

**ÖSTROJEN, PROJESTERON VE TESTOSTERONUN PERIODONTAL
DOKULAR ÜZERİNE ETKİLERİ****THE EFFECTS OF ESTROGEN, PROGESTERON AND TESTOSTERONE
ON PERIODONTAL TISSUES***Güliz N. GÜNCÜ**,*Tolga F. TÖZÜM†*,**ÖZET**

Hormonlar üremeyi, büyümeyi ve gelişmeyi kontrol eden, enerji üretimini ve depolanmasını devam ettiren düzenleyici moleküllerdir. Seks steroid hormonları üreme fonksiyonlarını düzenlemelerinin yanı sıra, sinir sistemi, iskelet sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerine de kuvvetli etkileri vardır. Aynı zamanda periodontal dokuları da içeren oral kavitenin bütünlüğü ve gelişiminin de belirleyicileridirler. İki bin dört yılına kadar olan çalışmaları içeren Medline taramaları yapılmış, ayrıca konu ile ilgili bilimsel kitaplarda incelenmiştir. Östrojen, projesteron ve testosteron yaşamın çeşitli dönemlerinde periodontal dokuları değişen şiddette etkileyebilmektedir. Meydana gelen tüm periodontal değişimlerin doğru şekilde teşhis edilmesi, diş hekiminin başarılı bir tedavi ile sonuca ulaşmasını sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Seks steroid hormonları, periodontal dokular.

SUMMARY

Hormones are specific regulatory molecules that have potent effects on the major determinants of the development and the integrity of the skeleton and oral cavity also including periodontal tissues. The authors conducted a Medline search upto 2004 and in addition, a manual search was also performed including specific related journals and text-books. It is clear that estrogen, progesterone and testosterone play significant roles in modulating the periodontal tissue responses. A better understanding of the periodontal changes to varying hormonal levels throughout life can help the dental practitioner in the diagnosis and treatment.

Key words: Sex steroid hormones, periodontal tissues.

Makale Gönderiliş Tarihi : 08.03.2004

Yayına Kabul Tarihi: 14.06.2004

* *Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Dt.*

† *Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Yrd. Doç. Dr.*

GİRİŞ

Hormonlar üremeyi, büyümeyi ve gelişmeyi düzenleyen, enerji üretimini ve depolanmasını devam ettiren düzenleyici moleküllerdir¹. Hormonlar kimyasal yapılarına göre steroidler, glikoproteinler, polipeptidler ve aminler olmak üzere dört gruba ayrılmaktadırlar². Seks steroid hormonlarının üreme fonksiyonlarını düzenlemelerinin yanı sıra, sinir sistemi, iskelet sistemi ve kardiyovasküler sistem üzerine de kuvvetli etkileri vardır. Aynı zamanda periodontal dokuları da içeren oral kavitenin bütünlüğü ve gelişiminin de belirleyicileridirler^{3,4,5}. Günümüzde kabul edilen periodontal hastalık sınıflandırması, endojen seks hormonlarının periodonsiyum üzerine etkilerini göz önüne almaktadır. "Sistemik faktörlerin modifiye ettiği, dental plağa bağlı dişeti hastalıkları", kategorisinin altında puberte, menstural siklus ve hamilelikle ilişkili gingivitis grupları endokrin sistemle ilişkili dişeti hastalıkları grubu altında bulunmaktadır⁶. Birçok araştırma periodontal değişikliklerin, seks hormonlarındaki varyasyonlarla ilişkili olabileceğini göstermiştir^{7,8,9}. Bu makale, endojen seks hormonları hakkında genel bir bilgi vererek, bu hormonların periodontal dokularla olan ilişkilerini anlatmaktadır.

1. Endojen Seks Hormonları

Kadınlarda pubertede seks hormonlarının üretimiyle birlikte fiziksel değişiklikler başlamaktadır. Bu değişim anterior hipofiz bezden gonadotropinler, folikül stimüle edici hormon (FSH) ve lüteinizan hormon (LH) salınımıyla başlar. Bu hormonların salınımı overlerde dişi seks hormonlarının (östrojen ve projesteron) siklik üretimini ve salınımını uyarır¹⁰. Östrojenin ve projesteronun periodonsiyum üzerine çeşitli etkileri vardır. Östrojen epitelyal keratinizasyonu azaltırken, epitelyal glikojeni artırır bu da epitelyal bariyerin etkinliğini azaltır¹¹, hücrel kan damarlarının proliferasyonunu artırır^{12,13}, polimorfonükleer lökositlerin (PMNL) fagositozunu stimüle ederken¹⁴, kemotaksisini inhibe eder¹⁵, kemik iliğinden lökosit üretimini baskılar^{16,17}, insan kemik iliği hücrelerinden proinflamatuvar sitokin salınımını inhibe eder¹⁸, T hücre bağımlı inflamasyonu azaltır¹⁶, dişeti fibroblast proliferasyonunu ve dişeti bağ dokusu sentezini ve maturasyonunu uyarır^{19,20} ve plak miktarında artış olmaksızın dişetindeki inflamasyon miktarında yükselişe neden olur²¹.

