

Универзитет "Св. Кирил и Методиј" - Скопје  
СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ  
Катедра за болести на устата и пародонтот

Вера Радојкова-Николовска

---

---

**ВЛИЈАНИЕ НА ПОЛОВИТЕ ХОРМОНИ  
ВРЗ ПАРОДОНТАЛНО-ТКИВНАТА  
АФЕКЦИЈА**

---

---

докторска дисертација



Скопје, 2008

**УНИВЕРЗИТЕТ Св. КИРИЛ и МЕТОДИЈ - СКОПЈЕ**  
**СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ**  
**КАТЕДРА ПО БОЛЕСТИ НА УСТАТА И ПАРОДОНТОТ**

**РАДОЈКОВА - НИКОЛОВСКА ВЕРА**

**ВЛИЈАНИЕ НА ПОЛОВИТЕ ХОРМОНИ ВРЗ**  
**ПАРОДОНТАЛНО ТКИВНАТА АФЕКЦИЈА**

**ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА**

**МЕНТОР**  
**ПРОФ. Д-Р. МАРИЈА НАКОВА**

**СКОПЈЕ, 2008**

Ментор

Проф. д-р Марија Накова  
Стоматолошки факултет-Скопје

Членови на комисијата:

Проф. д-р Ана Миновска  
Стоматолошки факултет-Скопје

Проф. д-р Златанка Белазелкоска  
Стоматолошки факултет-Скопје

Проф. д-р Марија Накова  
Стоматолошки факултет-Скопје

Проф. д-р Весела Малеска-Ивановска  
Медицински факултет-Скопје

Проф. д-р Лилјана Спасевска  
Медицински факултет-Скопје

Дата на одбрана

3. 12 2008 год.

Дата на промоција

Стоматолошки науки - Болести на устата и пародонтот

П р и в и л е њ и ја за секој асигурант е да има ментор како мојот - проф. д-р Марија Жакова, на која и должам огромна благодарност за целосната поддршка и несебичната помош и сушесствени укажани во текот на реализацијата на овој труд и за влеването енергија да се истрас на овој пат.

Чест и задоволство бете да се соработува со проф. д-р Весела Малеска-Ивановска, од Институтот за физиологија, на која и должам благодарност за несебично подареното време и ангажман и бете со мене во сите фази на изработката на овој труд.

Посебна благодарност им изразувам на пом. ас. Елизабета Задик-Николоска, од Институтот за физиологија и сенец. меду. биохемичар Олга Чајковска-Левајковик од Клиниката за гинекологија и акушерство во Скопје, за беспрекорно извршениот лабораториски дел од студијата.

Искрена благодарност до моите колеги ас. д-р Сашо Банев од Институтот за патологија, за целештно изведената патохистолошка и имунохистохемиска анализа и помошта во толкување и интерпретација на резултатите, како и до научниот соработник д-р Милка Јанкуловска од Институтот за епидемиологија, за етатистичката обработка и анализа на резултатите.

Посебна благодарност до мојот син, Бруно Николовски, студент на Стomatолошкиот факултет во Скопје, кој со тежничката поддршка допринесе за целештно заокружување на овој труд,

АБСТРАКТ

Ендокриниот имбаланс и хормоналната флукуација поврзани со одредени физиолошки периоди од животот, се познати примери на системски состојби кои водат до несакани ефекти врз здравјето на пародонтот. Тие делуваат директно врз пародонтално ткивниот комплекс, модифицирајќи го ткивниот одговор на локалните фактори и продуцираат анатомски промени на гингивалното ткиво кое може да ја фаворизира плак акумулацијата и прогресијата на заболувањето.

Имајќи го во предвид учеството на половите хормони во многубројните физиолошки процеси и нивната инволвираност во одржувањето на пародонталното здравје, а во недостаток од досуптилни студии изведени кај нас, си поставивме за цел да го утврдиме:

- серумското и саливарното ниво на стероидните полови хормони: естрадиол и прогестерон, кај пациентките од четири различни физиолошки периоди на животот, поделени во соодветни групи (пубертетска возраст, гравидитет, репродуктивен период и постменопауза) и серумското и саливарно ниво на тестостеронот кај машките деца на пубертетска возраст

- патохистолошки и имунохистохемиски да го детерминираме присуството на половите хормони естрадиол и прогестерон во гингивалното ткиво

- да го утврдиме влијанието на половите стероидни хормони врз пародонтално ткивниот комплекс, проследено преку индексите на пародонтално здравје

За реализација на поставената цел, на Клиниката за болести на устата и пародонтот во Скопје, беа испитани вкупно 150 пациенти поделени во 4 возрастни групи:

Првата група ја сочинуваа 30 пациенти во пубертетска возраст, од обата пола, на возраст од 11 до 14 години, со дијагностициран пубертетски гингивит и исто толкав број испитаници без знаци за постоење на гингивална инфламација, како контролна група. Втората група ја сочинуваа 30 бремени пациентки од последниот триместар на бременоста, третата група беше оформена од 30 пациентки во репродуктивниот период, на возраст од 30 до 45 години, а четвртата група ја сочинува 30 пациентки во пост менопауза, на возраст над 55 години.

Кај пациентите беа спроведени клинички, лабораториски и патохистолошки испитувања.

Од клиничките испитувања беше извршена проценка на пародонталното здравје следено преку индексите на: дентален плак ИДП (Silness-Loe), индекс на гингивална инфламација ИГИ (Loe-Silness), индекс на гингивално зголемување ИГЗ, индекс на епителна апикална миграција-ИЕАМ (AAP, 1999) и индекс на луксација на забите. Кај пациентките од групата постменопауза беше одреден и степен на коскена ресорпција (Vjorn и сор.)

Серумските и саливарните нивоа на половите хормони-прогестерон и тестостерон се изведоа со помош на RIA - DSL Advancing Diagnostics технологијата на Институтот за физиологија во Скопје. Серумските и саливарни нивоа на  $17\beta$  естрадиолот беа одредувани со помош на ELISA методата (DRG Estradiol ELISA) на Клиниката за гинекологија и акушерство при Медицинскиот факултет во Скопје.

Комплетната патохистолошка и имунохистохемиска анализа за детекција на естрогенските и прогестеронските рецептори во гингивално ткиво кај испитаничките во репродуктивниот и постменопаузен период, беше изведена на Институтот за патологија во Скопје.

Резултатите кои ги добивме проследувајќи ги индексите на пародонталниот статус кај испитуваната група момчиња и девојчиња на пубертетска возраст, укажаа на изразено присуство на гингивално воспаление. Одредувајќи ги серумските и саливарните вредности на доминантно машкиот полов хормон - тестостеронот, кај групата машки испитаници со пубертетски гингивит, утврдивме јака позитивна корелација помеѓу концентрациите на тестостеронот во двата медиума ( $r=0.68$ ). Анализата на корелативните вредности при споредување на серумските и саливарните нивоа на тестостеронот со пародонталните индексни вредности кај испитуваната група момчиња, укажуваат на јака позитивна корелација на тестостеронот со индексот на дентален плак, со индексот на забен камен и индексот на гингивална инфламација ( $r=0.49-0.91$ ).

Корелативните вредности кои ги утврдивме при споредувањето на серумското и саливарно ниво на прогестеронот, како и на  $17\beta$  естрадиолот со индексите на пародонталниот статус кај девојчињата од испитуваната група, укажуваат на позитивна корелација со сите индексни вредности, особено потенцирајќи го влијанието на прогестеронот врз гингивалното

крварење ( $r=0.80-0.82$ ) и на  $17\beta$  естрадиолот врз гингивалната инфламација и крварење ( $r=0.64-0.69$ )

Анализата на корелативните вредности кои ги утврдивме при споредувањето на серумските и саливарните нивоа на прогестеронот и индексите на пародонталниот статус кај бремените пациентки, укажуваат на јака корелативна врска со секој од нив ( $r=0.77-0.92$ ). Силно изразени корелативни вредности добивме и при споредувањето на серумските и саливарните концентрации на  $17\beta$  естрадиолот со пародонталните индексни вредности, кои бележат многу блиски вредности од  $r=0.67$  до  $0.94$ .

Вредностите кои ги добивме при воспоставувањето сооднос помеѓу саливарните и серумските нивоа на прогестеронот односно  $17\beta$  естрадиолот со индексите на пародонталниот статус кај жените во репродуктивен период, укажуваат на умерена до јако изразена позитивна корелација ( $r=0.46$  до  $0.83$ ) односно ( $r=0.45$  до  $0.80$ ).

Корелативниот сооднос на серумските вредности на прогестеронот со индексите на пародонталниот статус кај пациентките во постменопауза укажа на изразено позитивни вредности кои се движеа од  $r = 0.54$  до  $0.79$  додека корелативните соодноси на саливарното прогестеронско ниво со истите индекси бележеа вредност од  $r = 0.21$  па се до  $0.63$ . Корелативните соодноси помеѓу серумското ниво на  $17\beta$  естрадиолот и пародонталните индексни вредности упатуваат на умерена до јака позитивна корелација ( $r=0.38$  до  $r=0.74$ ), додека пак сите корелативни соодноси на саливарното ниво на естрадиолот со пародонталните индексни вредности упатуваат на јако позитивна корелација, при што  $r$  се движи од  $0.48$  до  $0.81$ .

Евалуацијата на коскено ресорптивните промени, укажа на манифестна алвеоларна деструкција во обете вилицы, кај групата испитанички во постменопаузалниот период. Нивото на ресорбираната коска изнесуваше од  $27.7\%$  до  $30.3\%$  во региите на горната вилица и од  $30.9\%$  до  $37.95\%$  во региите на долната вилица.

Кај двете групи на испитуваните пациентки од репродуктивниот и постменопаузниот период, успеавме со имунохистохемиска метода да детектираме нуклеарен и цитоплазматски позитивитет и за естрадиолот и за прогестеронот, како во епителот така и во крзното на гингивата.

Споредувајќи ги просечните вредности на половите хормони прогестерон и естрадиол во серум и во салива, анализата на варијанса (ANOVA)



покажа дека постојат статистички значајни разлики во однос на половите хормони помеѓу испитуваните групи во обата медиуми.

Добиените резултати од испитувањето на хормонските концентрации и во двата медиуми, без исклучок, во сите испитувани групи и периоди, укажуваат на потентното влијанието кое тие го манифестираат врз здравјето на пародонтот, што од своја страна ја сугерира улогата на стоматолозите, во превентивните и третманските модалитети во сите физиолошки периоди од животот.



**ABSTRACT**

Endocrine imbalance and hormonal fluctuations in different periods of life are known examples of systemic conditions, which lead to undesired effects on periodontal health. They act directly on periodontal tissue complex, modifying tissue answer on local factors and producing anatomical changes in gingival tissue, which can favorite plaque accumulation and progression of disease.

Because of the wide participation of sex hormones in many physiological processes and their involvement on periodontal health, we made the aims of this study:

-to evaluate concentrations of sex hormones-17 $\beta$ estradiol and progesterone in sera and saliva in female patients in four different physiological periods of life- puberty, pregnancy, menstrual cycle and post menopause and serum and salivary concentrations of testosterone at puberty boys.

-pathohistological and immunohistochemical evaluation of sex hormones 17 $\beta$ estradiol and progesterone in gingival tissue.

- to determine the influence of sex hormones on periodontal tissue complex, analyzing indices of periodontal status.

At the Clinic of oral pathology and periodontology we examined 150 patients divided in four groups.

The first one was consist of 30 puberty patients of both sexes, at 11-14 years, with diagnosed puberty gingivitis, and 30 patients at same age without signs of gingival inflammation (control group). The second group was consist of 30 patients at third trimester of pregnancy with signs of gingivitis. 30 patients on 30-45 years were in menstrual cycle period and the last group was consist of 30 postmenopausal women older than 55 years.

We evaluate periodontal health through clinical examination of periodontal indices: Plaque index, Calculus index, Gingival index, index of gingival enlargement, gingival bleeding index, CAL and luxation index. At postmenopausal group, we detected the rate of bone loss.

Serum and salivary concentrations of sex hormones- progesterone and testosterone were evaluated with RIA methods, while serum and salivary concentrations of 17 $\beta$ estradiol were evaluated with ELISA methods.

All of the pathohistological and immunihistochemical analyses for estrogen and progesterone receptors in gingival tissue were performed at Institute of Pathology in Skopje.

Examining periodontal status at boys and girls at puberty age, we noted expressive signs of puberty gingivitis. Determination of serum and salivary concentrations of testosterone, find out strong positive correlation between them ( $r=0.68$ ) in both medias.

The same strong correlation was found between serum and salivary concentrations and Plaque index, Calculus Index, and Gingival Index( $r=0.49-0.91$ ).

Comparing concentrations of progesterone and  $17\beta$ estradiol with periodontal indices at puberty girls, pointed at positive correlation with all of them, especially underline the influence of progesterone on gingival bleeding ( $r=0.80-0.82$ ) and  $17\beta$ estradiol on gingival inflammation and gingival bleeding( $r=0.64-0.69$ )

Analyzing correlative values between progesterone and  $17\beta$ estradiol in sera and saliva with periodontal indices at pregnant women, we find out strong relationship between them.( $r=0.77-0.92$ ) and ( $r=0.67-0.94$ ).

Establishing the correlative values between progesterone and  $17\beta$ estradiol in sera and saliva with periodontal indices at cycling women, stress out moderate to strong positive correlation. ( $r=0.46-0.83$ ) and ( $r=-0.45-0.80$ ).

In postmenopausal women, correlation between serum progesterone level and periodontal indices was high expressed ( $r=0.54-0.79$ ); the values of correlation between salivary progesterone level and same indices were from  $r=0.21$  to  $r=0.63$ . The influence of serum  $17\beta$ estradiol on periodontal health was ranging from moderate to strong, but salivary levels of this hormone expressed high positive relationship ( $0.48-0.81$ )

Evaluation of bone loss changes in postmenopausal women, pointed at accentuated alveolar bone loss in both jaws. The level of bone destruction was 27.7%-30.3% in upper jaw and 30.9-37.95 in lower jaw.

In both groups of patients-menstrual cycle and postmenopausal women, we manage with immunohistochemistry method, to detect nuclear and citoplasmatic positivism for progesterone and  $17\beta$ estradiol in epithellium and lamina propria.

Comparing medium values of sex hormones, progesterone and  $17\beta$ estradiol, in sera and saliva, ANOVA test exhibit significant statistical differences between them in all groups of patients. The obtained results from our study, concerning serum and salivary sex hormones concentrations, without exceptions, in all examined groups and periods of life, stress out the potent influence of sex hormones on periodontal health, which suggest the important role of dental professionals on preventive and treatment modalities.

Key words: sex hormones, progesterone,  $17\beta$ estradiol, testosterone, puberty gingivitis, pregnancy gingivitis, menstrual cycle, postmenopausal periodontitis



СОДРЖИНА

<b>1. ВОВЕД И ЛИТЕРАТУРЕН ПРЕГЛЕД .....</b>	<b>2</b>
<b>2. ЦЕЛ НА ТРУДОТ .....</b>	<b>24</b>
<b>3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОД НА РАБОТА .....</b>	<b>26</b>
<b>4. РЕЗУЛТАТИ .....</b>	<b>36</b>
<b>5. ДИСКУСИЈА .....</b>	<b>125</b>
<b>6. ЗАКЛУЧОЦИ .....</b>	<b>176</b>
<b>7. ЛИТЕРАТУРА .....</b>	<b>182</b>

1



ВОВЕД И  
ЛИТЕРАТУРЕН  
ПРЕГЛЕД

Клиничките и базичните научни истражувања карактеристични за периодот од последните неколку децении, ја разоткриваат етиолошката комплексност и придонесуваат за расветлување на патогенетските механизми вклучени во пародонталното заболување.

Забрзаниот развој на полето на пародонталната медицина фрли ново светло на концептот на оралниот кавум како единствен систем конектиран со севкупните случувања во човековиот организам.

Покрај есенцијалното учество на бактериската кауза, повеќе системски состојби односно нарушувања се имплицирани како ризик индикатори или ризик фактори кои водат до нарушување на пародонталното здравје. Меѓу нив се повеќе на значај добиваат бројните фактори на животната средина, психо-социјалните стрес фактори и ендокрини нарушувања кои можат да го предиспонираат домаќинот и забрзаат процесот на пародонтално ткивната декомпозиција.

Ендокриниот имбаланс и хормоналната флукуација поврзани со одредени физиолошки периоди од животот, се познати примери на системски состојби кои водат до несакани ефекти врз здравјето на пародонтот(2,3,69,121). Тие делуваат директно врз пародонтално ткивниот комплекс, модифицирајќи го ткивниот одговор на локалните фактори и продуцираат анатомски промени на гингивалното ткиво кое



може да ја фаворизира плак акумулацијата и прогресијата на заболувањето.

Огромното значење на половите стероидни хормони и нивната улога во процесите на регулацијата на голем број хомеостатски механизми во организмот, било поттик за голем број автори широм светот да се занимаваат и проучуваат динамиката на хормоналната дистрибуција, за кое според последните научни сознанија не постои клетка во човековиот организам која не е засегната од нивното влијание.

Нивните флукуирачки нивоа или пак отсуство, може да влијаат и да дадат реперкусии врз функцијата на различни органи и органски системи, вклучувајќи го и пародонталниот ткивен супстрат како предмет на наш особен интерес. Оттука и познавањето на нивната структура, механизам на дејство и физиолошки импликации се наметнува како императив.

#### *Физиолошки аспекти на половите стероидни хормони*

Како дел од репродуктивниот систем на човековиот организам, овариумите (кај жените) и тестисите (кај мажите) имаат двојна функција: продукција на герминативни клетки и секреција на полови стероидни хормони.

Половите хормони се витални хемиски супстанции, често нарекувани како "хемиски месинџери" кои ги носат информациите и инструкциите од една до друга група на клетки. Во човековиот организам хормоните влијаат безмалку на секоја клетка, орган или систем, регулирајќи го растот, развојот, ткивните и половите функции.

Синтезата и секрецијата на машките полови хормони, т.н. андрогени, се одвива во интерстициумот на Лајдиговите клетки на тестисите кај мажот. Тестостеронот, кој се лачи значајно повеќе од останатите два, дихидротестостерон и андростенедион, се смета за најважен хормон на тестисите, иако речиси целиот, во таргет ткивата се претвара во поактивниот дихидротестостерон. Слично, како и за синтезата на женските полови хормони, машките полови хормони се синтетизираат од холестеролот или директно од ацетил коензим А.

Лабаво поврзан за албуминот, или поцврсто за  $\beta$ -глобулинот, тестостеронот циркулира во крвта околу 30 до 60 минути, при што се врзува за ткивата или се деградира во инактивни продукти кои веднаш се излучуваат(48).

За време на феталниот развој, по стимулација на хориогонадотропниот хормон, тестостеронот се излучува во мали количини од плацентата. Тестостеронот не се продуцира за време на детството до 10-тата година. Пачењето значајно се зголемува под дејство на гонадотропните хормони од аденохипофизата, на почетокот на пубертетот и во текот на целиот живот, се до педесеттата година, кога се бележи нагло намалување, а во осумдесеттата година изнесува 20-50% од максималната количина.

Покрај тестостеронот, кај мажите се ствара мала количина на естроген - околу 1/5 од количината на естрогенот кој се ствара кај негравидна жена. Сеуште не е јасен изворот на естрогените кај машките, веројатно се продуцира во Сертолиевите клетки со конверзија на тестостеронот во поголем дел во естрадиол. Естрогените се ствараат од тестостеронот и андростендионот и во други ткива, посебно во црниот дроб, најверојатно и повеќе од 80% од вкупниот естроген продуциран кај мажите.

Иако го носат називот машки полови хормони, андрогените се продуцираат и кај жените, при што се смета дека кај нив извршуваат повеќе од 200 различни дејства.

Главна ендокрина функција на овариумите е продукција и секреција на женските стероидни хормони: естрогени, прогестини и андрогени (49)

Во плазмата на жената постојат три вида на естрогени:  $17\beta$ -естрадиол, естрон и естриол. Тоа се т.н. стероидни естрогени со идентична структура која подразбира стероидно јадро со 18 јаглеродни (C) атоми и ароматичен (A) прстен, како и оксигенирани функционални групи на јаглеродот C3 и C17.

$17\beta$ - естрадиолот е главен естроген на јајникот, кој е биолошки најактивен естроген со две хидроксилни групи на C3 и C17 атомот. Со оксидација на хидроксилната група на C17 се добива естрон, а естриолот има три хидроксилни групи на C3, C16 и C17.

Естрогената активност на естрадиолот е 12 пати поголема од естронот, а 80 пати поголема од естриолот. Според релативната потенција вкупната естрогенска активност на естрадиолот е многу пати поголема од останатите два естрогени заедно.

Максималната концентрација на  $17\beta$ -естрадиолот во серумот непосредно пред овулацијата изнесува 100-450 pg/ml, додека пак во менопауза средната вредност на овој хормон изнесува 30 pg/ml.

Во тек на гравидитетот, дневната продукција на плацентарните естрогени, пред крајот на бременоста се зголемува и за 30 пати повеќе од почетните вредности. Меѓутоа, лачењето на овие естрогени, повеќекратно се разликува од естрогените продуцирани од овариумите. Поголемиот дел од излучените естрогени го сочинува естриолот, кој се лачи во сосема мала количина кај негравидни жени, има слабо дејство, така да вкупната естрогенска активност сосема малку се зголемува. Естрогените кои ги излучува плацентата не се синтетизираат "de novo" од основниот супстрат во плацентата, туку андрогените стероидни компоненти кои настануваат во надбубрежната жлезда на мајката и фетусот, по крвен пат се транспортираат во плацентата, каде се претвараат во естрадиол, естрон и естриол. Естроген во детството се лачи само во мали количини, за да во пубертетот количината се зголеми 20 и повеќе пати под влијание на гонадотропните хормони на хипофизата (47).

Иако естрогените хормони понекогаш грешно се претставуваат ексклузивно само како женски хормони, всушност и мажите и жените ја имаат способноста за нивна продукција.

Како единствен значаен претставник на прогестините се смета прогестеронот, кој се лачи од жолтото тело во втората половина на оваријалниот циклус. Во првата половина од циклусот, се забележуваат само мали количини од овој хормон во плазмата, како резултат на неговата продукција во јајниците и во кората на надбубрежната жлезда.

Синтезата на естрогените во јајниците се одвива по општиот пат на стероидогенезата: ацетил коензимот А се конвертира во холестерол, прогестерон и тестостерон, кои служат како претходници на естрогенот. Јајниците содржат мошне активен систем на ароматаза за конверзија на

андрогените во естрогенот. Во текот на фоликуларната фаза од циклусот, целиот тестостерон и голем дел од прогестеронот се претвараат во естрогени, во гранулоза клетките на овариумот.

Освен тоа, во јајниците се создава и 1/5 од онаа количина на тестостеронот кој се излучува во плазмата кај мажот.

Почнувајќи од денот пред овулацијата, расте секрецијата на прогестеронот и го достигнува својот врв околу 8-от ден од овулацијата, за да потоа секрецијата на прогестеронот брзо опадне, што е одраз на регресијата во corpus luteum. Во време на овулацијата опаѓа и продукцијата на естрогените, за потоа да настане скалест пораст. Овој втор пик на естрогените го достигнува својот максимум околу средината на лутеалната фаза, а се должи на нивната преодукција во corpus luteum.

Прогестеронот продуциран во corpus luteum и во плацентата за време на гравидитетот, обавува неколку независни физиолошки функции кои се однесуваат на неговата способност да го конвертира естроген афектиранион утерин ендометриум во секреторен ендометриум.

Прогестеронот има и други мултипни дејства во женската репродуктивна физиологија, вклучувајќи партиципација во feedback регулацијата на хипофизните гонадотропини и оваријални естрогени, стимулација на матурацијата на мамарните жлезди за време на доењето, релаксација на утериниот сфинктер за време на ембриогенезата, стимулација на базалната температура и сл.

Серумските нивоа на прогестеронот се релативно високи при раѓањето како резултат на плацентарната продукција, рапидно опаѓа во првата пост натална недела и расте за време на пубертетот.

Серумското прогестеронско ниво кај возрасни мажи и жени во постменопауза, се слични со нивото кај жени во фоликуларната фаза на менструалниот циклус и ја одразуваат адреналната прогестеронска продукција. Серумското ниво на прогестеронот е релативно високо кај жени во лутеална фаза на менструалниот циклус и особено во бременоста, што се должи на гонадотропната стимулација.

Синтетизираните хормони (естрогени и прогестерон) се пренесуваат по крвен пат најчесто специфично врзани за албуминот и глобулините во плазмата и во рок од 20 минути навлегуваат во ткивата.(49)

*Рецепторна идентификација на половите хормони*

До раните 1970 год. се верувало дека активноста на естрогените полови хормони е ограничена воглавно на репродуктивните органи и се остварува преку дотогаш единствено познатиот естрогенски рецептор ER $\alpha$ (118).

Понатамошните научни истражувања за ефектот на хормонската терапија, го докажува бенефитот од естрогените и врз други органи и системи, како што е одржувањето на коскениот интегритет, подобрување на кардиоваскуларниот профил и когнитивните функции, заштита од макуларна дегенерација и др.

Концептот, дека естрогените можат да го остварат својот ефект директно врз бројни целни ткива и органи, беше тешко да се објасни се до појавата на теоријата за хормонална селективност и вториот естрогенски рецептор ER $\beta$ .(65)

Првичните анимални студии укажуваат на постоење голема разлика во ткивната дистрибуција на ER $\alpha$  и ER $\beta$ кај стаорците(65).

Имено, најдена е висока експресија на ER $\alpha$  во утерусот, тестисите, хипофизата, овариуми, бубрези, епидидимис и надбубрежна жлезда, а релативно висока експресија на ER $\beta$  во овариуми, простата, бели дробови, утерусот и тестисите.

Двата вида на рецептори докажани се во примарните остеобласти, со што може да се објасни ефектот на естрогените врз метаболизмот на коските.

Откривањето на ER $\beta$  во мозокот, во регии поврзани со учењето и памтењето (неокортекс, хипокампус, базални ганглии) го објаснува влијанието на естрогените врз низа неуронски функции(154).

Се смета дека ER $\alpha$  и ER $\beta$  поседуваат голема сличност (97%) во аминокиселинската секвенца со која се врзуваат за ДНК молекулата, што

значи дека преку двата рецептори се активираат исти гени, но многу е помала сличноста (60%) во аминокиселинската секвенца во делот кој се врзува за лигандот. Оттаму, различни естрогени имаат различен афинитет за врзување со двата типа рецептори.

Областа на лигандот која содржи околу 300 аминокиселини е одговорна за врзување со лигандот и е лоцирана на карбоксилниот крај на рецепторот.

ДНК областа на рецепторот е регион од околу 70 аминокиселини, лоцирани во центарот на рецепторот и овозможува врзување на рецепторот како димер за таргет гените во клетката.

Двата рецептори се кодирани од различни гени, но иако имаат слична аминокиселинска секвенца во областа на лигандот, тие не се фармаколошки еквивалентни. Рецепторите имаат идентичен афинитет за врзување со ендогениот естрадиол(81). Високиот степен на хомологија на аминокиселинската секвенца во ДНК областа помеѓу двата рецептори, сугерира но не е доказ дека рецепторите ги регулираат истите гени.

#### *Експериментални студии на анимален модел*

Дека гингивата е таргет ткиво за директно дејство на половите хормони, укажуваат испитувањата на Formicola и сор.(37) при што радиоактивниот естрадиол инјектиран во женски стаорци се појавува не само во регијата на гениталниот тракт, туку и во гингивалното ткиво.

Специфичната јадрена локализација на (3H) естрадиолот, била најдена преодминантно во базалниот и спинозниот слој на гингивалниот епител, стромалните сврзно ткивни клетки и ендотелните клетки и перицитите на малите крвни садови во ламина проприа.

Секако, овие резултати се првиот директен доказ за инволвираноста на гингивата како таргет ткиво за естрогените хормони(178), прогестеронот(177,190) и андрогените хормони(162,42), чии рецептори се сместени во цитоплазмата на клетките од гингивалното ткиво.

Системската администрација на прогестеронот кај женски кучиња доведува до вазодилатација и зголемена пермеабилност на гингивалната микроваскуларна мрежа, со што се зголемува суспектноста за повреди и ексудација во периваскуларното ткиво, а притоа не афектирајќи ја морфологијата на гингивалниот епител.(56)

Кај експерименталните студии изведени врз женски глвци, повторуваните инјекции на естрогените хормони причинуваат зголемено создавање на ендостална коскена формација во вилицата и намалена полимеризација на мукополисахаридно протеинскиот комплекс во коскената основна суптанција. Естрогенската инјекција, ги спречува тенденциите во правец на хиперкератоза на гингивалниот епител и фиброзирање на сидовите на крвните садови кај овариектомирани женски животни. Тие исто така го стимулираат процесот на коскено создавање и фиброплазија, што ги компензира деструктивните измени на пародонциумот, индуцирани од системска примена на кортизон. Локална апликација на прогестерон, естроген и гонадотропини се смета дека го редуцираат акутниот одговор на хемиски иритации.

Елевираниите нивоа на естроген и прогестерон ја нагласуваат гингивалната ексудација кај женски кучиња со и без знаци на гингивално заболување, најверојатно заради хормон индуцираната зголемена пермеабилност на гингивалната микроциркулација.

Наспроти ова, дефицитот на естрогени хормони кај овариектомирани животни е следен со остеопороза на алвеоларна коска, редуцирана цементна формација и намалена густина на сврзните влакна и клетки во периодонталниот лигамент, при што гингивалниот епител станува атрофичен.

Експерименталните студии, исто така откриваат дека системската администрација на тестостерон, ја забавува пролиферацијата на сулкусниот епител врз цементот, ја стимулира остеобластната активност во алвеоларната коска и ја зголемува целуларноста на пародонциумот кај експерименталните животни.

*Улогата на половите хормони во периодот на пубертетската матурација*

Се поголем е бројот на базични и клинички испитувања од понов датум, изведени на хуман материјал, во кои се настојува докрај да се дообјаснат случувањата асоцирани со флукутирачките нивоа на половите стероидни хормони во различни физиолошки состојби и периоди од животот и нивниот одраз врз оралното и пародонтално здравје.

Варијациите во нивоата на половите хормони доведуваат до јасни клинички измени кај плак условеното гингивално заболување, преку механизми како имуна супресија, зголемена флуидна ексудација, стимулација на коскениот "turn over" и потенцирање на фибробластната коскена активност (3,158).

Пубертетот, кој го означува почетокот на половата матурација на индивидуите, инволвира репродуктивни измени. Се смета дека во овој период може да дојде до појава на гингивална инфламација и гингивално зголемување и кај обата пола, со поголема преваленција кај женскиот пол.

Пубертетскиот гингивит, како посебен ентитет, повеќе години наназад претставува тема во врска со која се презентирани конфликтни резултати, од кои едни јасно ја потврдуваат тенденцијата на пораст на знаците на заболувањето, а други пак нивното изостанување(47).

Nakagawa и сор.(120), во податоците произлезени од лонгитудиналните студии кај деца во пубертет, укажуваат на повисока преваленција на гингивална инфламација отколку кај помлади деца или адулти после пубертет. До слични сознанија доаѓаат и други автори (115) кои потврдуваат дека гингивалната инфламација кај деца во предпубертет не го достигнува оној степен како кај деца навлезени во пубертет.

Кај девојчињата, се смета дека промените во нивоата на естрогените и прогестеронот, се транзиторни и во постпубертетот се враќаат на нормалното ниво. Поголем дел од девојчињата кои се со добра општа здравствена состојба и гингивално здравје, нема да развијат



сигнификантни пародонтални измени кои се должат на пубертетот или менструалниот циклус, за разлика од оние кои имаат знаци на иницијална гингивална инфламација со дури и релативно мала акумулација на дентален плак.

Гингивалното воспаление кај момчињата во пубертетот е во корелација со серумското ниво на тестостеронот, а кај девојчињата со системската елевација на прогестеронот и естрадиолот (120).

Гингивалното ткиво и субгингивалната микрофлора покажуваат вариетет на измени како резултат на зголеменото хормонално ниво при налетот на пубертетот. Зголемената инциденца на гингивалното воспаление во текот на пубертетската матурација не е следена со пропорционален пораст на количината на плакот(120) туку е во сооднос со композицијата на сулкусното еко милје, во кое доминираат Грам (-) соеви на *Prevotella intermedia* и *Prevotella nigrescens*.

Измените во пропорциите и фреквенцијата на периопатогените бактерии и серумското ниво на антитела насочени кон нив, се различни во одредени стадиуми на физиолошката матурација. Статистичките анализи откриваат дека нивоата на *Prevotella intermedia* бележи раст во пубертетот над оној во претходните стадиуми: на раното детство и предпубертетот (120)

Зголемениот квантум на *Prevotella intermedia* во однос на *Porphyromonas gingivalis* во тек на пубертетот може да е резултат на селективното дејство на половите хормони, забрзувајќи го растот само на *Prevotella intermedia*. Исто така, кај оваа возрастна популациона група, доаѓа до зголемена инциденца и пропорција на *Campylobacter* специесот, обвинет за нагласена тенденција на крварење за време на пубертетот(115).

Биохемиските промени на гингивално ниво, кои резултираат од бактериската активност и нивното меѓусебно поврзување, може да претставуваат реакции кои не се вистински инволвирани во физиолошките процеси.

Хипотезата дека стероидните полови хормони, директно ги афицираат субспециесите на *Bacteroides melaninigenicus* е поткрепена од опсервациите дека естрадиолот, прогестеронот и тестостеронот можат да бидат супституирани за синтеза на витаминот К- есенцијален фактор на

раст во метаболизмот на овие микроорганизми. На овој начин се потврдува потенцијалот на половите хормони да го алтерираат субгингивалното еко милје со директно влијание врз метаболниот циклус на *Bacteroides melaninigenicus*.

Ендокриниот дисбаланс и варијациите во нивоата на хормоните кои директно ја индуцираат промената на нормалната микрофлора, фрлаат ново светло врз асоцираноста на гингивалното и пародонталното заболување со овие состојби.

Како ентитет, кој не ретко може да се сретне кај популацијата со пубертетски гингивит е гингивалното зголемување. Тоа е и директна потврда дека ендокрините пореметувања или хормонските варијации го афектираат пародонталното ткиво, модифицирајќи го ткивниот одговор на локалните фактори, при што можат да ја фаворизираат плак акумулацијата и прогресијата на заболувањето(122). Се смета дека по изминувањето на пубертетот, со нормализирање на хормонските варијации, спонтано доаѓа до редукција на гингивалното зголемување, но само при отсуство на дентален плак и забен калкулус(122).

Бројни студии укажуваат на фактот, дека половите хормони го афектираат и модифицираат дејството на клетките од имуниот систем, при што интеракциите помеѓу естрогените и имуните клетки може да имаат неимунолошки регулаторни ефекти(26).

Типовите на гингивална алтерација се поврзани со физиолошки хормонални измени и се карактеризираат со неспецифични инфламаторни промени, со доминантно васкуларни компоненти кои клинички водат до значајна хеморагична тенденција.

Експериментите како "in vivo" така и "in vitro", на администрација на андрогени и естрогени хормони, укажуваат на доминантно анаболната функција во стимулирањето на матриксната синтеза, посебно важна и апликативна кај пародонталната репарација(159) и медикаментозно условеното гингивално зголемување, како и за време на третманските модалитети(160).

Андрогените хормони манифестираат анаболни ефекти директно насочени кон сврзно-ткивните елементи, хуманите гингивални

фибробласти и алвеоларната коска и имаат импликации во пародонталното заздравување, поттикнати од синергистичкото дејство на  $17\beta$ -естрадиолот. Модулаторните ефекти на естрадиолот и извесните инхибиторни ефекти на прогестеронот, врз андрогениот метаболизам можат да влијаат врз презентацијата на заболувањето и прогресот на репараторниот одговор во услови на инфламиран пародонтален комплекс(170).

Активноста на андрогените хормони, тестостеронот и 4андростенедионот, може да биде директно поттикната како одговор на интерлеукин-1 (IL-1) стимулација, при што доаѓа до конверзија на значајно поголеми количини на потентниот анаболен метаболит  $5\alpha$ -дихидротестостерон (64).

Влијанието на тестостеронот се огледа и преку намалената продукција на  $PgE_2$  од страна на моноцитите, сугерирајќи ја модулаторната улога на половите хормони врз гингивалната инфламација(112).

Елевирани нивоа на андрогените хормони, посебно на тестостеронот и дихидротестостеронот, можат да го афектираат клеточниот стромален одговор на инфламаторните стимулуси преку намалена продукција на интерлеукин-6 (IL-6) од страна на гингивалните фибробласти, со што уште еднаш се потврдува нивниот модуларен ефект во развојот на локализираната инфламација посредувана од инфламаторните медијатори и цитокини(42).

### *Пародонтална афекција на половите хормони во репродуктивниот период кај жената*

Модулацијата на хормоналниот баланс кај женскиот пол е строго поврзана со генетската експресија на возраста. Посебно, серумскиот дисбаланс на половите хормони и нивните метаболити се покажаа критични во однос на влијателните клинички параметри во регенеративниот процес, како и во етиологијата на повеќе акутни или хронични здравствени нарушувања кај жената (138,163).

Постојат неколку типови на гингивално заболување, каде варијациите во нивото на половите хормони се сметаат за иницијатор или фактор кој го потенцира заболувањето односно состојбата.

Генерално, се смета дека менструалниот циклус не е следен со значајни гингивални нарушувања, иако повремено можат да се забележат одредени промени. Гингивалните измени асоцирани со циклусот, може да се доведат во врска со хормоналниот имбаланс или пак да се пратечки симптоми на оваријалната дисфункција. Литературните податоци укажуваат на преваленција на гингивитот, особено во периодот на овулација и пред почетокот на циклусот(96) и редукција на инфламацијата по завршување на циклусот.

За времетраење на менструалниот циклус, доаѓа до зголемена ексудација од инфламираната гингива и нагласување на претходно постоечкото гингивално воспаление.

Дека промените во хормоналното милје кај жената се рефлектираат врз пародонталното здравје, укажуваат и не така бројните студии во врска со примената на оралните контрацептивни средства. Тие дејствуваат преку елевирање на хормоналното ниво, провоцирајќи диспропорционален гингивален инфламаторен одговор на локалните иританси како што е денталниот плак и забен калкулус.(195)

Епидемиолошките податоци сугерираат на учеството на прогестеронот во патолошките механизми на венските и артериските заболувања при употреба на оралните контрацептиви. Влијанието на прогестините врз хемостатските фактори зависи од типот и дозата на прогестинот, од присуството на естрогените, од начинот и должината на апликацијата(82). Рецепторите на естрогените и прогестеронот се локализирани во ендотелот и во мазната мускулатура на ѕидот на крвниот сад, но постои разлика во одговорот на венските и артериските садови на половите стероиди.

Бременоста, како исклучително важен период од животот на секоја жена, се карактеризира со значајна елевација на нивоата на женските полови хормони во плазмата и субсеквентно во гингивалниот флуид и плунката.

За време на гравидитетот доаѓа до рапиден пораст на нивото на прогестеронот и на естрогените, кој кон крајот на третиот триместер достигнува нивоа 10 односно 30 пати поголеми од нивоата за време на нормалниот менструален циклус(3,96).

Бременоста, сама по себе, не предизвикува гингивално заболување, туку го потенцира гингивалниот одговор и ја модулира резултантната клиничка слика(2,6,7).

Богатите литературни податоци кои произлегуваат од оваа област, сугерираат дека гингивалната инфламација протекува со два нагласени пикови, за време на првиот триместер кога настанува зголемена продукција на гонадотропини и за време на третиот триместер, кога нивото на естрогените и прогестеронот е највисоко. Ова ги објаснува и промените во тежината на гингивалното заболување кои се потенцираат на почетокот на вториот и третиот месец од бременоста, најизразени се во осмиот, а почнуваат да се намалуваат во текот на деветиот месец од бременоста(171).

Бременоста не ја алтерира здравата гингива, туку ги афектира претходно инфламираните ареи. Корелацијата помеѓу степенот на гингивалната инфламација и квантумот на плаковиот биофилм е поголема после породувањето отколку за време на гестацискиот период, што сугерира дека во тој период се вклучуваат други фактори кои ја нарушуваат гингивалната кондиција.

Варијабилните нивоа на половите хормони доведуваат до промени кои индуцираат диспропорционален гингивален одговор на локалните иритенси од типот на липополисахаридниот предизвик или забни депозити (190), кој се случува кај 65% до 70% од бремените жени.

Гравидитетот, кај околу 10% од бремените жени, може да индуцира развој на т.н. гравидарни тумори на гингивата обично во вториот триместер. Иако овие лезии имаат тенденција делумно да се повлечат по породувањето, кај дел од нив потребен е и хируршки третман.

Парцијална редукција на интензитетот на гингивалното воспаление се случува околу два месеци по породувањето, додека после една година, состојбата на гингивата е компарабилна со онаа пред породувањето (22).

Оралното здравје и пародонталниот статус пред бременоста можат да влијаат на прогресијата и тежината на инфламацијата во услови на флукуирачки нивоа на половите стероидни хормони, особено од почетокот на вториот и текот на третиот триместар(90), при што порастот на загубата на атечментот може да е репрезент на активна пародонтална инфекција акцелерирана од бременоста.

Иако се верува дека гравидарниот гингивит е резултат на елевираниите хормонални концентрации, точниот механизам инволвиран во етиологијата на оваа состојба останува недоволно разјаснет. Пародоксално, наспроти јасно изразената инфламација во еден пролонгиран период, гравидарниот гингивит ретко прогредира во пародонтално заболување и обично во услови на одржување адекватна орална хигиена, се разрешува по породувањето.

Влијанието на елевираниите нивоа на половите хормони може да се изрази преку деструкција на гингивалните маст клетки и резултантното ослободување на хистамин и протеолитички ензими, со што може да придонесе за понагласен инфламаторен одговор на локалните иританси (171).

Испитувањата на Yuan (189) укажуваат на појава на Granuloma pyogenicum кај 0,2-9,6% од жените со високо ниво на полови хормони, како резултат на имбалансот помеѓу инхибиторите и поттикнувачите на ангиогенезата, со не докрај разјаснета улога на женските стероидни хормони. Исто така, забележано е генерализирано зголемување на мобилноста на забите за време на бременоста (3) и негова редукција post partum.

За алтерација на сулкусното еко милје кое се случува за време на гестацискиот период, укажуваат студиите на Kornman и Loeshe (74). Бактериско-хормоналните интеракции предизвикуваат промени во композицијата на плаковиот биофилм, при што доаѓа до смена на субгингивалната флора во корист на анаеробите. Според овие автори, за време на вториот триместар, доаѓа до акцентирање на гингивалната инфламаторна реакција и гингивалното крварење, без евидентно покачување на плакот. Единствен микроорганизам кој квантитативно значајно се зголемува со напредување на бременоста е *Prevotella*

intermedia (75). Се смета дека овој пораст е асоциран со елевација на системското ниво на естрогените и прогестеронот и коинцидира со покачен индекс на гингивално крварење(191).

Прифаќајќи го концептот дека оваријалните хормони можат да го потенцираат постоечкото гингивално воспаление, изведени се студии со цел да се навлезе во откривањето на суптилниот механизам на дејство на посочените хормони врз пародонтално ткивниот супстрат.

Прогестеронот, како најпроминентен претставник на прогестините е поврзан со зголемена пермеабилност на микроваскуларната мрежа, алтерација на степенот на колагената продукција во гингивата, зголемување на фолатниот метаболизам и нарушување на имуниот одбранбен систем на гингивалното ткиво, со што се редуцира способноста за нејзина репарација(158). Од своја страна пак, зголемената пролиферација на ново формирана капиларна мрежа во гингивалното ткиво, доведува до зголемена тенденција на крварење.

Делумната супресија на имуниот систем на мајката е документирана со значајно зголемување на моноцити во серумот и специфични B-1 гликопротеини кои учествуваат во намалениот лимфоцитен одговор на митогени и антигени(26) како и намален сооднос на T хелперните и T супресорните клетки (CD4/CD8).

Слични промени наоѓаат и Aboul-Daheb и сор.(1), каде во услови на зголемен гингивален индекс, процентот на T3, T4 и B клетките е намален во периферната циркулација и гингивалното ткиво во однос на контролната група.

За намалена неутрофилна хемотакса и фагоцитоза, депресија на клеточно посредуваниот имунитет и намален T клеточен одговор во услови на елевирани вредности на оваријалните хормони особено прогестеронот, укажуваат Ruber-Durlacher и сор. (139).

Larr и сор.(85) известуваат дека високото ниво на прогестеронот забележано во периодот на бременоста, влијае на развојот на локалната инфламаторна реакција преку намалена регулација на интерлеукин 6 (IL-6) продукцијата за 40% - 50%, правејќи ја гингивата понеефикасна во одговорот на бактериските продукти.

Значаен е и фактот на стимулирана продукција на простагландините, особено PGE<sub>1</sub> и PGE<sub>2</sub> како потентни медијатори на инфламаторниот одговор и коскената ресорпција. Бидејќи простагландините делуваат и како имunosупресиви, можно е гингивалната инфламација да прогредира напоредно со зголемените вредности на овие медијатори (125, 112, 186).

Kinby и сор.(70) наоѓаат дека високото ниво на прогестеронот во тек на гравидитетот влијае на инхибиторот на плазминоген активаторот тип2 (PAI-2) со што го нарушува балансот на фибринолитичкиот систем. Бидејќи PAI-2 служи како важен инхибитор на ткивната протеолиза, резултатите од истражувањето имплицираат инволвираност на компонентите на фибринолитичкиот систем во развојот на гравидарниот гингивит.

Иако во голем дел стероидните полови хормони делуваат синергистички, сепак генерално, потенцираната гингивална реакција во гестацискиот период му се припишува на прогестеронот (86).

За разлика од него, опсегот на дејствување на естрогените, претставен преку најпотентниот меѓу нив 17β-естрадиолот, инволвира раст, диференцијација и функција во повеќе целни ткива во организмот. Механизмите преку кои овие дејства се изведуваат сеуште не се потполно утврдени, но се чини дека повеќето од ефектите на естрогените се посредувани преку генетскиот образец вклучувајќи лиганд/ рецептор интеракција (23).

Мултипните механизми инволвирани во активноста на естрогените во различни ткива, неодамна ги разработуваат Mendelson и Karas (109) и Gruber и сор (44). Ефектите на естрогените, посредувани преку естрогенските рецептори ERα и ERβ имаат своја експресија не само во репродуктивните ткива, туку се откриени и во миокардот, ендотелијалните и васкуларните мазни мускулни клетки, црниот дроб, дојките, мозокот, коските, а во оралниот кавум во гингивата, периодонциумот и алвеоларната коска (190).

Овие рецептори се цел на ендогени, егзогени естрогени, како и фармаколошки естрогени агонисти, кои можат исто така да бидат активирани од "growth" факторите.



Класичниот сигнален пат за естрогена акција е лиганд зависната рецепторска активација во која активираните естрогени рецептори се транскрипциони фактори кои ја алтерираат генската експресија и активираат протеинска синтеза (44). Лиганд независната активација на естрогенските рецептори поттикната од факторите на раст, истотака резултира со нуклеарна акција.

Дејството на естрогените на молекуларно ниво е детерминирано од структурата на хормонот, подтипот на изоформата на инволвирааниот естрогенски рецептор, целниот ген промотор и балансот на коактиваторите и корепресорите кои ја модулираат транскрипционата активност (44).

Опишани се и дополнителни позитивни ефекти на естрогените хормони врз васкуларната мрежа. Денес се знае дека  $17\beta$ - естрадиолот делува врз структурата на сидот и функцијата на крвните садови преку бројни целуларни и молекуларни механизми(67).Тој директно делува врз васкуларниот тонус преку регулација на ослободување на некои вазоактивни агенси на ендотелот, како што е азотниот оксид (кој делува како силен вазорелаксант и инхибитор на агрегација на тромбоцитите) и ензимот простагландин H синтетаза (PgHS) (30).

Најновите испитувања сугерираат дека естрогените го остваруваат својот директен васкулопротективен ефект преку нуклеарните рецептори во ендотелијалните клетки (176), што значи дека имаат потенцијал за транскрипциона регулација на гените во таргет клетките на ендотелот.

Естрогените ја инхибираат пероксидацијата на фосфолипидите на клеточната мембрана на мазните мускулни клетки во крвните садови, а со тоа ја спречуваат клеточната пролиферација и миграција индуцирана од процесот на пероксидација преку слободните радикали (68).

Комплексни ефекти естрогените хормони манифестираат врз хемостатските фактори, при што различни студии нудат спротивставени мислења. Забележани се позитивни ефекти на простагландинот, моќен вазодилататор и инхибитор на тромбоцитната агрегација, но останува нејасно како тромбоцитната реактивност е засегната од естрогените ( 16).

Исто така и влијанието на естрогените во процесот на инфламација е контрадикторен. Познато е нивното влијание врз елевацијата на C-реактивниот протеин (CRP)-потентен маркер на инфламацијата (24,25) но и редукција на солубилните клеточни адхезивни молекули: E-селектин, ICAM и VCAM, хемокини и цитокини како што се интерлеукин 6 (IL-6) и TNF $\alpha$ , што од своја страна сугерира редукција на инфламаторните процеси и протективен ефект во однос на атеросклерозата(72).

Како прилог кон регулацијата на инфламацијата и имуното преживување е влијанието на естрогените хормони во индукција на контролата на протеиназа инхибиторот-9 (PI-9) кој е прв хуман инхибитор на каспаза 1. Како каспаза 1 е позната дека ја регулира продукцијата на проинфламаторните цитокини, јасно произлегува функцијата и потенцијалниот механизам кој ја објаснува способноста на овие стероидни хормони за заштитата при инфламаторните заболувања.

#### *Ефектите на половите хормони врз пародонталниот ткивен комплекс во периодот на менопауза*

Физиолошките промени кои се јавуваат кон крајот на репродуктивниот живот на жената, се одразуваат врз повеќето органи и системи и имаат своја заедничка основа во постепено намалување на оваријалната резерва (вкупниот број на примарните фоликули), намалената повратна врска меѓу овариумите и хипофизата, намалена продукција на женските стероидни хормони и сл. Овој период е посебно важен, бидејќи во денешни услови на живеење, се смета дека 40% од својот живот жената го минува во пост менопауза.

Дефицитот на естрогените хормони директно ги погодува таргет ткивата и оние органи за кои со сигурност се знае дека поседуваат рецептори за естрогени хормони.

Додека бројни студии го демонстрираат соодносот помеѓу ниското ниво на естрогените и скелетната коскена загуба, влијанието на естроген

дефициенцијата врз алвеоларната коска и пародонтот во целина, дури од неодамна почна да се расветлува во неколку епидемиолошки студии(50, 39, 168 ).

Високи нивоа на проинфламаторни цитокини IL-1 и IL-6 со коскено ресорптивен потенцијал се најдени во гингивалниот флуид на естроген дефициентни жени во менопауза, споредено со жени во пременопауза (144).

Естрогената дефициенција го зголемува степенот на алтерација на сврзно ткивните компоненти на гингивата, со стимулација на синтеза на матрикс металопроотеиназа 8 (MMP-8) и матрикс металопроотеиназа 13 (MMP-13) (41), азотен оксид (30) и неколку цитокини имплицирани во коскената ресорпција (164).

Кај жени во менопауза е најдена сигнификантна корелација помеѓу алвеоларната коскена густина, метакарпалната коскена густина и покачена саливарна IL-6 концентрација(58,144,145)).

Хистоморфометриските и микрорадиографските студии укажуваат на значаен пораст на кортикалниот порозитет на мандибулата, посебно на правата алвеоларна коска. Степенот на коскениот "turn over" е поизразен во алвеоларната коска отколку во долгите коски, со таа разлика што системскиот имбаланс на коскената ресорпција и депозиција може да се манифестира на алвеоларната коска порано отколку на друга локализација.

Некои автори системската остеопороза ја доведуваат во врска со мултифакторската природа на пародонталното заболување. Раупе и сор,(133) наоѓаат дека кај жените со естроген дефицит се забележува помала алвеоларна густина, а други пак наоѓаат директен сооднос помеѓу коскената ресорпција, пародонтопатијата и загубата на забите (181).

Начинот на дејствување на естрогените хормони врз коскениот ткиво се одвива пред се преку рецепторите на локализираните на остеобластите и остеокластите. Естрогените хормони дејствуваат директно на остеобластната клеточна пролиферација и експресија на гени кои кодираат ензими, коскени матрикс протеини, хормонски рецептори, транскрипциони фактори и цитокини (51, 127, 60).

Естрогените хормони исто така индуцираат синтеза на трансформирачкиот фактор на раст- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), инсулинскиот фактор на раст-I (IGF-I), IGF-врзувачкиот протеин, а ја инхибира синтезата на IL-1, IL-6 и IL-11. Во услови на дефицит на естрогени хормони, како што е случај во пост менопауза, доаѓа до зголемена продукција на IL-1, IL-6 и TNF- $\alpha$ , како и потенцирана остеокластогенеза.

Прифаќајќи ја огромната важност и широк дијапазон на дејства на естрогените хормони како и последиците од нивниот дефицит, голем број научни лаборатории во светот работат на усовршување на хормон заменската терапија (Hormone Replacement Therapy/ HRT или ERT), која секако би можела да најде свое место како третмански модалитет во лекувањето и на пародонталната болест.

2



ЦЕЛ НА  
ТРУДОТ

Улогата на половите стероидни хормони е од огромно значење во процесите на регулација на голем број хомеостатски механизми во организмот.

Нивните флукуирачки нивоа или пак отсуство даваат реперкусии врз функцијата на различни органи и органски системи, вклучувајќи го и пародонтално ткивниот супстрат, бидејќи, според најновите научни сознанија не постои клетка која не е засегната од нивното влијание.

Имајќи го во предвид учеството на половите хормони во многубројните физиолошки процеси и нивната инволвираност во одржувањето на пародонталното здравје, а во недостаток од посуптилни студии изведени кај нас, си поставивме за цел да го утврдиме:

- серумското ниво на стероидните полови хормони: естрадиол и прогестерон, кај пациентките од четири различни физиолошки периоди на животот, поделени во соодветни групи (пубертетска возраст, гравидитет, репродуктивен период и постменопауза) и серумското ниво на тестостеронот кај машките деца на пубертетска возраст

- саливарното ниво на половите хормони: естрадиол и прогестерон кај испитаничките од четирите соодветни возрасни групи (пубертетска возраст, гравидитет, репродуктивен период и постменопауза) и саливарното ниво на тестостеронот кај машките деца на пубертетска возраст

- патохистолошки и имунохистохемиски да го детерминираме присуството на половите хормони естрадиол и прогестерон во гингивалното ткиво

- да го утврдиме влијанието на половите стероидни хормони врз пародонтално ткивниот комплекс, проследено преку индексите на пародонтално здравје

**3**



**МАТЕРИЈАЛ И  
МЕТОД НА  
РАБОТА**

За реализација на поставената цел, на Клиниката за болести на устата и пародонтот во Скопје, беа испитани вкупно 150 пациенти поделени во 4 возрастни групи:

Првата група ја сочинуваа 30 пациенти во пубертетска возраст, од обата пола, на возраст од 11 до 14 години, со дијагностициран пубертетски гингивит и исто толкав број испитаници без знаци за постоење на гингивална инфламација, како контролна група;

Втората група ја сочинуваа 30 бремени пациентки од последниот триместар на бременоста;

Третата група беше оформена од 30 пациентки во репродуктивниот период, на возраст од 30 до 45 години;

Четвртата група ја сочинува 30 пациентки во пост менопауза, на возраст над 55 години.

Испитуваните пациенти ги исполнија следните критериуми:

- отсуство на општи заболувања;
- да не се приматели на антибиотска терапија во последните 3 месеци;
- да не се приматели на хормонска терапија.

Кај пациентите беа спроведени клинички, лабораториски и патохистолошки испитувања.

Од клиничките испитувања беше извршена проценка на пародонталното здравје следено преку индексите на:



- индекс на дентален плак ИДП (Silness-Loe) (151)
- индекс на гингивална инфламација ИГИ (Loe-Silness ) (88)
- индекс на гингивално зголемување ИГЗ (45 )
- индекс на епителна апикална миграција ЕАМ (AAP, 1999)
- индекс на луксација на забите
- степен на коскена ресорпција (Bjorn и сор.) (12)

Рентгенска анализа на степенот на коскената деструкција.

Кај сите пациентки од периодот на постменопауза, беа направени по четири ретроалвеоларни снимки од фронталната и премоларната регија од двете вилици соодветно.

Ртг снимањето беше извршено во Рентген кабинетот при Стоматолошкиот клинички центар - Скопје.

Снимањето беше изведено со помош на апаратот *Siemens Heliodent* (60 кВ; 7 мА) во "long cone" техника, со време на експозиција од 1,6 сек. и ангулација од 45 до 50 степени.

Проценка на степенот на коскена ресорпција вршење по методот на *Björn* (12). Тој претставува релативен рентгенографски метод кој за одредување на степенот на коскената деструкција ја користи вкупната радиографска должина на забот. Отчитувањето на вредностите на коскената деструкција е во дваесетти делови од должината на забот (секој дел одговара на 5% од должината на забот). Со примена на овој метод сметаме дека се избегнуваат грешките кои можат да настанат поради нечитливост на референтните точки на Ртг снимката, кои се користат кај апсолутниот метод за мерење на растојанието од ивицата на алвеоларната коска до референтната точка, најчесто емајлово - цементното споиште.

Одредувањето на степенот на коскената ресорпција се изведува на следниот начин:

Интраалвеоларните рентген снимки се ставаат во рамкици, во дијапроекторот, кој е фиксиран во таква позиција што неговата оптичка оска е под прав агол на местото каде што се проектира и на оддалеченост која дава линеарно зголемување од 5 пати.

Проекцијата е на скала чии димензии се: основата 38 см; едната страна 10 см; спротивната е 20 см, така да хоризонталните линии се дивергентно распоредени. Секое второ поделување на дваесетте поделоци од скалата е означено со соодветен број. Скалата е прицврстена за плоча, така што вертикалните линии на скалата се паралелни со кратките страни на плочата. Со паралелно движење на плочата со скалата лево или десно, проектираниот заб се доведува во нејзината рамка, така да неговата надолжна осовина се поклопува со една од вертикалните линии на скалата. Правоаголен линеар се поставува на скалата, така да неговата кратка катета е паралелна со вертикалната линија на скалата, а подолгата катета го допира врвот на очуваниот интердентален септум на проектираната ренген снимка. На местото каде што подолгата катета на линеарот ја сече првата вертикална линија на скалата се отчитува коскената вредност за таа страна на забот, односно големината на мезијалната и дисталната ресорпција. Најкоронарното ниво каде што е зачувана нормалната ширина на периодонталниот простор е сметано за ивица на коската. (Vjörn и сор. (12)). Отчитувањето не е во милиметри, туку во дваесетти делови од должината на забот, при што за нормално ниво на алвеоларната коска е сметана  $65 \pm 5\%$  од вкупната радиографска должина на забот(Engelberger(34).

*Лабораториски испитувања:*

Кај испитуваните пациенти беше земен материјал за одредување на серумското и саливарно ниво на стероидните полови хормони: тестостерон, естрадиол и прогестерон. Испитувањето на серумските и саливарните нивоа на прогестеронот се изведоа со помош на Progesterone RIA - DSL 3400 Advancing Diagnostics технологијата на Институтот за медицинска и експериментална физиологија со антропологија во Скопје.

Нивото на тестостеронот во серум и салива беше одредено само кај првата група машки пациенти во пубертетска возраст, поради релативно ниското ниво (1-2%) на овој хормон кај останатите групи на пациенти. Испитувањето на серумските и саливарните нивоа на тестостеронот се изведоа со помош на Testosterone RIA - DSL 4100 Advancing Diagnostics технологијата, исто така, на Институтот за медицинска и експериментална физиологија со антропологија во Скопје.

За одредување на серумските вредности на половите хормони, кај сите пациенти по пат на венепункција од v. cubitalis беше земено по 5 цм крв. По центрифугирањето на 3000 вртежи во период од 10 минути, издвоениот серум беше извлекуван во епандорфи и замрзнуван на - 20 степени С, до денот на анализирањето.

За одредување на саливарните нивоа на половите стероидни хормони, кај сите испитаници во утринските часови беше колекционирана нестимулирана плунка по пат на просто извлекување. Епруветите во кои се наоѓаше саливата беа замрзнувани на - 20 степени С, се до денот на обработката. Саливата по одмрзнувањето, беше подложена на ултрацентрифугирање и по

извлекување на супернатантот, беше анализарана по соодветната метода.

Процедурата за одредување на нивото на прогестеронот во серум и салива, ги следеше базичните принципи на радиоимуноесеј техниката, каде настанува конкуренција помеѓу радиоактивниот и нерадиоактивен антиген за фиксен број на антитело врзувачки места. Количината на J-125 обележениот прогестерон врзан за антителото беше обратно пропорционална на концентрацијата на присутниот прогестерон. Сепарацијата на слободниот и врзан антиген се доби со користење на двојно мерење на антителата во гама бројач, по декантирање на супернатантот.

DSL-тестостерон имуноесејот користи сензитивни и специфични зајачки анти-хумани тестостеронски антитела. Иако може да настане вкрстена реактивност со дихидротестостеронот и мал број на андрогени метаболити, релативната концентрација на овие компоненти во нормални хумани примероци, предвидува минимален ефект врз резултатите на есејот. Исто така и оваа процедура ги следи базичните принципи на радиоимуноесеј техниката, каде настанува конкуренција помеѓу радиоактивниот и нерадиоактивен антиген за фиксен број на антитело врзувачки места. Количината на J-125 обележениот тестостерон, врзан за антителото беше обратно пропорционална на концентрацијата на присутниот тестостерон. Сепарацијата на слободниот и врзан антиген се доби со користење на двоен систем на мерење на антителата.

Серумските и саливарни нивоа на  $17\beta$  естрадиолот беа одредувани со помош на ELISA методата, на Клиниката за гинекологија и акушерство при Медицинскиот факултет во Скопје. За одредување на серумското ниво на  $17\beta$  естрадиолот беше користен DRG Estradiol ELISA (EIA-2693) кит, базиран на принципот на конкуритивно врзување на поликлонални зајачки антитела насочени кон антигенските места на естрадиол молекулата. Ендогениот

естрадиол од примероците на пациентите се во конкуренција со пероксидаза конјугираниот естрадиол за врзување со антителата. После инкубација неврзаниот конјугат се испира. Количината на поврзаниот пероксидаза конјугат е обратно пропорционална со концентрацијата на естрадиолот во примерокот. По додавањето на супстрат солуцијата, интензитетот на развиената боја е обратно пропорционална на концентрацијата на естрадиолот во примерокот на пациентот.

Одредувањето на саливарното ниво на естрадиолот го извршивме со примена на DRG Salivary Estradiol ELISA (SLV-4188) китот, кој се базираше на принцип на конкуренција и сепарација на микро плоча. Непозната количина на естрадиол присутен во примерокот и точно одредена количина на естрадиол конјугирана пероксидаза се натпреваруваат за врзувачките места на поликлоналниот естрадиол антисерум. По двочасовна инкубација, микротитарската плоча се испира за да се стопира конкуритивната реакција. По додавањето на супстрат солуцијата, концентрацијата на естрадиолот е обратно пропорционална со измерената оптичка густина.

### *Патохистолошка обработка на материјалот*

Комплетната патохистолошка и имунохистохемика анализа беше изведена на Институтот за патологија во Скопје. Од пациентките кои се наоѓаа во репродуктивен период и во пост менопауза, беше земен биоптичен материјал од гингивалното ткиво. Истиот беше фиксиран во 10 % формалин и проследен на понатамошна постапка (автоматска обработка во avtotehnikon Shandon). Од парафинските блокчиња беа направени пресеци (2) со дебелина од 4-6 микрона кои беа бојани со стандардно бојење со

хематоксилин и еозин (H.E.), при што резултатите се отчитуваа на светлосен микроскоп Leica.

При читање на резултатите се ценеше состојбата на површниот епител и отсуството или присуството на постоечка инфламаторна реакција во субепителното ткиво, беше одреден типот на инфламаторната реакција

(акутен или хроничен), при што интензитетот на истата беше одредуван семиквантитативно.

На дел од примероците од испитуваните групи дополнително беа направени уште по два пресека за имунохистохемиска анализа со употреба на две антители вперени против естрогенските и прогестеронските рецептори.

Во анализата се користеше имунохистохемиската техника за прв пат опишана од Hsu и сор., прилагодена на условите на имунохистохемиската лабораторија при Институтот за патологија (LSAB 2<sup>+</sup> техника).

По претходна депарафинизација на препаратите истите беа третирани во микробранова печка заради подобра презентација на антигените. По блокирање на ендогената пероксидаза се аплицираше примарното антители-Ег и Pг од DAKO во времетраење од еден час, по што следеше испирање во пуфер и се аплицираше секундарното и терцијарното антители во исто времетраење. По повторно испирање со пуфер беше аплицирана хромогената супстанца (DAB-диаминобензедин). На крајот се контрастираа јадрата со хематоксилин и така подготвените препарати беа анализирани на светлосен микроскоп (Leica) при што како позитивна реакција се ценеше само нуклеарниот позитивитет. Резултатите се отчитуваа семиквантитативно.

Беа анализирани околу 500 клетки (10 видни полиња на најголемо зголемување).

Како примарно антители се користеа естрогенски и прогестеронски антители произведени од фирмата DAKO.

Секундарно и терцијарното антители е истотака од фирмата DAKO - LSAB 2<sup>+</sup>. Како хромогена супстанца која ни овозможи визуелизација на реакцијата антиген/антитело се користеше диаминобензедин (DAKO).

#### *Статистички метод*

Во текот на истражувањето, собраните податоци беа статистички обработувани со компјутерската програма "Statistika" 6 со помош на следните статистички методи:

#### Дескриптивно-статистички:

- обработка на статистичките серии според дефинираните варијабли и нивно табеларно и графичко прикажување;

#### Инференцијално-статистички:

- анализа на структурата на нумеричките статистички серии се работеше со помош на мерките на централна тенденција (просечна вредност), мерките на дисперзија (стандардна девијација) и коефициентот на варијација;

- анализа на односите меѓу одделни нумерички статистички серии е направена со помош на Pearson - ов ( $r$ ) коефициент на корелација;

- тестирањето на значајноста на разликите меѓу две аритметички средини, односно две пропорции се работеше со Student – ов  $t$  - тест;

- тестирање на значајност на разлики помеѓу две аритметички средини кај независните примероци е направено со непараметарскиот Mann Whitney U Test; (еквивалентен тест на Student - ов t -тест);
- тестирање на значајноста на разликите меѓу три и повеќе аритметички средини беше одредувана со анализа на варијанса (ANOVA); ) и Tukey HSD тест;

Статистичките серии според сите дефинираните варијабли од интерес се табеларно и графички прикажани.



