
İçindekiler	ii
Şekiller	iii
Resimler ve Tablolar.....	iv
Kısaltmalar	vi
GİRİŞ.....	1
GENEL BİLGİLER.....	4
GEREÇ VE YÖNTEM.....	30
BULGULAR	36
TARTIŞMA	52
SONUÇ.....	68
ÖZET	70
SUMMARY	72
KAYNAKLAR.....	74
ÖZGEÇMİŞ	110
TEŞEKKÜR.....	111

Şekiller

Şekil 1: Öncül osteoklastın olgun osteoklasta farklılaşmasında OPG, RANK ve RANKL'in rolü	25
Şekil 2: Çalışma gruplarında tedavi öncesi ve sonrası tüm ağız Pi değerlerinin karşılaştırılması	41
Şekil 3: Çalışma gruplarında tedavi öncesi ve sonrası tüm ağız Gi değerlerinin karşılaştırılması	41
Şekil 4: Çalışma gruplarında tedavi öncesi ve sonrası tüm ağız CD değerlerinin karşılaştırılması	42
Şekil 5: Çalışma gruplarında tedavi öncesi ve sonrası tüm ağız SK değerlerinin karşılaştırılması	42
Şekil 6: Çalışma gruplarında tedavi öncesi ve sonrası tüm ağız KAS değerlerinin karşılaştırılması	43
Şekil 7: Çalışma gruplarında tedavi öncesi ve sonrası tüm ağız DÇ değerlerinin karşılaştırılması	43
Şekil 8: Tüm grupların tedavi öncesi ve sonrası OPG total miktar değerlerinin karşılaştırılması	46
Şekil 9: Tüm grupların tedavi öncesi ve sonrası OPG konsantrasyon değerlerinin karşılaştırılması	46
Şekil 10: Tüm grupların serum östrojen değerlerinin karşılaştırılması	48

Şekil 11: Tüm grupların kemik mineral yoğunluğu (gr/cm ²) düzeylerinin karşılaştırılması.....	49
--	-----------

Resimler

Resim 1: Hologic QDR-4500 DEXA Cihazı	32
--	-----------

Resim 2: Kemik mineral yoğunluğu değerlendirme raporu	33
--	-----------

Tablolar

Tablo 1: Tip 1 ve Tip 2 Osteoporozun karşılaştırılması.....	18
--	-----------

Tablo 2: Dünya sağlık örgütü tanımlamaları	20
---	-----------

Tablo 3: Çalışma gruplarının sınıflandırılması	31
---	-----------

Tablo 4: Hasta gruplarının yaş, diş sayısı ve menopoz yılına ait bilgiler ..	36
---	-----------

Tablo 5: Tüm grupların tedavi öncesi ve sonrası tüm ağız klinik indeks değerleri	39
---	-----------

Tablo 6: Tüm grupların tedavi öncesi ve sonrası örnek bölgeler klinik indeks değerleri	40
---	-----------

Tablo 7: Tüm grupların tedavi öncesi ve sonrası OPG total miktar ortalama değerleri.....	44
---	-----------

Tablo 8: Tüm grupların tedavi öncesi sonrası OPG konsantrasyon ortalama değerleri.....	45
Tablo 9: Tüm grupların serum östrojen ortalama değerleri	47
Tablo 10: Tüm grupların kemik mineral yoğunluğu (gr/cm^2) düzeyleri	49
Tablo 11: Menopoz öncesi grupta klinik indeksler ile KMY, serum E_2 düzeyi ve DOS OPG değerlerinin korelasyonu (r)	50
Tablo 12: Menopoz sonrası grupta klinik indeksler ile KMY, serum E_2 düzeyi ve DOS OPG değerlerinin korelasyonu (r)	51

Kısaltmalar

- DOS:** Dişeti oluğu sıvısı
OPG: Osteoprotegerin
RANK: Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B
RANKL: Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligand
TNF: Tümör nekroz faktör
IL: İnterlökin
LPS: Lipopolisakkarit
T-OPG: Osteoprotegerin total miktarı
K-OPG: Osteoprotegerin konsantrasyonu
TÖ: Tedavi öncesi
TS: Tedavi sonrası
HRT: Hormon replasman tedavisi
KMY: Kemik mineral yoğunluğu
KMİ: Kemik mineral içeriği
DEXA: Çift enerji x-ışını absorpsiyometri
L1-L4: Lomber 1- lomber 4
Pİ: Plak indeks
Gİ: Gingival indeks
SK: Sondlamada kanama
KAS: Klinik ataşman seviyesi
DÇ: Dişeti çekilmesi
CD: Cep derinliği
OD: Optik dansite
P: Periodontitis
G: Gingivitis
BSA: Bovine serum albumin
HBSS: Hank's balanced salt solution
M-CSF: Makrofaj-koloni uyarıcı faktör

GİRİŞ

Dişi destekleyen dokuların kronik enflamatuar hastalığı olarak tanımlanan periodontitis, dişin yumuşak doku ataşmanınin kaybı ve alveoler kemik rezorpsiyonu ile karakterize olup diş kayıplarınınin başlıca sebebidir.^{1,2,3}

Periodontitisin primer etkeninin mikrobiyal dental plak olduğu bilirse de son yıllarda yapılan çalışmalar, iltihabi karakterde olan periodontal hastalığın başlaması ve ilerlemesinde mikrobiyal etkenlere karşı konağın hücresele ve hümoral immun yanıtını değiştiren faktörler üzerine odaklanmıştır.^{4,5} Bakteriyel uyarıya karşı dokuda meydana gelen immünolojik cevabın periodontal hastalığın şiddetini değiştirmede önemli rol oynadığı vurgulanmaktadır.^{6,7,8,9,10} Bu sebeple sistemik faktörlerin periodontitis etyolojisindeki yeri son çalışmalar dahilindedir.^{11,12,13}

Sistemik faktörlerden özellikle seks hormonlarındaki değişikliklerin bakteriyel ürünlere karşı periodontal dokuların lokal enflamatuar cevabını ve hastalık aktivitesini değiştirerek, lokal iritanlara karşı cevabın artmasına sebep olduğu ve periodontal dokudaki yıkımı daha da şiddetlendirdiğine dair bilgiler mevcuttur. Özellikle östrojen seviyelerindeki değişikliklerin periodontal patogeneizde etkisi olduğu düşünölmektedir.^{14,15,16,17}

Kadınlarda seks hormonlarında büyük değişimlerin olduğu menopozda; erken dönemde vazomotor bozukluklar, psikolojik semptomlar oluşurken geç dönemde kardiyovasköler hastalıklar, ürogenital atrofi ve osteoporoza bağlı şikayetlere yol açar.^{19,20,21}

Menopozla ilgili en önemli sağlık problemlerinin başında osteoporoz gelir. Osteoporoz kemik yoğunluğunun ve mineral içeriğinin

azalması ile karakterize, kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artmasına sebep olan iskelet sistemi hastalığıdır.²²

Kemik dokusu, eski kemik dokunun osteoklastlar tarafından yıkılıp, yerine osteoblastlar tarafından yeni kemik dokusu oluşturulması ile hayat boyu yenilenir. Bu yeniden yapılanma, kemik yapım ve yıkım hücreleri arasındaki farklı bağlantılar sayesinde meydana gelir. Bu açıdan hücreler arası sinyal yolları ve protein medyatörlerinin yapısı önem arz eder. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile osteoprotegerin (OPG), reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B (RANK) ve reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B ligandın (RANKL) keşfi ve osteoklastogenezdeki rollerinin belirlenmesi kemik biyolojisinin anlaşılmasına önemli katkılar sağlayarak metabolik kemik hastalıklarına da yeni bir bakış açısı getirmiştir.^{23,24,25,26}

Kemik yapısında gelişen yapım-yıkım olayları tüm vücutta benzer mekanizma ile meydana gelmesi ve kemik kaybının artmış osteoklastik aktivite tarafından doğrudan etkilenmesi sebebi ile patogenezi farklı olmasına rağmen osteoporoz ve periodontitis arasındaki ilişki birçok çalışmaya konu olmuştur.^{27,28,261-263} Menopoz döneminde görülen osteoporozun periodontal hastalığa doğrudan sebep olmadığı bilinse de kemik mineral kaybına karşı koruyucu rol oynayan östrojen seviyesindeki ani düşüş ile trabeküler kemik yoğunluğu ve kemik mineral hacmini azaltarak mevcut periodontal hastalığın şiddetinin artmasına neden olabileceği düşünülmektedir.^{22,29}

Periodontitis ve menopoz arasındaki bağlantıyı gösterebilmek için yapılan çok sayıda çalışmada kemik mineral yoğunluğu, östrojen seviyeleri ile periodontitisin klinik, radyografik ve biyokimyasal verileri arasındaki korelasyon incelenmiştir. Bu çalışmaların bazılarında menopoz ve periodontitis arasında anlamlı bir ilişki bulunurken^{30,31,32,33,34,35} herhangi bir ilişkinin bulunmadığından bahseden çalışmalar da

mevcuttur.^{36,37,100,227,263,264} Ancak yapılan literatür taramasında dişeti oluğu sıvısındaki OPG seviyelerinin karşılaştırılarak yapıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Bu bilgiler ışığında çalışmamızda;

- Menopoz dönemindeki periodontitisli bireylere ait dişeti oluğu sıvısındaki (DOS) OPG düzeylerinin incelenmesi,
- Belirlenen OPG düzeyleri ve periodontitisin klinik parametreleri ile kemik mineral yoğunluğu ve östrojen seviyeleri arasındaki korelasyonun tespiti,
- Periodontal tedavinin DOS OPG seviyeleri üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

Periodontitis; dişi destekleyen alveoler kemik, sement, periodontal ligament ve dişetinde yıkıma sebebiyet vererek, dişlerin kaybıyla sonuçlanabilen kronik iltihabi bir hastalıktır.^{3,6,7,38,39} Periodontal hastalık patogenezinde en önemli etken mikrobiyal dental plaktır. Periodontitiste dişi destekleyen dokuların yıkımı, mikroorganizmalara karşı geliştirilen koruyucu ve yıkıcı dengenin bozulmasından kaynaklanmaktadır. Mikrobiyal etkenler ve bu etkenlere karşı konağın verdiği immünoenflamatuar cevap arasındaki etkileşime bağlı olarak periodontal hastalığın şiddeti de değişmektedir.^{40,41}

Periodontal dokularda sağlıktan hastalığa geçişte, mikrobiyal kompozisyonda değişiklikler meydana gelmekte, sağlıklı dişetinde baskın olan Gram(+), hareketsiz ve fakültatif anaerob bakterilerden; Gram(-), hareketli ve zorunlu anaerob bakterilere doğru değişiklikler meydana gelmektedir.^{42,43,44,45,46} Plak bakterilerinin diş yüzeyi ve dişeti kenarında birikmesi daha sonra bakterilerin plak içinde ve/veya serbest halde diş ve dişetiyle etkileşimi ile inflamasyon süreci başlamaktadır.³ İnflamasyon sürecinde bakteriyel ürünler doğrudan yada inflamatuvar cevaba yol açarak dolaylı olarak dokularda hasar oluşturabilirler.^{47,48} Mikrobiyal dental plak florasında bulunan belirli mikroorganizmalar, doku yıkıcı immün cevabın oluşmasına neden olan, lipopolisakkarit (LPS) yapıdaki endotoksinleri üretmektedirler.^{49,50} Periodontitiste gözlenen doku yıkımının endotoksinlerin salınması ile başladığı, bakteriyel flora ve metabolitlere karşı lokal dokulardan ve immün sistem hücrelerinden salınan proenflamatuar sitokinler nedeniyle gerçekteştiği kabul edilmektedir.^{49,50,51,52,53}

Hastalığın klinik bulguları, inflamasyona bağlı olarak dişetinde oluşun renk, şekil, yapı değişikliği, sondlamada kanama,

periodontal cep oluşumu ve/veya dişeti çekilmesiyle birlikte gözlenen ataşman kaybı, kemik kaybı, dişlerde mobilite ve diş kaybı olarak özetlenebilir. Periodontitisin histopatolojik özellikleri, periodontal cebe komşu dokularda kronik iltihabi hücrelerin birikmesi, kök yüzeyini bağ dokusuna bağlayan kollajen lifler ve alveoler kemikte yıkım, epitelyal ataşmanın apikale migrasyonu ve marjinal kemik rezorpsiyonudur.^{54,52,45}

Periodontal hastalıkların teşhisinde kullanılan klinik ölçümler hastalığın şiddeti hakkında bilgi verirken hastalığın aktivasyonunun belirlenmesinde kullanılmazlar.⁵⁵ Birçok çalışmada dişeti oluğu sıvısının (DOS) biyokimyasal ve immünojenik analizlerinin periodontal hastalık aktivasyonunun saptanmasında faydalı olabileceği vurgulanmıştır.⁵⁵⁻⁵⁷ DOS içeriği, periodontal hastalıkların patogenezi ile ilişkisi, tanısallık potansiyeli ve kendine özgü biyodinamik özellikleri ile her geçen gün artan yoğunluktaki çalışmalara konu olmaktadır.^{58,59}

DOS; esas olarak kan plazmasından kaynaklanan⁶⁰, diş ve dişeti kenarı arasındaki sulkus veya periodontal cep içinde değişen kompozisyonlarda bulunan⁶¹ ve periodontal cep içinde veya sulkusun ekolojisini belirleme özelliğine sahip⁶² bir biyolojik sıvı veya eksüda olarak tanımlanabilir. DOS'a hücreler arası sıvı ve hücresel sitoplazma sıvısı eklenir ayrıca DOS'da dişeti oluğundaki bakteri ve konak hücrelerinin metabolik elementleri de bulunmaktadır.^{55,63}

Gerçekte sağlıklı sulkusta çok az DOS bulunur⁶¹ ve dişeti sağlıklı olduğunda bu sıvı sulkustaki bir transuda^{60,64} veya serum eksudası karakterindedir.^{64,65} Artan DOS hacmi ise yaygın olarak subklinik iltihabın bir bulgusu olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, klinik periodontal sağlık durumları da dahil olmak üzere, tüm alanların bir miktar DOS içermesi beklenebilir⁶⁶ ancak genel olarak inanılan görüş DOS' un iltihabi bir sıvı olduğudur.^{67,68} Kronik enflamatuar periodontal hastalığın patogeneziyle ilgili

son yıllarda yapılan mikrobiyolojik, immunolojik ve biyokimyasal çalışmalarda DOS'un mikrobiyal dental plak bakterileri ve konak doku cevabına ait ürünler içerdiği belirlenmiş^{5,69,70,71,72} ve DOS içeriğinin incelenmesi ile konağın geliştirdiği hücresel ve hümorale immun yanıtlar ve akut iltihabi cevabın yapısı hakkında ayrıntılı bilgiler edinilmiştir.^{6,8,69,73}

Bu biyolojik sıvıyı temel alan pratik belirleyicilerin geliştirilmesi ile doğru tanı ve tedavinin kolaylaşabileceği inancı, DOS'nın periodontal hastalıklara yatkınlık riski, prognozun tayini, hastalık aktivitesinin izlenebilmesi gibi sorulara yanıt oluşturabileceği görüşü, DOS içeriğinin analiz edilerek yapılan çalışma sayısını arttırmaktadır.^{58,72,74}

Periodontitisin patogeneğine ait bilgiler arttıkça başlangıçta patojenik bakterilerin gerekli olmasına rağmen hastalığın ilerlemede pek çok faktörün rol oynadığı ve mikrobiyal dental plağın tek başına hastalığın ilerlemede sorumlu olmadığı ortaya çıkmıştır. Periodontal hastalık patogeneğinde rol oynayan birçok etken mikroorganizmaların kolonizasyonu ve çoğalmasını kolaylaştırarak doku kaybına yol açabilir veya mevcut yıkım oranını artırabilir.^{75,76} Konağın mikrobiyal değişikliklere karşı gösterdiği immün ve enflamatuar cevap; lokal, sistemik, genetik ve çevresel faktörlerin etkisi altındadır.^{80,81,82,83,84}

Günümüzde periodontal hastalıkların sınıflandırılmasında konak önemli bir belirleyici olarak kabul edilmektedir.^{43,77,78,79} Son yıllarda sistemik hastalıklarla periodontal hastalıklar arasındaki ilişkileri araştıran çalışmalar hız kazanmış, Armitage'in 1999 yılında yaptığı periodontal hastalıkların yeni sınıflandırılmasında sistemik hastalıklar ayrı bir sınıf olarak ele alınmıştır.⁸⁵

Yapılan epidemiyolojik ve deneysel çalışmalar pek çok metabolik, hormonal ve genetik faktör; farklı beslenme bozuklukları; sistemik sağlığı etkileyen değişik kronik hastalıklar; sigara ve/veya alkol kullanımı ve stres periodontal hastalıklar için birer risk faktörü olarak 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.^{4,45,76,86}

Sistemik faktörlerden özellikle seks hormonlarındaki değişimin konak sistemlerini etkileyerek, lokal iritanlara karşı gelişen cevabın artmasına neden olarak periodontal dokulardaki yıkımı daha da şiddetlendirdiğine dair bilgiler mevcuttur.^{14,15,16,17} Endokrinolojinin temelini oluşturan hormonlar spesifik düzenleyici moleküllerdir. Steroid hormonların, periodonsiyum üzerine etkisi birçok çalışma ile gösterilmiştir. Steroid hormonların içinde en önemli yeri dişi seks hormonları tutar. Periodonsiyum üzerine hormonların pek çok etkisi olmasına karşın, normal hormon seviyelerinde gelişim tamamlanınca, insanda pratik önemi olan değişiklikler esas olarak puberte, hamilelik ve menopozda gözlenmektedir.⁸⁷

Seksüel steroid hormonların etkisi bu hormonların kan dolaşımında serbest bırakılması ile başlar. Steroid hormonlar, sitoplazmik reseptör protein ve nükleer akseptör sistem aracılığı ile etki etmektedir. İlgili hormonların etkilerini gösterebilmeleri için, hücre membranından geçerek sitoplazmada bulunan spesifik bir reseptör protein ile birleşmeleri gerekir. Hormonal düzensizliklerden etkilenen organlarda bu hormonlara özgü reseptörler bulunmaktadır.^{87,88,89}

Kadınlarda seks hormonlarında büyük değişimlerin olduğu menopo; ovaryan aktivitenin kaybını takip eden dönemde menstruasyonun tamamen kesilmesi anlamına gelir. Bu dönemde gonadlar jeneratif ve endokrin fonksiyonlarını hızla yitirirler. Ortalama menopo; yaşı 50-52 olarak bildirilmiştir.¹⁸ Menopozdan önceki 2-6 yıllık dönem premenopo;, menopozdan sonraki 6-8 yıllık dönem ise postmenopo; olarak adlandırılmaktadır.^{19,20}

Menopozun etyolojisinde overlerdeki primordial folikül sayısının azalması yatar. Her siklusta belirli sayıda folikül harcanır ve giderek östrojen biyosentezi düşmeye başlar. Overler küçülür, ağırlıkları 1/2-1/3'e kadar düşer. Foliküllerde atrofi, damar sklerozu ve stromada hiperplazi oluşur. Bu gerileme sonucunda östradiol seviyesi düşmeye başlayınca, hipotalamus-hipofiz eksenini ritmik çalıştıran, negatif feedback mekanizması ortadan kalkar ve menopo; yaklaşırken ön lobdan folikül stimüle edici hormon (FSH) ve luteinize edici hormon (LH) düzensiz bir ölçüde salgılanmaya başlar. Hormon düzeylerindeki bu dalgalanmalar, over foliküllerindeki azalma ve gelişimlerdeki azalan potansiyeli yansıtır.^{90,91,92}

Menopoza özgü overler, menstruasyonun kesilmesinden sonraki birkaç yılda az sayıda primordial folikül içerebilir ancak bu artık foliküller histolojik olarak anormaldirler ve düşük steroidojenik aktiviteye sahiptirler.^{93,94} Overlerin hormon üretimi ve sekresyonunda büyük düşüş meydana gelir. Menopo; öncesinde kadınlar 50-500 pg/ml östradiol ve 0,5-20 ng/ml progesteron siklik plazma düzeylerine sahipken, menopozda östradiol 5-25 pg/ml ve progesteron 0,5 ng/ml düzeylerine geriler. Overlerin hormon üretimi azaldığı zaman, gonodotropin salgısı artar¹. Hormon düzeylerinin, menopozu tanımlamada en kesin yöntem olduğuna inanılmaktadır. Menopo; sonrası kadında östradiol, major östrojen dolaşımını durdurur ve amenoreye kadar, plazma östradiol seviyeleri

kademeli olarak düşer, ancak bütün foliküler hareketin tamamen bitmesiyle overler, östrojen salgılayan organ olma durumunu sona erdirir. Yerini, over stroma hücreleri ve adrenal bezlerden salgılanan bir androjenik steroid olan androstenediondan elde edilen estrona bırakır.⁹²⁻⁹⁴

Östrojen üretimi düştükçe fonksiyon aksamaları belli bir sıra ile ortaya çıkmaya başlar.

- 40 yaşına doğru ovulasyon seyrekleşir, fertilité düşer.
- Çeşitli siklus bozuklukları başlar (Luteal faz kısalması, folikül faz kısalması, disfonksiyonel kanamalar, seyrek ve az adet vs.).
- Menopozla, over yetmezliğini dışı vuran önemli bir dönem başlar.
- Overde östradiol üretiminin son bulmasına rağmen, kanda östrojen seviyesi az da olsa varlığını sürdürür¹⁹.

Kısaca özetlenen bu durumlar fizyolojik olaylardır. Ancak sonuçları açısından çeşitli hastalıklara neden olarak birtakım sağlık sorunlarının oluşumuna sebebiyet verir. Erken dönemde vazomotor bozukluklar, psikolojik semptomlar oluşurken, geç dönemde ise kardiyovasküler hastalıklar, osteoporoz ve ürogenital atrofi ile ilgili şikayetlere yol açar.^{19,20,21}

Menopoz, bir kısmı ağız boşluğunda meydana gelen birçok karakteristik fiziksel değişimlerle kendini gösterir.^{95,96,97} Bunlar, overlerin hem üreme, hem de hormon fonksiyonlarındaki değişimlerin sonucudur. Menopozda ortaya çıkan semptomlar; vücutta ısı artışı, taşikardi, terleme, ürogenital atrofiye bağlı vajinal kuruluk, sık idrara çıkma, disüri, kardiyovasküler hastalık insidansının yükselmesi, osteoporoz, davranış

değişiklikleri, uyku düzeninde bozulma, gerginlik, sinirlilik, çabuk öfkelenme, ağlama isteği, isteksizlik, unutkanlık, dikkatsizlik, halsizlik ve iştah artışı gibi belirtiler ile karakterizedir. Bütün bu değişiklikler overlerin östrojen sentezleme aktivitesini kaybetmesi sonucu oluşur. Menopozda meydana gelen fizyolojik değişimler, hem üreme hem de hormonal fonksiyonlarındaki geri dönüşümsüz değişimler sonunda meydana çıkar.^{90,91,92}

Menopoz döneminde ağız içinde de bir takım değişiklikler ortaya çıkar. Bu değişiklikler ağızda yanma hissi, ağrı, tat almada bozukluk, ağız kuruluğu ve osteoporoz nedeni ile oluşan alveol kemiği kaybıdır.^{95,98,99,100}

Menopozal gingivostomatitis menopozda veya menopoz sonrası dönemde görülebilir. Klinik olarak dişeti ve oral mukoza koyu kırmızıya kadar değişen renkte kuru ve parlaktır. Hastalar ağızlarındaki kuruluk ve yanma hissinden şikayetçilerdir ayrıca ısı değişikliklerine karşı hassasiyet artar ve tad almada farklılıklar meydana gelir. Hastaların hareketli protez kullanmaları güçleşir. Menopozal gingivostomatitiste klinik semptomlar deskuamatif gingivitis ile benzerlik gösterir. Bu bulgular ayrıca overektomi sonrasında malign tümörlerin radyasyon ile tedavisini takiben oluşan kısırlık sonucunda da meydana gelir.⁸⁰ Zachariasen'e göre menopoz döneminde izlenen iki önemli oral bulgu vardır. Bunlardan biri ağrı, yanma hissi, kötü tad ve ağız kuruluğunu kapsayan oral rahatsızlık, diğeri ise osteoporoz sonucu ortaya çıkan alveol kemiği kaybıdır.⁹²

Ancak menopozun sistemik özelliklerinin kesin olarak belirlenmesine rağmen, ağız boşluğu ile ilgili şikayetlerin menopozun bir parçası olduğu konusu hala tartışılmaktadır.^{95,96,101} Değişken oranlarda belirtilen tat değişimleri, kuruluk ve yanma duyusu ağız şikayetlerinin başlangıcı ile menopozun genel semptomları arasında bir ilişkinin

olduğunu gösterir.¹⁰² Bu semptomların patogeneğinde geriatric, hormonal ve psikosomatik değişiklikler gibi birçok faktör rol oynar. Her ne kadar menopoz daha çok fiziksel değişimlerle bağdaştırılsa da bu semptomların başlaması ile ilgili kesin etyoloji ve mekanizmalar tam olarak bilinmemektedir.^{92,96,102}

Massler¹⁰³ postmenopozal kadınların %20-%90'ında oral bölgede ağrı, yanma hissi, kötü tat ve ağız kuruluğunun görüldüğünü rapor ederken Wardrop ve arkadaşları⁹⁶ ise bu oranın %43 olduğunu ve menopoz öncesi bu şikayetlerin %6 oranında olduğunu öne sürmüştür.

Oral rahatsızlıktan şikayetçi olan kadınların çoğu sistemik ve topikal östrojen uygulandıktan sonra şikayetlerinin azaldığını bildirmektedirler.^{96,102,103} Volpe ve arkadaşları¹⁰² oral rahatsızlıktan şikayetçi 32 postmenopozal kadında hormon replasman tedavisinden (HRT) sonra gingival atrofide azalma görüldüğünü, katılımcılardan 19'nun ağız mukozalarının klinik görünüşünde dikkate değer bir iyileşme olduğunu rapor etmişlerdir.

