

**ÖSTROJEN HORMONUNUN PERİODONTİTİSE BAĞLI OLARAK GÖRÜLEN KEMİK
REZORBSİYONU ÜZERİNE ETKİLERİ****THE EFFECTS OF ESTROGEN THERAPY ON PERIODONTAL BONE RESORPTION****MEHMET YALIM ^{*}, GÜLAY TÜTER [†], M. UYAY ENGEL [‡], YUSUF ASFUROĞLU [‡],
CAVİDAN GÜLERMAN [§]****ÖZET**

Menapoz dönemi ve ooferektomi operasyonunun östrojen yetersizliğine neden olarak periferik kan mononükleer hücreleri ve kemik hücrelerinden kemik rezorptif sitokinlerin salgılanmasını arttırdığı, östrojen tedavisinin ise bu sitokinlerin yapımını inhibe ettiği savunulmaktadır. Bu doğrultuda sunulan çalışmada; menopoz döneminde görülen östrojen hormonu yetersizliğinin periodontal tedavi sonrasında iyileşme üzerine olan etkisinin dişeti cep sıvısı IL-6, IL-4 seviyelerinin değerlendirilmesi yoluyla ortaya konması amaçlandı. Bu amaçla; menopoz döneminde bulunan veya ooferektomi operasyonu geçirmiş, yaşları 40-60 arasında değişen, erişkin periodontitis tanısı konulmuş, 22 gönüllü hasta östrojen preparatı kullananlar ve kullananmayanlar olmak üzere iki gruba ayrıldı. Periodontal tedavi öncesinde bütün hastaların cep derinliği, plak indeksi, sondlamada kanama değerleri ölçüldü. Takiben her iki gruptaki hastalara cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulandı. Tedavi tamamlandıktan 6 ay sonra hastaların dişeti cep sıvısı IL-6, IL-4 seviyeleri ile klinik olarak cep derinliği, plak indeksi ve sondlamada kanama değerleri ölçüldü. Verilere göre dişeti cep sıvısı IL-6 seviyesi östrojen almayan grupta östrojen alan gruba oranla daha yüksek düzeyde bulgularını. Gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Ancak IL-4 düzeyleri tespit edilemedi. Gruplara ait klinik ölçümler karşılaştırıldığında sondlamada kanama değerleri östrojen almayan grupta alan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p<0.001$). Araştırma sonuçlarımızı göre; östrojen hormonu yetersizliğinin periodontal hastalığın ilerlemesinde hazırlayıcı bir faktör olarak rol oynadığı söylenebilir.

Anahtar kelimeler : İnterlökin-6, IL-4, menopoz, östrojen, periodontitis

SUMMARY

Menopause and oophorectomy without estrogen therapy have been associated with increased production of bone active cytokines by peripheral blood mononuclear cells. The purpose of this study was to demonstrate a relationship between IL-6 and IL-4 gingival crevicular fluid (GCF) levels at postmenopausal females with adult periodontitis and estrogen therapy. In this study 22 patients with postmenopausal or oophorectomized and 40 to 60 years of age were used. Patients were divided into 2 groups: 1- receiving estrogen therapy, 2- without estrogen therapy. Before periodontal therapy pocket depth, plak index and bleeding on probing values obtained. Following classification, all patients received non-surgical periodontal therapy including supra and subgingival scaling and subgingival curettage. Six months after treatment; gingival fluid IL-6, IL-4 levels, clinical pocket depths, plaque index and bleeding on probing values were evaluated. According to the results; statistically significant differences between the groups were observed though gingival fluid IL-6 levels. IL-6 level was determined higher in nonestrogen group compared with estrogen group ($p<0.001$). But IL-4 level wasn't determined. When clinical parameters compared; percentage of bleeding on probing was determined higher in non-estrogen group ($p<0.001$). Our study results showed that deficiency of estrogen may be a predisposing factor for the progression of periodontal disease.