4

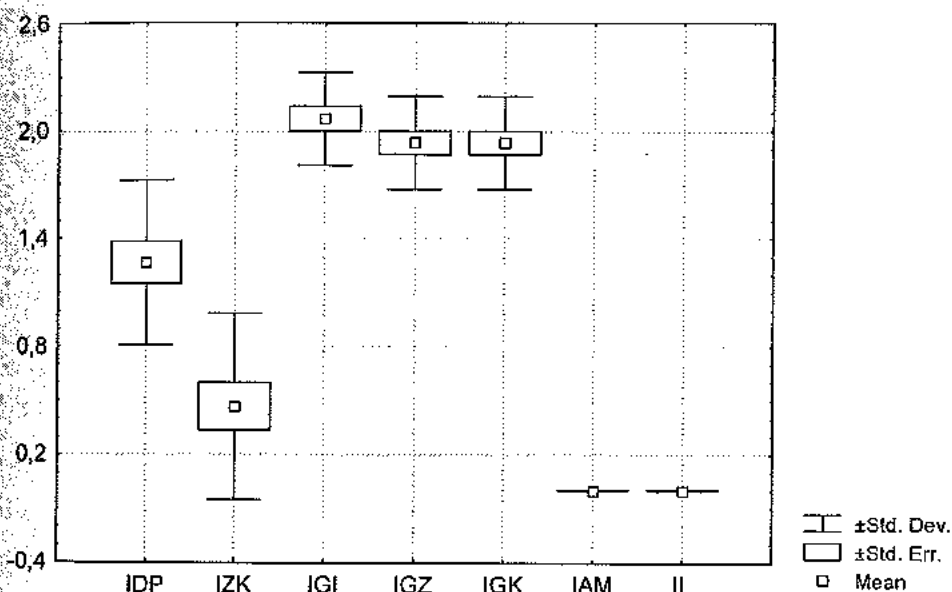


РЕЗУЛТАТИ

Табела бр. 1. Средни вредности на пародонталните индекси кај машки деца со пубертетски гингивит

индекс	просек	SD	min	max
IDP	1.26	0.45	1.0	2.0
IZK	0.46	0.51	0.0	1.0
IGI	2.06	0.26	2.0	3.0
IGZ	1.93	0.26	1.0	2.0
IGK	1.93	0.26	1.0	2.0
IAM	0.00	0.00	0.0	0.0
IL	0.00	0.00	0.0	0.0

Графикон бр.1. Средни вредности на испитуваните пародонтални индекси кај машки деца со пубертетски гингивит



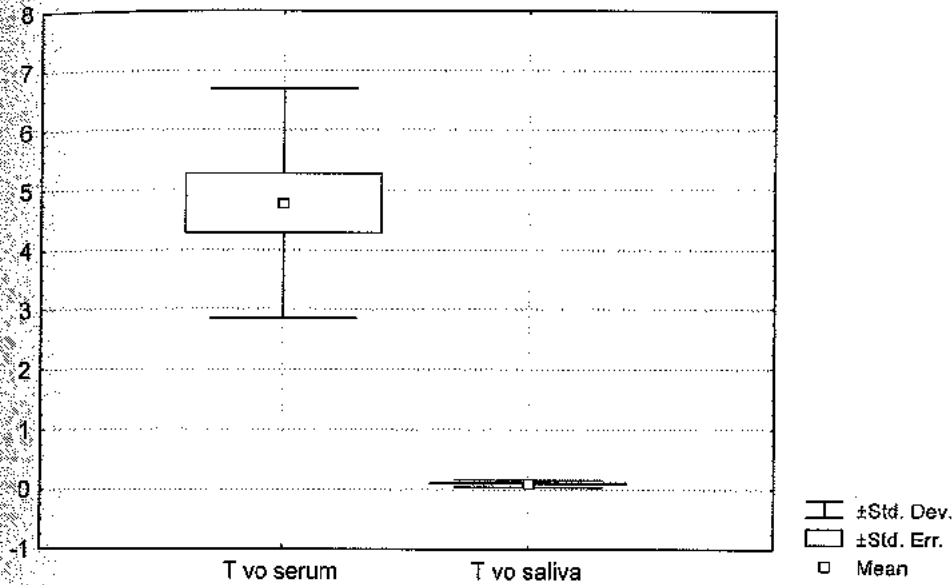
Табела бр. 1А. Pearson - овиот коефициент на корелација( r) помеѓу вредностите на пародонталните индекси кај машки деца со пубертетски гингивит

	ИГИ	ИГЗ	ИГК
	r		
ИДП	0.44	0.16	0.16
ИЗК	0.29	0.25	0.25

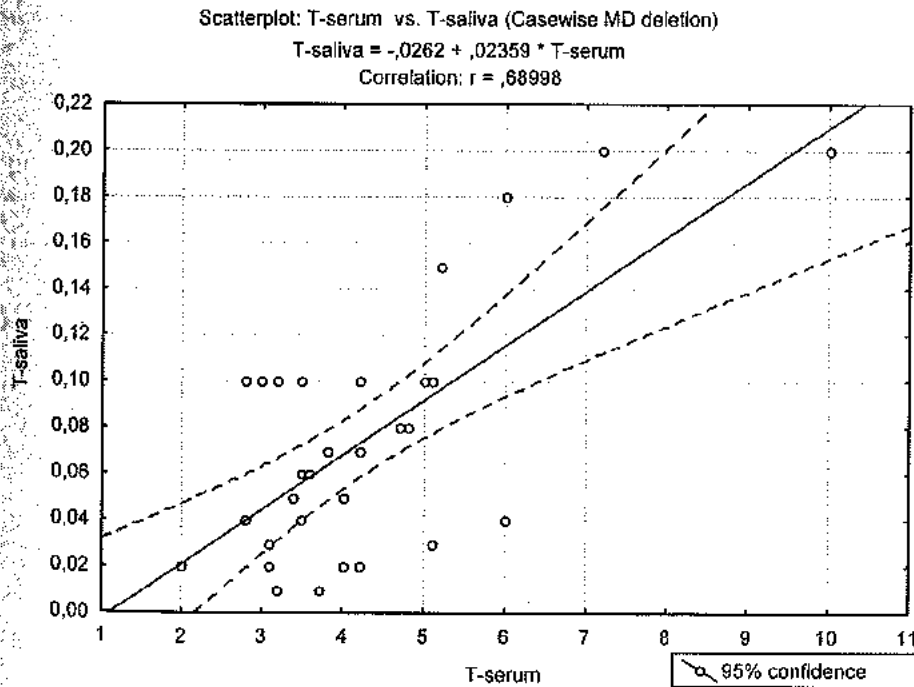
Табела бр. 2. Средни вредности на тестостерон во серум и салива кај машки деца

тестостерон	просек	SD	min	max
серум	4.77	1.92	2.00	10.00
салива	0.09	0.06	0.02	0.20

Графикон бр. 2. Средни вредности на тестостерон во серум и салива кај машки деца

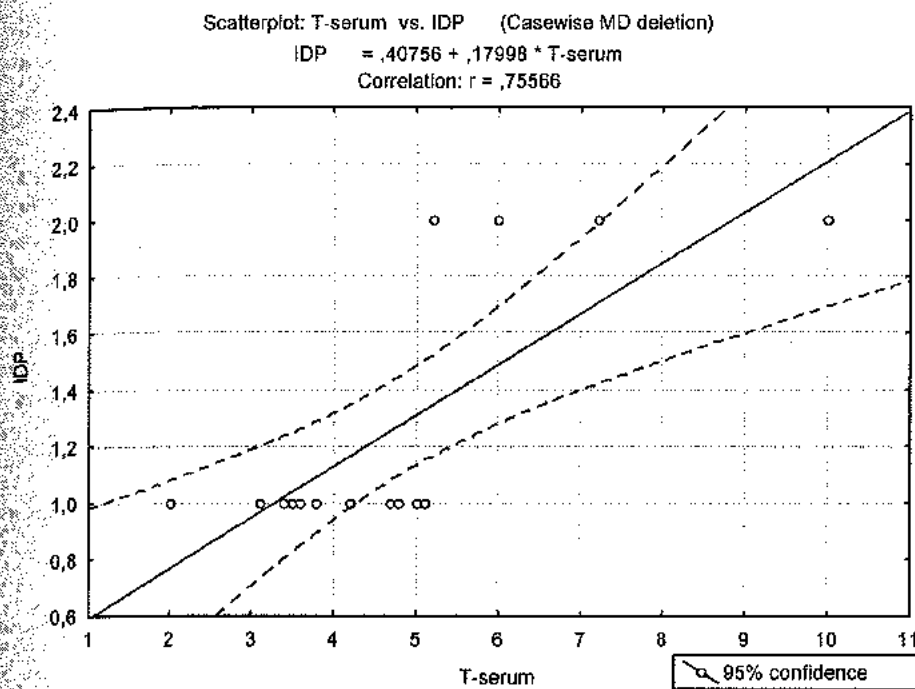


Графикон бр. 2А. Корелација помеѓу вредностите на тестостерон во серум и салива кај машки деца



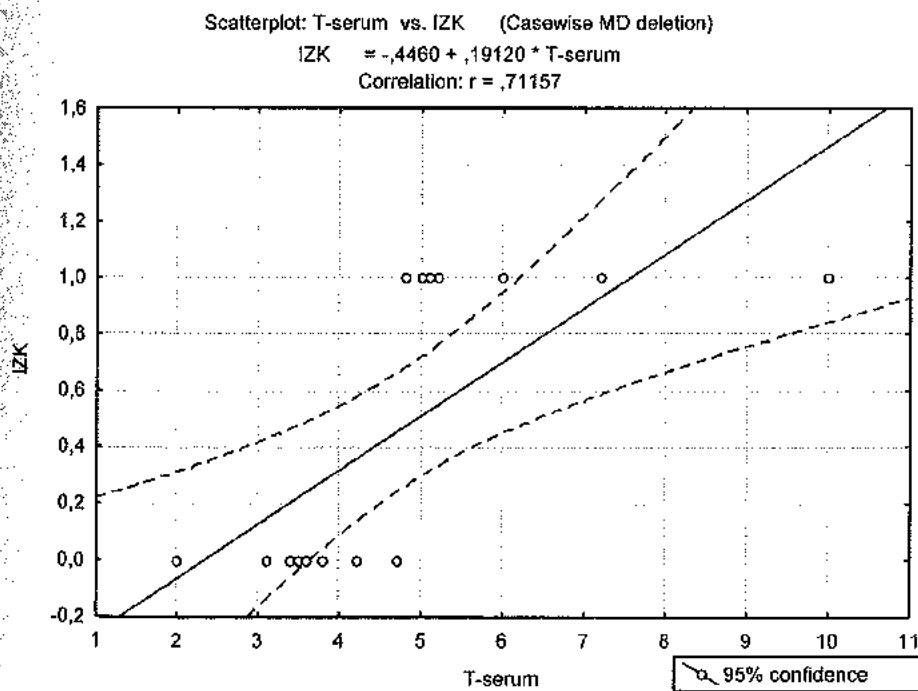
Pearson - овиот коефициент на корелација покажува дека има јака корелација помеѓу концентрациите на тестостерон во серум и салива кај машките деца ( $r = 0,69$ ).

Графикон бр. 3. Корелација помеѓу тестостерон во серум и IDP



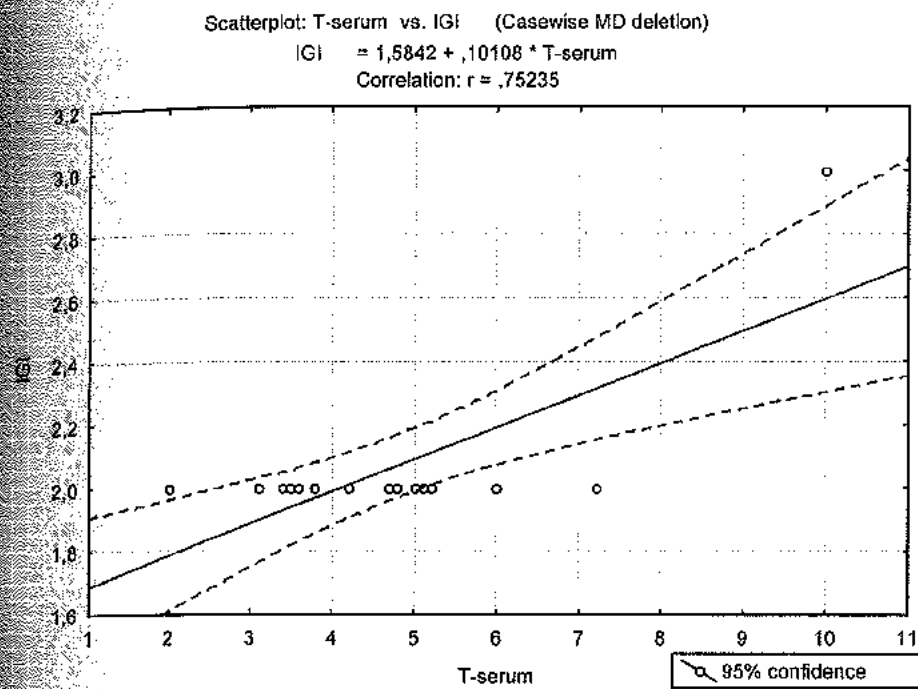
Постои јака позитивна корелација ( $r = 0,75$ ).

Графикон бр. 4. Корелација помеѓу тестостерон во серум и IZK



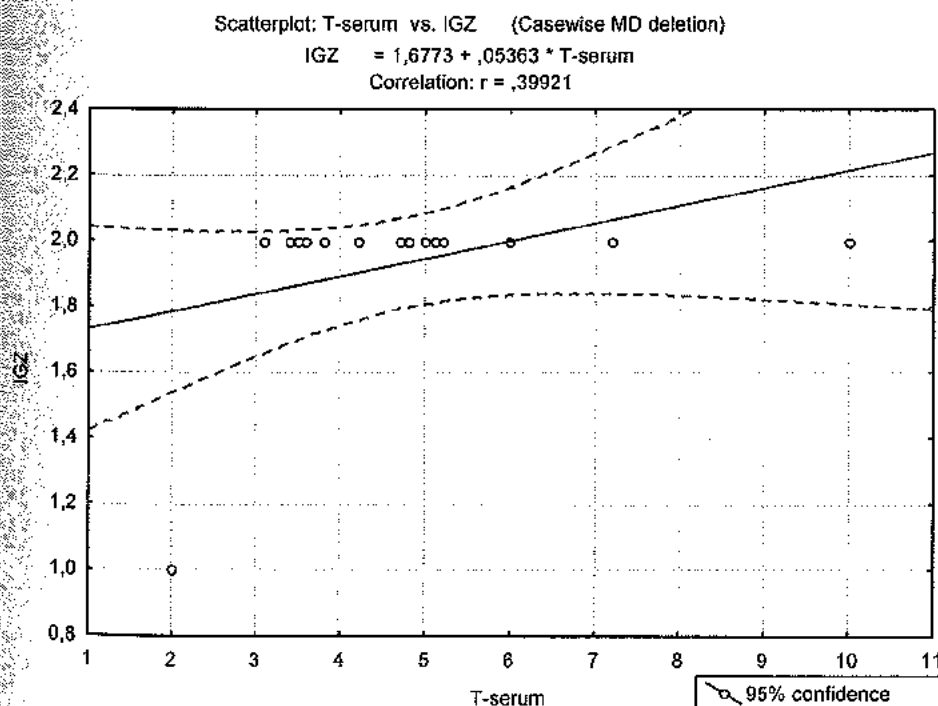
Постои јака позитивна корелација ( $r = 0,71$ ).

Графикон бр. 5. Корелација помеѓу тестостерон во серум и IGI



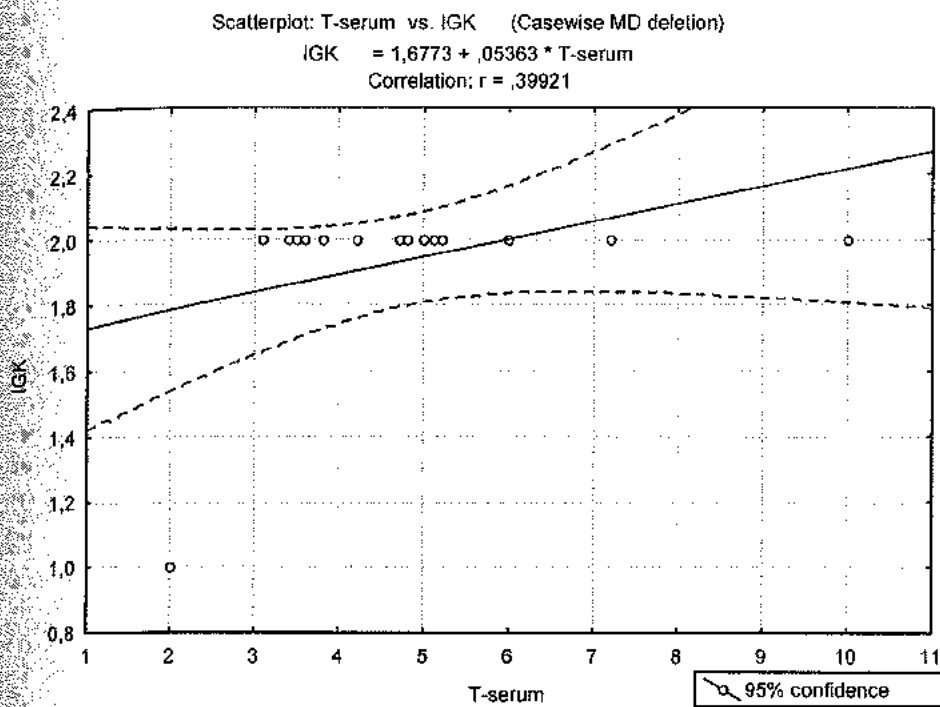
Постои јака позитивна корелација ( $r = 0,75$ ).

Графикон бр. 6. Корелација помеѓу тестостерон во серум и IGZ



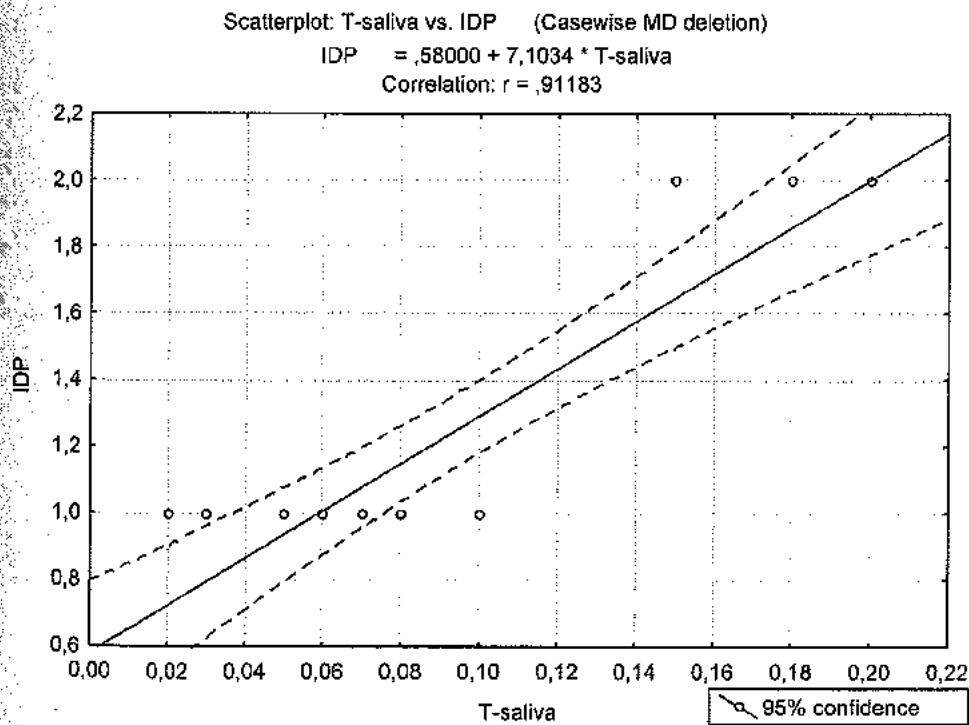
Постои умерено позитивна корелација ( $r = 0,40$ ).

Графикон бр. 7. Корелација помеѓу тестостерон во серум и IGK



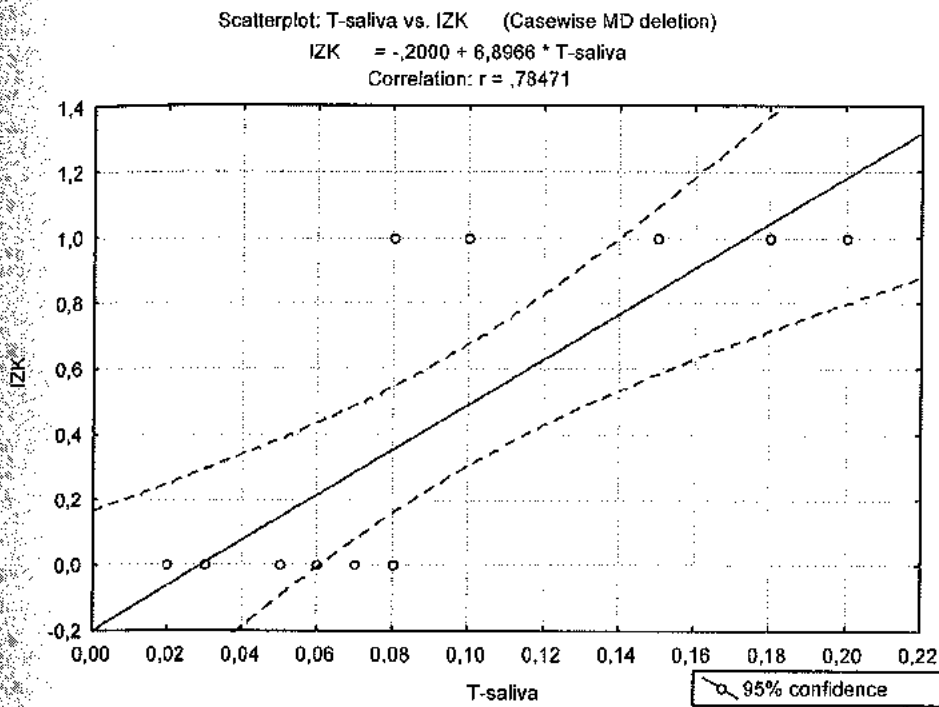
Постои умерено позитивна корелација ( r = 0,40 ).

Графикон бр. 8. Корелација помеѓу тестостерон во салива и IDP



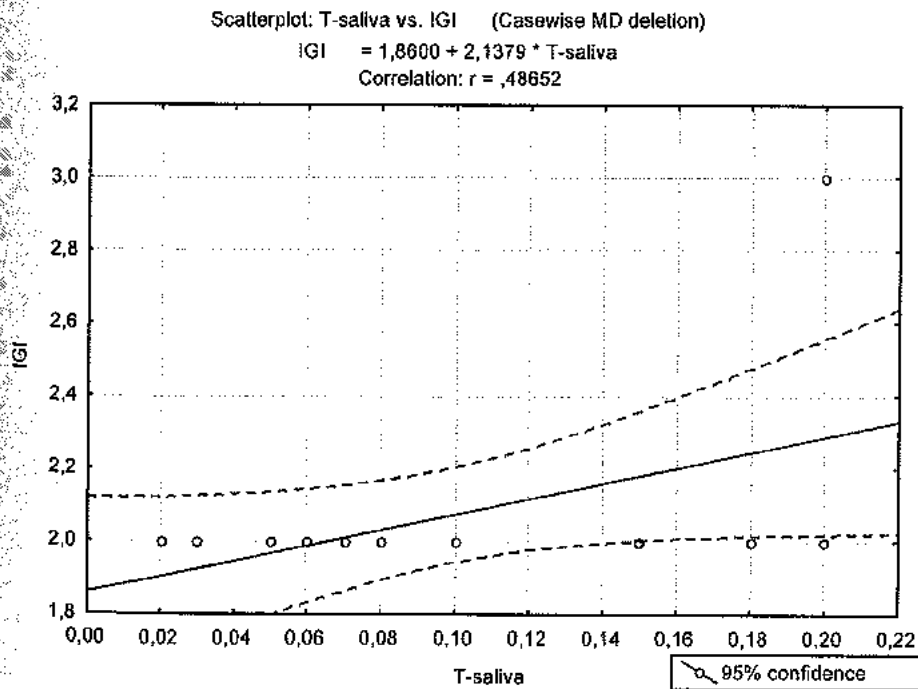
Постои многу јака позитивна корелација ( r = 0,91 )

Графикон бр. 9. Корелација помеѓу тестостерон во салива и IZK



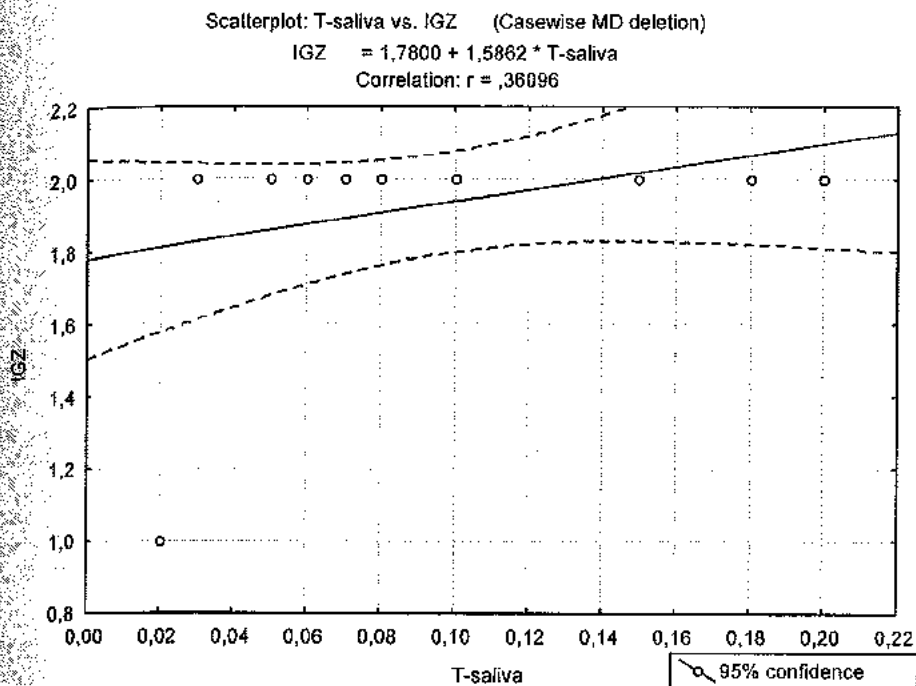
Има јака позитивна корелација ( $r = 0,78$ ).

Графикон бр. 10. Корелација помеѓу тестостерон во салива и IGI



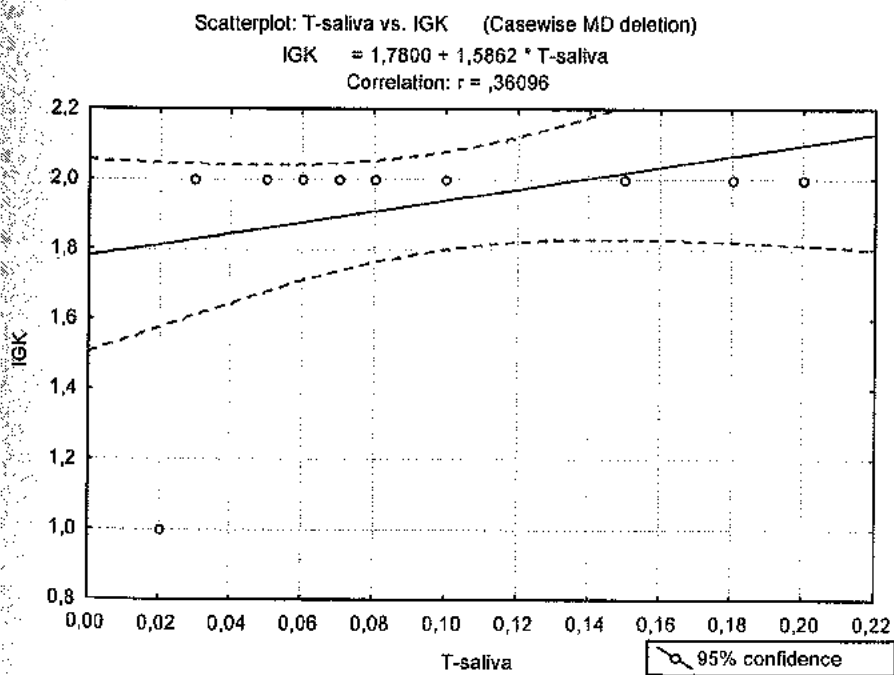
Постои умерена позитивна корелација ( $r = 0,49$ ).

Графикон бр. 11. Корелација помеѓу тестостерон во салива и IGZ



Постои умерена позитивна корелација ( $r = 0.36$ ).

Графикон бр. 12. Корелација помеѓу тестостерон во салива и IGK



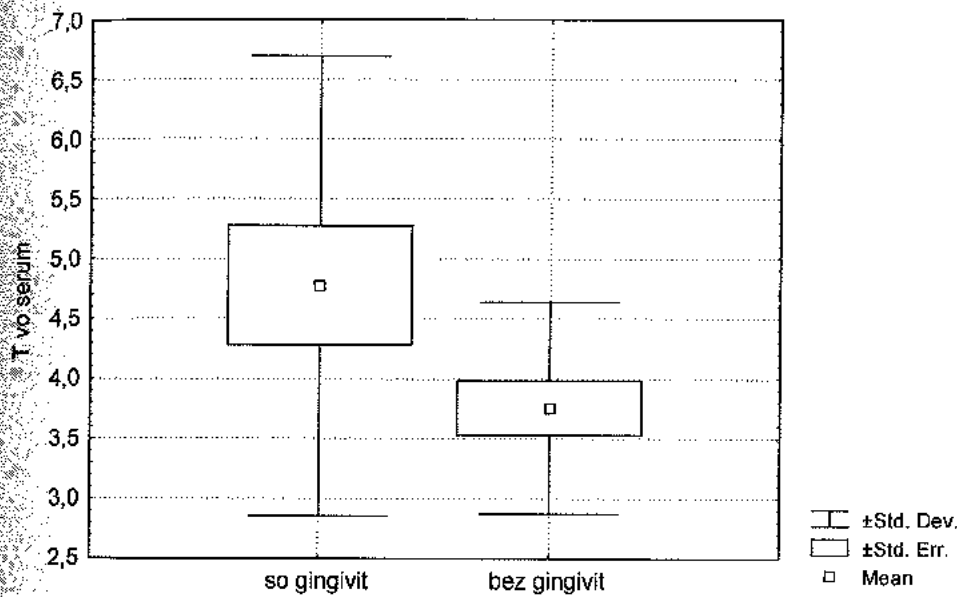
Постои умерено позитивна корелација ( $r = 0,36$ ).



Табела бр. 3. Средни вредности на тестостерон во серум и салива кај машките деца со и без гингивит

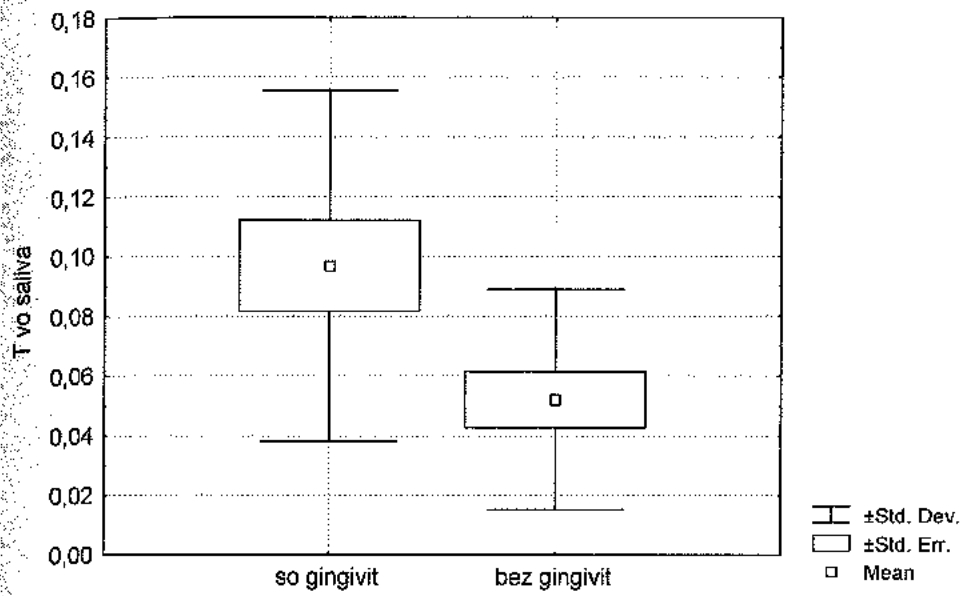
параметри	со гингивит		без гингивит	
	просек	SD	просек	SD
T во серум	4.77	1.92	3.75	0.88
T во салива	0.09	0.06	0.05	0.03

Графикон бр. 13. Средни вредности на тестостерон во серум кај машките деца со и без гингивит



Анализата со помош на Mann-Whitney U Test покажа дека не постојат статистички значајни разлики во средните вредности на тестостеронот во серумот помеѓу децата со и без гингивит ( $Z = -1.825$   $p = 0.0680$ ).

Графикон бр. 14. Средни вредности на тестостерон во салива кај машките деца со и без гингивит

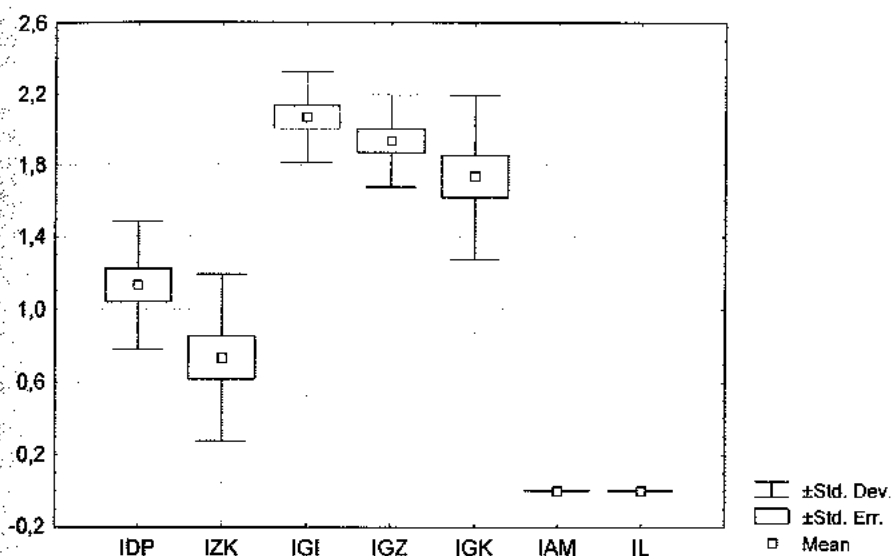


Анализата со помош на Mann-Whitney U Test покажа дека постојат статистички значајни разлики во средните вредности на тестостеронот во саливата помеѓу децата со и без гингивит ( $Z = -2.115$   $p = 0.0344$ ).

Табела бр. 4. Средни вредности на пародонталните индекси кај женски деца

индекс	просек	SD	min	max
IDP	1.13	0.35	1.0	2.0
IZK	0.73	0.45	0.0	1.0
IGI	2.07	0.26	2.0	3.0
IGZ	1.93	0.26	1.0	2.0
IGK	1.73	0.46	1.0	2.0
IAM	0.00	0.00	0.0	0.0
IL	0.00	0.00	0.0	0.0

Графикон бр.15. Средни вредности на испитуваните пародонтални индекси кај женски деца



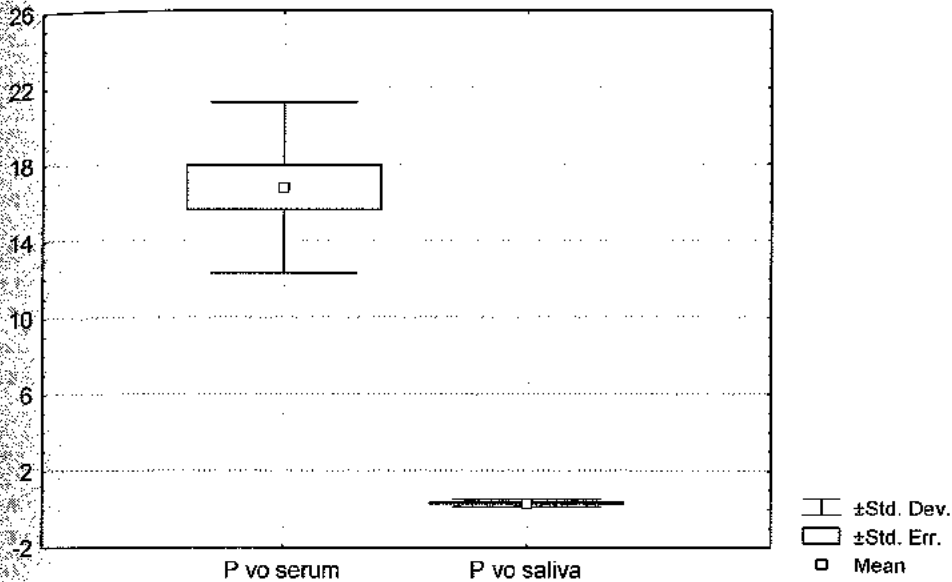
Табела бр. 4А. Pearson - ов коефициент на корелација ( r ) помеѓу вредностите на пародонталните индекси кај девојчиња со пубертетски гингивит

	ИГИ	ИГЗ	ИГК
		r	
ИДП	0.68	0.10	0.24
ИЗК	0.16	0.44	1

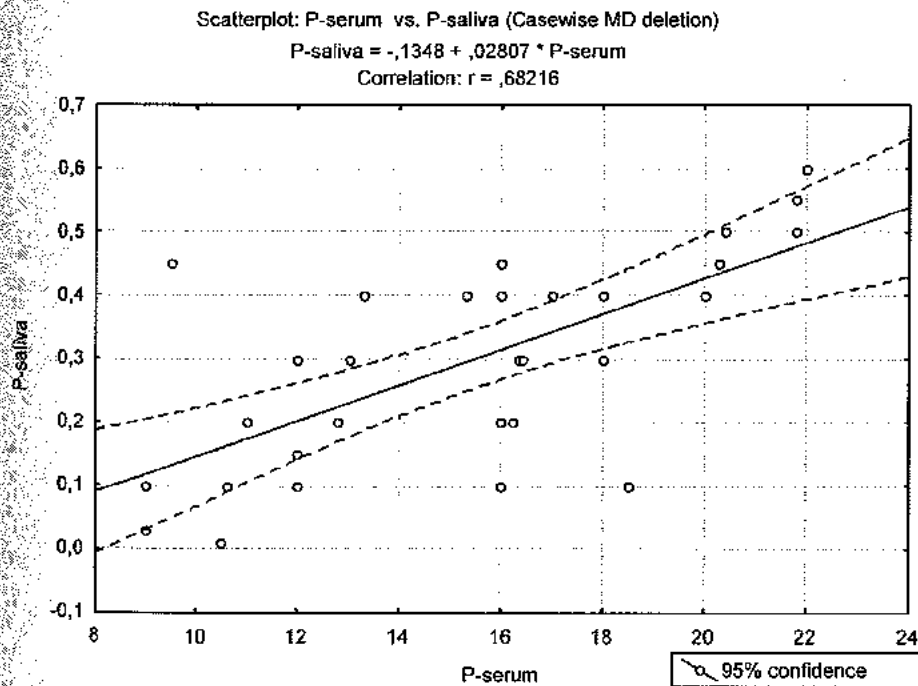
Табела бр. 5. Средни вредности на прогестерон во серум и салива кај женски деца

прогестерон	просек	SD	min	max
serum	16.76	4.45	9.0	22.0
saliva	0.32	0.18	0.03	0.60

Графикон бр. 16. Средни вредности на прогестерон во серум и салива кај женски деца



Графикон бр. 16А. Корелација помеѓу вредностите на прогестерон во серум и салива кај женски деца

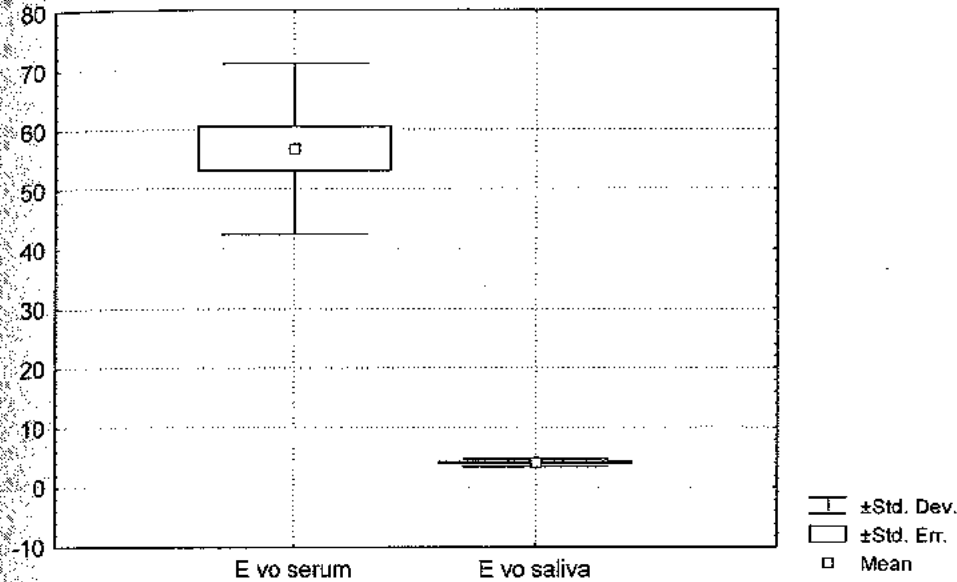


Pearson - овиот коефициент на корелација покажува дека постои позитивна корелација помеѓу концентрациите на прогестерон во серум и салива ( $r = 0,68$ )

Табела бр. 6. Средни вредности на естроген во серум и салива кај женски деца

естроген	просек	SD	min	max
серум	56.73	14.32	30.0	90.0
салива	4.15	0.66	3.0	5.2

Графикон бр. 17. Средни вредности на естроген во серум и салива кај женски деца

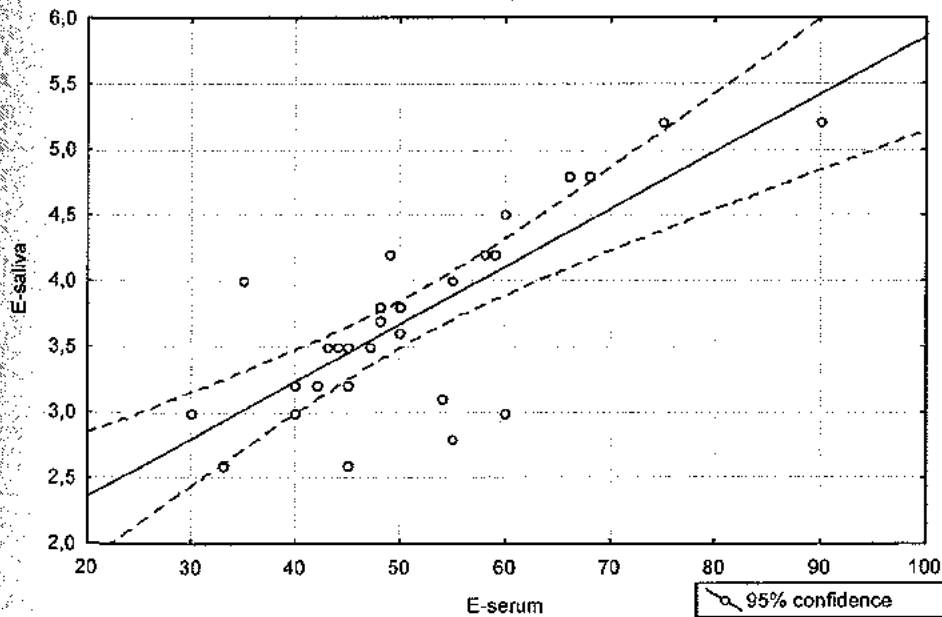


Графикон бр. 17A. Корелација помеѓу вредностите на естроген во серум и салива кај женски деца

Scatterplot: E-serum vs. E-saliva (Casewise MD deletion)

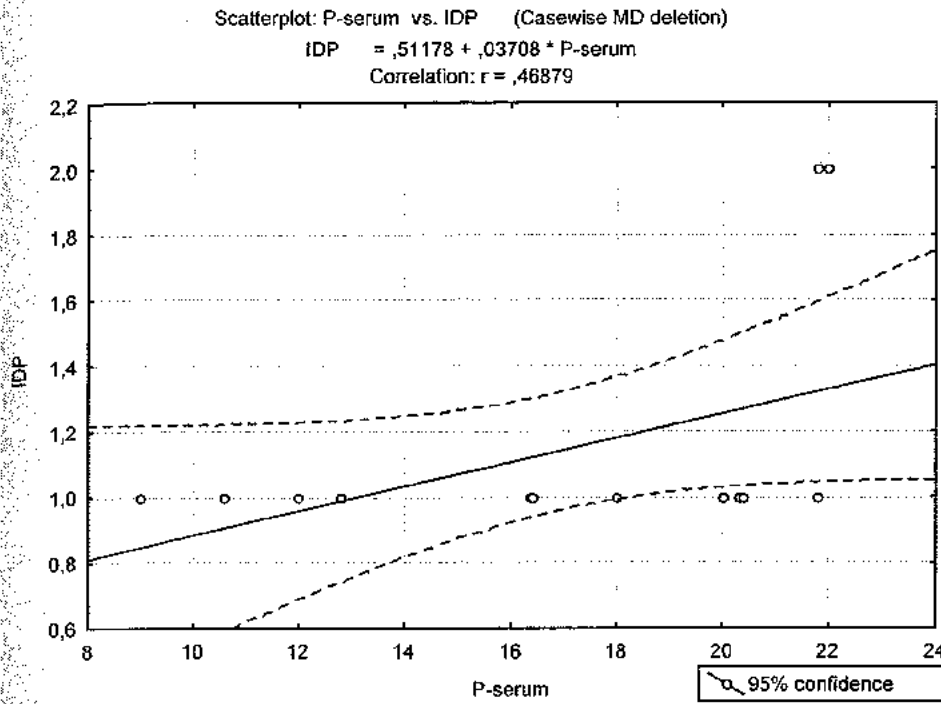
$$E\text{-saliva} = 1,4855 + ,04368 * E\text{-serum}$$

$$\text{Correlation: } r = ,76275$$



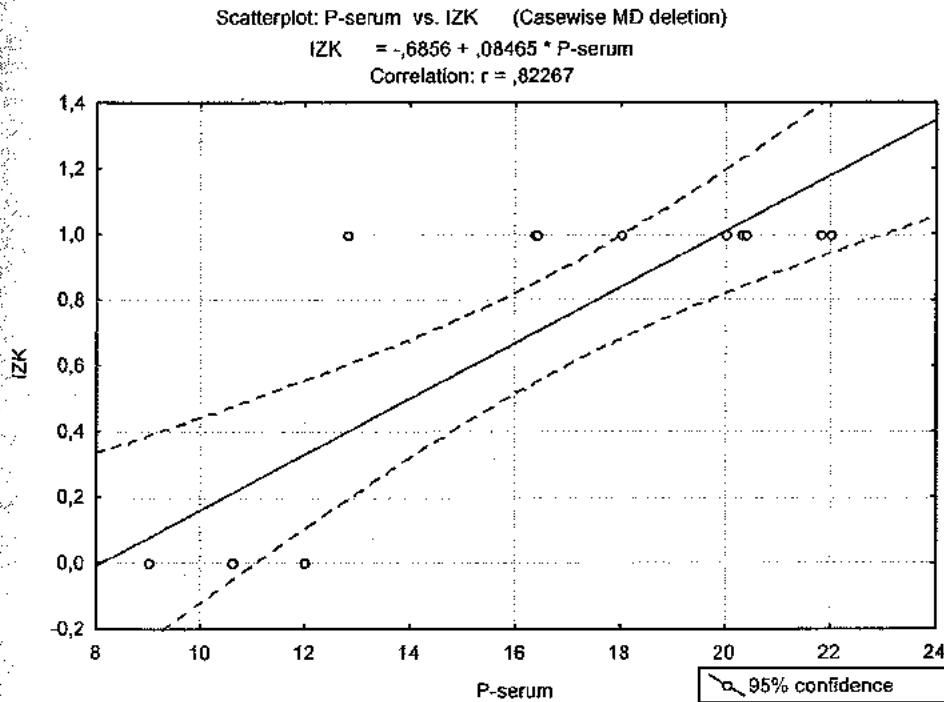
Pearson - овиот коефициент на корелација покажува дека постои јака позитивна корелација помеѓу концентрациите на естроген во серум и салива кај женските деца ( $r = 0,76$ )

Графикон бр. 18. Корелација помеѓу прогестерон во серум и IDP



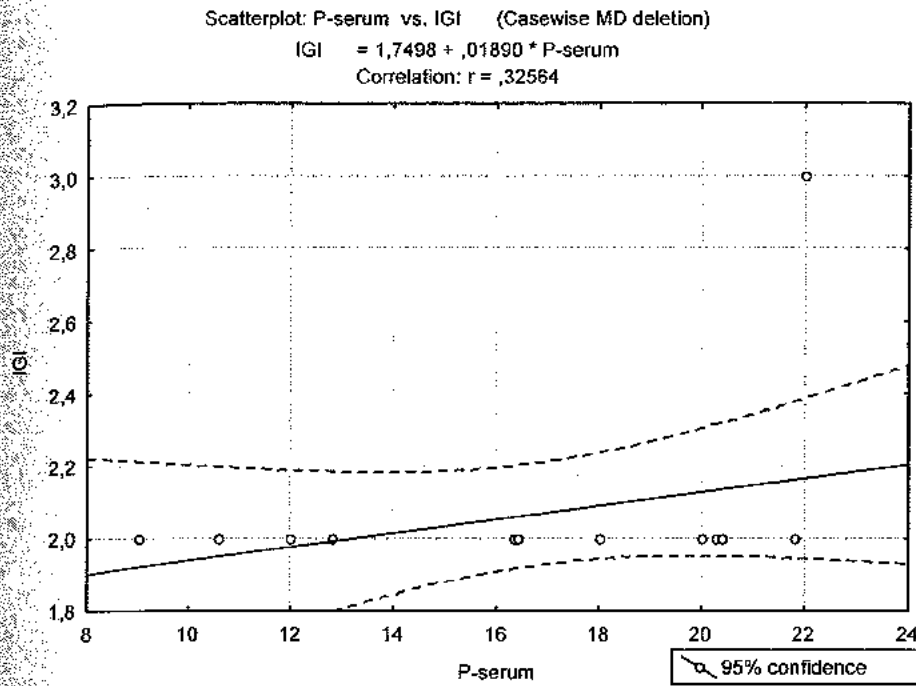
Постои умерена позитивна корелација ( $r = 0,47$ ).

Графикон бр. 19. Корелација помеѓу прогестерон во серум и IZK



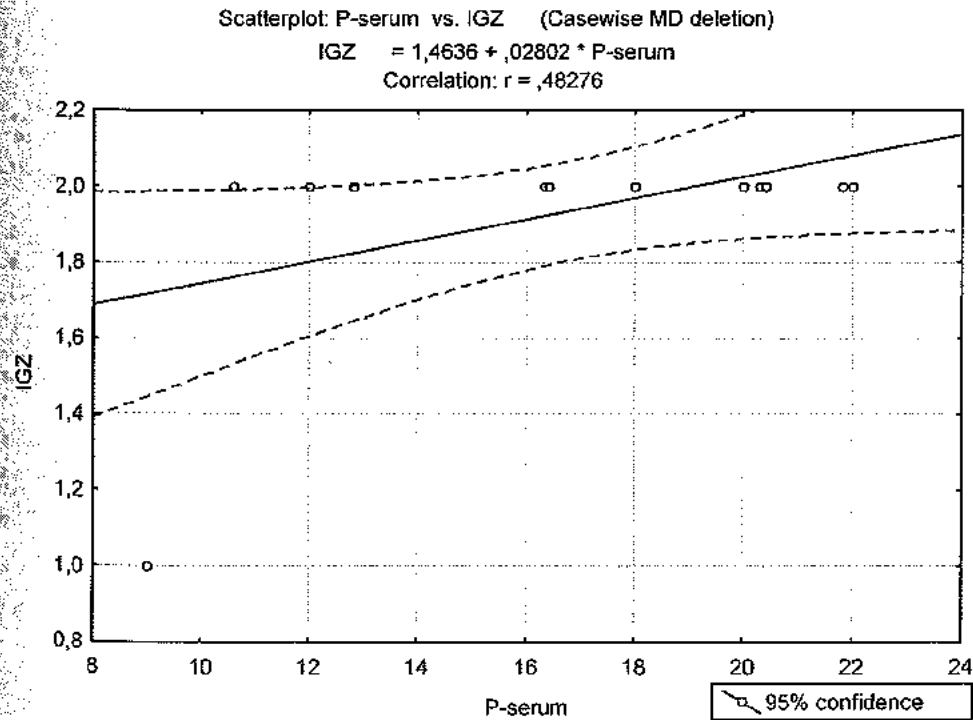
Постои јака позитивна корелација ( $r = 0,82$ ).

Графикон бр. 20. Корелација помеѓу прогестерон во серум и IGI



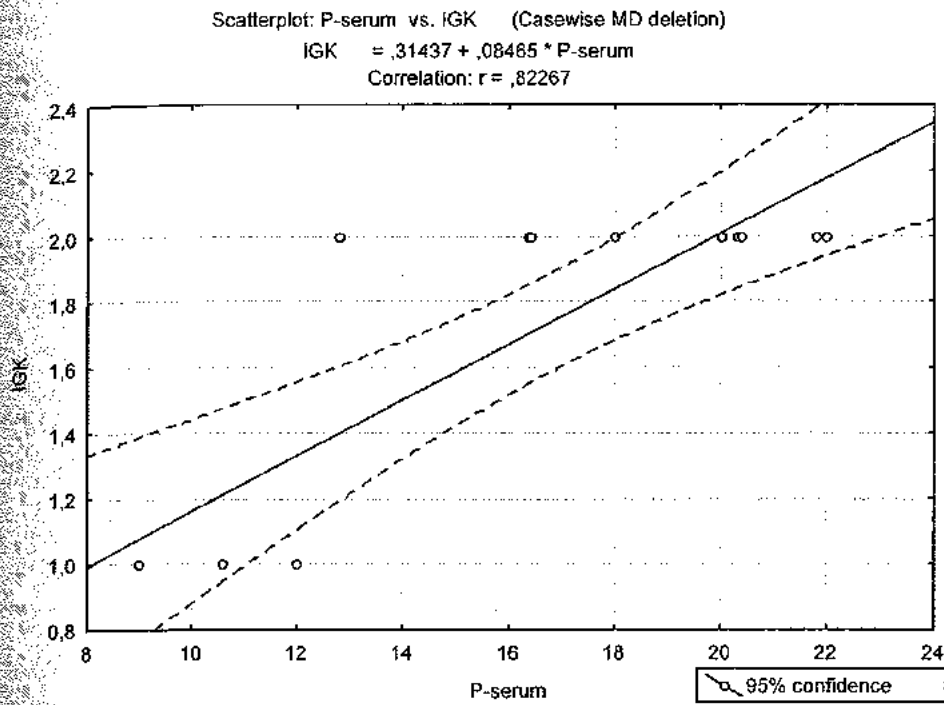
Постои умерено позитивна корелација ( $r = 0,32$ ).

Графикон бр. 21. Корелација помеѓу прогестерон во серум и IGZ



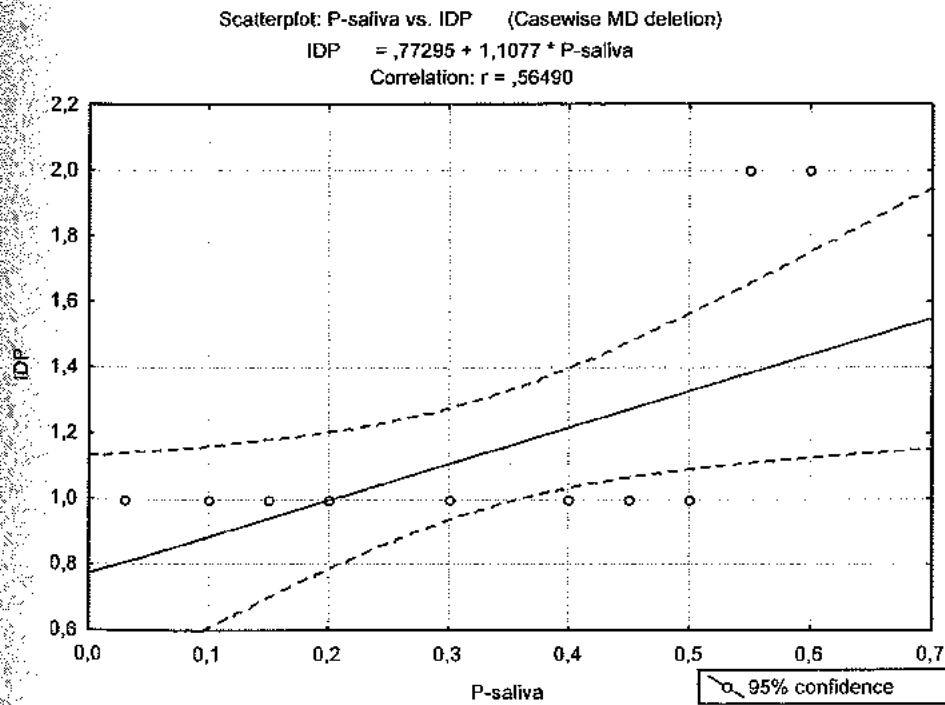
Постои умерено позитивна корелација ( $r = 0,48$ ).

Графикон бр. 22. Корелација помеѓу прогестерон во серум и IGK



Постои јака позитивна корелација (  $r = 0.82$  ).

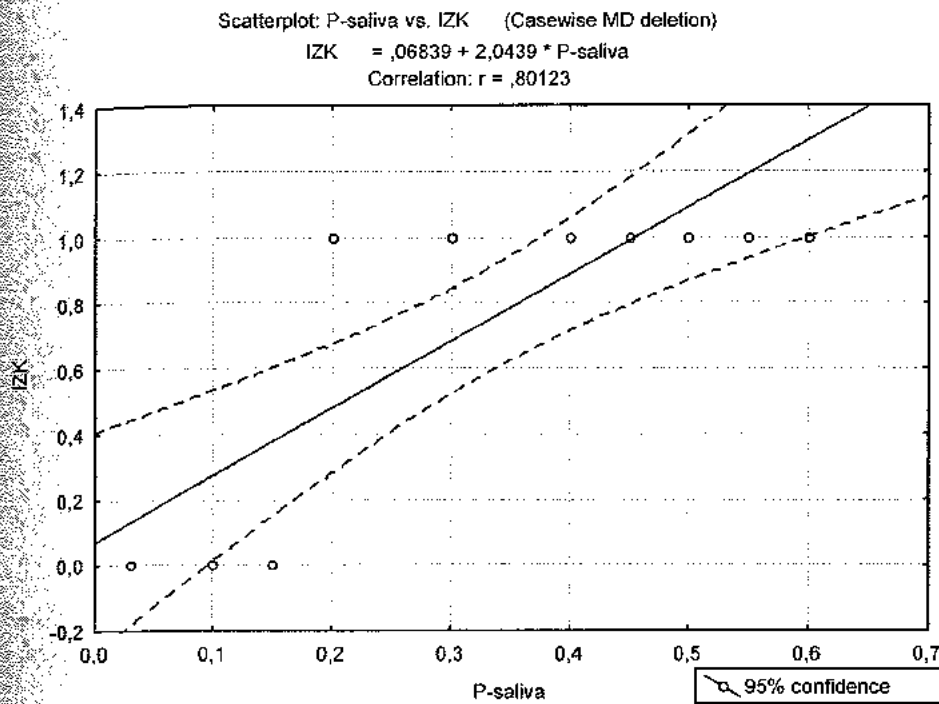
Графикон бр. 23. Корелација помеѓу прогестерон во слива и IDP



Постои средно јака позитивна корелација (  $r = 0,56$  )

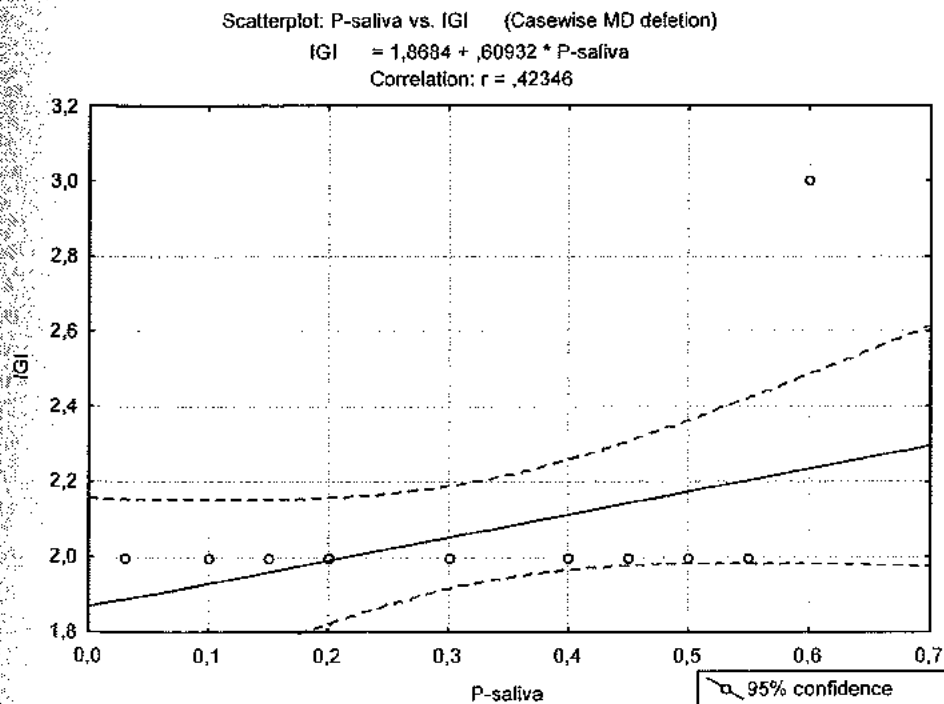


Графикон бр. 24. Корелација помеѓу прогестерон во салива и IZK.



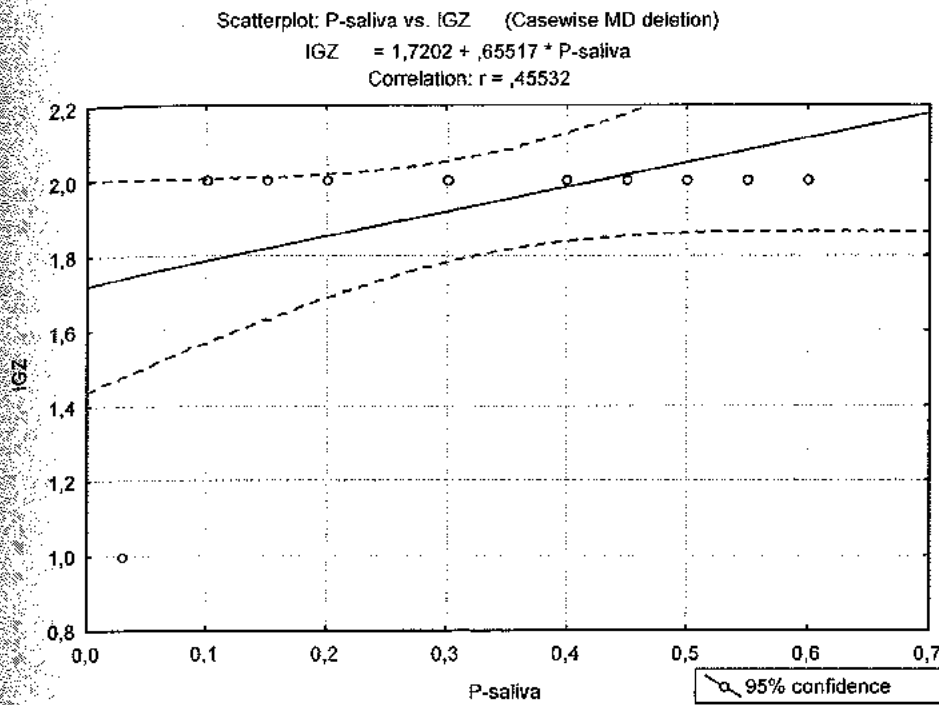
Постои јака позитивна корелација ( $r = 0,80$ ).

Графикон бр. 25. Корелација помеѓу прогестерон во салива и IGI



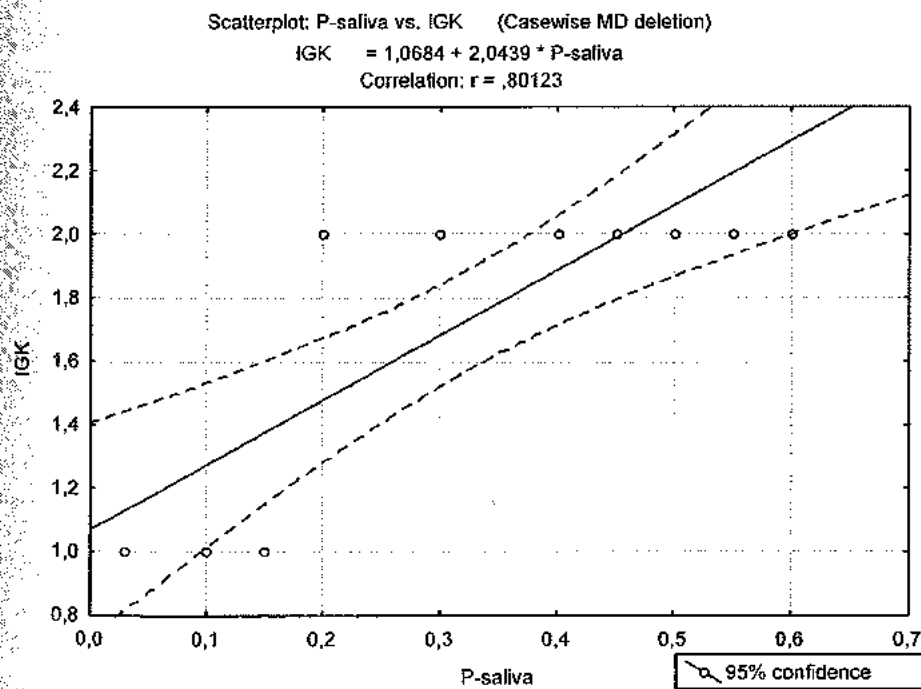
Постои умерена позитивна корелација ( $r = 0,42$ ).

Графикон бр. 26. Корелација помеѓу прогестерон во салива и IGZ



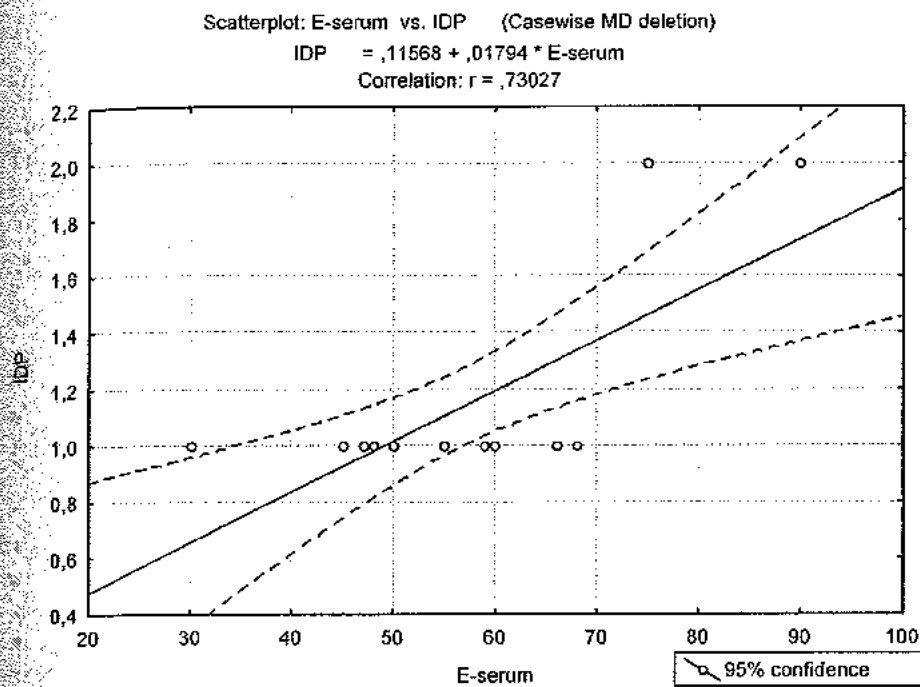
Постои умерена позитивна корелација (  $r = 0,46$  ).

Графикон бр. 27. Корелација помеѓу прогестерон во салива и IGK



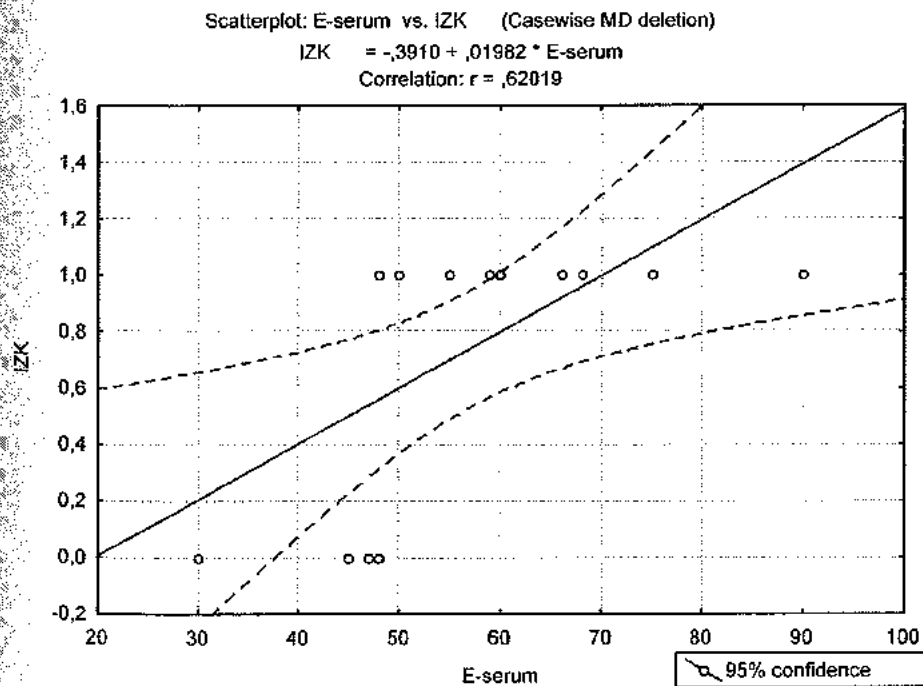
Постои многу јака позитивна корелација (  $r = 0,80$  ).

Графикон бр. 28. Корелација помеѓу естроген во серум и IDP



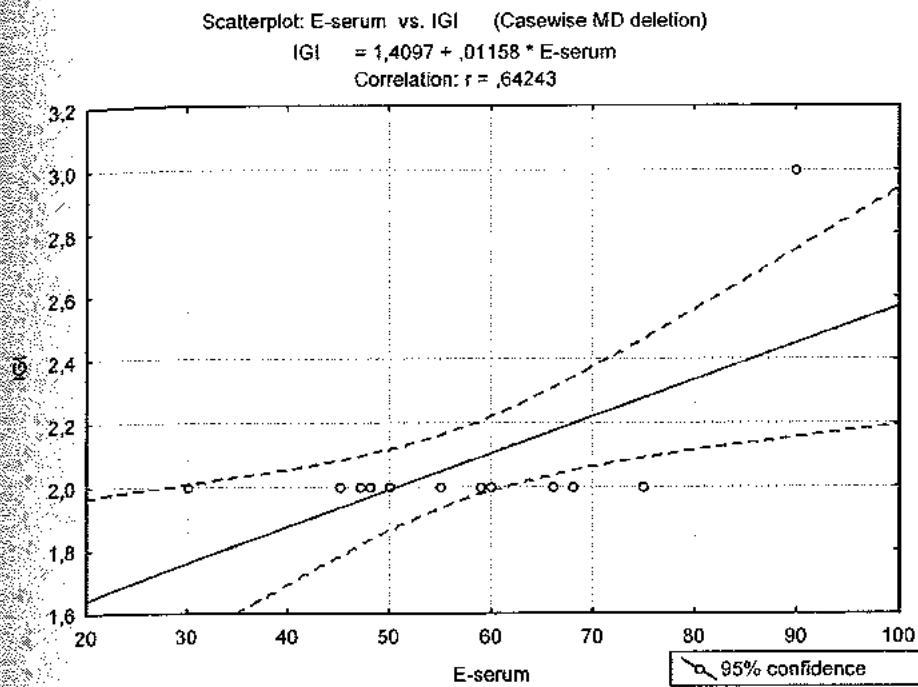
Постои јака позитивна корелација (  $r = 0.73$  ).