Bazı araştırmacılar menopozda oral ve vajinal sitolojik bulgularda paralellik olduğunu iddia ederken^{96,102,103}, korelasyon olmadığını belirten araştırmacılar da mevcuttur.¹⁰⁴ Bu paralelliğin sebebinin ağız mukozası ve vajinal mukoza arasındaki benzerlikler olabileceği belirtilmiştir.¹⁰⁴ Hem vajinal mukoza hem de ağız mukozası stratifiye epitelden oluşur ve deskuamatif gelişim şekli gösterir. Östrojenin vajinal mukoza üzerine etkisi, mukozanın olgunlaşması ve keratinizasyonunu geliştirmesi ile gerçekleşmektedir. Menopozda ise östrojen yetmezliğine bağlı olarak, keratinizasyonda azalma ve vajinal mukoza atrofisi gözlenir.^{104,105}

Litwack ve arkadaşları¹⁰⁶, maymunlar üzerinde yürüttükleri bir çalışmada, overektomi sonrası vajinal ve bukkal mukozada incelleme ve ülserleşme saptadıklarını, östradiol tedavisi sonunda ise hem vajinal hem de bukkal mukozanın kalınlaştığını bildirmişlerdir.

Ziskin ve Moulton¹⁰⁷ ve Hertz ve arkadaşları¹⁰⁸ menopoz dönemindeki kadınlarda, makroskobik ve mikroskobik olarak, ağız mukozasında hiçbir değişiklik gözlenmediğini ifade etmişlerdir.

Timonen¹⁰⁹ yaptığı çalışmada düşük östrojen düzeyi ile ağız mukozası hücrelerinde gözlenen değişiklikler arasında ilişki olduğunu saptarken, Bercovici ve arkadaşları¹⁰⁴ ağız mukozası hücrelerindeki değişimin hormonal etkiye bağlı olmadığını, menopozda bu hücrelerde iyi bir maturasyon gözlendiğini, olası değişikliklerin mekanik ve kimyasal etkenler veya iltihabi durumdan kaynaklanabileceğini rapor etmişlerdir.

Menopozda dişetinde görülen değişikliklerin, burada bulunan seks hormonlarının reseptörlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Dişetin seks hormonları için hedef organ olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.¹¹⁰⁻¹¹³ Çeşitli çalışmalar, plazma düzeyleri yüksek olduğunda, dişeti dokularında da hormon seviyelerinin arttığını göstermiştir.^{110,114} Bazı araştırmacılar, östrojenlerin çoğunlukla kollajen değişimine bağlı olarak dişeti fibroblastlarının proliferasyonunu ve bağ dokusu maturasyonunu stimüle edebileceklerini savunmuşlardır.^{115,116}

Vittek ve arkadaşları⁸⁹ yaptıkları çalışmada insan dişetinde, bazal ve spinoz tabakalarında spesifik östrojen reseptörleri bulunduğunu ve dişetin steroid hormonların faaliyeti için hedef doku olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca Vittek ve arkadaşları¹¹⁷ yaptıkları diğer bir çalışmada postmenopozal ve premenopozal bayanlarda tükürük östradiol düzeylerinin önemli derecede azaldığını tespit etmişlerdir.

Seks steroid hormonlarının dişetinde damar geçirgenliğini arttırarak^{118,119,87} DOS miktarında artışa sebep olduğu gözlenmiştir.¹²⁰ Dişetine ekzojen östrojen uygulamasının DOS miktarını arttırdığı rapor edilmiştir. Kontraseptif ilaçların dişeti ve DOS akışı üzerine etkisini inceleyen çalışmalarda, kontraseptiflerin sürekli kullanımının, kapiller ve venüller üzerindeki etkilerinden dolayı DOS miktarında artış olduğu bildirilmiştir.¹²¹

Östrojenin periodonsiyum üzerine etkileri řu şekilde özetlenebilir;

- Kemik iliği hücrelerince salgılanan proenflamatuar sitokin salımını inhibe eder
- T hücrelerinin aracılık ettiği inflamasyonu azaltır
- Kemik iliğinden lökosit yapımını baskılar
- Polimorfonükleer lökosit kemotaksisini baskılar
- Polimorfonükleer lökosit fagositozunu uyarır
- Kan akımını ve damar geçirgenliğini arttırır
- Bazı mikroorganizmalar üzerine etkisi olan tükürük peroksidazını etkiler
- Damarsal proliferasyonda artış meydana gelir
- Epitelyal glikojeni arttırır
- Keratinizasyonda azalmaya neden olur
- Damarsal proliferasyonu arttırır
- Anjiogenezis ve kollajen metabolizmasını etkiler.¹²²⁻¹²⁵

Menopoz döneminde östrojenle birlikte sekresyonunda ciddi düşüş gözlenen progesteron hormonun ise peridonsiyum üzerine etkileri řu şekilde sıralanabilir;

- Dişeti oluğu sıvısında prostoglandin sentezini arttırır
- Kollajen ve non-kollajen protein sentezini değiştirir

- Glukokortikoid kaynaklı antienflamatuar etkinin azalmasını sağlar
- Periodontal ligament fibroblastlarında değişikliğe sebep olur
- Damar geçirgenliğini artırır
- Endotelial hücreleri stimüle eder.^{122,124}

Menopozdaki diğer önemli oral bulgu osteoporozla bağlı alveoler kemik kaybıdır.^{92,96,260,261,262} Osteoporoz, basit olarak birim hacim başına düşen kemik kütleindeki azalma olarak tanımlanabilir. Mineralize olan ve olmayan kemik oranında belirgin bir fark olmadan kemik kütlesi azalır. Diğer bir tanımla osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır.^{126,127} Kemik yıkımı ve yeni kemik oluşumu aynı hızda olduğu zaman sistem denge içindedir. Kemik remodeling hadisesinde yıkım ve yapım arasındaki dengenin yıkım lehine bozulması ile görülen ve kemik kütleindeki azalma olarak tanımlanan osteopeni ilerlerse kemik mineral kaybı ve osteoporoz ile sonuçlanır.¹²⁸

Osteoporozda yaş, etyoloji, lokalizasyon, tutulan kemik yapısı ve histolojik görünümüne göre çeşitli sınıflandırmalar yapılmıştır. Bu sınıflandırmalardan en sık kullanılanı ise etyolojiye göre olan sınıflamadır.¹²⁹

Bu sınıflamaya göre osteoporoz primer ve sekonder olarak ikiye ayrılmıştır:

1- Primer Osteoporoz

- Postmenopozal osteoporoz (Tip 1)
- Senil osteoporoz (Tip 2)
- İdiyopatik osteoporoz

2- Sekonder Osteoporoz

- Endokrin nedenlere bağlı olanlar (hipogonadizm, hipertiroidizm, hiperparatiroidizm, diabetes mellitus)
- Gastrointestinal nedenlere bağlı olanlar (subtotal gastrektomi, malabsorbsiyon, kronik obstrüktif sarılık)
- Bağ dokusu hastalıkları (romotoid artrit, Ehler Danlos sendromu, osteogenesis imperfekta)
- Diyetle ilgili olanlar (artmış protein tüketimi, diyetle kalsiyum azlığı)
- Malign hastalıklara bağlı olanlar(multipl myelom, lenfoma, lösemi)
- İmmobilizasyona bağlı olanlar
- İlaçlara bağlı olanlar (heparin, glikokortikoidler, antikonvulsanlar)
- Diğer sebeplere bağlı olanlar (alkolizm, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, skorbüt, sigara)

Primer osteoporoz postmenopozal (Tip 1),senil (Tip 2) ve idiopatik olarak üç başlıkta toplanır.

Primer osteoporoz vakalarının %90'nı 50 yaş üzeri postmenopozal kadınlar oluşturmaktadır. Coe'nin bildirdiğine göre; 1941 yılında Fuller Albright tarafından tanımlanmış olan postmenopozal osteoporoz, menopoz sonrası 51-65 yaş arası bayanlarda temelde östrojen hormonunun eksikliğine bağlı olarak görülmektedir.¹³⁰⁻¹³² Postmenopozal osteoporozda kemikte görülen değişiklikler, kemik yoğunluğunu azalması ve kemiğin kimyasal yapısında önemli değişiklikler görülmeksizin kemik kütlesinin ve dayanıklılığının azalmasıdır.¹⁶⁵ Ayrıca postmenopozal osteoporozda kemikte rezorpsiyon artmış, formasyon ise azalmış olup trabeküler kemik kaybı ön plandadır.¹³³⁻¹³⁵

Kemik mineral yoğunluğu büyüme ile artar ve bu artış pubertede hızlanır. Doruk kemik kütle sine 18-35 yaş arasında ulaşılır. Bu dönemden sonra ise yavaş kemik kaybı başlar. Düşük doruk kemik kütle sine ve yaşa bağlı kemik kaybı yardımcı faktörler olmasına rağmen, menopoz sonrası ilk 5-10 yıl boyunca hormon nedenli kemik yıkımı ile hızlanmış kemik kütle kaybı bu durumun patogenezinin temelini oluşturur.^{136,137}

Seks steroidleri özellikle östrojen kemikteki yeniden yapılanma sırasında, yeniden yapılanma siklus sıklığını ve her siklusdaki dengeyi kontrol eden en önemli faktörlerden birisidir. Östrojenin kemiği, kalsiyumu metabolize eden paratiroid hormonun (PTH) 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 bunun da vitamin D₃'ün 1,25-dihidroksi vitamin D₃'e dönüşümünü engellediği saptanmıştır. Böylece idrarda kalsiyum atılımında artış ve bağırsaktan kalsiyum emiliminde azalış meydana gelerek kemik kaybı artar.¹³⁸⁻¹⁴⁰

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 verirler.¹⁴¹ Aşırı osteoklastik aktivite sonucunda bir trabekülanın her iki yüzeyinde aynı anda yıkım kavitesi oluşma olasılığını arttırır ve iki kavitenin farklı yönlerden ilerleyerek birleşmesi ile trabekülalarda kopma ve sonuçta mikroyapısal bozukluk gelişir.¹⁴² Osteoblastik aktivitenin azalması ise sadece trabeküllerin incelmesine sebep olur.¹⁴³

Postmenopozal dönemde tüm kadınlarda östrojen yetersizliği olduğu halde oldukça az bir kısmında (yaklaşık %20) osteoporoz gelişir. Bu nedenle bireysel yatkınlığı ortaya çıkaran ve östrojen eksikliği ile etkileşime giren başka koşulların da kemik yıkımında etkili olduğu düşünülmektedir. Postmenopozal olgularda osteoporozu yatkınlığı arttıran faktörlerden bir veya birkaçının varlığı önem teşkil etmektedir.

Bu faktörler;

- Seks steroid yetersizliğinin daha belirgin olması
- Menopoz başlangıcında düşük kemik kütlesi varlığı
- Kemik yapım yetersizliği
- Kemikte paratiroid hormona karşı aşırı duyarlılık
- Kemik yıkımını arttıran sitokinlerin aşırı yapımıdır.¹⁴²

Ayrıca son yıllarda postmenopozal osteoporoz ile kollajen gen defekti ve vitamin D reseptör gen polimorfizminin ilişkili olduğu rapor edilmiştir.^{144,257}

Senil osteoporoz yaşla ilgili faktörlere bağlı olarak oluşan, kadın ve erkeklerde 70 yaş üzerinde görülür. Yavaşlamış kemik kaybı ile karakterizedir. Trabeküler ve kortikal kemik kaybı ile karakterizedir.^{145,146} Primer osteoporozun çoğunluğunu oluşturan postmenopozal ve senil osteoporoz arasında; yaş, cinsiyet, kemiğin tutulma yeri, kemik kırıklarının özellikleri, kemik kaybının hızı ve fizyopatolojik özellikler yönünden farklılıklar vardır (Tablo 1).¹²⁹

Tablo 1: Tip 1 ve Tip 2 Osteoporozun karşılaştırılması²⁷⁹

	Tip 1 Osteoporoz	Tip 2 Osteoporoz
Yaş	51-75	>70
Kadın/Erkek	6/1	2/1
Kemik kaybı	Trabeküler	Trabeküler, Kortikal
Kemik kayıp hızı	Hızlı	Hızlı değil
Kırıkların lokalizasyonu	Vertebra, radius	Kalça, Vertebra
Serum Ca ve P	Normal	Normal
PTH fonksiyonu	Azalır	Artar
D vitamini metabolizması	Sekonder azalma	Primer azalma
Ca Emilimi	Azalır	Azalır
Etyoloji	Menopoz	Yaşlanma

Adolesan çağa kadar oluşan maksimum kemik yoğunluğu yaşamın ilerleyen yıllarında görülebilecek osteoporoz riski ile ilişkilidir. Maksimum kemik yoğunluğu ne kadar fazla ise osteoporoz riski o oranda azalmaktadır. Yaşam boyu kazanılmış alışkanlıklar, bazı hastalıklar, tedavi biçimleri ve fizyolojik durumlar maksimum kemik kütlesini etkilemekte ve osteoporoz riskini belirlemektedir.^{142,147} Osteoporoz ile ilişkili risk faktörleri cinsiyet, yaş, fiziksel aktivite, ırk, genetik, beslenme, sigara, alkol, hormonal etkiler, ilaç kullanımı ve mide bağırsak sistemini etkileyen emilim bozukluğu hastalıkları olarak sıralanabilir.^{148,149}

Gerek osteoporoz tanısında gerekse kırık riskinin saptanmasında tüm dünyada yaygın olarak kullanılan invaziv olmayan kemik mineral yoğunluk ölçümleri tedaviye karar verme ve tedavinin etkinliğinin değerlendirilmesinde de en etkin ve güvenilir yol olarak kabul edilmektedir.¹⁴² Günümüzde iskeletin değişik bölgelerinde, kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve kemik mineral içeriğinin saptanması için çeşitli

yöntemler bulunmaktadır. KMY kemiğin fizyolojik ve patofizyolojik durumunun önemli bir göstergesidir. Bu nedenle KMY, kişilerin kırık riskini ortaya koyan en temel ölçütlerden biri olarak kabul edilmektedir.¹⁵⁰

Günümüzde periferik, merkezi ve tüm iskelette, ayrıca trabeküler ve kortikal kemik tabakalarında kemik yoğunluğu ölçümlerini değerlendirmek için radyometri, fotodansitometri, tek foton absorpsiyometri, çift foton absorpsiyometri, tek enerji X-ışını absorpsiyometri, kantitatif bilgisayarlı tomografi, kantitatif ultrasonografi, nükleer manyetik rezonans, çift enerji X-ışını absorpsiyometri (DEXA), periferik bilgisayarlı tomografi gibi değişik yöntemler kullanılmaktadır.^{151,152} Kullanılan değişik tekniklerdeki radyasyon miktarındaki farklılık, ekonomik boyutlar ve kullanımdaki zorluklar nedeni ile doğruluk oranının yüksek olması, kısa sürede ölçüm yapılması ve düşük doz radyasyon sebebi ile DEXA günümüzde en çok kullanılan ve altın standart kabul edilen bir yöntemdir.^{138,142,153}

DEXA tekniğinde, radyoizotop yerine X ışını kullanılır. Bu teknik ile çeşitli anatomik bölgelerdeki kemik mineral yoğunluğu trabeküler ve kortikal olarak ölçülebilmektedir. Ölçüm için sıklıkla lumbal ve kalça bölgesi kullanılır.¹⁵⁴ DEXA sonuçlarını değerlendirmede kemik mineral içeriği (KMİ), ve KMY olmak üzere iki birim kullanılır. KMİ ölçümün yapıldığı aksiyel uzunluğu cm olarak ifade edilen kuru kemik alanındaki ağırlıktır ve gr/cm olarak ifade edilir. KMY ise ölçümün yapıldığı kemik alanına düşen kemik mineral içeriği olup gr/cm² deki kemik mineral dansitesidir. Bu gerçek volumetrik bir değer olmayıp belirli bölgedeki alansal dansite değeridir, KMİ'nin kemik genişliğine bölünmesiyle hesaplanabilir. KMY, KMİ' ye göre kırık riskinin tespiti için daha iyi bir indikatördür.¹⁵⁵

Kişinin KMY değeri ile sağlıklı genç erişkin popülasyonun KMY ortalama değeri arasındaki standart sapma değeri 'T skoru', yaş ve cinsiyete göre referans değer ile kıyaslanarak hesaplanan standart sapma değeri ise 'Z skoru' olarak tanımlanır.¹⁴² Dünya sağlık örgütü (WHO), osteoporoz için kemik kitle ölçümüne dayanan tanı koymada yararlanılacak kriterleri tanımlamıştır. Bu tanımlama T skoruna dayanır (Tablo 2).¹⁵⁶

Tablo 2: Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımlamaları²⁷⁹

Normal: Genç erişkine göre KMY veya KMi'nin 1 standart sapmanın (SS) altında olması

Osteopeni (Düşük Kemik Kütlesi): KMY'nun aynı cinsiyetteki genç erişkin KMY'nun ortalamasına göre -1 ile -2,5 SS arasında olması

Osteoporoz: KMY'nun aynı cinsiyetteki genç erişkin KMY'nun ortalamasına göre -2,5 SS altında olması

Yerleşmiş Osteoporoz: KMY'nun aynı cinsiyetteki genç erişkin KMY'nun ortalamasına göre -2,5 SS altında olması ve ek olarak bir veya daha fazla kırık bulunması

Osteoporozun tanısı, tedavisi ve izlenmesi için kemik metabolizmasının çok yönlü değerlendirilmesi gerekmektedir. Radyografik yöntemlerin yanısıra hastalığın erken tanısı, klinik seyrinin ve tedaviye yanıtların değerlendirilmesi için günümüzde kemik döngüsünün biyokimyasal belirleyicilerinden yararlanılmaktadır.^{157,142}

Kemik yapım belirleyicileri olarak kanda alkalen fosfataz, osteokalsin ve prokollajen peptidlerin, kemik yıkım belirleyicileri olarak ise idrarda hidroksiprolin, pridinolin, deoksipridinolin, Tip 1 kollajen N ve C

peptidlerin; kanda da tartarat rezistan asit fosfotaz, serbest pridinolidinler ve Tip 1 kollajen telopeptidlerin düzeyleri değerlendirilir.^{158,142}

Kemik döngüsünü ortaya koyan yeni belirleyicilerin tespit edilmesi kemik yıkımının arttığı, kemik kütlelerinin azaldığı ve kırık riskinin arttığı çeşitli kemik hastalıklarının tedavilerinin ve yeni terapötik ajanların belirlenmesi açısından önem teşkil etmektedir.^{23,24} Son yıllarda OPG/RANK/RANKL sisteminin tanımlanmış olması ve bu sistemdeki bozuklukların osteoporoz ve osteopetrozla karakterize bazı metabolik kemik hastalıklarına neden olduğunun gösterilmesi¹⁵⁹⁻¹⁶² hücreler arası sinyal yollarının ve protein mediyatörlerinin önemini gündeme getirmiştir.^{23,24}

1997 yılında iki farklı araştırma grubu tarafından, kemik yıkımını engelleyen ve OPG olarak isimlendirilen yeni bir protein bulunmuştur.^{25,26} Daha sonra bu konudaki çalışmalar hızlanarak fizyolojik ve patolojik kemik rezorpsiyonunu kontrol eden iki farklı protein daha keşfedilmiştir. Bunlardan RANK osteoklastlarda bulunan ve RANKL ile uyularak kemik yıkımına neden olan reseptördür.^{163,164}

Tümör nekrozis faktör (TNF) ailesinden olan RANKL, osteoblastlar ve T lenfositler tarafından eksprese edilen osteoklastogenezis için gerekli bir sitokindir. RANKL osteoklast ve prekürsörleri üzerinde bulunan RANK reseptörünü aktive eder. Böylece osteoklast formasyonu sağlanır ve apoptozis süprese edilerek osteoklastın ömrü uzamış olur. RANKL' in etkinliği sekretuar bir glikoprotein olan OPG tarafından bloke edilir. OPG yalancı reseptör olarak RANKL'a karşı antogonist rol oynar ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eder.^{25,165} RANKL ve OPG arasındaki denge osteoklast fonksiyonlarını belirler. Bu denge sitokinler ve hormonlar tarafından düzenlenir. RANKL/OPG oranındaki

değişmeler artmış kemik rezorpsiyonuna bağlı kemik hastalıklarının patogeneğinde önemli rol oynar.¹⁶⁶

Normal bir kemik dokuda yaşam boyunca kemik yıkım ve yapımı denge halindedir. Denge yıkım lehine bozulursa kemik dokuda yıkım ortaya çıkmaktadır. Bu döngüde kemik yapımından osteoblastlar yıkımından ise osteoklastlar sorumludur. Bu süreçte çeşitli sistemik, lokal endokrin ve parakrin faktörler rol oynamaktadır. Lokal etkiler, kemik mikro çevresinde bulunan osteoblast ve osteoklastlar arasında doğrudan ilişkiye katılan sitokinler ve büyüme faktörleridir.^{25,163,167} Östrojen eksikliği, immobilizasyon, hiperparatiroidizm, sistemik ve lokal enflamatuar hastalıklar gibi bazı metabolik değişiklikler osteoklast sayısını arttırmaları ve kemik döngüsündeki aktiviteyi değiştirirler. Bu kemik rezorpsiyonunun kemik oluşumundan daha fazla olmasıyla ve kemik dokusunda net bir kayıpla sonuçlanır. Kemikteki lokal faktörlerin birkaçı kemik oluşumunun ve rezorpsiyonunun düzenlenmesini ve bu süreçlerin birleşmesini etkiler, bunlar arasında prostoglandinler, insülin benzeri büyüme faktörü, interlökinler (IL-1, IL-6, IL-11) ve TNF vardır.¹⁶⁸

Çeşitli hormon ve sitokinler kemik yapım-yıkım sürecinin değişik aşamalarında etkin olmakla birlikte, esas etki TNF süper ailesine dahil üç anahtar molekül olan OPG, RANK ve RANKL ile gerçekleşir.^{25,163,167} OPG ve RANK çeşitli hormon ve sitokinlerin etkisi altında osteoklast prekürsörleri üzerinde bulunan RANK reseptörü üzerine etki yaparak osteoklast farklılaşmasını etkiler.¹⁶⁷ RANKL ve RANK etkileşimi osteoklast aktivasyonu ve farklılaşmasını başlatmakta, rezorpsiyonu arttırmaktadır. Ancak RANKL aktivitesi in vivo ve in vitro olarak OPG tarafından inhibe edilmektedir. OPG ve RANKL reseptöre birlikte bağlanırsa, RANK ve RANKL arasındaki etkileşim inhibe olmaktadır²⁵. Bir başka deyişle OPG, osteoklastogenezisi inhibe ederken

RANKL stimüle etmektedir, dengenin RANKL lehine bozulması osteoklastlar üzerinden kemik yıkımının artmasına neden olmaktadır.¹⁶⁷

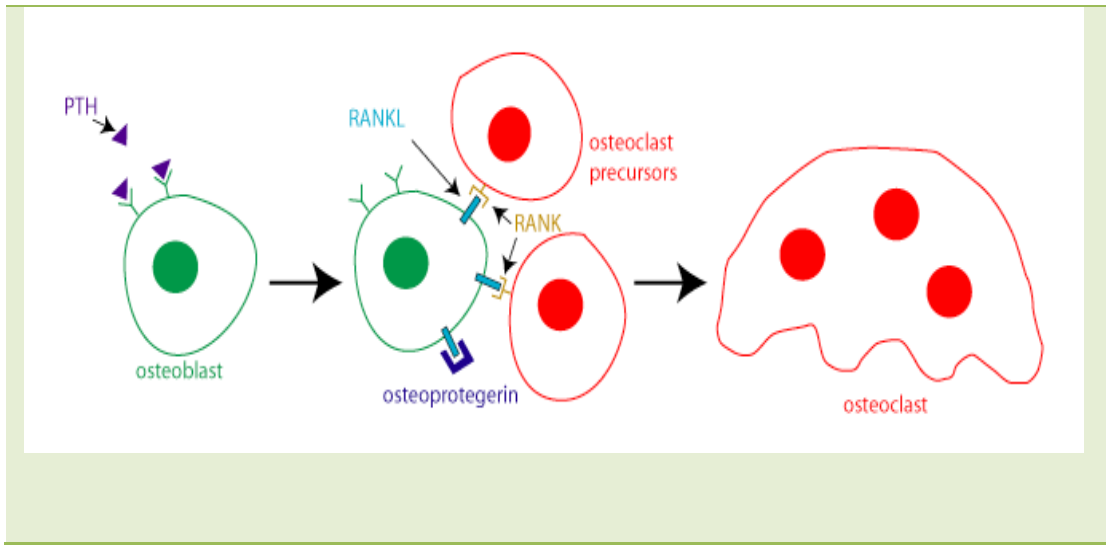
OPG 380 aminoasitten oluşan 'osteoklastogenezis inhibe edici faktör' denilen çözünebilir glikoprotein yapıda bir sitokin reseptördür.^{25,169} OPG, osteoklast diferansiyasyon faktörüne bağlanmak için RANK ile yarışır. Böylece osteoklast olgunlaşmasını in vivo ve vitro olarak inhibe eder.¹⁷⁰ OPG osteoblastlar ve kemik iliği stromal hücreleri tarafından üretilir. OPG, osteoblastlar dışında kardiyovasküler sistem (kalp, arter ve venler) dahil, böbrek, karaciğer, dalak, beyin, akciğer ve kemik iliği gibi pek çok doku ve hematopoetik ve immün hücreler tarafından sentezlenir. Salgılanması pek çok sitokin, peptid, hormon ve ilaç tarafından düzenlenir. Transforme edici büyüme faktörü (TGF)- α , TGF- β , IL-1 α , IL-18, kemik morfojenetik proteinleri ve OPG mRNA seviyelerini artıran 17 β -östradiol bunlardan birkaçıdır.^{23,171-173} Kemik yıkımını arttırdığı bilinen glukokortikoidler, osteoporoz ve vasküler hastalık oluşturma eğilimi olan siklosporin A, paratiroid hormon (PTH), prostaglandin E₂ ve fibroblast büyüme faktörü-2 ise OPG sentezini inhibe ederler.¹⁷¹⁻¹⁷⁶ Membran üzerinde ve sitoplazmik alanda bulunmaz ve etkilerini tuzak reseptörü olarak salgılanarak yapar, direkt sinyal kapasitesi yoktur.^{23,169}