Diğer yandan, projesteron ise damarsal dilatasyonu artırarak, geçirgenliği artırır², prostaglandin üre-

timini artırır²², dişeti oluğu sıvısında (DOS) PMNL ve prostaglandin E₂ (PGE₂) miktarını artırır^{22,23}, glukokortikoidlerin antiinflamatuvar etkisini azaltır²⁴, periodontal ligament (PDL) fibroblastlarında kollajen ve nonkollajen sentezini inhibe eder^{25,26}, insan dişeti fibroblast proliferasyonunu inhibe eder⁹, kollajenin yapısını ve yapım hızını değiştirerek dişetin tamir potansiyelini azaltır²⁷⁻²⁹, ve doku tamiri ile devamlılığı için gerekli olan folatın metabolik yıkımını artırmaktadır^{27,29}.

Androjenler gonadal androjen dihidrotestosteron (DHT) ve adrenal androjen dehidroepiandrosteron (DHEA) olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Adrenal androjen androsteendion dolaşımında testosteron ve östrojene dönüştürülerek, erkeklerde ve menopoz sonrası dönemde kadınlarda östrojenin önemli bir kaynağını oluşturur². Periodontal dokularda testosteron reseptörleri bulunmaktadır³⁰ ve fibroblastlardaki reseptörlerin sayısı dişeti büyümesi olan ve iltihaplı olan dişetlerinde artma eğilimindedir³¹ Testosteron matriks sentezini artırarak periodontal dokuları etkiler^{25,31}. Kronik iltihabi insan dişeti dokularında ve PDL dokularında iL-1'e cevap olarak androjenin metabolik aktivitesinde artış olduğu tespit edilmiştir. Testosteronun prostaglandin sekresyonunu inhibe ederek, dişetindeki araşidonik asit metabolizmasındaki siklooksijenaz yolunu da inhibe ettiği belirtilmiştir³². Böylelikle testosteronun periyodonsiyumda antiinflamatuvar etkisinin olduğu sonucuna varılabilmektedir.

2. Puberte ve Menstrasyon

Puberte ergenlikten yetişkinliğe kadar olan değişiklikleri ifade eden bir terimdir²³. Bu dönemde erkeklerde testosteron, kadınlarda estradiol olmak üzere seks steroid hormonlarının salınımında artış meydana gelir. Birçok çalışma bu dönemde plak seviyelerinde artış olmaksızın dişetindeki inflamasyonda artış olduğunu göstermiştir^{1,33-36}. Puberte sırasında, dişetinde artan inflamasyon, serumdaki östrojen ve projesteron seviyelerindeki artışla pozitif korelasyon gösterirken, ortalama plak indeksinde önemli bir değişiklik yoktur³⁴. Gonadotropik hormonların dişetindeki inflamasyonu etkileme mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte, bazı araştırmacılar steroid hormonlarının seviyelerindeki değişiklikler sonucu, dişeti dokularının mikrobiyel değişikliklere daha hassas hale geldiğini ön görmüşlerdir^{35,37}.

Pubertenin başlangıcıyla birlikte dönemsel bir şekilde östrojen ve projesteron üretimi ve sekresyo-