Графикон бр. 29. Корелација помеѓу естроген во серум и IZK



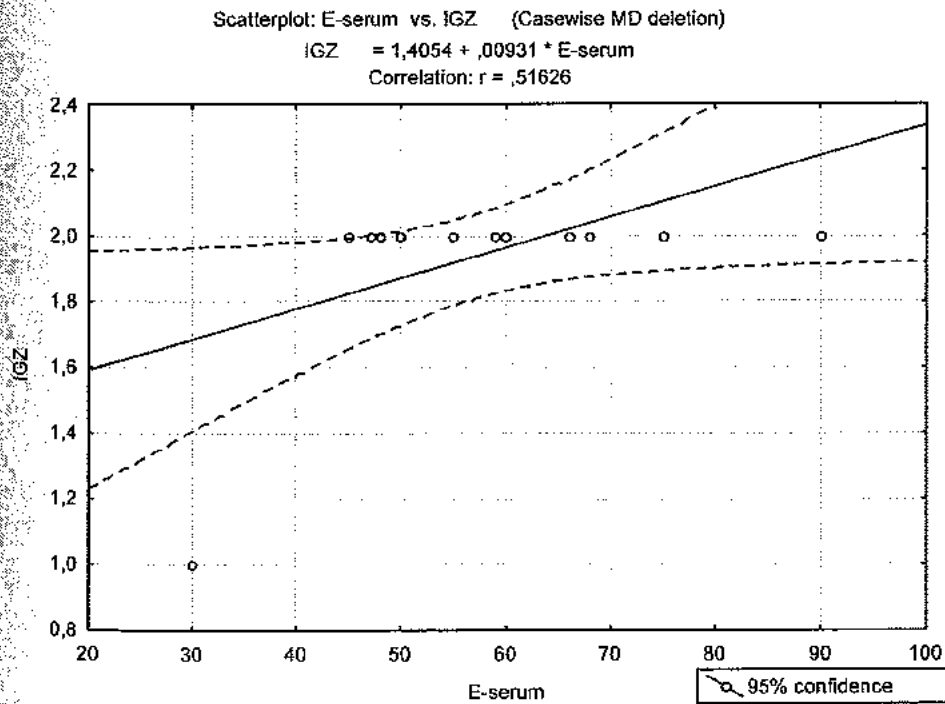
Постои позитивна корелација (  $r = 0,62$  ).

Графикон бр. 30. Корелација помеѓу естроген во серум и IGI



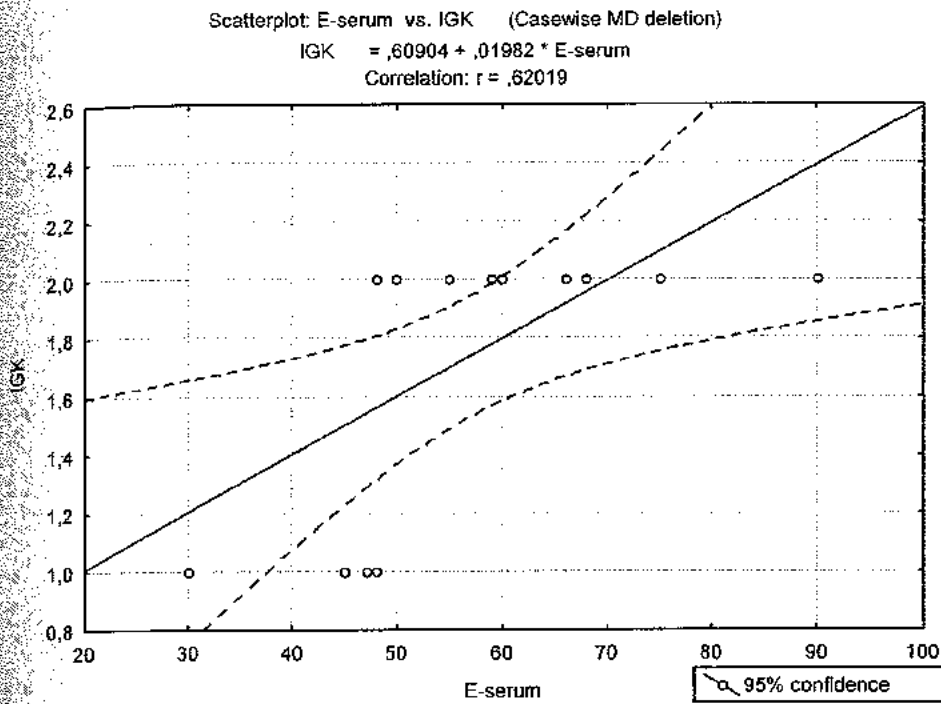
Постои позитивна корелација ( $r = 0.64$ ).

Графикон бр. 31. Корелација помеѓу естроген во серум и IGZ



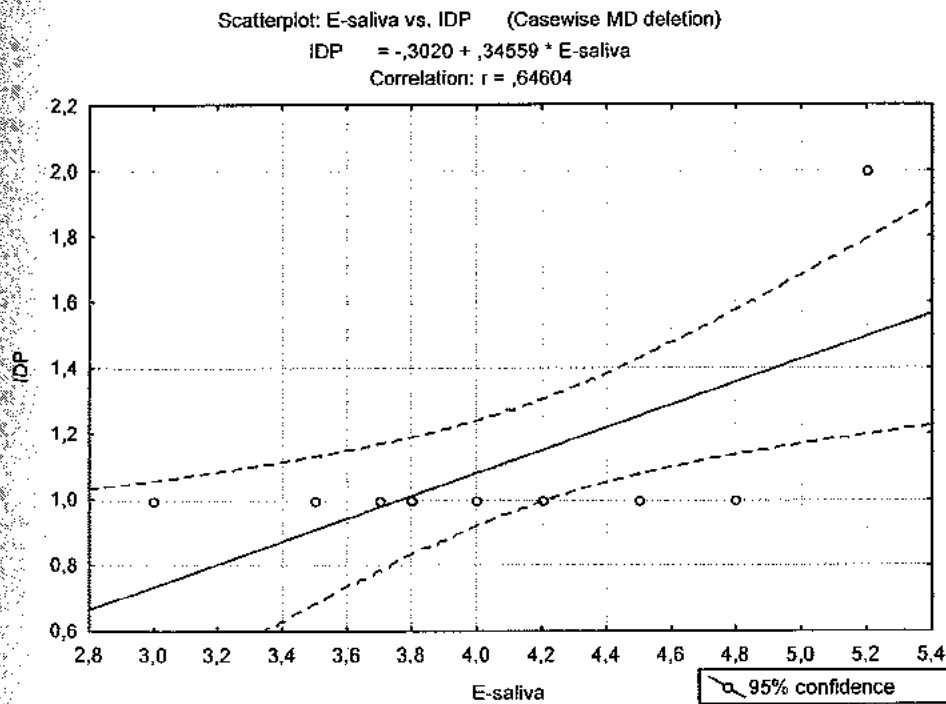
Постои позитивна корелација ( $r = 0,52$ ).

Графикон бр. 32. Корелација помеѓу естроген во серум и IGK



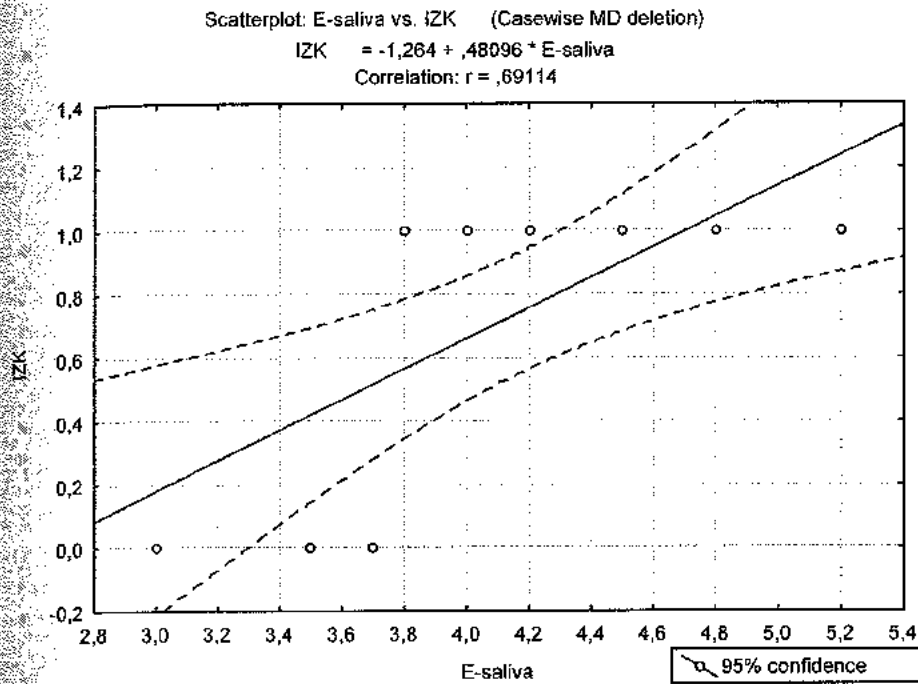
Постои позитивна корелација ( $r = 0.62$ ).

Графикон бр. 33. Корелација помеѓу естроген во салива и IDP



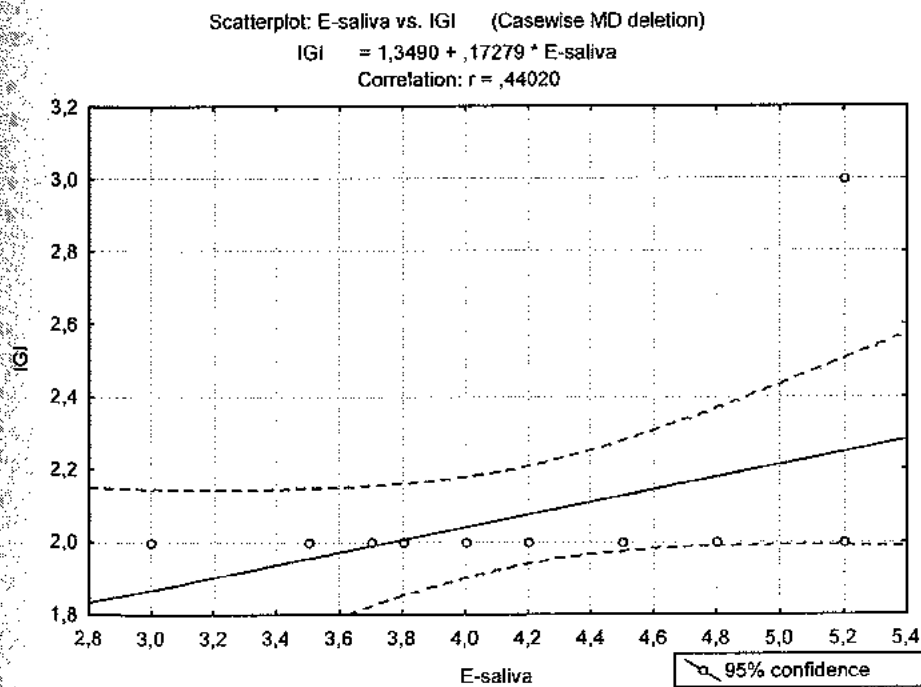
Постои позитивна корелација ( $r = 0.64$ ).

Графикон бр. 34. Корелација помеѓу естроген во слива и IZK



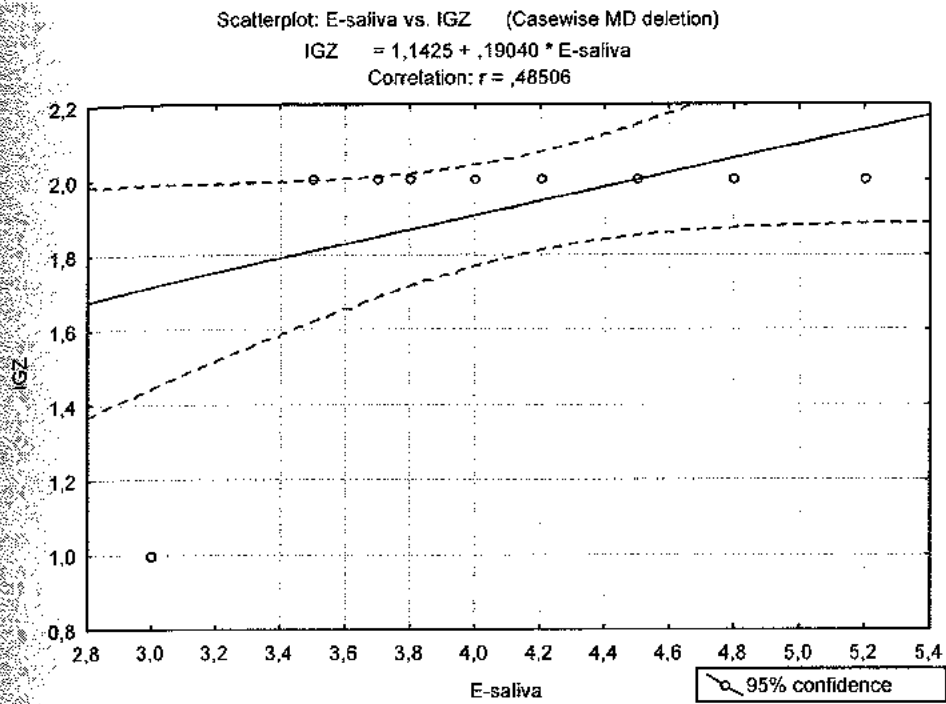
Има позитивна корелација ( r = 0.69 ).

Графикон бр. 35. Корелација помеѓу естроген во слива и IGI



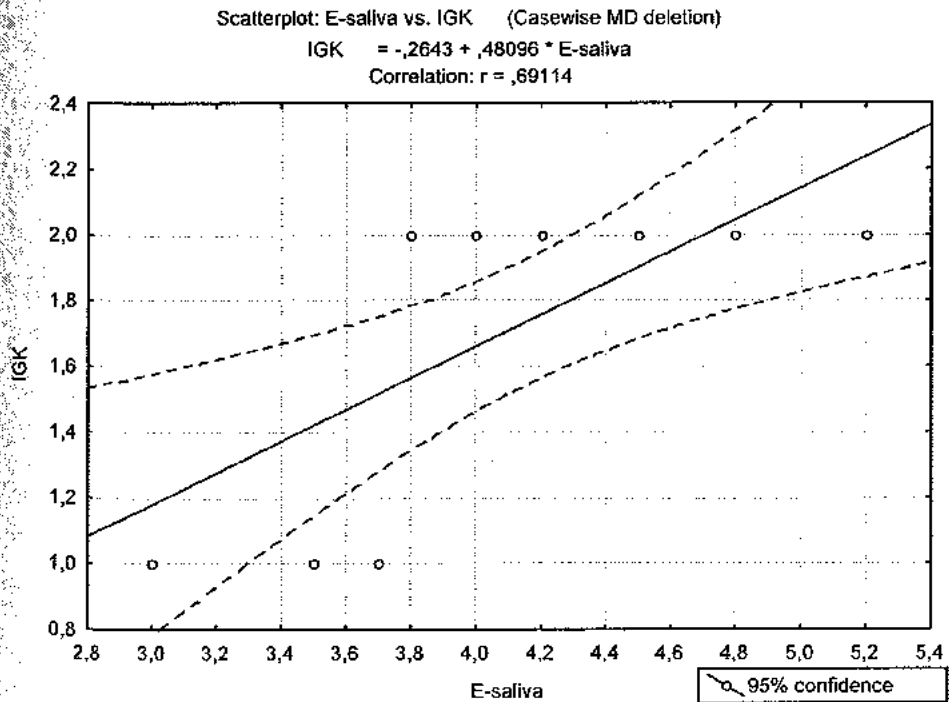
Има умерено позитивна корелација ( r = 0.44 ).

Графикон бр. 36. Корелација помеѓу естроген во салива и IGZ



Постои умерено позитивна корелација ( r = 0.48 ).

Графикон бр. 37. Корелација помеѓу естроген во салива и IGK

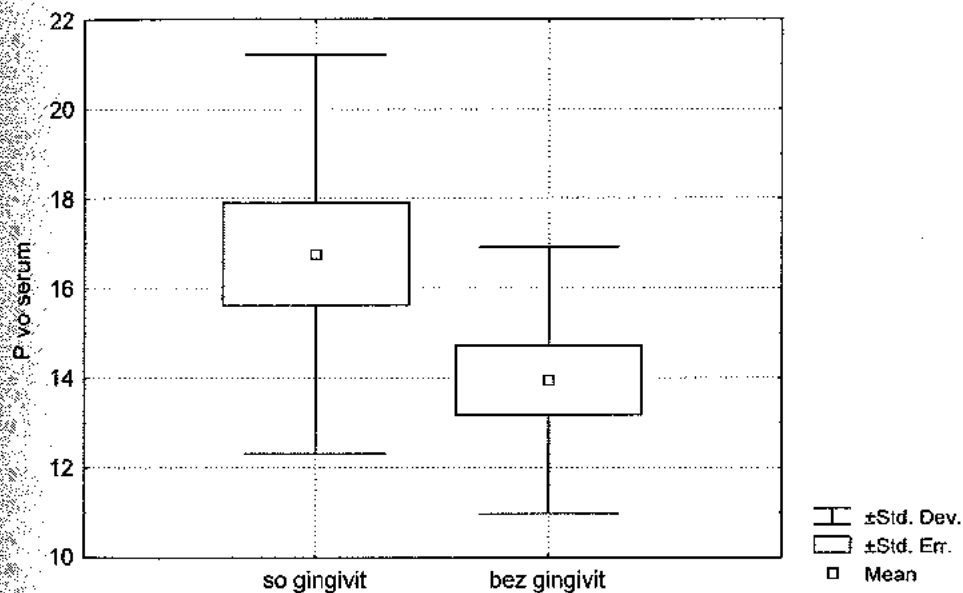


Постои позитивна корелација ( r = 0.69 ).

Табела бр. 7. Средни вредности на прогестерон и естроген во серум и салива кај женски деца со и без гингивит

параметри	со гингивит		без гингивит	
	просек	SD	просек	SD
П во серум	16.76	4.45	13.9	2.97
П во салива	0.32	0.18	0.27	0.15
Е во серум	56.73	14.32	46.20	8.03
Е во салива	4.15	0.66	3.31	0.52

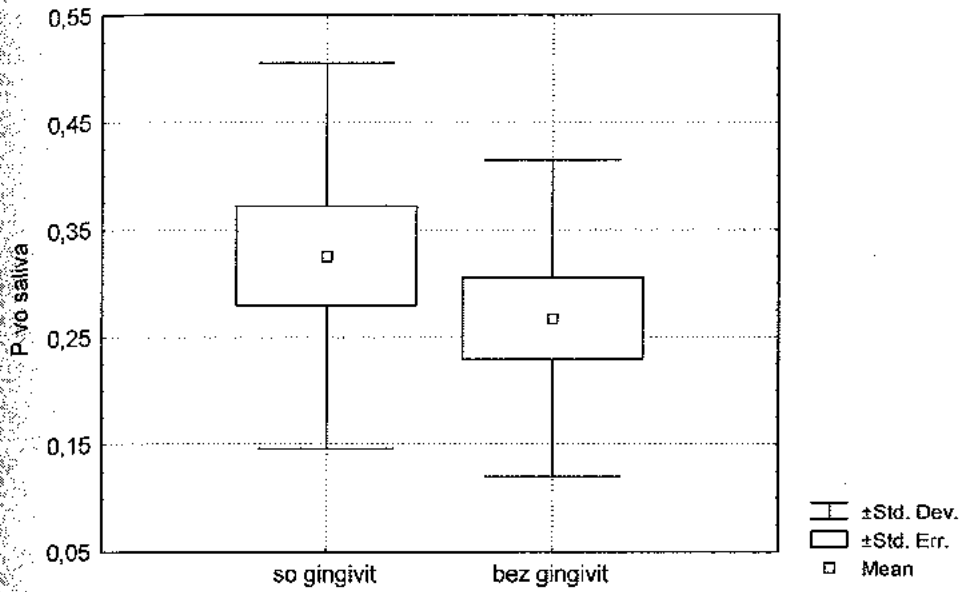
Графикон бр. 38. Средни вредности на прогестерон во серум кај женски деца со и без гингивит



Анализата со помош на Mann-Whitney U Test покажа дека постојат статистички значајни разлики во средните вредности на прогестеронот во серумот помеѓу децата со и без гингивит ( $Z = -2.032$   $p = 0.0421$ ).

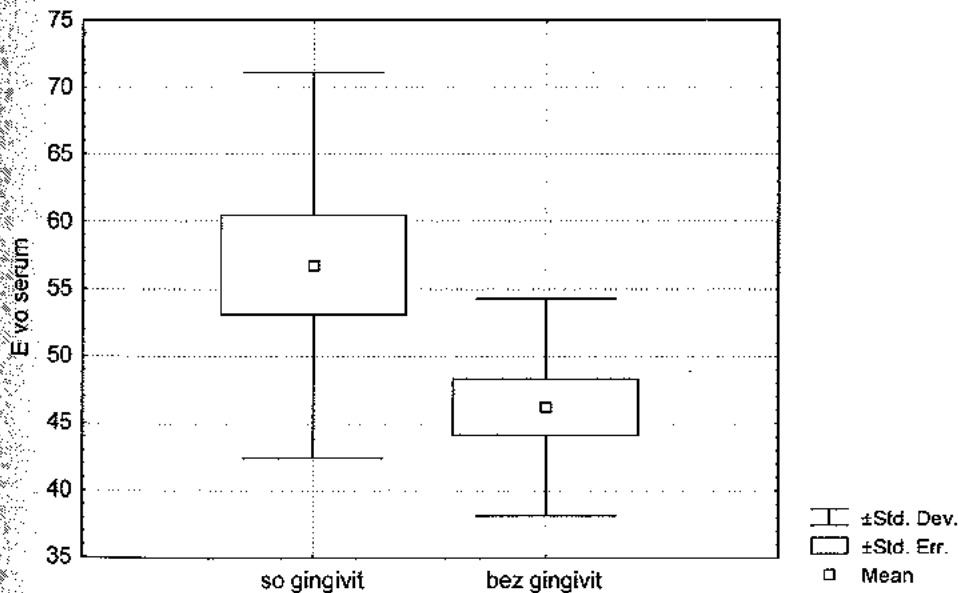


Графикон бр. 39. Средни вредности на прогестерон во салива кај женски деца со и без гингивит



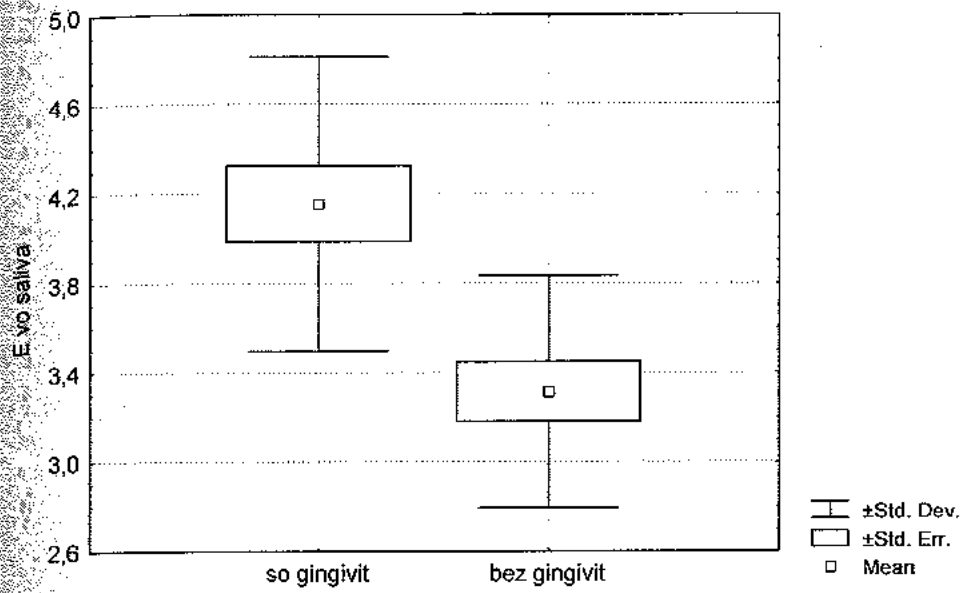
Анализата со помош на Mann-Whitney U Test покажа дека не постојат статистички значајни разлики во средните вредности на прогестеронот во саливата помеѓу децата со и без гингивит ( $Z = -0.954$   $p = 0.3409$ ).

Графикон бр. 40. Средни вредности на естроген во серум кај женски деца со и без гингивит



Анализата со помош на Mann-Whitney U Test покажа дека постојат статистички значајни разлики во средните вредности на естроген во серум помеѓу женските деца со и без гингивит ( $Z = -2.447$   $p = 0.0144$ ).

Графикон бр. 41. Средни вредности на естроген во слива кај женски деца со и без гингивит

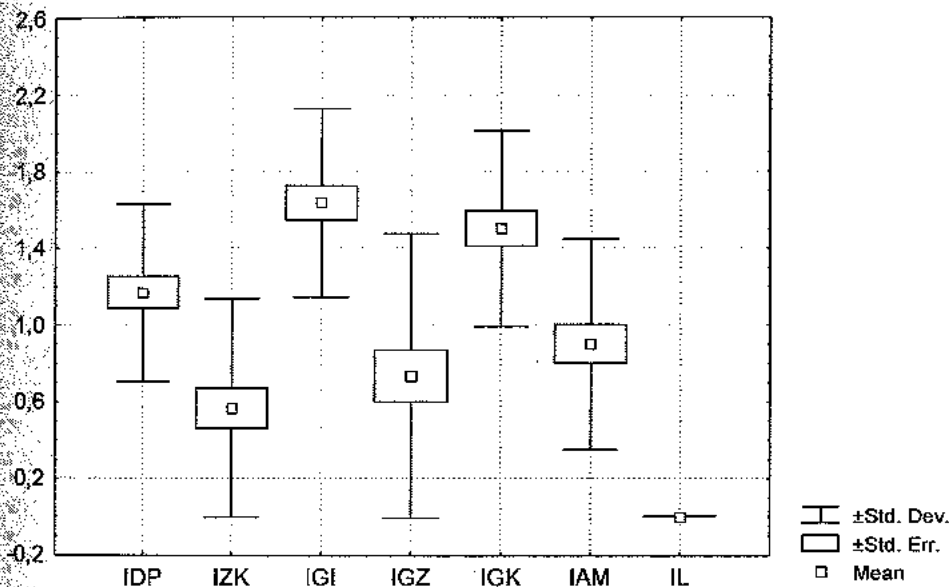


Анализата со помош на Mann-Whitney U Test покажа дека постојат статистички значајни разлики во средните вредности на естроген во саливата помеѓу женските деца со и без гингивит ( $Z = - 3.152$   $p = 0.0016$ ).

Табела бр. 8. Средни вредности на индекси кај испитуваните бремени жени

индекс	просек	SD	min	max
IDP	1.17	0.46	0.0	2.0
IZK	0.57	0.57	0.0	2.0
IGI	1.80	0.49	1.0	2.0
IGZ	0.73	0.74	0.0	2.0
IGK	1.63	0.51	1.0	2.0
IAM	0.90	0.55	0.0	2.0
IL	0.00	0.00	0.0	0.0

Графикон бр.42. Средни вредности на испитуваните пародонтални индекси кај испитуваните бремени жени



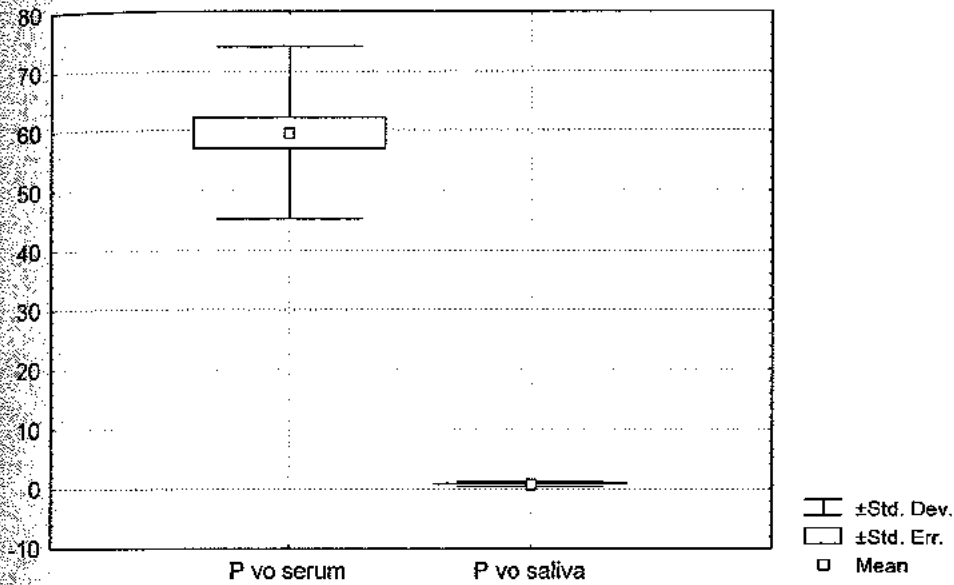
Табела бр. 8А. Pearson - овиот коефициент на корелација помеѓу вредностите на индексите на пародонталниот статус кај испитуваните бремени жени

	ИГИ	ИГЗ	ИГК	ЕАМ	ИЛ
	r				
ИДП	0.61	0.74	0.59	0.61	0
ИЗК	0.74	0.86	0.91	0.63	0

Табела бр. 9. Средни вредности на прогестерон во серум и салива кај испитуваните бремени жени

прогестерон	просек	SD	min	max
серум	59.65	14.43	39.00	98.00
салива	0.78	0.37	0.25	1.60

Графикон бр. 43. Средни вредности на прогестерон во серум и салива кај испитуваните бремени жени

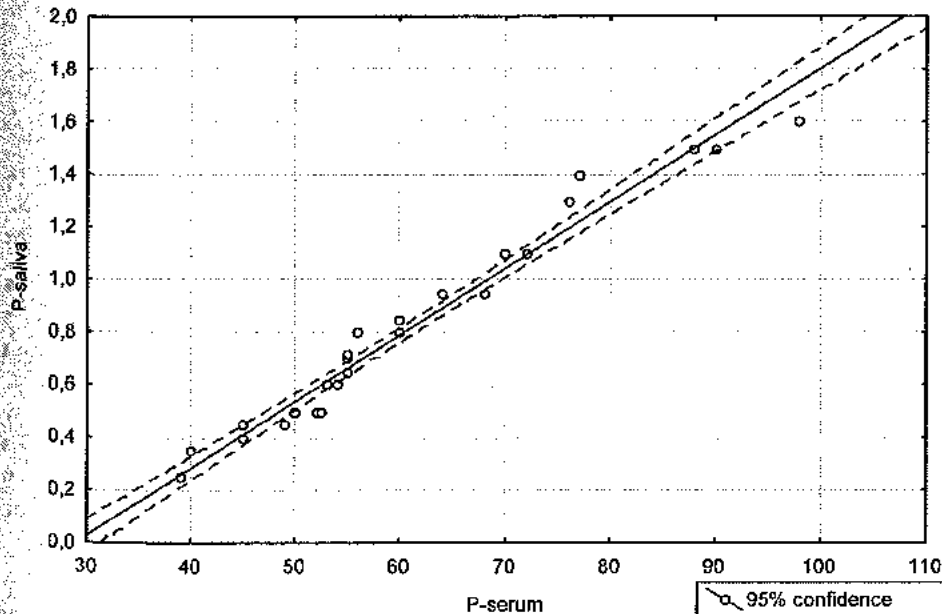


Графикон бр. 43А. Корелација помеѓу вредностите на прогестерон во серум и салива кај испитуваните бремени жени

Scatterplot: P-serum vs. P-saliva (Casewise MD deletion)

$$P\text{-saliva} = -.7329 + .02535 * P\text{-serum}$$

Correlation:  $r = .98174$

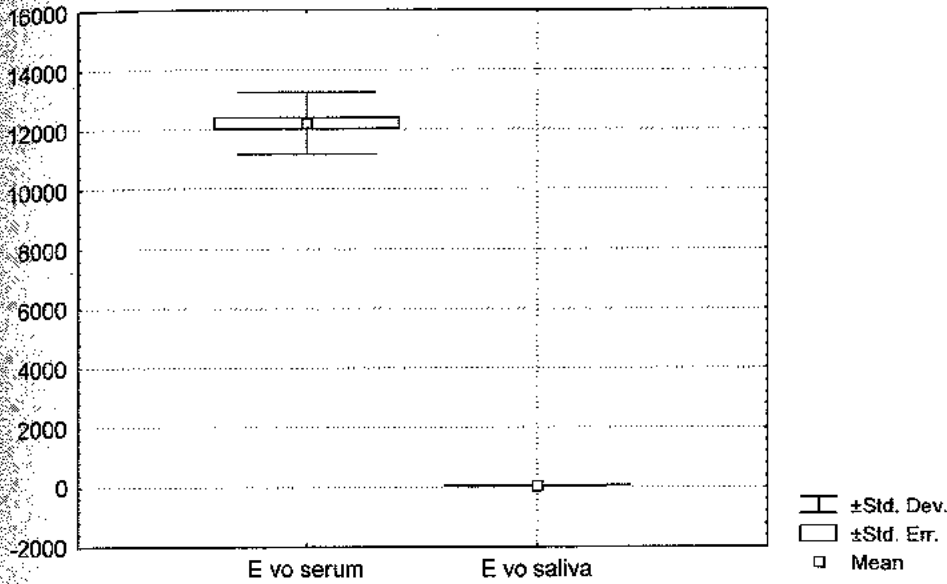


Pearson - овиот коефициент на корелација покажува дека многу јака позитивна корелација помеѓу концентрациите на прогестерон во серум и салива ( $r = 0,98$ )

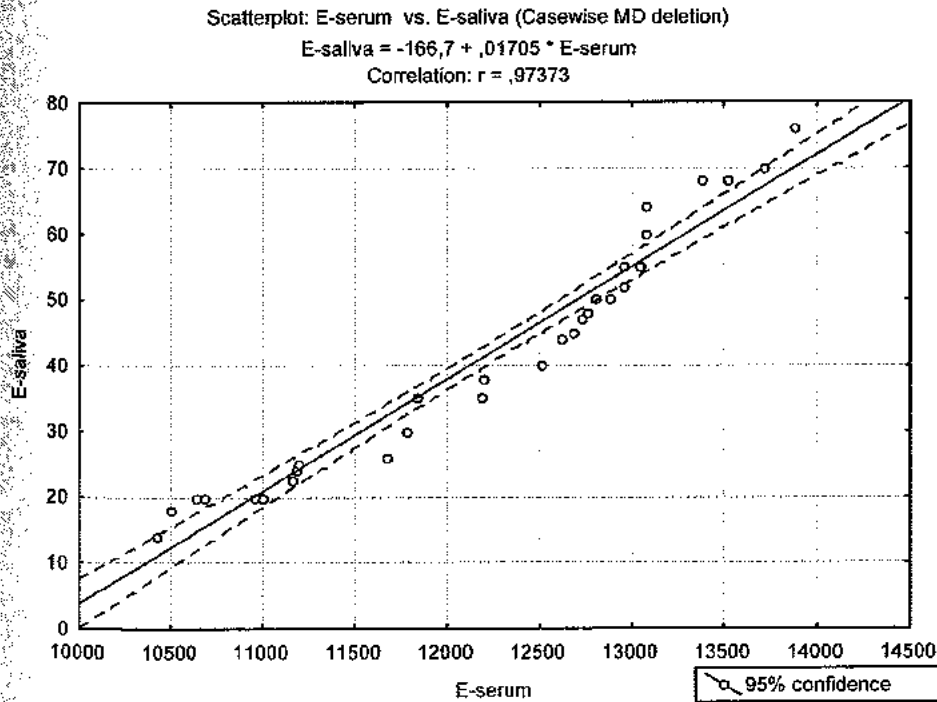
Табела бр. 10. Средни вредности на естроген во серум и салива кај испитуваните бремени жени

естроген	просек	SD	min	max
серум	12200.67	1035.54	10420.0	13880.0
салива	41.32	18.13	14.0	76.0

Графикон бр. 44. Средни вредности на естроген во серум и салива кај испитуваните бремени жени

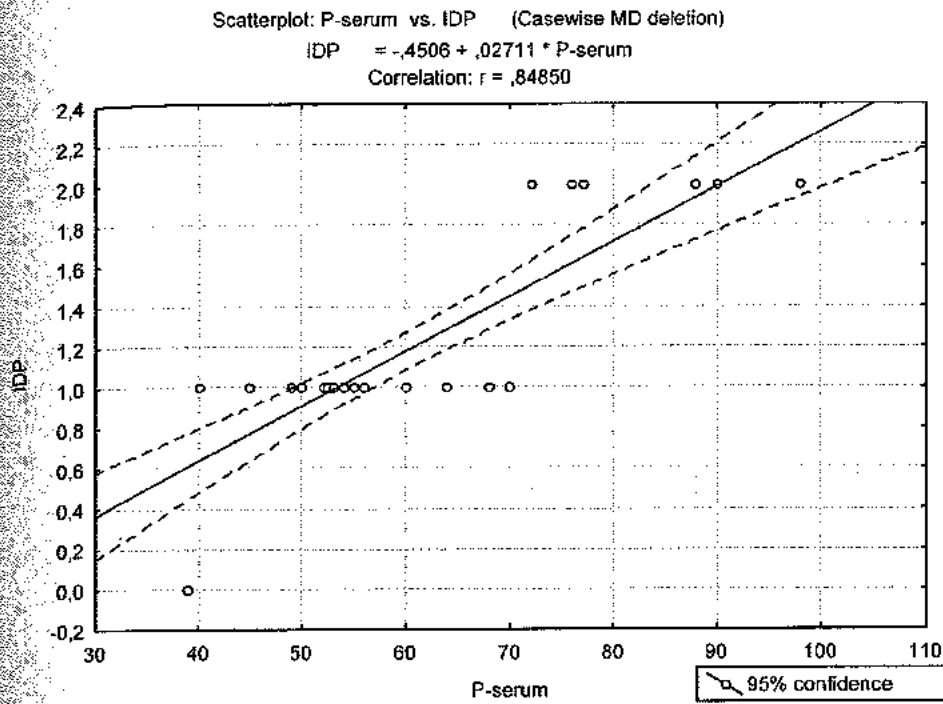


Графикон. бр. 44А. Корелација помеѓу вредностите на естроген во серум и салива кај испитуваните бремени жени



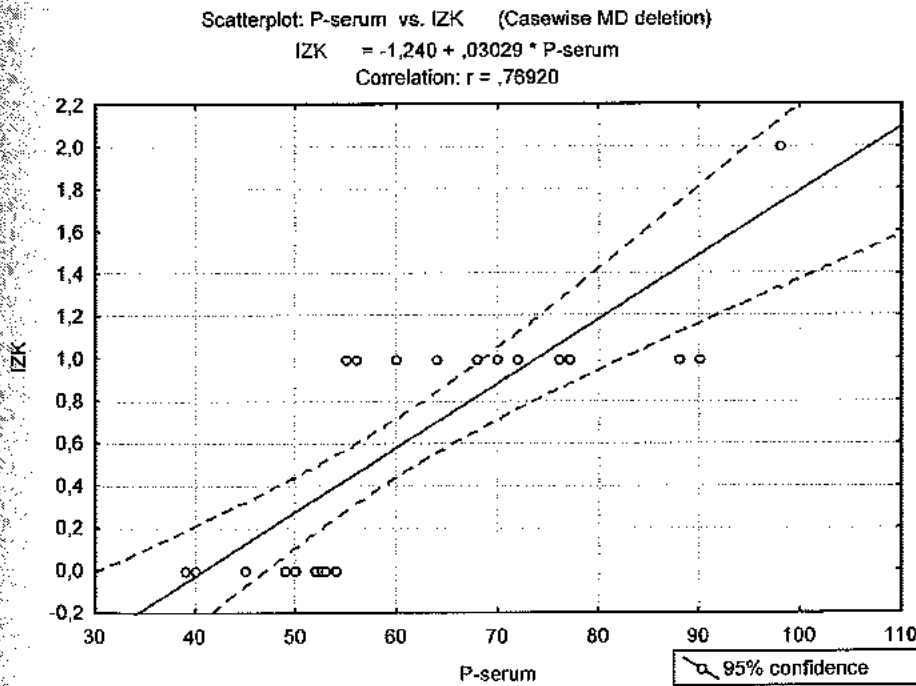
Pearson - овиот коефициент на корелација покажува дека постои многу јака позитивна корелација помеѓу концентрациите на естроген во серум и салива ( $r = 0,97$ )

Графикон бр. 45. Корелација помеѓу прогестерон во серум и IDP



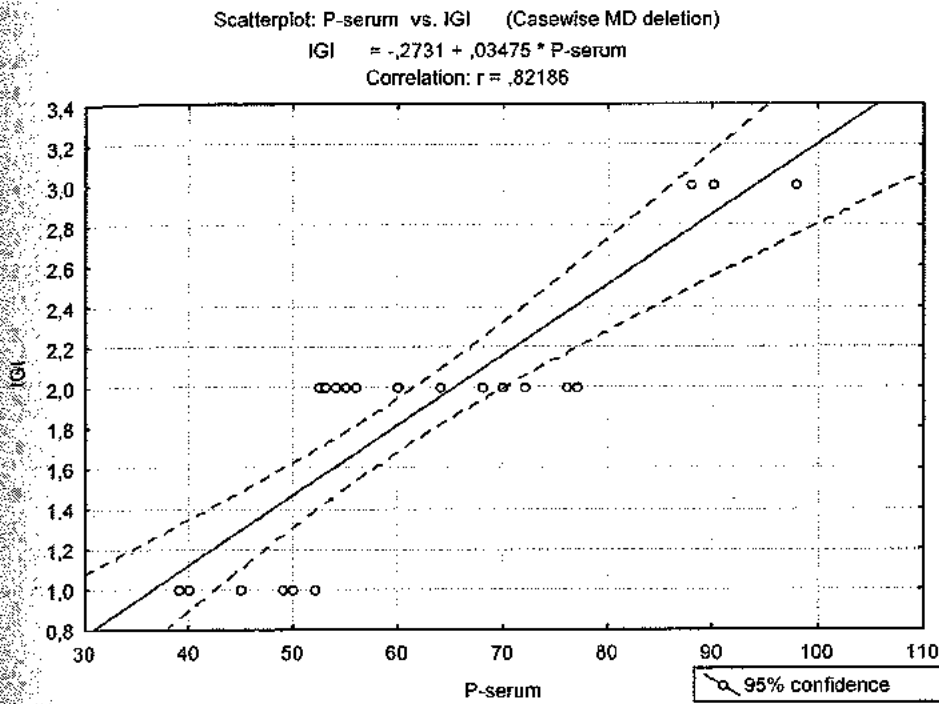
Постои јака позитивна корелација ( $r = 0.85$ ).

Графикон бр. 46. Корелација помеѓу прогестерон во серум и IZK



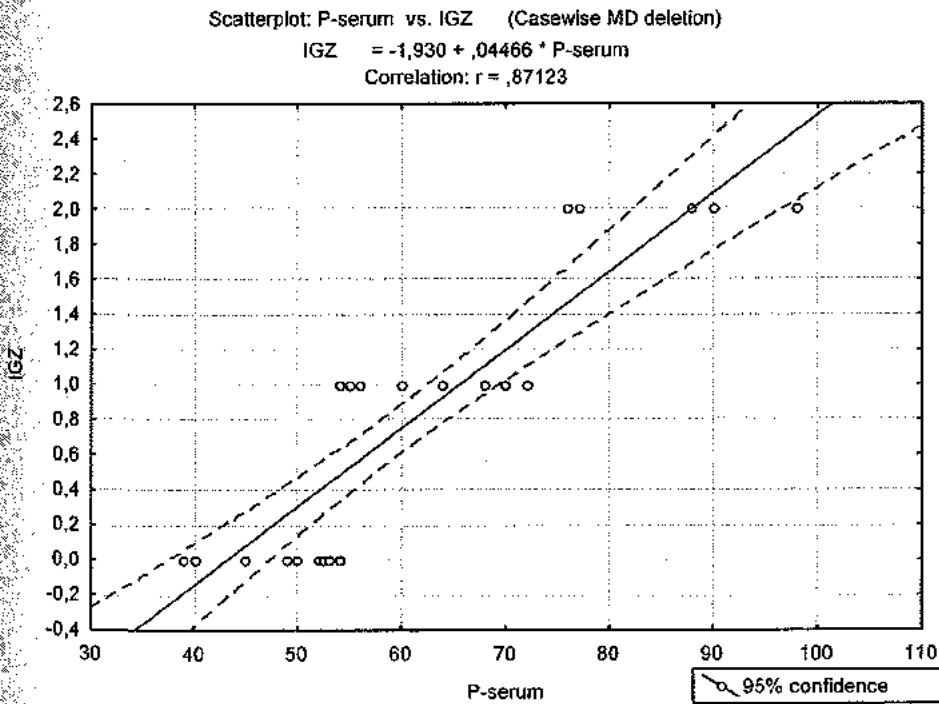
Постои јака позитивна корелација ( $r = 0.77$ ).

Графикон бр. 47. Корелација помеѓу прогестерон во серум и IGI



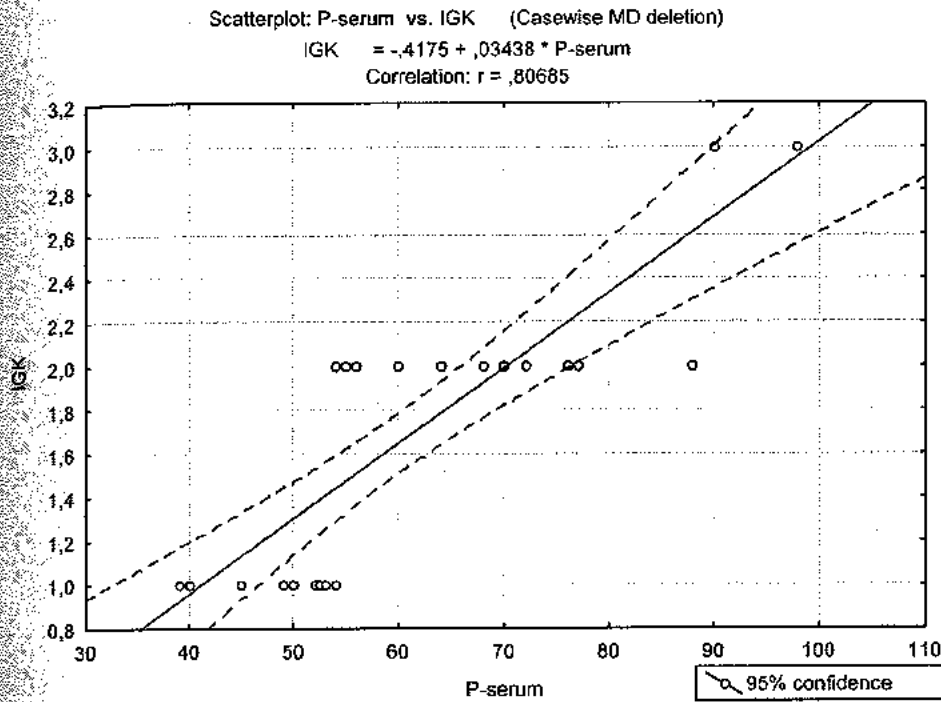
Постои јака позитивна корелација ( $r = 0.82$ ).

Графикон бр. 48. Корелација помеѓу прогестерон во серум и IGZ



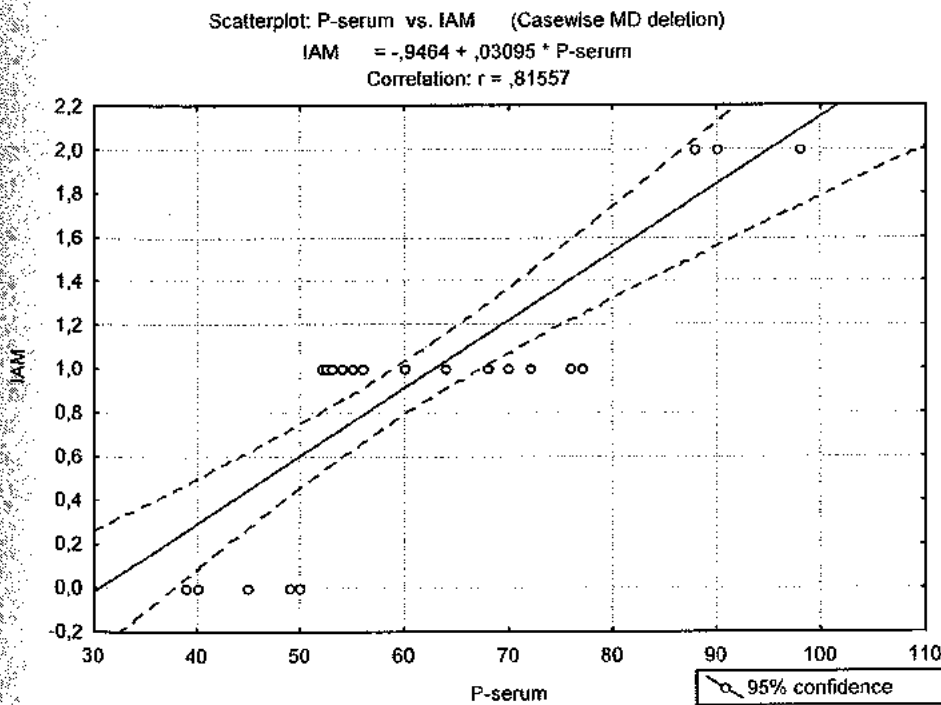
Постои јака позитивна корелација ( $r = 0.87$ )

Графикон бр. 49. Корелација помеѓу прогестерон во серум и IGK



Постои јака позитивна корелација (  $r = 0.81$  ).

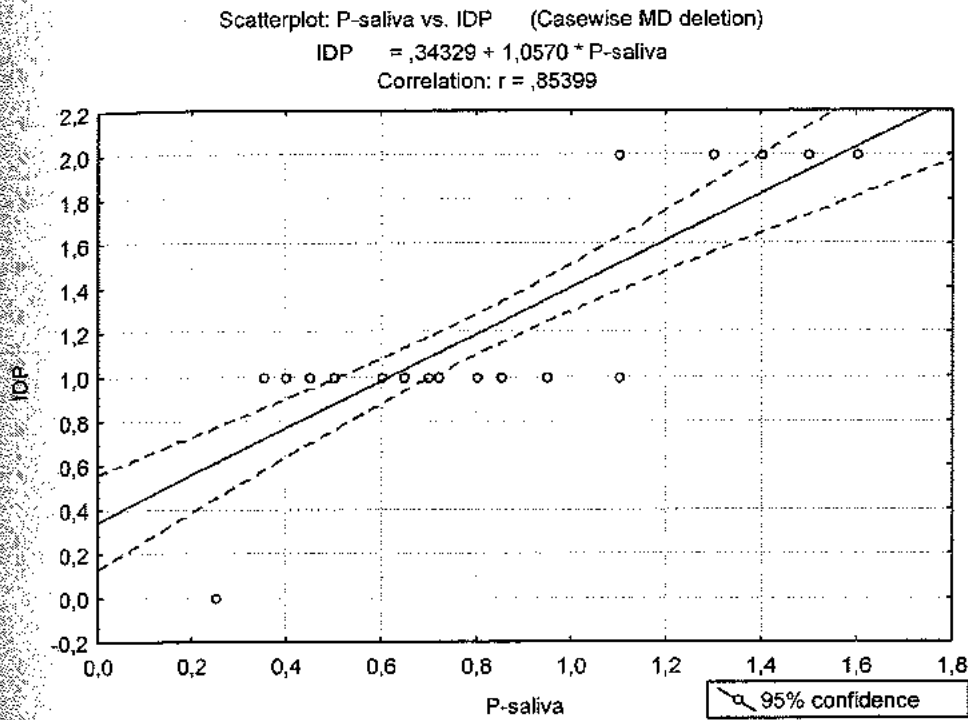
Графикон бр. 50. Корелација помеѓу прогестерон во серум и IAM



Постои јака позитивна корелација (  $r = 0.81$  ).

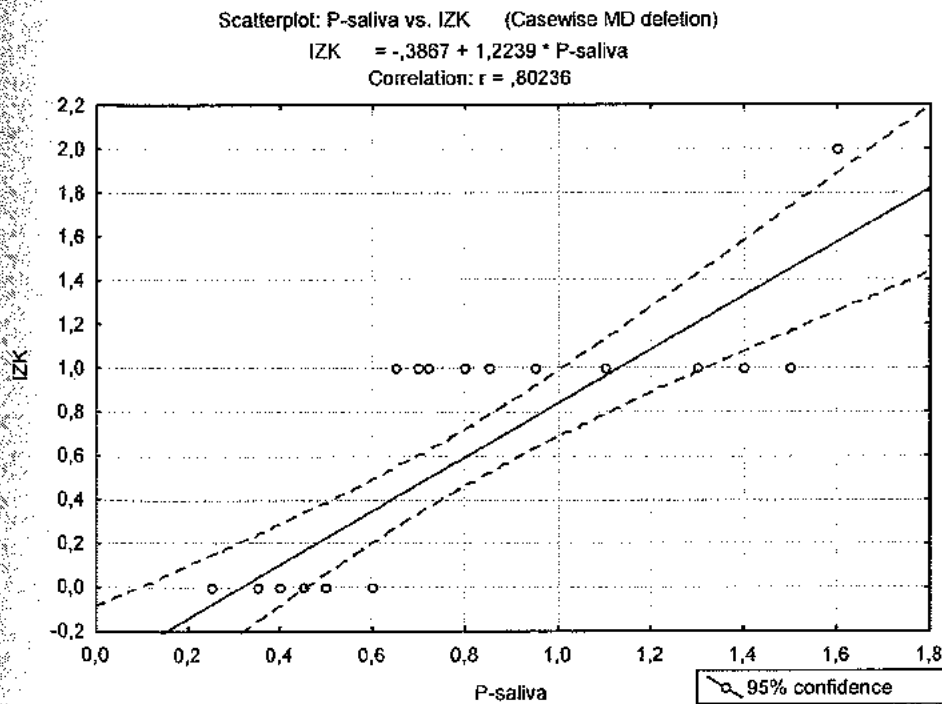


Графикон бр. 51. Корелација помеѓу прогестерон во салива и IDP



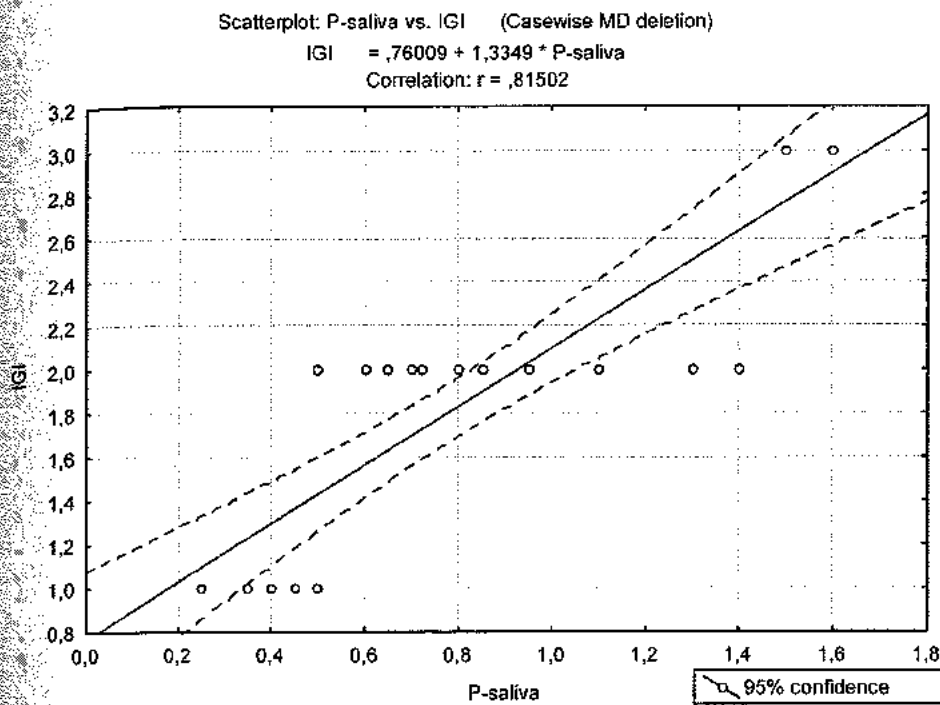
Постои јака позитивна корелација ( $r = 0,85$ ). Со растење на прогестерон во салива, расте и IDP.

Графикон бр. 52. Корелација помеѓу прогестерон во салива и IZK



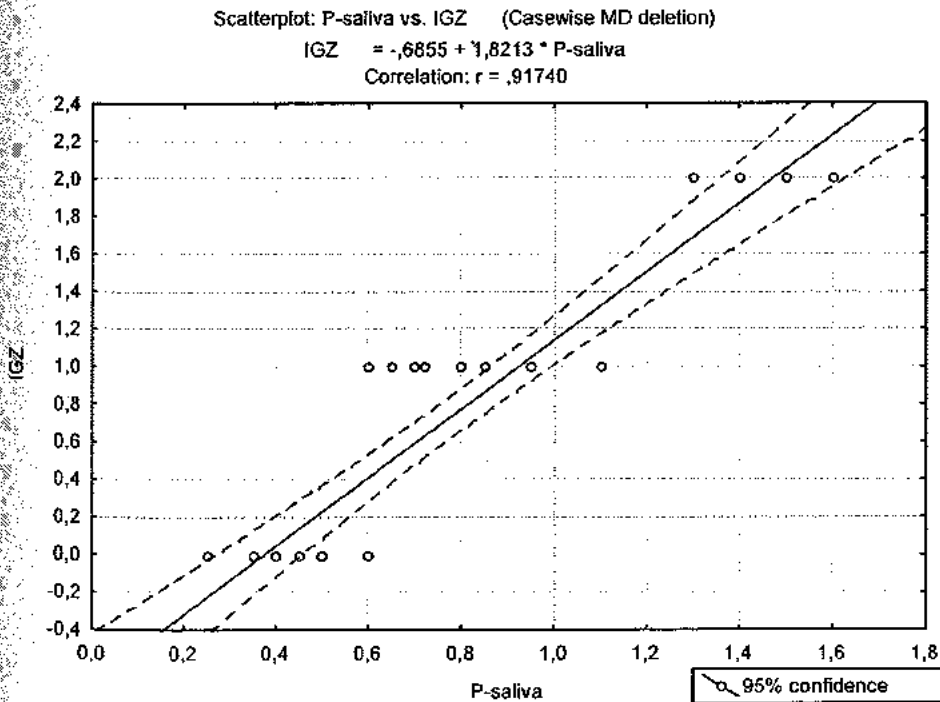
Постои јака позитивна корелација ( $r = 0,80$ ).

Графикон бр. 53. Корелација помеѓу прогестерон во салива и IGI



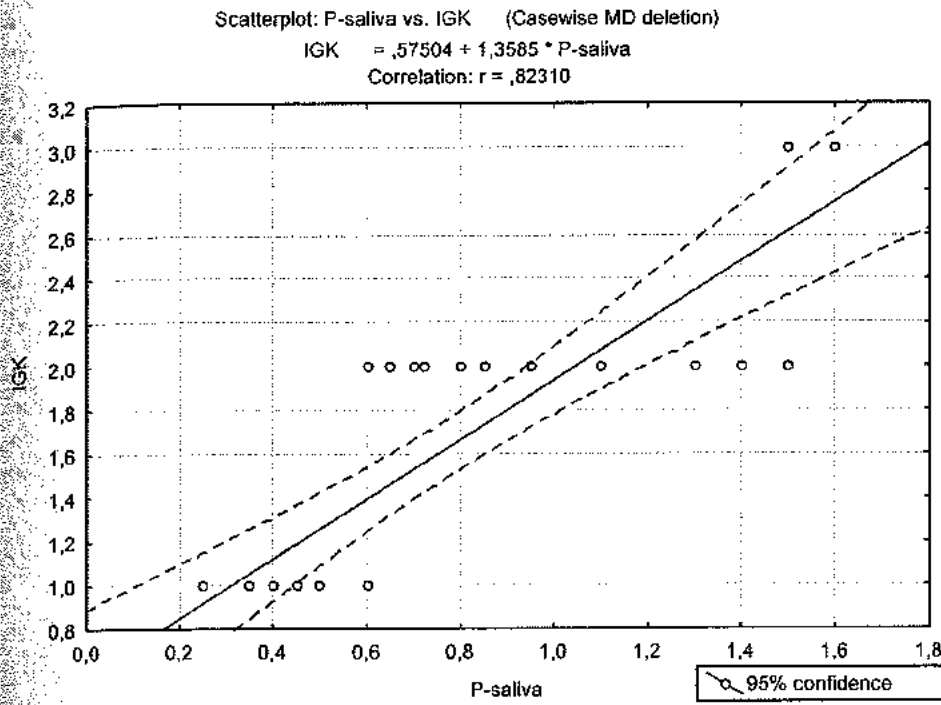
Постои јака позитивна корелација ( $r = 0,81$ ).

Графикон бр. 54. Корелација помеѓу прогестерон во салива и IGZ



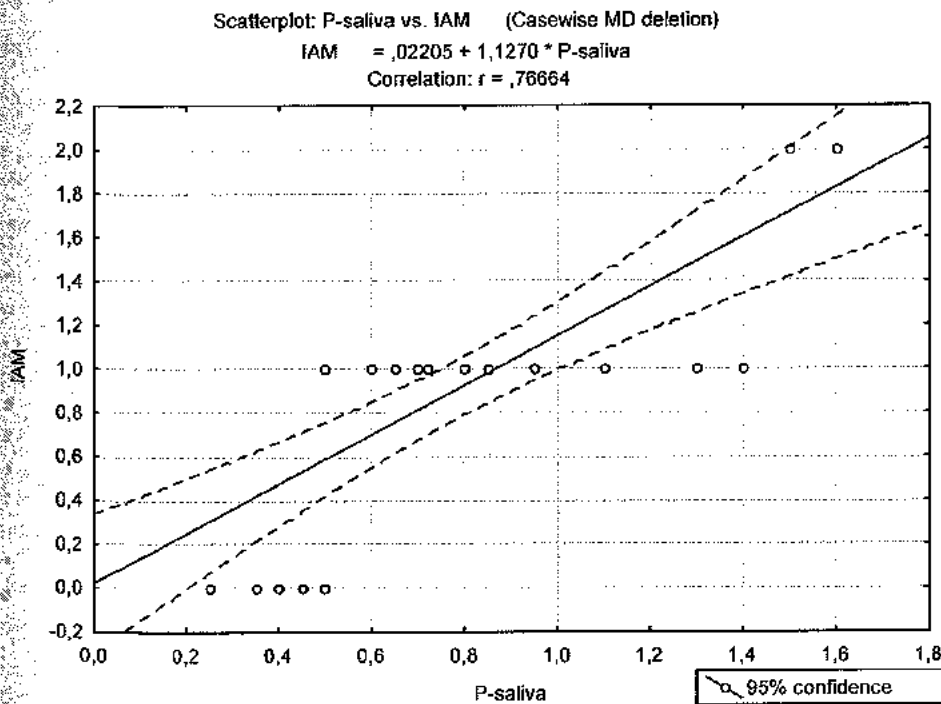
Постои многу јака позитивна корелација ( $r = 0,92$ ).

Графикон бр. 55. Корелација помеѓу прогестерон во салива и IGK



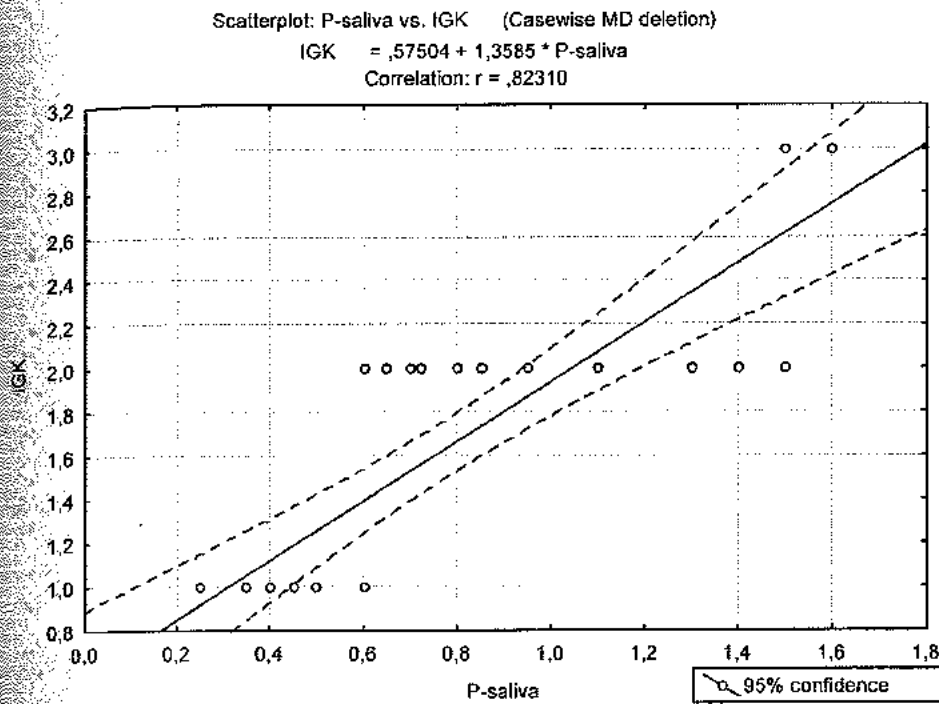
Постои јака позитивна корелација ( $r = 0,82$ ).

Графикон бр. 56. Корелација помеѓу прогестерон во салива и IAM



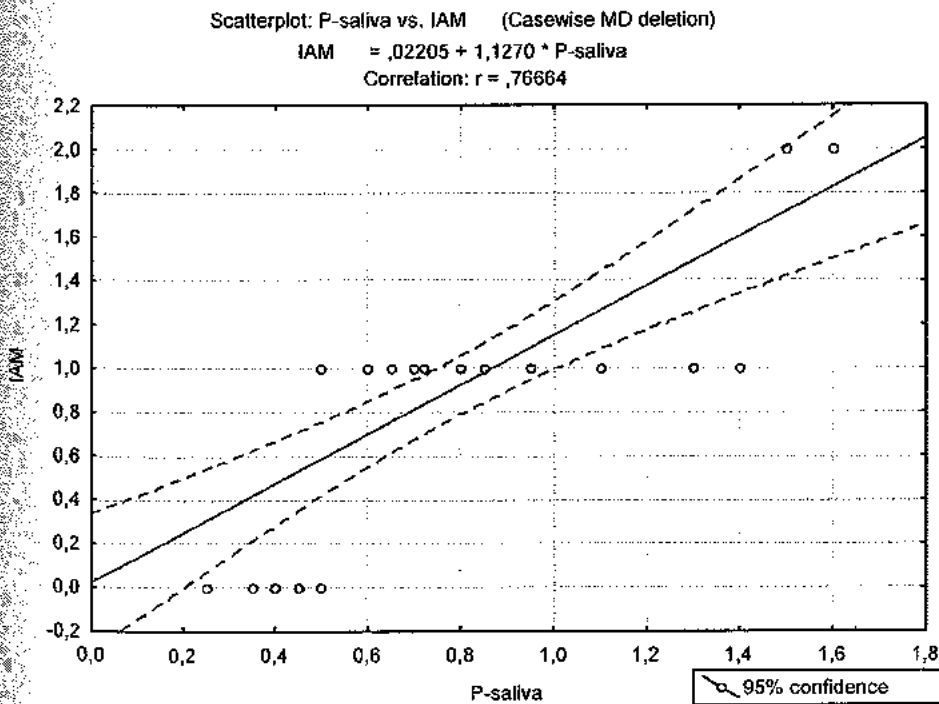
Постои јака позитивна корелација ( $r = 0,77$ ).

Графикон бр. 55. Корелација помеѓу прогестерон во салива и ИГК



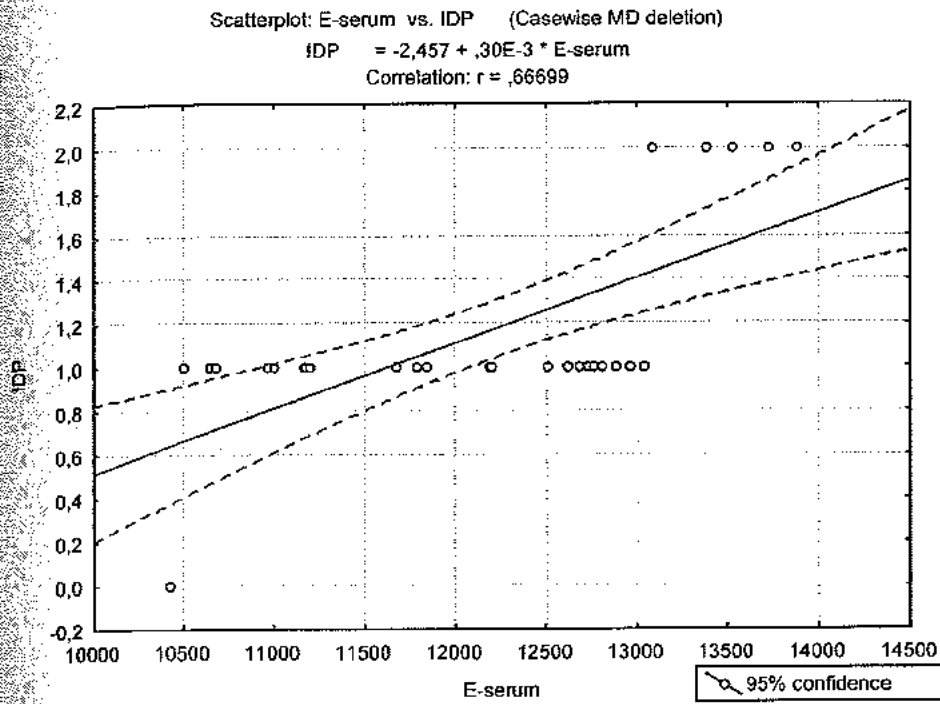
Постои јака позитивна корелација ( $r = 0,82$ ).