Kemik iliği hücrelerinin sentezlediği OPG'nin yaşla azaldığı görülmüştür.¹⁷⁷ Kemik yüzeyine uygulanan gerilme kuvveti ise OPG mRNA sentezini artırır.¹⁷⁸ Bunlar senil osteoporoz ve immobilizasyona bağlı kemik kaybı durumunda OPG'nin önemli bir mediyatör olduğunu göstermektedir. Renal osteodistrofi, romatoid artrit, primer bilier siroz, Cushing ve HIV hastaları ve kemik metastazı olan prostat kanserlerinde OPG seviyelerinde artma, litik kemik lezyonu olan multipl myelom hastalarında ise OPG seviyelerinde azalma tespit edilmiştir.^{171,172,179}

Normal ve patolojik durumlarda kemik rezorpsiyonunun anahtar mediyatörü olan RANKL, TNF ligand ailesinin bir üyesi olup 317 aminoasitten oluşur, membrana bağlı hücrel ve biyolojik olarak aktif, çözünür iki formdan oluşur. Osteoblast ve kemik iliği stromal hücreleri tarafından sentezlenir. Kemik iliği ve kemiğin yanısıra lenfoid dokuda da (lenf nodu, timus, dalak, peyer plakları) mRNA sı gösterilmiştir.^{163,180} Membrana bağlı ve çözünebilir olmak üzere iki şekilde bulunur. En önemli etkisi osteoklastların aktivitesi ve farklılaşmasının uyarılması ile osteoklast apoptozisinin baskılanmasıdır.¹⁸⁰ Etkileri bir tuzak reseptörü olan OPG ile engellenmektedir²³ (Şekil 1). RANKL sentezi hormonlar (1,25-dihidroksi vitamin D3 gibi), büyüme faktörleri ve peptidler (TGF- β 1, fibroblast büyüme faktörü-2 ve PTH ilişkili protein), sitokinler (IL-1 β , IL-6, IL-11 ve TNF α) ve glukokortikoidler gibi pek çok faktör tarafından düzenlenir. Osteoblast/stromal hücrelerde RANKL sentezlenmesi, osteoklast oluşumu ve aktivasyonunu uyaran faktörler ile de uyarılır.^{24,163,180,181}

RANKL; öncül ve olgun osteoklastlar, uyarılmış T ve dendritik hücrelerin yüzeyinde bulunan kendine ait reseptörü RANK'a bağlanarak bu hücreleri uyarır. Osteoblastlar yanında T hücrelerinden de artmış miktarda RANKL salgılanması artrit ve diğer enflamatuar hastalıklara bağlı kemik kaybında RANKL'ın rol oynayabileceğini düşündürmektedir.²⁴ Genetik yapısı değiştirilerek RANKL üretimi durdurulan farelerde şiddetli osteopetrozis geliştiği ve osteoklast sayısında belirgin azalma olduğu görülmüştür.¹⁸² RANKL RANK ile birleştiğinde osteoblast öncü hücrelerinden salgılanan makrofaj-koloni uyarıcı faktörün (M-CSF) de aracılığıyla osteoklast öncü hücrelerinde farklılaşma ve aktivasyon sonucu olgun osteoklastlara dönüşüm sağlanır. Bu dönüşümde M-CSF'ün osteoklast öncü hücrelerinin yüzeyinde bulunan c-fms ile birleşmesinin rolü büyüktür.¹⁶³

RANK ise 616 amino asitlik RANKL'in etkilerine aracılık eden bir transmembran proteinidir, preosteoklastlara RANKL'in bağlanmasını sağlayan tek reseptördür. Osteoklastogenezis ve kalsiyum metabolizmasının kontrol eden bu reseptör osteoklastlar, osteoklast öncülleri, T ve B hücreleri, monosit-makrofaj hücreleri, dendritik hücreler ve fibroblastlarda bulunur.¹⁸⁰



Şekil 1: Öncül osteoklastın olgun osteoklasta farklılaşmasında OPG, RANK ve RANKL'in rolü²⁸⁰

Çözünabilir RANKL ve OPG seviyeleri serumda saptanabilmektedir.¹⁸³⁻¹⁹¹ Liu ve arkadaşları¹⁸⁹ yaşları 20 ile 75 arasında değişen 504 premenopozal ve postmenopozal hastada serum OPG; RANKL seviyeleri ile yaş, kemik biyokimyasal belirteçleri ve kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada premenopozal kadınlarla karşılaştırıldığında postmenopozal kadınlarda daha yüksek seviyelerde OPG daha düşük seviyelerde RANKL bulgulamışlardır. Ayrıca RANKL,OPG seviyeleri ile kemik mineral yoğunluğu arasında korelasyona rastlamamışlardır. Buna karşın Uemura ve arkadaşları¹⁹⁰ 80

postmenopozal hastada serum OPG, RANKL, PTH, kalsiyum, fosfor ve kemik mineral yoğunluğu ve yaş arasındaki korelasyonu değerlendirdikleri çalışmada OPG düzeyleri ile kemik mineral yoğunluğu arasında negatif, OPG ve yaş arasında pozitif korelasyon tespit etmişlerdir. Stern ve arkadaşları¹⁹¹ ise 681 erişkinde gerçekleştirdiği çalışmada serum OPG seviyeleri ve KMY arasında pozitif korelasyona rastlamıştır.

Yapılan son çalışmalarda OPG ve RANKL'in serum dışında DOS'da da bulunduğu gösterilmiştir.¹⁹²⁻¹⁹⁶ Bazı çalışmalar ise bu moleküllerin periodontal dokulardaki salınımına odaklanmıştır.^{195,197-201}

Bostancı ve arkadaşları²⁰² sağlıklı, gingivitisli, generalize agresif periodontitisli ve kronik periodontitisli hastalarda yaptıkları çalışmada DOS RANKL seviyelerini sağlıklı ve gingivitisli hastalarda düşük, tüm periodontitis hastalarında yüksek, DOS OPG seviyelerini ise sağlıklı grupta diğer gruplara göre yüksek bulmuşlar ve artmış RANKL/OPG seviyelerinin periodontitis varlığını gösterebileceğini bildirmişlerdir.

Lu ve arkadaşları¹⁹⁵ 20 generalize kronik periodontitisli hastayı dahil ettikleri çalışmada hastalıklı bölgelerden alınan DOS örneklerinde RANKL düzeylerinin yüksek bulunduğunu bildirmişlerdir. Vernal ve arkadaşları¹⁹³ da yaptıkları çalışmada periodontal olarak etkilenmiş bölgelerde DOS RANKL düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu, bu bulgunun da RANKL'in alveoler kemik yıkımındaki önemini gösterdiğini belirtmişlerdir.

Mogi ve arkadaşları¹⁹² farklı şiddetteki hastalık seviyelerine sahip 132 kronik periodontitisli hastada yaptıkları çalışmada DOS örneklerinde artmış konsantrasyonda RANKL ve azalmış seviyelerde OPG saptamışlardır. RANKL/OPG oranları periodontal hastalıklı bireylerde

sağlıklı bireylere oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve OPG'nin kemik yıkımı ile karakterize hastalıklarda koruyucu role sahip olduğu bildirilmiştir.

Kemikteki remodeling hem sistemik hem de lokal faktörlerle düzenlenen kompleks ve tüm vücutta benzer mekanizmalarla meydana gelen bir süreçtir. Bu açıdan değerlendirildiğinde patogenezleri farklı olsa da periodontitis ve osteoporozun en önemli ortak noktası kemik kaybıdır.^{27,28} Her iki hastalık da; immün cevabı etkileyen durumlar, yaş, sigara gibi ortak risk faktörlerine sahiptir. Bu nedenle sistemik kemik kaybının görüldüğü osteoporozun mevcut periodontal hastalığın şiddetini arttırabileceği belirtilmiştir.²⁰³⁻²⁰⁶ Her ne kadar osteoporozun periodontitise doğrudan sebep olmadığı bilinse de kemik mineral kaybına karşı koruyucu rol oynayan ve yapım-yıkım arasındaki dengeyi kontrol eden en önemli faktörlerden biri olduğu düşünülen östrojen düzeylerindeki azalmanın, alveol kemiği dahil tüm kemik kütlesindeki azalmayı hızlandırdığı bildirilmiştir.^{29,203} Yapılan birçok çalışmada östrojen eksikliği ve osteopeni/osteoporozun alveoler kemik rezorpsiyonu, ataşman kaybı ve diş kaybını arttırdığı görüşünde birleşilmiştir.^{29,34,37,207}

Periodontal ataşman kaybı ve osteoporoz arasındaki ilişki hakkındaki ilk çalışmalardan biri Groen ve arkadaşları²⁰⁸ tarafından 1968 yılında yapılan osteoporozun periodontal hastalıklar üzerine etkilerini inceledikleri yaşları 43–73 arasında değişen 38 hastanın dahil edildiği çalışmadır. Bu çalışmada ileri periodontal problemlili hastalarda; ilerlemiş osteoporozun klinik ve radyografik bulguları saptanmıştır.

Von Wovern²⁰⁶ ile Wactawski-Wende ve arkadaşları²⁰⁹ sondlanabilir cep derinliği ve klinik ataşman kaybı ölçümleri ile değerlendikleri periodontal hastalık şiddeti ve alveol kemiği kaybının sistemik kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili olduğunu klinik olarak

göstermişlerdir. Ronderos ve arkadaşları²¹⁰ 11.000 kadın üzerinde yürüttükleri çalışmada osteoporozun dişeti çekilmesi ve klinik ataşman kaybı için bir risk indikatörü olduğunu göstermişlerdir.

Bando ve arkadaşları³¹ diş sayısı ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla periodontal açıdan sağlıklı ve dişsiz postmenopozal bayanlarda DEXA tekniği ile ölçülen lumbal kemik mineral hacmi değerlerini karşılaştırdıklarında, dişli postmenopozal hastalarda dişsiz hastalara oranla kemik mineral hacim değerinin daha yüksek olduğunu belirtmişlerdir. Jeffrey ve arkadaşları³² östrojen seviyesi ile alveoler kemik yoğunluğu arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada 24 postmenopozal kadının komputere densitometrik görüntü analizi (CADIA) ile dental radyografilerindeki posterior interproksimal alveoler kemik krestal bölgelerini incelemişler ve ortalama CADIA değerlerinin bireyler arasında istatistiksel olarak farklı olduğunu tespit ederek östrojen seviyesinin alveoler kemik yoğunluğu üzerinde etkili olabileceğini bildirmişlerdir.

Phillips ve Ashley²¹¹ yaşları 30 ile 40 arasında değişen 113 kadında Russel's Periodontal İndeksini kullanarak bireylerin periodontal durumlarını tespit etmiş ve metakarpal kemik yoğunluğu indeksi ile sondlama derinliği arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir. Ward ve Manson²¹² ise periodontal hastalık indeksi ile metakarpal kemik yoğunluğu indeksi arasında bir ilişki bulamamışlardır.

Payne ve arkadaşları²⁹ ise östrojen seviyesi yeterli ve yetersiz olan kadınların premolar-molar bölgelerinde alveol kemik yoğunluğunu CADIA yöntemi ile ölçmüş ve östrojen seviyesi düşük olan grupta diğer gruba göre daha düşük alveol kemiği yoğunluğu olduğunu göstermişlerdir. Tezal ve arkadaşları³⁰ ise 70 postmenopozal kadın üzerinde yaptıkları çalışmada periodontitis ve kemik mineral hacmi

arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler ve sonuç olarak interproksimal kemik kaybı ile sistemik kemik mineral yoğunluğu arasında güçlü bir ilişki olduğunu ve postmenopozal dönemde görülen osteopeninin periodontal hastalık için bir risk indikatörü olabileceğini tespit etmişlerdir.

Ancak Elders ve arkadaşları³⁶ tarafından 46-55 yaşları arasındaki 286 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada lumbal vertebra kemik mineral yoğunluğu ve metakarpal kortikal kalınlık ile alveol krestal yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamadığını rapor etmişlerdir.

Araştırmacılar, farklı çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesinde; ırk, hormon kullanımı, sigara, fiziksel aktivite ve yaş gibi etkenlerin rolü olabileceğini belirtmişlerdir^{30,34,37,213}.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniğine periodontal tedavi amacı ile başvuran menopoza öncesi ve Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği tarafından takip edilmekte olan menopoza sonrası dönemde bulunan bireyler dahil edildi.

Çalışma grupları oluşturulurken; bireylerin herhangi bir sistemik hastalığının olmamasına, immünsüpresif, antirezorptif, kemik metabolizmasını etkileyen ilaç, hormon, son 3 ayda antibiyotik ve antiinflamatuar ilaç kullanmamış olmalarına, sigara kullanmamalarına, menopoza sonrası gruptaki bireylerin menopozun ilk 5 yılında olmasına ve yapılan dental değerlendirmede son 3 ay içerisinde periodontal tedavi görmemiş olmalarına, hastaların en az 15 dişinin olmasına, kronik periodontitisli hastaların en az 6 bölgesinde ≥ 5 mm cep derinliği olmasına dikkat edildi.

Hastaların periodontal durumlarının değerlendirilmesi amacı ile başlangıç ve uygulanan faz 1 tedavisi sonrası 3.ayda; plak indeksi (PI) (Silness ve Loe)²¹⁴, gingival indeks (GI) (Loe ve Silness)²¹⁵, sondlamada kanama (SK)²¹⁶, cep derinliği (CD), klinik ataşman seviyesi (KAS) ve dişeti çekilmesi (DÇ) ölçümleri William's periodontal sondu* kullanılarak yapıldı. Klinik ölçümler her dişin distal, mezial, vestibül ve palatal/lingual olmak üzere 4 noktadan yapıldı. Cep derinliği ölçümleri sırasında periodontal sondun dişin aksına paralel olmasına ve sondun basınç yapılmaksızın uygulanmasına özen gösterildi.

*Hu Friedy, Chicago, Illinois, USA

Cep derinliği ölçümünde, dişeti kenarı ile cep tabanı arasındaki mesafe, klinik ataşman seviyesi ölçümünde ise mine-sement sınırı ile cep tabanı arasındaki mesafe milimetrik olarak ölçüldü. Ayrıca kronik periodontitis teşhisini kesinleştirmek amacı ile derin cep mevcudiyeti olan bölgelerden periapikal radyografiler alındı.

Yapılan değerlendirmeler sonunda menopoz öncesi hasta grubunu oluşturan 11'i gingivitisli, 11'i kronik periodontitisli 22; menopoz sonrası hasta grubunu oluşturan 11'i gingivitisli, 11'i kronik periodontitisli 22 olmak üzere toplam 44 hasta çalışmaya dahil edildi (Tablo 3).

Çalışma protokolü Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'nun 16.06.2006 tarihli ve 211 no'lu kararı ile onaylandı. Hastalara herhangi bir işlem yapılmadan önce çalışmanın amacı ve içeriği hakkında bilgi verilerek, çalışmaya gönüllü olarak katıldıklarına dair bilgilendirme ve onam formları imzalatıldı.

Tablo 3: Çalışma gruplarının sınıflandırılması

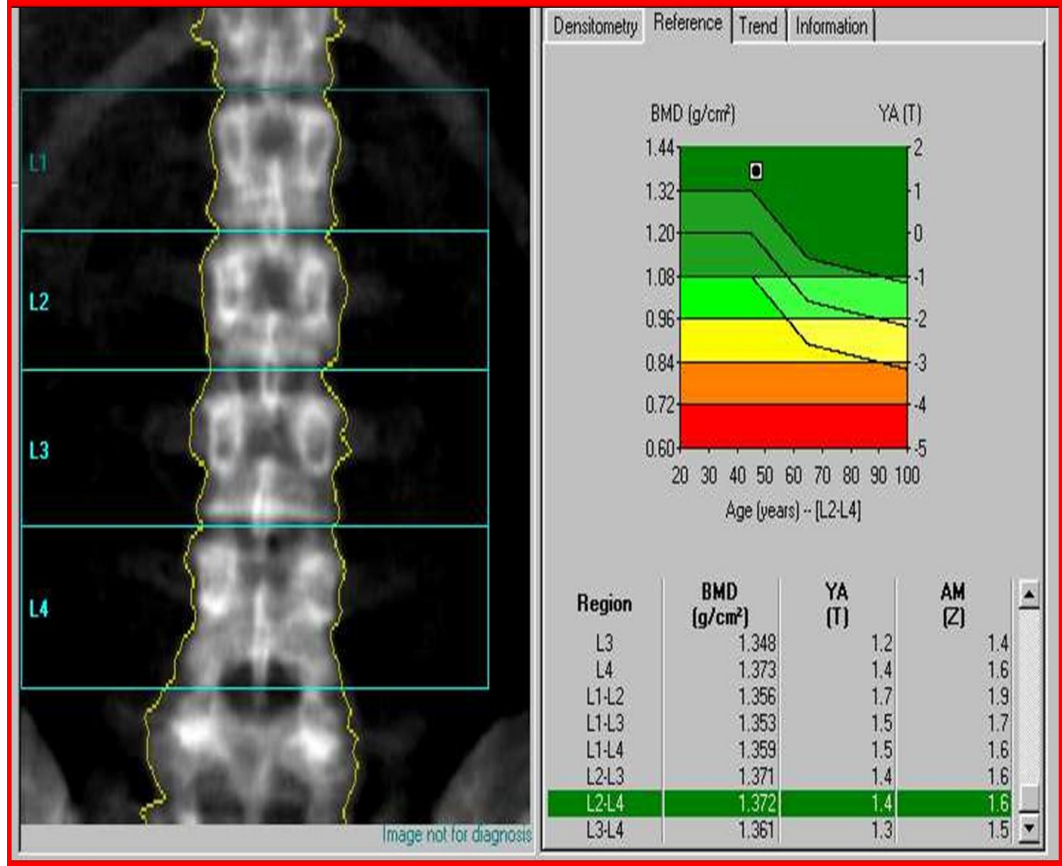
	Menopoz Öncesi Bireyler	Menopoz Sonrası Bireyler
Kronik Periodontitis	11	11
Gingivitis	11	11

Hastaların kemik mineral yoğunluğu ölçümleri DEXA* cihazı (Resim 1) ile Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kemik Mineral Dansitometri Merkezi'nde yapıldı. Değerlendirme raporunda (Resim 2) yer alan vertebranın L1-L4 bölgelerindeki kemik mineral yoğunlukları (g/cm²) kaydedildi. Hastaların serum östrojen seviyeleri ölçümleri Gazi Üniversitesi Tıp Fakóltesi Biyokimya Anabilim Dalı Merkez Laboratuvarında gerçekleştirildi. Sonuçlar pg/ml cinsinden kaydedildi.



Resim 1: Hologic QDR-4500 DEXA Cihazı

* Hologic QDR-4500, Hologic Inc., USA



Resim 2: Kemik mineral yoğunluğu değerlendirme raporu

Başlangıç Periodontal Tedavi

Başlangıç klinik kayıtlar ve DOS örnekleri alındıktan sonra; hastalara oral hijyen eğitimi, diştaşı temizliği, gerekli bölgelerde kök yüzeyi düzleştirilmesi ve tedavi bitiminde politür işleminden oluşan başlangıç periodontal tedavileri (faz 1) yapıldı. Hastaların 3. ay sonuna kadar düzenli kontrolleri yapılip periodontal durumları ve oral hijyen düzeyleri değerlendirilerek gerekli tedavileri tekrarlandı.

Dişeti Oluğu Sıvısı (DOS) Örneklerinin Toplanması

Klinik değerlendirmeleri yapılan hastaların ikinci randevularında; periodontitisli hastalarda CD ≥ 5 mm olan en derin 6 bölgeden, sağlıklı grupta ise CD ≤ 3 mm olan 6 bölgeden başlangıç örnekleri alındı. Uygulanan faz 1 tedavisi sonrası 3.ayda DOS örnekleri tekrar alındı. İşlem öncesinde steril kağıt şeritler* 0,5 mililitrelik eppendorf tüplerine yerleştirilerek kodlandı ve hassas terazide** tartılarak ağırlıkları belirlendi. DOS örnekleri standart steril kağıt şeritlerle toplandı. Örnek alınacak bölgeler, işlem öncesi pamuk tamponlar ile tükürükten izole edildi, pamuk peletler yardımıyla supragingival plak uzaklaştırıldı ve diş yüzeyleri hava spreyi ile hafifçe kurutuldu. Kağıt şeritler sulkus içine dikkatle ve hafif direnç hissedilinceye kadar apikale itilerek yerleştirildi ve 30 saniye beklendi.²¹⁷ Kan veya tükürük ile kontamine olmuş kağıt şeritler değerlendirme dışı tutuldu. DOS örneği içeren kağıt şeritler önceden tartılmış aynı eppendorf tüplerine geri konarak tekrar tartıldı. Örnek toplama öncesi ve sonrası arasındaki ağırlık farkı ile toplanan sıvı miktarı miligram cinsinden tespit edildikten sonra tüpler analiz edilene kadar - 20°C de saklandı.

Dişeti Oluğu Sıvısı OPG Düzeyi Tayini

DOS örneklerindeki OPG seviyesi Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalında ELISA kiti*** kullanılarak tespit edildi. Derin dondurucudan çıkarılan her eppendorf bekletilmeden 300 μ l % 0.05 BSA'lı 1X HBSS ile sulandırıldı, 1 dakika vortekslendi ve buzdolabında 1 gece bekletildi;ertesini sabah 3 dakika daha vortekslendikten sonra 5000 rpm'de 6 dakika santrifüj edildi.

*Periopaper, Proflow, Inc., Amityville, NY, USA

**Precisa 62 A, Precisa Instruments AG, Switzerland

***Human Osteoprotegerin ELISA, BioVendor, Germany

Sonrasında tüpün tabanına ve kağıt Őeritlere pipetin ucu dokundurulmadan testler için gerekli örnek miktarları alınarak çalışmalar kit prospektüsleri doğrultusunda yapıldı. Optik dansite (OD) değerleri spektrofotometrik olarak 450 nm dalga boyunda incelendi ve sonuçlar standart OPG konsantrasyonlarının OD'lerine göre kantitatif olarak bilgisayar tabanlı istatistik programı Microsta ile regresyon korelasyon analiziyle değerlendirildi. Veriler OPG'nin glikolize dimer molekülü olarak rölatif moleküler ağırlığı 120kDa kabul edilerek picogram olarak hesaplandı ve her örnekteki OPG konsantrasyonu, OPG total miktarının DOS hacmine bölünmesi ile elde edildi (pg/ml).

İstatistiksel Değerlendirme

Gruplar arasında farklılıkları belirlemek amacı ile faktöryel düzende tekrarlanan ölçümlü (repeated measurement) Varyans Analizi Tekniği kullanılmıştır. Hastalık faktörünün periodontitis ve gingivitis olmak üzere iki seviyesi, menopoz faktörünün öncesi ve sonrası olmak üzere iki seviyesi tedavi zamanı faktöründe tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere iki seviyesi mevcut olduğundan tekrarlanan ölçümler (repeated measurement) bu faktörlerin doğrultusunda yürütülmüştür.

Farklı grupların saptanmasında Duncan Testi kullanılmıştır. Dişeti oluğu kanama indeksine ilişkin ölçümler açı değeri tranformasyonuna; diş sayısına ilişkin gözlemler de karekök tranformasyonuna tabi tutulmuştur.

Ayrıca değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerinin değerlendirilmesinde Pearson Korelasyon Testi kullanılmıştır. Sonuçların istatistiksel anlamlılığı $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirilmifitir.

BULGULAR

Araştırmamız menopoz öncesi hasta grubunu oluşturan 11'i gingivitisli (G), 11'i kronik periodontitisli (P) 22; menopoz sonrası hasta grubunu oluşturan 11'i gingivitisli, 11'i kronik periodontitisli 22 olmak üzere toplam 44 hasta ile yürütülmüştür.

Demografik Veriler

Araştırmaya dahil olan hastaların yaş, diş sayısı ve menopoz süresine ait bilgiler Tablo 4'de görülmektedir.

Tablo 4: Hasta gruplarının yaş, diş sayısı ve menopoz yılına ait bilgiler (Ortalama \pm Standart Hata)

	Menopoz Öncesi		Menopoz Sonrası	
	P	G	P	G
Yaş	47.91 \pm 1.75	46.18 \pm 0.94	51.09 \pm 1.21	51.82 \pm 1.13
Menopoz Yılı	-	-	4.07 \pm 0.50	4.00 \pm 0.65
Diş Sayısı	23.72 \pm 0.88	22.90 \pm 0.98	22.45 \pm 0.73	23.90 \pm 0.62

Klinik Bulgular

Klinik verilerin incelenmesinde her hastada tüm ağız ve örnek bölgelerine ait bulgular istatistiksel olarak ayrı ayrı değerlendirildi.

Grupların tüm ağız klinik indeks ortalama değerleri tedavi öncesi ve sonrası olmak üzere Tablo 5' de görülmektedir. Her iki grupta da periodontitisli bireylerin Pİ, Gİ, CD, SK, KAS, DÇ değerleri gingivitisli bireylere oranla yüksek olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Gİ, DÇ için $p<0.05$, diğer indeksler için $p<0.001$). Örnek bölgelerinde de benzer şekilde Pİ, Gİ, CD, SK, KAS, DÇ değerleri menopoz öncesi ve sonrası grupta kronik periodontitisli bireylerde gingivitisli bireylere oranla yüksek olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Gİ, DÇ için $p<0.05$, diğer indeksler için $p<0.001$) (Tablo 6).