nunun başlayıp artması menstürel veya üreme dönemi olarak adlandırılır⁹. Normal siklus süresi 28 gündür ve aylık üreme siklusunun iki fazı vardır^{2,9,38}. Menstürel siklus sırasında ikinci haftadan itibaren projesteron 10. günde en üst düzeye ulaşır ve mensürasyon öncesi düşer³⁹. Projesteron, mikrodamarların geçirgenliğini artırır, dişetinde kollajen yapısını ve üretim hızını değiştirir⁴⁰, folat metabolizmasını artırır^{27,29}, prostaglandin üretimini uyarır ve PMNL'lerin kemotaksisini artırır⁴¹. Sonuç olarak menstürel siklusla ilgili olarak önemli dişeti değişiklikleri ve seks hormonlarındaki artış ve/veya dengesizlik sonucu dişeti inflamasyonunda artış bildirilmiştir^{35,42-44}. Menstürasyon sırasında dişetlerinde şişme ve kanama^{23,35,42,43}, dişeti eksudasında artış^{36,37} ve diş mobilitesinde artış rapor edilmiştir⁴². Proliferasyon fazı sırasında mensürasyondan hemen önce östrojen ve projesteron üretimindeki artışa eş zamanda, DOS'da dereceli bir artış gözlenir⁴³. Ovülasyondan hemen önce eksuda en üst seviyeye ulaşır. Menstürasyon sonucu olarak birçok kadının sağlıklı periodonsiyumlarında birçok değişiklik izlenmektedir²⁵. Normal veya inflame dişetine sahip kadınlarda menstürel siklusları sırasında klinik parametrelerde dramatik değişiklikler bulunmuştur⁴³. Ancak diğer yandan menstürel periyot sırasında gingivitis olmayan bireylerde dişeti sıvısında artış gözlenmezken, gingivitis olanlarda artış gözlenmiştir⁴³.

Projesteron seviyesinin en yüksek olduğu luteal faz sırasında intraoral rekkürent aftöz ülserler, herpes labialis lezyonları ve kandida enfeksiyonları bazı kadınlarda siklik paternler şeklinde oluşur⁴⁵.

3. Hamilelik ve Kontraseptif Kullanımı

Hamilelik sırasında oluşan oral değişiklikler plazma hormon seviyelerindeki artışa bağlıdır⁹. Korpus luteum hamilelik süresince projesteron ve östrojeni sürekli ürettiği için bu hormonların seviyeleri yükselir. Üçüncü trimesterin sonuna doğru projesteronun plazma seviyesi 100ng/ml'ye, östrojeninki de 6ng/ml'ye ulaşır ve bu süre sırasında östrojen ve projesteronun periodonsiyum üzerine olan etkisi artar^{1,25,46}.

Hamilelik gingivitisinde dişetleri ödemli, eritemli, hiperplazik ve kanamalıdır⁴⁷. Artan cep derinlikleri⁴⁸⁻⁵¹, artan dişeti inflamasyonu⁵² artan dişeti sıvı akımı⁴⁸, sondlama ile artan kanama⁵⁰ ve diş mobilitesinde artma^{49,51} hamilelik sırasında gözlenebilen klinik peri-

odontal değişikliklerdir. Ağızın anterior bölgesi ve dişlerin interproksimal bölgeleri en sık etkilenen alanlardır⁴⁹. Üçüncü trimesterde hamilelik rinitine bağlı olarak ağız solunumu sonucu anterior bölgelerde inflamasyon gözlenebilir³⁹. Ayrıca hamilelik sırasında seks steroid hormonlarındaki artışla birlikte dişetindeki inflamasyonun şiddeti artar ve doğum sonrası hormon seviyelerinin düşüşüyle birlikte iltihap da azalmaktadır⁴⁸.

Hamilelik sırasında piyojenik granüloma görülme insidansı da artmaktadır (%0.2-%9.6)^{23,53}. Hamilelik tümörü ya da hamileliğe bağlı piyojenik granüloma genellikle hamileliğin ikinci veya üçüncü ayında görülmektedir⁹. Dişeti yüksek oranda tutulum gösteren bölgedir. Dişetini sırasıyla dil, dudaklar, bukkal mukozaya ve damak takip eder⁵⁴. Hamilelik tümörü irritasyonlara karşı aşırı inflamatuvar cevap sonucu oluşur, hızlı bir şekilde genişler, kolaylıkla kanar, hiperplastik veya nodüler formda da olabilir. Tümör saplı veya sapsız olabilir, rengi morumsu kırmızıdan koyu maviyeye kadar değişebilir¹⁰. Derin diştışı temizliğiyle konservatif olarak tedavi edilebilir, ya da doğumu takiben lezyon gerileyebilir veya tamamen kaybolabilir⁹.