Key words : IL-6, IL-4, menopause, estrogen, periodontitis

* Doç. Dr. GÜ Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı
† Dr. Dt. GÜ Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı
‡ Dr. Dt. GÜ Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı
§ Dr. Dt. Zekai Tahir Doğumevi Menapoz Kliniği Şefi

GİRİŞ

Periodontal hastalıkların esas etkeninin bakteriyel ürünler olduğu bilinse de, son yıllarda yapılan çalışmalarda bakteriyel ürünlerin periodontal hastalık oluşturma kapasitelerini modifiye eden başka etkenlerin olduğu yönünde değişik görüşler mevcuttur. Araştırmacılar bakteriyel uyarıya karşı dokuda meydana gelen lokal immünolojik cevabı da, periodontal hastalıkların yerleşmesinde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığını vurgulamaktadırlar. Bunun için lokal immünolojik cevabı etkileyen faktörlerin neler olduğu ve bu olayı nasıl etkiledikleri de incelenmektedir³. Günümüzde periodontal hastalık riski taşıyan kişilerin tanımlanması, hastalık aktivitesi, hastalığın ilerlemesi ve ayrıca tedaviye olan cevabın ortaya konabilmesi amacıyla da çalışmalar yapılmaktadır.

Hormonlar, bakteriyel ürünlere karşı periodontal dokuların lokal inflamatuvar cevabını ve hastalık aktivitesini etkileyen faktörler arasında yer almaktadırlar. Hormon seviyelerinde çeşitli dönemlerde meydana gelen değişikliklerin periodontal dokuların lokal iritanlara olan cevabını etkilediği bilinmektedir^{15,17}. Kadınlarda menapoz dönemi ve oofektominin neden olduğu östrojen yetersizliğinin iskelet kemiklerinde rezorbsiyonu hızlandırdığı bilinmekle birlikte, alveoler kemiğin inflamasyona bağlı olarak oluşan rezorbsiyonu üzerine olan etkileri tam olarak ortaya konmamıştır^{3,6,8,11}.

Sunulan çalışmada; menapoz döneminde görülen östrojen hormonu yetersizliğinin periodontal tedavi üzerine etkilerinin değerlendirilmesi amacıyla, östrojen preparatı kullanan ve kullanmayan hastalarda dişeti cep sıvısı IL-6 ve IL-4 seviyelerinin ortaya konulması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, Ankara Zekai Tahir Burak Doğumevi'ne başvuran, yaşları 40-60 arasında değişen, menapoz döneminde bulunan veya oofektomi operasyonu geçirmiş, çalışmaya katılmak üzere onayları alınmış 22 hasta dahil edildi. Hasta grubunun seçilmesinde menapoz veya oofektomi sonrası 7 yıl veya daha az bir süre geçmiş olmasına, son 6 ay içeri-

sinde antibiyotik kullanmamış ve periodontal tedavi geçirmemiş olmalarına, ağızlarında en az 20 dişin bulunmasına dikkat edildi. Bu kriterlerin yanında hastalarda klinik ve radyografik değerlendirmeler sonucu erişkin periodontitis tanısı konulmuş olma özelliği arandı. Hastalar östrojen preparatı kullanan ve kullanmayanlar olmak üzere 11'er kişilik iki gruba ayrıldı.