Tedavi öncesi ve sonrası tüm ağız Pİ, Gİ, CD, SK, KAS değerleri karşılaştırıldığında menopoz öncesi ve sonrası grupta kronik periodontitisli bireylerde Pİ, Gİ, CD, SK, KAS değerlerinde başlangıça kıyasla tedavi sonrası belirgin azalmalar tespit edilmiş olup, değerler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Gİ için $p<0.05$, diğer indeksler için $p<0.001$) (Şekil 2-6). Benzer şekilde gingivitisli grubun da tedavi sonrası değerleri azalma göstermiş olup bu azalma istatistiksel olarak anlamlıdır (Gİ için $p<0.05$, diğer indeksler için $p<0.001$). DÇ değerleri periodontitisli bireylerde tedavi sonrasında anlamlı ($p<0.001$) şekilde artmasına karşın gingivitisli bireylerdeki bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p\geq 0.05$) (Şekil 7). Örnek bölgelerinde de tüm gruplarda tedavi sonrası Pİ, Gİ, CD, SK, KAS değerlerinde başlangıça kıyasla tedavi sonrası belirgin azalmalar tespit edilmiş olup, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.001$). DÇ değerleri periodontitisli bireylerde tedavi sonrasında anlamlı ($p<0.001$) şekilde artmasına karşın

gingivitisli bireylerde dişeti çekilmesi değerlerinde herhangi bir fark izlenmemiştir.

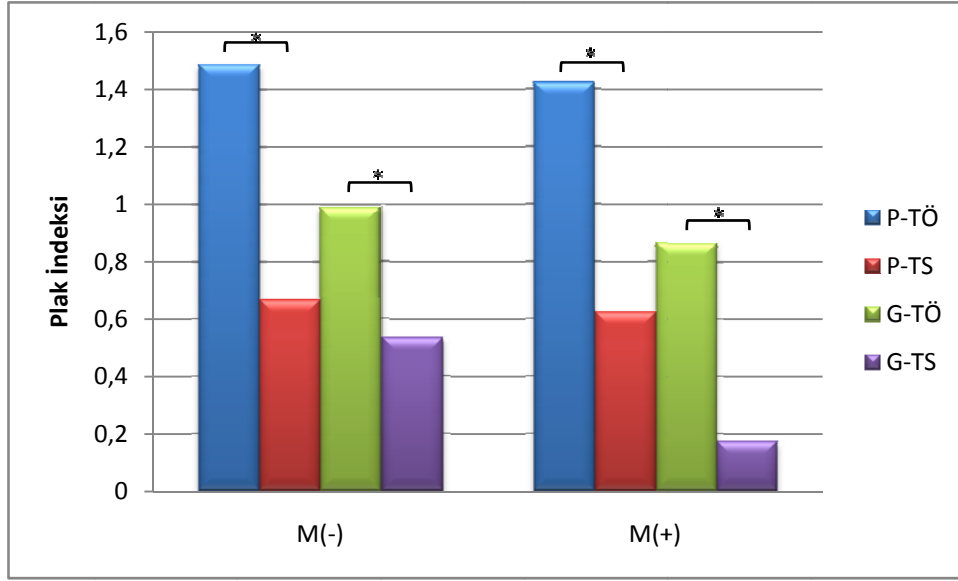
PI, GI, CD, SK, KAS, DÇ tedavi öncesi ve sonrası değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, hem tüm ağız hem de örnek bölgelerinde menopoz öncesi kronik periodontitisli ile menopoz sonrası kronik periodontitisli ve menopoz öncesi gingivitisli ile menopoz sonrası gingivitisli bireyler arasında tedavi öncesi ve sonrası değerlerinde anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p \geq 0.05$).

Tablo 5: Tüm grupların tedavi öncesi ve sonrası tüm ağız klinik indeks değerleri, (Ortalama ± Standart Hata) (Aynı üst simgeler arada istatistiksel fark olmadığını $p \geq 0.05$, farklı üst simgeler arada istatistiksel fark olduğunu $p < 0.001$, $p < 0.05$ göstermektedir.)

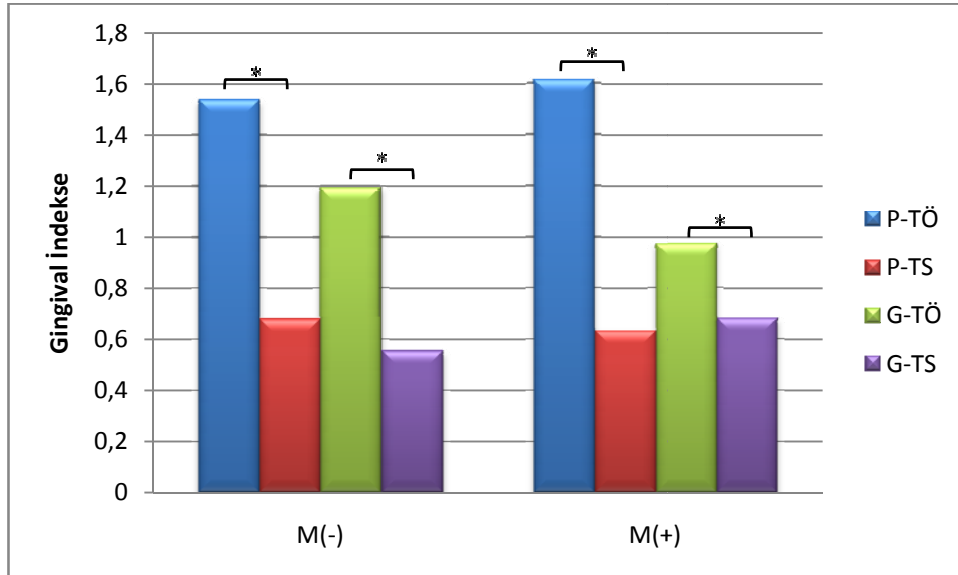
	Menopoz öncesi		Menopoz sonrası		p
	P	G	P	G	
PI- TÖ	1.49 ± 0.15 ^a	0.99 ± 0.17 ^b	1.42 ± 0.11 ^a	0.86 ± 0.12 ^b	<0.001(a-b)
TS	0,66 ± 0,10 ^c	0.53 ± 0.09 ^c	0.62 ± 0.05 ^c	0.17 ± 0.07 ^c	≥0.05(c-c)
p	<0,001(a-c)	<0,001(b-c)	<0,001(a-c)	<0,001(b-c)	
GI- TÖ	1.54 ± 0.14 ^a	1.19 ± 0.13 ^b	1.61 ± 0.95 ^a	0.97 ± 0.15 ^b	<0.05(a-b)
TS	0.68 ± 0.08 ^c	0.55 ± 0.08 ^c	0.63 ± 0.06 ^c	0.68 ± 0.53 ^c	≥0.05(c-c)
p	<0.05(a-c)	<0.05(b-c)	<0.05(a-c)	<0.05(b-c)	
SK- TÖ	56.91±9.08 ^a	38.9 ± 10.1 ^b	29.55± 8.11 ^a	14.45 ±5.57 ^b	<0.001(a-b)
TS	16.9 ± 3.39 ^c	12.82 ±4.18 ^d	14.91 ±6.56 ^c	3.91 ± 2.21 ^d	<0.001(c-d)
p	<0.001(a-c)	<0.001(b-d)	<0.001(a-c)	<0.001(b-d)	
CD- TÖ	3.60 ± 0.14 ^a	1.92 ± 0.15 ^b	3.11 ± 0.09 ^a	2.02 ± 0.14 ^b	<0.001(a-b)
TS	2.80 ± 0.11 ^c	1.72 ± 0.15 ^d	2.65 ± 0.08 ^c	1.85 ± 0.14 ^d	<0.001(c-d)
p	<0.001(a-c)	<0.001(b-d)	<0.001(a-c)	<0.001(b-d)	
AK- TÖ	3.93 ± 0.26 ^a	1.94 ± 0.15 ^b	3.25± 0.08 ^a	1.76 ± 0.27 ^b	<0.001(a-b)
TS	3.41± 0.25 ^c	1.87 ± 0.11 ^d	2.98 ± 0.11 ^c	1.57 ± 0.24 ^d	<0.001(c-d)
p	<0.001(a-c)	<0.001(b-d)	<0.001(a-c)	<0.001(b-d)	
DÇ - TÖ	0.56 ± 0.18 ^a	0.11 ± 0.04 ^b	0.19 ± 0.05 ^a	0.16 ± 0.71 ^b	<0.05(a-b)
TS	0.63 ± 0.20 ^c	0.14 ± 0.05 ^b	0.23 ± 0.05 ^c	0.16 ± 0.07 ^b	<0.05(c-b)
p	<0.001(a-c)	≥0.05(b-b)	<0.001(a-c)	≥0.05(b-b)	

Tablo 6: Tüm grupların tedavi öncesi ve sonrası örnek bölgeler klinik indeks değerleri (Ortalama ± Standart Hata) (Aynı üst simgeler arada istatistiksel fark olmadığını $p \geq 0.05$, farklı üst simgeler arada istatistiksel fark olduğunu $p < 0.001$, $p < 0.05$ göstermektedir.)

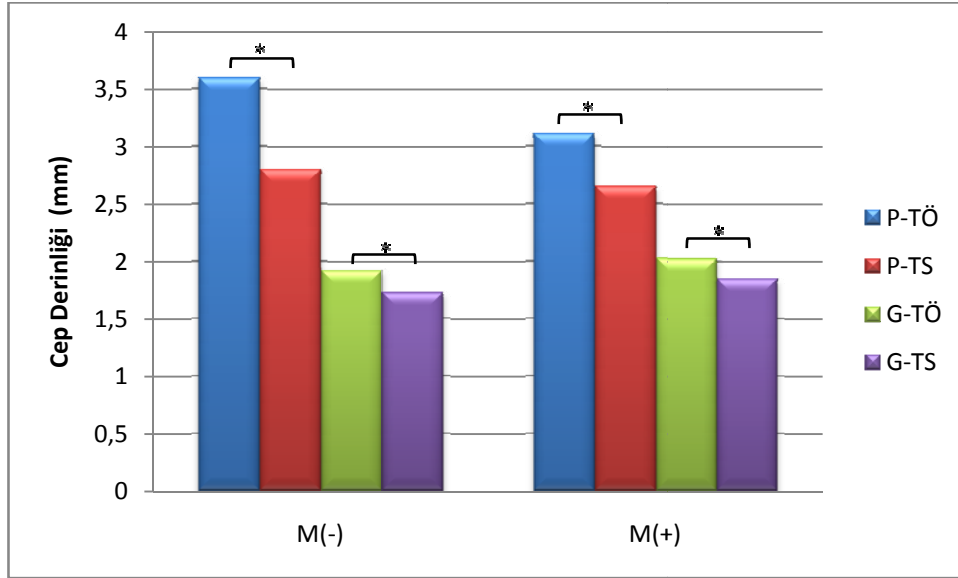
	Menopoz öncesi		Menopoz sonrası		p
	P	G	P	G	
PI- TÖ	1.54 ± 0.13 ^a	1.02 ± 0.14 ^b	1.27 ± 0.17 ^a	0.51 ± 0.12 ^b	<0.001(a-b)
TS	0.47 ± 0.11 ^c	0.45 ± 0.10 ^c	0.31 ± 0.07 ^c	0.18 ± 0.07 ^c	≥0.05(c-c)
p	<0.001(a-c)	<0.001(b-c)	<0.001(a-c)	<0.001(b-c)	
GI- TÖ	1.61 ± 0.09 ^a	0.81 ± 0.16 ^b	1.25 ± 0.13 ^a	0.84 ± 0.14 ^b	<0.05(a-b)
TS	0.56 ± 0.08 ^c	0.36 ± 0.12 ^c	0.34 ± 0.38 ^c	0.20 ± 0.06 ^c	≥0.05(c-c)
p	<0.001(a-c)	<0.001(b-c)	<0.001(a-c)	<0.001(b-c)	
SK- TÖ	90.91±16.85 ^a	19.09±18.95 ^b	77.27±17.52 ^a	29.55±25.71 ^b	<0.001(a-b)
TS	36.36±13.06 ^c	0.27±0.90 ^d	27.27±13.48 ^c	2.27±7.19 ^d	<0.001(c-d)
p	<0.001(a-c)	<0.001(b-d)	<0.001(a-c)	<0.001(b-d)	
CD- TÖ	5.97 ± 0.17 ^a	1.84 ± 0.14 ^b	5.97 ± 0.16 ^a	2.49 ± 0.08 ^b	<0.001(a-b)
TS	4.20 ± 0.15 ^c	1.74 ± 0.11 ^d	4.15 ± 0.23 ^c	2.14 ± 0.08 ^d	<0.001(c-d)
p	<0.001(a-c)	<0.001(b-d)	<0.001(a-c)	<0.001(b-d)	
AK- TÖ	6.90 ± 0.25 ^a	2.02 ± 0.20 ^b	6.43 ± 0.17 ^a	2.49 ± 0.83 ^b	<0.001(a-b)
TS	5.38 ± 0.30 ^c	1.97 ± 0.19 ^d	4.75 ± 0.17 ^c	2.13 ± 0.86 ^d	<0.001(c-d)
p	<0.001(a-c)	<0.001(b-d)	<0.001(a-c)	<0.001(b-d)	
DÇ - TÖ	0.93 ± 0.28 ^a	0.00 ^b	0.54 ± 0.17 ^a	0.00 ^b	<0.05(a-b)
TS	1.18 ± 0.34 ^c	0.00 ^b	0.75 ± 0.22 ^c	0.00 ^b	≥0.05(c-b)
p	<0.001(a-c)	≥0.05(b-b)	<0.001(a-c)	≥0.05(b-b)	



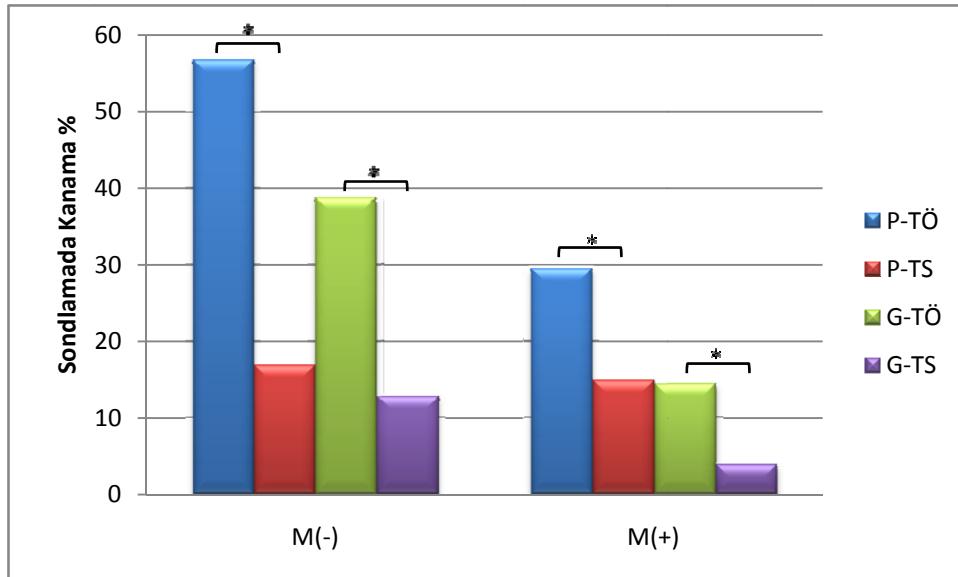
Şekil 2: Çalışma gruplarında tedavi öncesi ve sonrası tüm ağız Pİ değerlerinin karşılaştırılması (*p<0.001)



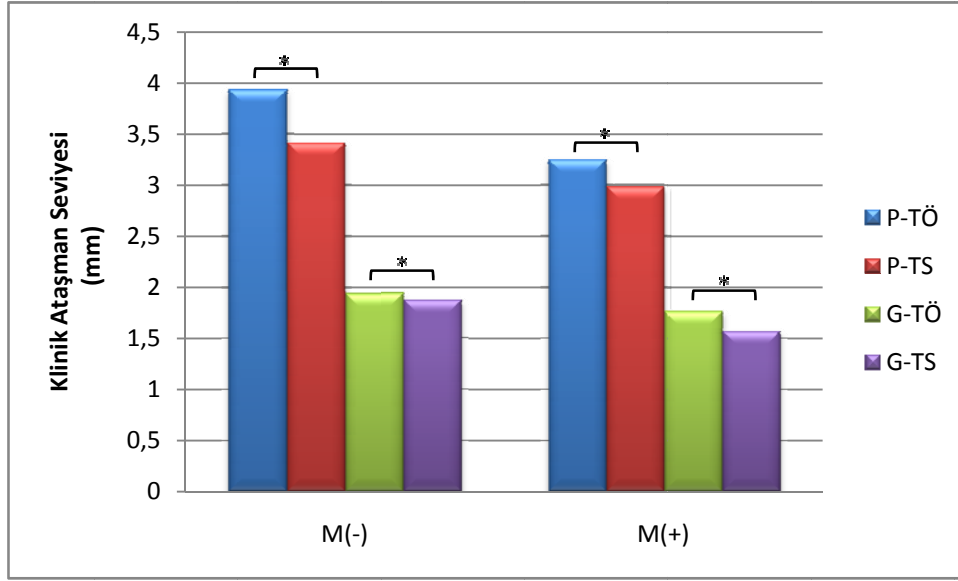
Şekil 3: Çalışma gruplarında tedavi öncesi ve sonrası tüm ağız Gİ değerlerinin karşılaştırılması (*p<0.05)



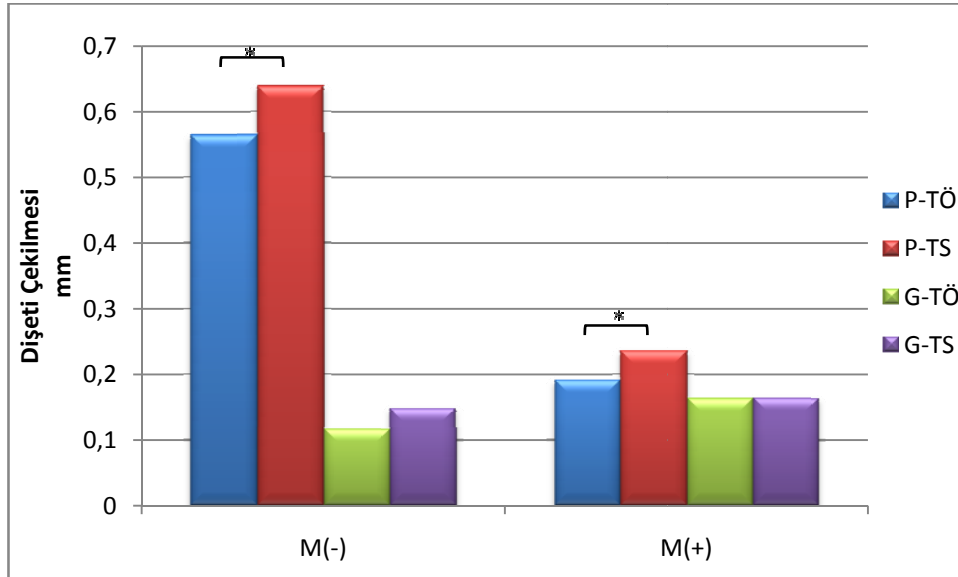
Şekil 4: Çalışma gruplarında tedavi öncesi ve sonrası tüm ağız CD değerlerinin karşılaştırılması (*p<0.001)



Şekil 5: Çalışma gruplarında tedavi öncesi ve sonrası tüm ağız SK değerlerinin karşılaştırılması (*p<0.001)



Şekil 6: Çalışma gruplarında tedavi öncesi ve sonrası tüm ağız KAS değerlerinin karşılaştırılması (*p<0.001)



Şekil 7: Çalışma gruplarında tedavi öncesi ve sonrası tüm ağız DÇ değerlerinin karşılaştırılması (*p<0.001)

Laboratuvar Bulguları

DOS OPG Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Tablo 7’de tüm grupların periodontal tedavi öncesi ve sonrası dişeti cep sıvısı OPG total miktar, Tablo 8’de tüm grupların periodontal tedavi öncesi ve sonrası dişeti cep sıvısı OPG konsantrasyonuna ait değerleri görülmektedir. Menopoz öncesi periodontitisli grupta OPG total miktar ve konsantrasyon değerleri gingivitisli gruba göre daha düşük olduğu ancak bu değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p \geq 0.05$). Periodontal tedavi sonrası OPG total miktar ve konsantrasyon değerlerinde tedavi öncesi ile kıyaslandığında artış gözlenmiş olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p \geq 0.05$).

Tablo 7: Tüm grupların tedavi öncesi ve sonrası OPG total miktar değerleri (Ortalama \pm Standart Hata)

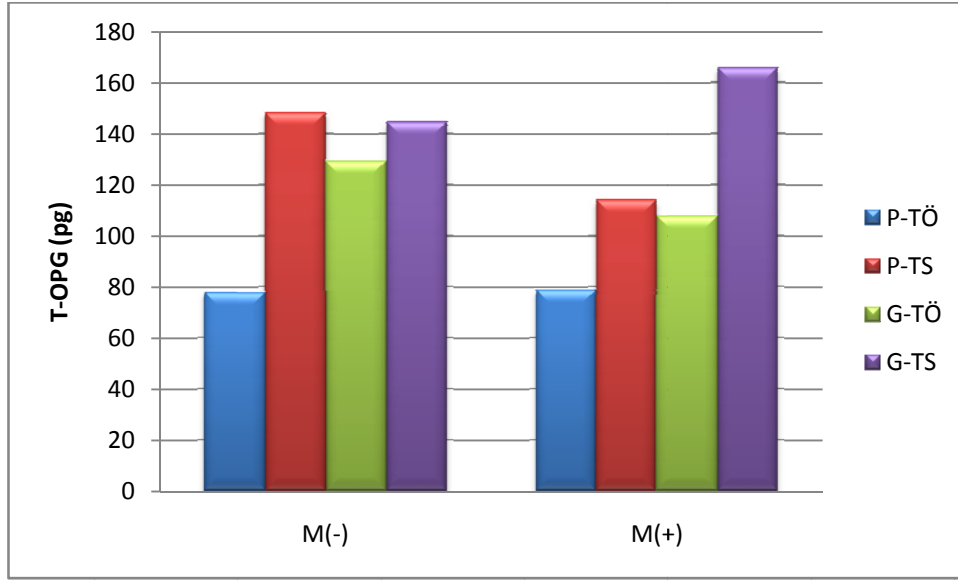
T-OPG(pg)	Menopoz öncesi		Menopoz sonrası		p
	P	G	P	G	
TÖ	77.9 \pm 11.00	129.30 \pm 40.00	78.9 \pm 22.90	107.8 \pm 22.1	≥ 0.05
TS	148.4 \pm 61.70	144.80 \pm 36.90	114.2 \pm 23.6	166 \pm 47.00	≥ 0.05
p	≥ 0.05	≥ 0.05	≥ 0.05	≥ 0.05	

Tablo 8: Tüm grupların tedavi öncesi ve sonrası OPG konsantrasyon değerleri (Ortalama \pm Standart Hata)

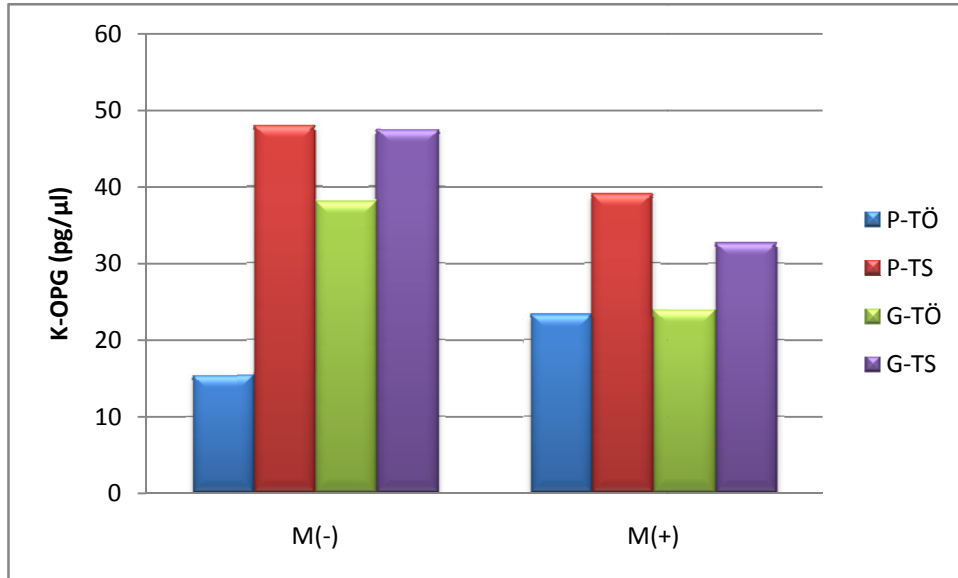
K-OPG (pg/ml)	Menopoz öncesi		Menopoz sonrası		p
	P	G	P	G	
TÖ	15.41 \pm 2.21	38.10 \pm 13.10	23.34 \pm 5.84	23.97 \pm 5.43	\geq 0.05
TS	48.00 \pm 26.80	47.5 \pm 14.8	39.07 \pm 9.75	32.73 \pm 8.53	\geq 0.05
p	\geq 0.05	\geq 0.05	\geq 0.05	\geq 0.05	

Menopoz sonrası periodontitisli grupta menopoz öncesi gruplarla benzer şekilde OPG total miktar ve konsantrasyon değerleri gingivitisli gruba göre daha düşük olmasına rağmen bu değerlerin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür ($p \geq 0.05$). Periodontal tedavi sonrası OPG total miktar ve konsantrasyon değerlerinde tedavi öncesi ile kıyaslandığında menopoz öncesi grupta benzer şekilde artış gözlenmiş olsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p \geq 0.05$).

Şekil 8'de tüm grupların total miktar OPG, Şekil 9'da ise konsantrasyon OPG değerlerinin tedavi öncesi ve sonrası karşılaştırmaları verilmiştir. Menopoz öncesi ve sonrası periodontitisli grupların tedavi öncesi ve sonrası OPG total miktar ve konsantrasyon değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu görülmektedir ($p \geq 0.05$). Aynı şekilde menopoz öncesi ve sonrası gingivitisli grupların tedavi öncesi ve sonrası total miktar OPG ve konsantrasyon değerleri karşılaştırıldığında gruplar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamsız olduğu görülmektedir ($p \geq 0.05$).