Графикон бр. 56. Корелација помеѓу прогестерон во салива и ИАМ



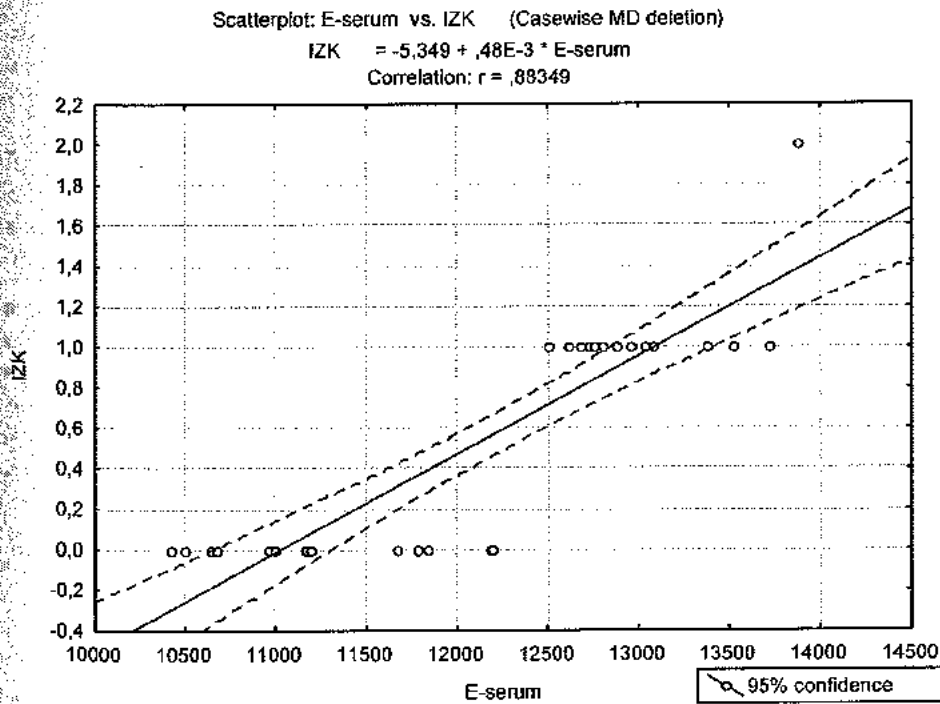
Постои јака позитивна корелација ( $r = 0,77$ ).

Графикон бр. 57. Корелација помеѓу естроген во серум и IDP



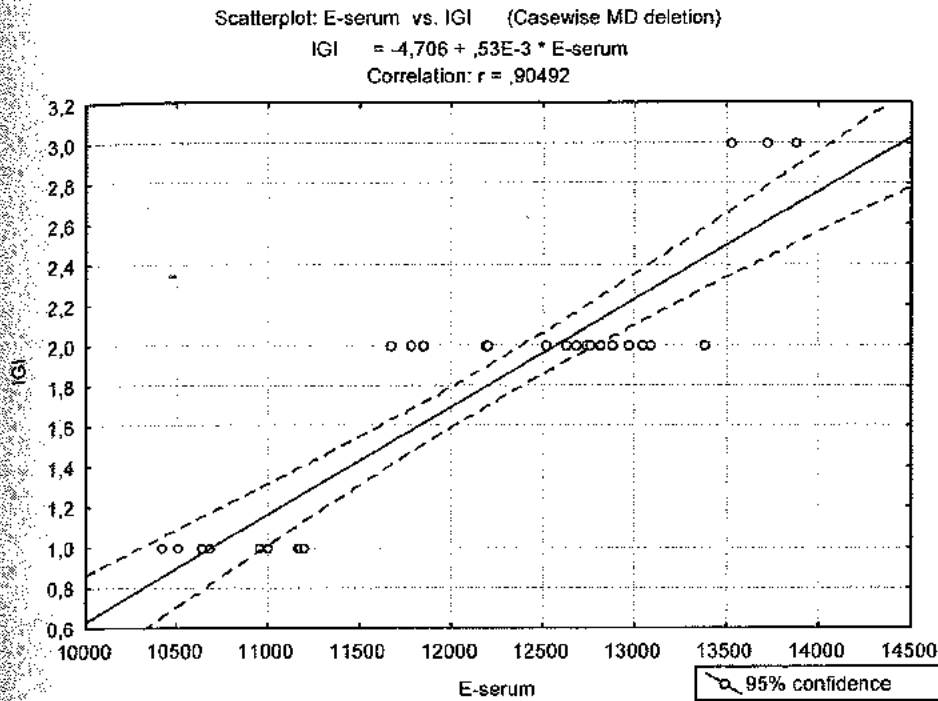
Постои позитивна корелација ( $r = 0.67$ ).

Графикон бр. 58. Корелација помеѓу естроген во серум и IZK



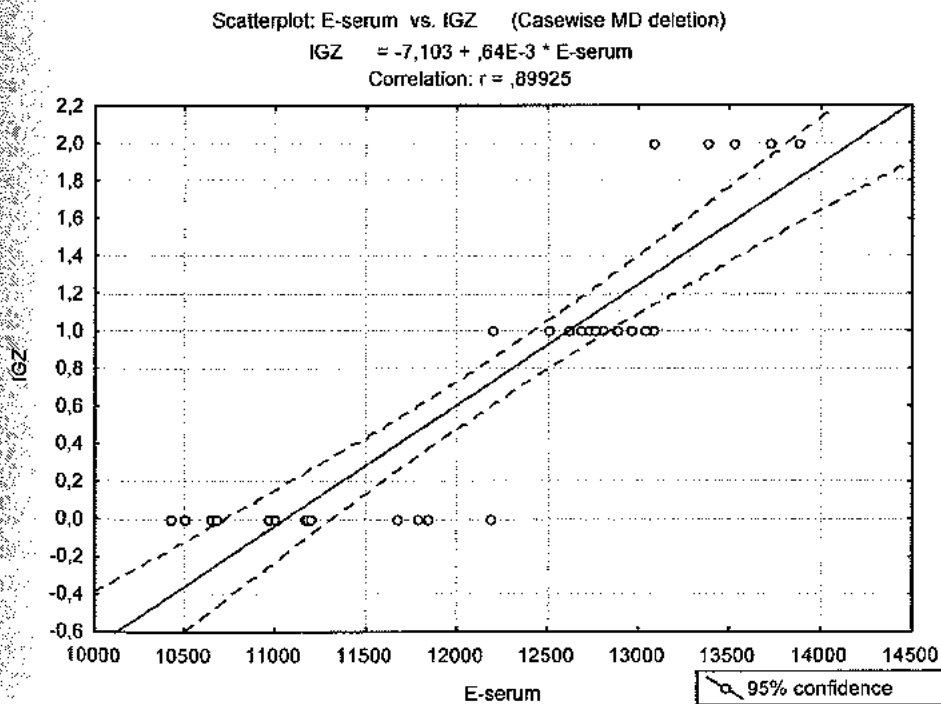
Постои јака позитивна корелација ( $r = 0.88$ ).

Графикон бр. 59. Корелација помеѓу естроген во серум и IGI



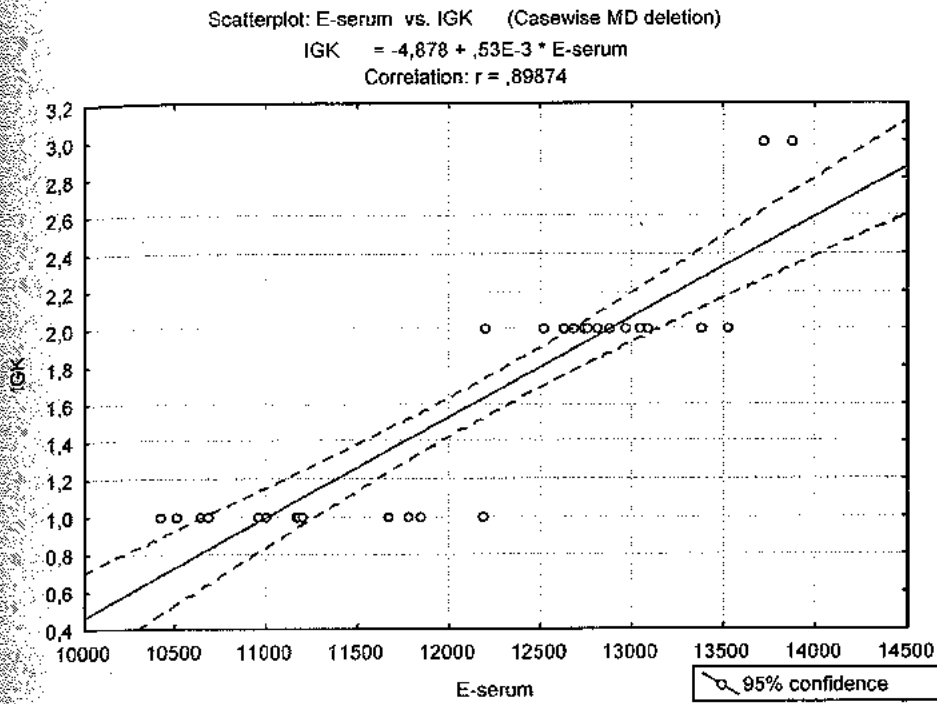
Постои многу јака корелација ( $r = 0.90$ ).

Графикон бр. 60. Корелација помеѓу естроген во серум и IGZ



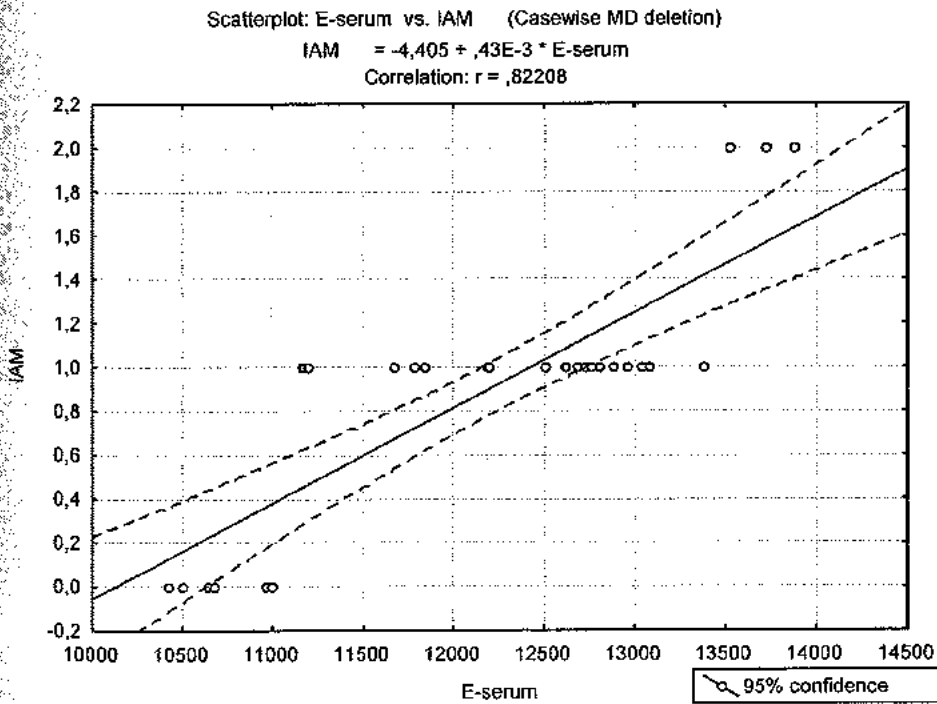
Постои многу јака позитивна корелација ( $r = 0.90$ ).

Графикон бр. 61. Корелација помеѓу естроген во серум и IGK



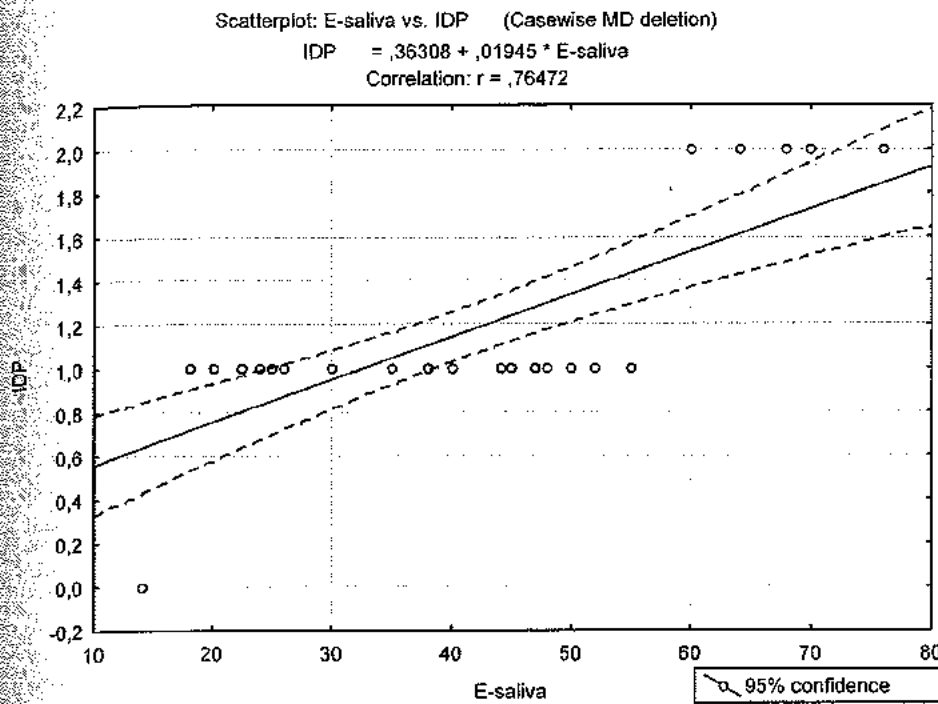
Постои многу јака позитивна корелација ( $r = 0.90$ ).

Графикон бр. 62. Корелација помеѓу естроген во серум и IAM



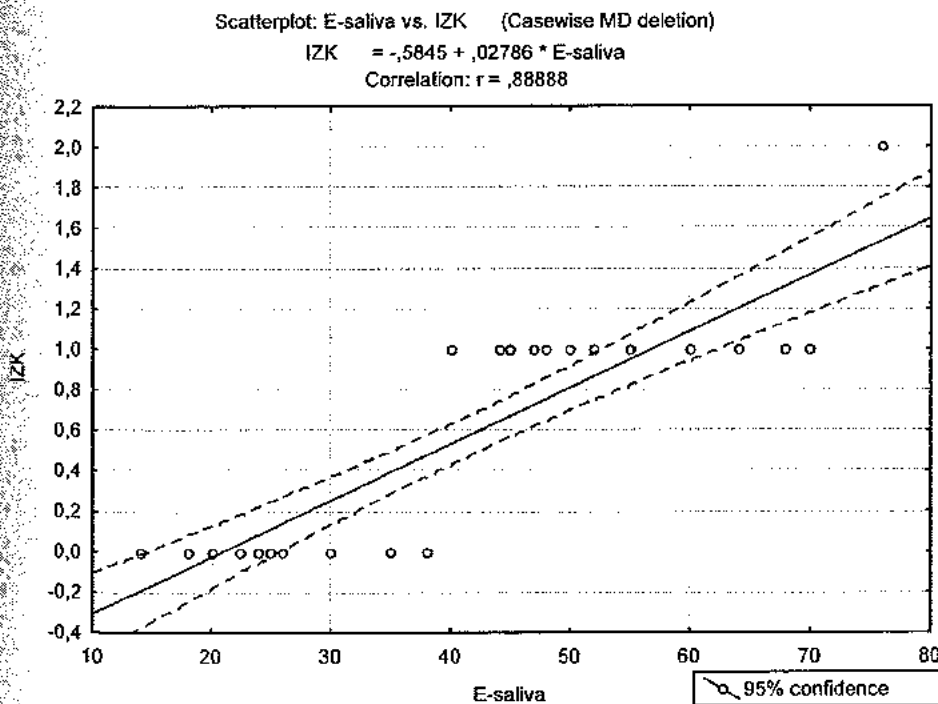
Постои многу јака позитивна корелација ( $r = 0.82$ ).

Графикон бр. 63. Корелација помеѓу естроген во салива и IDP



Постои јака позитивна корелација ( $r = 0,76$ ).

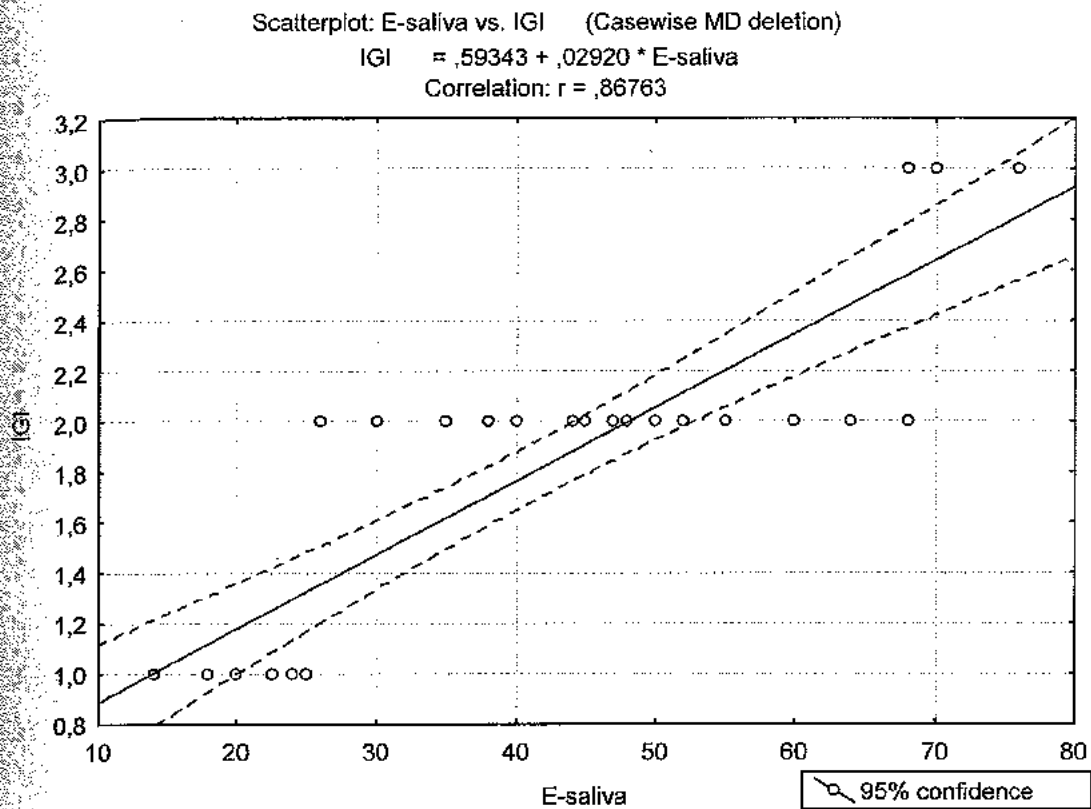
Графикон бр. 64. Корелација помеѓу естроген во салива и IZK



Постои јака позитивна корелација ( $r = 0,89$ ).

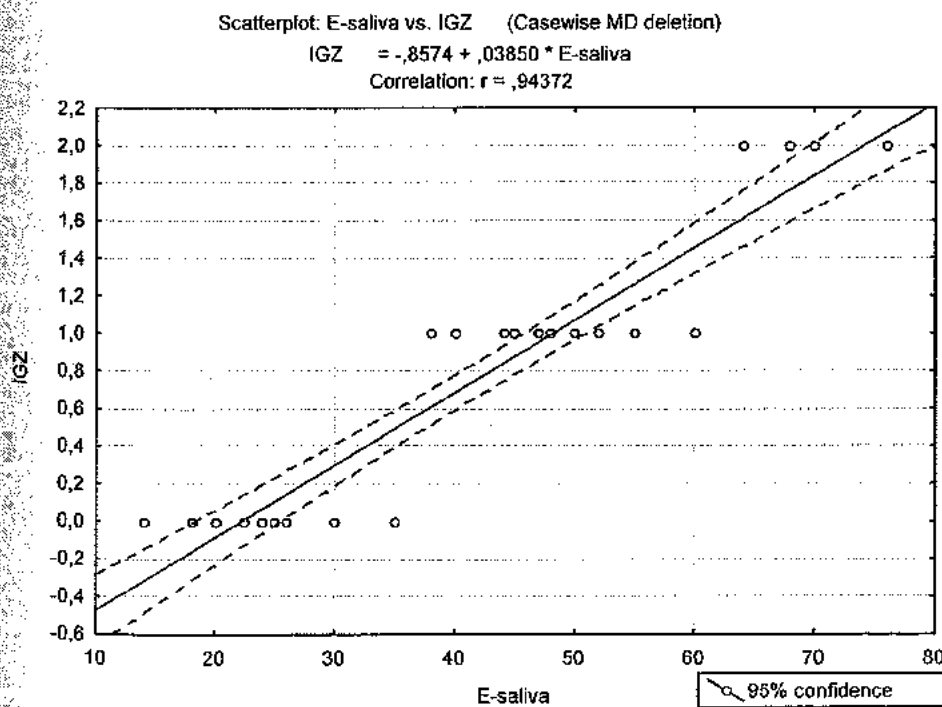


Графикон бр. 65. Корелација помеѓу естроген во слива и IGI



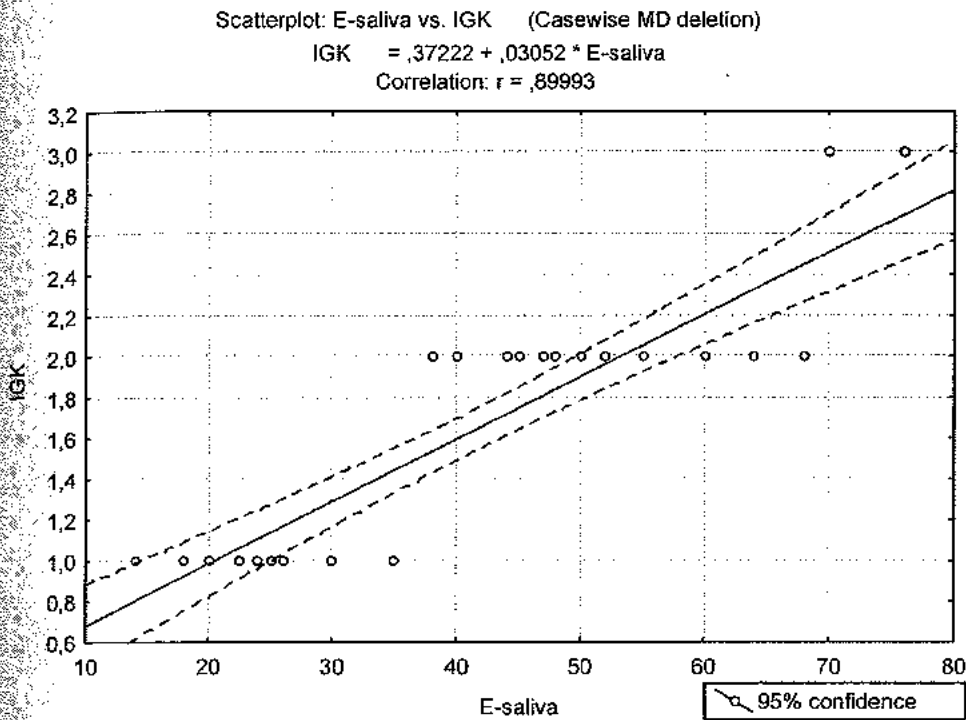
Постои јака позитивна корелација ( $r = 0,87$ ).

Графикон бр. 66. Корелација помеѓу естроген во слива и IGZ



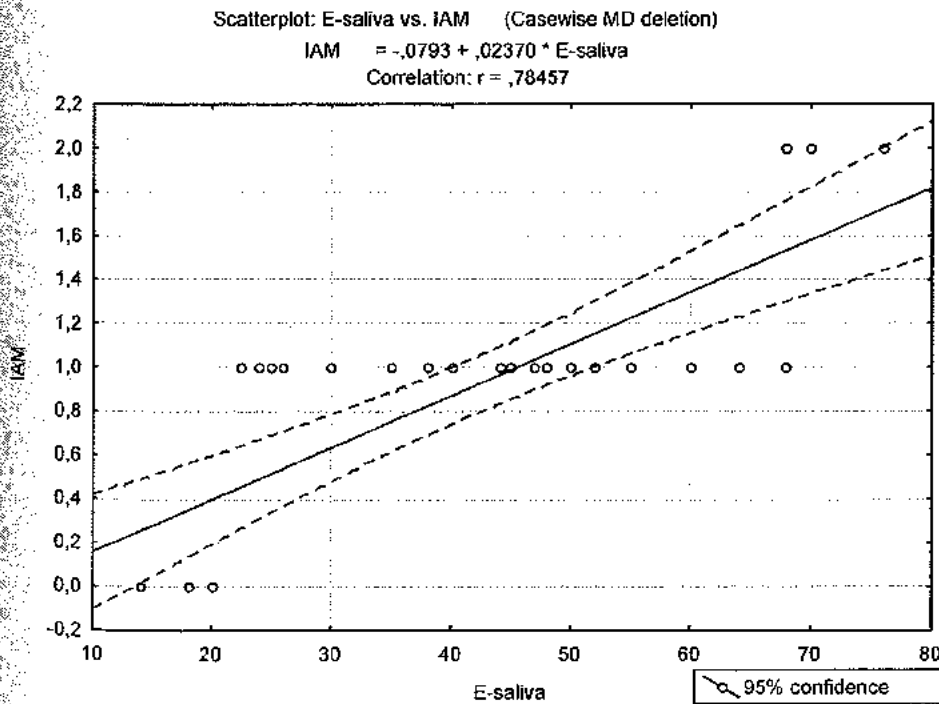
Постои многу јака позитивна корелација ( $r = 0,94$ ).

Графикон бр. 67. Корелација помеѓу естроген во слива и IGK



Постои многу јака позитивна корелација ( $r = 0,90$ ).

Графикон бр. 68. Корелација помеѓу естроген во слива и IAM

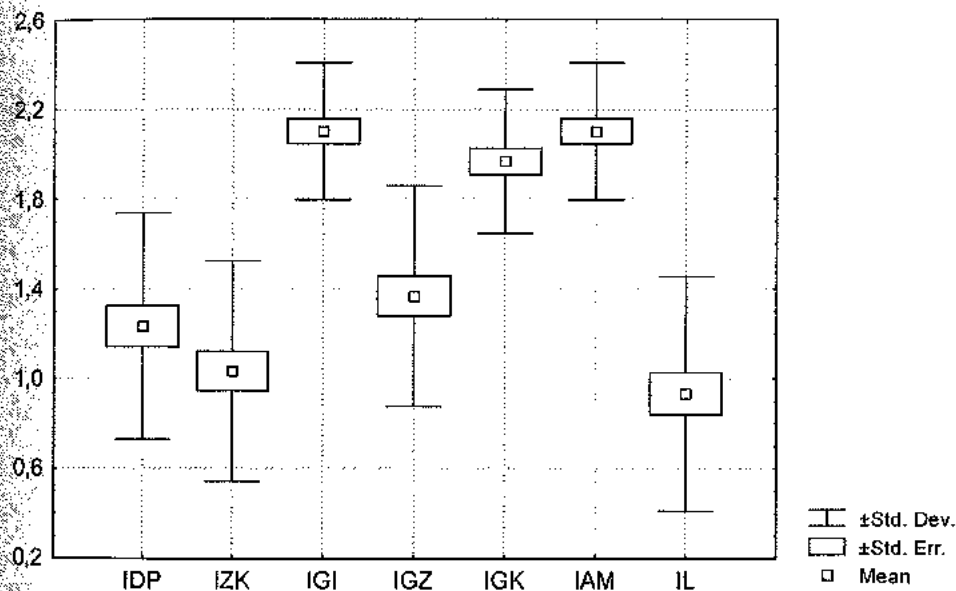


Постои јака позитивна корелација ( $r = 0,78$ ).

Табела бр. 11. Средни вредности на пародонталните индекси кај жени во репродуктивен период

индекс	просек	SD	min	max
IDP	1.2	0.50	0.0	2.0
IZK	1.0	0.49	0.0	2.0
IGI	2.1	0.31	2.0	3.0
IGZ	1.4	0.49	1.0	2.0
IGK	1.9	0.32	1.0	3.0
IAM	2.1	0.30	2.0	3.0
IL	0.9	0.52	0.0	2.0

Графикон бр.69. Средни вредности на испитуваните пародонтални индекси кај жени во репродуктивен период



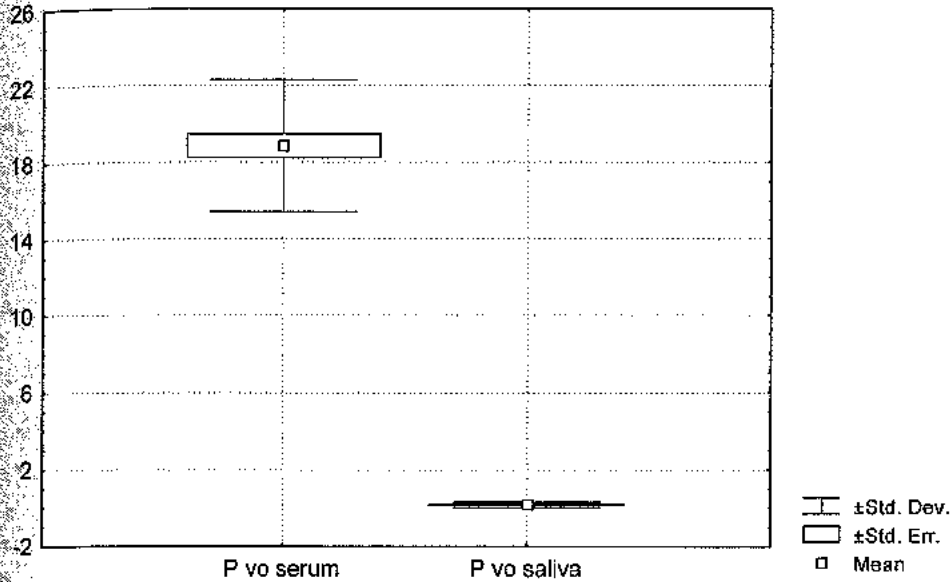
Табела бр. 11А. Pearson - ов коефициент на корелација помеѓу вредностите на индексите на пародонталниот статус кај жени во репродуктивен период

	ИГИ	ИГЗ	ИГК	ЕАМ	ИЛ
	r				
ИДП	0.52	0.76	0.48	0.52	0.59
ИЗК	0.67	0.52	0.67	0.67	0.82

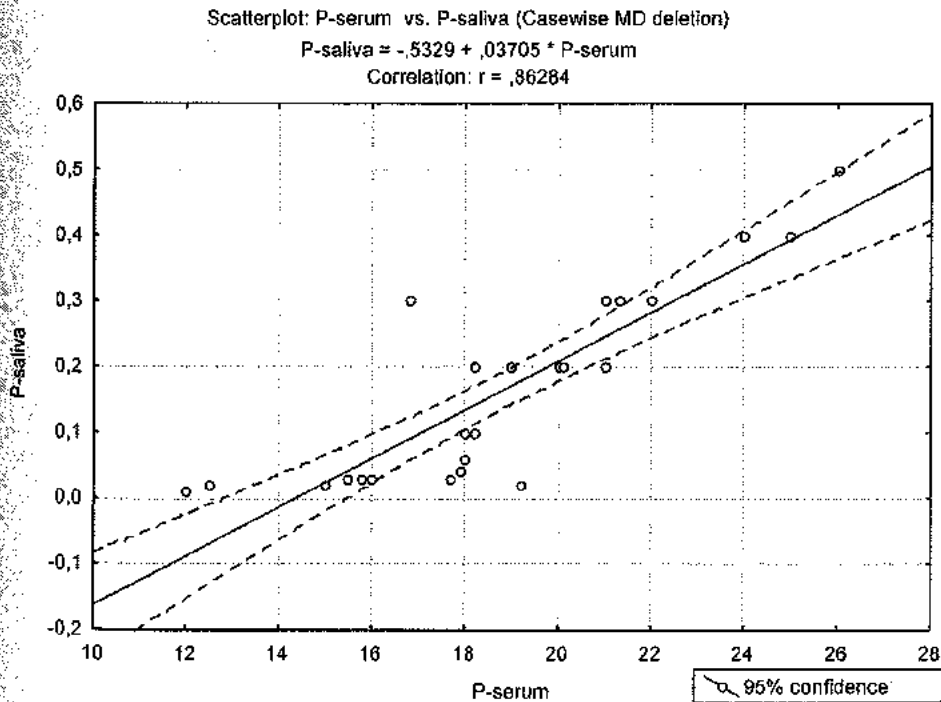
Табела бр. 12. Средни вредности на прогестерон во serum и saliva кај жени во репродуктивен период

прогестерон	просек	SD	min	max
серум	18.85	3.44	12.00	26.00
салива	0.17	0.14	0.01	0.50

Графикон бр. 70. Средни вредности на прогестерон во serum и saliva кај жени во репродуктивен период



Графикон бр. 70А. Корелација помеѓу вредностите на прогестерон во serum и saliva кај жени во репродуктивен период

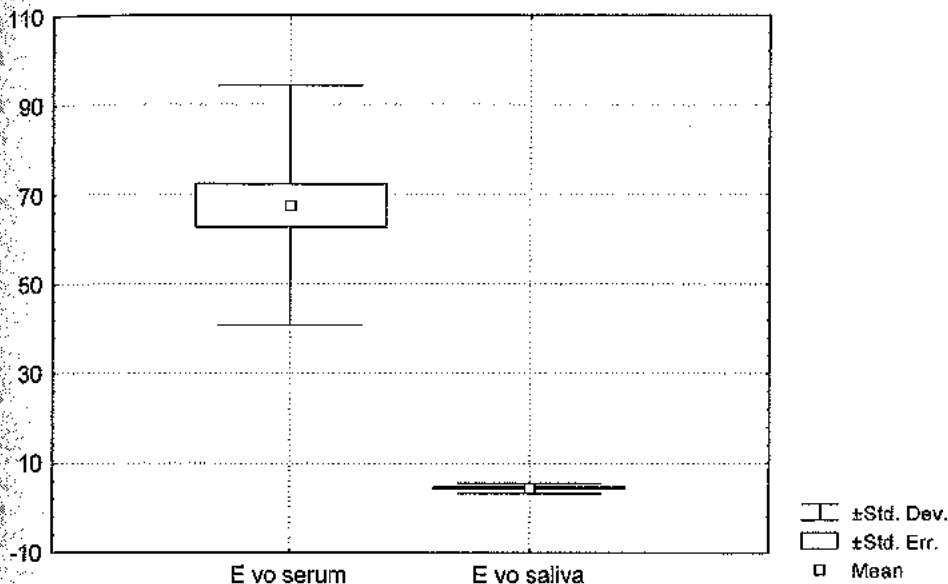


Pearson - овиот коефициент на корелација покажува дека има јака позитивна корелација помеѓу концентрациите на прогестерон во serum и saliva ( $r = 0,86$ )

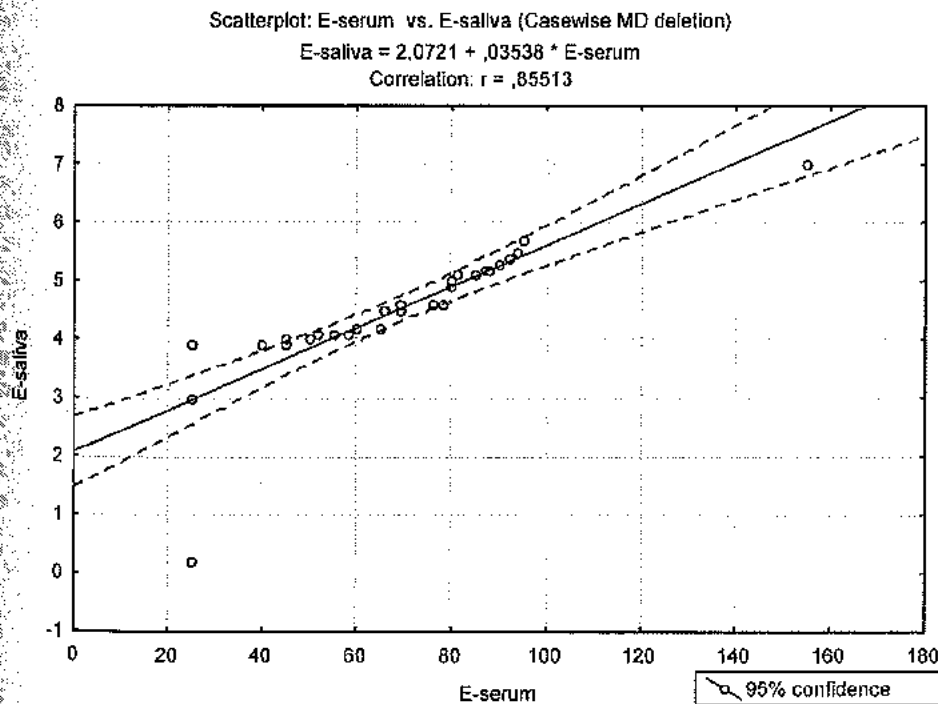
Табела бр. 13. Средни вредности на естроген во серум и салива кај жени во репродуктивен период

естроген	просек	SD	min	max
серум	67.5	26.8	25.0	155.0
салива	4.5	1.1	0.2	7.0

Графикон бр. 71. Средни вредности на естроген во серум и салива кај жени во репродуктивен период

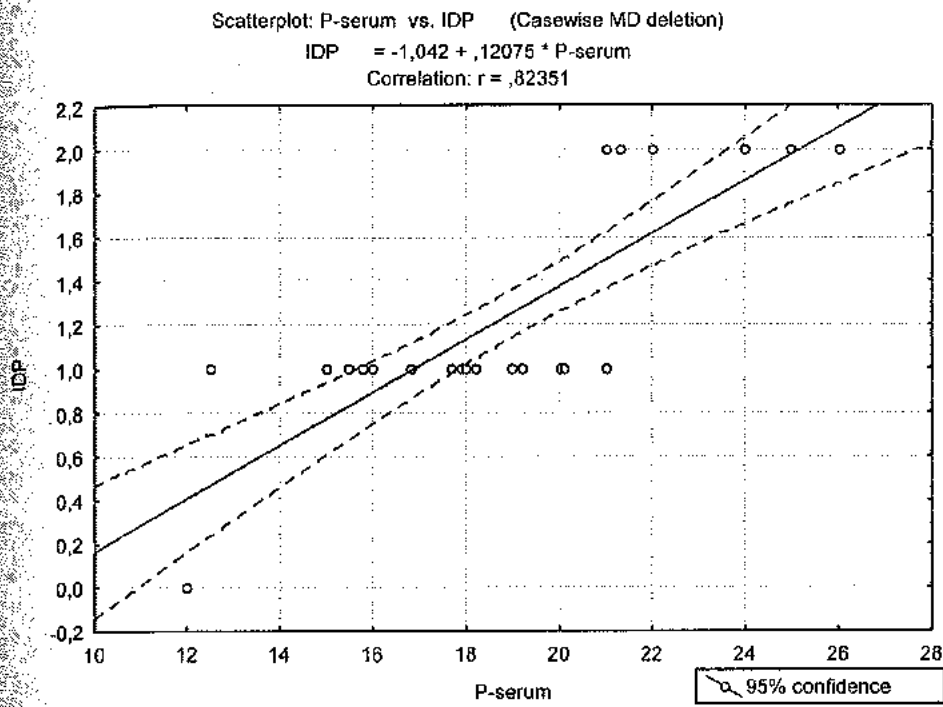


Графикон бр. 71А. Корелација помеѓу вредностите на естроген во серум и салива жени во репродуктивен период



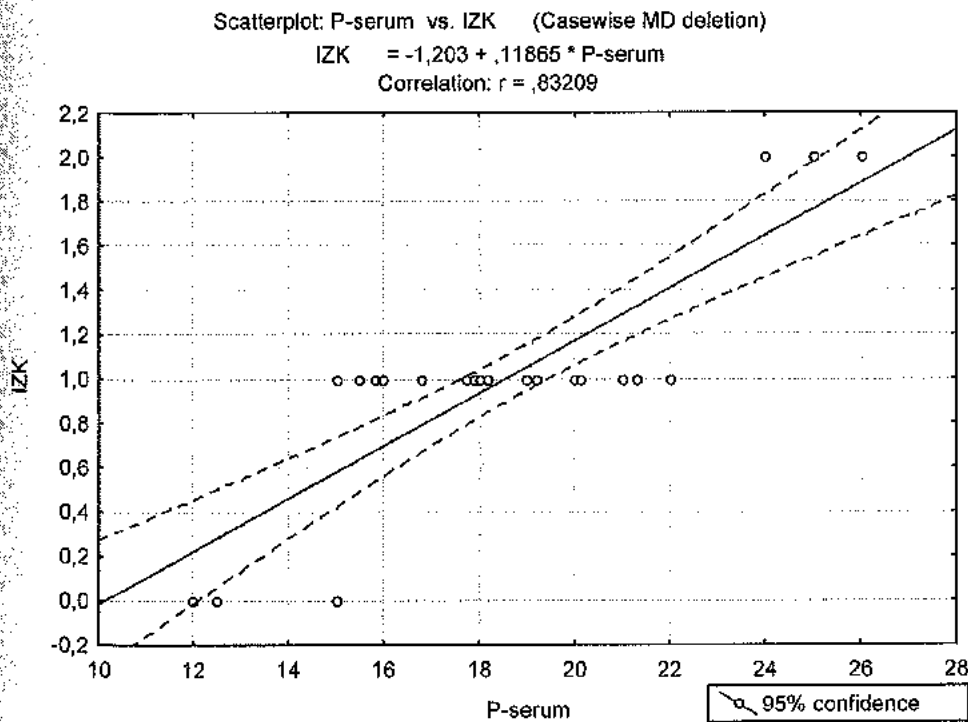
Pearson - овиот коефициент на корелација покажува дека постои јака позитивна корелација помеѓу концентрациите на естроген во серум и салива кај жени во репродуктивен период ( $r = 0,86$ )

Графикон бр. 72. Корелација помеѓу прогестерон во серум и IDP



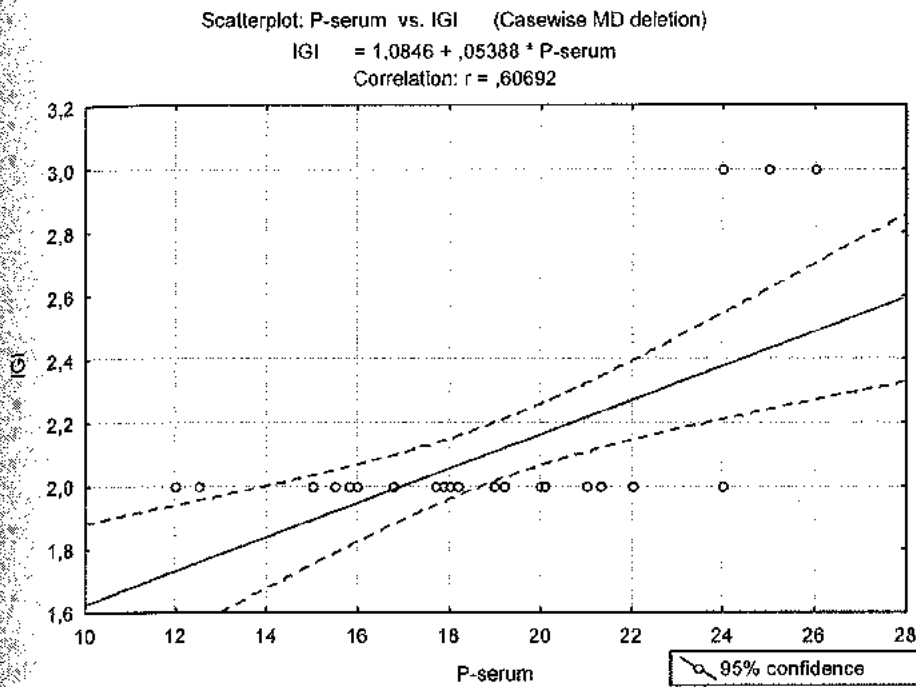
Постои јака позитивна корелација (  $r = 0.82$  ).

Графикон бр. 73. Корелација помеѓу прогестерон во серум и IZK



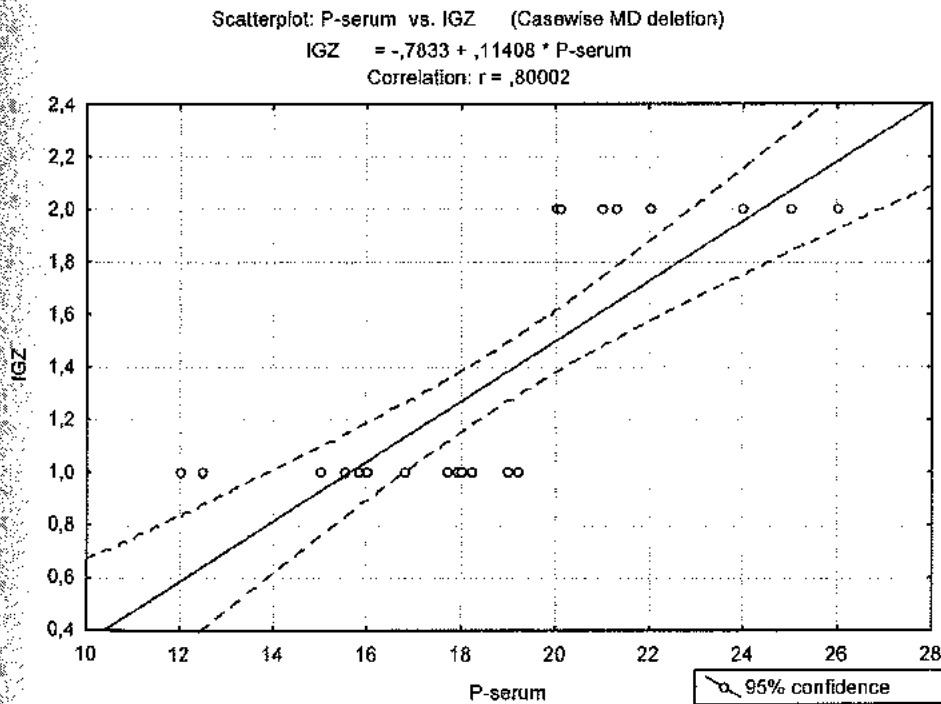
Постои јака позитивна корелација (  $r = 0.83$  ).

Графикон бр. 74. Корелација помеѓу прогестерон во серум и IGI



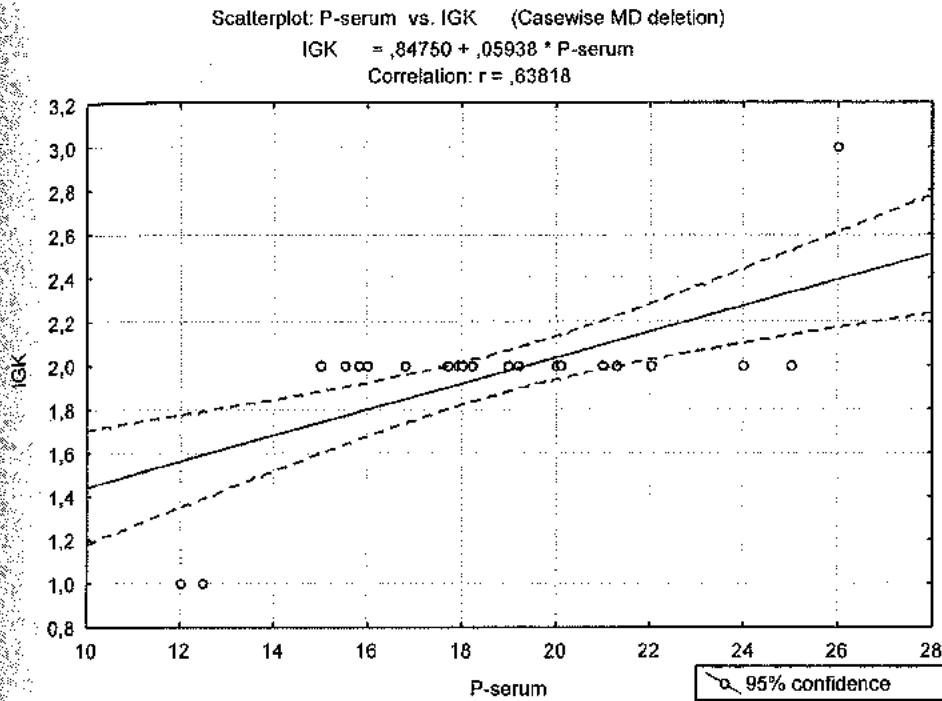
Постои позитивна корелација ( $r = 0,61$ ).

Графикон бр. 75. Корелација помеѓу прогестерон во серум и IGZ



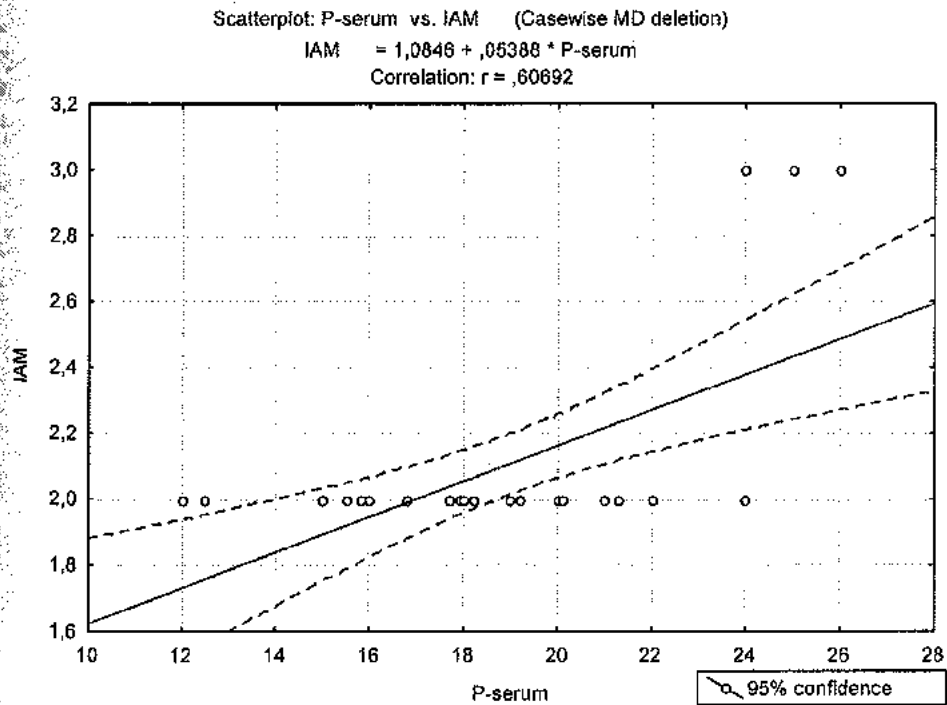
Постои јака позитивна корелација ( $r = 0,80$ ).

Графикон бр. 76. Корелација помеѓу прогестерон во серум и IGK



Постои позитивна корелација ( $r = 0.64$ ).

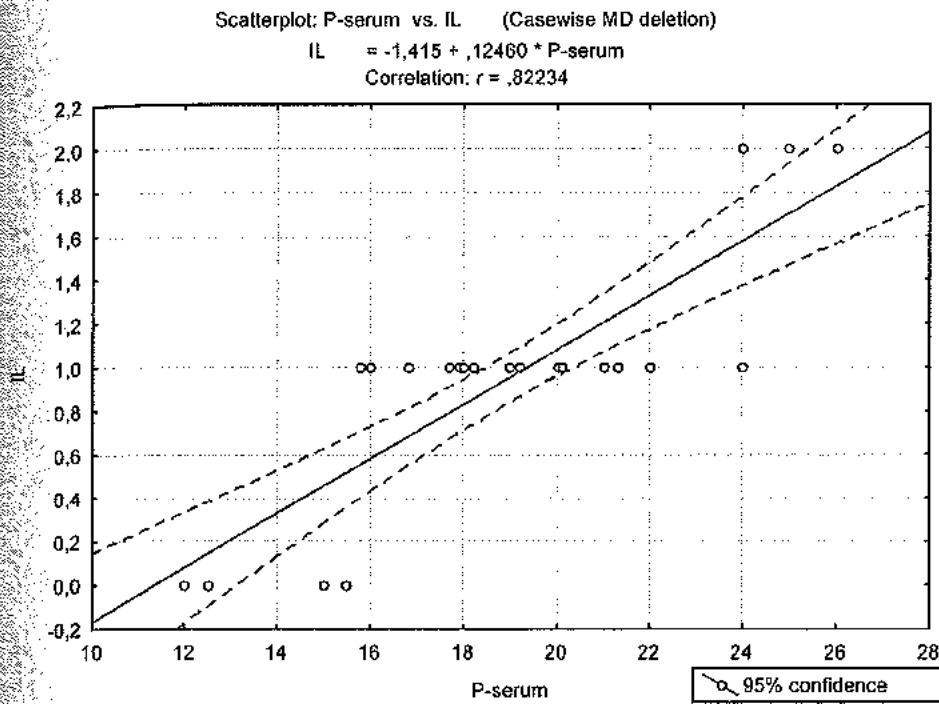
Графикон бр. 77. Корелација помеѓу прогестерон во серум и IAM



Постои позитивна корелација ( $r = 0,61$ ).

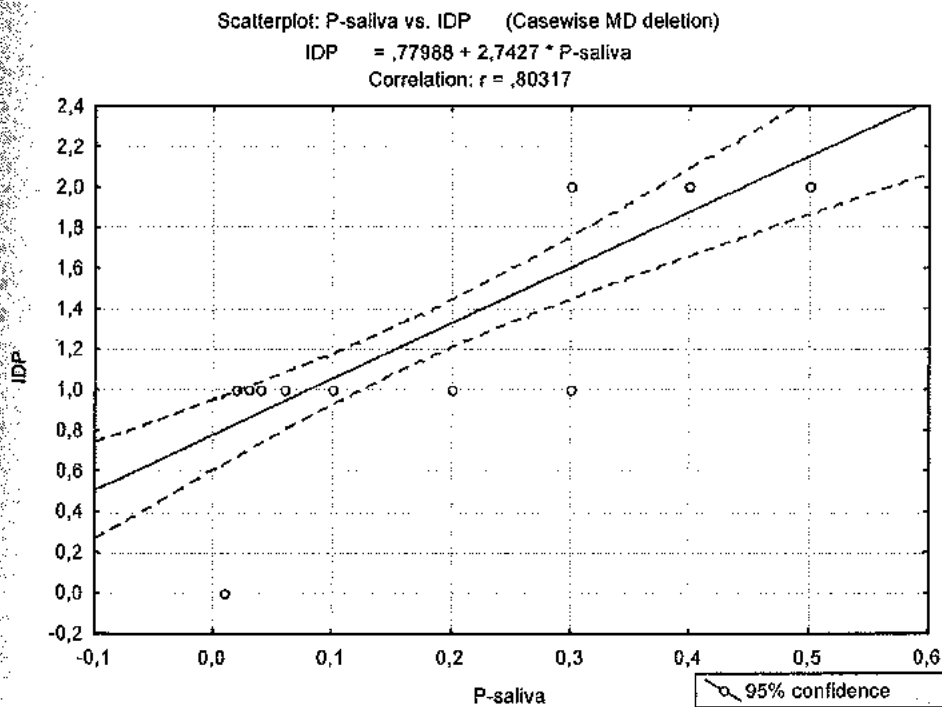


Графикон бр. 78. Корелација помеѓу прогестерон во серум и IL



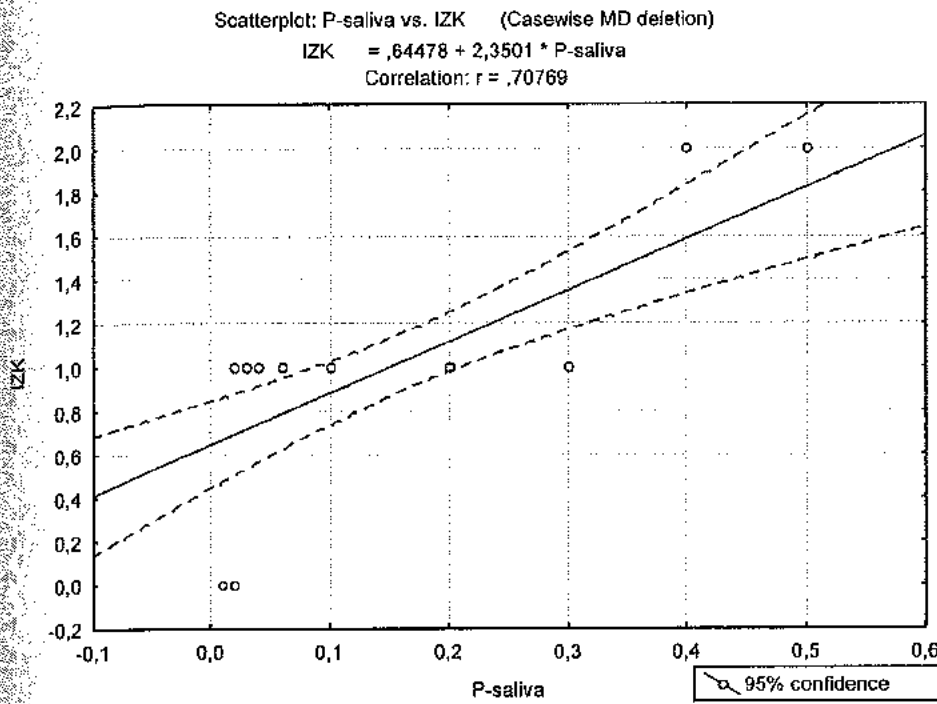
Постои јака позитивна корелација ( r = 0,82 ).

Графикон бр. 79. Корелација помеѓу прогестерон во салива и IDP



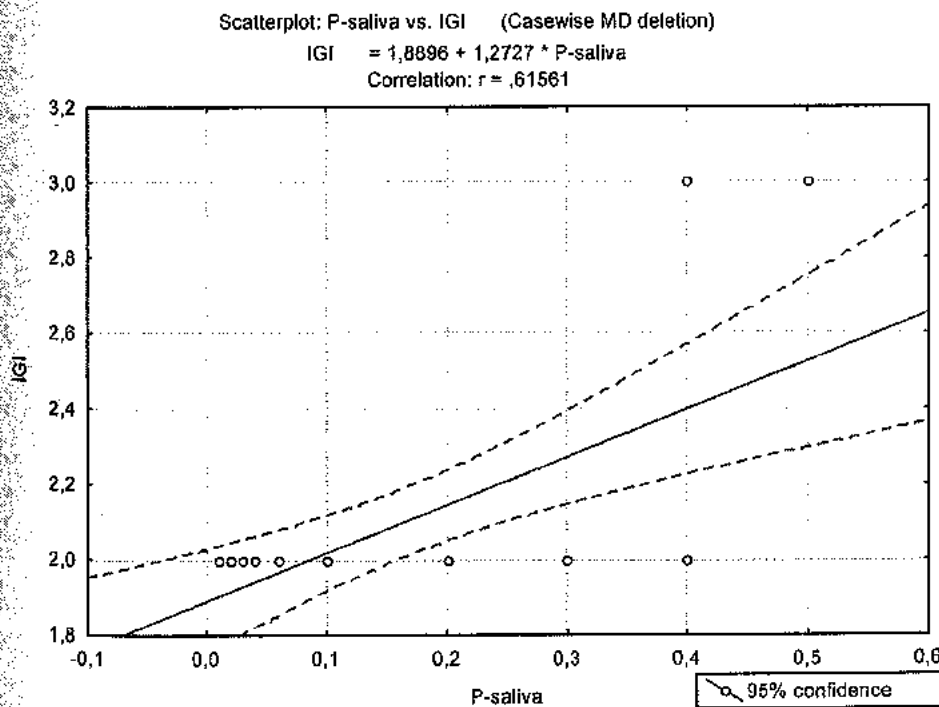
Постои јака позитивна корелација ( r = 0,80 )

Графикон бр. 80. Корелација помеѓу прогестерон во салива и IZK



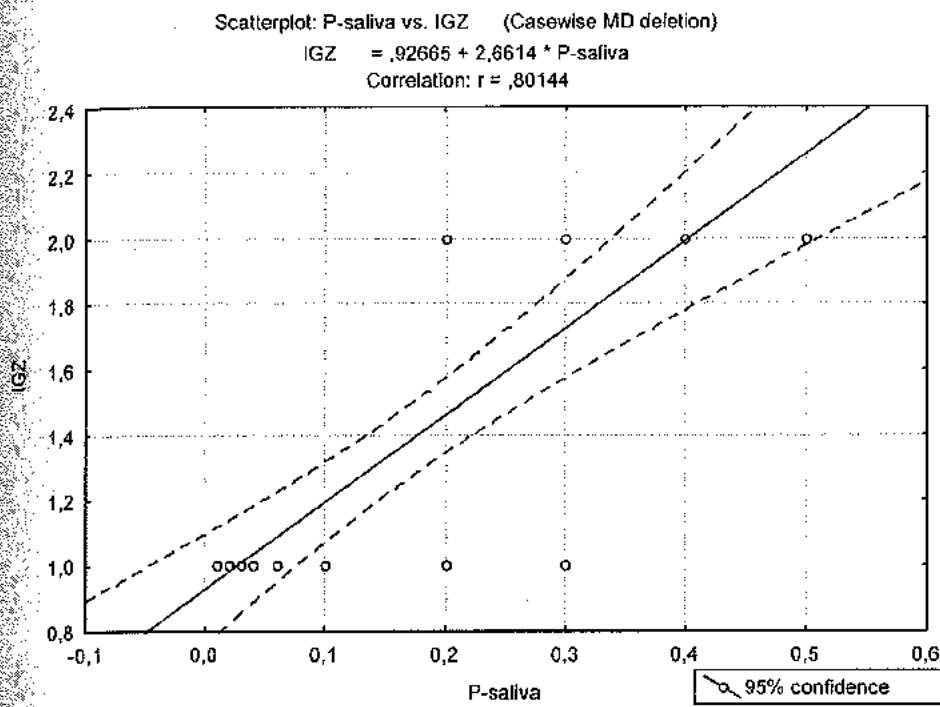
Постои позитивна корелација ( $r = 0,71$ ).

Графикон бр. 81. Корелација помеѓу прогестерон во салива и IGI



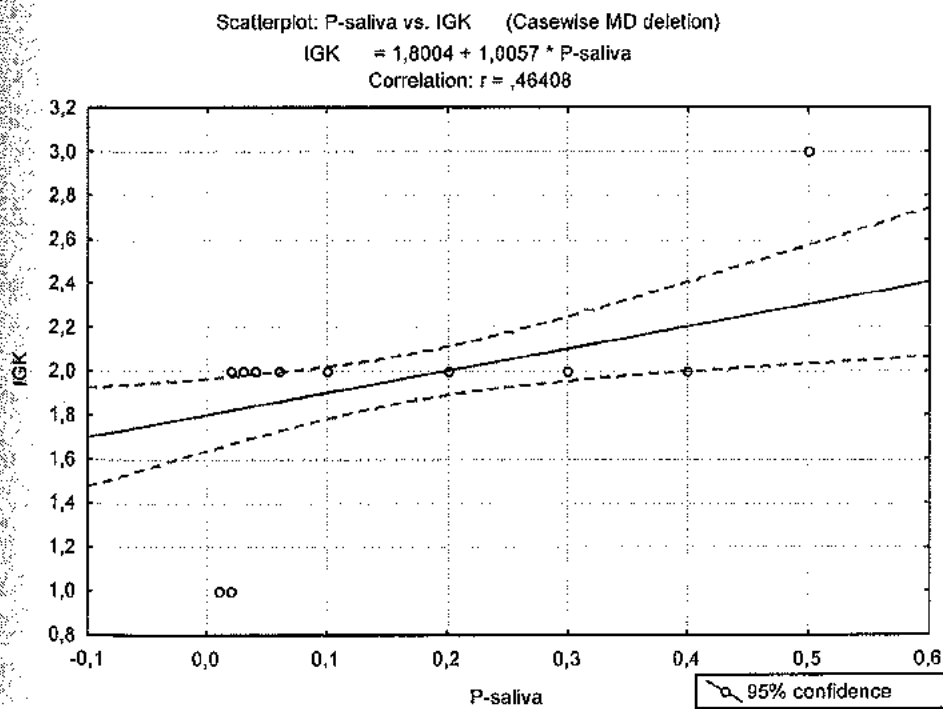
Постои позитивна корелација ( $r = 0,62$ ).

Графикон бр. 82. Корелација помеѓу прогестерон во салива и IGZ



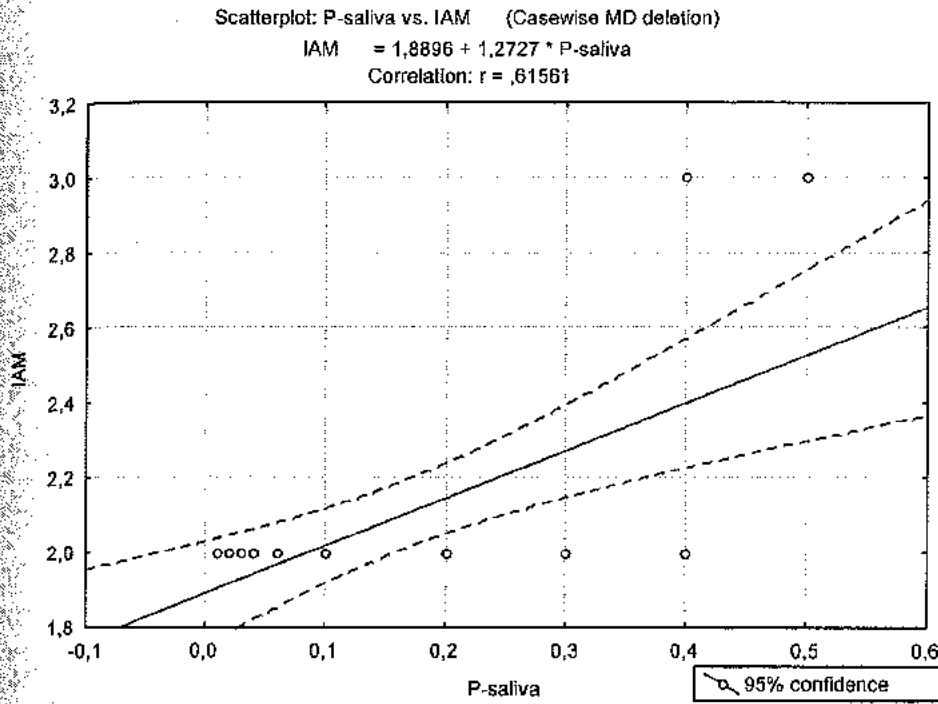
Постои јака позитивна корелација ( $r = 0,80$ ).

Графикон бр. 83. Корелација помеѓу прогестерон во салива и IGK



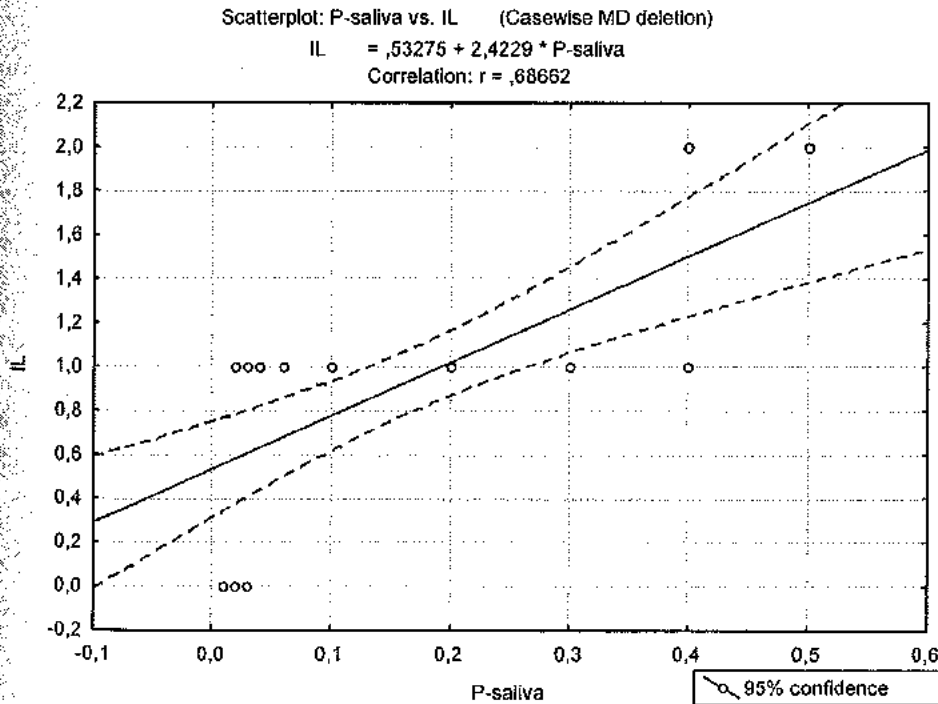
Постои умерена позитивна корелација ( $r = 0,46$ ).

Графикон бр. 84. Корелација помеѓу прогестерон во салива и IAM



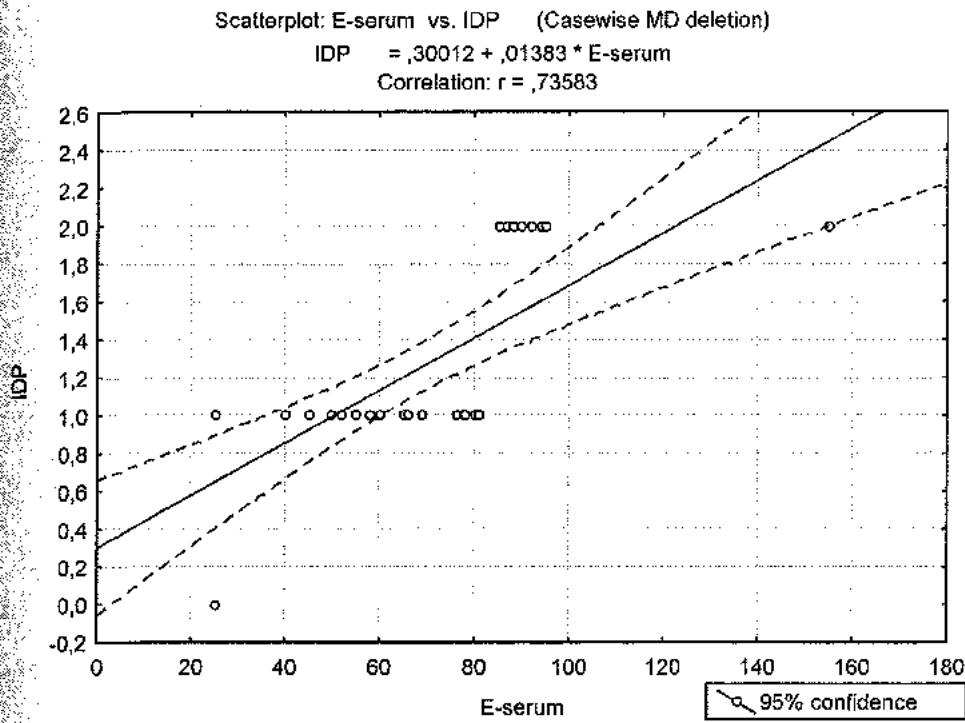
Постои позитивна корелација ( $r = 0,62$ ).