Projesteron dişeti damarlarında dilatasyona neden olarak geçirgenliklerini artırır ve dişeti eksudası miktarında artış olur⁴⁸. Dişeti damarları üzerine östrojen ve projesteronun etkisiyle artan ödem, artan dişeti eksudası ve hemorajik dişeti dokuları gözlenmektedir^{23,48}. Prevotella intermedia (P.intermedia) ve Porphyromonas gingivalis (P.gingivalis) gibi periodontal patojenler dişi seks hormonlarını besin kaynağı olarak kullanabilirler. Hamilelik sırasında P.intermedia'daki artışla, dişeti durumunun birbirine paralel olduğunu bildirmiştir⁵⁵. İkinci trimester sırasında plak seviyelerinde artış olmaksızın gingivitisde ve dişeti kanamasında artış olduğu ve de hamile olmayan kadınlarla karşılaştırıldığında, hamile kadınlarda P.intermedia'nın ellibeş kat daha fazla olduğu gözlenmiştir⁵⁶.

Oral kontraseptifler hamileliği taklit ederek ovülasyonu engelleyen sentetik projesteron ve östrojenlerdir^{9,23}. Oral kontraseptif ajanlar en çok kullanılan ilaç grubundadır ve oral kontraseptiflerin kullanımı kalp hastalığı riskini, arterial ve venöz tromboemboli riskini ve hiperkoagülabiliteyi artırabilmektedir⁵⁷.

Oral kontraseptif kullananlarda, dişetinde lokal iltihaplara karşı abartılı bir cevap ortaya çıkar. Enfla-

masyon hafif ödem ve eritemden ibaret olabileceği gibi hemorajik veya hiperplastik dişeti dokularının söz konusu olduğu şiddetli bir tabloda söz konusu olabilir⁵⁹. En şiddetli dişeti değişiklikleri ilaç kullanılmaya başlandıktan sonraki ilk üç ay içerisinde oluşmaktadır⁵⁸.

Yapılan bir başka çalışmada oral kontraseptif kullanan bayanlarda, kullanmayanlara göre %50 oranında daha fazla dişeti sıvı hacmi tespit edilmiştir⁶⁰. Hamilelerle karşılaştırıldığında ise oral kontraseptif kullananların dişeti dokularında daha fazla eksuda tespit edilmiştir^{25,60}. Ayrıca mikrodamarlanmanın değişmesi, dişetinde geçirgenliğin artışı, PGE₂ sentezindeki artış dokuların artan cevabı ile ilişkilidir⁶¹. Araştırmacılar, oral kontraseptif kullanım süresi arttıkça klinik olarak iltihabın da arttığını bulmuşlardır^{62,63}. Ancak plak indeksinde, gingival indekste ve ataçman seviyelerinde oral kontraseptif kullananlar ve kontrol grubu arasında bir fark tespit edilememiştir⁶⁴. Oral kontraseptif kullanan bayanlarda kullanmayanlara göre 16 kat daha fazla Bacteroides türleri tespit edilirken, gingival indeks ve DOS akışında bir değişiklik saptanmamıştır⁶⁰.

Oral kontraseptif kullanan kadınlarda diş çekimi ve periodontal cerrahi gibi işlemlerin artan osteitis riski nedeniyle, siklusun östrojenik olmayan günleri olan 23. ve 28. günler arası yapılması önerilmektedir⁶⁵. Osteitis riskinin artmasının sebebi, oral kontraseptiflerin içindeki östrojenin koagülasyon ve fibrinolitik faktörlerde değişikliğe neden olarak, pıhtının bozulmasında artışa neden olması olarak açıklanmaktadır²³.

4. Menapoz ve Menapoz Sonrası Dönem

Menapoz, histerektomi veya ovarektomi tarafından hızlandırılmadıkça, 45-50 yaşları arasında başlar^{2,23}. Kadınlar menapoza girdikleri zaman, menstrüel siklustaki luteal ve foliküler faz sırasında östrojen seviyeleri azalmaya başlar⁶⁶. Menapoz sonrası dönem, artan osteoporotik kırık riski, miyokard infarktüsü, menstrüel siklus bozuklukları, sıcak basmaları, gece terlemeleri ve Alzheimer hastalığının erken başlaması ile ilişkili olabilmektedir^{67,68}.