Şekil 8: Tüm grupların tedavi öncesi ve sonrası OPG total miktar değerlerinin karşılaştırılması



Şekil 9: Tüm grupların OPG tedavi öncesi ve sonrası konsantrasyon değerlerinin karşılaştırılması

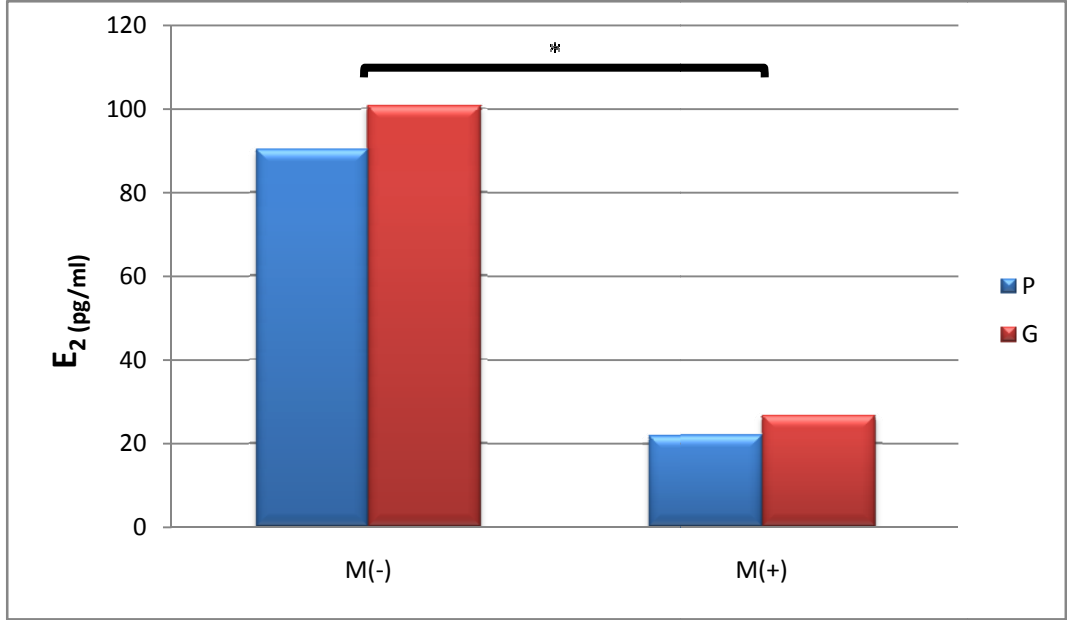
Serum Östrojen Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Serum östrojen değerleri ortalaması Tablo 9'da görülmektedir. Beklendiği üzere menopoz öncesi gruptaki tüm bireylerin serum östrojen değerleri ortalaması menopoz sonrası gruptan yüksek olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.001$).

Tablo 9: Tüm grupların serum östrojen değerleri (Ortalama \pm Standart Hata) (Aynı üst simgeler arada istatistiksel fark olmadığını $p \geq 0.05$, farklı üst simgeler arada istatistiksel fark olduğunu $p < 0.001$ göstermektedir.)

	Menopoz öncesi		Menopoz sonrası		
	P	G	P	G	p
E₂ (pg/ml)	90.3 \pm 19.5 ^a	100.7 \pm 11.90 ^a	22.0 \pm 6.12 ^b	26.7 \pm 12.20 ^b	<0.001

Grup içi değerlendirmede ise menopoz öncesi ve sonrası olmak üzere her iki grupta da periodontitisli bireylerin serum östrojen seviyesi değerleri ortalaması gingivitisli bireylerin ortalamasından düşük olmasına rağmen arada ki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p \geq 0.05$). Şekil 10'da grupların östrojen değerlerinin karşılaştırması görülmektedir.



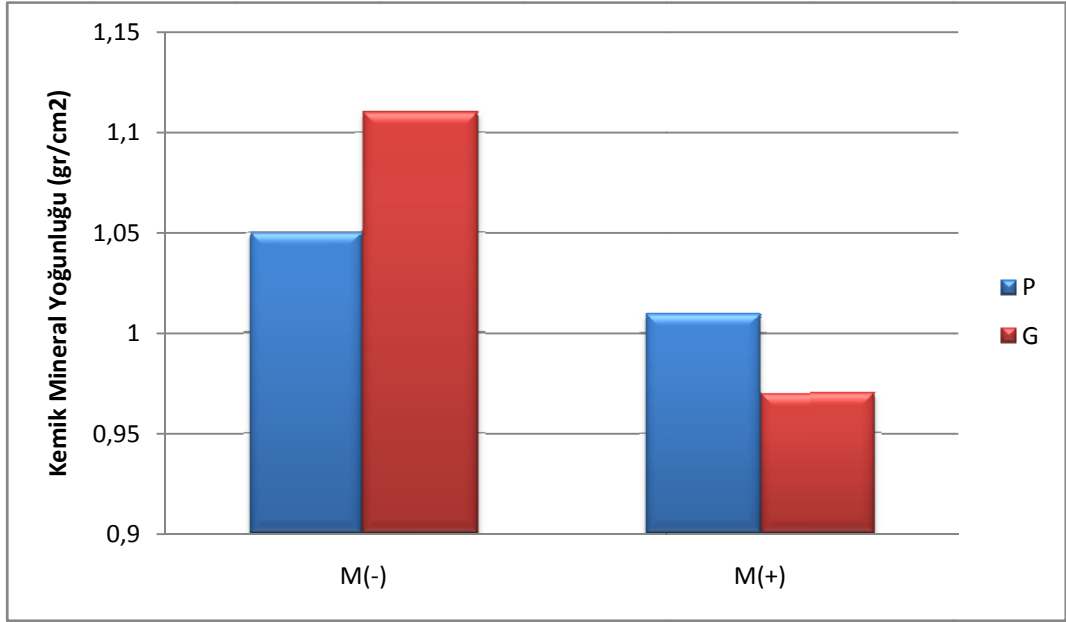
Şekil 10: Tüm grupların serum östrojen değerlerinin karşılaştırması

Kemik Mineral Yoğunluğu Verilerinin Değerlendirilmesi

Kemik mineral yoğunluğu düzeyleri ortalaması Tablo 10'da verilmiştir. Menopoz öncesi gruptaki tüm bireylerin kemik mineral yoğunluğu değerleri ortalaması menopoz sonrası gruba göre bir miktar daha yüksek olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p \geq 0.05$). Menopoz öncesi periodontitisli ve gingivitisli, menopoz sonrası periodontitisli ve gingivitisli olmak üzere tüm grupların kemik mineral yoğunluğu değerleri ortalamaları karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır ($p \geq 0.05$) (Şekil 11).

Tablo 10: Tüm grupların kemik mineral yoğunluğu (gr/cm²) düzeyleri (Ortalama ± Standart Hata)

	Menopoz öncesi		Menopoz sonrası		
	P	G	P	G	p
KMY(g/cm²)	1.05±0.05	1.11±0.08	1.01±0.05	0.97±0.03	≥0.05



Şekil 11: Tüm grupların kemik mineral yoğunluğu (gr/cm²) düzeylerinin karşılaştırılması

Korelasyonlar

Menopoz öncesi ve sonrası grupta ayrı ayrı gerçekleştirilen korelasyon analizinde tedavi sonrası bulgular değerlendirmeye alınmıştır.

Menopoz öncesi periodontitisli grupta GI ile KMY arasında negatif korelasyona rastlandı. Bunun dışında menopoz öncesi grupta klinik parametreler ile kemik mineral yoğunluğu, DOS OPG, serum östrojen değerleri arasında herhangi bir ilişki saptanamadı (Tablo 11).

Tablo 11: Menopoz öncesi grupta klinik indeksler ile kemik mineral yoğunluğu, serum E₂ ve DOS OPG değerlerinin korelasyonu (r)

Menopoz öncesi								
	Periodontitis				Gingivitis			
	E ₂	KMY	T-OPG	K-OPG	E ₂	KMY	T-OPG	K-OPG
E ₂								
KMY	0.437				0.015			
T-OPG	-0.082	-0.429			0.146	-0.595		
K-OPG	-0.048	-0.354	0.956**		0.187	-0.247	0.713*	
PI	-0.164	-0.390	0.110	0.091	-0.287	0.314	-0.177	-0.073
GI	-0.175	-0.677*	0.391	0.266	0.033	0.016	-0.101	0.019
SK	0.146	-0.296	0.141	-0.056	0.497	0.430	-0.318	-0.272
CD	-0.132	0.469	-0.468	-0.551	-0.117	0.519	-0.063	-0.356
KAS	0.668	0.409	0.136	0.083	-0.405	-0.198	-0.070	-0.070
DÇ	0.729	0.226	0.325	0.304	-0.508	0.313	-0.008	-0.008

*p<0.05, ** p<0.01

Menopoz sonrası periodontitisli grupta KMY ve K-OPG ile SK değerleri arasında negatif, gingivitisli grupta ise serum E₂ düzeyleri ile T-OPG ve K-OPG değerleri arasında pozitif korelasyona rastlandı (Tablo 12).

Tablo 12: Menopoz sonrası grupta klinik indeksler ile kemik mineral yoğunluğu, serum E₂ ve DOS OPG değerlerinin korelasyonu (r)

Menopoz sonrası								
	Periodontitis				Gingivitis			
	E ₂	KMY	T-OPG	K-OPG	E ₂	KMY	T-OPG	K-OPG
E ₂								
KMY	-0.022				0.319			
T-OPG	0.178	0.293			0.647*	0.154		
K-OPG	-0.015	0.210	-0.015		0.877**	0.192	0.865**	
Pİ	-0.059	0.539	0.455	0.058	-0.283	-0.046	0.284	0.049
Gİ	-0.195	0.602*	-0.047	-0.099	-0.313	-0.202	0.003	-0.252
SK	-0.254	-0.679*	-0.17	-0.613*	-0.137	-0.154	-0.231	-0.262
CD	0.455	-0.089	0.072	0.194	0.205	0.102	0.537	0.566
KAS	0.655	0.395	0.249	-0.303	0.197	0.099	0.534	0.559
DÇ	0.034	0.904	0.340	-0.043				

*p<0.05, ** p<0.01

TARTIŞMA

Periodontal hastalık dental plak kaynaklı bakteriyel enfeksiyona karşı cevap olarak oluşan kronik enflamatuar bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Mikrobiyal dental plak ve mikroorganizmaların kolonizasyonu periodontal hastalıkların patogenezi ve patolojisinde uzunca yıllar ön plana çıkarılmış ve periodontal hastalıkların sınıflandırılmasında da en önemli faktör olarak görülmüştür.⁸⁵ Günümüzde ise mikrobiyal dental plak periodontal hastalıklarda primer etyolojik faktör olmakla birlikte, plağa karşı oluşan enflamatuar cevabı düzenleyen konak faktörlerinin de hastalığa olan duyarlılığı ve hastalık şiddetini etkilediği bilinmekte ve periodontal hastalıkların sınıflandırılmasında artık konak önemli bir belirleyici olarak kabul edilmektedir.^{43,79,218,219} Bu görüş periodontal enfeksiyonların bazı sistemik enfeksiyonların etyolojisinde rol oynayabileceğini ortaya çıkarmıştır.^{49,220-222}

Periodontitis, günümüzde de özellikle yetişkinlerde diş kayıplarının ana nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir.^{4,33} Bunda da, hastalığın şiddetini ve yaygınlığını etkileyebilecek pek çok risk faktörünün eşlik ettiği çok faktörlü bir hastalık olmasının büyük rolü vardır. Yapılan epidemiyolojik ve deneysel çalışmalarla pek çok metabolik, hormonal ve genetik faktörler; farklı beslenme bozuklukları; sistemik sağlığı etkileyen değişik kronik hastalıklar; sigara ve/veya alkol kullanımı ve stres genellikle periodontal hastalık için risk faktörleri olarak gösterilmiştir.^{4,45,76,86} Periodontal hastalığın etiyopatogenezi ile ilgili bilgilerin sürekli değişmesi ve periodontal hastalığın başlamasında ya da ilerlemesinde etkili olduğu düşünülen faktörlerin potansiyel önemini belirlenmesi, periodontitis ve sistemik sağlık arasındaki ilişkinin anlaşılmasında oldukça etkili olmuştur.^{4,45,76,86}

Kadınlar için birçok fizyolojik değişikliğin olduğu menopoz dönemi uzun yıllardır dişlerin ve periodontal dokuların durumu açısından araştırmacıların ilgisini çekmiştir. Menopoz, osteoporoz, östrojen düzeyi, sistemik ve ağız içi kemik kaybı, periodontitis, diş kaybı gibi konular bu araştırmalarda birbirleri ile ilişkilendirilmeye çalışılmıştır.^{30,265-269} Yapılan çalışmalardan bazıları östrojen eksikliği ve osteoporozun alveoler kemik rezorpsiyonu, ataşman kaybı ve diş kaybını arttırdığını vurgularken^{127,203,223-226} diğer bazı çalışmalar ise menopoz, osteoporoz ve periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi tam olarak ortaya koyamamışlardır.^{36,37,100,227,228} Belirtilen araştırmaların sonuçları değerlendirildiğinde kesin bir neden sonuç ilişkisinin ortaya koyulamadığı kanaatine varılmıştır.

Yapılan çalışmalarda östrojen seviyesi, kemik mineral yoğunluğu, klinik indeksler dışında DOS'daki çeşitli sitokin düzeyleri değerlendirilmiştir. Ancak yapılan literatür taraması sonucunda son yıllarda kemik yapım-yıkım sürecindeki önemi ortaya çıkan mediatörlerden OPG'nin DOS'daki seviyelerinin karşılaştırıldığı herhangi bir çalışmaya rastlanmamıştır.

Tüm bu bilgilere bağlı olarak çalışmamızda menopoz ve periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi sorgulamak amacı ile hastaların östrojen düzeyleri, kemik mineral yoğunlukları, klinik indeksleri ve DOS örneklerindeki OPG düzeylerinin belirlenerek aralarındaki korelasyonun ortaya konması, periodontal hastalık şiddeti ile olan ilişkileri ve tüm bu değişkenlerin periodontal faz 1 tedavisi sonuçlarına etkisinin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

Çalışmamız başlangıcında periodontal hastalık derecesini ve çalışma sonunda periodontal hastalığın etkinliğini değerlendirmek üzere bu tür çalışmalarda sıklıkla kullanılan Gİ, SK, CD, KAS, DÇ

ölçümleri yapılmıştır.^{214,216,271,272} Gİ ile serbest dişeti kenarını renk ve şekil açısından değerlendirirken aynı zamanda uyarana karşı verdiği yanıt da incelenmektedir.²⁷² SK ise dokuda sondlama sonrası kanama olup olmamasını ortaya koyarak periodontal ceplerdeki hastalık ilerleyişi hakkında bilgi vermektedir.²⁷³ Biz de hem dişeti kenarı hem de cep içerisindeki iltihabı değerlendirmek amacı ile her iki indeksin verilerini kullanmayı uygun bulduk. CD, KAS ve DÇ verileri ise başlangıçtaki ve tedavi sonrasındaki cep derinliğindeki değişikliklerle birlikte buna bağlı olarak dişeti kenar konumu ve klinik ataşman seviyesi miktarındaki değişimlerin gözlenebilmesi sebebi ile kaydedilmiştir.²⁷⁴ Silness-Löe Pİ ise bireyin oral hijyen düzeyini değerlendirmede pratik bir indeks olması nedeniyle kullanılmıştır.²¹⁴

Başlangıç periodontal tedavi ile supragingival ve subgingival eklentiler uzaklaştırılır, plak retansiyonuna sebep olan lokal etyolojik faktörler ortadan kaldırılır ve hastanın plak kontrolü sağlanır.^{229,230} Başlangıç periodontal tedavinin dişeti enflamasyonu ve supragingival plak birikimini azaltması ve periodontal ataşman kazancını arttırması gibi etkileri pek çok çalışmada ortaya konmuştur.²³⁰⁻²³² Çalışmamızda menopozlu bireylerin periodontal tedaviye verdikleri cevabı değerlendirmek amacı ile klinik indeks verileri ve DOS örnekleri 3. ay sonunda tekrar alınmıştır. Periodontal tedavi sonuçlarının klinik veriler ve DOS'daki kemik yapım-yıkımında rol alan sitokinler üzerindeki etkilerinin incelendiği çalışmalarda 3 aylık dönemin erken dönemdeki değişikliklerin belirlenebilmesi için yeterli bir süreç olduğu belirtilmiştir.^{233,234}

Çalışmamız klinik indeksler düzeyinde incelendiğinde menopoz öncesi ve sonrası gruplarda periodontitisli bireylerin Pİ ve Gİ değerlerinin başlangıçta gingivitisli bireylere göre yüksek olmasına rağmen tedavi sonrasında gruplar arasında herhangi bir fark gözlenmemiştir. Pİ ile ilgili bulgular hastaların verilen eğitim ile ideal ağız hijyeni seviyesine

ulaştıklarını göstermektedir. Periodontal tedavi sonrası Pİ değerlerindeki düşüşle paralel olarak Gİ indeks değerlerindeki değişim beklenen bir sonuçtur.

Menopoz öncesi ve sonrası gruplarda periodontitisli bireylerin SK, CD, KAS, DÇ değerleri gingivitisli bireylere göre yüksek olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Tedavi sonrası her iki grupta da SK, CD, KAS değerlerindeki anlamlı düzeyde azalmayla birlikte DÇ değerlerinde artış gözlenmiştir. İndeks değerlerindeki değişim tüm hastalara ağız hijyeni eğitimi verilmiş ve faz 1 periodontal tedavi uygulanmış olması nedeni ile beklenen bir sonuç olarak değerlendirilmektedir.

Menopoz öncesi ve sonrası periodontitisli ve gingivitisli bireylerin başlangıç ve tedavi sonrası klinik indeksleri karşılaştırıldığında aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır. İki grup arasında klinik indeks değerleri arasında fark olmaması hastaların periodontal hastalık düzeylerinin benzer olması ve de aynı periodontal tedavinin uygulanması ile açıklanabilmekle birlikte erken dönem menopozun klinik indeks değerleri üzerinde değişiklik oluşturmayabileceğini düşündürmüştür. Yapılan literatür taramasında menopoz ile ilgili çalışmalarda menopoz öncesi ve sonrası olarak gruplama yapılmış çalışmaların daha ziyade durum değerlendirmesine yönelik olması, tedavi sonrası değerlerin de incelendiği çalışmalarda grupların östrojen düzeylerine yada hormon tedavisi alma durumuna göre ayrılması ve de farklı çalışmalarda farklı indeks sistemlerinin kullanılması sebebi ile klinik indeks değerlerini birebir kıyaslama imkanı bulamadık. Ancak gruplar arası benzerlik olması açısından başlangıç değerleri Baltacıoğlu ve arkadaşlarının²³⁵ çalışması ile karşılaştırıldığında çalışmamızla benzer şekilde klinik indeks değerleri periodontitisli grupta sağlıklı gruba göre yüksek olmasına rağmen menopoz öncesi ve sonrası grupta aynı hastalık seviyelerindeki bireyler arasında fark gözlenmemiştir. Daltaban²³⁶ bireyleri östrojen seviyeleri

yeterli ve yetersiz şekilde değerlendirdikleri çalışmalarında aynı Şekilde tedavi öncesi ve sonrası klinik indeks değerlerinin periodontitisli grupta gingivitisli gruba göre yüksek olduğu östrojen seviyeleri yeterli ve yetersiz grup arasında tedavi öncesi ve sonrası klinik indeks değerleri arasında fark bulunmadığını belirtmiştir.

Periodontal hastalıkların teşhisinde kullanılan klinik ölçümler hastalığın Şiddeti hakkında bilgi verirken hastalığın aktivasyonunun belirlenmesinde yetersiz kalmaktadır.⁵⁵ Birçok çalışmada dişeti oluğu sıvısının biyokimyasal ve immünolojik analizlerinin periodontal hastalık aktivasyonunun saptanmasında faydalı olabileceği vurgulanmıştır.⁵⁵⁻⁵⁷ DOS içeriği, periodontal hastalıkların patogenezi ile ilişkisi, tanısal potansiyeli ve kendine özgü biyodinamik özellikleri ile her geçen gün artan yoğunluktaki çalışmalara konu olmaktadır.^{58,59} DOS'daki bakteriyel ve konak doku kaynaklı ürünler periodontal hastalıkların teşhis ve patogenezinde belirteç olarak çeşitli çalışmalarda ölçülmüştür. DOS'da konak doku cevabından kaynaklanan moleküllerin bir kısmının miktarında artış^{237,238} bir kısmının miktarında azalış olması²³⁹ periodontal hastalığın göstergesi olarak değerlendirilmiştir.

Kronik enflamatuar periodontal hastalığın patogenezinin ait son yıllarda yapılan mikrobiyolojik, immunolojik ve biyokimyasal çalışmalarda DOS'un mikrobiyal dental plak bakterileri ve konak doku cevabına ait ürünler içerdiği belirlenmiş^{5,69,70,71,72} ve DOS içeriğinin incelenmesi ile konağın geliştirdiği hücresel ve hümoral immun yanıtlar ve akut iltihabi cevabın yapısı hakkında ayrıntılı bilgiler edinilmiştir^{6,8,69,73}. DOS içeriğinin hastalık aktivitesi ile direkt ilgisinin birçok çalışmada vurgulanması sebebi ile biz de çalışmamızda klinik indekslerin yanı sıra DOS örneklerini biyokimyasal olarak değerlendirmeyi uygun bulduk.

DOS toplama işleminde günümüze kadar yapılan çalışmaların hedefine bağlı olarak kendine özgü avantaj ve dezavantajlara sahip çeşitli yöntemler kullanılmıştır. DOS toplama yöntemleri arasında filtre kağıt şeritler, kapiller tüpler veya mikropipetler ile toplama ve gingival yıkama sayılabilir⁵⁹. Kapiller tüpler ve mikropipetler travmaya sebep olduğundan, gingival yıkama yönteminde ise toplanan sıvının dilüe olması sebebi ile bu yöntemler günümüzde pek tercih edilmemektedir.^{80,240} Kağıt şeritler ile DOS toplanması gerek güvenilirliği gerekse pratikliği açısından günümüzde en çok tercih edilen yöntem olarak bilinmektedir.⁵⁹

Kağıt şeritlerle DOS toplama intrakrevikular ve ekstrakrevikular olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Ekstrakrevikular teknik te travmayı en aza indirmek için kağıt şerit dişeti oluşu üzerinde seyrederek intrakrevikular teknik te ise kağıt şerit dişeti oluşu içerisine sığ ve derin olarak iki şekilde yerleştirilebilir.⁵⁹ Ekstrakrevikular teknik ile toplanan sıvı miktarının intrakrevikular teknik ile toplanan sıvı miktarından daha az olduğu belirtilmiştir.^{123,242} İntrakrevikular teknik en çok kullanılan teknik olup kağıt şeritler çeşitli derinliklerde uygulanabilmektedir.^{80,123,242} İşlem sırasında irritasyona sebep olmamak ve böylece bazı sitokinlerin salınımını tetiklememek amacıyla orta dereceli basınç ve 30 sn toplama süresinin yeterli olduğu belirtilmektedir.²¹⁷ Biz de tüm bu bilgileri değerlendirerek ; standart kağıt şeritleri 30 sn süre ile hafif derecede direnç hissedilinceye kadar cep içerisine yerleştirerek örnekleri toplamayı uygun bulduk.

Çalışmamızda hastalarda 'osteoklastogenezis inhibe edici faktör' olarak isimlendirilen çözünebilir glikoprotein yapıdaki bir sitokin reseptörü olan OPG'nin DOS daki seviyeleri ELİSA yöntemi kullanılarak incelenmiştir. ELİSA yöntemi spesifik antijen-antikor bağlanması prensibine dayanmaktadır. DOS'daki molekülerin konsantrasyonlarının

düşük olması ve DOS hacminin az miktarda olması sebebi ile araştırmamızda sensivitesi ve spesifitesi yüksek olan ELİSA yöntemi tercih edilmiştir.²⁴³

Çeşitli hormon ve sitokinler kemik yapım-yıkım sürecinin değişik aşamalarında etkin olmakla birlikte, esas etki tümör nekrozis faktör (TNF) süper ailesine dahil üç anahtar molekül olan OPG, RANK ve RANKL ile gerçekleştiği son yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur.^{25,163,167} 1997 yılında iki farklı araştırma grubu tarafından, kemik yıkımını engelleyen ve OPG olarak isimlendirilen yeni bir protein bulunmuştur.^{25,26} Daha sonra bu konudaki çalışmalar hızlanarak fizyolojik ve patolojik kemik rezorpsiyonunu kontrol eden iki farklı protein daha keşfedilmiştir. Bunlardan RANK osteoklastlarda bulunan ve RANKL ile uyarılarak kemik yıkımına neden olan reseptördür.^{163,164} Günümüzde kemik yapım-yıkım dengesini değerlendirerek metabolik kemik hastalıklarının araştırıldığı çalışmalarda bu proteinler sıklıkla değerlendirilmeye başlanmıştır.¹⁵⁹⁻¹⁶²

Çalışmamızda DOS'daki OPG düzeyleri değerlendirildiğinde gingivitisli hastaların DOS OPG düzeyleri periodontitisli hastalara göre yüksek olmasına karşın farkın, istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Tüm gruplarda tedavi sonrası DOS OPG değerleri başlangıca göre özellikle periodontitisli hastalarda önemli miktarlarda artmasına karşın fark istatistiksel olarak anlamsızdır. Önemli artışlar olmasına karşın farkın istatistiksel olarak anlamlı olmamasını minimum ve maksimum değerler arasındaki farklılıklara bağlamaktayız. Bu konuda daha kesin sonuca ulaşabilmek için daha geniş hasta popülasyonunda yapılacak ileriki çalışmalara gereksinim olduğu kanısındayız.

DOS OPG düzeyleri tedavi öncesi ve sonrası değerler incelendiğinde menopoz öncesi ve sonrası gruplar arasında da anlamlı bir

fark olmadığı gözlenmiştir. Ancak menopoz sonrası periodontitisli grupta tedavi sonrası verilerinde sondlamada kanama ile K-OPG düzeyleri arasında negatif korelasyon bulunmuştur. Sondlamada kanama devam eden iltihabın belirtisi olması sebebi ile kemik yapım göstergesi olan OPG'nin iltihabın devam ettiği bölgelerde azalmış olması olası bir bulgu olarak değerlendirilmiştir.