Tedavi öncesinde hastaların tümünde klinik olarak cep derinliği, plak indeksi ve sondlamada kanama ölçümleri yapıldı (Tablo I). Takiben tüm hastalara oral hijyen eğitimi verildi. Periodontal tedavi olarak; supra ve subgingival diş yüzeyi temizliği, subgingival küretaj işlemleri uygulandı. Periodontal tedavi sonrası 6. ayda aynı ölçümler tekrarlandı. Cep sıvısı örnekleri hastaların kanin-kanin bölgelerinden, ortam pamuk rulolarla kurutulduktan ve tükrükden izole edildikten sonra 2x8 mm' lik kağıt şeritler yardımıyla alındı. Kağıt şeritler cep içerisine orta dereceli bir basınç hissedilinceye kadar yerleştirildi ve 3 dakika süre ile beklendi. Kanla kontamine olan örnekler çalışmaya dahil edilmedi. Her hastadan 6 ölçüm yapıldı. Cep sıvısı örnekleri alınmadan önce ve alındıktan sonra kağıt şeritler ependorf tüplerine yerleştirilerek ağırlıkları hassas terazide belirlendi. Bu yolla, elde edilen cep sıvısı miktarı saptandı. Alınan cep sıvısı örnekleri -70 °C de analiz aşamasına kadar saklandı. IL-6 ve IL-4 seviyeleri Bender Medsystems ELISA® kiti kullanılarak saptandı. Bu saptama için cep sıvısı emdirilmiş kağıt şeritlerin üzerine 150'şer µl dilüent konuldu ve 24 saat +4 °C'de bekletildi. Çalışma öncesi vortekslenen (300 rpm'de) örnekler, test protokolüne uygun olarak çalışıldı. Her örnek için 3 ayrı ölçüm yapılarak ortalamaları alındı. Elde edilen ölçüm sonuçları Mann Whitney U ve student-t testi kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirildi.

¶ Bender MedSystems, Vienna-Austria.

Tablo I: Başlangıç klinik ölçüm ortalamaları

Gruplar	Kanama % ort.	Cep derinliği ort.	Plak indeks ort.
Östrojen alan (n:11)	%55	4.9±0.3633	1.4±0.2449
Östrojen almayan (n:11)	%44	5.1±0.5029	1.2±0.2486

BULGULAR

Periodontal tedavileri tamamlanmış hastaların 6. ay kontrollerinde alınan cep sıvısı örneklerinden IL-6 seviyeleri tespit edildi. Elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi. Östrojen almayan grupta IL-6 seviyesi daha yüksek bulgular ve gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Ancak IL-4 seviyesi elde edilen cep sıvısı örneklerinde tespit edilemedi.

Hastalara ait başlangıç klinik ölçüm ortalamaları Tablo I'de gösterilmiştir. Tablodan da anlaşıldığı gibi östrojen alan ve almayan gruplara ait başlangıç değerleri birbirine benzerdir, aralarında istatistiksel olarak bir farklılık tespit edilmemiştir. Periodontal tedavi sonrası östrojen alan ve almayan hastalara ait klinik ölçümler karşılaştırıldığında; cep derinliği ortalamaları ile plak indeks ortalamalarının her iki grupta benzer düzeyde olduğu, fakat kanama yüzdeleri ortalamalarının, östrojen almayan grupta östrojen alan gruba oranla daha fazla olduğu bulgular (Tablo II).

yonunun inhibisyonu, nötrofil stimülasyonu, fibroblast proliferasyonu, T hücre proliferasyonu, B hücre proliferasyonu ve eozinofil aktivasyonu yollarıyla periodontal doku yıkımında rol oynamaktadır^{4,16,29}. Çeşitli çalışmalarda dişetindeki inflamasyona bağlı olarak IL-6 seviyesinin arttığı, buna karşın inflamasyonun azalmasına paralel olarak bu sitokin seviyesinin azaldığı gösterilmiştir^{1,5,14,28}. Dişeti inflamasyonundaki artış oranını değerlendiren araştırmalarda hamilelik, puberte, menstural siklus ve menapoz sonrası dönemdeki hormonal değişimlerin inflamasyon oranını arttırdığı görülmektedir^{2,8,9,11,17,26}. Menapoz dönemi ve ooforektomi operasyonunun, 17- β östradiol yetersizliğine neden olarak periferik kan mononükleer hücreleri ve kemik hücrelerinden kemik rezorptif sitokinlerinin salgılanmasını arttırdığı, östrojen tedavisinin ise bu sitokinlerin yapımını inhibe ettiği savunulmaktadır^{12,18,25}.