Menapoz sırasında gelişen en önemli problem osteoporozdur²³. Osteoporoz düşük kemik yoğunluğuyla karakterize, kırık riskini arttıran bir hastalıktır⁶⁹. Osteoporoz ve periodontal hastalık her ikisi de özel

likle yaşlı popülasyonda önemli sağlık problemleri oluşturmaktadır. Periodontitis, osteopeni ve oral kemik kaybı arasındaki ilişki halk sağlığını ciddi şekilde etkileyen öneme sahiptir⁷⁰. Ovarian disfonksiyon ve artan periodontal hastalık insidansı azalan mandibular kemik yoğunluğu arasında korelasyon olabileceği öne sürülmüştür⁷¹. Osteoporoz kret bölgesindeki alveolar kemik hacminin azalmasından da sorumludur⁶⁹. Bu da periodontal infeksiyonlarla karşılaşıldığında daha hızlı kemik kaybına neden olmaktadır. Ayrıca osteoporotik/osteopenik kadınlarda alveolar kemik yüksekliğinde, subkrestal ve krestal kemikde kayıp frekansı daha yüksektir⁷². Periodontitis insidansı generalize osteoporoz riski ile ilişkilidir⁷³. 85 osteoporotik kadında iskeletsel kemik kütlesi ve mandibulada kalan diş sayısı arasında önemli bir korelasyon tespit edilmiştir⁷⁴. Bu çalışmanın sonuçları toplam vücut kalsiyumu ve mandibular kütle ile dişsiz kretin yüksekliği arasında korelasyon olduğunu göstermiştir⁷⁴. İskeletsel kemik mineral yoğunluğunun interproksimal alveolar kemik kaybıyla ve daha az oranda olmak üzere klinik ataçman kaybıyla ilişkili olduğu rapor edilmiştir⁷⁵. Bu bilgi ışığında menopoz sonrası dönemde bulunan kadınlarda osteopeninin periodontal hastalık için risk faktörü olduğu kararına varılmıştır⁷⁵.

Epitelyal keratinizasyonun ve tükrük akışının azalması, azalan östrojenin periyodonsiyum üzerindeki diğer önemli etkileridir^{76,77}. Ayrıca, bu dönemde kadınlarda menopozal gingivostomatit⁷³, oral dokularda kuruluk, dişeti dokularında solgun renk veya kızarıklık, sondlamada ve fırçalama sırasında kanama gözlelenebilir⁷⁸. Yanma hissi, ağız kuruluğu ve kötü tat da rapor edilen değişikliklerdendir⁹. Menapoz ve periodontal hastalık arasındaki ilişkinin yanı sıra, menopoz varolan periodontal hastalığı da şiddetlendirebilir. Ancak periodontal olarak sağlıklı kadınlarda menopozun bir risk faktörü olmadığı bildirilmiştir²⁵. Östrojen hormonunun yetersizliği periodontal hastalığın ilerlemesinde hazırlayıcı bir faktör olarak rol oynamaktadır⁷⁹.

SONUÇ

Östrojen, projesteron ve testosteron yaşamın çeşitli dönemlerinde periodontal dokuları değişen şiddette etkileyebilmektedir. Meydana gelen değişimlerin doğru şekilde teşhis edilerek tedavisi diş hekiminin başarılı bir sonuca ulaşmasını sağlayacaktır. Ko-

nu ile ilgili araştırmaların devam ettirilmesi periodontal bölgede meydana gelen değişimlerin tespit edilebilmesi için önemli bir yer teşkil etmektedir. Yapılacak alışmalar endojen hormonlar ile ağız içi tablolar arasındaki ilişkinin tespiti ve daha etkin biçimde tedavilerin sağlanabilmesine yönelik olarak devam ettiril-melidir. Bu nedenle daha fazla in vitro ve in vivo araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