Yaptığımız literatür taraması sonucunda, menopozlu bireylerin DOS'daki OPG düzeylerinin periodontal parametreler ile korelasyonunun değerlendirildiği başka bir çalışmaya rastlanmaması sebebi ile çalışmamızın bulgularını kıyaslama imkanı bulamadık.

Ayrıca yapılan çalışmalar genel olarak OPG'nin DOS'daki ve gingival dokulardaki miktarlarını hastalık düzeyleri ile ilişkilendirmeye yönelik olup periodontal tedavinin etkinliğinin DOS OPG düzeyleri üzerindeki etkisinin ve değişim düzeylerinin değerlendirildiği benzer bir çalışmaya rastlanamamıştır. Bu bağlamda çalışmamız, periodontal faz 1 tedavisinin DOS OPG düzeylerine etkisini inceleyen ilk çalışma olma özelliğine sahiptir. Diagnostik amaçlı yapılmış çalışmaların çoğunda bizim çalışma bulgularımızla uyumlu olarak DOS OPG düzeyleri gingivitisli bireylerde periodontitisli bireylere oranla yüksek bulunmuştur.^{202,198,245,246} Diğer bazı çalışmalarda ise periodontitisli grupta RANKL/OPG düzeyleri yüksek bulunurken OPG düzeylerinin değişmediği gözlenmiştir.^{200,244}

RANKL ve OPG konsantrasyonları çalışmalar arasında farklılık gösterse de genel olarak eğilim aynı olup RANKL/OPG oranı periodontitisli bireylerde sağlıklı gruba göre yüksek bulunmaktadır.^{192,195,200,202,244,245} Bu bulgular RANKL ve OPG'nin periodontal hastalıktaki osteoklastogenezis ve kemik kaybında önemli yeri olduğunu vurgulamaktadır. Periodontal hastalıkla RANKL/OPG oranındaki

artış bağıntılı olsada bu oranın hastalık şiddeti ile bağlantısı henüz ortaya konamamıştır.²⁴⁷

Bostancı ve arkadaşları²⁰² sağlıklı, gingivitisli, generalize agresif periodontitisli ve kronik periodontitisli hastalarda yaptıkları çalışmada RANKL seviyelerini sağlıklı ve gingivitisli hastalarda düşük, tüm periodontitis hastalarında yüksek; DOS OPG seviyelerini sağlıklı grupta diğer gruplara oranla yüksek bulmuşlardır ve dokulardaki artmış RANKL/OPG seviyelerinin periodontitis varlığını gösterebileceğini bildirmişlerdir

Lu ve arkadaşları¹⁹⁵ 20 generalize kronik periodontitisli hastayı dahil ettikleri çalışmada hastalıklı bölgelerden alınan DOS örneklerinde RANKL düzeylerinin yüksek bulunduğunu ancak RANKL ve OPG düzeylerinin hastalık şiddeti ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Vernal ve arkadaşları¹⁹³ yaptığı çalışmada periodontal olarak etkilenmiş bölgelerde DOS RANKL düzeylerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu bu bulgunun da RANKL'in alveoler kemik yıkımındaki önemini gösterdiğini belirtmişlerdir.

Mogi ve arkadaşları¹⁹² farklı şiddetteki hastalık seviyelerine sahip 132 kronik periodontitisli hastada yaptıkları çalışmada DOS örneklerinde artmış konsantrasyonda RANKL ve azalmış seviyelerde OPG saptamışlardır. RANKL/OPG oranları periodontal hastalıklı bireylerde sağlıklı bireylere oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve bu bulguya dayanarak OPG'nin kemik yıkımı ile karakterize hastalıklarda koruyucu role sahip olduğu bildirilmiştir.

Puberte, menstruasyon, gebelik, oral kontraseptif kullanımı ve menopoza dönemlerinde meydana gelen hormonal değişikliklerin periodonsiyumu etkileyebileceği bilinmektedir¹⁴⁻¹⁶. Seks hormonlarındaki

değişimlerin doku savunma sistemlerini etkileyerek, lokal iritanlara karşı gelişen cevabın artmasına neden olduğu ve böyle durumlarda periodontal dokulardaki yıkımın arttığı bilinmektedir.²⁴⁸⁻²⁵⁰

Menopozda dişetinde görülen değişikliklerin, burada bulunan seks hormonlarının reseptörlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Dişetin seks hormonları için hedef organ olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir.¹¹⁰⁻¹¹³ Çeşitli çalışmalar, plazma düzeyleri yüksek olduğunda, dişeti dokularında da hormon seviyelerinin arttığını göstermiştir.^{110,114} Bazı araştırmacılar, östrojenlerin çoğunlukla kollajen değişimine bağlı olarak dişeti fibroblastlarının proliferasyonunu ve bağ dokusunu maturasyonunu stimüle edebileceklerini savunmuşlardır.^{115,11}

Serum östrojen düzeyi ölçümü çoğu çalışmada çalışma gruplarının oluşturulması amacı ile kullanılmıştır.^{224,236,270} Bizim çalışmamızda gruplar menopoz öncesi ve sonrası olarak ayrılarak östrojen seviyesi, gruplar arasındaki esas farkı oluşturmaktadır. Biyokimyasal ve klinik parametrelerle serum östrojen düzeyi ve kemik mineral yoğunluğu arasındaki korelasyonu tespit amacıyla gruplarda çalışma öncesinde ve sırasında hormon tedavisi alan birey bulunmaması nedeni ile sadece başlangıç östrojen seviyelerinin alınması yeterli görülmüştür. Menopoz sonrası gruplarda menopoz öncesi gruplara göre beklendiği üzere istatistiksel olarak anlamlı seviyede düşük östrojen değerleri saptanmıştır. Aynı zamanda menopoz öncesi ve sonrası periodontitisli grupların daha düşük östrojen seviyelerine sahip oldukları görülmüş ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Çalışmamızda ayrıca menopoz sonrası gingivitisli grupta tedavi sonrası verilerinde hastaların serum östrojen düzeyleri ile DOS T-OPG ve K-OPG düzeyleri arasında pozitif korelasyona rastlanmıştır. Yapılan literatür taramasında DOS OPG ve serum östrojen düzeylerinin

birlikte değerlendirildiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bununla birlikte östrojen düzeyi ile OPG seviyeleri arasındaki ilişkinin DOS dışında serumda ya da hücreseel düzeyde incelendiği farklı çalışmalar mevcut olup OPG ve serum östrojen düzeyleri arasındaki ilişki çalışmamız bulgularıyla paralellik göstermektedir.

Shu ve arkadaşları²⁴⁷ 2008 yılında yaptıkları çalışmada kültür ortamında E. Coli lipopolisakkaridiyle muamele ettikleri insan periodontal ligament hücrelerinde TNF- α , IL-1 β , IL-6 ve RANKL gibi pro-enflamatuar sitokinlerin üretimini arttırdıktan sonra E₂ tedavisinin lipopolisakkaridin pro-enflamatuar sitokinler üzerindeki aktive edici etkisini tersine döndürdüğünü, E₂'nin OPG ekspresyonunu artırarak OPG/RANKL oranının azalmasını önlediğini bildirmişlerdir.

Hofbauer ve arkadaşları²⁵¹ östrojenin insan osteoblastlarında OPG mRNA ve protein ekspresyonunu arttırdığını göstererek OPG molekülü üzerindeki östrojen reseptörlerinin osteoklastogenezis regulasyonunda önemli olabileceğine dikkat çekmişlerdir.

Browner ve arkadaşları²⁵² hormon replasman tedavisi gören postmenopozal hastaların serum OPG düzeylerinin hormon replasman tedavisi görmeyen bireylerle karşılaştırdıkları çalışmalarında tedavi gören hastaların serum OPG düzeylerinin daha yüksek bulduklarını bildirmişlerdir. Rogers ve arkadaşları²⁵³ da yaptıkları çalışmada serum OPG düzeyleri ve 17 β -östradiol arasında pozitif korelasyon bulduklarını belirtmişlerdir.

DEXA, doğruluk oranının yüksek olması, kısa sürede ölçüm yapılması ve düşük doz radyasyon sebebi ile günümüzde en çok kullanılan ve altın standart kabul edilen bir yöntemdir.^{138,142,153} Bu

yöntemin güvenilirliği günümüzde kesinlik kazanmış olup kemik mineral yoğunluğunun değerlendirildiği birçok çalışmada kullanılmaktadır.^{254,255} Bu nedenle çalışmamızda da kemik mineral yoğunluğu ölçümünde bu metod tercih edilmiştir.

DEXA ile vertebra, femur, önkol ve tüm vucut kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yapılabilir. Omurgada standart olarak L1-L4 arası vertebralar seçilir. DEXA sonuçlarını değerlendirmede kemik mineral yoğunluğu (gr/cm^2) ve kemik mineral içeriği (gr/cm) olmak üzere iki birim kullanılır^{153,275}. DEXA ölçümlerinin kullanıldığı çalışmaların bazılarında T skoru,^{268,270} bazılarında kemik mineral içeriği²⁷⁶ çoğunda ise kemik mineral yoğunluğu esas alınmıştır.^{30,31,264,277,278} Biz de çalışmamızda lumber omurlar bölgesine ait sistemik kemik mineral yoğunluğu (gr/cm^2) değerlerini dikkate aldık.

Çalışmamızda hiçbir hasta grubu kemik metabolizmasını değiştirecek bir ilaç kullanmadığı yada hormon tedavisi görmediği ve de amacımızın hastaların kemik mineral yoğunluğu değişimlerini saptamak değil başlangıç ve tedavi sonrası verilerle kemik mineral yoğunluğu düzeyleri arasındaki korelasyonu değerlendirmek olması sebebiyle hastaların sadece başlangıç DEXA ölçümleri yapıldı.

Çalışmamız KMY açısından değerlendirildiğinde menopoz öncesi gruptaki tüm bireylerin kemik mineral yoğunluğu değerleri ortalaması menopoz sonrası gruba göre bir miktar daha yüksek olsa da aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Menopoz öncesi periodontitisli ve gingivitisli, menopoz sonrası periodontitisli ve gingivitisli olmak üzere tüm grupların kemik mineral yoğunluğu değerleri ortalamaları karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamsızdır. Bu durum menopoz sonrası kadınlarda östrojen eksikliği olmasına rağmen iskeletsel kemik mineral kaybının aynı oranda olmaması ile açıklanabilir. Bu

dönemde görülen osteoporozda östrojen eksikliğinin yanısıra diğer bazı faktörlerinde rol oynadığı düşünölmektedir. Menopoz sonrası dönemde kalsitonin seviyesinin düşmesi, beslenmenin bozulması, fiziksel aktivitenin azalması ve menopoz başlangıcında ki düşük kemik kütleli varlığı menopoz sonrası dönemde osteoporozu hızlandıran sebepler arasında sayılabilir.²⁵⁶ Tüm bu faktörlerle birlikte son yıllarda menopoz sonrası dönemde görülen osteoporoz ile kollajen gen defekti ve vitamin D gen reseptör polimorfizminin ilişkili olduğu rapor edilmiştir.^{144,257} Osteoporoz patogenezi, östrojen yetmezliği ile artan yaş birlikte oluşturmaktadır.²⁵⁸ Bu sebeple, menopoz sonrası kemik kaybında hangi faktörün daha baskın olduğu hala tartışmalıdır. Çalışmamız dahilindeki menopoz sonrası dönemdeki hastaların erken postmenopozal dönemde olması, yaşla birlikte osteoporozun görölme sıklığı ve şiddetinin arttığı bilgisi ile birlikte değerlendirildiğinde bulgularımızı anlaşılabilir kılmaktadır.

Genç hastaların oluşturduğu çalışmalarda, azalan yaşla birlikte KMY'nun arttığı^{36,259} ve genç yaşlarda görülen osteoporozun periodontal doku yıkımını arttırabileceği bildirilmiştir.^{212,259} Yaşlı bireylerde KMY belirli bir düzeye kadar lokalize periodontal hastalık üzerine etki göstermeyebilir.³⁰ Orta yaştaki kadın hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda yaşa bağlı biyolojik kemik kaybı ile alveoler kemik kaybı oranı arasındaki ilişkinin çok güçlü olmadığı gösterilmiştir.^{211,212} Erişkin ve yaşlı kişiler üzerinde yapılan bir çalışmada ise ataşman kaybı olan alanların yaşla birlikte arttığı rapor edilmiştir.¹²⁷

Klinik indeks değerleri ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki korelasyon incelendiğinde menopoz öncesi periodontitisli grupta tedavi sonrası Gİ değerleri, menopoz sonrası periodontitisli grupta ise tedavi sonrası SK değerleri ile KMY arasında negatif korelasyona rastlanmıştır. Gİ, SK ile KMY arasındaki korelasyon ise çalışmamızın diğer bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde ve de KMY ile doğrudan bir ilişkisi olması

beklenen cep derinliği ile ilgili herhangi bir korelasyonun olmaması sebebi ile tarafımızca rastlantısal olarak değerlendirilmiştir. KMY ile diğer klinik, biyokimyasal parametreler ve östrojen düzeyleri arasında başka herhangi bir korelasyona rastlanmamıştır.

Çalışmamız bulgularıyla paralellik gösteren Kribbis ve arkadaşları¹⁰⁰ yaşları 50 ile 85 arasında değişen 112 sağlıklı ve osteoporotik kadında yaptığı çalışmada; osteoporozlu grupta sondamada kanama, klinik ataşman seviyesi ve cep derinliğinde anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir.

Bullon ve arkadaşları²²⁷ postmenopozal bayanlarda serum, tükürük ve DOS'da osteokalsin seviyelerini değerlendirerek yürüttükleri çalışmalarında, osteokalsin düzeyleri ile klinik ataşman seviyesi, cep derinliği ve kemik mineral yoğunluğu arasında bir ilişkiye rastlamadıklarını bildirmişlerdir. Ayrıca Hildebolt ve arkadaşları²⁶³ ile Lundstrom ve arkadaşları²⁶⁴ postmenopozal kadınlardaki ataşman kaybı ile KMY arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir.

Bulgularımızla çelişkili olarak Inagaki ve arkadaşları menopoz öncesi ve sonrası dönemdeki Japon kadınlarda periodontal durum, diş kaybı ve düşük KMY arasındaki ilişkiyi incelediklerinde menapoz sonrasında periodontitits ve diş kaybının düşük KMY'nun iyi bir belirteci olabileceği sonucuna varmışlardır.²⁶⁹ Ancak Inagaki ve arkadaşları "menapoz sonrası" olarak tanımladıkları grubun tam olarak menapoza giriş yıllarını vermemişlerdir. Mevcut çalışmamızda ise sadece menapoza girişinin ilk 5 yılındaki bireylerde inceleme yapılmıştır. Ayrıca Inagaki ve arkadaşları Toplumsal Periodontal Tedavi İhtiyacı İndeksi (Community Periodontal Index of Treatment Needs, CPITN) ile periodontal durum tespiti yaparlarken, araştırmamızda PI, GI, SK, CD, KAS ve DÇ gibi pek çok periodontal indeks kullanılarak daha detaylı periodontal durum tespiti

yapılmıştır. Diğer yandan Inagaki ve arkadaşlarına ait çalışmanın gruplarının yaş ortalamaları menapoz öncesi dönem için 37.9 ± 8.0 ve menapoz sonrası için 63.3 ± 7.7 olarak bildirilmiştir. İki araştırmaya ait grupların yaş ortalamaları arasındaki belirgin farklılıklarında elde edilen sonuç farklılıkları üzerinde etkisi olduğunu düşünmekteyiz.

Tezal ve arkadaşları postmenopozal dönemdeki kadınlarda periodontitis ve kemik mineral hacmi arasındaki ilişkiyi değerlendirmişler ve sonuçta iskeletsel kemik mineral yoğunluğu değerlerinin interproksimal alveolar kemik kaybıyla ilişkili olduğunu ve postmenopozal dönemde görülen osteopeninin periodontal hastalık için bir risk indikatörü olabileceğini tespit etmişlerdir.³⁰ Araştırmamızdan farklı sonuçlar bildiren Tezal ve arkadaşları araştırmalarını 51 ve 78 yaş aralığında 62.10 ± 7.10 yaş ortalamasına sahip, sigara içen bireylerinde dahil olduğu, en az 7 dişe sahip ve menapoz döneminin 2 ile 35 yılı içerisinde bulunan, östrojen takviyesi alan ve almayanların karışık olarak dahil edildikleri 70 kadın üzerinde gerçekleştirmişlerdir. İki çalışmanın hasta seçim kriterlerindeki büyük farklılıkların elde edilen sonuçlar üzerinde etkili olduğu inancındayız.

Periodontal hastalık ve KMY ilişkisinin değerlendirildiği birçok çalışma mevcuttur. Fakat çalışma dizaynı, yaş ve ırk farklılıkları, menopoz süresi, sigara kullanımı, östrojen alımı, uygulanan istatistiksel metodlar arasındaki farklılıklar sebebi ile değişik sonuçların ortaya çıktığı görüşünde birleşilmektedir.³⁰

Çalışmamızda menopoz öncesi ve sonrası tüm bireylerde periodontal faz 1 tedavi sonucunda benzer düzeyde iyileşmenin sağlandığı görülmüştür. Menopoz dönemindeki bireylerin klinik indeks değerleri ve DOS OPG düzeyleri menopoza girmemiş dönemdeki bireylerle karşılaştırıldığında herhangi bir fark gözlenmemiştir. Tüm klinik ve

biyokimyasal veriler, östrojen seviyesi ve KMY'na ait parametrelerin korelasyonuna ilişkin sonuçlar birlikte değerlendirildiğinde erken postmenopozal dönemde menopozun periodontal durumu doğrudan etkilemediği izlenimi oluşmuştur.

Bu bilgiler ışığında daha geniş hasta gruplarında, aynı bireylerin menopoz öncesi ve sonrası uzun dönem takiplerinin yapılacağı, OPG ile antogonisti RANKL ve diğer kemik yapım-yıkım belirteçleri ile birlikte değerlendirilecek ileriki çalışmalara gereksinim olduğu inancındayız.

SONUÇ

Menopozda değişen östrojen seviyelerinin, periodontal hastalık varlığında nasıl bir etki oluşturacağını değerlendirmeyi amaçlayarak menopoz döneminin ilk beş yılı içerisindeki kronik periodontitisli (n:11) ve gingivitisli (n:11) bireyler ile menopoz dönemi öncesindeki kronik periodontitisli (n:11) ve gingivitisli (n:11) bireylerde serum östrojen ve kemik mineral yoğunluğu değerleri ile periodontal faz 1 tedavi öncesi ve sonrası dişeti oluğu sıvısı OPG düzeylerini incelediğimiz çalışmamızda;

1. Tüm gruplarda, tüm ağız ve örnekleme bölgelerine ait klinik verilere göre periodontal faz 1 tedavi sonrasında tedavi öncesine göre belirgin bir iyileşme elde edildiği ve gözlenen bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür.
2. Periodontal faz 1 tedaviye gösterilen cevap değerlendirildiğinde menopoz öncesi ya da sonrası gruplar arasında anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.
3. Menopoz öncesi gruplarda menopoz sonrası gruplara göre istatistiksel olarak önemli derecede daha yüksek serum östrojen seviyeleri tespit edilirken, kemik mineral yoğunluğu açısından gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.
4. DOS OPG total miktarları ve konsantrasyonları incelendiğinde, menopoz öncesi ve sonrasındaki periodontitisli gruplarda gingivitisli gruplara göre tedavi öncesi ve sonrasında daha düşük OPG konsantrasyonları

saptanmış, ancak istatistiksel olarak bu farkın anlamlı olmadığı görülmüştür.

5. DOS OPG total miktarlarında ve konsantrasyonlarında periodontal faz 1 tedavi sonrasında tedavi öncesine göre belirgin artışlar izlenmiş, ancak bu artışların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur.
6. DOS OPG total miktarlarında ve konsantrasyonlarında menopoz öncesi ve sonrasındaki gruplar arasında, tedavi öncesi ve tedavi sonrası değerlendirmelerde anlamlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır.
7. Tüm klinik ve biyokimyasal veriler, östrojen seviyesi ve KMY'na ait parametrelerin korelasyonuna ilişkin bulgular birlikte değerlendirildiğinde erken postmenopozal dönemde menopozun periodontal durumu doğrudan etkilemediği sonucuna varılmıştır.

ÖZET

MENOPOZ DÖNEMİNDEKİ KRONİK PERİODONTİTİSLİ BİREYLERDE DİŞETİ OLUĞU SIVISINDAKİ OSTEOPROTEGERİN (OPG) DÜZEYLERİNİN PERİODONTAL TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI DEĞERLENDİRİLMESİ

Östrojen gibi seks hormonlarının periodontal hastalıkların patogenezi etkileyen faktörlerden oldukları öne sürülmüştür. Östrojen yetersizliği, sürekli ve fazla miktarda kemik kayıplarıyla ilişkilendirilmiştir. Bu durum hem artan osteoklastogenezise hem de azalan osteoklast apoptozisine bağlanmıştır. Reseptör aktivatör nükleer faktör kapp B ligand (RANKL) osteoklastogenezisteki temel sitokinlerdendir. RANKL'ın etkisi, RANKL için tuzak reseptör rolü oynayan salgısal bir glikoprotein olan osteoprotegerin (OPG) tarafından bloke edilmektedir.

Çalışmamızda kronik periodontitisli olan/olmayan menopoz öncesi/sonrası bireylerin klinik ölçümleri, dişeti cep sıvısındaki (DOS) OPG düzeyleri, östrojen ve kemik mineral yoğunluğu düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla sistemik olarak sağlıklı 44 hasta (49.25 ± 2.65 yaş) çalışmaya dahil edilmiş ve dört gruba ayrılmıştır: (1) Menopoz öncesi kronik periodontitisli bireyler (n:11); (2) Menopoz sonrası kronik periodontitisli bireyler (n:11); (3) Menopoz öncesi gingivitisli bireyler (n:11); (4) Menopoz sonrası ve gingivitisli bireyler (n:11). Faz 1 peridontal başlangıç tedavisi öncesinde ve sonrasında tüm bireylerin plak indeks, gingival indeks, cep derinliği, klinik ataşman seviyesi, sondlamada kanama ve dişeti çekilmesi ölçümleri kaydedilmiş ve DOS örnekleri toplanmıştır.

Periodontal faz 1 tedavisi ile tüm gruplarda, tüm ağız ve örnekleme bölgelerine ait klinik verilere göre tedavi sonrasında tedavi öncesine göre belirgin bir iyileşme elde edildiği ve gözlenen bu farkın

istatistiksel olarak anlamlı olduğu grlmŖtr. DOS OPG total miktar ve konsantrasyon değerleri incelendiğinde periodontal faz 1 tedavisi sonrası tm gruplarda artıŖ izlenmiŖ, ancak bu artıŖların istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gzlenmiŖtir. Periodontitisli gruplara ait OPG değerlerinin gingivitisli gruplara gre daha dŖk olduğu fakat farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuŖtur. Kemik mineral yoğunluğu açısından gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiŖtir. Elde edilen veriler ıŖıęında periodontal faz 1 tedavinin tm gruplarda diŖeti oluğu sıvısında osteoklastogenesis inhibitr olarak kabul edilen OPG değerlerinde artıŖa neden olduğu ancak bu deęiŖimlerin, strojen ve kemik mineral yoğunluğu değerlerinden bağımsız olduğu tespit edilmiŖtir.

Anahtar Kelimeler: Menopoz, periodontitis, osteoprotegerin

SUMMARY

EVALUATION OF GINGIVAL CREVICULAR FLUID LEVELS OF OSTEOPROTEGERIN (OPG) IN MENOPAUSAL PATIENTS WITH CHRONIC PERIODONTITIS BEFORE AND AFTER PERIODONTAL TREATMENT

Sexual hormones such as estrogen have been suggested as factors that may influence the pathogenesis of periodontal diseases. Estrogen deficiency is associated with excessive and sustained bone loss. Bone resorption increase is due to both increased osteoclastogenesis and decreased osteoclast apoptosis. The receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand (RANKL) is an essential cytokine for osteoclastogenesis and its effects are blocked by secretory glycoprotein osteoprotegerin (OPG), which acts as a decoy receptor for RANKL.

The purpose of current study is to determine the levels of GCF-OPG, plasma estrogen and bone mineral density in menopausal and premenopausal patients either with or without chronic periodontitis. For this purpose 44 systematically healthy patients were recruited and divided into four subgroups: (1) Premenopausal patients with chronic periodontitis (n:11); (2) Postmenopausal patients with chronic periodontitis (n:11); (3) Premenopausal patients with gingivitis (n:11); (2) Postmenopausal patients with gingivitis (n:11). Before and after the phase 1 periodontal therapy plaque index, gingival index, periodontal probing depth, clinical attachment level, bleeding on probing and gingival recession were recorded and gingival crevicular fluid (GCF) samples were collected.

Full mouth and sampled sites' clinical parameters showed a significant improvement after periodontal phase 1 therapy. Total levels and concentrations of OPG in GCF was elevated after periodontal phase 1 therapy but it was not statistically significant. Similarly the comparison

showing that OPG levels of chronic periodontitis groups were lower than gingivitis groups was not statistically significant. No significant bone mineral density alterations were found between all groups. In conclusion, current data suggested that periodontal phase 1 therapy resulted with an increased OPG levels in gingival crevicular fluid in all groups, however, those alterations appeared to be independent from serum estrogen levels and bone mineral density values.