Bu bilgiler doğrultusunda sunulan çalışmada; menapoz döneminde görülen östrojen hormonu yetersizliğinin periodontal tedavi üzerine olan etkilerinin

Tablo II : Periodontal tedavileri bitmiş hastaların 6. ay kontrollerinde elde edilen kanama %, plak indeks ortalaması, cep derinliği ortalaması ve IL-6 seviyeleri ortalamaları

Hasta Grupları	Kanama %	Cep derinliği ortalamaları	Plak indeks ortalamaları	IL-6 seviyeleri ortalamaları
Östrojen alan (n:11)	%27*	3.7mm±0.1949	0.9±0.2490	4.1±0.332 pq/cep sıvısı
Östrojen almayan (n:11)	%33*	3.8mm±0.2793	1±0.2490	5.2±0.249 * pq/cep sıvısı

* ($p<0.001$)

TARTIŞMA

Periodontal hastalık başlangıcında polimorfonükleer lökositlerin ve mononükleer hücrelerin hakimiyeti görülürken, hastalığın ilerlemesi ile birlikte lenfositlerin ve plazma hücrelerinin tabloya hakim olma başladıkları bilinmektedir²². İn vitro çalışmalarda bu hücrelerin salgıladıkları sitokinler aracılığı ile direkt veya indirekt olarak bağ dokusu ve kemik hücrelerini etkiledikleri, doku yıkımı ile sonuçlanan bir dizi reaksiyonu başlattıkları ortaya konulmuştur^{14,16,20,23,29}. Salgılanan bu sitokinlerden IL-6'nın doku yıkımında kemik rezorpsiyonunun aktivasyonu, nötrofil stimülasyonu, B hücre proliferasyonu gibi fonksiyonlarının olduğu bilinmektedir^{21,24,27,28}. IL-4 ise; kemik rezorpsi-

değerlendirilmesi amacıyla, östrojen preparatı kullanan ve kullanmayan bireylerde dişeti cep sıvısı IL-6 ve IL-4 seviyelerinin ortaya konulması amaçlandı. Aynı zamanda östrojen preparatı kullanımına bağlı olarak olası klinik ölçümler arasındaki farklılıkların tespit edilmesi hedeflendi. Çalışmada hasta gruplarına ait sitokin düzeyleri tedavi sonrası 6. ay ölçümleri ile değerlendirildi. Çünkü IL-6 seviyelerinin periodontal tedavi sonrasında başlangıca göre azalma göstereceği daha önce yapılan birçok araştırmada ortaya konmuştur^{1,5,14,28}. Bu nedenle çalışmada sadece östrojen hormonunun periodontal tedavi sonrası bu sitokin düzeyine olan etkisinin incelenmesi hedeflendi. Dolayısıyla da periodontal tedavi öncesindeki sitokin düzeylerinin belirlenerek tedavi sonrasındaki değerlerle kıyaslanmasına gerek duyulmadı.