- Mariotti A. Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Crit Rev Oral Biol Med* 5:27-53, 1994
- Mascarenhas P, Gapski R, Al-Shammari K, Wang H-L. Influence of sex hormones on the periodontium. *J Clin Periodontol* 30:671-681, 2003.
- McCauley LK, Tzm TF, Kozloff KM, Koh-Paige AJ, Chen C, Demashkieh M, Cronovich H, Richard V, Keller ET, Rosol TJ, Goldstein SA. Transgenic models of metabolic disease: impact of estrogen receptor deficiency on skeletal metabolism. *Conn Tiss Res.* 44(Suppl.1):250-263, 2003.
- Riggs L, Khosla S, Melton J. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 23(3):279-302, 2002.
- McCauley LK, Tzm TF, Rosol TJ. Estrogen receptors in skeletal metabolism: lessons from genetically modified models of receptor function. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 12(2):89-100, 2002.
- Armitage G. Development of a classification system for periodontal diseases and conditions. *Ann Periodontol* 4:1-6, 1999.
- Tzm TF, Oppenlander M, Paige-Koh AJ, Robins D, McCauley LK. Effects of sex steroid receptor specificity in the regulation of skeletal metabolism. *Calcif Tiss Int e-publication*, 2004.
- Genco RJ. Risk factors for periodontal disease: Rose LF, Genco RJ, Mealey BL, Cohen DW, editors. *Periodontal Medicine*. Hamilton, Ontario, BC: Decker Inc. 11-34, 2000.
- Mealey BL, Moritz AJ. Hormonal influences: effects of diabetes mellitus and endogenous female sex steroid hormones on the periodontium. *Periodontology* 2000 32:59-81, . 2003
- Amar S, Chung KM. Influence of hormonal variation in the periodontium on women. *Periodontology* 2000 6:79-87, 1994.
- Manson JD. The aetiology of chronic periodontal disease. In: *Periodontics*, London: Kimpton Medical Publications 38-61, 1989.
- Lindhe J, Branemark P. Changes in microcirculation after local application of sex hormones. *J Periodontal Res* 2:185-193, 1967.
- Lindhe J, Branemark P. Changes in vascular permeability after local application of sex hormones. *J Periodontal Res* 2:259-265, 1967.
- Hofmann R, Lehmer A, Braun J, Bauer S. Activity of phagocytic granulocytes in patients with prostatic cancer. *Urol Res* 14:327-330, 1986.
- Ito I, Hayashi T, Yamada K, Kuzuya M, Naito M, Iguchi A. Physiological concentration of estradiol inhibits polymorphonuclear leukocyte chemotaxis via a receptor mediated system. *Life Sci* 56:2247-2253, 1995.
- Josefsson E, Tarkowski A, Carlsten H. Antiinflammatory properties of estrogen. I. In vivo suppression of leukocyte production in bone marrow and redistribution of peripheral blood neutrophils. *Cell Immunol* 142:67-78, 1992.
- Tzm TF. strojen reseptr alfa ve androjen reseptr eksikliğinin kemik metabolizmasına etkileri. *Doktora Tezi*, H.. Sağlık Bilimleri Enstits, Ankara, 2002.
- Gordon CM, LeBoff MS, Glowacki J. Adrenal and gonadal steroids inhibit IL-6 secretion by human marrowcells. *Cytokine* 16:178-186, 2001.
- Beagrie GS. Observation on cell biology of gingival tissue of mice. *Br Dent J* 121:417-420, 1996.
- Mariotti A. The effects of estrogen on gingival fibroblast proliferation. *J Dent Res* 70:352, 1991.
- Reinhardt RA, Payne JB, Maze CA, Patil KD, Gallagher SJ, Mattson JS. Influence of estrogen and osteopenia/osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol* 70:823-828, 1999.
- ElAttar TM. Prostaglandin E₂ in human gingiva in health and disease and its stimulation by female sex steroids. *Prostaglandins* 11:331-341, 1976.
- Ferris GM. Alteration in female sex hormones: their effect on oral tissues and dental treatment. *Compend Contin Educ Dent* 14(12):1558-1410, 1993.
- Chen TL, Aronow L, Feldman D. Glucocorticoid receptors and inhibition of bone cell growth in primary culture. *Endocrinology* 100:619-628, 1977.
- Sooriyaamoorthy M, Gower DB. Hormonal influences on gingival tissue: relationship to periodontal disease. *J Clin Per* 16:201-208, 1989.
- Tilakaratne A, Soory M. Androgen metabolism in response to oestradiol-17beta and progesterone in human gingival fibroblasts (HGF) in culture. *J Clin Periodontol* 26:723-731, 1999.
- Pack ARC, Thomson ME. Effect of topical and systemic folic acid supplementation on gingivitis in pregnancy. *J Clin Periodontol* 7:402-414, 1980.
- Lundgren D, Magnusson B, Lindhe J. Connective tissue alterations in gingivae of rats treated with estrogen and progesterone. A Histologic and autoradiographic study. *Odontol Revy* 24:49-58, 1973.
- Thomson ME, Pack ARC. Effects of extended systemic and topical folate supplementation on gingivitis in pregnancy. *J Clin Periodontol* 9:275-280, 1982.
- Wilson JD, Gloyna RE. The intranuclear metabolism of tes-