Key Words: Menopause, periodontitis, osteoprotegerin

KAYNAKLAR

1. Newman MG, Takei HH, Carranza FA. Carranza's clinical periodontology. 8th Ed. Philadelphia: W.B Saunders Company; 2002. p 263-268
2. Denis, FK. Causation and pathogenesis of periodontal disease. Periodontol 2000, 2001; 25:8-20.
3. Dennison DK, Van Dyke TE, et al. The acute inflammatory response and the role of phagocytic cells in periodontal health and disease. Periodontol 2000 1997; 14:54-78.
4. Garcia, R I., Henshaw, M. M. , Kral, E. A. Relationship between periodontal disease and systemic health. Periodontol 2000 2001; 25: 21-36.
5. Glowachi, E. , Lawrence, H. P. , Offenbacher, S. , Beck, J. D. : Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis, Periodontol 2000 1997; 14:173-201.
6. Ebersole JL, Singer RE, Steffenson B, Fillon T, Kornman KS. Inflammatory mediators and immunoglobins in GCF from healthy, gingivitis and periodontitis sites. J Periodontol Res 1993; 28: 543-46.
7. Genco R, Slots J. Host responses in periodontal diseases. J Dent Res 1984; 63: 441-451.
8. Genco R. Host responses in periodontal diseases, current concepts. J Periodontol 1992; 63: 338-355

9. Gürses N, Ünlü F, Hekimgil M, Keskinöglü A. Enflamasyon şiddetine göre dişeti lenfosit alt gruplarının immünohistokimyasal analizi. Ege Diş Hek Fak Derg 1997; 18: 155-160.
10. Muramatsu. Periodontal diseases activity. J Per Res 1998; 19: 123-129.
11. Bal B. Sistemli plak kontrolünün hamilelerin periodontal sağlığına etkisi. Doktora Tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi; 1986.
12. Garcia RI, Henshaw MM, Krall EA. Relationship between periodontal disease and systemic health. Periodontol 2000 2001; 25: 21-36.
13. Glowacki E, Lawrence HP, Offenbacher S, Beck JD. Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. Periodontol 2000 1997; 14: 173-201.
14. Page R, The pathobiology of periodontal diseases may effect systematic diseases: Inversion of a paradigm, Periodontol 2000 1998;3:108-12.
15. Robert J, Löe H. The role of systemic conditions and disorders in periodontal diseases. Periodontol 2000 1993; 2: 98-116.
16. Klemetti E, Vainio P, Lassila V, Alhava E. Cortical bone mineral density in the mandible and osteoporosis status in postmenapausal women. Scan J Dent Res. 1993; 101: 219-223.
17. Salomon A, Kong MC. Influence of hormonal variation on the periodontium in women. Periodontol 2000 2000;6:79-87.

18. Mc Kinlay SM, Bigano NL, Mc Kinlay JB. Smoking and age at menopause. *Ann Intern Med* 1985; 103: 350.
19. Arısan K. Klimakterium ve Menopoz, 'Propedötik kadın-doğum'. 8. Baskı. İstanbul: Nobel Kitabevi; 1998.
20. Papakitsou EF, Margoris AN, Dretakis KE, Trovas G, Zoras U, Lyritis G, Dretakis EK, Stergiopoulos K. Body mass index and parameters of bone formation and resorption in postmenopausal Women. *Maturitas the European Menopause Journal* 2003; 1: 1-9.
21. Duran B, Özdemirci Ş, Ak D, İmir G. Hormon replasman tedavisinin menopozdaki kadınların serum lipid ve koagülasyon faktörlerine etkisi . *Cumhuriyet Ün Tıp Fak Dergisi* 2002; 24(1): 27-32.
22. Jeffcoat MK. Osteoporosis: A possible modifying factor in oral bone loss. *Ann Periodontol* 1998; 3: 312-321.
23. Kostenuik PJ, Shalhoub V. Osteoprotegerin: A Physiological and Pharmacological Inhibitor of Bone Resorption. *Curr Pharm Des.* 2001; 7: 613-35.
24. Boyce BF, Xing L. Biology of RANK, RANKL, and osteoprotegerin. *Arthritis Res* 2007; Ther. 9:1.
25. Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, Nguyen HQ, Wooden S, Bennett L, Boone T, Shimamoto G, DeRose M, Elliott R, Colombero A, Tan HL, Trail G, Sullivan J, Davey E, Bucay N, Renshaw- Gregg L, Hughes TM, Hill D, Pattison W, Campbell P,Boyle WJ. Osteoprotegerin: a novel secreted

protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 89 1997; 309–319.

26. Tsuda E, Goto M, Mochizuki SI, Yano K, Kobayashi F, Morinaga T, Higashio K. Isolation of a novel cytokine from human fibroblasts that specifically inhibits osteoclastogenesis. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 234: 137–42.
27. Canalis E.: The hormonal and local regulation of bone formation. *Endocr Rev* 1983; 4: 62-77.
28. Riggs BL. Pathogenesis of osteoporosis. *Am. J. Obstet. Gynecol* 1987; 156: 1342-1346.
29. Payne JB, Zachs NR, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Patil KD. The association between estrogen status and alveolar bone density changes in postmenopausal women with a history of periodontitis. *J. Periodontol* 1997; 68: 24-31.
30. Tezal M, Wactaski-Wende J , Grossi SG, Dunford R. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J.Periodontol* 2000; 71, 1492-1498.
31. Bando K, Nitta H, Matsubara M, Ishiwaka I. Bone mineral density in periodontally healthy and edentulous postmenopausal women. *Ann Periodontol* 1998;3:322-326.
32. Jeffrey B, Payne R, Zachse J, Richard A, Reinhardt RA. The association between estrogen status and alveolar bone density changes in postmenopausal women with history of periodontitis. *J Periodontol* 1997; 68; 24-31.

33. Wactawshi-Wende J, Sara G, Trevisan M, Genco R. The role of osteopenia in oral bone loss and periodontal disease. *J Periodontol* 1996; 67:1076-1084.
34. Taguchi A, Tamimoto K, Suei Y, Wada T, Otani K. Oral signs as indicators of possible osteoporosis in elderly women. *Oral Surg Oral Med Oral Patol Oral Radiol Endod* 1995; 80: 612-616.
35. Payne JB, Reinhardt RA, Masada MP, Allison AC. Gingival crevicular fluid IL-8 correlation with local IL-1 β levels and patient estrogen status. *J Periodontol Res* 1993; 28: 451-453.
36. Elders JM, Habets LM, Netelenbos JC, Linden V, Stelt PF. The relation between periodontitis and systemic bone mass in women between 46-55 years of age. *J Clin Periodontol* 1992; 19: 492-496.
37. Shroot MK, Hidebolt, CF, Potter BJ, Brundsen TK, Pilgram MT, Yokoyama N, Hausser J, Cohen S, Kardaris E, Civitelli R, Hahes P. Comparison of morphological measurements extracted from digitized dental radiographs with lumbar and femoral bone mineral density measurements in postmenopausal women. *J Periodontol* 2000; 71: 335-340.
38. Denis FK. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontol* 2000 2001; 14: 54-78.
39. Hansen HB. Role of cytokines and inflammatory mediators in tissue destruction. *J Periodontal Res.* 1993; 28: 500-510.
40. Genco R. Host responses in periodontal diseases: current concepts. *Journal of Periodontology* 1992; 63: 338-355.

41. Kornman KS, Page RC, Tonetti MS. The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players *Periodontology* 2000 1997; 14: 33-53.
42. Lisgarten MA. Pathogenesis of periodontitis. *Journal of Clinical Periodontology* 1986; 13: 418-430.
43. Kinane DF. Causation and pathogenesis of periodontal disease. *Periodontology* 2000 2001; 25: 8-20.
44. Dixon DR, Bainbridge BW, Darveau RP. Modulation of the innate immune response within the periodontium. *Periodontology* 2000 2004,35: 53-74.
45. Tatakis DN, Kumar PS. Etiology and pathogenesis of periodontal diseases. *Dental Clinics of North America* 2005; 49: 491-516.
46. Madianos PN, Bobetsis YA, Kinane DF. Generation of inflammatory stimuli: how bacteria set up inflammatory responses in the gingiva. *Journal of Clinical Periodontology* 2005; 32 (6): 57-71.
47. Marakoglu İ. Periodontitisli bireylerde non-steroidal antiinflamatuvar ilaç (Tenoxicam)'ın diseti cep sıvısı beta-glukuronidaz ve laktat dehidrogenaz aktivitelerine etkisi. Doktora tezi. Konya: Selçuk Üniversitesi; 1996.
48. Gürsoy UK. Tip II diyabetli ve obez bireylerin periodontal durumları, nötrofil fonksiyonları ve diseti olugu sıvısı laktat dehidrogenaz ve aspartat aminotrasferaz aktivitelerinin değerlendirilmesi. Doktora tezi. Sivas: Cumhuriyet Üniversitesi; 2004.

49. Grossi SG, Genco RJ. Periodontal disease and diabetes mellitus: A twoway relationship. *Ann Periodontol* 1998; 3: 51-61.
50. Kiran M. Tip II diabetes mellitus hastalarında periodontal tedavinin hastalığın metabolik kontrolüne etkisi. Doktora tezi. Ankara Üniversitesi; Ankara;2002.
51. Mealey BL, Moritz AJ. Hormonal influences: Effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *Periodontology* 2000 2003; 32: 59-81.
52. Page RC, Kornman KS. The pathogenesis of periodontitis. *Periodontol* 2000 1997; 14: 179-183.
53. Safkan B, Seppala. Periodontal disease in insulin-dependent diabetics. Academic dissertation. Department of Oral Medicine University of Helsinki, Finland, 2001.
54. Novak MJ . Classification of diseases and conditions affecting the periodontium. M.G. Newman, H.H. Takei, ve F.A. Carranza (Ed.).Carranza's Clinical Periodontology (s. 64-74). Philadelphia: W.B.Saunders's Co. 2002.
55. Özmeric N. Advences in periodontal disease markers. *Clinica Chimica Acta* 2004; 343: 1-16.
56. William VG, Khalaf FAS, David PS. Matrix molecules and growth factors as indicators of periodontal diseases activity. *Periodontology* 2000 2003; 31: 125- 134.

57. Lamster IB. Evaluation of components of gingival crevicular fluid as diagnostic tests. *Ann Periodontol.* 1997; 2(1): 123-137.
58. Uitto VJ. Gingival crevice fluid-an introduction. *Periodontol 2000* 2003; 31: 9-11.
59. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol 2000* 2003; 31: 32-42.
60. Ebersole JL. Humoral immune responses in gingival crevice fluid: local and systemic implications. *Periodontol 2000* 2003; 31: 135-166.
61. Pöllänen MT, Salonen JI, Uitto VJ, Structure and function of the tooth-epithelial interface in health and disease. *Periodontol 2000* 2003; 31: 12-31.
62. Goodson JM, Gingival crevice fluid flow, *Periodontol.* 20002003., 31, 43-54,
63. Uitto VJ. Gingival crevice fluid-an introduction. *Periodontol 2000* 2003; 31: 9-11.
64. Lamster IB, Hartley LJ, Vogel RI, Development of an biological profile for gingival crevicular fluid. Methodological considerations and evaluation of collagen-degrading and ground substance-degrading enzyme activity during experimental gingivitis. *J Periodontol* 1985; 56 (spec.issue): 13-21.
65. Champagne CME, Buchanan W, Reddy MS, Preisser JS, Beck JD, Offenbacher S. Potential for gingival crevice fluid measures as

predictors of risk for periodontal disease. *Periodontol 2000* 2003, 31: 167-180.

66. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontol 2000* 2003; 31:32-42.
67. Goodson JM. Gingival crevice fluid flow. *Periodontology* 2000 2003; 31: 43-54.
68. Griffiths GS. Formation, collection and significance of gingival crevice fluid. *Periodontology* 2000 2003; 31: 32-42.
69. Gillian G, Hagan C, Steed CB, Sanders JJ, Javed G. Cytokine production by oral peripherical blood netrophils in adult periodontitis. *Periodontol 2000* 1997; 14: 173-201.
70. Greenstein G, Caton J. The role of bleeding upon probing in the diagnosis of periodontal disease. *J Periodontol* 1984; 17: 684-688.
71. Lamster IB, Grbic JT. Diagnosis of periodontal disease based on analysis of host response. *Periodontol 2000* 1995; 7: 85-89.
72. Lamster IB, Oshrain RL, Celeni RS, Fine JB, Grbic JT. Indicators of the acute inflammatotry and humoral immune response in gingival crevicular fluid. *J Periodontal Res* 1991; 26: 261-263.
73. Curtis MA, Griffith GS, Price SJ, Couldhurst SK. The total protein concentration of gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* 1988; 15:628-632.

74. Delima AJ, Van Dyke TE. Origin and function of the cellular components in gingival crevice fluid. *Periodontol 2000* 2003; 31:55-76.
75. Champagne CM, Buchanan W, Reddy MS, Preisser JS et al. Potential for gingival crevice fluid measures as predictors of risk for periodontal diseases. *Periodontol 2000* 2003; 31: 167–80.
76. Genco RJ. Current view of risk factors for periodontal disease . *J Perodontol* 1996; 67: 1041-1049.
77. Flemmig TF. Periodontitis. *Annals of Periodontology* 1999; 4: 32-37.
78. Tatakis DN, Trombelli L. Modulation of clinical expression of plaqueinduced gingivitis. I. Background review and rationale. *Journal of Clinical Periodontology* 2004; 31: 229-238.
79. Trombelli L, Scapoli C, Tatakis DN, Minema L. Modulation of clinical expression of plaque-induced gingivitis: response in aggressive periodontitis subjects. *Journal of Clinical Periodontology* 2006; 33: 79-85.
80. Newman MG, Takei HH, Carranza FA. Carranza's clinical periodontology. Philadelphia London New York St Louis Sydney Toronto: W.B Saunders Company, 2002: 398-402.
81. Monteiro da Silva AM, Oakley DA, Newman HN, Nohl FS, Lloyd HM. Psychosocial factors and adult onset rapidly progressive periodontitis. *J Clin Periodontol* 1996; 23: 789-794.

82. Papapanou PN. Risk assessment in the diagnosis and treatment of periodontal diseases. *J Dent Ed* 1998; 62: 822.
83. Vettore MV, Leao ATT, Monteiro da Silva AM, Quintanilha RS, Lamarca GA. The relationship of stress and anxiety with chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 394-402.
84. Monteiro da Silva AM, Newman HN, Oakley DA. Psychosocial factors in inflammatory periodontal diseases. *J Clin Periodontol* 1995; 22: 516-526.
85. Armitage GC. Development of a classification system for periodontal disease and conditions. *Ann Periodontol* 1999; 4: 1-6.
86. Kim J, Amar S. Periodontal disease and systemic conditions: a bidirectional relationship. *Odontology* 2006; 94: 10-21.
87. Mariotti A. Steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Crit Rev Oral Biol Med* 1994; 5(1): 27-53
88. Jonathan SB, Adashi E, Palma AH, Nvaks Gyneecology . Menopause. 12th Ed. Baltimore Philedelphia, London, Paris, Munich, Sydney, Tokyo: Willams & Wilkins Wawerly Co; 1996, 98-1011.
89. Vittek J, Hernandez MR, Wenk EJ. Spesifik estrogen receptors in human gingiva. *J Clin Endocrin Metab* 1982; 54: 608-612
90. Adashi EY. The climacteric ovary as a functional .gonodotropin-driven androgen produucing gland fertil. *Steril* 1994; 62: 20-27.
91. William W H. Novak's Gyneecology Baltimore Maryland 1996.

92. Zachariasen RD. Oral Manifestations of menopause. *Compend Contin Educ Dent* 1993; 14: 1584-1592.
93. Buckler HM, Evans CA, Mamtora H. Gonadotropin, steroid and inhibin levels in women with incipient ovarian failure during anovulatory and ovulatory rebound cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 116-124.
94. Meldrum DR, Davidson BJ, Tataru IV. Changes in circulating steroids with aging in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1981; 57: 624-628.
95. Ben Aryeh H, Gottlieb I, Ish-Shalom S, David A. Oral complaints related to menopause. *Maturitas* 1996; 24: 185-189.
96. Wardrop RW, Hailes J, Burger H, Reade PC. Oral discomfort at menopause. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 67: 535-540.
97. Zakrewska JM. Women as dental patients: Are there any gender differences? *Int Dent J* 1996; 46: 548-557.
98. Basker RM, Sturdee DW, Dawenport JC. Patients with burning mouths, an investigation of causative factors, including the climacteric and diabetes. *Br. Dent. Journal* 1978; 145: 9-16.
99. Ferris GM. Alteration in female sex hormones: Their effect on oral tissues and dental treatment. *Compend Contin Educ Dent* 1993; 14: 1558-1571.

100. Kribbs PJ. Comparison of mandibular bone in normal and osteoporotic women. *J Prosthet Dent* 1990; 63: 218-222.
101. Ferguson MM, Carter J. Oral complaints related to climacteric symptoms in Oophorectomized Women . *J R Soc Med* 1981; 74: 492-498.
102. Volpe A, Lucenti V, Forabosco A. Oral discomfort and hormone replacement therapy in the post-menopause. *Maturitas* 1990; 13: 1-5.
103. Massler M. Oral Manifestation during female climacteric. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991; 4: 1234-1243.
104. Bercovici B, Crun S, Pisanty S. Vaginal and oral cytology of the menopause. *Acta Cytol* 1985; 29: 805-809.
105. Blumberg G, Kaplan B, Rabinerson D, Goldman GA. Woman's attitudes towards menopause and hormone replacement therapy. *Int J Gynecol Obstet* 1996; 54: 271-277.
106. Litwack D, Keneddy JE, Zander HA, Response of oral epithelia to ovariectomy and estrogen replacement. *J Periodont Res* 1970; 5: 263-268.
107. Ziskin DE, Moulton E, Glossodynia, A study of idiopathic orolingual pain. *J Am Dent Assoc* 1996; 33: 1422-1432
108. Hertz DG, Steiner IE, Zuckerman J. Psychological and physical symptom formation in menopause, *Psychoter Psychosom* 1971; 19: 47-52 .

109. Timomen S, Exfoliated oral cells as indicators of estrogen stimulation. *Odontol* 1964; 72: 324-333.
110. Aufdermorte TB, Sheridan PG. Nuclear uptake of sex steroids in gingiva of baboon. *J periodontol* 1981; 52: 430-34.
111. Formicola AJ, Weatherford I, Grupe Jr. ³H- Östradiol by the oral tissues of rats . *J Periodont Res* 1970; 570-574.
112. Hernandez MR, Wenk EJ, Southern AL, Rappaport SC. Localization of ³H- androjens in human gingiva by radioautography. *J Dent Res* 1982; 60: 607-611.
113. Holmes LG, Elattar TMA. Gingival inflammation assesed by histology ³H- estrone metobolism and prostoglandin E₂ levels. *Periodontol Res* 1977; 12: 500-509.
114. Beagrie GS. Observation on cell biology of gingival tissue of mice . *Br Dent J* 1966; 121: 417-418.
115. Brincat M, Versi E, Moniz CF. Skin collagen changes in postmenopausal women receiving different regimens of estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 123-127.
116. Papic M, Glickman I. Keratinization of human gingiva in menstrual cycle and menopause. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1950; 3: 504-516.
117. Vittek J, Kirsch S, Rappaport C. Salivary concentration of steroid hormones in males and in cyclic and postmenapousal females with and without periodontitis. *J Per Res* 1984; 19: 545-555.

118. Lindhe J, Branemark PI. Changes in microcirculation after local application of sex hormones. J Periodont Res 1976 a; 2: 185-193.
119. Lindhe J, Branemark PI. Changes vascular permeability after local application of sex hormones. J Periodont Res 1976 ; 2: 185-193.
120. Cimasoni G. The crevicular fluid updated 2nd Ed. Basel, Newyork: Krager; 1983; 24-26.
121. Knight GM, Wade AB. The effects of homonal contraceptives on the human periodontium . J Periodont Res 1973; 9: 18-22.
122. Carranza FA, Newman MG, Takei HH. Carranza's Clinical Periodontology. Chapter 37. Ninth edition, W.B.Saunders Company; 2002.
123. Lindhe J, Karring T, Lang NP. Clinical Periodontology and Implant Dentistry, Chapter 6, Forth edition; Blackwell Publishing Company; 2003.
124. Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Wang H-L. Influence of sex hormones on the periodontium. J Clin Periodontol 2003; 30: 671-681.
125. Buduneli N, Baylas H, Buduneli E. Türkoğlu O, Köse T, Dahlen G. Periodontal infections and preterm low birth weight: a case control study. J Clin Periodontol 2005; 32: 174-181.
126. Gillian A, Hawker B. The epidemiology of Osteoporosis. J Rheumatol 1996; 23: 2-4.

127. Jeffcoat MK, Chesnut CH. Systemic osteoporosis and oral bone loss: evidence shows increased risk factors. JADA 1993; 124: 49-56.
128. Corgel JO. Periodontal therapy in the female patient (Puberty, menses, pregnancy, and menopause). Ed.: Newman M.G., Takei H.H., Klokkevold P.R., Carranza F.A., Clinical Periodontology. 10. Basım, s. 636-649, Saunders Elsevier Inc., China, 2006.
129. Tüzün F. Osteoporozun tanımı, sınıflaması ve epidemiyolojisi. Tüzün F. Osteoporoz sempozyumu. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Komisyonu. 1996 şubat 26. İstanbul 1999; 9-15.
130. Clifford J, Cathy R, Kessenich R. The pathophysiology and treatment of postmenopausal osteoporosis. Endoc Metab Clin Nor Am 1997; 26: 295-310.
131. Joseph M, Lane D, Vincent J. Osteoporosis. Orth Clin North Am 1984 ; 15: 711-729.
132. Önel D. Romatizmal Hastalıklar. 2. Baskı. İstanbul; 1987.
133. Gallagher JC. The pathogenesis of osteoporosis. Bone Mineral 1990; 9(3): 215-227.
134. Christiansen C, Rlis BJ, Rodbro P. Prediction of rapid bone loss in postmenopausal women . Lancet 1987; 1105-1107.
135. Lindsay R. Pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. Baillere's Clin Rheumatol 1993; 7(3): 499-513.

136. Pacifici R. Postmenopausal osteoporosis: How the hormonal changes of menopause cause bone loss? Ed.: Marcus R., Feldman D., Kelsey J., Osteoporosis. 1. Basım, s. 727-743, Academic Press, San Diego, 1996.
137. Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. J Clin Invest 2005; 115: 3318-3325.
138. Kanis JA. Pathogenesis of osteoporosis and fracture: Osteoporosis. Blackwell Healthcare Communications Ltd., s. 22-25, Oxford, 1994.
139. Kutlu M. Tüm yönleriyle osteoporoz . Bilimsel Tıp Yayınevi ; Ankara: Bilimsel Tıp Yayınevi; 1997.
140. Stepan JJ, Pospical J , Presi J. Bone loss and biochemical indices of bone remodeling in surgically induced postmenopausal women. Bone 1987; 8: 279-284.
141. Silverberg SJ, Fitzpatrick LA, Bilezikian JP. The role of parathyroid hormone and vitamin D in the pathogenesis of osteoporosis. Ed: Marcus R., Feldman D., Kelsey J., Osteoporosis. 2. Basım, s. 715-726, Academic Press, San Diego, 1996.
142. Biberöğlu S, Osteoporoz Patogenezi. Kutsal YG. Osteoporoz. İstanbul. Roche; 1998. 56-72.
143. Pietschmann P, Resch H, Krexner E. Decreased serum osteocalcin levels in patients with postmenopausal osteoporosis. Acta Med Austrica 1991; 18: 114-116.

144. Kung AW, Yeung SS, Lau KS. Vitamin D receptor gene polymorphisms and peak bone mass in southern Chinese women. 1998; 4: 389-393.
145. Coe FL, Favus MJ. Disorders of bone mineral metabolism. 7. Ed. New York: 1992.
146. Epstein FH, Raisz LG. Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis, The New Eng. J. Med 1988; 31: 818-827
147. Jeffcoat MK, Lewis CE, Reddy MS, Wang CY, Redford M. Postmenopausal bone loss and its relationship to oral bone loss. Periodontol 2000; 23: 94-102, 2000.
148. Baysal A. Osteoporozis ve Beslenme . Beslenme ve Diyet Dergisi 1991; 20: 1-3.
149. WHO Prevention of Osteoporosis. A Nutrition/Public Health Concern. Gothenburg; 1984.
150. Wasnich RD, Ross PD, Helburn LK, Vogel JM. Prediction of postmenopausal fracture risk with use of bone mineral measurements. Am J Obstet Gynecol 1985; 153 : 745-751.
151. Dünya Osteoporoz Kongresi Basın Bildirisi, Osteoporozda Önleyici ve Koruyucu Müdahale Kimler İçin Geçerlidir? Osteoporoz Dünyasından 1996; 2: 131-135.
152. Uslu H, Varoğlu E, Bayrakdar R. Kemik mineral yoğunluğu ölçüm yöntemleri. Genel Tıp Dergisi 2002; 12: 57-63.

153. Sinaki M. Prevention and treatment of osteoporosis. Braddom RL(Ed): Physical Medicine and Rehabilitation, Philadelphia, Saunders, 2000: 894-912.
154. Merih E. Osteoporoz Cerrahpaşa sürekli tıp eğitimi etkinlikleri İstanbul, 1999.
155. Şirin D, Kınacı NC, Akgül E. DEXA ile kemik mineral yoğunluğu ölçülmesi . Klinik uygulamalar. Diomed Hastanesi Dergisi 2004; 1: 4.
156. Grossi SG, Jeffcoat MK, Genco RJ. Osteopenia, osteoporosis and oral disease in 'periodontal medicine'. Ed. By Rose LF, Genco RJ, Cohen DW 171-186, B.C. Decker Inc, Hamilton.
157. Delmas PD. The role of markers of bone turnover in the assesment of fracture risk in postmenopausal women. Osteoporos Int; 8: 32-36, 1998.
158. Adami S. Optimizing peak bone mass: What are the therapeutic possibilities? Osteoporos Int 1994; 1: 527-530.
159. Coen G, Ballanti P, Balducci A, Calabria S, Fischer MS, Jankovic L, Manni M, Morosetti M, Moscaritolo E, Sardella D, Bonucci E. Serum osteoprotegerin and renalosteodystrohy. Nephrol Dial Transplant 2002; 17: 233-238.
160. Fukagawa M, Kazama J, Kurokawa K. Renal osteodystrophy and secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant 2002; 17(Suppl 10): 2-5.