Графикон бр. 85. Корелација помеѓу прогестерон во салива и IL



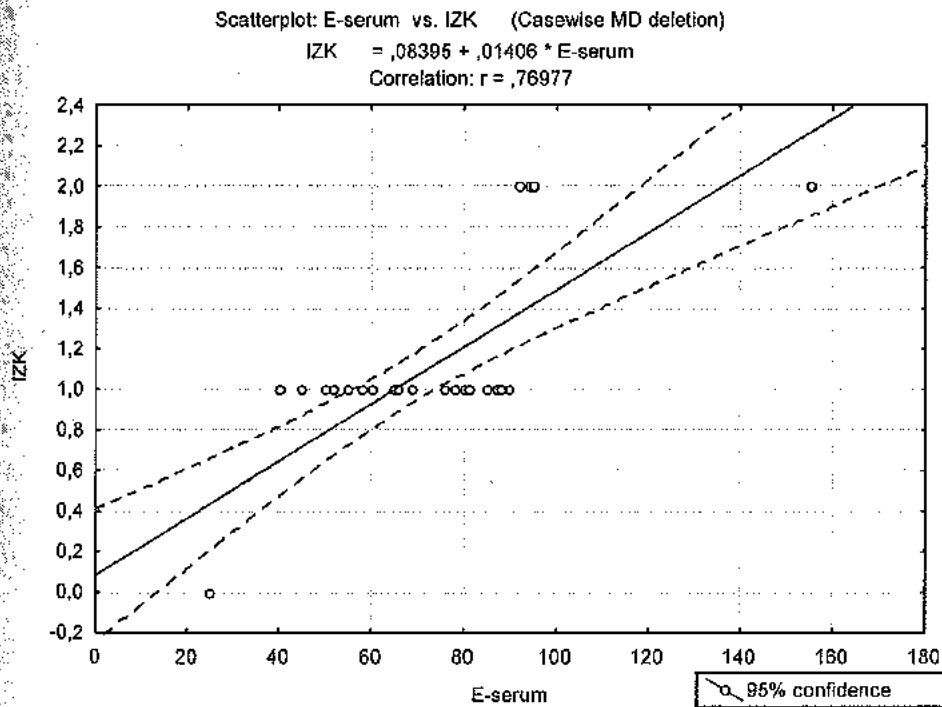
Постои позитивна корелација ( $r = 0,69$ ).

Графикон бр. 86. Корелација помеѓу естроген во серум и IDP



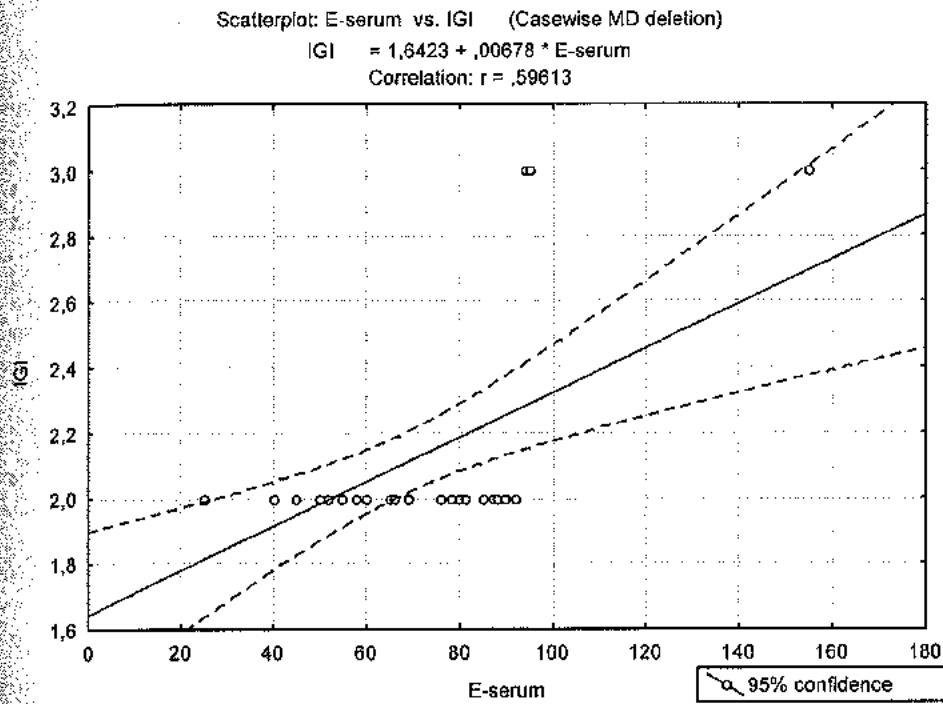
Постои јака позитивна корелација ( $r = 0,74$ ).

Графикон бр. 87. Корелација помеѓу естроген во серум и IZK



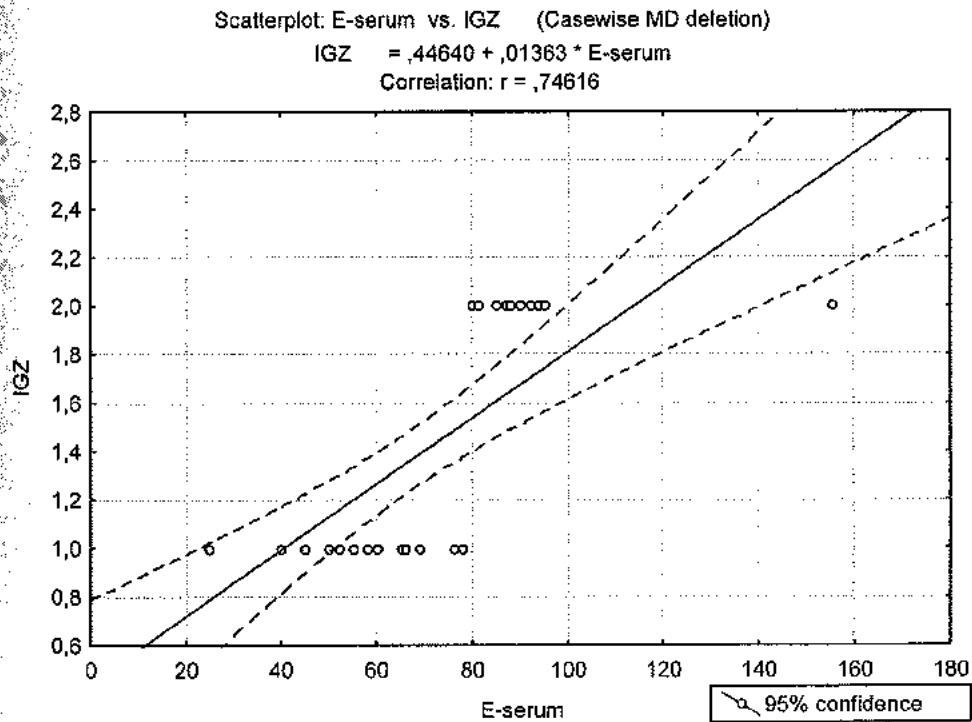
Постои јака позитивна корелација ( $r = 0,77$ ).

Графикон бр. 88. Корелација помеѓу естроген во серум и IGI



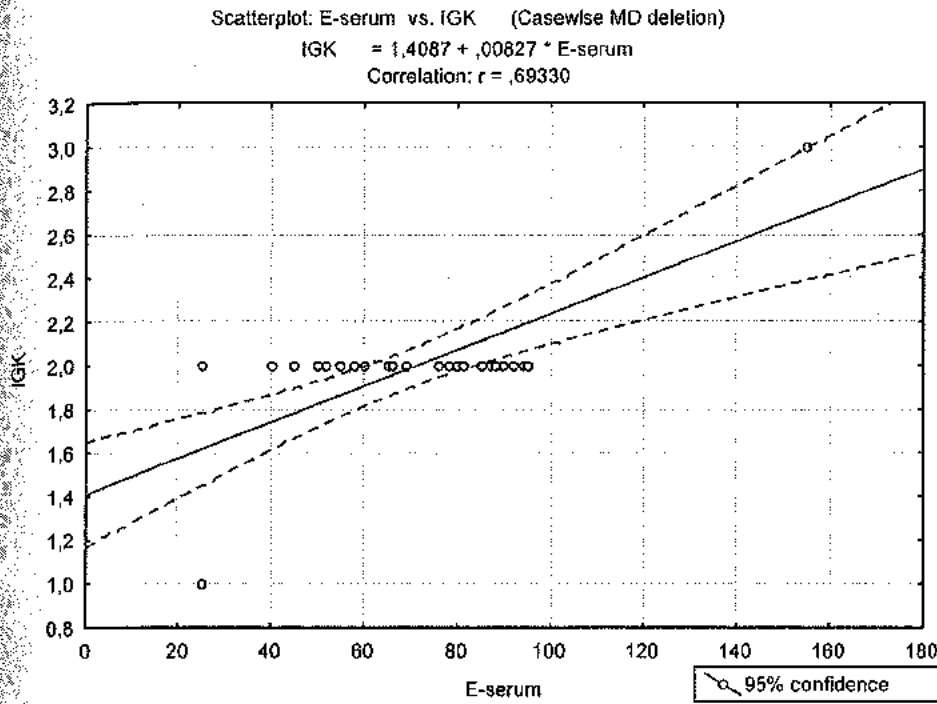
Постои позитивна корелација ( $r = 0,60$ ).

Графикон бр. 89. Корелација помеѓу естроген во серум и IGZ



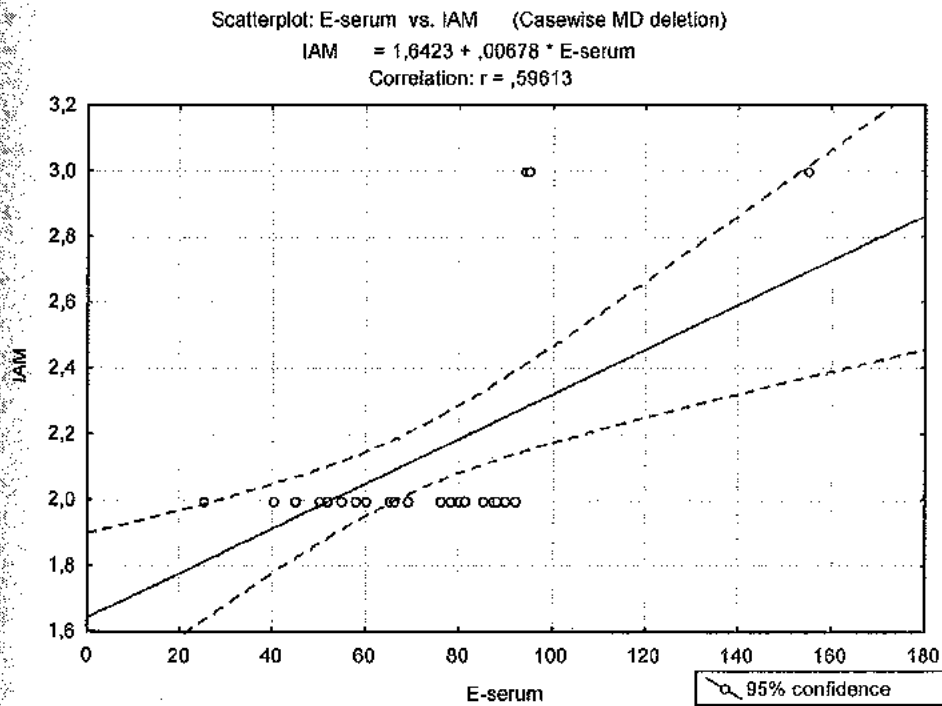
Постои јака позитивна корелација ( $r = 0,75$ ).

Графикон бр. 90. Корелација помеѓу естроген во серум и IGK



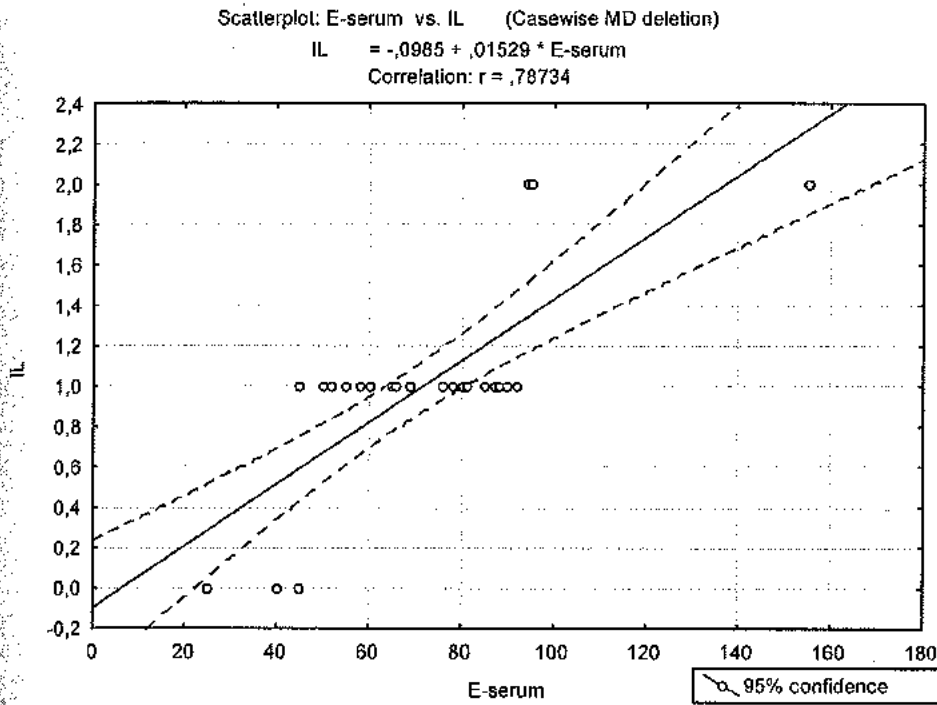
Постои позитивна корелација ( $r = 0,69$ ).

Графикон бр. 91. Корелација помеѓу естроген во серум и IAM



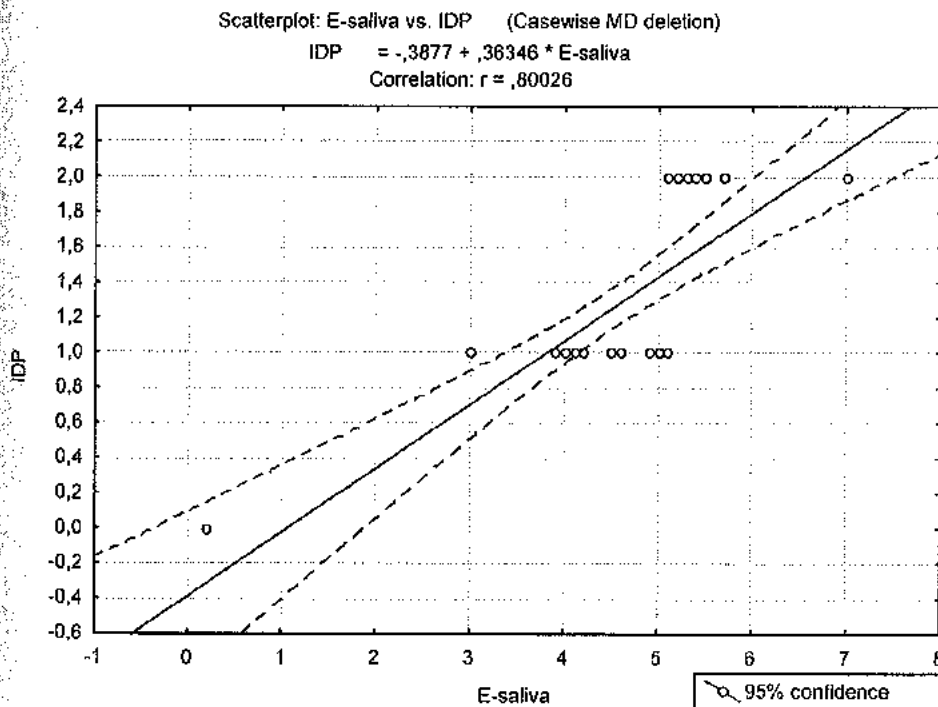
Постои позитивна корелација ( $r = 0.60$ ).

Графикон бр. 92. Корелација помеѓу естроген во серум и IL



Постои јака позитивна корелација ( $r = 0,79$ ).

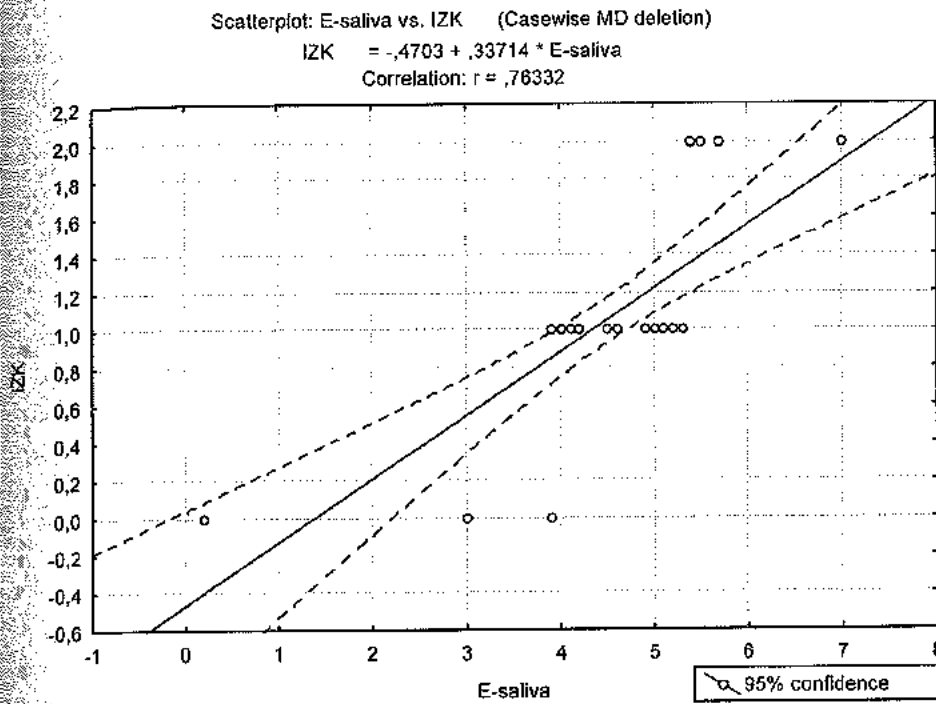
Графикон бр. 93. Корелација помеѓу естроген во салива и IDP



Постои јака позитивна корелација ( $r = 0.80$ ).

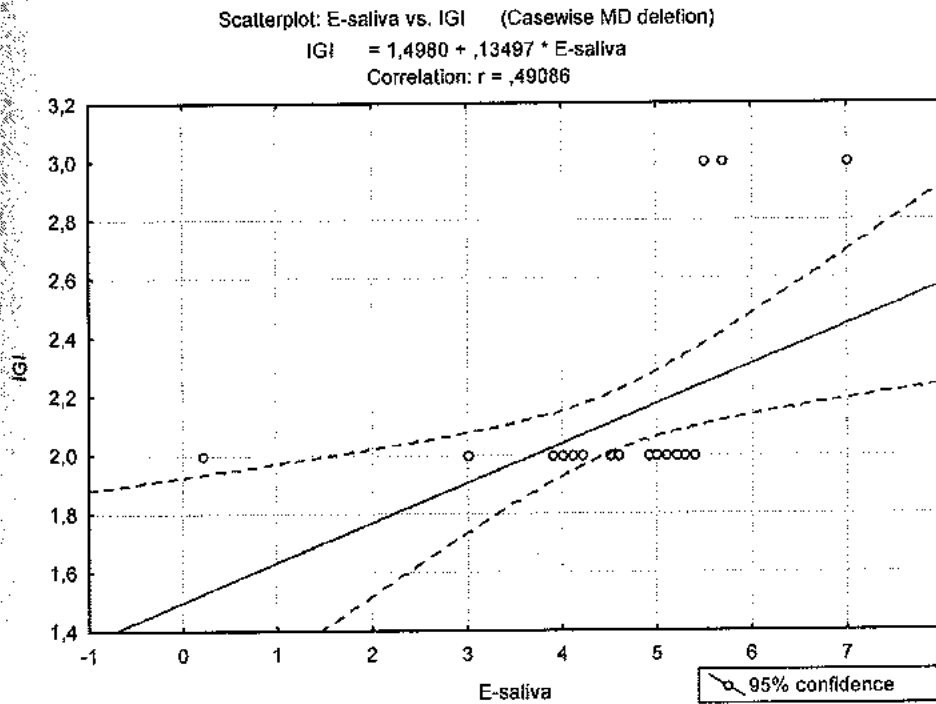


Графикон бр. 94. Корелација помеѓу естроген во слива и IZK



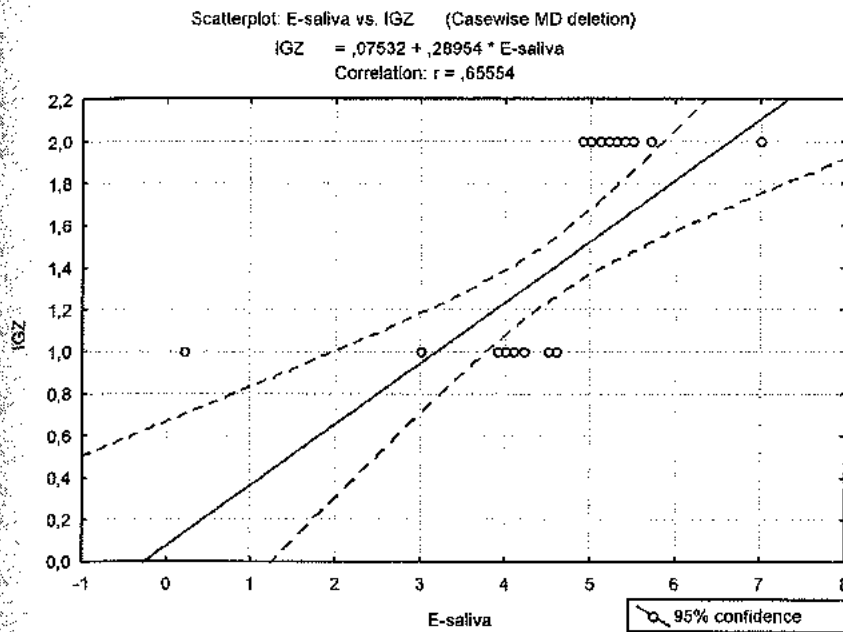
Постои јака позитивна корелација ( $r = 0,76$ ).

Графикон бр. 95. Корелација помеѓу естроген во слива и IGI



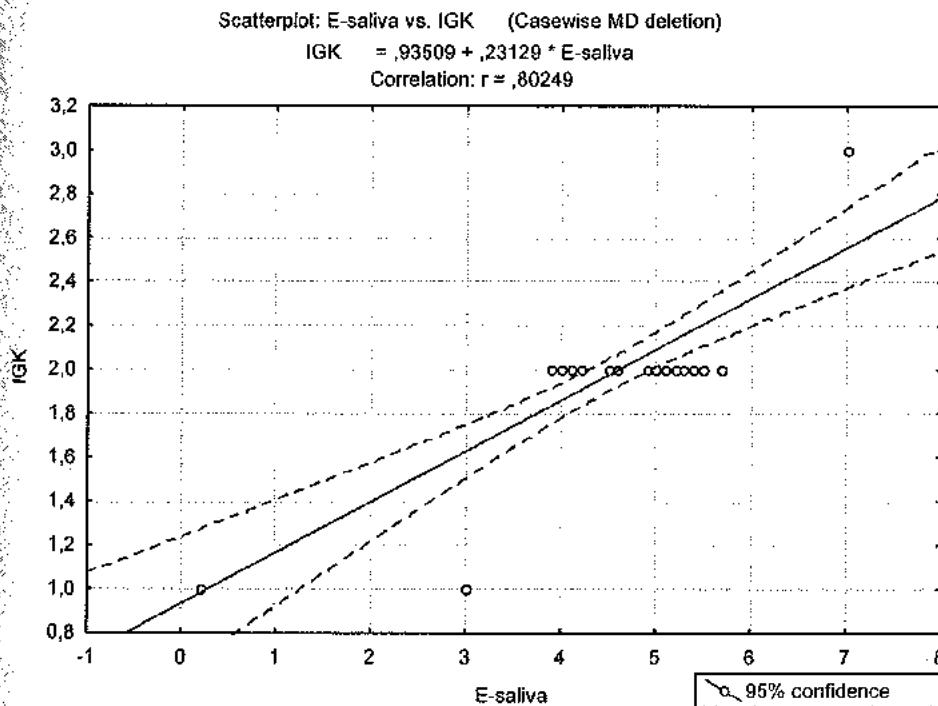
Постои умерено позитивна корелација ( $r = 0,49$ ).

Графикон бр. 96. Корелација помеѓу естроген во слива и IGZ



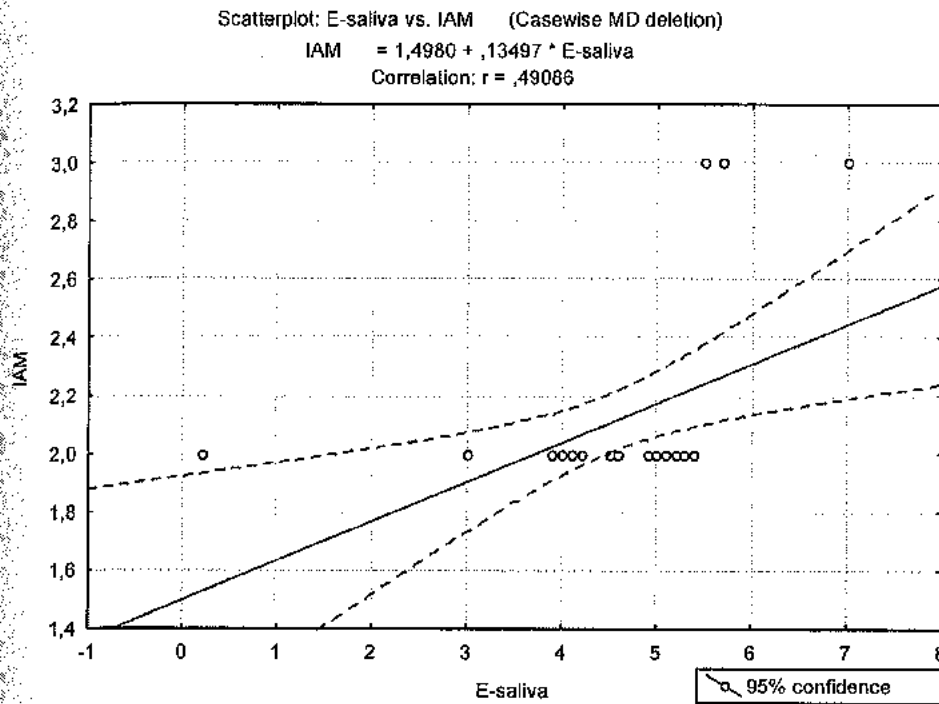
Постои позитивна корелација ( $r = 0.66$ ).

Графикон бр. 97. Корелација помеѓу естроген во слива и IGK



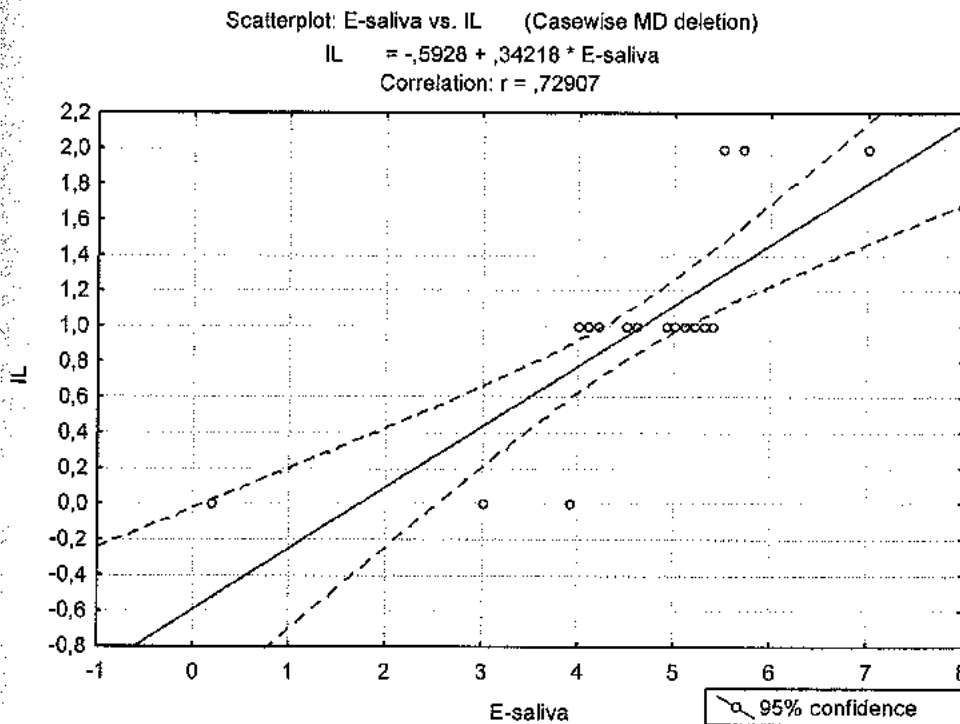
Постои јака позитивна корелација ( $r = 0.80$ ).

Графикон бр. 98. Корелација помеѓу естроген во салива и IAM



Постои умерена позитивна корелација (  $r = 0.49$  ).

Графикон бр. 99. Корелација помеѓу естроген во салива и IL

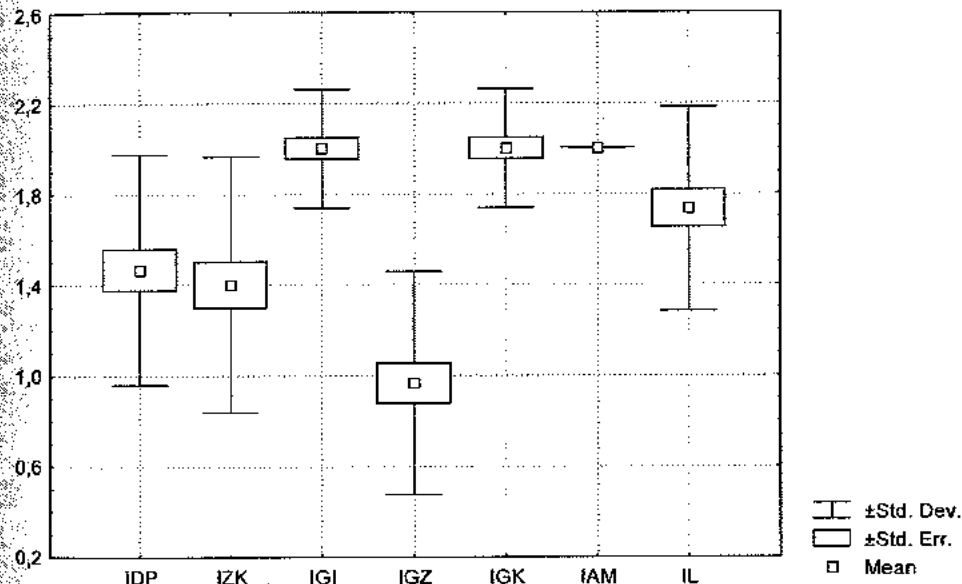


Постои јака позитивна корелација (  $r = 0.73$  ).

Табела бр. 14. Средни вредности на пародонталните индекси кај жени во менопауза

индекс	просек	SD	min	max
IDP	1.47	0.51	1.0	2.0
IZK	1.40	0.56	0.0	2.0
IGI	2.00	0.26	1.0	3.0
IGZ	0.97	0.49	0.0	2.0
IGK	2.00	0.26	1.0	3.0
IAM	2.00	0.00	2.0	2.0
IL	1.73	0.45	1.0	2.0

Графикон бр.100. Средни вредности на испитуваните пародонтални индекси кај жени во менопауза



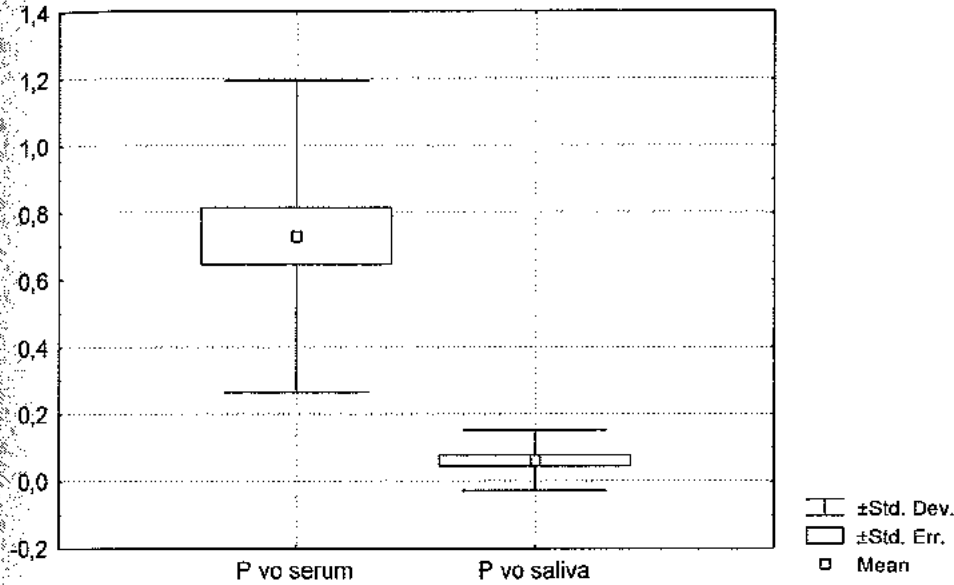
Табела бр. 14А. Pearson - ов коефициент на корелација помеѓу вредностите на индексите на пародонталниот статус кај жени во менопауза

	ИГИ	ИГЗ	ИГК	ЕАМ	ИЛ
	r				
ИДП	0.26	0.48	0.26	0.26	0.56
ИЗК	0.47	0.56	0.47	0.47	0.57

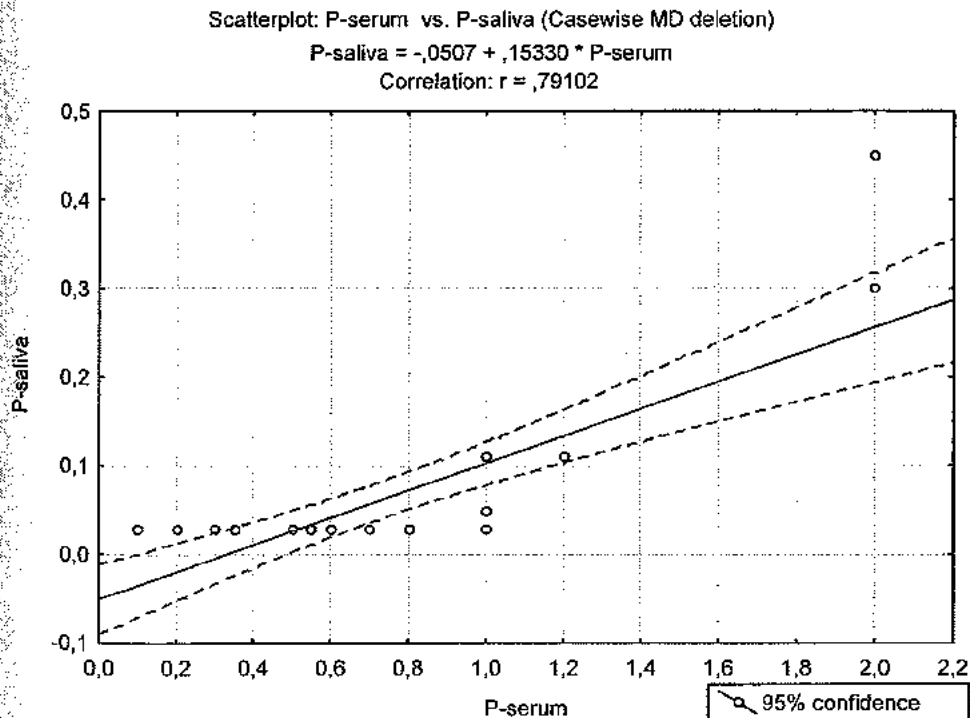
Табела бр. 15. Средни вредности на прогестерон во серум и салива кај жени во менопауза

прогестерон	просек	SD	min	max
серум	0.73	0.46	0.10	2.00
салива	0.09	0.06	0.03	0.45

Графикон бр. 101. Средни вредности на прогестерон во серум и салива кај жени во менопауза



Графикон бр.101А. Корелација помеѓу вредностите на прогестерон во серум и салива кај жени во менопауза

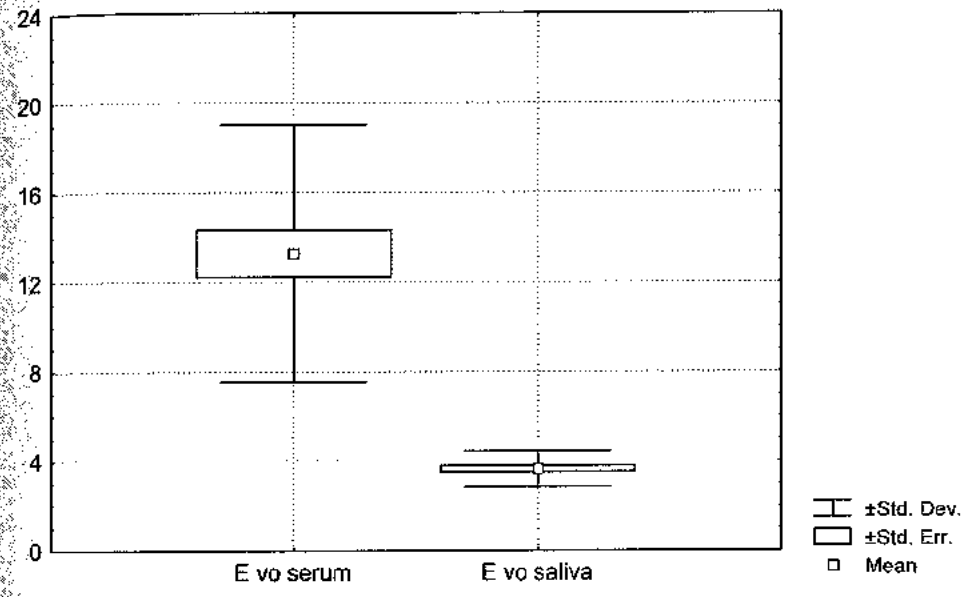


Pearson - овиот коефициент на корелација покажува дека има јака позитивна корелација помеѓу концентрациите на прогестерон во серум и салива ( $r = 0,79$ )

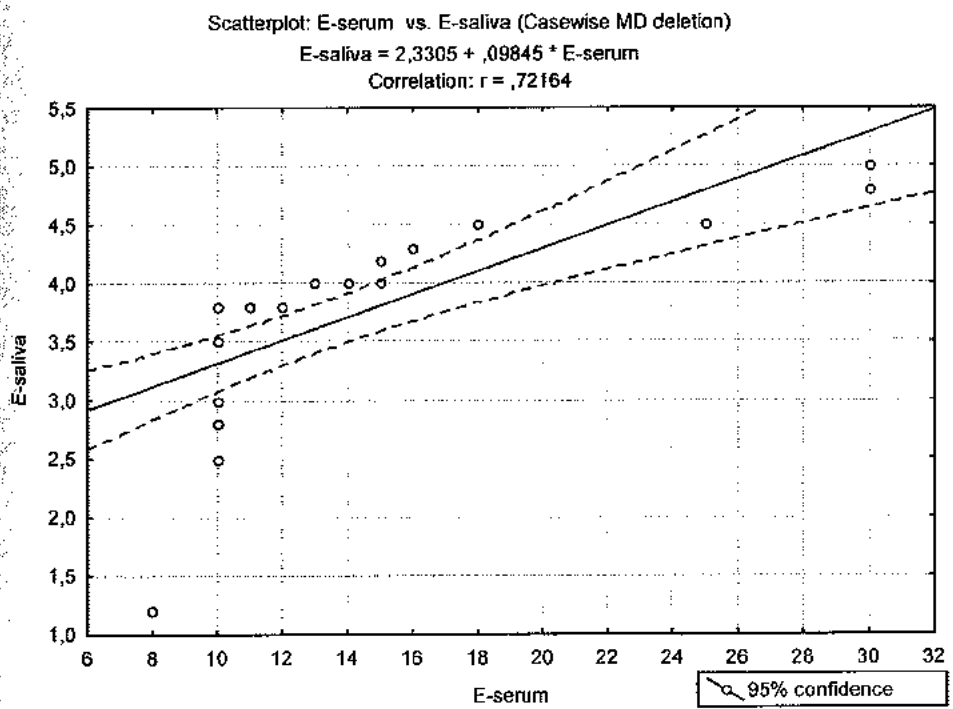
Табела бр. 16. Средни вредности на естроген во серум и салива кај жени во менопауза

естроген	просек	SD	min	max
serum	13.27	5.75	8.0	30.0
saliva	3.63	0.78	1.2	5.0

Графикон бр. 102. Средни вредности на естроген во серум и салива кај жени во менопауза

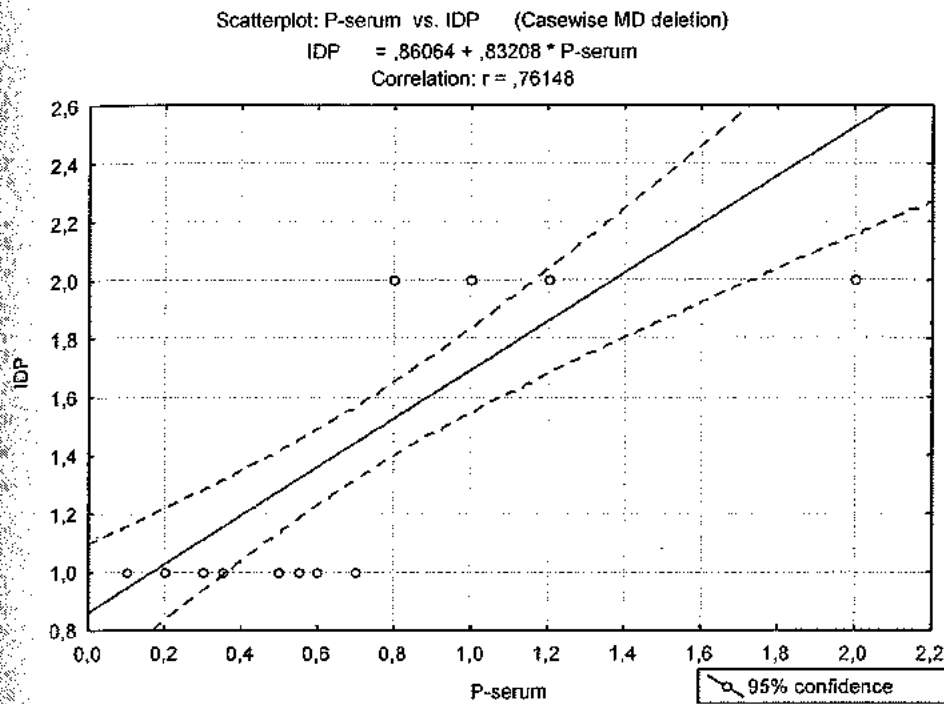


Графикон бр. 102A. Корелација помеѓу вредностите на естроген во серум и салива жени во менопауза



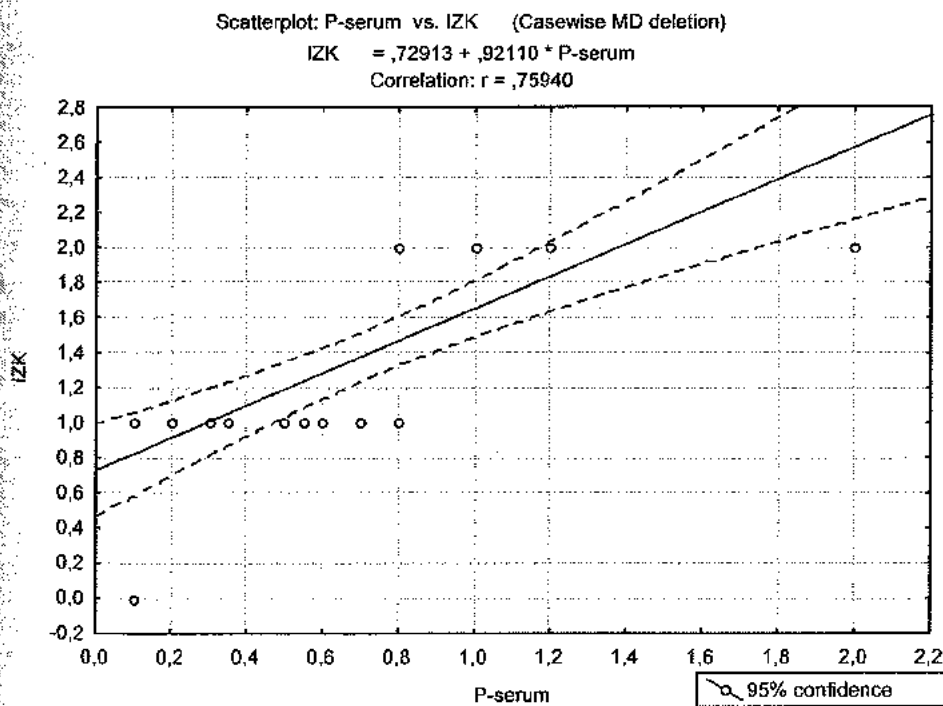
Pearson - овиот коефициент на корелација покажува дека постои јака позитивна корелација помеѓу концентрациите на естроген во серум и салива кај жени во менопауза ( $r = 0.72$ )

Графикон бр. 103. Корелација помеѓу прогестерон во серум и IDP



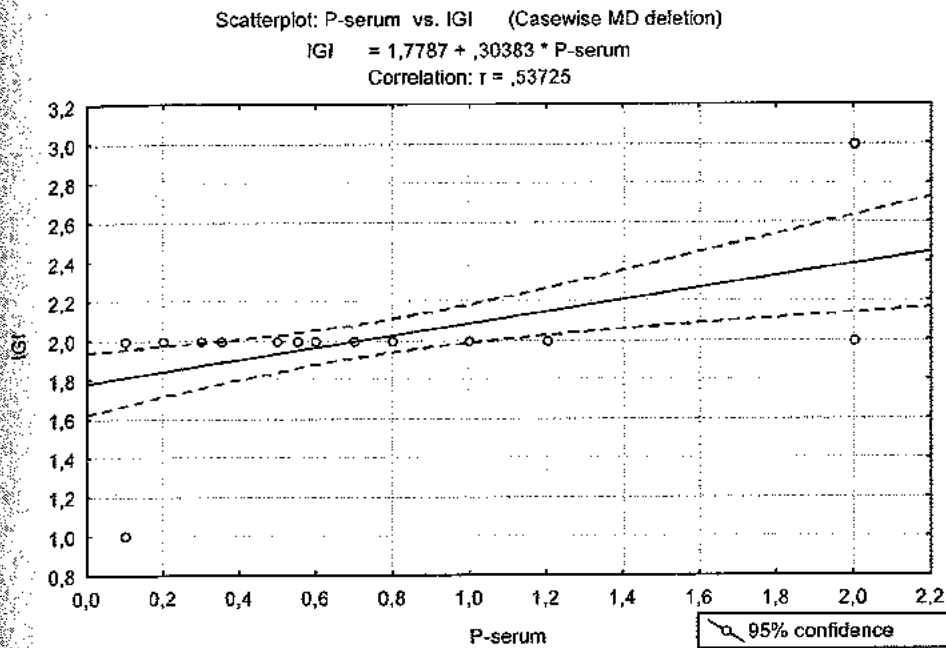
Постои јака позитивна корелација ( $r = 0.76$ ).

Графикон бр. 104. Корелација помеѓу прогестерон во серум и IZK



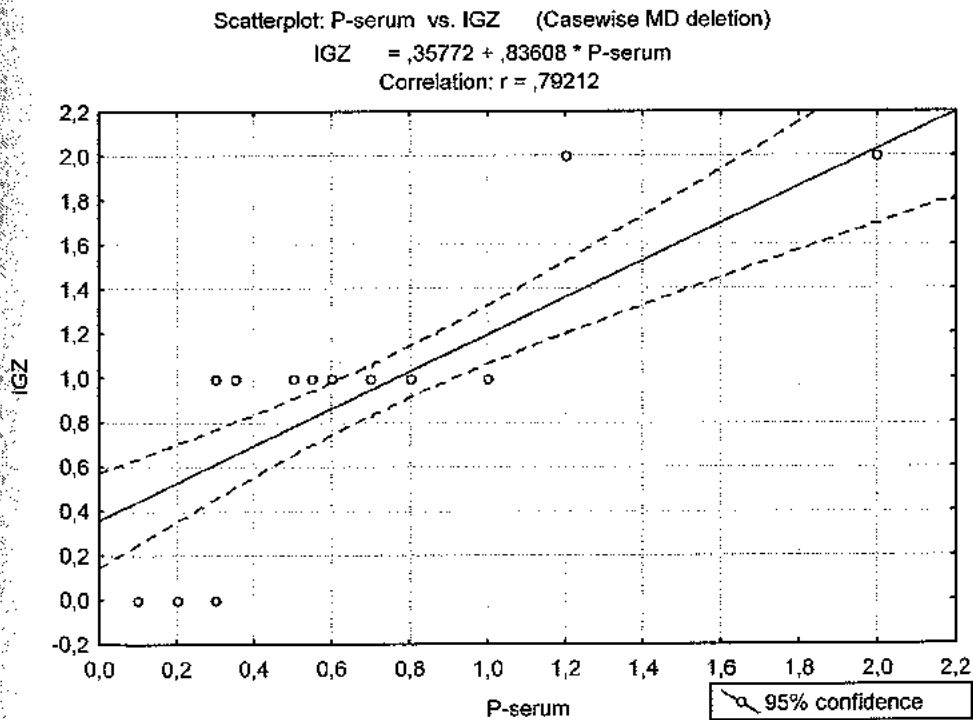
Постои јака позитивна корелација ( $r = 0.76$ ).

Графикон бр. 105. Корелација помеѓу прогестерон во серум и IGI



Постои умерена позитивна корелација ( $r = 0.54$ ).

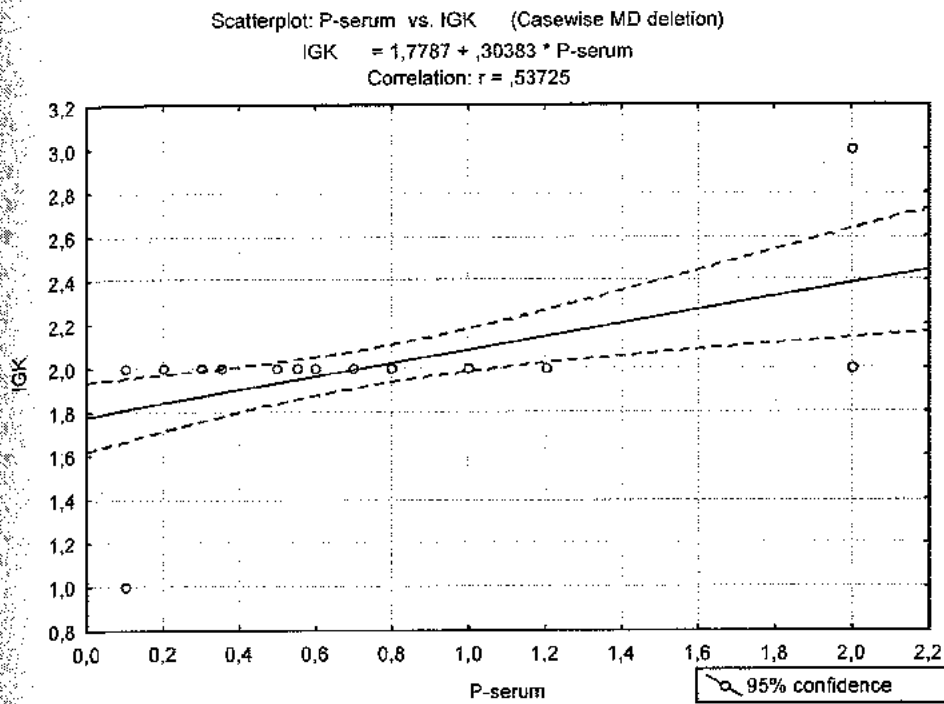
Графикон бр. 106. Корелација помеѓу прогестерон во серум и IGZ



Постои јака позитивна корелација ( $r = 0.79$ ).

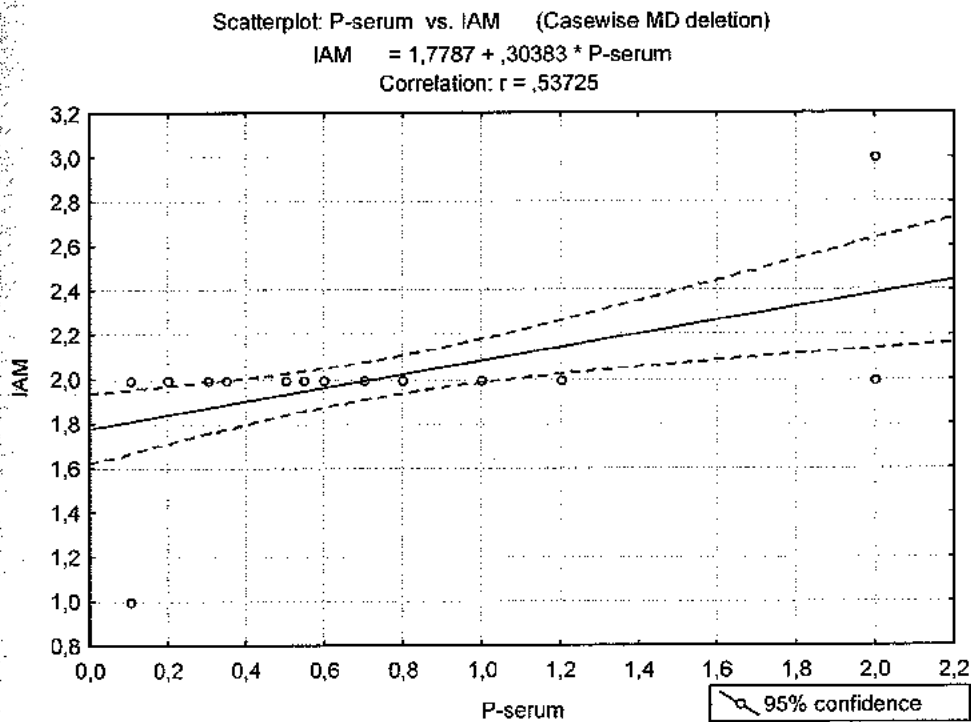


Графикон бр. 107. Корелација помеѓу прогестерон во серум и ИГК



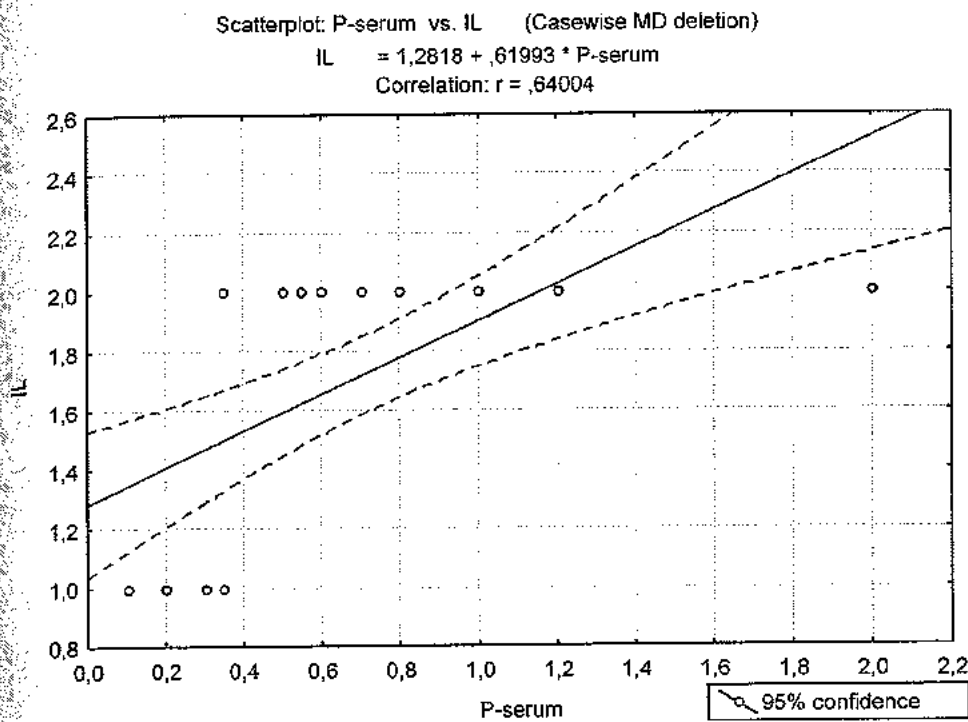
Постои умерена позитивна корелација ( $r = 0.54$ ).

Графикон бр. 108. Корелација помеѓу прогестерон во серум и IAM



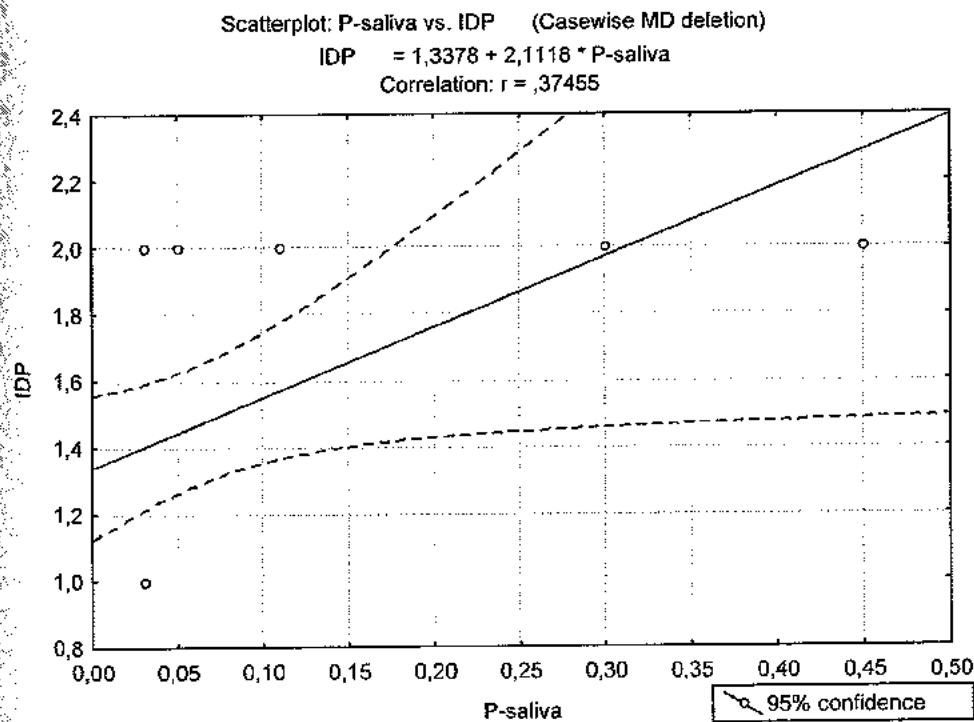
Постои умерена позитивна корелација ( $r = 0.54$ ).

Графикон бр. 109. Корелација помеѓу прогестерон во серум и ИЛ



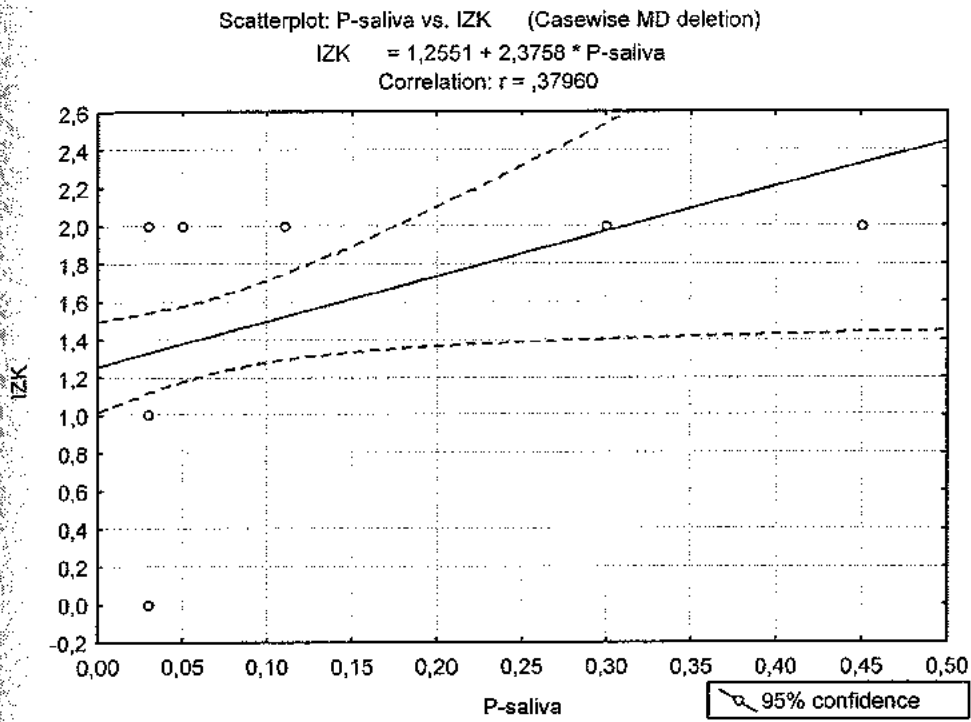
Постои позитивна корелација ( $r = 0,64$ ).

Графикон бр. 110. Корелација помеѓу прогестерон во салива и IDP



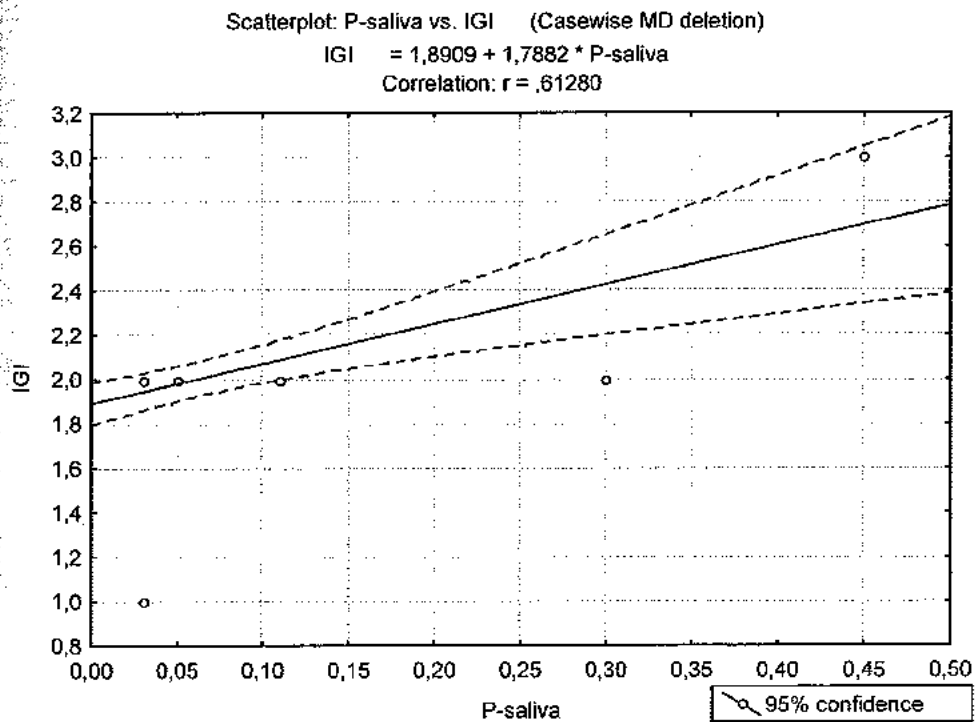
Постои умерена позитивна корелација ( $r = 0,37$ )

Графикон бр. 111. Корелација помеѓу прогестерон во слива и IZK



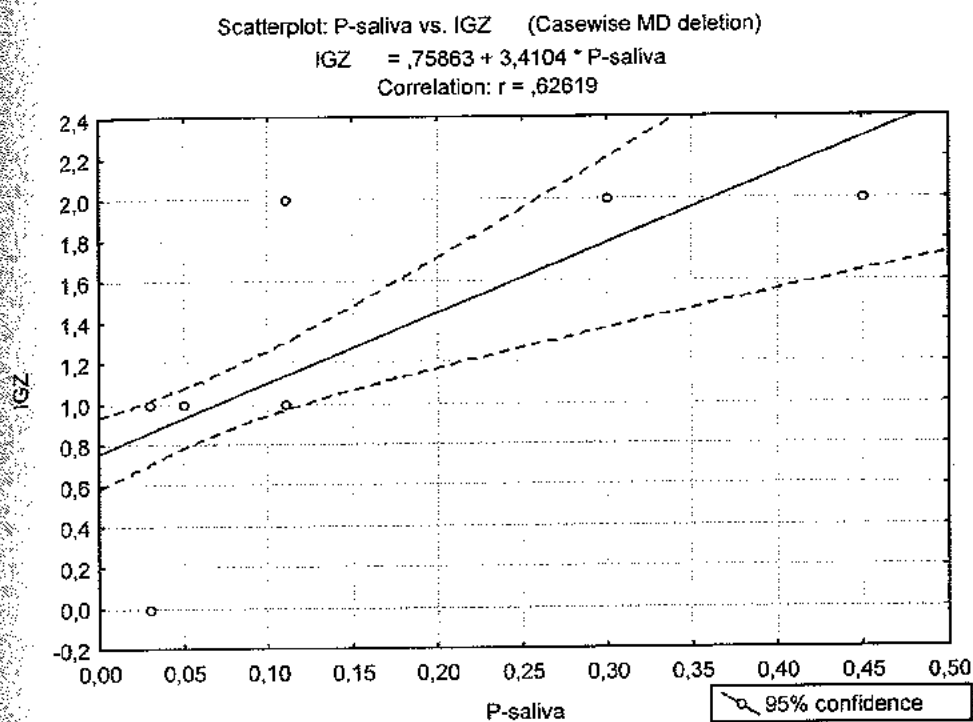
Постои умерена позитивна корелација ( $r = 0,38$ ).

Графикон бр. 112. Корелација помеѓу прогестерон во слива и IGI



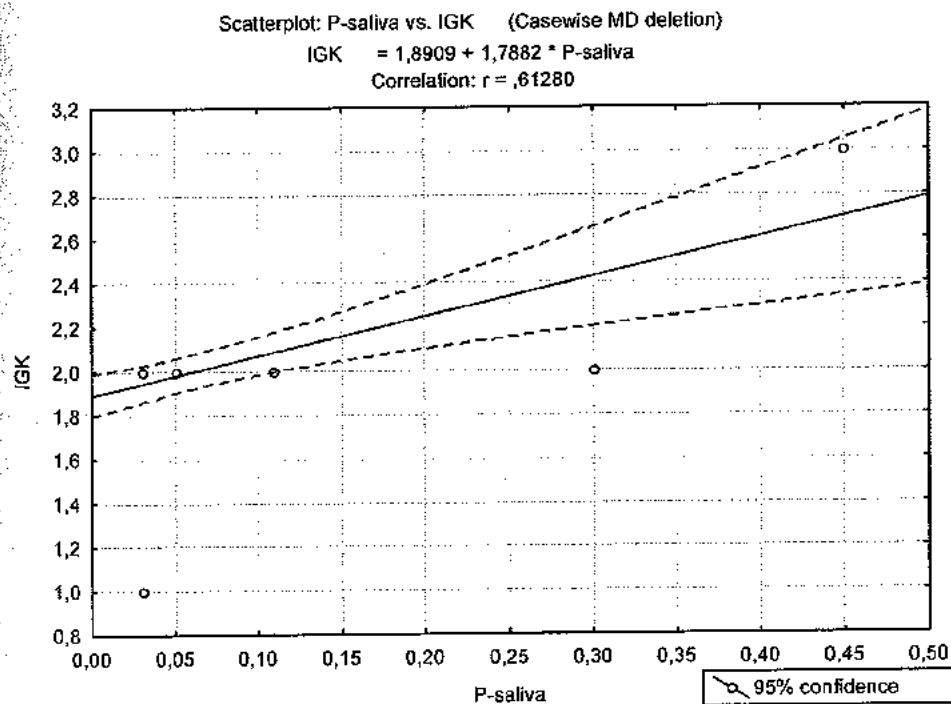
Постои позитивна корелација ( $r = 0.61$ ).

Графикон бр. 113. Корелација помеѓу прогестерон во салива и IGZ



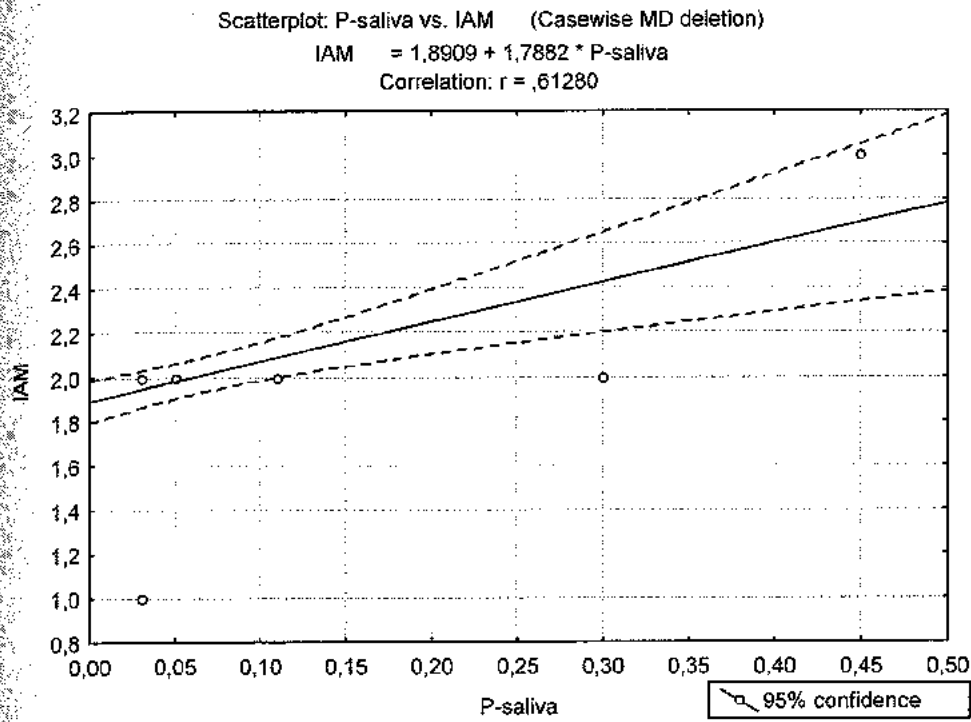
Постои умерена корелација ( $r = 0,63$ ).