- tosterone in the accessory organs of reproduction. *Recent Prog Horm Res* 26: 309-336, 1970.
31. Ojankto A, Nienstedt W, Harri MP. Metabolism of testosterone by human healthy and inflamed gingiva in vitro. *Arch Oral Biol* 25:481-484, 1980.
 32. ElAttar TM, Lin HS, Tira DE. Testosterone inhibits prostaglandin formation by human gingival connective tissue: relationship to 14C-arachidonic acid metabolism. *Prostaglandins Leukot Med* 9:25-34, 1982.
 33. Hefti A, Engelberger T, Buttner M. Gingivitis in basal school children. *Helv Odontol Acta* 25:25-42, 1981.
 34. Nakagawa S, Fujii H, Machida Y, Okuda K. A longitudinal study from prepuberty to puberty of gingivitis. Correlation between the occurrence of *Prevotella intermedia* and sex hormones. *J Clin Periodontol*. 21(10): 658-65, 1994.
 35. Sutcliffe P. A longitudinal study of gingivitis and puberty. *J Periodontal Res* 7:52-58, 1972.
 36. Daniell HW. Postmenopausal tooth loss. Contributions to edentulism by osteoporosis and cigarette smoking. *Arch Intern Med*. 143(9):1678-82, 1983.
 37. Saxen L, Nevanlinna HR. Autosomal recessive inheritance of juvenile periodontitis: test of a hypothesis. *Clin Genet* 25:332-335, 1984.
 38. Laufer N, Navot D, Schenker JG. The pattern of luteal phase plasma progesterone and estradiol in fertile cycles. *Am J Obstet Gynecol* 143:808-13, 1982.
 39. Ottomo-Corgel J, Steinberg BJ. Periodontal medicine and the female patient. In: Rose LF, Genco RJ, Mealey BL, Cohen DW, editors. *Periodontal Medicine*. Hamilton, Ontario, BC: Decker Inc. 151-167, 2000.
 40. Ottomo-Corgel J. Periodontal therapy in the female patient (puberty, menses, pregnancy, and menopause). In: Newman MG, Takei HH, Carranza FA, editors. *Carranza's Clinical Periodontology*. W.B. Saunders Co. 513-526, 2002.
 41. Miyagi M, Aoyama H, Morishita M, Iwamoto Y. Effects of sex hormones on chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *J Periodontol* 63:28-32, 1992.
 42. Holm-Pedersen P, Loe H. Flow of gingival exudate as related to menstruation and pregnancy. *J Periodontal Res* 2:13-20, 1967.
 43. Lindhe J, Attström R. Gingival exudation during the menstrual cycle. *J Periodontal Res* 2:194-198, 1967.
 44. Mariotti A. Dental plaque-induced gingival diseases. *Ann Periodontol*. 4:7-19, 1999.
 45. Robb-Nicholson C. PMS: it's real. *Harvard Women's Health Watch* 4:4, 1999.
 46. Zachariassen RD. Ovarian hormones and oral health: pregnancy gingivitis. *Compendium* 10:508-512, 1989.
 47. Pinard A. Gingivitis in pregnancy. *Dent Reg* 31 :258-259, 1877.
 48. Hugoson A. Gingivitis in pregnant women. *Odontol Revy* 22:65-84, 1971.
 49. Loe H, Silness J. Periodontal disease in pregnancy (I). Prevalence and severity. *Acta Odontol Scand* 21:533-551, 1963.
 50. Miyazaki H, Yamashita Y, Shirahama R, Goto-Kimura K, Shimada N, Sogame A, Takehara T. Periodontal condition of pregnant women assessed by CPITN. *J Clin Periodontol* 18:751-754, 1991.
 51. Raber-Durlacher JE, van Steenberghe TM, van der Velden U. Experimental gingivitis during pregnancy and post-partum; clinical, endocrinological and microbiological aspects. *J Clin Periodontol* 21:549-558, 1994.
 52. Tilakaratne A, Soory M, Ranasinghe AW, Corea SM, Ekanayake SL, de Silva M. Periodontal disease status during pregnancy and 3 months post-partum in a rural population of Sri-Lankan women. *J Clin Periodontol* 27:787-792, 2000.
 53. Arafat A. The prevalence of pyogenic granuloma in pregnant women. *J Baltimore Coll Dent Surg* 29:64-70, 1974.
 54. Bhaskar SN, Jacoway JR. Pyogenic granuloma: clinical features, incidence, histology, and results of treatment. Report of 242 cases. *J Oral Surg* 24:391-398, 1966.
 55. Kornman KS, Loesche WJ. The subgingival microflora during pregnancy. *J Periodontal Res* 15:111-122, 1980.
 56. Jensen J, Liljemark W, Bloomquist C. The effect of female sex hormones on subgingival plaque. *J Periodontol* 52:599-602, 1981.
 57. Kelleher CC. Clinical aspects of the relationship between oral contraceptives and abnormalities of the hemostatic system: relation to the development of cardiovascular disease. *Am J Obstet Gynecol* 163: 392-395, 1990.
 58. Hugoson A, Hoch A, Rylander H. Prevalence and distribution of gingivitis, periodontitis in children and adolescents. *Swed Dent J* 5:91-103, 1981.
 59. Lindhe J, Björn A. Influence of hormonal contraceptives on the gingivitis of women. *J Per Res* 2:1-6, 1967.
 60. Zachariassen RD. The effects of elevated Ovarian hormones on periodontal health: Oral contraceptives and pregnancy. *Women Health* 20:21-30, 1993.
 61. Kalkwarf KL. Effect of oral contraceptive therapy on gingival inflammation in humans. *J Periodontol* 49:560-563, 1978.
 62. Pankhurst CL, Waite IM, Hicks KA, Allen Y, Harkness RD. The influence of oral contraceptive therapy on the periodontium – duration of drug therapy. *J Periodontol* 52:617-620, 1981.
 63. El-Ashiry G., El-Kafrawy AH., Nasr MF, Younis N. Effects of oral contraceptives on the gingiva. *J Periodontol* 42:273-275, 1971.
 64. Knight GM, Wade AB. The effects of hormonal contraception on the human periodontium. *J Per Res* 14:18-22, 1974.
 65. Sweet JB, Butler DP. Increased incidence of postoperative localized osteitis in mandibular 3rd molar surgery associated with patients using oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 127:518-519, 1977.