Hormonal değişimlerin periodontal sağlık üzerine olan etkisi çeşitli araştırmalarla ortaya konulmaya çalışılmıştır. Konu ile ilgili olarak yapılan bir araştırmada; Lapp ve arkadaşları hamilelik döneminde progesteron hormonu seviyesindeki artışın IL-6 salgılanmasını inhibe ettiğini, bunun da periodontal dokularda lokal inflamatuvar cevabı azalttığını bulgulamışlardır¹⁵. Grodstein ve grubunun yaptığı bir çalışmadan elde edilen verilere göre; menapoz sonrası dönemde östrojen kullanımının diş kayıplarını azaltabileceği öne sürülmüştür⁸. Jacobs ve arkadaşlarının bir çalışmasında, menapoz sonrası dönemdeki östrojen tedavisinin iskeletsel kemik kaybı üzerinde pozitif bir etkisi olduğu tespit edilmiştir¹⁰. Yapılan diğer bir çalışmada, östrojen yetersizliğinin alveoler kemik kaybı açısından bir risk faktörü olabileceği belirtilmiştir¹⁹. Girasole ve grubu 17-β estradiolün kemik iliği stromal hücrelerinden ve osteoblastlardan IL-6 salınımını inhibe ettiğini göstermişlerdir⁷. Nitekim Johnson ve grubu da; overleri alınmış hayvanlarda 17-β estradiol serum seviyelerinin azaldığını buna karşın, osteokalsin ve IL-6'nın serum seviyelerinde artış olduğunu bulgulamışlar, paralelinde bu hayvanlarda osteoporöz geliştiğini savunmuşlardır¹³. Reinhart ve arkadaşları menapoz dönemindeki hastalarda cep sıvısı IL-1β ve IL-6 seviyelerini incelemiş ve östrojen hormonu eksikliğinde lokal olarak kemik rezorptif sitokinlerinden IL-1β ve IL-6 yapımının arttığını belirtmişlerdir. Verilerimize göre; östrojen preparatı kullanmayan grupta IL-6 seviyeleri diğer gruba göre daha yüksek bulunmuştur (p<0.001). Bu sonuç yukarıda bahsedilen çalışmalarla uyumludur. Bu çalışmalar doğrultusunda 17-β estradiol yetersizliğinin periferik kan mononükleer hücreleri ve kemik hücrelerinden çeşitli kemik rezorptif sitokinlerin salgılanmasını arttırmış olabileceği düşünülebilir. Manhart ve grubunun bir çalışmasında erken dönem periodontitisli hastalarda dişeti dokusu mononükleer hücreleri IL-2 ve IL-4 yönünden incelenmiş ve her iki sitokin periodontitise bağlı olarak arttığı saptanmıştır. Aynı çalışmada IL-4'ün artan yapımının B hücrelerinin artan proliferasyonuna ve Ig G4 yapımının stimüle edilmesine bağlı olduğu ileri sürülmüştür¹⁶. Çalışmamızda dişeti cep sıvısında ELISA yöntemiyle saptanabilecek IL-4 düzeyi tespit edilememiştir. Bu sonuç yukarıda belirtilen çalışmayla tam bir tezatlık göstermektedir. İki

çalışma sonuçları arasındaki bu farklılığın araştırmalarda kullanılan hasta gruplarındaki farklılıktan kaynaklanabileceği düşünülebilir. Manhart ve arkadaşları çalışmalarını erken başlayan periodontitisli hastalarda gerçekleştirmişlerdir. Biz ise çalışmamızda erişkin periodontitisli hastaları kullandık. Her iki periodontal hastalığın patogeneziindeki farklılıklar, cep sıvısı IL-4 miktarındaki bu tür bir farklılığın nedeni olarak kabul edilebilir. Norderyd ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada; östrojen preparatı kullanan bireylerde kullanmayanlara göre kanama indeksi istatistiksel olarak önemli oranda daha düşük bulunmasına rağmen (p<0.001), ataşman kaybı ve plak indeksi değerleri arasında önemli bir farklılıktan söz edilmemiştir¹⁷. Çalışma bulgularımıza göre; östrojen preparatı kullanan bireylerde sondlamada kanama yüzdesi östrojen preparatı kullanmayan bireylere oranla daha düşük bulundu (p<0.001). Ancak iki grup arasında plak indeksi ortalamaları ve cep derinliği ortalamaları çok farklı değildi. Bu bulgularımız Norderyd ve grubunun bulgularıyla benzerlik taşımaktadır.