Графикон бр. 114. Корелација помеѓу прогестерон во салива и IGK



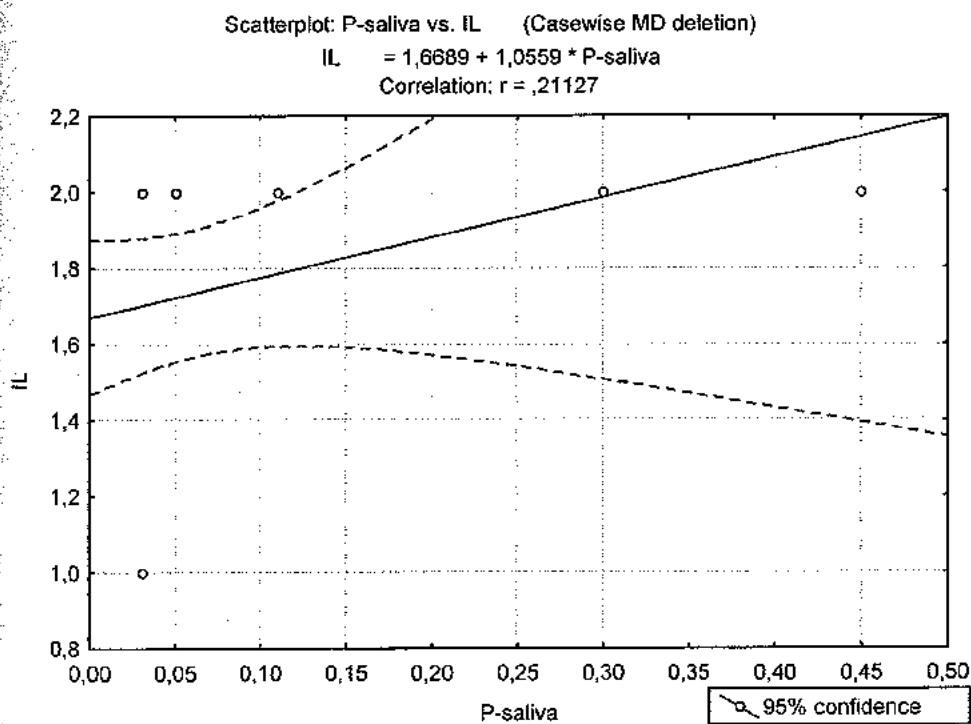
Постои позитивна корелација ( $r = 0,61$ ).

Графикон бр. 115. Корелација помеѓу прогестерон во слива и IAM



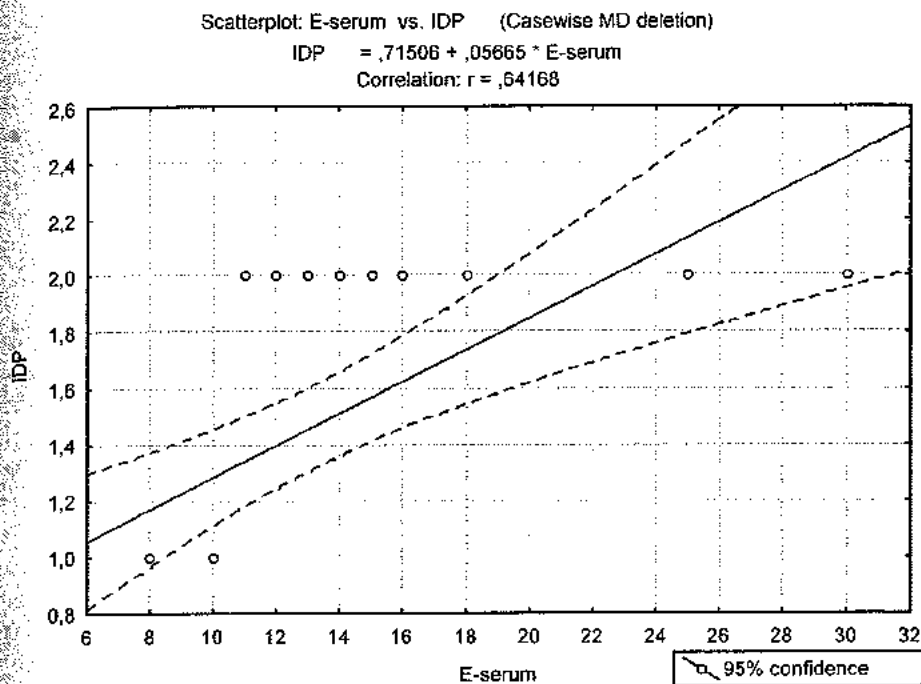
Постои умерена корелација ( $r = 0,61$ ).

Графикон бр. 116. Корелација помеѓу прогестерон во слива и IL



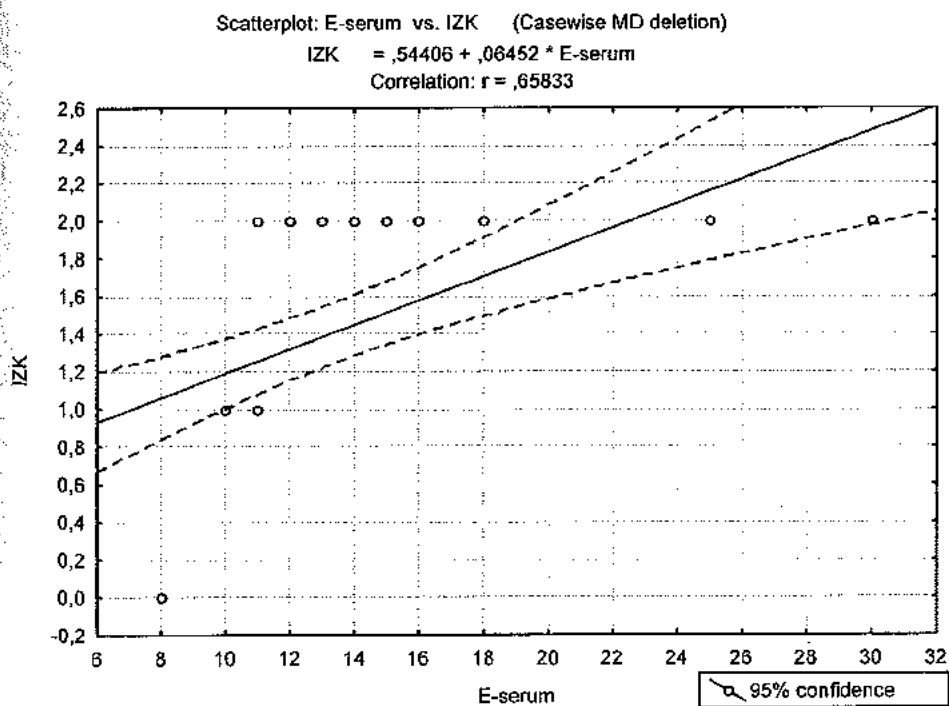
Постои слаба позитивна корелација ( $r = 0,21$ ).

Графикон бр. 117. Корелација помеѓу естроген во серум и IDP



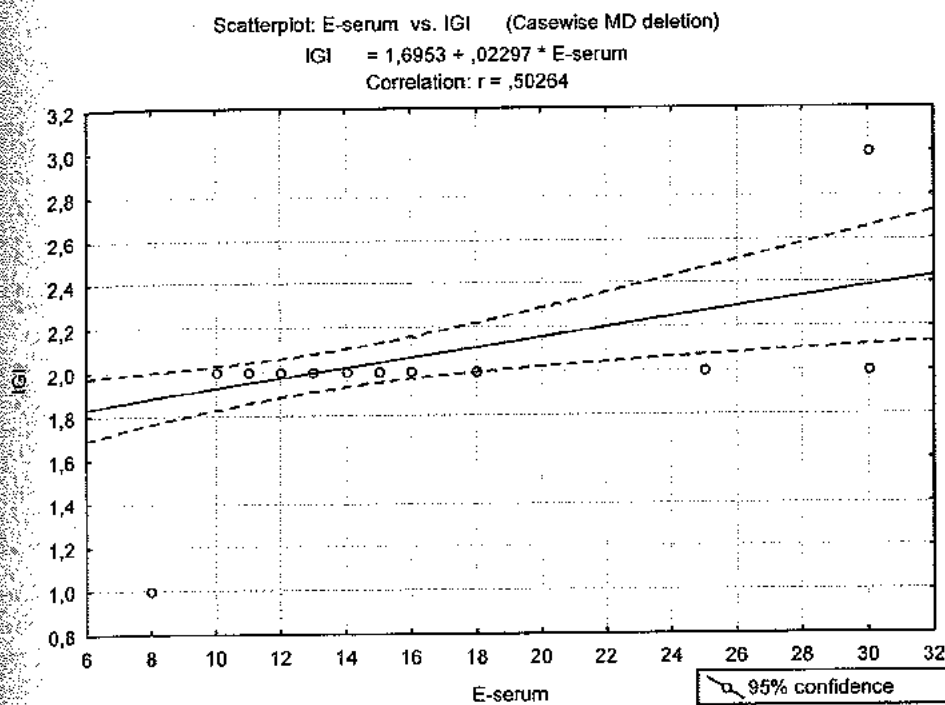
Постои позитивна корелација ( $r = 0.64$ ).

Графикон бр. 118. Корелација помеѓу естроген во серум и IZK



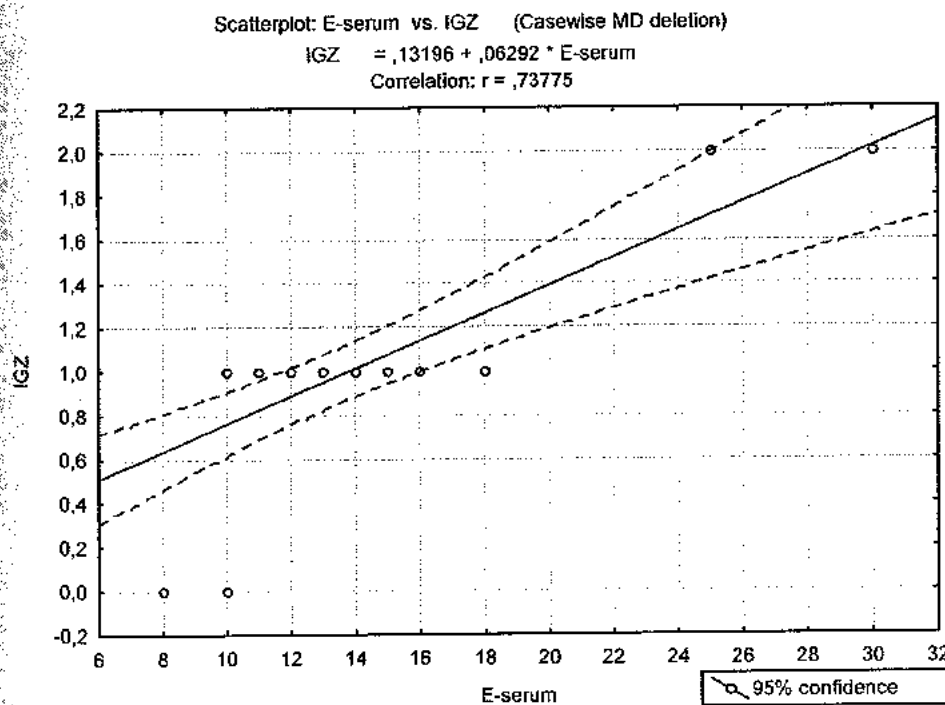
Постои позитивна корелација ( $r = 0.66$ ).

Графикон бр. 119. Корелација помеѓу естроген во серум и IGI



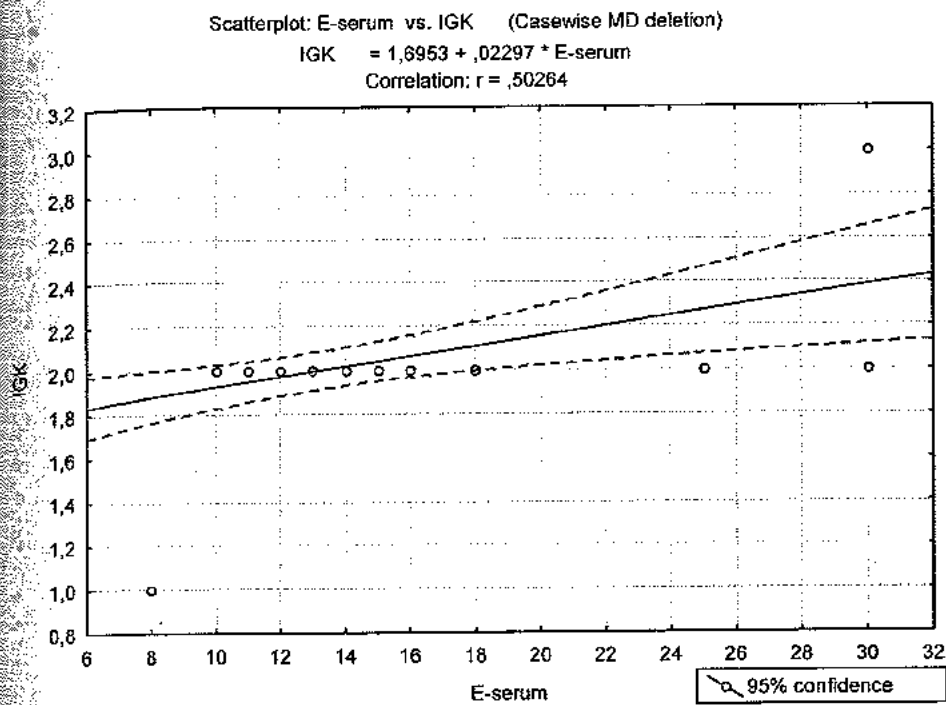
Постои позитивна корелација ( $r = 0.50$ ).

Графикон бр. 120. Корелација помеѓу естроген во серум и IGZ



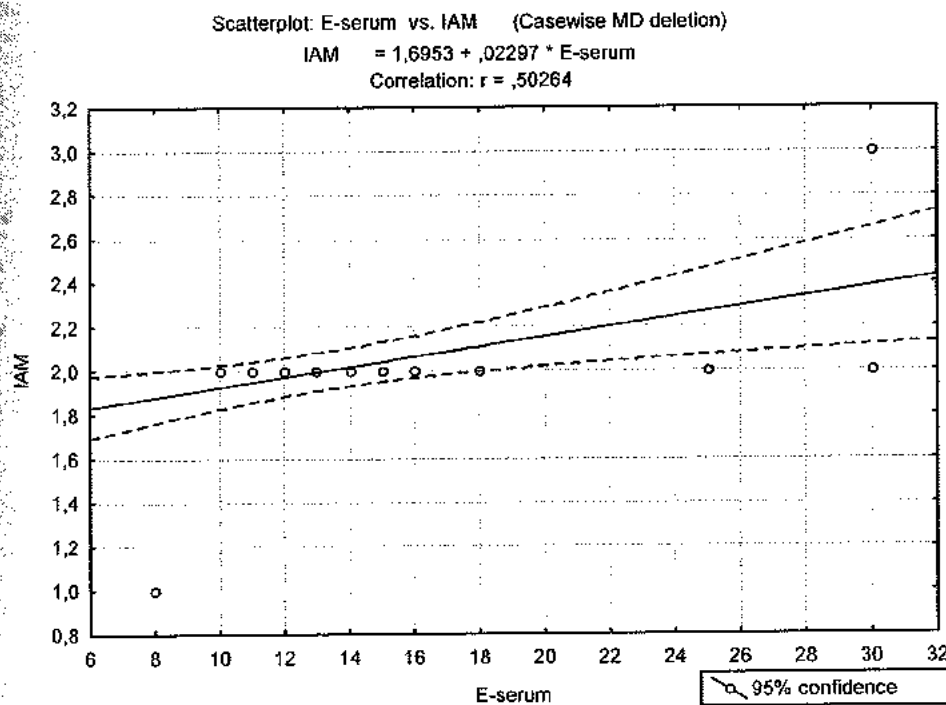
Постои јака позитивна корелација ( $r = 0.74$ ).

Графикон бр. 121. Корелација помеѓу естроген во серум и IGK



Постои средно јака позитивна корелација (  $r = 0,50$  ).

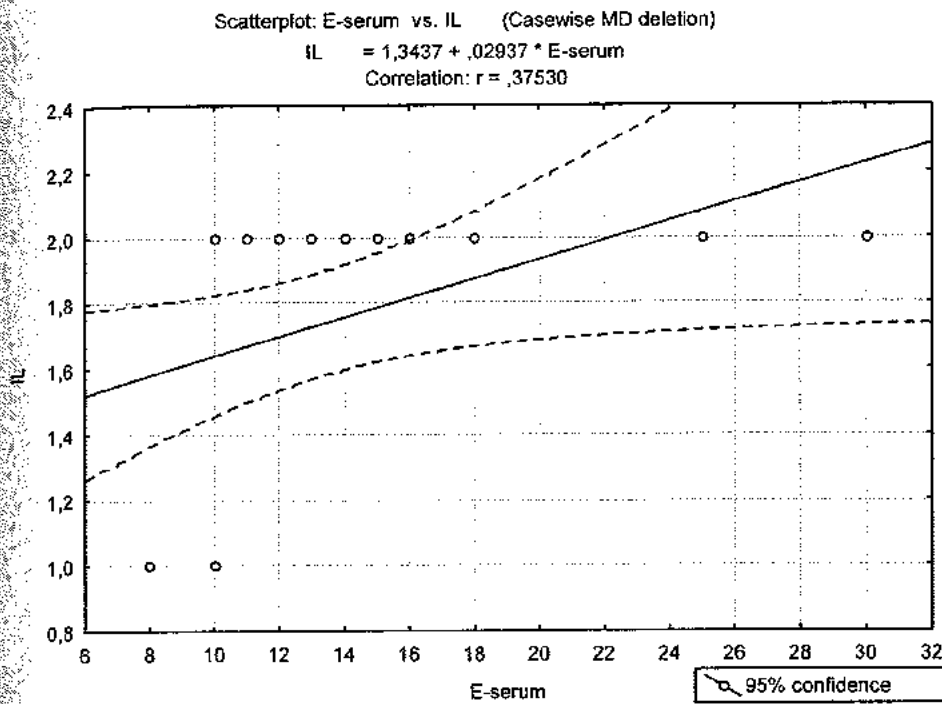
Графикон бр. 122. Корелација помеѓу естроген во серум и IAM



Постои средно јака позитивна корелација (  $r = 0,50$  ).

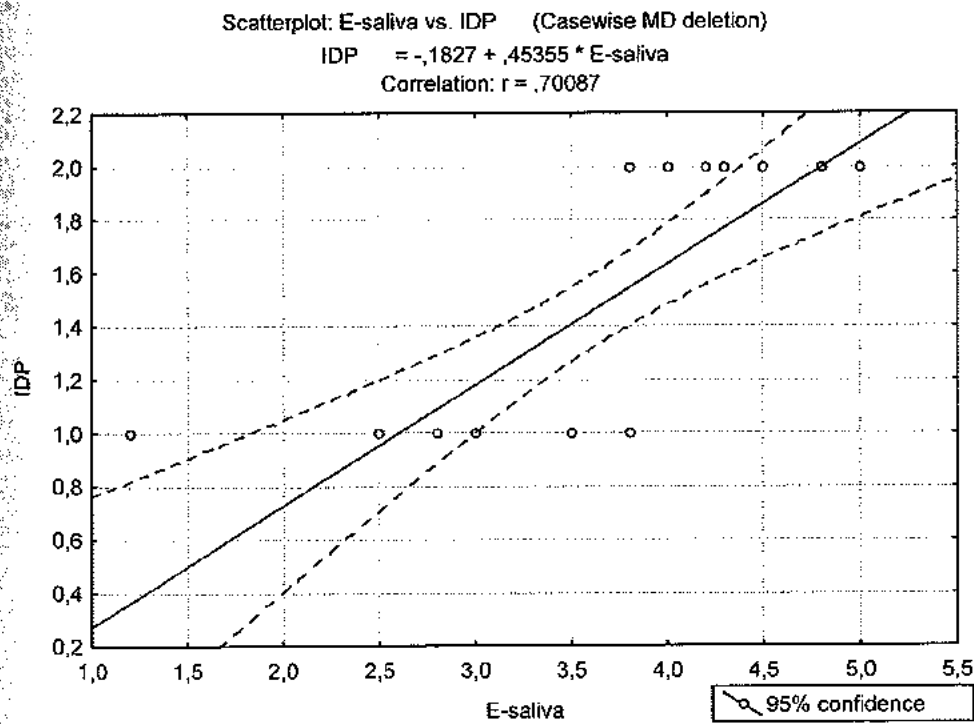


Графикон бр. 123. Корелација помеѓу естроген во серум и IL



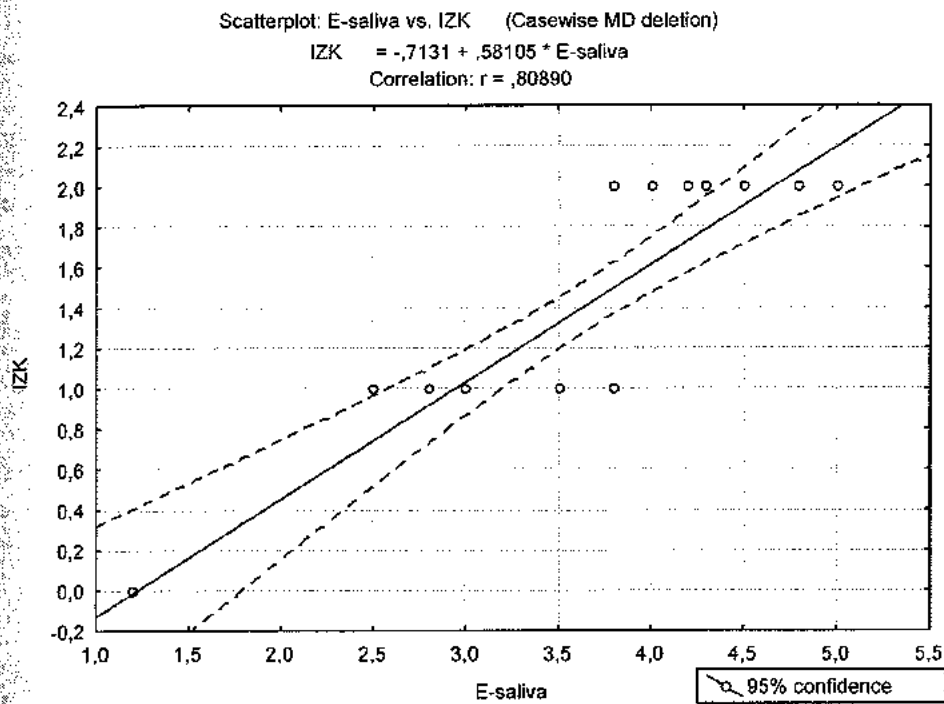
Постои умерена позитивна корелација ( $r = 0,38$ ).

Графикон бр. 124. Корелација помеѓу естроген во салива и IDP



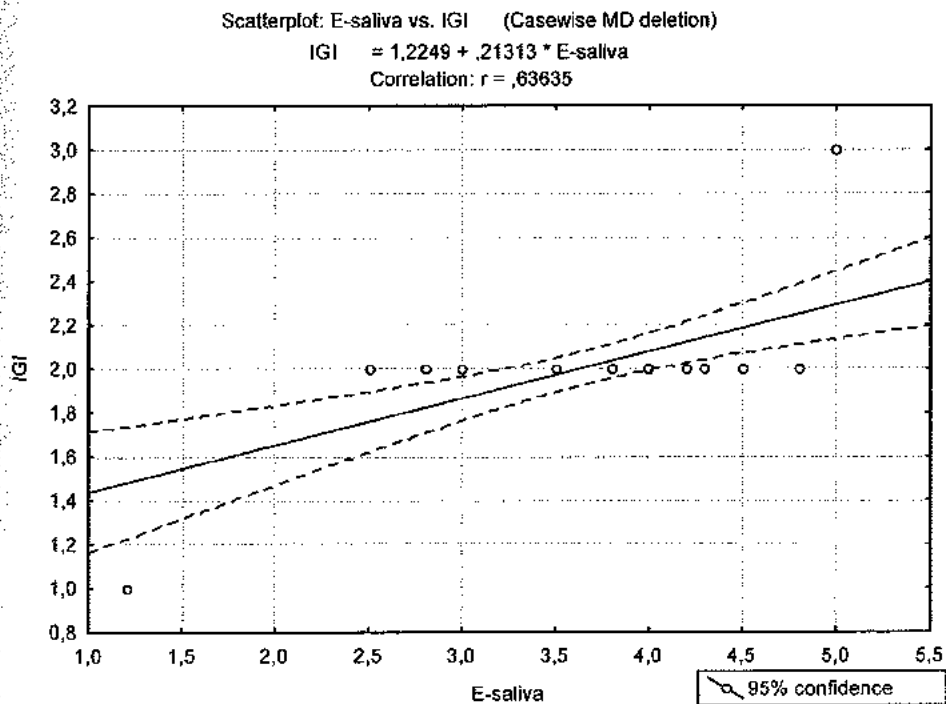
Постои јака позитивна корелација ( $r = 0,70$ ).

Графикон бр. 125. Корелација помеѓу естроген во салива и IZK



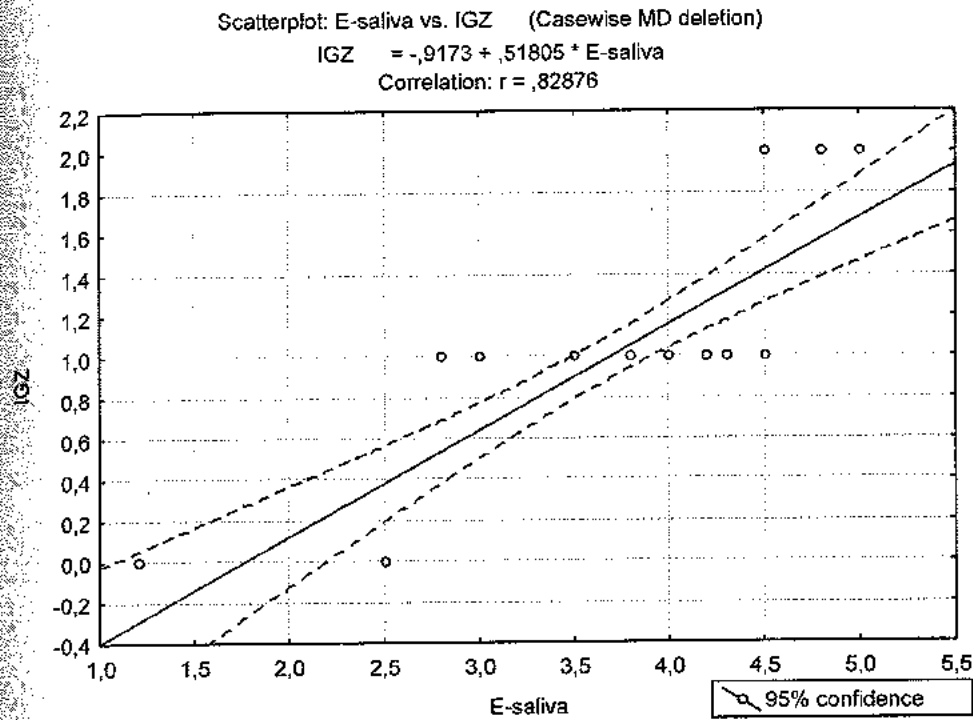
Постои јака позитивна корелација ( $r = 0,80$ ).

Графикон бр. 126. Корелација помеѓу естроген во салива и IGI



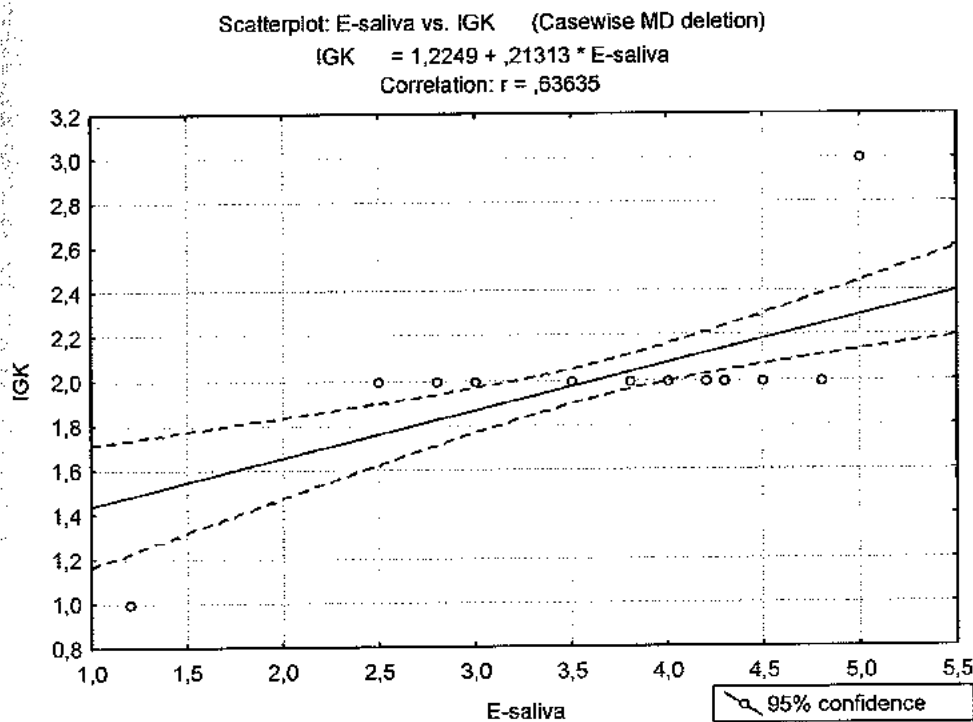
Постои позитивна корелација ( $r = 0,64$ ).

Графикон бр. 127. Корелација помеѓу естроген во сланива и IGZ



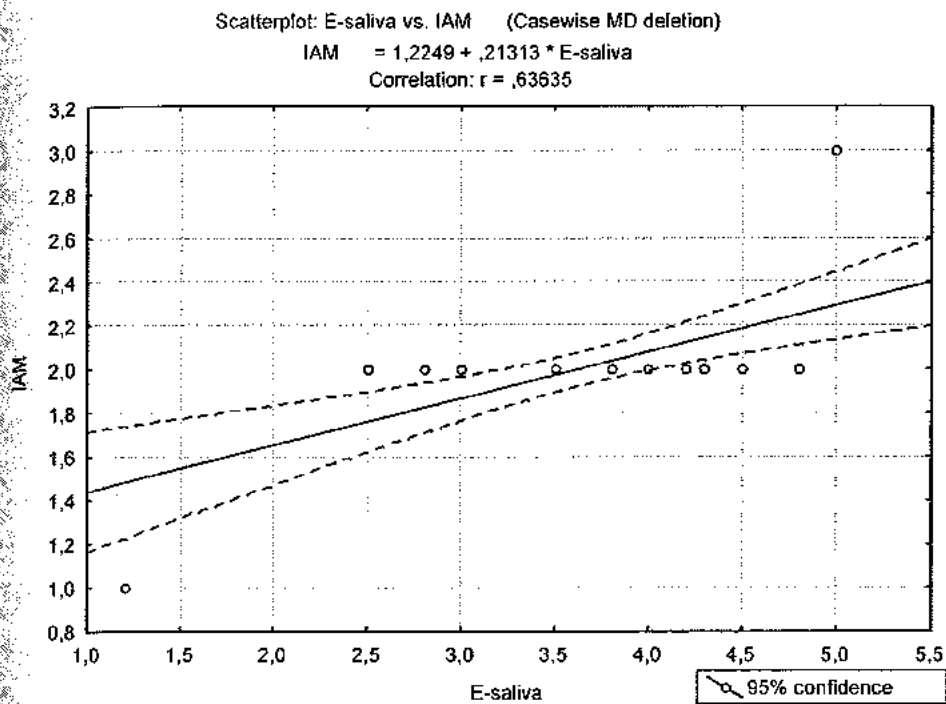
Постои јака позитивна корелација ( $r = 0.83$ ).

Графикон бр. 128. Корелација помеѓу естроген во сланива и IGK



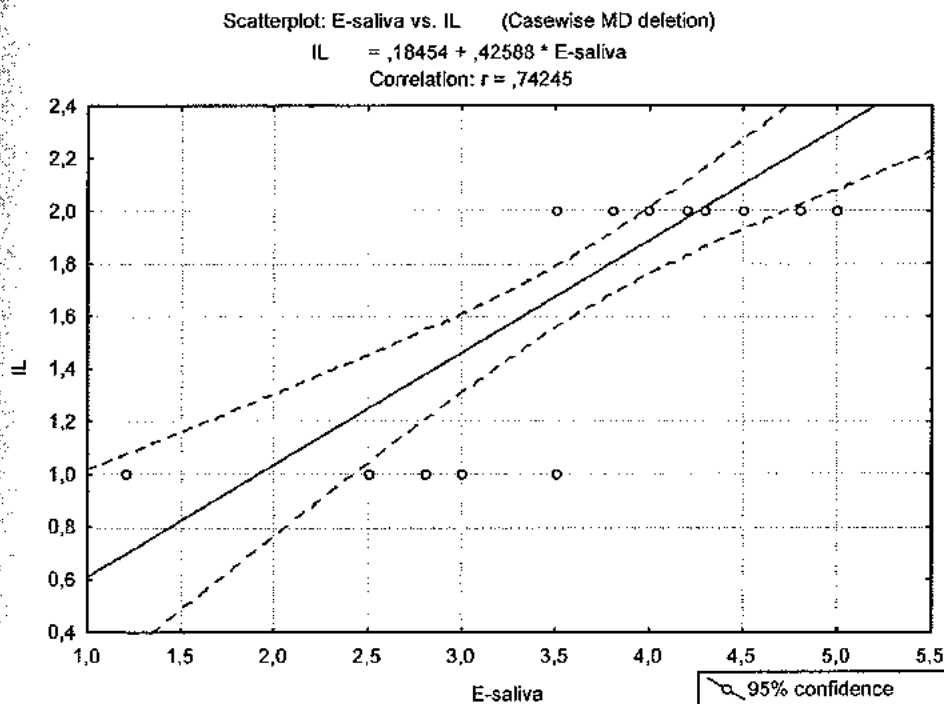
Постои позитивна корелација ( $r = 0.64$ ).

Графикон бр. 129. Корелација помеѓу естроген во слива и IAM



Постои позитивна корелација ( $r = 0,64$ ).

Графикон бр. 130. Корелација помеѓу естроген во слива и IL



Постои јака позитивна корелација ( $r = 0,74$ ).

ИНТАКТНИ ЗАБИ	ЕКСТРАХИРАНИ ЗАБИ	ФИКСНИ НАДОМЕСТОЦИ	ПАРЦИЈАЛНИ ПРОТЕЗИ
43.63%	43.06%	13.31%	22.20%

Табела 17. Дентален статус кај пациентките во постменопауза

ФРОНТАЛНА РЕГИЈА		ПРЕМОЛАРНА РЕГИЈА	
МЕЗИЈАЛНО	ДИСТАЛНО	МЕЗИЈАЛНО	ДИСТАЛНО
13.06	12.54	12.71	12.93

Табела 18. Степен на коскена ресорпција кај заби во горна вилица (коскена вредност - КЕ - коскени единици)

ФРОНТАЛНА РЕГИЈА		ПРЕМОЛАРНА РЕГИЈА	
МЕЗИЈАЛНО	ДИСТАЛНО	МЕЗИЈАЛНО	ДИСТАЛНО
6.94	7.46	7.29	7.07

Табела 19. Ниво на преостаната алвеоларна коска во горна вилица (коскена вредност - КЕ - коскени единици)

ФРОНТАЛНА РЕГИЈА		ПРЕМОЛАРНА РЕГИЈА	
МЕЗИЈАЛНО	ДИСТАЛНО	МЕЗИЈАЛНО	ДИСТАЛНО
К	6.06	5.54	5.71
Е			
%	30.3	27.7	28.55
			29.65

Табела 20. Ниво на ресорбирана алвеоларна коска во горна вилица

ФРОНТАЛНА РЕГИЈА		ПРЕМОЛАРНА РЕГИЈА	
МЕЗИЈАЛНО	ДИСТАЛНО	МЕЗИЈАЛНО	ДИСТАЛНО
14.44	14.59	13.18	13.31

Табела 21. Степен на коскена ресорпција кај заби во долна вилица (коскена вредност - KE - коскени единици)

ФРОНТАЛНА РЕГИЈА		ПРЕМОЛАРНА РЕГИЈА	
МЕЗИЈАЛНО	ДИСТАЛНО	МЕЗИЈАЛНО	ДИСТАЛНО
5.56	5.41	6.82	6.69

Табела 22. Ниво на преостаната алвеоларна коска во долна вилица (коскена вредност - KE - коскени единици)

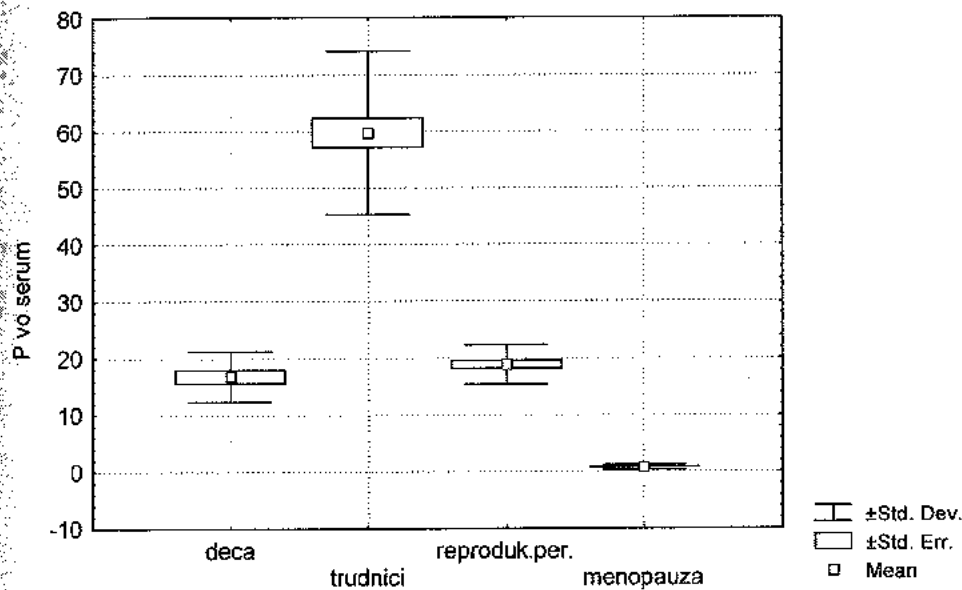
ФРОНТАЛНА РЕГИЈА		ПРЕМОЛАРНА РЕГИЈА	
МЕЗИЈАЛНО	ДИСТАЛНО	МЕЗИЈАЛНО	ДИСТАЛНО
К	7.44	7.59	6.18
Е			6.31
%	37.2	37,95	30.9
			31.55

Табела 23. Ниво на ресорбирана алвеоларна коска во долна вилица

Табела бр. 24. Средни вредности на прогестерон во серум кај испитуваните групи

ГРУПИ	ПРОСЕК	СД
женски деца	16.76	4.45
бремени жени	59.65	14.43
Репродукт. период	18.84	3.43
менопауза	0.73	0.46

Графикон бр. 131. Средни вредности на прогестерон во серум кај испитуваните групи



Анализата на варијанса (ANOVA) покажува дека постојат статистички значајни разлики во однос на прогестеронот во серумот помеѓу испитуваните групи ( $F = 282,1$   $p = 0.0001$ ).

Табела бр. 25. Значајност на поединечни разлики (Tukey HSD test)

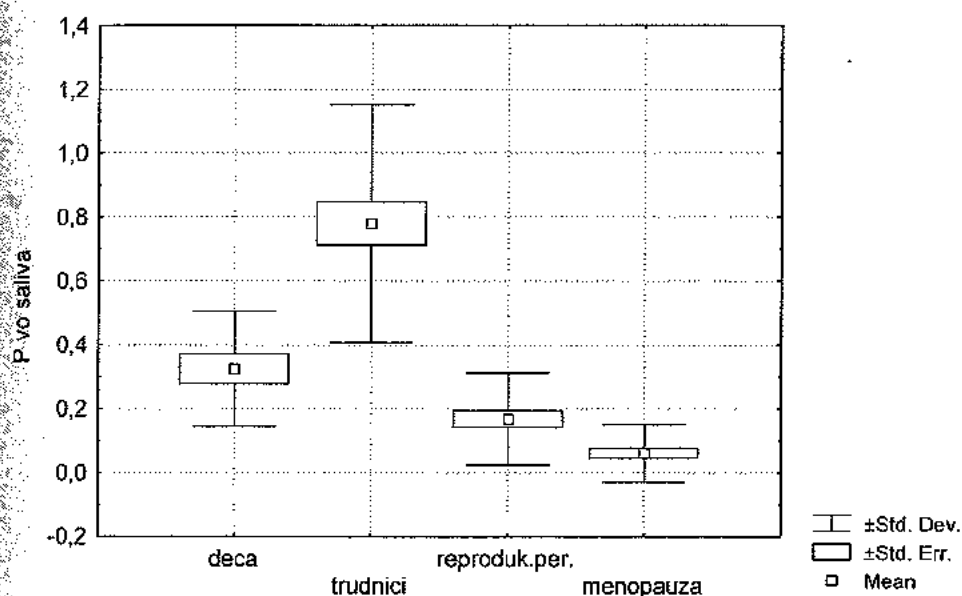
ИСПИТУВАНИ ГРУПИ	<i>p</i>
деца и трудници	0.0001*
деца и жени во репродукција	0.8492
деца и менопауза	0.0001*
трудници и жени во репродукција	0.0001*
трудници и менопауза	0.0001*
жени во репродукција и менопауза	0.0001*

\*статистичка сигнификантност

Табела бр. 26. Средни вредности на прогестерон во салива кај испитуваните групи

ГРУПИ	ПРОСЕК	СД
женски деца	0.32	0.18
бремени жени	0.78	0.37
Репродукт. период	0.17	0.14
менопауза	0.06	0.09

Графикон бр.132. Средни вредности на прогестерон во салива кај испитуваните групи



Анализата на варијанса (ANOVA) покажува дека постојат статистички значајни разлики во однос на прогестеронот во салива помеѓу испитуваните групи ( $F = 57,14$   $p = 0.0001$  ).

Табела бр. 27. Значајност на поединечни разлики (Tukey HSD test)

ИСПИТУВАНИ ГРУПИ	$p$
деца и трудници	0.0001*
деца и жени во репродукција	0.1391
деца и менопауза	0.0024*
трудници и жени во репродукција	0.0001*
трудници и менопауза	0.0001*
жени во репродукција и менопауза	0.2742

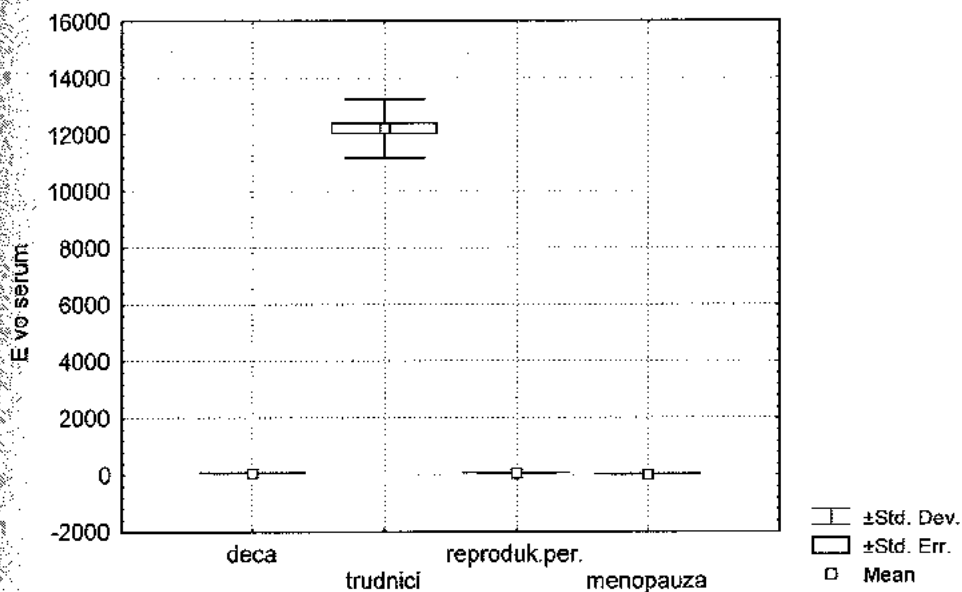
\* статистичка сигнификантност



Табела бр. 28. Средни вредности на естроген во серум кај испитуваните групи

ГРУПИ	ПРОСЕК	СД
женски деца	56.73	14.32
бремени жени	12200.67	1035.54
репродуктивен период	67.50	26.82
менопауза	13.27	5.74

Графикон бр. 133. Средни вредности на естроген во серум кај испитуваните групи



Анализата на варијанса (ANOVA) покажува дека постојат статистички значајни разлики во однос на естрогенот во серумот помеѓу испитуваните групи ( $F = 3425,87$   $p = 0.0001$ ).

Табела бр. 29. Значајност на поединечни разлики (Tukey HSD test)

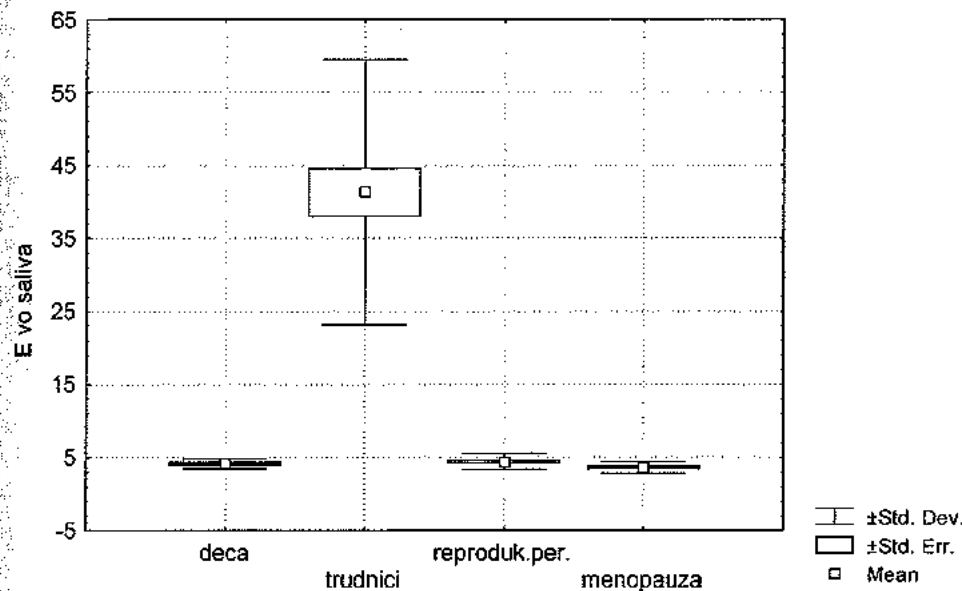
ИСПИТУВАНИ ГРУПИ	$p$
деца и трудници	0.0001*
деца и жени во репродукција	0.9998
деца и менопауза	0.9947
трудници и жени во репродукција	0.0001*
трудници и менопауза	0.0001*
жени во репродукција и менопауза	0.9815

\* статистичка сигнификантност

Табела бр. 30. Средни вредности на естроген во слива кај испитуваните групи

ГРУПИ	ПРОСЕК	СД
женски деца	4.15	0.65
бремени жени	41.31	18.13
репродуктивен период	4.46	1.11
менопауза	3.63	0.78

Графикон бр. 134. Средни вредности на естроген во слива кај испитуваните групи



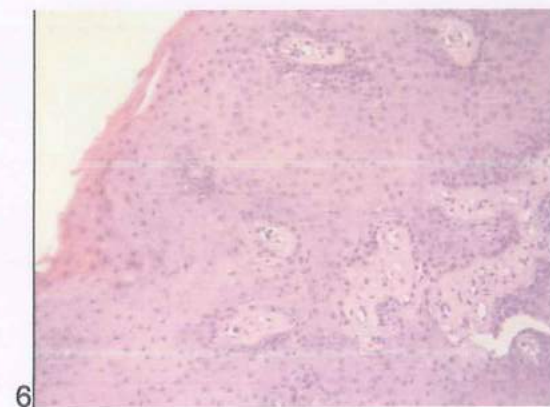
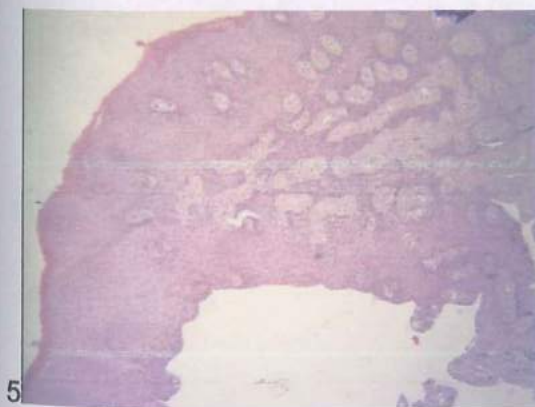
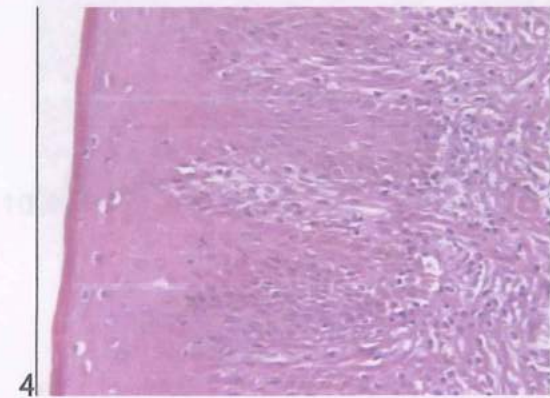
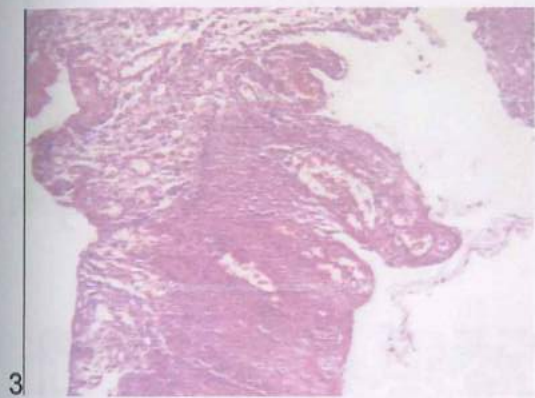
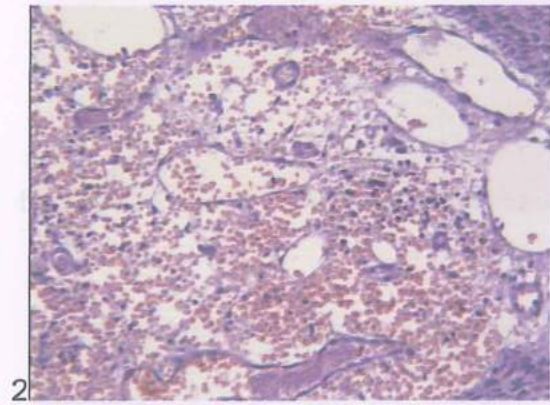
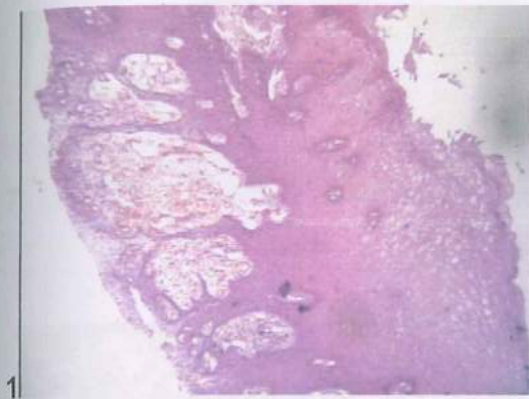
Анализата на варијанса (ANOVA) покажува дека постојат статистички значајни разлики во однос на естрогенот во слива помеѓу испитуваните групи ( $F = 104,37$   $p = 0.0001$ ).

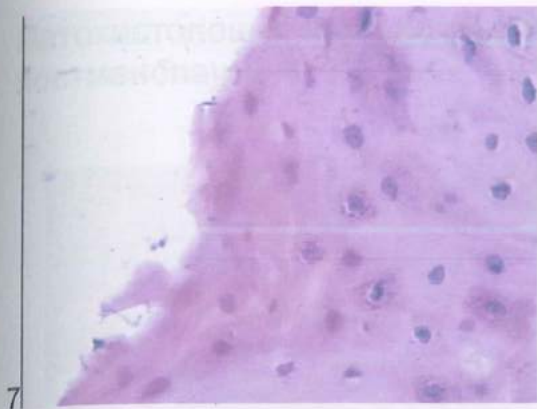
Табела бр. 31. Значајност на поединечни разлики (Tukey HSD test)

ИСПИТУВАНИ ГРУПИ	$p$
деца и трудници	0.0001*
деца и жени во репродукција	0.9996
деца и менопауза	0.9983
трудници и жени во репродукција	0.0001*
трудници и менопауза	0.0001*
жени во репродукција и менопауза	0.9879

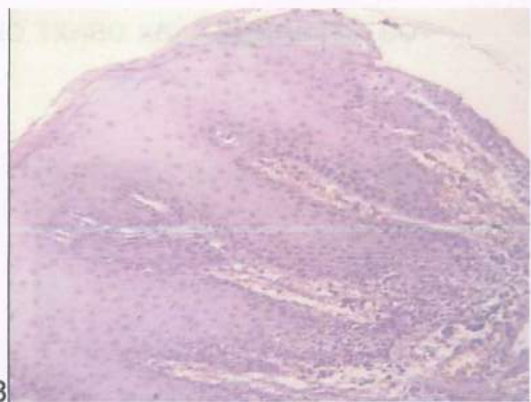
\* статистичка сигнификантност

Патохистолошка анализа на гингивално ткиво кај пациентки во репродуктивен период

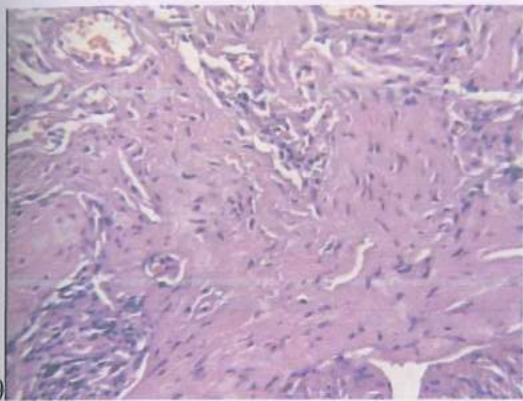




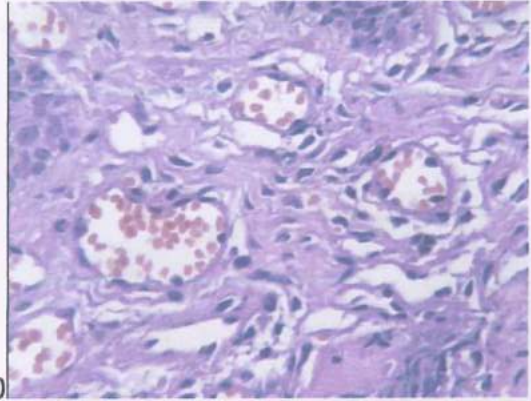
7



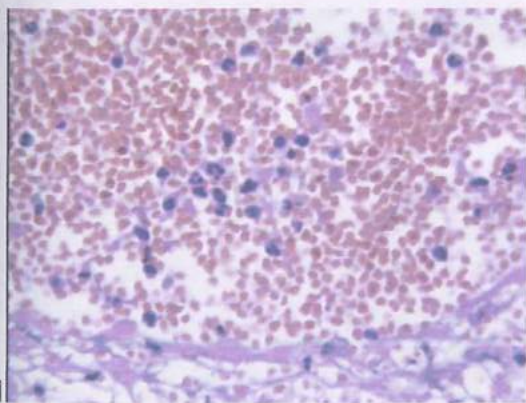
8



9

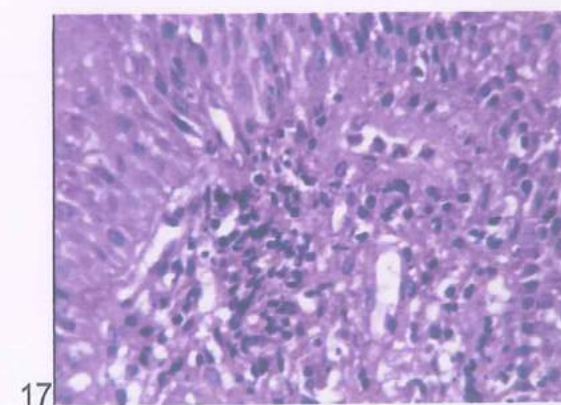
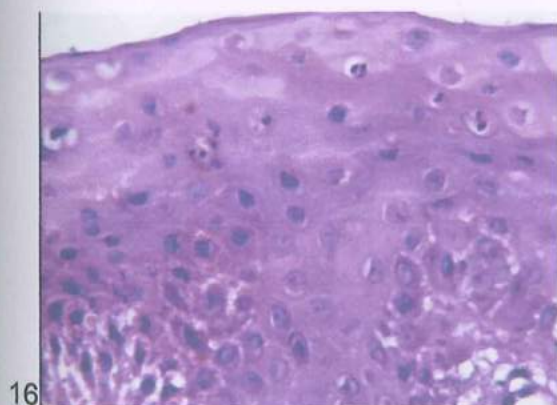
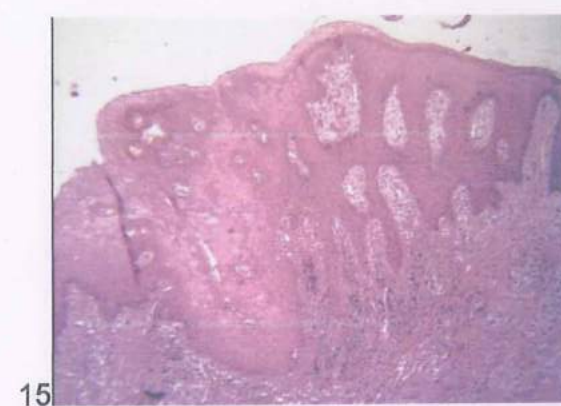
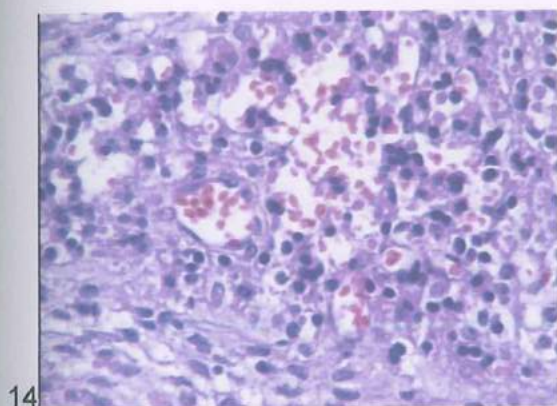
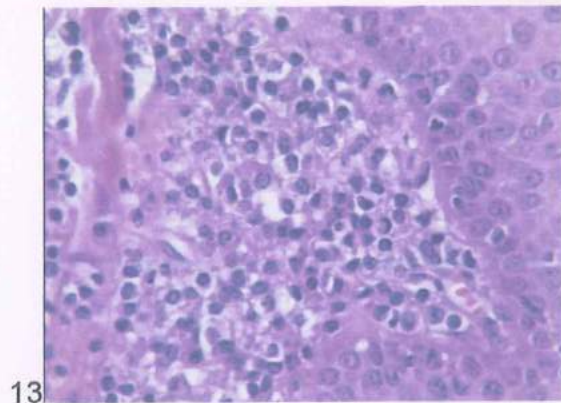
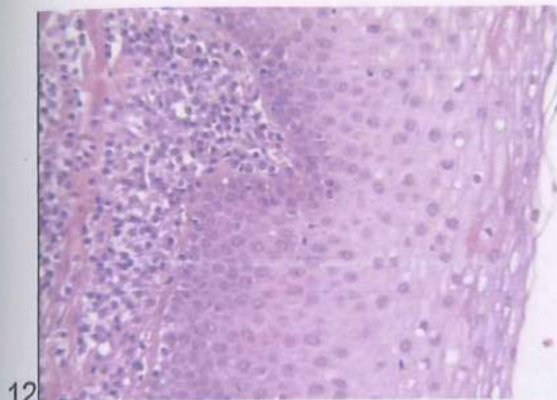


10

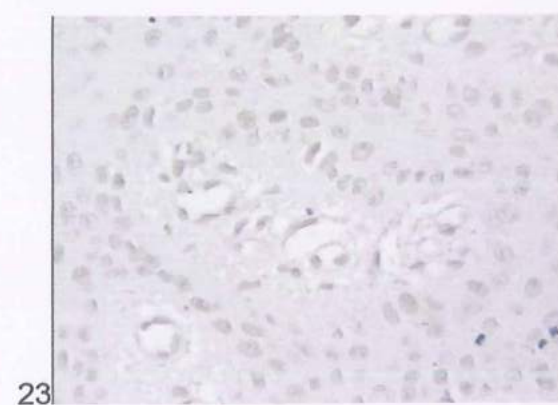
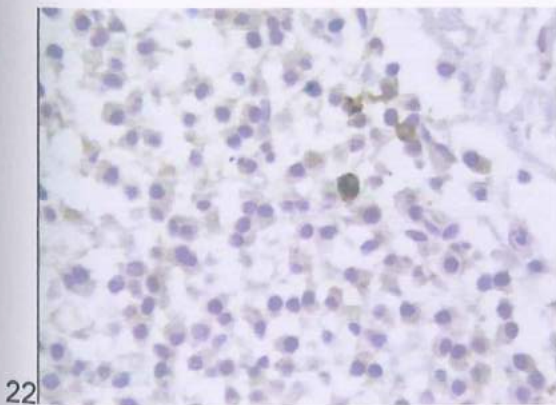
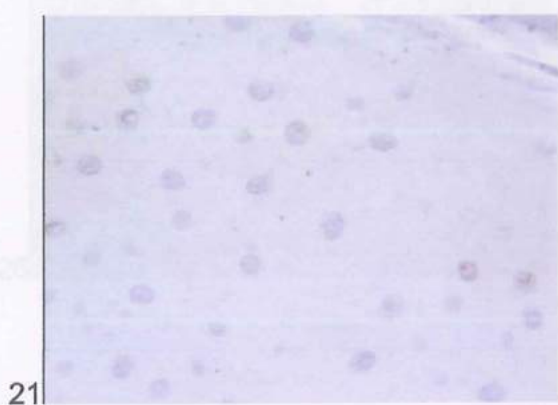
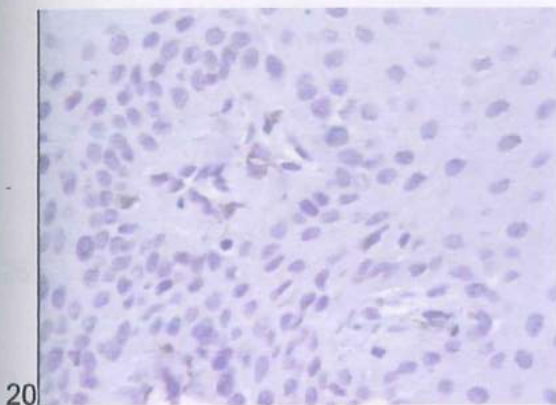
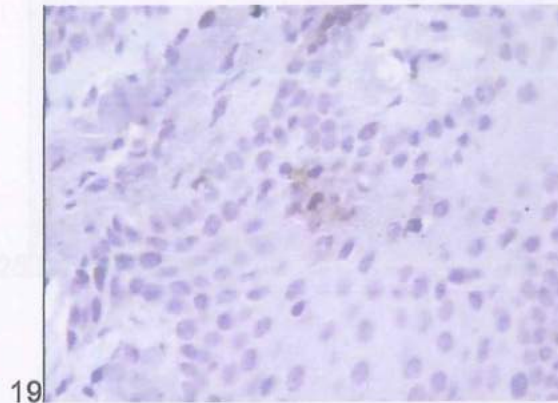
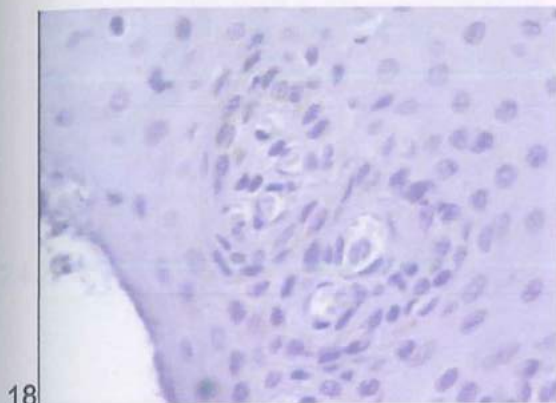


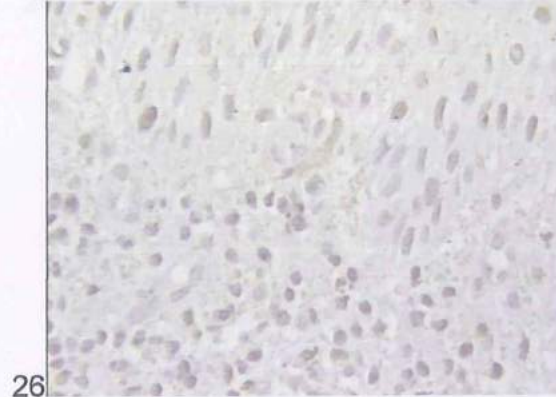
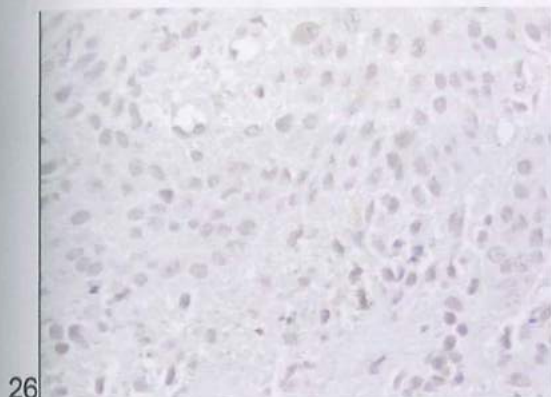
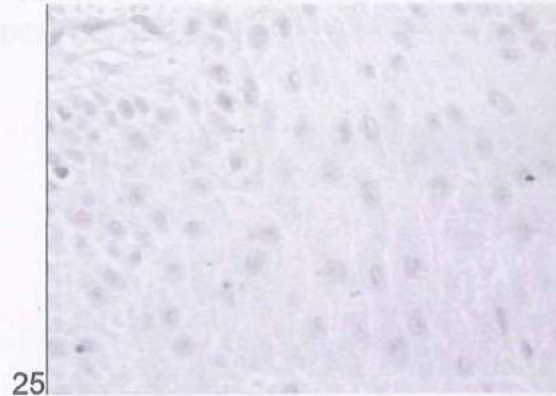
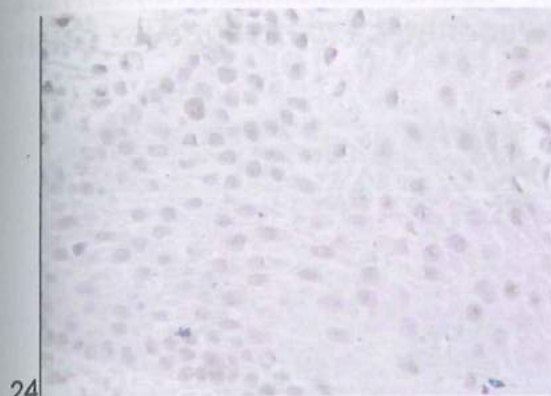
11