66. Sherman BM, Korenman SG. Hormonal characteristics of the human menstrual cycle throughout reproductive life. *J Clin Invest* 55: 699-706, 1975.
67. Kenemans P, Van Unnik GA, Mijatovic V, van der Mooren MJ. Perspectives in hormone replacement therapy. *Maturitas* 38:41-48, 2001.
68. Paganini-Hill A. Oestrogen replacement therapy and Alzheimer's disease. *Br J Obstet Gynaecol* 103:80-86, 1996.
69. Wactawski-Wende J, Grossi SG, Trevisan M, Genco RJ, Tezal M, Dunford RG, Ho AW, Hausmann E, Hreshchysn MM. The role of osteopenia in oral bone loss and periodontal disease. *J Periodontol* 67:1076-1084, 1996.
70. Bodur A. Osteoporoz: Çene kemikleri ve periodontitis ile ilişkisi. *GÜ Dişhek. Fak. Derg.* 21(1):53-60, 2004.
71. Moschil'Al, Volozhin Al, Smetnik VP, Kangel'dieva AA, Iureneva SV. Status of tissue mineralization and the periodontium in women with impaired ovarian function. *Akush Ginekol* 10:71-74, 1991.
72. Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Patil KD. Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women. *Osteoporos Int* 10:34-40, 1999.
73. Groen JJ, Menzel J, Shapiro S. Chronic destructive periodontal disease in patients with presenile osteoporosis. *J Periodontol* 39:19-23, 1968.
74. Kribbs PJ, Chestnut CH, Ott SM, Kilcoyne RF. Relationships between skeletal bone in an osteoporotic population. *J Prosthet Dent* 62:703-707, 1989.
75. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol* 71:1492-8, 2000.
76. Trott JR. A histological investigation into keratinisation found in human gingiva. *Br Dent J* 103:421-427, 1941.
77. Streckfus CF, Baur U, Brown LJ, Bacal C, Metter J, Nixk T. Effects of estrogen status and aging on salivary flow rates in healthy caucasian women. *Gerontology* 44:32-39, 1998.
78. Friedlander AH. The physiology, medical management and oral implications of menopause. *J Am Dent Assoc.* 133:73-81, 2002.
79. Yalim M, Tüter G, Engel MU, Asfuroğlu Y, Gülerman C. Östrojen hormonunun periodontitise bağlı olarak görülen kemik rezorpsiyonu üzerine etkileri. *GÜ Dişhek. Fak. Derg.* 16(3):1-6, 1999.

Yazışma adresi

Yrd. Doç. Dr. Tolga F. Tözüm
Hacettepe Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Periodontoloji Anabilim Dalı,
TR-06100 Sıhhiye, Ankara
Tel: 0 312 305 2237
Fax: 0 312 310 4440
E-posta: ttozum@hacettepe.edu.tr