161. Haas M, Leko-Mohr Z, Roschger P, Kletzmayr J, Schwarz C, Domenig C, Zsontsich T, Klaushofer K, Dellinger G, Oberbauer R. Osteoprotegerin and parathyroid hormone as markers of high-turnover osteodystrophy and decreased bone mineralization in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 580-586.
162. 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. *Endocrine Rev* 1999; 20: 345-357.
163. Lacey DL, Timms E, Tan H-L, Kelly MJ, Dunstan CR, Burgess T, Elliott R, Colombero A, Elliott G, Scully S, Hsu H, Sullivan J, Hawkins N, Davy F, Capparelli C, Eli A, Qian YX, Kaufman S, Sarosi I, Shalhoub V, Senaldi G, Guo J, Delaney J, Boyle WJ. Osteoprotegerin (OPG) ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell* 1998; 93: 165–176.
164. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Yamaguchi K, Kinosaki M, Mochizuki S, Tomoyasu A, Yano K, Goto M, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K, Udagawa N, Takahashi N, Suda T. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 3597–602.
165. Hofbauer CL, Schoppet M. Clinical implications of the Osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004; 292: 190-495.

166. Eghbali-Fatourehchi G, Khosla S, et al. Role of RANKL ligand in mediating increased bone resorption in early postmenopausal women. *The J Clin Invest* 2003; 111(8): 1221-1230.
167. Behzat Ö, Döneray H. Çocuklarda Osteoporoz. *Güncel Pediatri* 2006 ; 2 : 1-7.
168. Lane N, Leboff MS. Metabolic Bone Diseases. Haris ED, Budd RC, Frestein GS, Gevovese MC, Ruddy S, Sledge CB (ed). *Kelly's Textbook of Rheumatology* 7th ed. Volume 2, 2004.
169. Yasuda H, Shima N, Nakagawa N, Mochizuki SI, Yano K, Fujise N, Sato Y, Goto M, Yamaguchi K, Kuriyama M, Kanno T, Murakami A, Tsuda E, Morinaga T, Higashio K. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology* 1998; 39: 1329-1337.
170. Eyre DR. The specificity of collagen cross-links as markers of bone and connective tissue degradation. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 1995; 66: 166-170.
171. Hofbauer LC. (1999) Osteoprotegerin ligand and osteoprotegerin: novel implications for osteoclast biology and bone metabolism. *Eur J Endocrinol* 141: 195–210.
172. Hofbauer LC, Neubauer A, Heufelder AE. (2001) Receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and osteoprotegerin: potential implications for the pathogenesis and treatment of malignant bone diseases. *Cancer*. 92: 460-70.

173. Brandstrom H, Bjorkmann T, Ljunggren O. Regulation of osteoprotegerin secretion from primary cultures of human bone marrow stromal cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 280: 831–35.
174. Whyte MP, Obrecht SE, Finnegan PM, Jones JL, Podgornik MN, McAlister WH, Mumm S. Osteoprotegerin deficiency and juvenile Paget's disease. *N Engl J Med* 2002; 347: 175-84.
175. Hofbauer LC, Gori F, Riggs BL, Lacey DL, Dunstan CR, Spelsberg TC, Khosla S. Stimulation of osteoprotegerin ligand and inhibition of osteoprotegerin production by glucocorticoids in human osteoblastic lineage cells: potential paracrine mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Endocrinology* 1999; 140: 4382–9.
176. Onyia JE, Miles RR, Yang X, Halladay DL, Hale J, Glasebrook A, McClure D, Seno G, Churgay L, Chandrasekhar S, Martin TJ. In vivo demonstration that human parathyroid hormone 1-38 inhibits the expression of osteoprotegerin in bone with the kinetics of an immediate early gene. *J Bone Miner Res* 2000. 15 : 863–71.
177. Makhluf HA, Mueller SM, Mizuno S, Glowacki J. Agerelated decline in osteoprotegerin expression by human bone marrow cells cultured inthree-dimensional collagen sponges. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 268: 669–7.
178. Kobayashi Y, Hashimoto F, Miyamoto H, Kanaoa K, Miyazaki-Kawashita Y, Nakashima T, Shibata M, Kobayashi K, Kato Y, Sakai H. Force-induced osteoclast apoptosis in vivo is accompanied by

elevation in transforming growth factor- and osteoprotegerin expression. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1924–34.

179. Szalay F, Hegedus D, Lakatos PL, Tornai I, Bajnok E, Dunkel K, Lakatos P. High serum osteoprotegerin and low RANKL in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2003; 38: 395-400.
180. Anderson MA, Maraskovsky E, Billingsley WL, Dougall WC, Tometsko ME, Roux ER, Teepe MC, DuBose RF, Comsan D, Galibert L. A homologue of the TNF receptor and its ligand enhance T-cell growth and dendritic-cell function. *Nature* 1997; 390: 175-180.
181. Schoppet M, Preissner KT, Hofbauer LC. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 549-53.
182. Takayanagi H. Inflammatory bone destruction and osteoimmunology. *J Periodont Res* 2005; 40: 287–93.
183. Sasaki N, Kusano E, Ando Y, et al. Glucocorticoid decreases circulating osteoprotegerin (OPG). *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 479-482.
184. Fahrleitner A, Prenner G, Leeb G, et al. Serum osteoprotegerin is a major determinant of bone density development and prevalent vertebral fracture status following cardiac transplantation. *Bone* 2003; 32: 96-106.
185. Ziolkowska M, Kurowska M, Radzikowska A, et al. High levels of osteoprotegerin and soluble receptor activator of nuclear factor kb ligand in serum of rheumatoid arthritis patients and their

normalization after anti-tumor necrosis factor alpha treatment. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1744-1753.

186. Seidel C, Hjertner O, Abildgaard N, et al, for the Nordic Myeloma Study Group. Serum osteoprotegerin levels are reduced in patients with multiple myeloma with lytic bone disease. *Blood* 2001; 98: 2269- 2271.
187. Terpos E, Szydlo R, Apperley JF, et al. Soluble receptor activator of nuclear factor kb ligand- osteoprotegerin ratio predicts survival in multiple myeloma. *Blood* 2003; 102: 1064-1069.
188. Rogers A, Saleh G, Hannon RA, Greenfield D, Eastell R. Circulating östradiol and osteoporotegerin as determinants of bone turnover and bone density in postmenopausal women . *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4470-4475.
189. Liu JM, Zhao HY, Ning G, Zhao YJ, Chen Y, Zhang Zh, Sun LH, Xu MY and Chen JL. Relationships between the changes of serum levels of OPG and RANKL with age, menopause, bone biochemical markers and bone mineral density in Chinese women aged 20-75. *Calcified Tissue International* 2004; 76(1): 1-6.
190. Uemura H, Yasui T, Miyatani Y, et al. Circulating profiles of osteoptoregerin and soluble receptor activator of nuclear factor kappaB ligand in post-menopausal women. *J Endocrinol Invest* 2008; 31(2): 163-8.
191. Stern A, Laughlin GA, Bergstorm J, Barrett-Connor E. The sex-specific association of serum osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor κB legend with bone mineral density in older

- adults: the Rancho Bernardo Study. *Eur J Endoc* 2007; 156: 555-562.
192. Mogi M, Otagoto J, Ota N. Differential expression of RANKL and osteoprotegerin in gingival crevicular fluid of patients with periodontitis. *Journal of Dental Research* 2004; 83: 166-169.
193. Vernal R, Chapparo A, Graumann R, Puente J. Levels of cytokine receptor activator of nuclear factor kappaB ligand in gingival crevicular fluid in untreated chronic periodontitis patients. *J Periodontol* 2004; 75: 1586-1591.
194. Kawasaki K, Takahashi T, Yamaguchi M. Effects of aging on RANKL and OPG levels in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement. *Orthodontics and Craniofacial Research* 2006; 9: 137-142.
195. Lu HK, Chen YI, Chang H, Li C. Identification of the osteoprotegerin/ receptor activator of nuclear factor kappa B ligand system in gingival crevicular fluid and tissue of patients with chronic periodontitis. *Journal of Periodontal Research* 2006; 41: 354-360.
196. Nishijima Y, Yamaguchi M, Kojima T, Aihara N. Levels of RANKL and OPG in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement and effect of compression force on releases from periodontal ligament cells in vitro. *Orthodontics and Craniofacial Research* 2006; 9: 63-70.
197. Crotti T, Smith MD, Hirsch R, Soukoulis S, Weedon H, Capone M, Ahern M. *Journal of Periodontal Research* 2003; 38: 380-387.

198. Liu D, Xu J K, Figliomeni L, Huang L, Pavlos N, Rogers M. Expression of RANKL and OPG mRNA in periodontal disease. *International Journal of Molecular Medicine* 2003; 11: 17-21
199. Garlet GP, W Jr Fonseca BA, Ferreira BR. Matrix metalloproteinases their physiological inhibitors and osteoclast factors are differentially regulated by the cytokine profile in human periodontal disease. *Journal of Clinical Periodontology* 2004; 31: 671-679.
200. Kawai T, Matsuyama T, Hosokawa Y, Makihira S, Seki M. B and T lymphocytes are the primary sources of RANKL in the bone resorptive lesion of periodontal disease. *American Journal of Pathology* 2006; 169: 987-988.
201. Vernal R, Chapparo A, Graumann R, Puente J. Levels of cytokine receptor activator of nuclear factor kappaB ligand in gingival crevicular fluid in untreated chronic periodontitis patients. *J Periodontol* 2004; 75: 1586-1591.
202. Bostancı N, Ilgenli T, Emingil G, Afacan B, et al. Gingival crevicular fluid levels of RANKL, OPG and their relative ratio in gingival crevicular fluid of healthy and periodontal disease subjects 2007; 34: 370-376.
203. Jeffcoat MK. Osteoporosis: A possible modifying factor in oral bone loss. *Ann Periodontol* 1998; 3: 312-321.
204. Palmer R, Soory M. Modifying factors: Diabetes, puberty, pregnancy and the menopause and tobacco smoking. Ed.: Lindhe, J., *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 4. Basım, s. 179-

197, Blackwell Munksgaard Publishing Co.; Oxford, Malden, Iowa, Copenhagen, Victoria, Berlin, Paris; 2003.

205. Stepan JJ, Silinkova-Malkova E, Havrenek T. Relationship of plasma tartrate-resistant acid phosphatase to the bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase in hyperparathyroidism. *Clin Chim Acta* 1983; 133: 189-200.
206. Von Wowern N. Bone mineral content of mandibles: Normal reference values- rate of age-related bone loss. *Calcif Tissue Int* 1988; 43: 193-198.
207. Myagi M, Aqyama H, Morishata M, Iwamoto Y. Effects of sex hormones on chemotaxis of human peripheral polymorphonuclear leucocytes and monocytes. *J Periodontol* 1992; 63: 26-32.
208. Groen JJ, Menczel J, Shapiro S. Chronic destructive periodontal disease in patient with presenile osteoporosis. *J Periodontol* 1968; 39: 19-23.
209. 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: 2116-2124.
210. Ronderos M, Jacobs DR, Himes JH, Pihstrom BL. Associations of periodontal disease with periodontal disease with femoral bone mineral density and estrogen replacement therapy: cross-sectional evaluation of US adults from NHANES III. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 778-786.

211. Phillips HB, Ashley FP. The relationship between periodontal disease and metacarpal bone index. *Br dent J* 1973; 134: 237-239.
212. Ward VJ, Manson JD. Alveolar bone loss in periodontal disease and the metacarpal index. *J Periodontol* 1973; 44: 763-769.
213. Klemetti E, Vainio P, Lassila V, Alhava E. Cortical bone mineral density in the mandible and osteoporosis status in postmenopausal women. *Scan J Dent Res* 1993; 101: 219-223.
214. Silness J, Löe H. Periodontal disease in pregnancy II. Correlation of between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 1964; 22: 121-135.
215. Löe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalance and severity . *Acta Odontol Scand* 1963; 21: 531-551.
216. Ainamo J, Bay I. Problems and proposals for gingivitis and plaque. *Int J Dent* 1975; 25: 229-235.
217. Jin L, Söder B, Corbet FE. Interleukin-8 and granulocyte elastase in gingival crevicular fluid in relation to periodontopathogens in untreated adult periodontitis. *J Periodontol* 2000; 71: 929-939.
218. Flemmig TF. Periodontitis. *Annals of Periodontology* 1999; 4: 32-37.
219. Tatakis DN, Trombelli L. Modulation of clinical expression of plaqueinduced gingivitis. Background review and rationale. *Journal of Clinical Periodontology* 2004; 31: 229-238.

220. Destefano F, Anda RF, Khan HS, Williamson DF, Russell CM. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *Br Dent J* 1993; 306: 688-691.
221. Offenbacher S, Katz VL, Fertik GS, Collins JG, Maynor GB. Periodontal infection as a risk factor for pre-term low birth weight. *J Periodontol* 1996; 67: 1103-1113.
222. Page RC. The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol* 1998; 3: 108-120.
223. Kribbs PJ, Smith DE, Chesnut CH. Oral findings in osteoporosis. *J Prosthodont* 1987; 50: 719-724.
224. Reinhard A, Payne J B, Maze C, Patil K et al. Influence of estrogen and osteopenia/osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol* 1999; 70: 823-828.
225. Richardson SJ. The biological basis of the menopause. *Baillieres Clin Endoc and Metab* 1993; 25: 1029-1035.
226. Schwartz Z, Goultschin J, Dean D, Boyan B. Mechanisms of alveolar bone destruction in periodontitis. *Periodontol 2000* 1997; 14: 158-172.
227. Bullon P, Goberna B, Guerrero JB, Segura JJ, et al. Serum, saliva and gingival crevicular fluid osteocalcin : Their relation to periodontal status and bone mineral density in postmenopausal women. *J Periodontol* 2005; 76: 513-519.

228. Von Wowern N, Klausen B, Olgaard K. Steroid-induced mandibular bone loss in relation to marginal periodontal changes. *J Clin Periodontol*. 1992; 19(3): 182-186.
229. Clafeey N, Polyzois I, Ziake P. An overview of nonsurgical and surgical therapy. *Periodontol 2000* 2004; 36: 35-44.
230. Ishikawa I, Baehni P. Nonsurgical periodontal therapy-where do we stand now? *Periodontol 2000* 2004; 36: 9-13.
231. Kaldahl WB, Kalkwarf KL, Patil KD: A review of longitudinal studies that compared periodontal therapies. *J Clin Periodontol* 1993; 64: 243-253.
232. Cugini MA, Haffajee AD, Smith C, Kent RL, Socransky SS. The effect of SRP on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases:12 month results. *J Clin Periodontol* 2000; 27: 30-36.
233. Öcal Eroğlu K. Tip II Diabetik Periodontitisli Bireylerde Periodontal Terapinin, Klinik Bulgular ve Dişeti Oluğu Sıvısı IL-1 β ve TNF- α Düzeylerine Etkisi. Doktora Tezi. Konya: Selçuk Üniversitesi; 2003.
234. Chapple IL, Garner I, Saxby MS, Moscrop H, Matthews JB. Prediction and diagnosis of attachment loss by enhanced chemiluminescent assay of crevicular fluid alkaline phosphatase levels. *J Clin Periodontol* 1999; 26(3): 190-8.
235. Baltacıoğlu E, Akalın FA, Alver A, Balaban F, Ünsal M, Karabulut E. Total antioxidant capacity and superoxide dismutase activity levels in serum and gingival crevicular fluid in post-menopausal women with chronic periodontitis . *J Clin Periodontol* 2006; 33: 385-392.

236. Daltaban Ö. Menopoz döneminde uygulanan periodontal tedavinin dişeti oluşu sıvısı interlökin-1 β ve alkalin fosfataz seviyelerine etkisi. Doktora tezi. Ankara: Gazi Üniversitesi; 2002.
237. Schenck K, Poppelsdorf D, Denis C, Tollefsen T. Levels of salivary IgA antibodies reactive with bacteria from dental plaque are associated with susceptibility to experimental gingivitis. *J Clin Periodontol* 1993; 20: 411-417.
238. Heasman PA, Collins JG, Offenbacher S. Changes in crevicular fluid levels of interleukin-1 β , leukotriene B₄, prostoglandin E₂, tromboxane B₂, and tumor necrosis factor α in experimental gingivitis in humans. *Journal of Periodontal Research* 1993; 28: 241-247.
239. Akalin FA, Toklu E, Renda N: Analysis of superoxide dismutase activity levels in gingiva and gingival crevicular fluid in patients with chronic periodontitis and periodontally healthy controls. *J Clin Peridontol* 2005; 32: 238–243.
240. Gustafson A. Methodological considerations in GCF sampling with paper strips: poor recovery of uncomplexed elastase, *J. Clin Periodontol* 1996; 23: 432-436.
241. Lamster IB, Harper DS, Goldstein S, et al. The effect of sequential sampling on crevicular fluid volume and enzyme activity. *J Clin Periodontol* 1989; 16: 252-258.
242. Lamster IB, Grbic JT. Diagnosis of periodontal disease based on analysis of host response. *Periodontol 2000* 1995; 7: 83-89 .

243. Toprakseven RE. Postmenopozal dönemdeki kronik periodontitisi kadınlarda bifosfonat kullanımının periodontal dokular üzerine etkisi. Doktora tezi. İstanbul: Marmara Üniversitesi; 2007.
244. Wara-aswapati N, Surarit R, Chayasadam A, Boch JA, Pitiphat W. RANKL upregulation associated with periodontitis and Porphyromonas gingivalis. J Periodontol 2007; 78: 1062-1069.
245. Crotti T, Smith MD, Hirsch R, et al. Receptor activator NF kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG) protein expression in periodontitis. J Periodontal Res 2003; 38: 380-387.
246. Bostanci N, Ilgenli T, Emingil G, et al. Differential expression of receptor activator of nuclear factor kappaB ligand and osteoprotegerin mRNA in periodontal diseases. J Periodontal Res 2007; 42: 287-293.
247. Shu L, Guan SM, Fu SM, T Guo, Cao M, Ding Y. Estrogen modulates cytokine expression in human periodontal ligament cells. J Dent Res 2008; 87(2): 142-147.
248. Greenstein G, Caton J. Periodontal disease activity: A critical assesment. J Periodontol 1990; 61: 543-552.
249. Marcovich N. Womens' oral health accross the life span. Dent Clin Nort Am 2001; 45: 513-521.
250. Mc-Cann AL, Bonci L. Maintaining womens' oral health. Dent Clin Nort Am 2001; 45: 571-601.

251. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, et al. Estrogen stimulates gene expression and protein production of osteoprotegerin in human osteoblastic cells. *Endocrinology* 1999; 140: 4367-4370.
252. Browner WS, Lui LY, Cummings SR. Associations of serum osteoprotegerin levels with diabetes, stroke, bone density, fractures and mortality in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 631-637.
253. Rogers A, Saleh G, Hannon RA, Greenfield D, Eastell R. Circulating östradiol and osteoporotegerin as determinants of bone turnover and bone density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4470-4475.
254. Fitt NS, Mitchell SL, Cranney A, Gulenchyn K, Huang M, Tugwell P. Influence of bone densitometry results on the treatment of osteoporosis. *CMAJ* 2001; 164: 777-781.
255. Ravn P, Clemmesen B, Riis BJ, Christiansen C. The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: A new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: A 1-year, randomized, double-blind, plasebo-controlled dose- finding study. *Bone* 1996; 19: 527-533.
256. Tuna N. Metobolik kemik hastalıkları. Hacettepe Taş Yayınları; Ankara: 1994.
257. Taguchi A, Kobayashi J, Suci Y et al. Association of estrogen and vitamin D receptor gene polymorphisms with tooth loss and oral

bone loss in Japanese postmenopausal women . *Menopause* 2003; 10:250-257.

258. Mac Lennan WJ. Osteoporosis. *Br Med Bullet* 1990; 46:94-112.
259. Von Wovern N, Stoltze K. Juvenile periodontitis: skeletal bone mineral content. *J Clin Periodontol* 1977; 4: 272-277.
260. Kribbs PJ, Chesnut CH, Ott SM, Kilcoyne RF. Relationships between mandibular and skeletal bone in an osteoporotic population. *J Prosthet Dent* 1989; 62: 703-707.
261. Von Wovern N, Klaysen B, Gollerup G. Osteoporosis: A risk factor in periodontal disease. *J Periodontol* 1994; 65: 1134-1138.
262. Mohammad AR, Brunsvold M, Bauer RL. The strength of association between systemic postmenopausal osteoporosis and periodontal disease. *Int J Prosth* 1996; 9: 479-483.
263. Hildebolt CF, Pilgram TK, Dotson M, Yokoyama-Crothers N, Muckerman J and Hauser J et al. Attachment loss with postmenopausal age smoking. *J Periodontol Res* 1997; 32: 619-625.
264. Lundstrom A, Jendle J, Strenstrom B, Toss G and Ravalid N. Periodontal conditions in 70-year-old women with osteoporosis. *Swed Dent J* 2001; 25: 89-96.
265. Civitelli R, Pilgram TK, Dotson M, Muckerman J, et al. Alveolar and postcranial bone density in postmenopausal women receiving hormone\ estrogen replacement therapy: a randomized, double

blind, placebo controlled trial. Arch Intern Med 2002; 162(12) : 1409-1415.

266. Geurs NC, Lewis CE, Jeffcoat MK. Osteoporosis and periodontal disease progression. Periodontol 2000 2003; 32: 105-110.
267. Grossi SG. Effect of estrogen supplementation on periodontal disease. Compend Contin Educ Dent Suppl 1998; 22: 30-36.
268. Inagaki K, Kurosu Y, Kamiya T, Kondo F, Yoshinari N. Low metacarpal bone density, tooth loss and periodontal disease in Japanese women. J Dent Res 2001; 80(9): 1818-1822.
269. Inagaki K, Kurosu Y, Yoshinari N, Noguchi T ,et al. Efficacy of periodontal disease and tooth loss to screen for low bone mineral density in japanese women . Calcif Tissue Int 2005; 77(1): 9-14.
270. Reinhardt RA, Payne JB, Maze C, Babitt M, et al. Gingival fluid IL-1 β in postmenopausal females on supportive periodontal therapy. A longitudinal 2-year study. J Clin Periodontol 1998; 25(12): 1029-1035.
271. Bostancı H, Sütçü S. Cerrahi olan ve olmayan periodontal tedavilerin uzun etkilerinin değerlendirilmesi. A Ü Diş Hek Fak Derg 1989; 16: 141-146.
272. Demirel K, Dişçi R, Meriç H. Periodontal yıkım görülmeyen bölgeerde gingival indeks ve sondlamada kanam değerlendirmelerinin ilişkisi. İ Ü Diş Hek Fak Derg 1996; 30: 12-16.

273. Egelberg J. Nonsurgical periodontal therapy. Egelberg J. Periodontics 1999; 3: 27-97.
274. Armitage GC. Periodontal diseases: Diagnosis. Ann Periodontol 1996; 1: 37-215.
275. Kanis JA, Gluer CC. An update on the diagnosis and assesment of osteoporosis with densitometry. Osteoporos Int. 2000; 11: 192-202.
276. Capozza RF, Cure-Cure C, Cointry GR, Meta M. Association between low lean body mass and osteoporotic fractures after menopause. Menopause 2008; 15(5): 905-13.
277. Hildebolt CF, Pilgram TK, Yokoyama-Crthers N, Vannier MW, et al. The pattern of alveoler crest height change in healthy postmenopausal women after 3 years of hormone\ estrogen replacement therapy. J Periodontol 2002; 73 (11): 1279-1284.
278. Pilgram TK, Hildebolt CF, Doton M, Cohen SC, Hauser JF. Relationships between clinical attachment level and spine and hip bone mineral density: data from healthy postmenopausal women. J Periodontol 2002 ; 73(3): 829-833.
279. Gözlü M. Kadınlarda Menopoz Sonrası Klinik Periodontal Parametreler, Dişeti Oluğu Sıvısı PGE₂ Düzeyi ve İskeletsel Kemik Mineral Yoğunluğu Arasındaki İlişki. Doktora Tezi. Konya: Selçuk Üniversitesi; 2005.
280. Bone remodelling and osteoporosis (online) 2008 (cited 2008 Dec 24) <http://www.courses.washington.edu/conj/bess/bone/bone2.html>

ÖZGEÇMİŞ

Adı: Dilek

Soyadı: Uç

Doğum Yeri ve Tarihi: İzmit – 28.07.1980

Eğitim Durumu:

Doktora: Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı (2003-)

Üniversite: İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi
(1998-2003)

Lise: Gölcük Anadolu Lisesi

Ortaokul: Gölcük Anadolu Lisesi

İlkokul: Piri Reis İlköğretim Okulu

Yabancı Dili: İngilizce

TEŞEKKÜR

Periodontoloji alanında eğitim almama olanak sağlayıp doktora çalışma sürecinde desteğini esirgemeyerek bu çalışmanın tamamlanmasında büyük rol sahibi olan hocam Sayın Prof. Dr. Köksal Baloş'a,

Doktora eğitimim boyunca her zaman yanımda olup, karşılaştığım tüm zorlukları aşmamda sonsuz emek vererek beni cesaretlendiren, samimiyetini yürekten hissettiren hocam Sayın Prof. Dr. Gönen Özcan'a

Çalışmamın tüm aşamalarında yardımlarını esirgemeyerek tezimin yürütülmesinde büyük pay sahibi olan çalışma arkadaşlarım Arş. Gör. Dr. Burcu Çakılcı Özdemir ve Arş. Gör. Dt. Ceren Babür'e

Çalışmam boyunca sıkıntılarında bana destek ve moral veren arkadaşlarım Arş. Gör. Dt. Selin Pınar, Arş. Gör. Dt. Duygu Boynueğri , Arş. Gör. Dt. Utku Toyman, Arş. Gör. Dt. Zeynep Turgut, Arş. Gör. Dt. Beste Uyanık, Arş. Gör. Dt. Pelin Gökalp ve isimlerini tek tek sayamadığım tüm eski ve yeni çalışma arkadaşlarıma,

G.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda doktora eğitimim boyunca bilgilerini ve güleryüzlerini esirgemeyen tüm değerli hocalarıma,

Hayatım boyunca sonsuz sevgi, destek ve anlayışlarıyla yanımda olup bana güç veren Aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.