Патохистолошки наод во гингивално ткиво кај пациентки во постменопауза

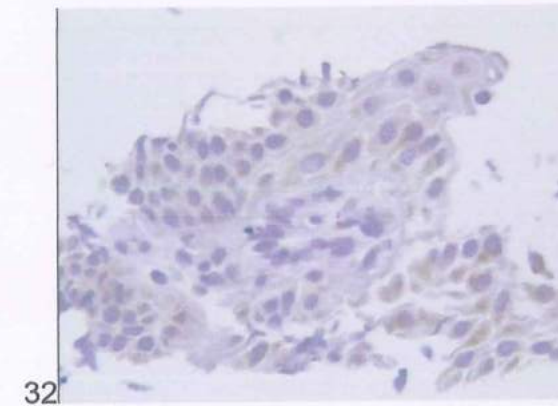
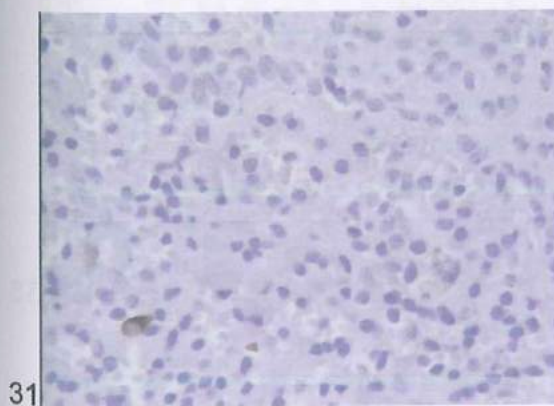
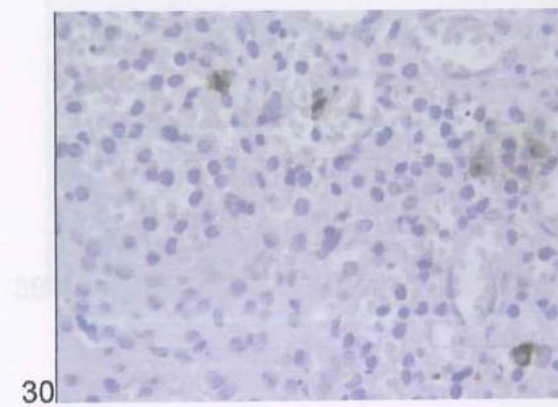
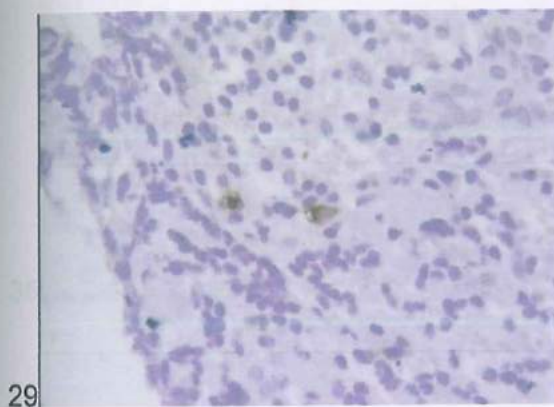
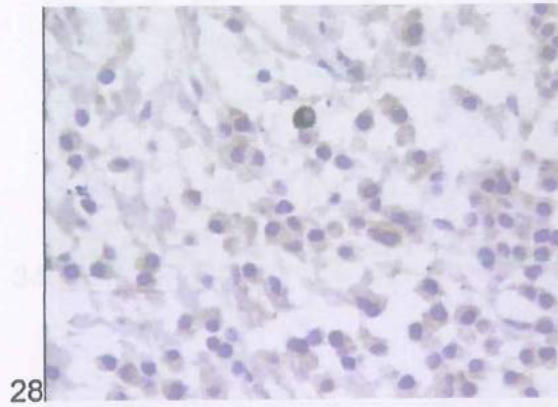
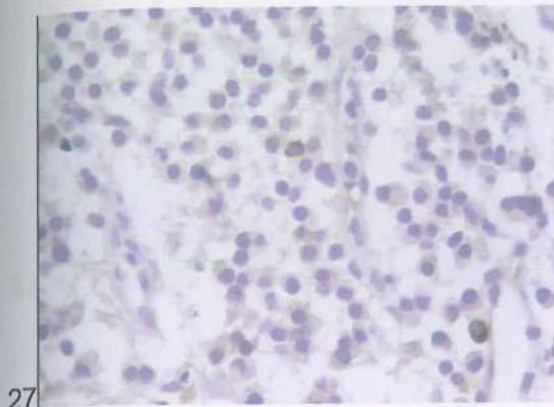


Имунохистохемиска анализа - естрогенски рецептори во гингивално ткиво кај пациентки во репродуктивен период

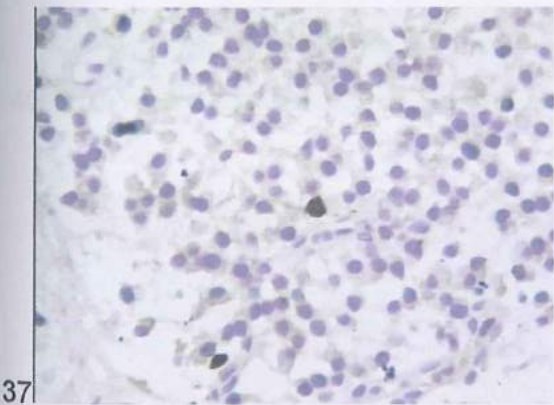
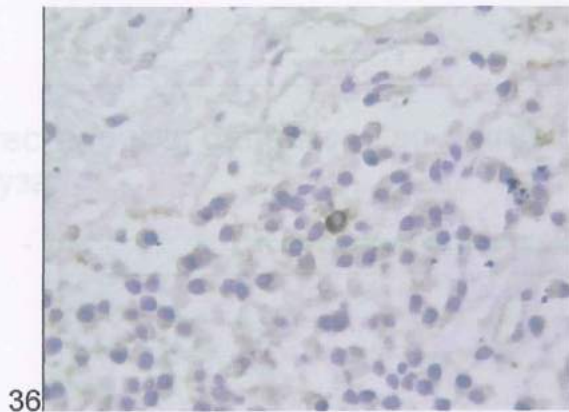
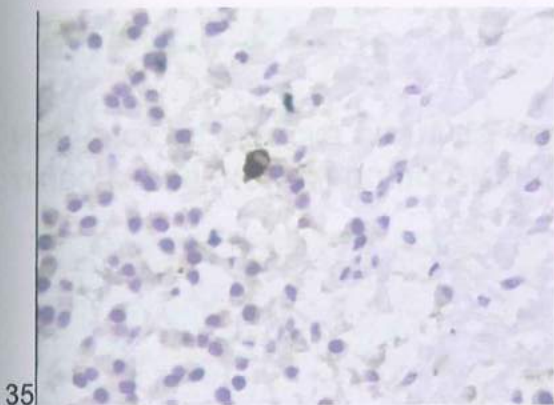
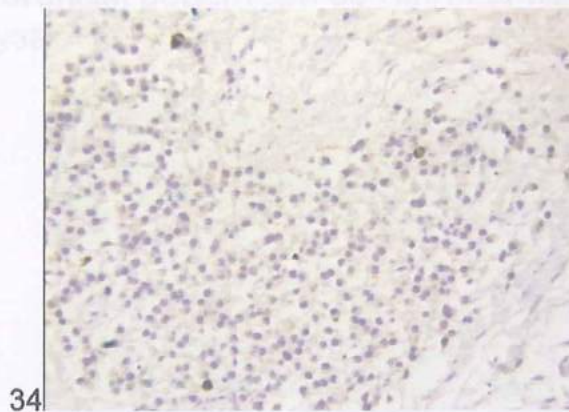
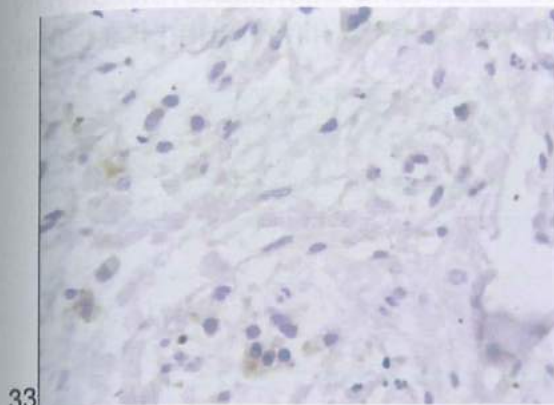




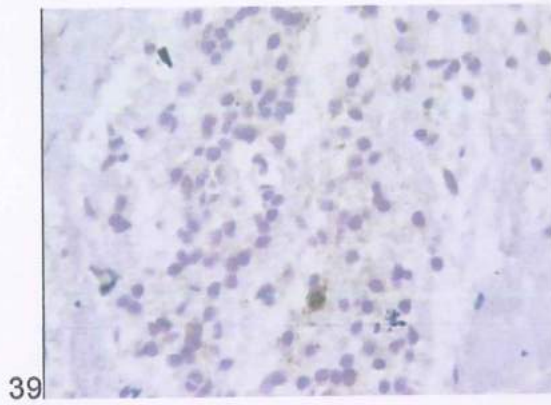
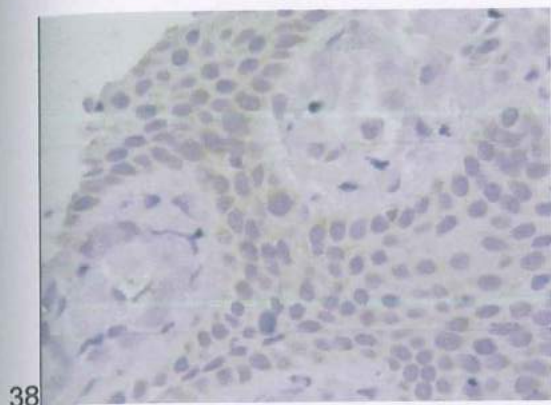
Имунохистохемиска анализа - прогестеронски рецептори во гингивално ткиво кај пациентки во репродуктивен период



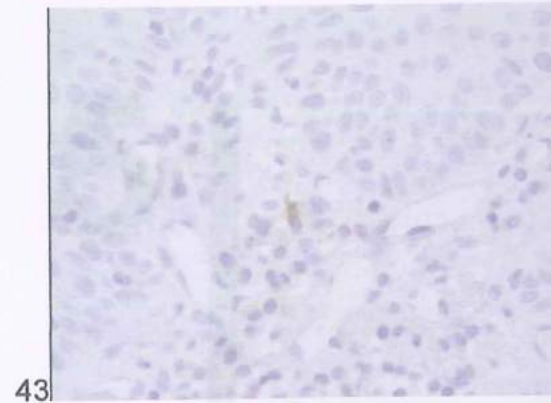
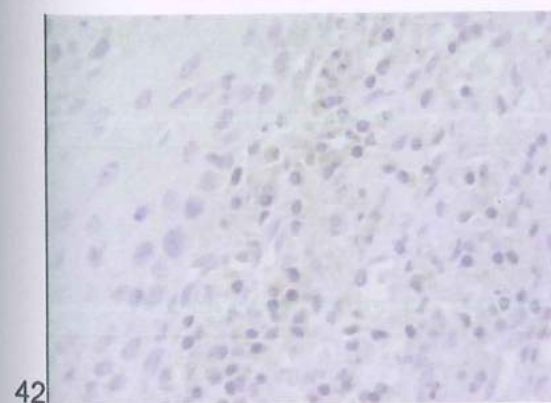
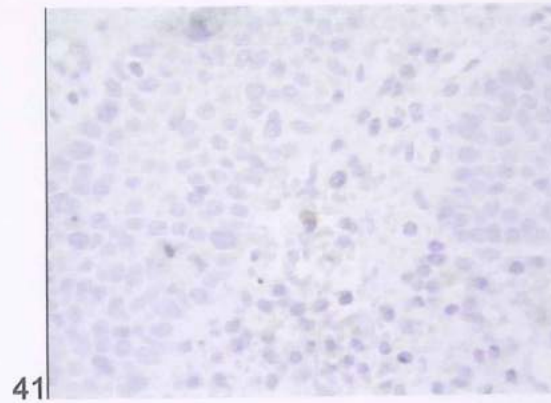
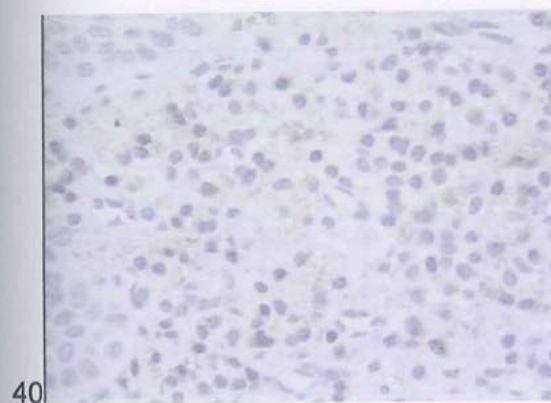




Имунохистохемиска анализа - естрогенски рецептори во гингивално ткиво кај пациентки во постменопауза



Имунохистохемиска анализа - прогестеронски рецептори во гингивално ткиво кај пациентки во постменопауза



5



ДИСКУСИЈА

Хомеостезата на повеќеклеточните организми е контингент на комуникации помеѓу три различни системи: ендокриниот, нервниот и имуниот. Пореметувањето на било која од компонентите на оваа тријада, може да го доведе во прашање функционирањето или опстанокот на организмот.

Одвивањето на биолошките процеси во организмот е зависен од функционирањето на ендокриниот систем, чија улога е да го одржува интерното милје, користејќи специфични хемиски месинџери, кои ги препознаваат специфичните макромолекули во сензитивните клетки и вршат трансдукција на сигналот во јасно одреден одговор(106).

Полето на интерес на ендокринологијата се заснова на регулаторните молекули т.н. хормони, кои ги управуваат репродуктивните процеси, растот и развојот, одржување на внатрешната средина, како и енергетската продукција и утилизација. Како резултат од овие глобални потреби и барања, произлегуваат и дејставата на хормоните, кои во суштина се комплексни и различни по својата природа.

Последниве години драматично е унапредена перцепцијата за дејството на половите стероидни хормони во услови на здравје или болест. Иако нема сомнение за важноста на половите хормони во репродуктивната ендокринологија, акумулирани се голем број докази, кои укажуваат на многу пошироката улога на гонадалните хормони во човековиот организам.

Андрогените, естрогените и прогестините се смета дека директно или индиректно се инволвирани во регулацијата на различни ткива како што се мозокот, бубрезите, срцето, црниот дроб, кожата и секако за нас од посебен интерес - пародонталниот ткивен комплекс.

Ефектот на половите хормони, поединечно врз секој сегмент од пародонталниот ткивен комплекс, го зголеми интересот за дефинирање на специфичниот сооднос помеѓу андрогените, естрогените и прогестините при нормалното функционирање или нарушување на пародонталната кондиција.

Иако во крвната циркулација половите хормони егзистираат во екстремно ниски концентрации, од фемтомоларен до наномоларен ранг, тие се во можност да ја регулираат диференцијацијата и растот во селектираните ткива оддалечени од местото на секрецијата. Половите хормони по својот хемизам покажуваат сосема мали разлики, бидејќи во основа тие се

деривати на холестеролот, кои по својата структурна формула се комбинација на три прстени од шест јаглеродни атоми (фенантрен) и еден прстен од пет атоми на јаглерод (циклопентан), формирајќи комплекс на хидрогенизиран циклопентаноперхидрофенантренски систем. На пр: тестостеронот кој манифестира снажни маскулини ефекти, се разликува од естрадиолот само по 1C-атом и 4H-атоми. Овие површински разлики во молекуларната структура на стероидните хормони можат да го алтерираат обликот на молекулата и квалитативно да ја променат биолошката активност. Спецификата на хормонскиот одговор исто така е во зависност од интрацелуларните протеински рецептори, кои специфично го препознаваат и селективно го врзуваат хормонот и делуваат во содејство со хормонскиот лиганд во регулација на генската експресија.

Иницијалните опсервации од крајот на минатиот век, дека половите стероидни хормони се поврзуваат со специфични интрацелуларни протеини со висок афинитет, довело до предоминантната теорија дека половите хормони дејствуваат преку рецептори со чија помош го иницираат биолошкиот одговор(65).

Понатамошните испитувања ја потврдуваат тезата за дејството на половите стероидни хормони, кое започнува со нивната секреција во циркулацијата, воглавно поврзани (околу 98%) со плазматските протеини - полов хормонврзувачки глобулин (SHBG) и албумини. Се смета дека само околу 2% неврзан или слободен хормон се наоѓа во циркулацијата, кој по пат на дифузија може да навлезе во клетката и да се врзе со макромолекулите т.н. хормонски рецептори, кои се лоцирани и во цитоплазмата и во јадрото на клетката. Во зависност од типот на стероидниот хормон, интрацелуларната локализација на рецепторот често варира. Гонадните хормони во најголем дел се наслонуваат на нуклеарната компонента од таргет клетката, но дали нативниот рецептор е ограничен ексклузивно на нуклеусот е предмет на актуелно истражување.

Стероидниот хормон врзан за рецепторот, го трансформира во активна конфигурација, па така активираниот рецептор - стероиден хормонски комплекс со висок афинитет, се врзува за специфично нуклеарно место (дискретна ДНК секвенца, нуклеарен матрикс, нехистонски протеини и јадрена мембрана). Активирачкиот чекор на овој процес може да се случи или во цитозолот или во јадрото, при што рецептор-хормонскиот комплекс

се врзува со нуклеарниот регулаторен елемент, со што отпочнува генската активација и транскрипција на РНК(44).

Стероидниот регулаторен елемент е посебен, уникатен за секој рецептор, но имаат заеднички нуклеотидни карактеристики. Еднаш врзан за одредена ДНК секвенца, хормон рецепторниот комплекс ќе ја отпочне регулацијата на специфичните транскрипциони случувања. Елементите одговорни за регулација на транскрипцијата, не се изолирани во еден дел од ДНК, туку се аранжирани во комплексни хроматински структури. За генска активација, стероидните рецептори веројатно мора да содејствуваат со транскрипционите фактори и/или со компонентите од хроматинската структура(51,52).

Точната природа на интеракција помеѓу стероидните хормонски рецептори и конститутивните протеини во нуклеусот одговорни за генска активација е само почеток кој треба да биде расветлен.

Иако регулацијата на генската транскрипција од страна на хормон-рецепторниот комплекс во јадрото се смета дека е најважното биолошко дејство на половите хормони, овие молекули може да се однесуваат и независно од геномот. Неодамнешните студии укажуваат дека андрогените, естрогените и прогестините имаат мембрански ефекти и можат да влијаат на продукцијата на вториот месинџер систем. Половите хормони можат да влијаат на неуралната трансмисија (67,84), го модифицираат транспортот на калциумовите јони во клетката (13) и ја стимулираат интраклеточната концентрација на полиамините (71).

Во хомеостатските механизми на пародонциумот како таргет ткиво се инволвирани комплексни мултифакторни соодноси, кои во дел го инволвираат и ендокриниот систем.

Растечкиот број на докази сугерира дека ткивните реакции на пародонтот се модулирани од дејството на андрогените, естрогените и прогестините. Дел од нив, кои ја имплицираат гингивата и останатите ткива како целни ткива на полово хормонска акција(178,56), се однесуваат на клиничките феномени опишани за време на периодите на хормонските измени. Овие клинички опсервации ја потврдуваат преваленцата на гингивалните заболувања со флукуирачките нивоа на половите хормони, дури и во услови кога оралната хигиена останува непроменета.

Присуството на половите хормони во таргет ткивата може да подлежи на метаболни измени, при што од една страна може да бидат разградени или инактивирани, или пак од друга страна да дојде до алтерација на

хормонот и зголемување на неговата потентност. Хуманото, како и анимално гингивално ткиво, ги содржи неопходните ензимски системи за метаболирање на сите полови стероидни хормони преку точно одреден метаболен пат. На пр: конверзијата на естрон во естрадиол се одвива и кај здрава и кај хронично инфламирана гингива и може да е репрезент на биоактивирачки процес. Средниот сооднос на конверзија од естрон во естрадиол е трикратно повисок во инфламирано, наспроти во здраво гингивално ткиво, додека пак, ниту во здрава ниту во инфламирана гингива постои мала или недетектибилна конверзија на естрадиол во естрон.

Во однос на метаболизмот на андрогените и кај машкиот и женскиот пол, забележана е конверзија на андростенедион во тестостерон, како и конверзија на тестостерон во  $5\alpha$  и  $5\beta$  редуцирани стероиди, карактеристични за гингивалното ткиво. Слично како и кај естрогениот метаболизам, инфламираната хумана гингива е поефикасна во конвертирање на андростенедионот во тестостерон, како и тестостерон во  $5\alpha$  и  $5\beta$  дихидротестостерон (DHT). Спротивно на конверзијата на андрогените и естрогените во метаболно активни форми, прогестеронскиот метаболизам воглавно се сведува на продукција на инактивни метаболити. Прогестеронот во салива, кај клинички здрава гингива не се метаболира, додека во инфламирано гингивално ткиво се метаболира до  $5\alpha$  и  $5\beta$  прегнан, 3, 20 дионе. Овие метаболни промени се смета дека се должат на оралните леукоцити, најдени во покачен број за време на пародонталното заболување(106).

Слично како и кај андрогените и естрогените, прогестеронскиот метаболизам е елевиран во инфламирано гингивално ткиво (125) и само еден од многубројните метаболити  $20\alpha$  хидрокси-4прегнан-3-оне има можност да ја зачува прогестационата активност.

Посебен поттик, да се зафатиме со спроведување на нашето истражување, беше можноста, за прв пат кај нас, да ги одредиме вредностите на нивоата на половите хормони, во медиум од извонреден значај за нас стоматолозите, во саливата.

Иако најчесто користените лабораториски дијагностички и истражувачки процедури вклучуваат анализи на клеточни и хемиски конституенси на крвта, меѓу другите биолошки флуиди кои можат да се користат за дијагностицирање и следење на одредени заболувања и состојби, саливата се повеќе ги нуди своите особени предности(95).

Саливата е брзо достапен медиум, кој може да се колекционира со неинвазивна процедура, без посебна опрема и со сосема кратка обука на испитаниците. Дијагностичката претрага преку анализа на саливата е посебно значајна кај деца и постари лица поради лесниот и базболен начин на земање во однос на крвните анализи. Исто така, саливарните анализи може да обезбедат поефикасен начин на иследување на поголема популациона група.

Како предмет на интерес за саливарни истражувања може да се вбројуваат одредени групи хормони, лекови, инфламаторни медијатори, цитокини, антитела, growth фактори и др.(14, 143,103)

Саливата може да биде анализирана како жлездено специфична, која се колекционира директно од соодветната жлезда и вкупна или мешана плунка, која всушност и најчесто се користи за детекција и евалуација на системски нарушувања.

Вкупната или мешана салива е смеса од орални флуиди која вклучува секрет од големите и малите плунковни жлезди, како и дополние од неколку конституенси од несаливарно потекло, како што е гингивалниот флуид, експекторирана бронхијална и назална секреција, серумски и крвни деривати од евентуални орални повреди, бактериски продукти, вируси, габички, десквамирани епителни клетки, дебрис и други клеточни компоненти.

Саливарната секреција е контролирана од автономниот нервен систем-симпатикус и парасимпатикус, преку сигнални механизми кои инволвираат врзување со неуротрансмитери (ацетилхолин или норепинефрин) за плазматските мембрански рецептори и сигнална трансдукција преку регулаторни G-протеини и активација на интрацелуларните Ca<sup>++</sup> сигнални механизми(4).

Постојат неколку начини серумските конституенси кои не се дел од нормалните саливарни конституенси, на пример лековите или хормоните да доспеат во саливата. Во самите саливарни жлезди, трансферните механизми вклучуваат интрацелуларен пат-(пасивна дифузија и активен транспорт) и екстрацелуларен пат-ултрафилтрација како најчест начин кој се одвива помеѓу цврстите врски меѓу клетките. Серумските молекули кои доспеваат до саливата преку дифузија мора да минат низ пет бариери: капиларниот ѕид, интерстицијалниот простор, базалната мембрана и цитоплазмата на ацинусните или дуктални клетки и луменската мембрана.



Саливата, како алтернативен медиум на серумот или плазмата, може да служи за анализа и евалуација на ендокрината функција, посебно на липосолубилните стероидни полови хормони кои навлегуваат во саливата со пасивна дифузија низ ацинусните клетки.

Одредувањата на саливарните хормонски нивоа е од особена клиничка важност во услови на точно одразување на серумските хормонски нивоа или константни корелации помеѓу нив. Саливарните хормонски концентрации на неутралните стероиди кои брзо дифундираат во саливата, ја претставуваат слободната или неврзана фракција. Поради тоа се смета дека саливарните нивоа се прецизна рефлексивна на биолошки активната фракција на хормоните во организмот, а посебно потенцирано кај стероидните хормони кои се цврсто врзани во крвната циркулација преку специфичен глобулин (SHBG).

Повеќето од информациите во однос на стероидните хормони во салива се однесуваат на неконјугираните хормони, за кои се смета дека доспеваат во саливата преку клетките на плунковните жлезди и нивните концентрации не зависат од нивото на саливарната продукција ниту пак од саливарниот проток. Саливарни концентрации тесно ја одразуваат слободната или т.н. неврзана концентрација во плазмата/серумот и се смета дека тој сооднос е ~1:200. Согласно тоа, саливарните концентрации на овие хормони може да обезбедат значаен клинички индекс за нивната слободна концентрација во крвта.

Поради својството на липосолубилност, во саливата можат да бидат идентификувани стероидните андрогени хормони - тестостеронот (Т) и дихидроепиандростерон чии саливарни концентрации се движат од 1,5 до 2,5% од серумските концентрации (40). Со директна радиоимунна есеј техника, најдена е висока корелација помеѓу саливарната и слободната серумската тестостеронска концентрација ( $r=0.97$ ) и саливарната и вкупната серумска Т концентрација ( $r=0.7-0.87$ )(179). Секако, документирана е и варијабилност во резултатите помеѓу различни лаборатории(27).

Естрадиолот во салива може да се детектира во концентрации кои се околу 1-2% од серумските, поточно со оние на слободниот естрадиол кој дифундира во саливата. Известувањата од литературата укажуваат на сигнификантна корелација ( $r=0.78$ ) помеѓу саливарното и серумското ниво на естрадиолот(182). Саливарното ниво на естрадиолот го следи истиот тренд како и серумското ниво на естрадиолот за време на менструалниот

циклус(35), додека пак нивото на саливарниот естрадиол покажува јака позитивна корелација ( $r=0.98$ ) со серумското ниво на слободниот естрадиол кај бремените жени, па оттука и сугестијата за негово користење како показател при проценка на фето-плацентарната функција.

Саливарните нивоа на прогестеронот манифестираат умерена корелација со серумските, за време на менструалниот циклус( $r=0.47-0.58$ ) и ги рефлектираат слободните серумски нивоа.(95,20)

Неодамнешните студии ја поткрепуваат утилизацијата на саливарните анализи за евалуација на клиничките нарушувања и состојби асоцирани со половите хормони. Саливарните прогестеронски концентрации може да бидат корисен показател за овулационата фаза, покажувајќи сооднос од  $r=0.75$  со серумските вредности, додека пак саливарните естрадиолски и прогестеронски нивоа можат да бидат ползувани за евалуација на оваријалната функција (93,94) Намаленото ниво на саливарниот естриол е предложен маркер на феталната развојна ретардација(88), додека пак покачениот саливарен сооднос естриол/прогестерон може да биде индикатор за предвремено породување(29).

Ендокриниот имбаланс и последичните варијации во нивоата на половите хормони кои се случуваат во одредени периоди од животот, се чести примери на системски состојби кои може да доведат до афекција на здравјето на гингивата и целокупниот пародонтален комплекс. Постојат неколку типови на гингивално заболување кај кои модификацијата на половите хормони се смета дека е еден од иницијалните или ризик фактори; овие типови на гингивална алтерација се асоцирани со физиолошките хормонални промени и се карактеризираат со инфламаторни реакции од неспецифичен тип со предоминантно изразени васкуларни компоненти кои клинички, објективно водат до појава на значајна хеморагична тенденција.

Пубертетскиот гингивит долг низ години е контроверзна тема, при што се презентирани конфликтни податоци, од кои едните јасно ги потврдуваат тенденции на пораст на гингивалната воспалителна реакција, а други пак ја негираат(11,114,169).

Бидејќи периодот на отпочнување и текот на пубертетот покажува индивидуални варијации, оралните клинички, микробиолошки и хормонални параметри треба да бидат во сооднос и со хронолошката возраст и со параметрите кои ја опишуваат пубертетската матурација. Па

оттука, можноста да се демонстрираат тенденциите на пораст на гингивалните индексни вредности во тек на пубертетот, силно зависат од соодветната селекција на аналитички скоринг параметри и методи(114).

Генерално, прифатен е фактот дека здравите предпубертетски деца не развиваат пародонтално заболување и дека тежината на гингивалното воспаление кај овие деца во предпубертетот е обично помала од опсервираната кај деца после пубертетот. Едно можно објаснение е дека бактериите асоцирани со пародонталната болест кај адултите, не можат да се инкорпорираат во голем број пред пубертетскиот период(116).

Се појасно е дека еколошките измени промовирани со алтерираната хормонална секреција во периодот на пубертетот може да продуцира привремена смена во композицијата на сулкусната бактериска флора. Овие измени се јавуваат напоредно со времено покачената тенденција на гингивално крварење(47).

Иако ефектите од акцијата на половите хормони врз гингивалната афекција се уште не се докрај расветлени, општо прифатен е фактот дека бактерискиот плак игра огромна улога во отпочнувањето на гингивалната инфламација, а половите хормони се едни од главните промотори на таа инфламација.

За да се истражуваат ефектите од хормонското дејство врз гингивалното здравје, според Morishita и сор(117), мора да бидат елиминирани сите други дополнителни фактори кои би можела да го модифицираат инфламаторниот одговор. Од тие причини, авторите сметаат дека деца на пубертетска возраст се најадекватна популациона група, бидејќи и концентрацијата на половите хормони и инциденцата на гингивитот се зголемени токму во тој период.

Временската тенденција за отпочнување на гингивалното воспаление, која е евидентна кај децата и адолесцентите, може да биде асоцирана со композицијата на денталниот плак, инфламаторниот клеточен одговор, хормоналните измени, морфолошките разлики, како и ерупцијата и испаѓањето на забите(11)

Сулкусното еко милје претставува динамичен медиум кој е во сооднос со процесот на пубертетската матурација и силно ги одразува хронолошките и ендокрините параметри. Со налетот на пубертетот доаѓа до сигнификантни измени во дистрибуцијата на морфотиповите на бактериските соеви, микроскопски идентификувани (47)

Неколку испитување изведени кај деца во циркумпубертетскиот период, опишуваат нагло и транзиторно засилување на гингивалното воспаление кое не е следено со квантитативни промени на плакот (165)

Mombelli и сор (114) во лонгитудинално истражување утврдуваат дека просечната индексна вредност на крварењето од интерденталните папили (PBI) е во склад со развојот на секундарните полови карактеристики на децата во пубертетот. Овие вредности својот пик го достигнуваат после 1,5 година од стартот на пубертетот кај 35% од индивидуите, при што вкупниот плак индекс бележен на годишно ниво, не покажувал сигнификантен тренд на покачување. Спротивно на ова, други истражувања не успеале да нотираат значајна поврзаност помеѓу почетокот на пубертетот и гингивалните измени кај девојчиња на прагот на пубертетот (169). Овој несразмер би можел да се должи на факторите како што се статусот на оралната хигиена или дизајнот на студијата. Просечната возраст според која девојчињата и момчињата го достигнуваат максималниот степен на гингивалната инфламација била на 12 год и 10 месеци и 13 год и 10 месеци соодветно, додека пак според друга поопсежна пресечна студија, се цени дека гингивалната инфламација отпочува на 11 год возраст кај обата пола, при што нивото на плакот останува константно во сите возрасни групи (53).

Користејќи го експерименталниот модел на иницирање на гингивална инфламација, најдено е дека кај децата во предпубертетот, гингивалната инфламаторна реакција не се развива до истото ниво, додека Moore и сор (116) укажуваат дека микробиолошки, експериментално акумулираниот дентален плак кај адултите се разликува од оној идентификуван кај децата. Измените во пропорциите и фреквенциите на периопатогените бактерии и серумските нивоа на антитела насочени против нив, се разликуваат во различни периоди на физиолошката матурација. Статистичките анализи покажуваат дека квантитативно, нивото на *Prevotella intermedia* се покачува во периодот на пубертетот над нивоата на двата претходни - раното детство и предпубертетот. Оттука и изгледа логична тезата дека растот на *P. intermedia* може да биде фаворизиран со порастот на половите хормони за време на пубертетот. Нивото на IgG насочени кон *P. intermedia* во пубертетскиот период е исто така значително повисоко од оноа пред пубертетот. *In vitro* испитувањата демонстрираат дека половите стероидни хормони: естрадиолот, прогестеронот и тестостеронот можат да бидат супституирани за

менадион, како есенцијален фактор за раст на *P. intermedia* и *P. melaninogenica*, но не и за *Porphyromonas gingivalis* (75).

Порастот на *P. intermedia* во однос на *P. gingivalis* во пубертетот може да е резултат на хормонската селективност која го стимулира и забрзува растот само на *P. intermedia*. Порастот на овој бактериски сој се доведува во врска со лесниот но значаен пораст на индексот на гингивалната инфламација од предпубертетскиот период во пубертетскиот (120), за разлика од други лонгитудинални студии (187) каде не се бележи зголемување на гингивалниот индекс нотирани кај првите трајни молари, за време на истражувањето. Ваквата појава може да е резултат на разликите во испитуваните места, бидејќи во пубертетската возраст; поизразени знаци на гингивална инфламација се забележуваат во региите на предните заби отколку кај постериорните.

Порастот на гингивалната воспалителна реакција, во дел, може да се објасни со факторите на одбрана на домаќинот. Сигнификантен сооднос се појавува помеѓу серумските IgG антитела насочени кон *P. intermedia* и нивото на половите хормони кај обата пола со нотирани гингивална инфламација, додека пак соодносот помеѓу IgM антителата насочени кон соевите на *P. intermedia* и половите хормони е значаен само кај момчињата со назначена гингивална реакција (120)

Дека плаковиот биофилм претрпува измени во текот на пубертетот говорат и други бројни студии кои укажуваат дека фреквенциите на *Actinomyces odontolyticus* и *Carpocytophaga* специесот се во пораст со хронолошката возраст и кај момчињата и кај девојчињата. Од Грам (+) соеви, *A. odontolyticus* покажува сигнификантен временски пораст, додека пак од Грам (-) соеви, приматот како во нивната зачестеност на детекција, така и во нивните пропорции го има *Carpocytophaga* специесот. Последниот поседува повеќе познати патогени можности, меѓу кои како најизразена консеквенца се смета зголемената тенденција на гингивално крварење забележано во пубертетскиот период (115). Иако *Carpocytophaga* специесот не се вбројува во ризичните соеви за развој на пубертетскиот гингивит, сигнификантен раст на овој микроорганизам и претходи на појавата на клиничките знаци на гингивалната афекција, па од тие причини се наметнува импликацијата во иницирањето на овој тип гингивално нарушување.

Додека одреден број од соевите кои учествуваат во иницијација на пародонтопатијата, можат да бидат мониторирани и во пубертетскиот

период, единствено *Porphyromonas gingivalis* не е идентификувана во ниту еден случај(46,115) Невозможноста овој специес да биде детектиран, е во согласност со најголемиот број микробиолошки студии за квантитативна и квалитативна идентификација на денталниот плак кај деца на пубертетска возраст. Иако во целост не може да биде исклучена повремениот трансмисија на *P. gingivalis* во оралниот еко систем, се смета дека пролонгирани периоди на високи пропорции на овој сој се реткост за време на пубертетот. Ова е уште еден сигурен доказ кој говори во прилог на преваленцата на гингивалното наспроти пародонталното заболување во детската возраст.

Во недостаток на посуптилни студии кои ќе ја елаборираат партиципацијата на половите стероидни хормони врз физиолошката матурација во периодот на пубертетот, посебно нивната инволвираност во одржувањето на пародонталното здравје, ние во нашата студија ги вклучивме токму тие чинители, прецизно одредување на серумските и саливарните вредности на половите хормони и нивниот сооднос со индексите на пародонталното здравје.

Во нашето испитување беа вклучени 30 деца - 15 момчиња и 15 девојчиња, на возраст од 11 до 14 години, со клинички знаци на гингивална инфламација и исто толкав број на деца без знаци за постоење на гингивално заболување. Кај сите нив ги проследивме индексите на пародонталниот статус, како и серумските и саливарните нивоа на половите хормони.

Резултатите кои ги добивме кај испитуваната група момчиња укажуваат на изразено присуство на гингивално воспаление при што измерениот индекс на дентален плак (ИДП) изнесуваше 1.26; на забен камен (ИЗК) 0.46; индексот на гингивална инфламација беше 2.06, додека пак добиените вредности за гингивално крварење (ИГК) и гингивално зголемување (ИГЗ) изнесуваа 1.93(таб.1, граф.1)

Нашите резултати се во согласност со повеќемина автори кои во своите клинички студии укажуваат на зголемена инциденца и тежина на гингивалното заболување кај деца во периодот на пубертет,(114,47, 115), кои покрај важноста на микробниот етиолошки фактор за развој на гингивалното воспаление, подеднаква важност им припишуваат на измените во хормонската секреција. Покачен индекс на крварење, кој сигнификантно расте со почетокот на пубертетската фаза презентираат Момбелли и сор (115) кои укажуваат на статистички значаен сооднос

помеѓу индексот на гингивалното крварење и хронолошката возраст. Највисоките "пик" вредности се достигнуваат после 1.5 година кај 35% од децата, додека пак значаен тренд на опаѓање е забележан после 14 годишната возраст и кај момчињата и кај девојчињата. (114).

Сакајќи да ја утврдима партиципацијата на локалните етиолошки фактори врз гингивалното здравје, ги утврдивме соодносите помеѓу индексот на дентален плак и индексот на забен камен врз степенот на гингивалната инфламација, гингивалното зголемување и гингивалното крварење. Според добиените резултати, забележавме умерено позитивна корелација помеѓу денталниот плак и индексот на гингивална инфламација кој изнесуваше  $r=0.44$ , додека тој сооднос на индексот на дентален плак со гингивалното зголемување и крварењето од гингивата беше понезначителен и изнесуваше  $r=0.16$ . Во однос на влијанието на цврстите забни депозити, добивме умерено позитивна корелација која изнесуваше  $r=0.29$  со гингивалната инфламација и  $r=0.25$  со гингивалното зголемување и гингивалното крварење. (таб 1A). Од добиените резултати може да заклучиме дека локалните етиолошки фактори-денталниот плак и забниот камен имаат претежно умерено влијание врз гингивалната афекција кај нашите машки испитаници во периодот на пубертетската матурација,

До слични резултати доаѓаат и Nakagawa и сор (120) кои упатуваат на статистички значаен пораст на гингивалната инфламација кај машки деца во периодот на пубертетот, без притоа да нотираат зголемување на индексот на дентален плак и индексот забен камен во периодот на транзиција од предпубертетска во пубертетска возраст.(120)

За разлика од нашите наоди, Tapen и сор (169) известуваат за високо сигнификантен сооднос помеѓу гингивалното крварење и видливиот дентален плак, кај деца деца на 14 год возраст и две години подоцна, при тоа сугерирајќи дека во периодот од 14 до 16 годишна возраст влијанието на оралната хигиена врз гингивалното здравје може да има поважна улога отколку растечкото ниво на стероидните хормони.

Покрај нотирањето на клиничките индекси на пародонталниот статус кај момчињата во пубертетот, во нашето испитување го вклучивме одредувањето на серумските и саливарните вредности на доминантно машкиот полов хормон - Тестостеронот (Т) и кај групата испитаници со манифестно гингивално заболување и кај контролната група испитаници без знаци за постоење на гингивална инфламација. Притоа ги добивме

вредностите прикажани на таб.2 и граф.2 кои се движат од 0.09 ng/ml во слива до 4.47ng/ml во серум кај момчињата со пубертетски гингивит и од 0.05 ng/ml во слива и 3.75 ng/ml во серум кај контролната група.

Pearson-овиот коефициент на корелација помеѓу вредностите на тестостеронот во серум и во слива кај испитуваната група машки деца покажува јака позитивна корелација помеѓу концентрациите на тестостеронот во двата медиума ( $r=0.68$ )(таб.2A). Нашите резултати се во согласност со наодите на други истражувачи(148,166) кои демонстрираат јака позитивна корелација помеѓу саливарните вредности на половите хормони и оние во серумот(117). Ова секако е уште една силна потврда за примена на саливата и саливарните вредности како адекватна замена на серумските параметри, имајќи ги во предвид неинвазивноста на методата и можноста за експлорација на поголеми групи испитаници.

Анализата на корелативните вредности кои ги утврдивме при споредување на серумските вредности на тестостеронот кај испитуваната група момчиња со пародонталните индекси, укажуваат на јака позитивна корелација со индексот на дентален плак  $r=0.76$ , со индексот на забен камен  $r=0.71$  и индексот на гингивална инфламација  $r=0.75$  (граф.3,4,5) и умерено позитивна корелација со индексите на гингивално зголемување и индексот на гингивално крварење  $r=0.40$  (граф. 6 и 7)

Нашите резултати се во согласност со наодите од лонгитудиналната студија кај деца кои минуваат од предпубертетска возраст во пубертет(120), каде е утврден сигнификантен сооднос помеѓу гингивалниот индекс и нивото на тестостеронот во серум кај машките деца со манифестно гингивално воспаление. Овој наод се надополнува и со позитивниот сооднос на култивираниите клеточни соеви на *P. intermedia* и *P. nigrescens* со нивото на половите хормони, како и значајно позитивниот сооднос помеѓу серумските IgG и IgM антитела насочени кон соевите на *Prevotella* и серумските вредности на тестостеронот(120). Неколку истражувачи (108) сугерираат на слични, хормонски асоцирани промени на гингивалното ткиво за време на пубертетот, иако не достигнуват статистички значајно ниво.

На доминантната улога на хормонскиот чинител врз гингивалниот супстрат за време на пубертетската матурација укажуваат и нашите резултати, каде влијанието на серумскиот тестостерон врз гингивалната инфламација укажа на јака позитивна корелација ( $r=0.75$ ) споредено со



умерено позитивната корелација ( $r=0.44$ ) помеѓу индексот на дентален плак и индексот на гингивална инфламација. До слични заклучоци доаѓаат и други автори (120,165) кои не бележат сигнификантни измени во просечните вредности на плак индексот од предпубертетската во пубертетската фаза, додека гингивалниот индекс статистички значајно расте.

Нашите резултати се во согласност и со резултатите од лонгитудиналната студија на Moore и сор(116), кои испитувајќи монозиготни и дизиготни машки близнаци, наоѓаат дека и гингивалниот индекс и индексот на гингивалното крварење растат напоредно со порастот на серумските концентрации на тестостеронот.

Тие сметаат дека со преминот од предпубертетската во пубертетска возраст доаѓа до измени во композицијата на сулкусната микрофлора, која значајно се менува на возраст од 14 години, но сеуште не ја достигнува флората на возрасните. Уште еден податок кој оди во прилог на учеството на тестостеронот во дефинирањето на бактерискиот биофилм е фактот што повеќето од субјектите сеуште не го достигнуваат адултното ниво на тестостеронот на таа возраст(116).

Анализата на соодносот помеѓу измереното саливарно ниво на тестостеронот и нотираните пародонтални индекси кај испитуваната група момчиња (граф.8-12) укажа на јака позитивна корелација со индексите на дентален плак ( $r=0.91$ ) и забен камен( $r=0.78$ ), средно јака корелација со индексот на гингивална инфламација ( $r=0.49$ ) и умерена корелација со индексите на гингивалното зголемување и гингивалното крварење ( $r=0.36$ ).

Во литературата која нам ни беше достапна, постојат многу скудни податоци во однос на испитуваните саливарни вредности на половите хормони и гингивалното здравје. Според едно од нив(117), концентрациите на тестостеронското ниво во саливата не покажуваат значаен сооднос со гингивалната инфламација, крварењето при сондирање, ниту со квантумот на субгингивалната бактериска флора, што е во спротивност со нашите наоди кои укажаа на средно јака позитивна корелација со гингивалната инфламација и умерена корелација во однос на гингивалното зголемување и крварење. Авторите (117) укажуваат дека при испитувањето на момчињата во пубертет, единствено концентрациите на саливарниот естрадиол покажуваат позитивен сооднос со зголемената тенденција на гингивалното крварење, додека пак високите концентрации на

прогестеронот се во корелација со ниските вредности на измерената длабочина на пародонтален џеб и низок квантум на субгингивална бактериска флора.

Ваквите наоди ја наметнуваат тезата естрадиолот и прогестеронот да манифестираат спротивни ефекти врз гингивалната инфламација во периодот на пубертетот (117).

Сакајќи да ги споредиме нивоата на тестостеронот во серум и салива, освен кај машки деца со манифестна гингивална инфламација т.е. пубертетски гингивит, во нашето испитување вклучивме одредување на вредностите на тестостеронското ниво и кај машки деца без знаци на гингивално воспаление (таб.3) кои се движеа од 0.05 ng/ml во салива до 3.75 ng/ml во серум.

Анализата со помош на Mann-Whitney U тестот ни покажа дека не постојат статистички значајни разлики во средните вредности на тестостеронот во серумот помеѓу децата со и без гингивит (граф.13), додека пак, анализата на саливарните концентрации демонстрираше постоење на статистички значајни разлики во просечните вредности на тестостеронот во салива помеѓу децата со и без манифестен пубертетски гингивит (граф.14). Ова сметаме дека е уште еден показател за сензитивноста на применетата методата и можноста за утилизација на саливарните хормонски концентрации за проценка на пародонталното здравје кај оваа популациона група.

Во испитуваната група деца на пубертетска возраст од 11 до 14 години, покрај момчињата, вклучивме испитување на девојчиња со знаци за постоење на пубертетски гингивит (n=15) како и исто толкав број девојчиња без гингивално воспаление (контролна група). Кај сите нив ги проследивме серумските и саливарните нивоа на половите хормони:

17 $\beta$  естрадиол и прогестерон, како и индексите на пародонталниот статус. Нотираните резултати кои ги добивме кај испитуваната група девојчиња укажуваат на изразено присуство на гингивална инфламација, при што вредноста од измерениот индекс на дентален плак (ИДП) изнесуваше 1.13, за забен камен (ИЗК) 0.73, индексот на гингивална инфламација (ИГИ) беше 2.07, додека добиените вредности за гингивало зголемување и гингивално крварење изнесуваа 1.93, односно 1.73 (таб.4,граф.15). Резултатите кои ги добивме се во согласност со наодите на повеќемина автори кои укажуваат на зголемен тренд на гингивално нарушување кај девојчињата во текот на пубертетската матурација (114,47,115) кое го

доведуваат во сооднос со флукутирачките нивоа на половите хормони, возраста, бактериската композиција на денталниот плак, инфламаторниот клеточен одговор, васкуларните реакции, морфолошките разлики и сл (11).

Во текот на пубертетската фаза, авторите (115) укажуваат на покачен индекс на гингивално крварење кој значајно расте со отпочнувањето на пубертетската матурација, додека пак сигнификантен тренд на опаѓање бележи после 14 годишната возраст на девојчињата (114)

Со цел да ја утврдиме партиципацијата на локалните етиолошки фактори врз гингивалното здравје, го утврдивме соодносот помеѓу индексот на дентален плак и забен камен врз степенот на гингивална инфламација, гингивало зголемување и гингивално крварење (таб.4А)

Добиените резултати демонстрираат јака позитивна корелација помеѓу индексот на дентален плак и индексот на гингивална инфламација кој изнесуваше  $r=0.68$ ; додека соодносот на денталниот плак со гингивалното зголемување се движи од слабо незначителен ( $r=0.10$ ) до умерено позитивен сооднос  $r=0.24$  со индексот на гингивално крварење. Овие наоди ја потенцираат неприкосновената улога на денталниот плак врз гингивалната инфламација, но и неговата недостаточност во иницирањето на гингивалното зголемување и гингивално крварење, што сугерира вклучување на други дополнителни чинители за нивната експресија.

Во однос на влијанието на цврстите забни наслаги како локален иритирачки фактор, добивме силно изразена корелација со индексот на гингивално крварење ( $r=1$ ), умерено позитивна корелација ( $r=0.44$ ) со индексот на гингивално зголемување и незначително позитивна корелација ( $r=0.16$ ) со индексот на гингивална инфламација.(таб.4А)

Согласно нашите резултати, Yanover и Ellen(187) во лонгитудиналната студија спроведена кај девојчиња кои нормално минуваат низ пубертетот, укажуваат на позитивна корелација опсервирана помеѓу гингивалниот индекс и индексот на дентален плак.

Во лонгитудиналната студија Nakagawa и sor(120), презентираат статистички значаен пораст на гингивалната инфламација кај девојчиња во пубертетска возраст, за разлика од предпубертетот, без притоа да бидат нотирани значајни разлики во индексите на денталниот плак и забен камен.

Спротивно на нашите резултати, Tienen и sor (169) известуваат за статистички високо значаен сооднос помеѓу денталниот плак и степенот

на гингивалното крварење и на почетокот и на истекот на пубертетот, притоа доминантно сугерирајќи ја важноста на оралната хигиена врз гингивалната кондиција наспроти флукуациите во нивото на половите хормони(169).

Освен евалуацијата на клиничките параметри на пародонталниот статус кај девојчињата во периодот на пубертетот, во нашата студија ги детерминиравме серумските и саливарни концентрации на оваријалните полови хормони:  $17\beta$  естрадиол и прогестерон и кај испитуваната група девојчиња со пубертетски гингивит и кај контролната група девојчиња без знаци за постоење на гингивално заболување.

Нивоата на прогестеронот кај испитуваната група женски деца се движат од 0.32 ng/ml во салива до 16.76 ng/ml во серум (таб. 5, граф.16) и од 0.27 ng/ml во салива до 13.90 ng/ml во серумот кај девојчињата без гингивално воспаление.

Pearson-овиот коефициент на корелација помеѓу вредностите на прогестеронот во серум и салива кај испитуваната група девојчиња покажува јака позитивна корелација ( $r=0.68$ ) помеѓу двата медиума (граф.16A)

Висок коефициент на корелација помеѓу серумските и саливарни вредности на половите хормони бележат и други студии (148,166) со чии резултати и ние се согласуваме.

Анализите на корелативните вредности кои ги утврдивме при споредувањето на серумското ниво на прогестеронот и индексите на пародонталниот статус кај девојчињата од испитуваната група(граф.18-22), укажуваат на позитивна корелација со сите индексни вредности и изнесуваат  $r=0.47$  со индексот на дентален плак и  $r=0.82$  со индексот на забен камен, додека во однос на гингивалната инфламација, гингивалното зголемување и гингивалното крварење се движат од  $r=0.33$ ,  $r=0.44$  и  $r=0.82$  соодветно.

Вака изнесените високи вредности за соодносот помеѓу прогестеронот и индексот на гингивално крварење, само го поткрепуваат фактот за учеството на прогестеронот во зголемувањето на пермеабилноста на микроваскуларната мрежа и алтерацијата на степенот на колагената продукција на гингивата, како и за зголемена пролиферација на новоформираната капиларна мрежа во гингивалното ткиво, кое доведува до зголемена тенденција на крварење. Од друга страна пак, измените во еко средината промовирани со алтерираниот хормонска секреција за

време на пубертетот, предизвикува измени во сулкусната бактериска флора со преминација на *Campylobacter* специесот, кој е со сериозна импликација за потенцирана гингиворагија во пубертетската возраст(47).

Во согласност со нашите резултати се и наодите од лонгитудиналната студија на Nakagawa и sor(120) кои укажуваат на сигнификантна корелација помеѓу гингивалниот индекс и серумското ниво на прогестеронот. Покрај тоа, тие демонстрираат дека порастот на *P. intermedia* и *P. nigrescens*, како и покачениот гингивален индекс се асоцирани со елевација на системското ниво на половите хормони - прогестерон и естрадиол(119).

Вредности слични како серумските соодноси, добивме при анализата на соодносот на саливарните концентрации на прогестеронот и клиничките пародонтални параметри кај девојчињата од испитуваната група.(граф.23-27)

Јака позитивна корелација забележавме со обата индекси - на денталниот плак( $r=0.56$ ) и забен камен( $r=0.80$ ), како и со индексот на гингивално крварење ( $r=0.80$ ), додека умерено позитивна корелација на саливарниот прогестерон добивме со индексот на гингивална инфламације  $r=0.42$  и индексот на гингивално зголемување  $r=0.46$ .

Нашите резултати се во согласност со Aoyama (5) кој бележи сооднос помеѓу саливарните вредности на половите хормони и гингивалната кондиција, додека пак други автори (117) наоѓаат значаен сооднос помеѓу саливарниот прогестерон и измерената сондирана длабочина на сулкусот кај девојчињата со пубертетски гингивит, која се движи околу  $1.82 \pm 0.44$  мм.

Сакајќи да ги споредиме нивоата на женските полови хормони, освен нивното одредување кај девојчињата со знаци на пубертетски гингивит, во нашето испитување ги одредивме серумските и саливарни нивоа на истите хормони и кај контролната група девојчиња без знаци на гингивално нарушување.(таб.7)

Анализата со помош на Mann Whitney U тестот ни откри постоење на статистички значајни разлики во средните вредности на прогестеронот во серумот помеѓу девојчињата со и без гингивит (граф.38) додека пак анализата на саливарните вредности на прогестеронот не покажа статистички значајна разлика помеѓу испитуваната и контролната група.(граф.39)

Покрај прогестеронот, во нашето испитување го вклучивме доминантно женскиот полов хормон  $17\beta$  естрадиол, проследувајќи ги неговите серумски и саливарни концентрации.

Просечните вредности на  $17\beta$  естрадиолот кои ги добивме кај девојчињата од испитуваната група се движеа од 4.15 pg/ml во салива до 56.73 pg/ml во серум (таб.6, граф.17), додека пак кај девојчињата без знаци на пубертетски гингивит се движеа од 3.31 pg/ml во салива до 46.20 pg/ml во серум. (таб.7 граф.40). Pearson-овиот коефициент на корелација помеѓу концентрациите на  $17\beta$  естрадиолот во серум и салива кај испитуваната група женски деца, укажа на постоење на многу јака позитивна корелација со вредност  $r=0.76$  (граф.17A)

Со цел да го утврдиме влијанието на  $17\beta$  естрадиолот врз пародонталното здравје кај испитуваната група девојчиња, ги воспоставивме соодносите помеѓу серумското ниво на естрадиолот и индексите на пародонталниот статус при што добивме јака позитивна корелација со секој од нив. Така, корелацијата на серумскиот  $17\beta$  естрадиол со индексот на денталниот плак изнесува  $r=0.73$ , со индексот на забен камен  $r=0.62$ , додека пак со гингивалната инфламација тој сооднос е  $r=0.64$ , а со гингивалното зголемување и гингивалното крварење  $r=0.52$  и  $r=0.62$  соодветно. (граф.28-32)

Нашите резултати се во согласност со наодите од лонгитудиналната студија (120) кои презентираат статистички високо значајна корелација помеѓу зголеменото серумско ниво на  $17\beta$  естрадиолот и гингивалниот индекс кај девојчињата со пубертетски гингивит. Позитивен сооднос наоѓаат и други автори (187) опсервирајќи ги зголемените плазматски нивоа на естрадиолот и присуството на црно пигментираните соеви на *Bacteroides* кај девојчиња со преран пубертет. Тие укажуваат дека хормонските случувања безусловно не ја потпомагаат колонизацијата на патогените соеви застапени кај адултната пародонтална болест.

Серумските нивоа на естрадиолот и прогестеронот кај девојчињата во пубертет се во позитивна корелација со нивото на *P. intermedia* вклучително и *P. nigrescens* (120) при што нивоата на серумските IgG антитела насочени кон овие соеви се во значаен пораст, кој исто така покажува значаен позитивен сооднос со нивото на женските полови хормони.

Анализата на соодносот на саливарните вредности на  $17\beta$  естрадиолот и нотираните пародонтални индекси кај девојчињата со пубертетски гингивит, открива јака позитивна корелација со локалните етиолошки фактори:  $r=0.65$  со индексот на дентален плак и  $r=0.69$  со индексот на забен камен, како и  $r=0.69$  со индексот на гингивално крварење и нешто поумерена позитивна корелативна вредност со гингивалната инфламација  $r=0.44$  и гингивалното зголемување  $r=0.49$ . (граф.33-37)

Резултатите кои ние ги добивме се во согласност со оние на Аоуата(5) кој бележи позитивен сооднос помеѓу саливарните концентрации на половите хормони - естрадиол и прогестерон и состојбата на гингивата, при што истакнува дека естрадиолот ја поттикнува гингивалната инфламација, додека прогестеронот ја ограничува. Спротивно на нашите наоди, Morishita и сор(118), не наоѓаат позитивен сооднос помеѓу саливарните нивоа на естрадиолот и гингивалните индексни вредности.

Во нашето испитување, покрај одредувањето на серумските и саливарни концентрации на естрадиолот кај девојчињата со пубертетски гингивит, го одредивме нивото на соодветниот хормон и кај девојчињата без знаци за гингивално заболување. Споредувајќи ги добиените серумски вредности на  $17\beta$  естрадиолот кај двете групи девојчиња, анализата на Mann Whitney U тестот покажа постоење на статистички значајни разлики во просечните вредности на естрадиолот во серумот кај двете групи (граф.40). Исто така и анализата на просечните саливарни вредности на естрадиолот, со помош на Mann Whitney U тестот покажа дека постојат статистички значајни разлики во нивото на естрадиолот во салива кај девојчињата со манфестна гингивална инфламација и кај девојчињата без гингивит(граф.41).

Последниве наоди секако се уште една директна потврда за инволвираноста на половите хормони во развојот на гингивалните алтерации кај женските деца во периодот на пубертетската матурација.

Најголемите физиолошки и хормонски промени во животот на жената се случуваат во периодот на бременоста кога сите функции на организмот на идната мајка се адаптираат на новонастанатите услови. Иако се забележуваат и други хормонски измени, најзначаен е порастот на нивоата на естрогените и прогестеронот, која се должи на континуирана продукција од страна на corpus luteum.

Продукцијата на овие хормони во бременоста прогресивно расте се до 8 месец, при што за време на последниот месец прогестеронските концентрации остануваат релативно константни, додека естрогените нивоа продолжуваат да растат. Зголемената продукција на овие хормони во поголем дел се должи на плацентата, како главен извор на овие хормони, која ја превзема продукцијата на прогестеронот и естрогените во раната бременост, од вториот триместар се до породувањето.

Естрогените нивоа растат и стократно од почетокот на бременоста, а прогестеронските и повеќе. Соодносот помеѓу естрогените и прогестеронот во крвта се менува од 100:1 во раната бременост до скоро 1:1 при крајот на бременоста (38). Пред терминот за породување, кај бремените жени се забележува максимална продукција на естрадиол која достигнува вредности од 20 мг/ден, на естриол околу 80 мг/ден, а на прогестеронот и до 300 мг дневно. За време на породувањето, при отстранување на плацентата се случува забележителен пад во нивоата и на естрогените и на прогестеронот, за да во период од 2-3 дена по породувањето нивните концентрации ги достигнат нивоата како пред бременоста.

Естрогенската група на хормони покажува различна биолошка активност, т.е. во тек на бременоста преовладува естриолот кој е слаб естроген во споредба со 17 $\beta$ естрадиолот, кој е главен естроген во тек на менструалниот циклус, односно во тек на целиот репродуктивен период. Во содејство, двата хормона 17 $\beta$ естрадиолот и прогестеронот имаат улога во одржувањето на бременоста, покачувањето на базалниот метаболизам, адаптација на организмот на зголемените потреби и функции, манифестираат ефекти врз васкуларниот систем, како и модулација на имуниот систем како одговор на зголемената приемчивост на организмот на ендогени и егзогени нокси.

Она што е од особен интерес за нас стоматолозите, се укажувањата на голем број на студии за зголемената инциденца на гингивално воспаление во текот на бременоста, кое се движи од 30-75%, а според некои автори дури и до 100% (155).

За време на бременоста, гингивалната инфламација е во сигнификантен пораст од првиот до третиот триместар, со максимален пик во вториот триместар и пад при крајот на третиот месец *post-partum* (171).

Презентацијата на гингивалното заболување е значително поголема кај бремените жени во споредба со жени во регуларен менструален циклус,



наспроти фактот на компарабилна орална хигиена кај двете групи на жени (155). Слични резултати се презентирани и кај бремени споредени со породени жени(6).

Моделот на експериментален гингивит кај жени во бременост и пост партум, укажува на идентични количини на дентален плак, но со поинтензивна клиничка манифестација кај првата група (2).

Гингивалната инфламација во периодот на бременост не покажува хистолошки значајни разлики од онаа кај жени во регуларен циклус и се манифестира како неспецифична пролиферативна инфламација со зголемена количина на неспецифичен инфламаторен инфилтрат. Следствено на зголемените васкуларни реакции и екстравазација на еритроцити, гингивата е со поизразена хиперемија и црвенкав колорит со лесно провоцирано крварење.

Во клиничката слика доминира и едем во различен степен на изразеност, задебелување на маргиналната гингива и хиперплазија на интерденталните папили, што може да резултира со формација на лажни пародонтални џебови (83)

Раните трудови на Loe и Silnes(92) укажуваат дека првите клинички знаци на гингивални инфламаторни измени се забележуваат уште во вториот месец од бременоста. Промените континуирано се следат се до крајот, а најизразени по својата тежина се во третиот и осмиот месец од бременоста, по кое се забележува делумно подобрување во последниот месец од гравидитетот.

По породувањето состојбата на гингивата е слична со онаа од вториот месец на бременоста. Најголеми промени на гингивалниот индекс и просечната длабочина на џебот се мерат околу инцизивите, што е во согласност и со други автори (141) кои наоѓаат поизразен едем и крварење во истата регија, иако количината на плакот е повисока во постериорните регии. Се смета дека гингива без претходни знаци на инфламација останува неафектирана, но поради зголемената васкуларизација, гингивата може лесно да крвари и кај жени без сигнификантни знаци на гингивално воспаление (141).

Освен овие промени, презентирани се докази за позитивна корелација помеѓу мобилноста на забите за време на бременоста и тежината на гингивалното воспаление, од кои максиларните инцизиви кај пародонтално здрави жени се најмобилни за време на последниот гестациски месец. Хоризонталната мобилност на забите се смета дека е

резултат на едемот, при што флуидната ретенција може да предизвика мала екструзија на забите од алвеоларната чашка (22). Истотака и порастот на длабочината на пародонталниот џеб забележан при истите услови може да биде консеквенца на едемот присутен во гингивалното ткиво или на хиперпластичните гингивалните измени, што секако не е показател за вистинска загуба на атечментот, за кој е потребна подолготрајна хронична инфламаторна состојба споредбено со онаа кај gravidарниот гингивит. Во литературата можат да се сретнат само неколку публикувани лонгитудинални студии кои го проследуваат ефектот на бременоста врз загубата на атечментот (171,22) при што не е аргументиран доказ дека промените настанати во бременоста го афектираат нивото на прикрупениот епител. Ова може да се должи на релативно кратката временска рамка на испитувањето или пак на анаболните ефекти на гестагените, кои придонесуваат за ваквите случувања (170).

Иако чувствителноста на гингивалното ткиво на инфламаторно индуцираните промени забележани во периодот на бременоста е конектирана со хормонските измени кои се случуваат во тој период, точниот механизам според кој половите хормони ја зголемуваат гингивалната инфламација не е доволно расветлен. Гингивалното ткиво иако изложено на флукутирачките промени на половите хормони во крвната циркулација, дополнително е и под влијание на саливарните концентрации на овие хормони. Уште повеќе кога, од една страна се знае дека хуманото гингивално ткиво содржи хормонски рецептори (126,132,89), а од друга пак гингивалното ткиво е инволвирано во метаболизмот на стероидните полови хормони (32,33) кој е значајно зголемен во услови на инфламација (124,125).

Од изнесеното, јасно се наметнува фактот за специфичната улога која стероидните хормони ја имаат во гингивалната физиологија. До денес, најголем број објаснувања се концентрирани околу нивното директно или индиректно дејство врз васкуларизацијата и васкуларниот ток, промените во имуниот систем, сврзоткивниот метаболизам и сл.

Посебно важно поле на експлорација е акцијата на половите стероидни хормони врз перипатогените микроорганизми и гингивалниот одговор на микробниот предизвик во периодот на бременоста и менструалниот циклус. Лонгитудиналните и пресечни студии укажуваат на можноста од модифицирање на субгингивалната флора за време на

гравидитетот, во правец на зголемување на нивниот број, како и фаворизирање на одредени соеви на микроорганизми. Kornman и Loeche (74) прикажуваат зголемен сооднос помеѓу субгингивалните анаеробни и аеробни бактерии. Значаен раст на пропорциите во текот на бременоста бележи *Prevotella intermedia*, која е инволвирана и во метаболизмот на половите хормони, но и во нивна утилизација (75).

Испитувањата на повеќе бактериски специеси за време на сите три триместри од бременоста, го истакнаа сигнификантниот пораст на *P.intermedia*, но само во вториот триместар, и тоа од 21 до 24 недела. Гингивалните примероци со дентален плак од бремените пациентки во вториот триместар, акумулираат сигнификантно повеќе естрадиол и прогестерон, отколку плак примероците од друг временски период. За објаснување на овој феномен, подоцнежните студии демонстрираат дека и двата полови оваријални хормони можат да бидат исползувани од *P.intermedia* како супституенс за менадион - аналог на витамин К, кој е есенцијален "growth" фактор, кој го забрзува растот на овој вид микроорганизми (75).

Намалениот одговор на периферните  $Ly$  на *P.intermedia* демонстрирани *in vitro* (139), променетата функција на полиморфонуклеарните леукоцити и другите одбрамбени фактори, можат да и помогнат на *P.intermedia*, до одреден степен да ги избегне механизмите на одбрана на домаќинот.

Променетиот имун одговор, во содејство со подобреното снабдување со нутриенси во подлабоките џебови, како и крварењето од гингивата може да обезбедат подобро милје за развој на некои *Prevotella* соеви.

Овие промени на периопатогената флора асоцирани со бременоста се смета дека се од привремен карактер, без притоа да овозможат трајни измени во субгингивалната флора.

Научната перцепција за соодносот помеѓу половите стероидни хормони и имуниот систем рапидно расте во последнава декада. Постојат неколку значајни опсервации кои сугерираат дека промените во пародонтално-ткивниот комплекс може да се развијат како резултат на влијанието на половите хормони врз имуниот систем. Сознанијата за полова предилекција на одредени заболувања, хормонската регулација на имуните клетки и хормонската модулација на автоимуни болести врзани за женскиот пол, нудат иницијална поткрепа на тезата дека некои имунолошки реакции во гингивалното ткиво, се афектирани од дејството на оваријалните хормони.

T-Ly покажуваат поголема чувствителност на хормонските измени отколку B-Ly, а бројот на T-хелперните клетки, како и нивното дејство, лесно опаѓат. T-хелперните клетки како важни модулатори на имуниот одговор, продуцираат два функционално различни типови на цитокини. Th-1 типот на цитокини обезбедуваат проинфламаторен одговор, додека цитокините како IL6, продуцирани од Th-2 клетките, манифестираат антиинфламаторно дејство, при што се смета дека системскиот имун одговор за време на нормална бременост е насочен во правец на Th-2 тип цитокина секреција (10).

Бројот на CD4 позитивните клетки во оралниот и сулкусниот епител е во пораст за време на бременоста, па оттука произлегува дека нивниот пораст е ограничен на Th1 поткласата, бидејќи бројот на CD14 позитивни клетки (претежно макрофаги и гранулоцити) заедно со бројот на B клетките, покажува пад во гестацискиот период.

Цитотоксичното дејство на Th1 клетките е насочено кон HLA класа II антиген презентирани клетки, B клетките и макрофагите, што консеквентно резултира со намалена имунореактивност. Оттука произлегува дека сите овие системски и локални промени во реактивноста на идната мајка, сугерираат зголемена сензитивност и predisпозиција за развој на гравидарен гингивит (140).

Покрај претходно опишаната инволвираност на половите стероидни хормони во имунолошките збиднувања, неизоставен е и податокот за нивна силна импликација во суптилните васкуларни феномени и клеточно таргетирање. Кај интактни и хормон третирани кастрирани животни, раниот тип одговори на гонадалните хормони, вклучуваат зголемен крвен волумен и проток, хиперемija, како и зголемување на обемот на микроваскуларната мрежа. Кај жените, естрогенот, во рок од неколку минути по неговата администрација, е одговорен за алтерација на крвните садови, стимулиран крвен проток, зголемено преминување на флуид и плазма протеини низ ѕидовите на крвните садови.

Иако постојат докази за естроген индуцираните промени на васкуларната функција, на кој начин е посредувана нивната реактивност, сеуште е нерасветлено. Некои од предложените механизми, преку кои естрогените може да го контролираат васкуларниот тонус, вклучуваат: инхибиција на движењето на  $Ca^{++}$  јони преку потенцијално сензитивните калциумови канали на артериите после метаболната конверзија во катехол естрогени;

влијание за ослободување или диспозиција на симпатичките трансмитери или афекција на бројот или афинитетот на адреноцепторите.

Естрогените исто така, можат да ја зголемат капиларната пермеабилност со стимулирано ослободување на различни медијатори: аденозин, брадикинин, неуротензин, супстанција P, хистамин, ацетил холин и др. Она што е интересно, е што ниеден од овие медијатори не е во состојба да ги поттикнува квантитативните и квалитативните измени во крвната циркулација индуцирана од естрогените (98).

Спротивно на главните ефекти што ги манифестира естрогенот, прогестеронот ги антагонизира неговите дејства, претежно преку редукција на бројот на естрогенските рецептори (98). Тестостеронот пак, кој може да биде метаболиран до естрадиол, може да предизвика остра, краткотрајна дилатација на артериолите и венулите во акцесорните органи. Гингивалната крвна мрежа несомнено е подложна на полово хормонската акција, што е презентирано преку неколку лонгитудинални истражувања кои го корелираат елевираното ниво на гингивален флуид со концентрацијата на половите хормони. Вкупниот проток на гингивален флуид е во сооднос со порастот на пермеабилноста на дентогингивалните крвни садови и преминувањето на интерстицијалниот флуид во гингивалниот сулкус, афектиран од оваријалните хормони. Кај бремените жени, гингивалниот флуид може да достигне зголемување и до 54% компарирано со нивоата кај контролната група по породувањето (57). Егзогена естрогена и/или прогестеронска администрација, значајно ќе ја зголеми количината на гингивалниот флуид и кај инфламирани и неинфламирани регии. Концептот, според кој хормоните дејствуваат на гингивалното ткиво преку модулација на интегритетот на крвните садови или пак како супстрат- алтернативен фактор на раст на поедини соеви микроорганизми, е недоволен да го објасни опсежното дејство на овие хормони. Современиот модел на хормонската акција врз пародонтот ќе зависи од поимањето на дејството и интеракциите на различните хормони врз резидентната популација на клетки во соодветното ткиво. Сигналот од естроген сензитивните клетки за секреција на солубилни цитокини или growth фактори, како и несолубилни екстрацелуларни матрикс компоненти, може да го диктира гингивалниот фенотип и одговорот на гингивалното ткиво на надворешните инсулти.

Директно или индиректно, половите хормони влијаат на клеточната диференцијација, пролиферација и раст на клетките во целните ткива.