Sonuç olarak; özellikle menapoz dönemindeki bireylerde östrojen hormonu eksikliğinin periodontal hastalığın gelişimini ve tedavi sonrası dokuların iyileşmesini olumsuz yönde etkileyebileceği söylenebilir. Östrojen hormonu eksikliğinin genel sağlık açısından oluşturduğu diğer olumsuzluklar gözönüne alındığında, konunun önemi daha da belirginleşmektedir. Çalışma sonuçlarımıza göre; menapoz dönemindeki periodontitisli bireylerin periodontal tedavileri aşamasında östrojen hormonu seviyelerinin kontrolü ve kadın doğum uzmanı ile yapılan konsültasyon sonucunda gerekirse hormon eksikliğinin giderilmesinin tedavi sonuçlarını olumlu yönde etkileyebileceği düşünülmektedir. Periodontal açıdan sağlıklı bireylerde sadece östrojen hormonu yetersizliğinin periodontal dokuların sağlığını bozabilmesi söz konusu değildir. Ancak östrojen hormonu eksikliğinin periodontal hastalığın ilerlemesinde hazırlayıcı bir faktör olarak rol oynadığı söylenebilir.

Teşekkür: Çalışmamızın laboratuvar aşamasında değerli yardımlarını esirgemeyen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. İSHAK TEKİN'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Bartold PM, Haynes DR. Interleukin-6 production by human gingival fibroblasts. *J Periodont Res*. 26:339-345,1991.
2. Cohen DW, Shapiro J, Friedman L, Kyle CG, Franklin S. A longitudinal investigation of the periodontal changes during pregnancy and fifteen months postpartum II. *J Periodontol* 42:653-657,1971.
3. Elders PJM, Habets LLMH, Netelenbos JC, Van der Linden LWJ and Van der Stelt PF. The relation between periodontitis and systemic bone mass in women between 46 and 55 years of age. *J Clin Periodontol* 19:492-496,1992.
4. Fujihashi K, Kono, Beagley KW, Yamamoto M, Mc Ghee JR, Mestecky J and Kiyono H. Cytokines and periodontal disease: Immunopathological role of interleukins for B Cell responses in chronic inflamed gingival tissues. *J Periodontol* 64:400-406,1993.
5. Geivelis M, Turner DW, Pederson ED and Lamberts BL. Measurements of Interleukin-6 in gingival crevicular fluid from adults with destructive periodontal disease. *J Periodontol* 64:980-983,1993.
6. Genant HK, Cann CE, Ettinger B, Gordon GS. Quantitative computed tomography of vertebral spongiosa: a sensitive method for detecting early bone loss after oophorectomy. *Ann Intern Med* 97:699-705,1982.
7. Girasole G, Jilka RL, Passeri G, Boswell S, Boder G, Williams DC and Manolagas SC. 17β Estradiol inhibits Interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cells and osteoblasts in vitro: A potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens. *J Clin Invest* 89:883-891,1992.
8. Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Post-menopausal hormone use and tooth loss. *JADA* 127:370-377,1996.
9. Hugoson A. Gingival inflammation and female sex hormones. A clinical investigation of pregnant women and experimental studies in dogs. *J Periodont Res* 5:1-18,1970.
10. Jacobs R, Ghyselen J, Koninckx P, van Steenberghe D. Long-term bone mass evaluation of mandible and lumbar spine in a group of women receiving hormone replacement therapy. *Eur J Oral Sci* 104:10-16,1996.
11. Jeffcoat MK, Chesnut CH. Systemic osteoporosis and oral bone loss: Evidence shows increased risk factors. *JADA* 124:49-56,1993.
12. Jilka R.L, Hangoc G, Girasole G, Passeri G, Williams DC, Abrams JS, Boyce B, Broxmeyer H, Manolagas SC. Increased osteoclast development after estrogen loss: mediated by interleukin-6. *Science* 257:88-91,1992.
13. Johnson RB, Gilbert JA, Cooper RC, Dai X, Newton BI, Tracy RR, West WF, DeMoss TL, Myers PJ and Streckfus CF. Alveolar bone loss one year following ovariectomy in sheep. *J Periodontol* 68:864-871,1997.
14. Kono Y, Beagley KW, Fujihashi K, Mc Ghee JR, Taga T, Hirano T, Kishimoto T and Kiyono H. Cytokine regulation of localized inflammation. *The Journal of Immunology*. 146:1812-1821,1991.
15. Lapp CA, Thomas ME and Lewis JB. Modulation by progesterone of Interleukin-6 production by gingival fibroblasts. *J Periodontol* 66:279-284,1995.
16. Manhart SS, Reinhardt RA, Payne JB, Seymour GJ, Gemmell E, Dyer JK and Petro TM. Gingival cell IL-2 and IL-4 in early-onset periodontitis. *J Periodontol* 65:807-813,1994.
17. Norderyd OM, Grossi SG, Machtei EE, Zambon JJ, Hausmann E, Dunford RG and Genco RJ. Periodontal status of women taking postmenopausal estrogen supplementation. *J Periodontol* 64:957-962,1993.
18. Pacifici R, Rifas L, Mc Cracken R, Avioli LV. The role of interleukin-1 in postmenopausal bone loss. *Exp Gerontology* 25:309-316,1990.
19. Payne JB, Zachs NR, Reinhardt RA, Nummikoski PV and Patil K. The association between estrogen status and alveolar bone density changes in postmenopausal women with a history of periodontitis. *J Periodontol* 68:24-31,1997.
20. Reinhardt RA, Masada MP, Kaldahl WB, DuBois LM, Kornman KS, Choi JI, Kalkwarf KL and Allison AC. Gingival fluid IL-1 and IL-6 levels in refractory periodontitis. *J Clin Periodontol* 20:225-231,1993.
21. Reinhardt RA, Masada MP, Payne JB, Allison AC and Du Bois LM. Gingival fluid IL-1 β and IL-6 levels in menopause. *J Clin Periodontol* 21:22-25,1994.
22. Seymour GJ, Powel RN, Davies WIR. Conversion of a stable T-cell lesion to a progressive B-cell lesion in the pathogenesis of chronic inflammatory periodontal disease: An hypothesis. *J Clin Periodontol* 6:267-277.
23. Shapira L, Soskolne WA, Sela MN, Offenbacher S and Barak V. The secretion of PGE β , IL-1 β , IL-6 and TNF- β by adherent mononuclear cells from early onset periodontitis patients. *J Periodontol* 65:139-146,1994.
24. Shimizu N, Ogura N, Yamaguchi M, Goseki T, Shibata Y, Abiko Y, Iwasawa T and Takiguchi H. Stimulation by interleukin-6 production by human periodontal ligament cells. *Archs Oral Biol* 37:743-748,1992.
25. Stashenko P, Fujiyoshi P, Obernesser MS, Prostack L, Haffajee AD, Socransky SS. Levels of interleukin-1 beta in tissue from sites of active periodontal disease. *J Clin Periodontol* 18:548-554,1991.

26. Sutcliffe PA. Longitudinal study of gingivitis and puberty. J Periodont Res 7:52-58,1972.
27. Takahashi K, Takashiba S, Nagai A, Takigawa M, Myoukai F, Kurihara H and Murayama Y. Assessment of Interleukin-6 in the pathogenesis of periodontal disease. J Periodontol 65:147-153,1994.
28. Takigawa M, Takashiba S, Takahashi K, Arai H, Kurihara H and Murayama Y. Prostaglandin E_2 inhibits Interleukin-6 release but not its transcription in human gingival fibroblasts stimulated with Interleukin-1 β or Tumor Necrosis Factor- β . J Periodontol 65:1122-1127,1994.
29. Wahl LM. and Corcoran ML. Regulation of monocyte \ macrophage metalloproteinase production by cytokines. J Periodontol 64:467-473,1993.

Yazışma adresi

Doç. Dr. Mehmet YALIM
GÜ Dişhekimliği Fakültesi
Periodontoloji A. D.
06510 Emek - ANKARA