Покрај епителните клетки, се смета дека сврзното гингивално ткиво е најекспонираното целно ткиво подложно на дејството на половите стероидни хормони во текот на бременоста и менструалниот циклус. Елевираниите нивоа на естрогените хормони во текот на бременоста предизвикуваат измени во кератинизацијата на гингивалниот епител и алтерација на сврзно-ткивната основна супстанца (184).

Редуцираната кератинизација на гингивата во склоп со порастот на епителниот гликоген, резултира во намалена ефективност на епителната бариера (2).

Овие алтерации заедно со васкуларните измени предизвикани од половите хормони, го потенцираат одговорот на иритантните ефекти од плакот, резултирајќи во гравидарен гингивит.

Слично на естрогените, и останатите полови хормони, прогестеронот и андрогените ги манифестираат своите ефекти врз епителот. Дневната администрација на прогестин, во периодот од 3 до 27 ден од менструалниот циклус, резултира во сигнификантна редукција на индексот на кератинизација и кариопикнотичен индекс во гингивалните примероци. Се смета дека редукцијата во гингивалната пролиферација не се должи на директните ефекти на прогестеронот, туку најчесто на намалувањето на плазматскиот естрадиол индуциран од дневната прогестеронска администрација.

Екстрацелуларниот матрикс на пародонталното ткиво е интересен мозаик на клетки - фибробласти, мезенхимални клетки, маст кл, ендотелни и други клетки, распространети помеѓу различен број на макромолекули (105). Дејството на половите стероидни хормони врз екстрацелуларниот матрикс е вистински пример за динамичен одговор на клетките од гингивалното сврзно ткиво за време на хормонските флукуации. Современите истражувања демонстрираат дека гингивалните фибробласти, како најброен клеточен тип од екстрацелуларниот матрикс, се под влијание на сите три типа на стероидни хормони. Андрогените покажуваат инхибиторен ефект на фибробластите. Тестостеронот укажува на сигнификантна редукција на пролиферативната стапка на фибробластите. Интересен е податокот дека бројот на тестостеронските рецепторите во фибробластите забележува тенденција на пораст во инфламираната или зголемена гингива (124). Се верува дека и зголемената матриксна синтеза во клетките на пародонталното ткиво се случува под влијание на тестостеронот (158). Слично на дејството на

тестостеронот, ефектите на прогестеронот врз хуманите гингивални култури од фибробласти укажуваат на инхибиција на гингивална фибробластна пролиферација. Студијата на Willerhausen (183) ги потврдува овие наоди демонстрирајќи дека концентрација од 20µg/ml прогестерон индицира сигнификантна редуција на ДНК синтеза, а концентрација од 40µg/ml ја редуцира протеинската синтеза и над 50%. Истите автори, подоцна, укажуваат дека прогестеронските концентрации кореспондираат со оние забележани во третиот триместар на бременоста, предизвикувајќи намалена синтеза на сите гликозаминогликани во хуманите гингивални фибробласти, што допринесува за инфламаторните измени на гингивалното ткиво нотирани во тој период (184). Спротивно на дејството на прогестеронот и андрогените, естрогените хормони покажуваат стимулаторни ефекти врз културите на клетки од гингивалните фибробласти. Естрадиолот има можност за потенцирана стимулација на фибробластите, што е докажано кај клинички здрава гингива кај жени во репродуктивен период, каде е најдено дека физиолошките концентрации на естрадиол ја стимулираат клеточната пролиферација *in vitro* (104), поточно естрадиолот во концентрација од 1pmol до 1fmol може да ја стимулира клеточната пролиферација од 50-310% (104).

Понатамошните студии кои ги експлорираат фибробластните клетки кај жените во репродуктивниот период, демонстрираат различни клеточни популации - едни кои содржат флуор обележан естроген и други кои не го акумулираат обележаниот естроген. Интерпретацијата на овие наоди сугерира дека кај жени во менструален циклус егзистираат субпопулации на естроген сензитивни гингивални фибробласти, па поради тоа и естрогената стимулација на гингивалните фибробласти ќе резултира со пролиферација на посебна популација на естроген сензитивни клетки. Во хронично инфламираната гингива забележана е покачена конверзија на естрон во естрадиол, што резултира во акумулација на активен хормон во гингивата, кој од своја страна ја афектира основната супстанца, хомеостазата и цитодиференцијацијата на стратифицираниот епител и одржувањето на колагениот метаболизам(3). Пронаоѓањето на естрогенските рецептори на остеобластите, периосталните фибробласти, фибробластите на lamina propria и периодонталниот лигамент, се уште една силна потврда за директното дејство на половите хормони врз различните пародонтално-ткивни компоненти.

Стероидните хормони - прогестерон и тестостерон афектирајќи ги хуманите гингивални фибробласти можат да ја намалат IL-6 продукцијата, која пак ја редуцира резистентноста кон инфламаторните предизвици (103,85).

Продукцијата на бројни матрикс металопротеинази од страна на гингивалните фибробласти како одговор на IL-1 $\beta$ , е сигнификантно редуцирана од прогестеронот. Во прилог на ова објаснување е и следното, кое укажува на функцијата на прогестеронот како имуносупресив во гингивалното ткиво на бремените жени, кој ја превенира рапидната акутна инфламаторна реакција насочена против плаковиот биофилм, но притоа овозможувајќи интензивирање на хроничната ткивна реакција, кое резултира во клинички засилена појава на инфламација (125).

Во експериментално изведени студии, локално аплициран прогестерон резултира во измени на микроваскуларизацијата, дилатација на крвните садови, зголемена пермеабилност, ексудација и капиларна пролиферација. Овие хемодинамски промени, консеквентно ќе доведат и до ретардација на корпускуларниот проток.

Студиите, чиј предмет на испитување е покаченото ниво на женските полови хормони кои дејствуваат преку циркулацијата, укажуваат дека прогестеронот и во помал степен естрогенот, ја намалуваат микроциркулацијата во незначајно оштетеното ткиво, додека такви измени не се опсервирани во неоштетено ткиво (91). Испитувањето за влијанието на прогестеронот во микроциркулацијата на афектираната гингива укажува дека морфолошката основа на индуцираната васкуларна пермеабилност се состои од формирање на простори во нормално интактниот ендотелен покривач, заедно со каналчиња кои резултираат од спојувањето со соседните садови. Промените и кај капиларите и кај венулите и долгото времетраење на истекување од овие садови, над 1.5 h, се различни од краткотрајното дејство, кое го предизвикува хистаминот (113).

Елевираниите концентрации на прогестеронот и естрадиолот ја стимулираат продукцијата на потентниот инфламаторен медијатор PgE2 во гингивалното ткиво. Ефектот на половите хормони врз овој медијатор покажува и квантитативна зависност од нивната концентрација во циркулацијата и саливата. За разлика од претходните два хормони, улогата на тестостеронот се огледа во редукцијата на PgE2 продукцијата. Како и претходно изнесените наоди и овие резултати сугерираат на



регулаторната функција на половите хормони врз гингивалната инфламација, посредувана преку простагландините.

Како таргет клетки кои се инволвирани во регулација на екстрацелуларната протеолиза, а се под директно влијание на половите хормони се макрофагите. Тие го продуцираат инхибиторот на плазминоген активатор тип 2 (PAI-2) кој е важен инхибитор на ткивната протеолиза. Жените со клинички симптоми на напредната гингивална инфламација имаат ниски концентрации на PAI-2 во гингивалниот флуид, додека оние чиј одговор на дејството на плакот останува непроменет, имаат високи концентрации на PAI-2, што веројатно го штити гингивалното ткиво од поопсежни нарушувања (70). И покрај познавањето на големиот број чинители, вклучени во гингивалната инфламација, клеточните случувања во гингивата за време на бременоста сеуште не се доволно објаснети.

Бремените пациентки кои ги вклучивме во нашето испитување се наоѓаа во третиот триместар од бременоста, на возраст од 19-32 год., или во просек 26,34. Резултатите од испитуваните пародонтални индекси ги бележеа следните вредности: индексот на дентален плак (ИДП) 1,17; индекс на забен камен (ИЗК) 0,57; додека пак индексите на гингивална инфламација (ИГИ) изнесуваше 1,80; гингивално зголемување (ИГЗ) 0,73; гингивалното крварење (ИГК) 1,63; пониски вредности бележеше индексот на епителна апикална миграција (ИЕАМ) 0,90; додека кај ниту една од пациентките не беше забележана луксација на забите и изнесуваше ИЛ=0 (таб.8, граф.42). Соодносот кој го добивме споредувајќи ги корелативните вредности помеѓу индексите на дентален плак и забен камен со индексите кои го презентираат пародонталниот статус, укажаа на значајна поврзаност помеѓу нив (таб.8А).

Согласно нашите резултати, во литературата сретнавме и наоди на други автори кои го истакнуваат учеството на локалните етиолошки фактори, пред се денталниот плак, во иницирањето на гингивалната инфламација, на која во текот на бременоста се надоврзува хормонското учество. Така Jensen и соп.(59) бележат статистички значаен пораст на гингивалниот индекс и количеството на гингивален флуид кај бремени жени споредени со небремени, при што драматична микробна промена се забележува во зголемените пропорции на *Bacteroides* соевите, во групата на бремени жени и оние кои примаат орални контрацептиви, во однос на небремените. За порастот на индексот на дентален плак, гингивалната инфламација и индексот на длабочината на пародонталниот џеб во сите триместри на

бременоста, укажуваат и други автори (186) кои сугерираат на превентивни орално-хигиенски програми за време на бременоста.

Sarlati и сор.(153) наоѓаат зголемени индексни вредности на дентален плак, гингивална инфламација, сондираната длабочина на пародонталниот џеб, укажувајќи на силна позитивна врска помеѓу гингивалниот индекс и клиничкото ниво на атечментот, како и гингивалниот индекс и длабочината на пародонталниот џеб (153).

Во согласност со нашите наоди се и наодите од експерименталната студија (140) каде е најден зголемен индекс на крварење за време на бременоста, отколку *post-partum*, додека количината на акумулираниот плак не покажува разлика. Во истата студија идентификуван е зголемен број на CD4 позитивни клетки во оралниот и сулкусниот епител за време на бременоста. Се смета дека овој пораст на CD4 клетките е ограничен на Th-1 субсетовите, кои покажуваат цитотоксично дејство врз CD14 и B клетките, што консеквентно може да резултира во намалена имунореактивност следена кај гравидарниот гингивит.

Нашите резултати се во согласност и со наодите на авторите кои укажуваат на појавата на зголемена длабочина на пародонтален џеб и минимална загуба на атечменскиот апарат (22,57) кај бремените пациентки.

Дека гингивалните измени се поназначени отколку пародонталните измени во текот на бременоста, говорат и Samant и сор. (152), укажувајќи на значаен пораст на цврстите и меките депозити кај бремените жени во однос на небремените.

Иако во литературата можат да се сретнат голем број податоци за гравидарниот гингивит, сепак, мал беше бројот на оние студии кои за своја цел го имаат испитувањето на серумските вредности на половите хормони, а уште помалку на саливарните, што беше наша заложба.

Просечните вредности кои ги добивме за прогестеронот во серум и салива кај испитуваните бремени пациентки, изнесуваа 59,65 ng/ml во серум и 0,78 ng/ml во салива (таб.9, граф.43), при што Pearson-овиот коефициент на корелација укажа на постоење на многу јака позитивна корелација помеѓу концентрациите на прогестерон во серум и салива  $r=0,98$  (граф.43A). Високи серумски и саливарни вредности добивме и со одредувањето на

нивото на  $17\beta$  естрадиолот, кој изнесуваше 12200 pg/ml во серум и 41,32 pg/ml во салива (таб.10, граф.44).

Pearson-овиот коефициент на корелација на саливарните и серумските концентрации на естрадиолот, исто така, укажа на постоење на јака позитивна корелација во износ  $r=0,97$ . Вака високиот сооднос може да ја потврди оправданоста за користење на саливарните параметри при процена на хормоналните нивоа кај бремените пациентки(граф.44A).

Анализата на корелативните вредности кои ги утврдивме при споредувањето на серумските и саливарните нивоа на прогестеронот и индексите на пародонталниот статус, укажуваат на јака корелативна врска со секој од нив, кои споредено со индексот на дентален плак изнесуваат  $r=0,85$ ; со индексот на забен камен 0,77 до 0,80; со индексот на гингивална инфламација 0,82; со индексот на гингивално зголемување тој сооднос се движи од 0,87 до 0,92; со индексот на гингивално крварење од 0,81 до 0,82; со епителната апикална миграција 0,82 односно 0,77; додека пак со индексот на луксација не постои корелативен сооднос, ИЛ=0 (граф.45-50 и граф.51-56).

Силно изразени корелативни вредности добивме и при споредувањето на серумските и саливарните концентрации на  $17\beta$  естрадиолот со пародонталните индексни вредности, кои бележат многу блиски вредности. Така, соодносот на серумскиот односно саливарниот естрадиол со индексот на дентален плак, се движи од  $r=0,67$  до 0,76, со индексот на забен камен од 0,88 до 0,89, со гингивалната инфламација 0,90 и 0,87, со индексот на гингивално зголемување 0,90 и 0,94, идентични вредности од 0,9 бележи соодносот со индексот на гингивално крварење, а со епителната апикалната миграција 0,82 односно 0,78 (граф.57-68).

Вака високите корелативни вредности во однос на нивоата на обата хормона - прогестерон и естрадиол со индексите на пародонталниот статус, говори за силната взаемна поврзаност.

Дека елевирани нивоа на половите хормони доведуваа до пораст на пародонталните индекси, односно промени во гингивалната кондиција, добивме потврда од литературните податоци кои нам ни беа достапни.

Зголемен пораст на вредностите на параметрите кои ја одразуваат гингивалната афекција, бележат Gursoy и сор.(45), кои укажуваат на константно повисоки индекси на гингивалното крварење кај бремените жени, наспроти сигнификантниот пад на видливиот дентален плак, при што својот пик го достигнуваат во вториот триместар од

бременоста. Во истиот период кај 90% од пациентките е забележан зголемен број на гингивални џебови, додека реална загуба на клиничкиот атечмент не е забележан за време на испитувањето.

Највисоко ниво на гингивална инфламација и елевирани длабочина на џебовите е опсервирана за време на вториот и третиот триместар, чија редукација настанува по породувањето и лактацискиот период (45).

Во согласност со нашите резултати се наодите од испитувањата на Ruber Durlacher(141), кои ги потврдуваат претходните ставови дека гравидарниот гингивит не може да биде поврзан само со зголемената количина на дентален плак за време на бременоста. Просечниот плак индекс е речиси идентичен во сите фази на испитување за време на бременоста и по породувањето. За разлика од овој индекс, хиперемјата, едемот и сондираната длабочина на пародонталните џебови се значајно изразени за време на испитувањето отколу пост партум, а се во корелација со зголеменото ниво на прогестеронот и естрадиолот во периодот на бременоста (141). Едемот кој се јавува во периодот на бременоста и неговиот пораст, се смета дека е индуциран од елевирани плазматски нивоа на естрадиолот и прогестеронот, кои ја редуцираат синтезата на гликозаминогликаните и може да ја афектира матриксната супстанца на сврзното ткиво (184) и да резултира со зголемена флуидност на гингивалното ткиво.

За промена на гингивалниот статус во периодот на бременоста известуваат Tilakaratne и sor(171), при што забележуваат сигнификантен пораст на гингивалниот индекс во секој нареден триместар, додека од третиот триместар до третиот месеци post partum настанува пад на гингивалните индексни вредности. При ова испитување (171) не е нотирана значајна разлика во загуба на атечментот кај гравидните и негравидни жени, ниту пораст на загубата на атечментот со напредување на бременоста или пак 3 месеци post partum.

Нашите резултати се во согласност со наодите на Muramatsu и Takaesu (119) кои укажуваат на високи саливарни вредности на прогестеронот и естрогенот во последниот месец од бременоста, следена со зголемена сондирана длабочина на пародонталниот џеб. Тие бележат покачување на процентуалната застапеност на *Prevotella intermedia* од 4 месец на бременоста, напоредно со порастот на хормонските нивоа во саливата.

До слични сознанија доаѓаа и други автори (193), кои укажуваат на сигнификантен пораст на саливарните нивоа на двата оваријални хормони за време на трите триместри од бременоста. Плак индексот и ретенциониот индекс не покажуваат промени, наспроти сигнификантно повисокиот гингивален индекс во вториот и третиот триместар од бременоста споредено со контролната група, по што авторите сугерираат корелација помеѓу гингивалните измени и  $17\beta$  естрадиолот и прогестеронот во периодот на бременоста (193).

Голем број автори кои се занимавале со проблематиката на гингивалното нарушување во периодот на бременоста, порастот на тежината на гингивалната инфламација ја припишуваат на растот на циркулирачките нивоа на половите хормони афектирајќи ја гингивалната микроциркулација. Елевираниите прогестеронски концентрации ја зголемување на капиларната пермеабилност и дилатација, резултирајќи со покачен гингивален ексудат, делумно посредувани и преку неговите ефекти врз синтезата на простагландините преку липополисахаридно стимулираните хумани моноцити (112).

За разлика од прогестеронот, естрадиолот покажува двонасочни ефекти при синтезата на простагландините - инхибиција при ниски концентрации од 0,4 ng/ml и стимулација при повисоки концентрации од 20 ng/ml. Овие аспекти на хормонски интеракции се во корелација со повисоките нивоа на естрадиол асоциран со бременоста (102) релевантни на PgE2 посредуваната пермеабилност и клиничката манифестација на гингивалната инфламација.

Исто така високата концентрација на прогестеронот ги атакира одбрамбените механизми на домаќинот, како што се неутрофилната хемотакса и фагоцитоза (110).

Во текот на бременоста прогестеронот понеактивно се катаболизира до инактивни метаболити што за последица има зголемено ниво на активен хормон во гингивата(125). Тој пројавува имуносупресивни ефекти врз гингивалното ткиво, спречувајќи го брзиот акутен тек на инфламаторна реакција насочена против бактерискиот плак и овозможува зголемен, хроничен тип на ткивна реакција, клинички резултирајќи во назначена појава на инфламација.

Прогестеронот манифестира стероидна модулација на протеолитичка ензимска продукција пред се на матрикс металопротеиназите од страна на

гингивалните фибробласти, што може да објасни зошто гравидарниот гингивит не се карактеризира со прогресија во пародонтопатија.

Наспроти повеќето научно-истражувачки студии кои укажуваат на влијанието на половите хормони врз текот и развојот на гингивалната афекција во периодот на гравидитетот, сосем е мал број на литературни известувања (62,31), кои укажуваат дека зголемените хормонални нивоа не предизвикуваат посериозна пародонтална афекција кај бремените жени, ниту пак повисоките саливарни нивоа резултираат во зголемена застапеност на *P.intermedia* во субгингивалниот плак.

Комбинацијата на васкуларниот одговор индуциран од прогестеронот и матрикс-стимулаторните ефекти на естрадиолот можат да допринесат за развој на пиоген гранулом т.н. *pregnancy granuloma*, на местата со постоечко гингивално воспаление. Најчесто овие поединечни туморовидни разраснувања се наоѓаат на интерденталните папили во максиларната anteriorna регија, чија преваленца изнесува од 0,2-9,6%(189). Ние во нашето испитување нотиравме ваква промена кај само 1 пациентка, т.е. 3,21% од испитаничките (142).

Како целна група во нашето испитување вклучивме пациентки во репродуктивниот период, поточно во менструален циклус, на возраст од 20-45 години.

Следејќи ја менархата, доаѓа период на естрогена и прогестерона секреција со континуирана овулација се до настапување на менопаузата, кој ритам на секреција е во период од 25-30 дена и е опишан како менструален циклус.

Првата фаза на овој циклус - фоликуларната фаза е карактеризирана со пораст на естрогените концентрации пред овулацијата, преовулаторните фоликули сигнификантно ја зголемуваат естрогенската секреција, иницирајќи ЛХ бран, кој ја стимулира прогестеронската секреција и овулација. По овулацијата, втората т.н. лутеална фаза се одликува со зголемена прогестеронска и естрогенска секреција. Од тие причини и одредувањето на серумското и саливарното ниво го вршевме во периодите на нивните највисоки вредности, на естрадиолот непосредно пред овулацијата, а на прогестеронот во лутеалната фаза, односно 7 дена по овулацијата.

Вредностите кои ги добивме во однос на индексите на пародонталниот статус се движат од 1,23 за индексот на дентален плак, индексот на забен камен од 1,03; индексот на гингивална инфламација бележеше идентична

вредност како и индексот на епителна апикална миграција од 2,1; индексот на гингивално зголемување 1.37, индексот на гингивално крварење 1,97; а измерениот индекс на луксација на забите бележеше вредност од 0,93. (таб.11, граф.69)

Анализата на корелативните вредности помеѓу индексите на локалните иританси (ИДП и ИЗК) со индексите на пародонтално здравје, укажаа на слабо умерен до јак корелативен сооднос помеѓу нив. (таб.11А)

Идентичен корелативен сооднос бележеа вредностите помеѓу индексот на дентален плак со индексот на гингивалната инфламација и индексот на епителната апикална миграција од  $r=0,52$ ; индексот на дентален плак со индексот на гингивално зголемување  $r=0,76$ ; додека индексот на дентален плак со индексот на гингивално крварење и индексот на луксација бележеше вредност од  $r=0,48$  до  $0,59$  соодветно. Малку поназначени вредности на корелативен сооднос бележеа вредностите на цврстите забни депозити и тоа: индексот на забен камен со индексите на гингивална инфламација, гингивалното крварење и епителната апикална миграција достигна вредност  $r=0,67$ ; со индексот на гингивално зголемување  $r=0,52$ ; а пак со индексот на луксација  $r=0,82$ .

Просечните саливарни и серумски вредности на прогестеронот, кој го одредувавме во лутеалната фаза кај жените во репродуктивниот период, се движеа од  $0,17 \text{ ng/ml}$  во салива до  $18,84 \text{ ng/ml}$  во серум (таб.12, граф.70), додека пак просечните вредности за  $17\beta$  естрадиолот, кој го одредувавме непосредно пред овулацијата - во фоликуларната фаза, се движеа од  $4,46 \text{ pg/ml}$  во салива до  $67,50 \text{ pg/ml}$  во серум (таб.3, граф.3)

Pearson-овиот коефициент на корелација помеѓу вредностите на прогестеронот односно естрадилот во серум и салива покажа дека постои јак корелативен сооднос од  $r=0,86$ . (граф.70А и граф.71А)

Вака добиените високи вредности за сооднос помеѓу концентрациите на обата оваријални хормони во серум и во салива, повторно упатуваат на можност за користење на саливарните параметри при проследувањето на оралниот здравствен статус кај жените во репродуктивниот период.

Анализата на вредностите кои ги добивме при воспоставувањето сооднос помеѓу саливарните и серумските вредности на прогестеронот со индексите на пародонталниот статус, се движат од умерена до јако изразена позитивна корелација. Корелативниот сооднос на прогестеронот во салива и серум со индексот на дентален плак е од  $0,80$  до  $0,82$ ; со индексот на забен камен од  $0,71$  до  $0,83$ ; идентични вредности се

забележуваат со индексот на гингивална инфламација и епителната апикална миграција од 0,62 и 0,61 соодветно,  $r=0,80$  со индексот на гингивално зголемување; од 0,46 до 0,64 со гингивалното крварење; и од 0,69 до 0,82 е соодносот со индексот на луксација. (граф.72-85).

Анализирајќи го естрогенското влијание врз пародонталното здравје следено преку добиените коефициенти на корелација, не упатува на негово умерено до јако изразено позитивно влијание.

Концентрациите на естрадиолот  $17\beta$  во салива и серум во однос на денталниот плак и забниот камен, укажуваат на јака корелација од  $r=0,80$  и 0,74 односно  $r=0,76$  до 0,77.

Вредностите на корелативниот коефициент со индексот на гингивална инфламација и апикалната миграција се движат од 0,45 до 0,60; со гингивалното зголемување од 0,66 до 0,75; со гингивалното крварење 0,80 и 0,69; додека пак овој коефициент достигнува вредност од 0,73 до 0,79 со индексот на луксација. (граф.86-99)

Генерално, се смета дека пародонталното ткиво не покажува клинички евидентни измени за време на менструалниот циклус, иако во литературата се сретнуваат податоци за засилувањето на гингивалната инфламација со покачување на нивото на половите хормони за време на циклусот, наспроти одржувањето на добра орална хигиена, во тек на репродуктивниот период (73). Потврдено е дека гингивалната инфламација кореспондира со фазата на менструалниот циклус за време на овулаторниот предиод, кога естрогенската секреција е највисока, при што просечниот индекс на гингивалното крварење за време на овулаторниот период е повисок отколку за време на менструалната фаза. Резултатите кои ние ги добивме одредувајќи ги пародонталните параметри, токму во овој период од менструалниот циклус, говорат за потенцирана инфламација следена со гингивално крварење при сондирање. Нашите резултати се во согласност со наодите на претходните автори (73,172), кои одредувајќи ја концентрацијата на  $17\beta$  естрадиолот во гингивалниот флуид, укажаа на позитивна корелација со напредувањето на сондираната длабочина на џебот, гингивалниот индекс и индексот на гингивално крварење.

Miyagi и сор. (110) сугерираат дека половите хормони манифестираат различни ефекти врз миграцијата на полиморфонуклеарите; прогестеронот ја забрзува миграцијата а естрадиолот ја редуцира.



Покрај тоа, неколку студии сугерираат на корелативен сооднос помеѓу менструалниот циклус за време на овулаторната фаза и порастот на индексот на гингивална инфламација, без притоа да се детектираат сигнификантни измени во индексот на дентален плак.

Machtei и сор. (96) при идентичен плак индекс, наоѓаат зголемување на гингивалниот индекс во фазата на овулација и пред менструалниот ток отколку после менструацијата, при што без значајни промени за време на испитувањето остануваат сондираната длабочина на пародонталниот џеб и клиничкото ниво на атечменот (96).

Како ентитети кои би можеле да се сретнат во овој период, во литературата се опишуваат: активацијата на herpes simplex labialis, рекурентни афтозни лезии и оток на саливарните жлезди, меѓутоа ниту еден од нив, не беше клинички презентираан и нотираан во тек на нашето испитување.

Периодот во кој, со се подобрите услови за живеење, се очекува жената да поминува повеќе од 40% од својот живот. се нарекува менопауза. Овој период настапува околу 45-50 годишна возраст и претставува траен прекин на менструалната активност како резултат на губиток на фоликуларната активност на овариумите, дијагностицирана најмалку 12 месеци од последната менструација.

Напосредно пред овој период, жената неколку години поминува низ стадиумот на перименопауза, кој се карактеризира со низа ендокринолошки, биолошки и клинички појави. Основни карактеристики се постепено намалување на вкупниот број на примарните фоликули, намалената продукција на половите стероидни хормони, слабеење на негативната повратна врска помеѓу овариумите и хипофизата, што резултира со зголемена секреција на гонадотропните хормони: LH (лутеинизирачкиот хормон) и особено FSH (фоликулостимулативниот хормон)( 175)

Во овој период отпочнува стареење на јајниците, кое вклучува морфолошки и функционални промени кои резултираат со постепено гаснење и конечно престанок на генеративната и ендокрината функција на жената.

Ановулаторните циклуси индицираат ниско естрогено и прогестеронско ниво како последица на отсуство на функцијата на corpus luteum.

Од особена важност за стоматолозите е препознавање и воочување на ефектите од хормонските варијации врз оралниот кавум, како и системските и психолошките измени.

Оралните промени во периодот на менопаузата вклучуваат истенчување на оралната лигавица, орален дискомфорт, жаречки сензации, ксеростомија, пореметена вкусова перцепција, промени на алвеоларната коска, ресорпција на алвеоларниот гребен, рецесија на гингивата и сл(194, 9).

Алтерирани нивоа на половите хормони за време на менопаузата се имплицираат како фактори на инфламаторни промени на хуманата гингива, манифестирани како постменопаузален гингиво-стоматит(121). Естрогените, истотака ја афектираат клеточната пролиферација, диференцијација и кератинизација на гингивалниот епител.

Хормонските рецептори кои се идентификувани во базалниот слој на епителот и сврзното ткиво, ја инволвираат гингивата и останатите орални ткива како таргет зони за манифестација на хормонската дефициенција во периодот на менопаузата.

Половите стероиди се познати и по нивните директни ефекти врз сврзното ткиво, зголемувајќи ја клеточната флуидна содржина.

Естрогената дефициенција според тоа, ќе води до редукција на колагената формација резултирајќи со истенчување на оралната лигавица.

Драстичниот пад на продукцијата и нивоата на естрогените хормони, најдраматично се манифестира преку системските ефекти врз коскениот ткиво(18,23)

Естрогените имаат фундаментална улога во скелетниот раст и одржувањето на коскениот хомеостаза и кај жените и кај мажите. Иако е постигнат забележителен прогрес во сфаќањето на кој начин естрогениот дефицит ја предизвикува коскениот загуба, механизмите инволвирани во тој процес се комплексни и повеќестрани.

Покрај директните ефекти на естрогените хормони врз клетките на коскениот ткиво - остеобластите и остеокластите, новите анимални студии идентификуваат дополнителни, неочекувани регулаторни ефекти на естрогените хормони, насочени кон степенот на адаптивниот имун одговор. Исто така, идентификувана е и потенцијалната релевантна улога на кислородните специеси и кај луѓето и кај животните.

Голем предизвик е интеграцијата на мноштвото цитокини инволвирани во опсежниот модел на постменопаузалната коскена загуба(160).

До пред две декади, коскените клетки не беа сметани за директни таргет клетки на естрогената акција. Меѓутоа, денес постои силна потврда дека остеобластите, остеоцитите, остеокластите и стромалните клетки на коскената срцевина како прекурсори на остеобластите, даваат функционална експресија на естрогенски рецептори, чија дистрибуција во коската не е хомогена. Кај луѓето, ER $\alpha$  е преобладавајќа изоформа во кортикалната коска, додека ER $\beta$  е преобладавајќа вид во трабекуларната коска. Повеќето дејства на естрогените хормони се посредувани токму преку ER $\alpha$ (8,52). Механизмите преку кои се пренесуваат информациите преку лиганд поврзаните рецептори, се засноваат на информациски измени кои промовираат рецепторна димеризација и поврзување со специфична ДНК секвенца т.н естроген одговорен елемент (ERE)(157). На местото на промоторната ареа, лиганд поврзаниот рецептор формира комплекс со коактиваторските протеини, кој ја активира генералната транскрипциска машинерија и ја зголемува експресијата на таргет гените преку хроматинско ремоделирање. Естрогенските рецептори можат исто така да ги засилуваат корепресорите, што негативно ја регулира ER зависната генска експресија.

Покрај овој класичен модел на генска активација, опишани се и алтернативни механизми кои укажуваат на естрогенската потенција да стимулира и инхибира експресија на гени кои кодираат критични остеокластни фактори.

Најизразеното дејство на естрогените хормони врз коскениот систем "in vivo" се верува дека се одвива преку инхибиција на коскената ресорпција, претежно преку индиректното дејство на естрогените кое вклучува регулација на "growth" факторите и цитокината продукција во остеобластите и нивните прекурсорни клетки, кои пак ја регулираат остеокластната диференцијација и активност. Естрогените ја инхибираат остеокластната ресорптивна активност, вклучувајќи намалена продукција на коскено ресорптивните ензими, како и промоција на остеокластна апоптоза - процес кој го фаворизира позитивниот коскен баланс.(63,101) Коскено протективниот ефект на естрогените хормони може да биде посредуван преку паракрини механизми кои инволвираат неостеокластна клеточна модулација на остеокластната формација и активност. Таквото индиректно дејство се смета дека е последица на намалените нивоа или биоактивност на цитокините кои го промовираат остеокластниот развој и активност.

Намалувањето на естрогените нивоа за време на првата постменопаузална декада води до рапидна коскена загуба, како резултат на забрзана и зголемена коскена ресорпција, а намален процес на коскена формација.

Падот на естрогените хормони во менопаузата е асоциран со зголемена секреција на IL-1, IL-6 и TNF $\alpha$  од периферните моноцити, стромалните клетки на коскената срцевина или остеобластите, како и намалена експресија на TGF $\beta$  во коскено ткиво.(149,128,100). Елевирани нивоа на овие фактори резултираат во зголемена остеокластогенеза детектирана во коските. IL-1 и TNF $\alpha$  ги активираат зрелите остеокласти индиректно, преку примарен ефект врз остеобластите и ја инхибираат остеокластната апоптоза. IL-1 и TNF $\alpha$  се истотака снажни индуктори на останатите цитокини кои ја регулираат диференцијацијата на остеокластните прекурсорни клетки во зрели остеокласти, како што се IL-6, M-CSF и гранулоцитниот M-CSF. Поради ова, во однос на остеокластогенезата, IL-1 и TNF $\alpha$  се сметаат за "виши" цитокини потребни за индукција на секрецијата на "нижите" фактори кои ги стимулираат хематопоезските остеокластни прекурсори(129).

Естрогениот дефицит во постменопаузалниот период, покрај генерализираната коскена загуба манифестирана како остеопенија и остеопороза, неизоставно доведува и до локални промени на алвеоларната коска(180).

Опсервациските лонгитудинални студии укажуваат истотака, дека естрогениот дефицит е асоциран со поголема загуба и на останатиот дел од потпорниот забен апарат - цементот и периодонталниот лигамент, за разлика од состојбите со естроген суфицит(133,134). Асоцираноста на системската коскена загуба како ризик фактор имплициран во пародонталното заболување и покрај еднодецениското будно следење на истражувачите, сеуште не е доволно расветлена(168). Студијата на Hildebolt(54) укажува дека после 50 годишна возраст, порозитетот на мандибуларната кортикална коска значајно расте, посебно изразено на алвеоларниот процесус, а истовремено следено со намалување на коскената маса. Овие измени се позастапени кај жените отколку кај мажите, што се огледа во фактот дека жените имаат помала мандибуларна минерална густина од мажите. Овие наоди сугерираат дека зголемениот алвеоларен коскен порозитет во содејство со локалните фактори може да е од етиолошка важност за степенот на

пародонталната коскена загуба и прогресијата на пародонталното заболување(54).

Дефициентната коскена маса и густина на максилата и мандибулата кај системски засегнати пациентки, може да бидат поврзани со зголемен степен на коскена деструкција идентификувана околу забите или беззабната регија(15).

Резултатите кои ние ги добивме во нашата студија во голем дел се совпаѓаат со наодите од повеќето автори, пред се во делот на пародонталните параметри, загубата на забите и атечментот, како и опсежната коскена деструкција.

Просечните вредности на пародонталните индекси измерени кај жените во постменопауза ги бележеа следните вредности: индексот на денталниот плак ИДП изнесуваше 1.47, индексот на забен камен ИЗК 1.40, индексот на гингивалната инфламација ИГИ, гингивалното крварење ИГК и епителната апикална миграција ЕАМ изнесуваше 2.0, индексот на гингивално зголемување ИГЗ 0.97, додека пак индексот на луксација бележеше вредност од 1.73 (таб 14 и граф 100)

Компаративните вредности помеѓу индексите на дентален плак и забен камен во однос на индексите на пародонтално здравје укажуваат на умерена до средно јака корелативна вредност која се движеше од  $r = 0.26$  помеѓу индексот на дентален плак со индексите на гингивална инфламација, гингивално крварење и апикалната миграција, до  $r = 0.48$  со индексот на гингивално зголемување и  $r = 0.56$  со индексот на луксација на забите.

Во однос со индексот на забен камен се добија нешто повисоки вредности кои се движат од  $r = 0.47$  со индексот на гингивална инфламација, индексот на гингивално крварење и епителната апикална миграција, до  $r = 0.56$  односно 0.57 со индексот на гингивално зголемување и индексот на луксација на забите.(таб 14А)

Како посебен интерес во нашето испитување се наметна прашањето дали кај испитаничките во постменопаузалната група ќе успееме да ги детектираме ниските серумски, а уште повеќе саливарни нивоа на половите хормони, кои очекувано во овој период имаат драстичен пад во обата медиума.

Средните вредности на прогестеронот во серумот кај оваа група испитанички бележеше вредност од 0.73 ng/ml додека пак во салива концентрацијата беше исклучително ниска со вредност од 0.06 ng/ml.(таб

15, граф 101), при што Pearson-овиот коефициент на корелација укажа на постоење на многу јака корелација помеѓу концентрациите на прогестеронот во серум и салива во износ од  $r=0.79$  (граф.101A) Просечните серумски и саливарни нивоа на  $17\beta$  естрадиолот кај жените во постменопауза изнесуваа 13.27 pg/ml, односно 3.63 pg/ml. (таб 16, граф.102), при што Pearson-овиот коефициент на корелација идентично како кај претходниот, укажа на постоење на силно изразена позитивна корелација помеѓу концентрациите на  $17\beta$ естрадиолот во серум и салива во износ од  $r = 0.72$  (граф.102A)

Сакајќи да го утврдиме влијанието на половите хормони врз пародонталното здравје, ги поставивме корелациите помеѓу секој од нив, така што корелативниот сооднос на серумските вредности на прогестеронот со индексите на пародонталниот статус укажа на изразено позитивни вредности кои се движеа од  $r = 0.54$  до  $0.79$ , (граф 103-109) додека корелативните соодноси на саливарното прогестеронско ниво со истите индекси бележеа вредност од  $r = 0.21$  па се до  $0.63$  (граф 110-116). Корелативните соодноси помеѓу серумското ниво на  $17\beta$  естрадиолот и пародонталните индексни вредности се прикажани на граф.117-123, каде се забележуваат вредности на умерена до јака позитивна корелација, при што тие се движат од  $r = 0.38$  до  $r = 0.74$ , додека пак сите корелативни соодноси на саливарното ниво на естрадиолот со пародонталните индексни вредности упатуваат на јако позитивна корелација, при што  $r$  се движи од  $0.48$  до  $0.81$ . (граф 124-130)

Резултатите кои ги добивме при испитувањето на хормонските нивоа и во двата медиуми, без исклучок, укажуваат на влијанието кое тие го манифестираат врз здравјето на пародонтот.

Слично на нашите наоди, Reinhard и сор (146), укажуваат дека пациентите со естрогена дефициенција презентираат зголемено гингивално крварење при сондирање, како и повисока фреквенција на загуба на атечмент ( $>2\text{mm}$ ) за разлика од пациентките кај кои не е детектиран естроген дефицит. Тие препорачуваат дека естрогенската суплементација е важна во редукцијата на гингивалната инфламација и лимитирањето на фреквенцијата на клиничката загуба на атечментот во раната менопауза(146).

Grossi (43) во својата студија наоѓа двојно поголема загуба на атечментот кај жените во постменопауза во однос на жените подложени на

естрогенска терапија и тројно поголема загуба на атечментот кај жените во пременопауза, што е уште еден доказ за протективната улога на естрадиолот во овој период од животот.

Од посебна важност во периодот на менопауза се чинеше прецизното одредување на загубата на забите а уште повеќе квалитативната и квантитативната детекција на коскената загуба на алвеоларниот продолжеток кај обете вилици.

Резултатите од нашето испитување укажаа на изразено висока процентуална вредност за бројот на екстрахирани заби која изнесуваше 43.06%, при што бројот на интактни заби изнесуваше 43.63%, додека пак под фиксно- протетски надоместоци беа опфатени 13.31% од забите, а само 22.2% од пациентките беа санирани со мобилни протетски помагала.(таб 17)

Во однос на евалуација на коскено ресорптивните промени, нашите резултати укажаа на манифестна алвеоларна деструкција во обете вилици кај групата испитанички во постменопаузалниот период.

Степенот на коскената ресорпција околу забите во горната вилица, во фронталната регија, изнесуваше од 12.54 до 13.06 коскени единици, додека пак нивото на преостанатата алвеоларна коска бележеше вредност од 6.94 до 7.46 (таб.18-19). Аналогно на овие вредности нивото на ресорбираната коска изнесуваше од 5.54 до 6.06 односно 27.7% на дисталната страна до 30.3% на мезијалната страна на забите во фронталната регија.(таб.20)

Слични резултати забележавме и при детекцијата на коскената ресорпција во премоларната регија на горната вилица, при што степенот на коскената ресорпција изнесуваше 12.71 мезијално до 12.93 коскени единици на дисталната страна; нивото на преостанатата алвеоларна коска бележеше вредност од 7.07 до 7.29 коскени единици, а нивото на ресорбираната коска од 5.51 до 5.93 коскени единици, односно искажано во проценти, од 28.55% на мезијалната страна на забите во премоларната регија до 29.65% на дисталната страна (Таб.18-20).

Вредностите кои ги добивме при одредувањето на степенот на коскената ресорпција во долната вилица беа повисоки во однос на измерените вредности во горната вилица и се движеа од 14.44 до 14.59 коскени единици на мезијалната односно дисталната страна во фронталната регија, при што нивото на преостанатата алвеоларна коска изнесуваше од 5.41 до 5.56 коскени единици; нивото на ресорбираната алвеоларна коска

во фронталната регија на долната вилица се движеше од 7.44 на мезијалната до 7.59 на дисталната страна, или презентирано во проценти, од 37.20% до 37.95 % соодветно(таб.21-23).

Во премоларната регија на долната вилица детектираните вредности за степенот на коскената ресорпција се движеа од 13.18 на мезијалната страна до 13.31 коскени единици на дисталната страна (таб.21); нивото на преостанатата алвеоларна коска бележеше вредност од 6.82 односно 6.69 коскени единици (таб.22), додека пак нивото на ресорбираната коска изразено во коскени единици изнесуваше 6.18 на мезијалната и 6.31 на дисталната страна во премоларната регија на долната вилица, што во проценти иаразено се движеше од 30.90% до 31.55% соодветно(таб.23).

Неодамнешните студии ја поткрепуваат хипотезата дека системската коскена загуба може да содејствува во загубата на забите кај здрави индивидуи(76) и жени со ниска коскена минерална густина(79) кои имаат помал број на заби во однос на контролната група. Всушност, жените со поизразени постменопаузални симптоми имаат три пати поголема веројатност за едентулизам од контролните испитанички (80).

Клиничките истражувања неколку години наназад, се појасно укажуваат на врската помеѓу остеопенијата/остеопорозата и оралните коскени промени. Jeffcoat и сор (58) укажуваат на значајна корелација помеѓу коскената минерална густина(BMD) на колкот и коскената минерална густина измерена на мандибуларната коска, што претставува доказ за постоењето на остеопоротична коскена загуба во оралниот кавум(58). Сигнификантни корелации помеѓу густината на максиларниот и мандибуларниот продолжеток е најден и кај лумбалните прешлени, колкот и радиусот кај здрави постменопаузални испитанички(161) и помеѓу мандибуларната коскена густина и зглобот и прешлените (80).

Испитувањата во пресечната студија кај жени во пременопауза ја потврдија сигнификантната корелација помеѓу алвеоларната и метакарпалната коскена густина и елевираниите IL-6 саливарни концентрации кај жените во постменопауза.(146)

Иако се сметало дека ресорпцијата на резидуалниот алвеоларен гребен е локален проблем причинет или поттикнат од афункција, инфламација или механички фактори, сега се појавуваат мноштво докази кои ја поддржуваат идејата на воглавно системски проблем(192).

Од неодамна се појавуваат неколку истражувања во однос на висината на коскената потпора на забите - како индикатор за пародонталната



афекција и скелетната остеопенија, при што е утврден поголем губиток на пародонталниот атечмент(180). Слично и Tezai (168) заклучува дека намалената скелетна коскена густина е во сооднос со пародонталниот статус во апроксималните зони, следено преку загубата на клиничкиот атечмент, при што постменопаузалната остеопенија ја вбројува во ризик индикатори кај овие жени.

Брзиот развој на медицинската наука и усовршувањето на фармацевтската технологија, доведоа до зголемена имплементација на хормон/естроген заменската терапија во превенцијата и лекувањето на системската коскена загуба, предизвикана воглавно од естрогениот дефицит. Во согласност со повеќе компаративни студии, сугериран е протективниот ефект на овој тип терапија врз пародонталното заболување(43). Примената на ЕЗТ во период подолг од 8 год, води до значајно поголема задршка на забите (78) односно 36% намален ризик од загуба на забите (130) во период од 10 години.

Дензитометриските студии изведени кај жени во постменопауза укажуваат на вкупен пораст на алвеоларната коскена густина кај корисничките на ЕЗТ, за разлика од оние кои не користат ЕЗТ и прикажуваат загуба односно намалена алвеоларна коскена густина(133).

Постојат докази дека три годишна употреба на ХЗТ во препишани дози за третман на остеопенија и остеопороза ја зголемуваат алвеоларната коскена маса (21).

Клиничките мерења на детектибилниот дентален супрагингивален плак, намаленото крварење при сондирање и редуцираната фреквенција на загуба на клиничкиот атечмент, забележани по естрогенската суплементација, укажува на позитивниот ефект на ХЗТ врз гингивалната инфламација (146). Исто така, кај жените во менопауза со нарушено пародонтално здравје, нивото на IL-1 во гингивалниот флуид е три пати пониско кај корисничките на естрадиол отколку кај оние кои не користат ЕЗТ(145).

Ronderos и сор (151) укажуваат на асоцираност помеѓу намалената коскена минерална густина и умерена или напредната клиничката загуба на атечментот само кај жените со висок индекс на забен камен, додека пак, истите презентираат инверзна асоцираност помеѓу употребата на ЕЗТ и клиничката загуба на атечментот(CAL) кај жените во постменопауза, во прилог на значајно пониски вредности на клиничката загуба на

атечментот кај корисничките на ЕЗТ во однос на оние кои никогаш не користеле естрогенска терапија(151).

Позитивните протективни ефекти на естроген заменската терапија кај пациентките во менопауза и покрај манифестираното антиинфламаторното и коскено антиресорптивно дејство, сеуште се предмет на будно следење од страна на светските научните кругови.

Сепак и досега презентираниите резултати, укажуваат на бенефитот од хормон заменската терапија врз пародонталниот ткивен комплекс кај жените во постменопауза, на кој сериозно може да се смета.

Нашата студија, покрај клиничките и лабораториски, ја поткрепивме со патохистолошки и имунохистохемиски испитувања, извршени на биоптичен материјал од гингивално ткиво, кај испитаничките од репродуктивен и постменопаузалниот период.

Во патохистолошкиот наод кај жените во репродуктивниот период, на површината се забележува повеќеслоен плочест епител со папиломатозно разраснување и акантоза, како и појава на паракератоза како резултат на индуцирана инфламација. Во поедини епителни клетки се детектираат кератохиелински гранули кои нормално, во услови на непостоенење на инфламаторни промени не би се забележале.

Во стромата доминира фиброза претставена од задебелени колагени влакна, во дел се нотираат фиброцити со повретенест изглед и фибробласти претставени како големи и поовални клетки. Во одредени зони се забележуваат и млади капиларни крвни садови со активиран ендотел и јадра како да навлегуваат во луменот на крвниот сад, со зголемена пропустливост и појава на неоваскуларизација. Во некои ареи се гледаат зони на крварење и ретки хронични воспалителни клетки од полиморфонуклеарен тип (сл.1-11).

Во патохистолошкиот наод кај жените во постменопауза се забележува истенчување на површните епителни слоеви, со благо папиларно узапчување, во субепителната зона постои интензивен хроничен инфламаторен инфилтрат со лимфоцити и мноштво на плазма клетки. Како резултат на инфламаторниот процес може да се забележат улцеративни промени со консеквентно создавање на гранулационо ткиво што манифестира обид за репаративна активност. Уште може да се детектират промени од тип на едем со акумулирање на течност, зголемен број на новостворени капиларни крвни садови, со зони на крварење и интензивен воспалителен инфилтрат со мноштво лимфоцити и плазма

клетки. Во поедини делови присутни се крвни садови исполнети со фибрински тромб, што зборува за интензитетот на воспалителните процеси (сл.12-17)

Посебен предизвик за нас претставуваше детекцијата на естрогенската и прогестеронската рецепторна експресија во гингивалното ткиво.

Иако досегашните научни сознанија јасно и недвосмислено ја потврдуваат модулаторната улога на половите хормони во физиологијата на оралниот кавум, во литературата можат да се сретнат конфликтни резултати во однос на експресијата на хормонските рецептори во оралните ткива. Дека хуманата гингива е носител на хормонски рецептори за естрадиол, потврдено е со автордиографски метод користејќи радиоактивно обележан естрадиол (177), при што е детектирана специфична нуклеарна локализација за  $^3H$  естрадиолот преодминантно во базалниот и спинозниот слој на гингивалниот епител, стромалните сврзно ткивни клетки - фибробластите и ендотелнителните клетки и перицитите на малите крвни садови во lamina propria. Овие резултати го обезбедија првиот директен доказ дека хуманата гингива може да функционира како таргет орган за акцијата на естрогените хормони(177).

Присуството на естрогените рецептори во здрава гингива, користејќи го имунохистохемискиот метод, е демонстрирана од Forabosco и сор.(36), иако не биле во можност да го детектираат подтипот на рецепторот.

Ние во нашето испитување користевме LSAB 2+ техника со примена на антитела насочени кон естрогените и прогестеронските рецептори, при што и во двете групи на испитуваните пациентки, успеавме да докажеме нуклеарен и цитоплазматски позитивитет и за естрадиолот и за прогестеронот. Иако гингивалното ткиво не спаѓа во класичните таргет ткива подложени на полово хормонската акција, во третираните примероци биоптичен материјал од испитаничките од репродуктивниот период, детектиравме естроген позитивитет и во епителот и во крзното на гингивата. Позитивен естроген сигнал забелжавме во јадрото и во цитоплазмата на клетките од епителот, како и позитивитет во цитоплазмата на клетките во lamina propria и во стромата околу крвните садови. (сл.18-26)

Слично на претходните, јадрен и цитоплазматски позитивитет детектиравме и кај гингивалните примероци третирани со примарно, секундарно и терциерно антитело насочено против прогестеронските

рецептори. Нуклеарен прогестеронски позитивитет нотиравме во клетките на епителот, како и во јадрата и цитоплазмата на клетките во lamina propria (сл.27-37))

Идентични имунохистохемиски испитувања превземавме и кај групите на пациентки во постменопауза, при што кај третираните примероци со антитела насочени кон естрогенските рецептори детектиравме естрогенски позитивитет во цитоплазмата на клетките во епителот, како и во јадрото на клетките во lamina propria.

Намалениот естрогенски позитивитет, посебно во епителот на гингивалното ткиво, каде не детектиравме нуклеарен позитивитет, сметаме дека се должи на естрогенскиот дефицит, кој се јавува во постменопаузалниот период (сл.38-39).

Во однос на прогестеронската рецепторна експресија, таа е позитивна во јадрата на епителните клетки, како и во фибробластите на lamina propria. (сл.40-43)

Во согласност со нашите наоди се и наодите од ICH испитувањата на Valimaa и сор.(173), кои презентираат нуклеарна ER $\beta$  имунореактивност, идентификувана во сите слоеви на стратифицираниот епител, вклучително и базалните клетки. Иако позитивни јадра биле детектирани во сите слоеви на епителот, не сите јадра во состав на епителот покажуваат позитивитет, што исто така беше случај и кај нашите испитувани примероци.

Идентификацијата само на ER $\beta$ , а не и на ER $\alpha$  во оралните ткива, може да ги објасни контрадикторните резултати од неколку изолирани студии кои испитувајќи ги естрогенските рецептори во овие ткива, поради значајната ткивна специфична диференцијација, во однос на дистрибуцијата на ER подтиповите, не се во можност да ја детектираат нивната експресија со ICH методот (85 и 126).

Дека естрогенската експресија во оралните ткива преодоминантно се одвива преку ER $\beta$  изоформата, потврдуваат наодите на Jonsson и сор (61) и Cao и сор(17), кои демонстрираат имунохистохемиска презентација на ER $\beta$  подтипот во хуманите клетки на периодонталниот лигамент, опсервирани во нуклеусите на околу 40% од периодонталните клетки, при што не е детектиран ER $\alpha$  имунореактивитет.

Потврда на овие наоди се и резултатите од студијата на Kawahara и сор(66), кои заклучуваат дека кај различни возрастни групи и кај обата

пола, гингивалните фибробласти се фундаментално способни за експресија на прогестеронските рецептори и трансмисија на сигналот до таргетните гени. Слабата естроген рецепторна осетливост детектирана кај гингивалните фибробласти се смета дека е во контекст со специфичната дистрибуција на рецепторните подтипови. Идентификацијата на бројните полови специфични хормонски рецептори, богато документирани во литературните податоци, уште еднаш ја потврдуваат сензитивноста на оралните ткива кон модулаторната акција на стероидните полови хормони.

6



ЗАКЛУЧОЦИ

1. Резултатите кои ги добивме проследувајќи ги индексите на пародонталниот статус кај испитуваната група момчиња на пубертетска возраст, укажаа на изразено присуство на гингивално воспаление, при што забележавме умерена позитивна корелација помеѓу индексите на дентален плак и забен камен со индексот на гингивалната инфламација ( $r=0.29-0.44$ ), додека соодносот на локалните иритирачки фактори со индексите на гингивално зголемување и гингивално крварење беше послабо назначен ( $r=0.16-0.25$ ). Вака добиените резултати сугерираат вклучување на дополнителни фактори во експресијата на пубертетскиот гингивален инфламаторен одговор.

2. Одредувајќи ги серумските и саливарните вредности на доминантно машкиот полов хормон - тестостеронот, кај групата машки испитаници со пубертетски гингивит, утврдивме јака позитивна корелација помеѓу концентрациите на тестостеронот во двата медиума ( $r=0.68$ ), што секако е силна потврда за примена на саливата и саливарните вредности како адекватна замена на серумските параметри, имајќи ги во предвид неинвазивноста на методата и можноста за експлорација на поголеми групи испитаници.

3. Анализата на корелативните вредности кои ги утврдивме при споредување на серумските и саливарните нивоа на тестостеронот со пародонталните индексни вредности кај испитуваната група момчиња, укажуваат на јака позитивна корелација на тестостеронот со индексот на дентален плак, со индексот на забен камен и индексот на гингивална инфламација ( $r=0.49-0.91$ ) и умерено позитивна корелација со индексите на гингивално зголемување и индексот на гингивално крварење ( $r=0.36-0.40$ ).

4. Споредувајќи ги нивоата на тестостеронот во серум и салива, кај машки деца со манифестен пубертетски гингивит и кај машки деца без знаци на гингивално воспаление, анализата со помош на Mann-Whitney U тестот покажа дека не постојат статистички значајни разлики во средните вредности на тестостеронот во серумот помеѓу децата со и без гингивит, додека пак, анализата на саливарните концентрации демонстрираше постоење на статистички значајни разлики во просечните вредности на тестостеронот во салива помеѓу децата со и без манифестен пубертетски гингивит. Ова сметаме дека е уште еден показател за сензитивноста на применетата методата и можноста за утилизација на саливарните хормонски концентрации за проценка на пародонталното здравје кај оваа популациона група.

5. Резултатите кои ги добивме проследувајќи ги индексите на пародонталниот статус кај испитуваната група девојчиња на пубертетска возраст, укажаа на изразено присуство на гингивално воспаление, при што забележавме јака позитивна корелација само помеѓу индексот на дентален плак со индексот на гингивалната инфламација ( $r=0.68$ ) и индексот на забен камен со индексот на гингивалното крварење, додека соодносот на локалните иритирачки фактори со останатите индексни вредности беше послабо назначен ( $r=0.10-0.44$ ). Овие наоди ја потенцираат улогата на денталниот плак врз гингивалната инфламација, но и неговата недостаточност во иницирањето на гингивалното зголемување и гингивално крварење, што сугерира вклучување на други дополнителни чинители за нивната експресија.

6. Pearson-овиот коефициент на корелација помеѓу вредностите на прогестеронот во серум и салива, како и на  $17\beta$  естрадиолот во серум и салива кај испитуваната група девојчиња, покажаа јака позитивна корелација ( $r=0.68$ ) за прогестеронот, односно  $r=0.76$  за естрадиолот помеѓу двата медиума.

7. Анализите на корелативните вредности кои ги утврдивме при споредувањето на серумското и саливарно ниво на прогестеронот, како и на  $17\beta$  естрадиолот со индексите на пародонталниот статус кај девојчињата од испитуваната група, укажуваат на позитивна корелација со сите индексни вредности, особено потенцирајќи го влијанието на



прогестеронот врз гингивалното крварење ( $r=0.80-0.82$ ) и на  $17\beta$  естрадиолот врз гингивалната инфламација и крварење ( $r=0.64-0.69$ )

8. Анализата со помош на Mann Whitney U тестот откри постоење на статистички значајни разлики во средните вредности на прогестеронот во серумот помеѓу девојчињата со и без гингивит, додека пак анализата на саливарните вредности на прогестеронот не покажа статистички значајна разлика помеѓу испитуваната и контролната група. Споредувајќи ги добиените вредности за  $17\beta$  естрадиолот, анализата на Mann Whitney U тестот покажа постоење на статистички значајни разлики во просечните вредности на естрадиолот и во серумот и во саливата кај испитуваната и контролната група.

9. Резултатите од испитуваните пародонтални индекси кај бремените пациентки потврдуваат присуство на гравидарен гингивит, при што корелативните вредности помеѓу индексите на локалните иритирачки фактори со индексите кои го презентираат пародонталниот статус, укажуваат на значајна поврзаност помеѓу нив ( $p=0.61-0.91$ ).

10. Анализата на Pearson-овиот коефициент на корелација укажа на постоење на многу јака позитивна корелација помеѓу концентрациите на прогестерон во серум и салива кај бремените пациентки ( $r=0.98$ ), како и помеѓу серумските и саливарните концентрации на естрадиолот ( $r=0.97$ ). Вака високиот сооднос може да ја потврди оправданоста за користење на саливарните параметри при процена на хормоналните нивоа кај бремените пациентки.

11. Анализата на корелативните вредности кои ги утврдивме при споредувањето на серумските и саливарните нивоа на прогестеронот и индексите на пародонталниот статус кај бремените пациентки, укажуваат на јака корелативна врска со секој од нив ( $r=0.77-0.92$ ). Силно изразени корелативни вредности добивме и при споредувањето на серумските и саливарните концентрации на  $17\beta$  естрадиолот со пародонталните индексни вредности, кои бележат многу блиски вредности од  $r=0.67$  до  $0.94$ .

12. Вредностите кои ги добивме во однос на индексите на пародонталниот статус кај испитаничките од репродуктивниот период укажуваат на присуство на умерна форма на пародонтална афекција, додека анализата на корелативните вредности помеѓу индексите на локалните иританси (ИДП и ИЗК) со индексите на пародонтално здравје, укажаа на умерен до јак корелативен сооднос помеѓу нив(0.48-0.82)

13. Pearson-овиот коефициент на корелација помеѓу вредностите на прогестеронот односно естрадилот во серум и салива кај испитаничките од репродуктивниот период, покажа дека постои јак корелативен сооднос со идентична вредност од  $r=0,86$  во двата медиума.

14. Вредностите кои ги добивме при воспоставувањето сооднос помеѓу саливарните и серумските нивоа на прогестеронот со индексите на пародонталниот статус, кај пациентките од репродуктивниот период укажуваат на умерена до јако изразена позитивна корелација( $r=0,46$  до  $0,83$ ).

Анализирајќи го естрогенското влијание врз пародонталното здравје следено преку добиените коефициенти на корелација, не упатува на негово умерено до јако изразено позитивно влијание ( $r=0,45$  до  $0,80$ ).

15. Просечните вредности на пародонталните индекси измерени кај испитаничките во постменопауза, демонстрираат умерена форма на пародонтално заболување со компаративно умерена до средно јака корелативна вредност помеѓу индексите на пародонталниот статус која се движеше од  $r = 0.26$  до  $0.57$ .

16. Pearson-овиот коефициент на корелација, кај групата пациентки во постменопауза, укажа на постоење на многу јака корелација помеѓу концентрациите на прогестеронот во серум и салива во износ од  $r=0.79$ . Идентично како кај претходниот, Pearson-овиот коефициент на корелација, укажа на постоење на силно изразена позитивна корелација помеѓу концентрациите на  $17\beta$ естрадиолот во серум и салива во износ од  $r = 0.72$ .

17. Корелативниот сооднос на серумските вредности на прогестеронот со индексите на пародонталниот статус кај пациентките во постменопауза укажа на изразено позитивни вредности кои се движеа од  $r = 0.54$  до  $0.79$  додека корелативните соодноси на саливарното прогестеронско ниво со истите индекси бележеа вредност од  $r = 0.21$  па се до  $0.63$ . Корелативните соодноси помеѓу серумското ниво на  $17\beta$  естрадиолот и пародонталните индексни вредности упатуваат на умерена до јака позитивна корелација ( $r = 0.38$  до  $r = 0.74$ ), додека пак сите корелативни соодноси на саливарното ниво на естрадиолот со пародонталните индексни вредности упатуваат на јако позитивна корелација, при што  $r$  се движи од  $0.48$  до  $0.81$ .

18. Евалуацијата на коскено ресорптивните промени, укажаа на манифестна алвеоларна деструкција во обете вилици, кај групата испитанички во постменопаузалниот период. Нивото на ресорбираната коска изнесуваше од  $27.7\%$  до  $30.3\%$  во региите на горната вилица и од  $30.9\%$  до  $37.95\%$  во региите на долната вилица.

19. Иако гингивалното ткиво не спаѓа во класичните таргет ткива подложени на полово хормонската акција, во имунохистохемиската анализа со примена на антитела насочени кон естрогените и прогестеронските рецептори, во двете групи на испитуваните пациентки од репродуктивниот и постменопаузниот период, успеавме да детектираме нуклеарен и цитоплазматски позитивитет и за естрадиолот и за прогестеронот, како во епителот така и во крзното на гингивата.

20. Споредувајќи ги просечните вредности на половите хормони прогестерон и естрадиол во серум и во салива, анализата на варијанса (ANOVA) покажа дека постојат статистички значајни разлики во однос на половите хормони помеѓу испитуваните групи во обата медиуми.

Резултатите кои ги добивме при испитувањето на хормонските концентрации и во двата медиуми, без исклучок, во сите испитувани групи и периоди, укажуваат на потентното влијанието кое тие го манифестираат врз здравјето на пародонтот, што од своја страна ја сугерира улогата на стоматолозите, во превентивните и третманските модалитети во сите физиолошки периоди од животот.

7



ЛИТЕРАТУРА

1. Aboul-Dahab OM, el-Sherbiny MM, Abdel-Rahman R et al. Identification of lymphocytes subsets in pregnancy. *Egyptian Dental J.* 1994; 40(1):653.
2. Abraham-Inpijn L., Polsaceva, D.V. & Raber-Durlacher, J.E. The significance of endocrine factors and microorganisms in the development of gingivitis in pregnant women. *Stomatologia* (1996) 75, 15-18.
3. Amar S, Chung KM. Influence of hormonal variation on the periodontium in women. *Periodontology* 2000, 1994; 6:79-87.
4. Ambudkar IS Regulation of calcium in salivary gland secretion. *Crit Rev Oral Biol Med* (2000) 11:4-25.
5. Aoyama, H. Studies on gingivitis in puberty. Relationships between salivary sex hormones and gingival conditions or subgingival plaque. *Journal of Hiroshima University Dental Society* (1987) 19, 161-173.
6. Arafat, A.H. Periodontal status during pregnancy. *Journal of periodontology*, (1974) 45, 641-643.
7. Armitage Gary C. Periodontal Disease and Pregnancy: Discussion, Conclusions, and Recommendations *Annals of Periodontology*, Dec 2001, Vol. 6, No. 1: 189-192.
8. Barkhem T., et al. Differential response of estrogen receptor alpha and estrogen receptor beta to partial estrogen agonists/antagonists. *Mol. Pharmacol.* 1998; 54:105-112.
9. Ben Aryeh H., Gottlieb I., Ish Shalom S., David A., Szargel H., Laufer D. Oral complaints related to menopause. *Maturitas* 1996; 24:185-9.
10. Berger A. Th1 and Th2 responses: what are they? *Br Med J* 2000; 321:424.
11. Bimstein E, Matsson L. Growth and development considerations in the diagnosis of gingivitis and periodontitis in children. *Pediatr Dent.* 1999 May-Jun; 21(3):186-91.
12. Bjorn, H., Halling, A., Thyberg H. Radiographic assessment of marginal bone loss *Odontologisk Revy* 1963 20: 2 165 - 179
13. Blackmore, P.F., S.J. Beebe, D.R. Danfort & N. Alexander. Progesterone and 17 $\alpha$  hydroxyprogesterone: A novel stimulators of calcium influx in human sperm. *J. Biol. Chem.* 265:1376-1380 (1990)
14. Brandtzaeg P. Salivary immunoglobulins. Tenovuo J. O. eds. *Human Saliva: Clinical Chemistry and Microbiology* 1989; II:1-54 CRC Press Inc Boca Raton, FL.
15. Bras J. Mandibular atrophy and metabolic bone loss. *Int Dent J* 40(5):298-302, 199

16. Braunstein JB, Kershner DW, Bray P, Gerstenblith G, Schulman SP, Post WS & Blumenthal RS Interaction of hemostatic genetics with hormone therapy. New insights to explain arterial thrombosis in postmenopausal women. *Chest* 2002; 121:906-920.
17. Cao M, Shu L, Li J, Su J, Zhang W, Wang Q, Guo T, Ding Y. The expression of estrogen receptors and the effects of estrogen on human periodontal ligament cells. *Methods Find Exp Clin Pharmacol.* 2007 Jun;29(5):329-35.
18. Cenci Simone, M. Neale Weitzmann, Cristiana Roggia, Noriyuki Namba, Deborah Novack, Jessica Woodring, and Roberto Pacifici Estrogen deficiency induces bone loss by enhancing T-cell production of TNF- $\alpha$ . *Clin Invest.* 2000 November 15; 106(10): 1229-1237.
19. Chesnut CH III. The relationship between skeletal and oral bone mineral density: an overview. *Ann Periodontol* 2001; 6:193-6.
20. Choe JK, Khan-Dawood FS, Dawood MY (1983). Progesterone and estradiol in the saliva and plasma during the menstrual cycle. *Am J Obstet Gynecol* 147:557-562. [
21. Civitelli R, MD; Thomas K. Pilgram, PhD; Mary Dotson, RDH, MPH; Jane Muckerman, RN, BSN; Nancy Lewandowski, RN; Reina Armamento-Villareal, MD; Naoko Yokoyama-Crothers, BA; E. Eugenia Kardaris, DDS; Jay Hauser, DDS; Sheldon Cohen, DDS; Charles F. Hildebolt, DDS, PhD Alveolar and Postcranial Bone Density in Postmenopausal Women Receiving Hormone/Estrogen Replacement Therapy. *Arch Intern Med.* 2002;162:1409-1415.
22. Cohen, D.W., Shapiro, J., Friedman, L., Kyle, G.C. & Franklin, S. A longitudinal investigation of periodontal changes during pregnancy and fifteen months post-partum: part II. *Journal of Periodontology* (1971) 42:653-657.
23. Compston Juliet E Sex Steroids and Bone Physiological Reviews, Vol. 81, No. 1, January 2001, pp. 419-447
24. Cushman M, Meilahn EN, Psaty BM, Kuller LH, Dobs AS & Tracy RP Hormone replacement therapy, inflammation, and hemostasis in elderly women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:893-899.
25. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd HL, Sakkinen PA & Tracy RP Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation* 1999; 100:717-722.
25. Cutolo M, Sulli A, Serio B et al. Estrogens, the immune response and autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13:217

27. Dabbs JM Jr, Campbell BC, Gladue BA, Midgley AR, Navarro MA, Read GF, *et al.* (1995). Reliability of salivary testosterone measurements: a multicenter evaluation. *Clin Chem* 41:1581-1584
28. Damoulis PD, Hauschka PV. Cytokines induce nitric oxide production in mouse osteoblasts *Biochem Biophys Res Commun.* 1994; 201:924-31.
29. Darne J, McGarrigle HHG, Lachelin GCL (1987). Increased saliva oestriol to progesterone ratio before idiopathic preterm delivery: a possible predictor for preterm labour? *BMJ* 294:270-273.
30. Davidge S, Yunlong Zhang Estrogen replacement suppresses prostaglandin H synthase-dependent vasoconstrictor in rat mesenteric arteries. *Circ Res* 1998; 83:388-395.
31. Diaz-Guzman LM, Castellanos-Suarez JL. Lesions of the oral mucosa and periodontal disease behavior in pregnant patients. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2004;9:430-7
32. ElAttar TM. Metabolism of progesterone-7-alpha-3H in vitro in human gingiva with periodontitis. *J Periodontol* 1971;42:721-5.
33. ElAttar TMA. The in vitro conversion of male sex steroid, (1,2-3H)-androstenedione in normal and inflamed human gingiva. *Arch Oral Biol* 1974;19:1185-90.
34. Engelberger A, Rateitschak, KH & Marthaler TM. Zur Messung des parodontalen Knochenschwundes. *Helvetica Odontologica Acta* 1963 7 34 - 38
35. Evans JJ, Stewart CR & Merrick AY Oestradiol in saliva during the menstrual cycle. *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 87,624-626.(1980)
36. Forabosco A, Criscuolo M, Coukos G, Uccelli E, Weinstein R, Spinato S, Botticelli A, Volpe A. Efficacy of hormone replacement therapy in postmenopausal women with oral discomfort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992 May;73(5):570-4.
37. Formicola AJ, Weatherford T, Grupe H Jr, The uptake of H3 estradiol by the oral tissues in rats. *J Periodont Res* 1970; 5:269
38. Fox, SI, Human physiology, 4th edn: IA: Wm Cbrown publishers, 1993; p 626).
39. Friedlander AH The physiology, medical management and oral implications of menopause *J Am Dent Assoc* 2002; 133:73-81
40. Gaskell SJ, Pike AW, Griffiths K(1980). Analysis of testosterone and dehydroepiandrosterone in saliva by gas chromatography-mass spectrometry. *Steroids* 36:219-228.

41. Golub LM, Ramamurthy NS, Llavaberas A et al. A chemically modified nanotimicroal tetracycline(CMT-8) inhibits gingival matrix metalloproteinases, periodontal breakdown and extra-oral bone loss in ovariectomised rats. *ANN NY Acad Sci.*1999; 878:290-310
42. Gornstein RA, Lapp CA, Bustos-Valdes SM, Zamorano P Androgens Modulate Interleukin-6 Production by Gingival Fibroblasts In Vitro *Journal of Periodontology*, Jun 1999, Vol. 70, No. 6: 604-609.
43. Grossi SG: Effect of estrogen supplementation on periodontal disease. *Compend Contin Educ Dent* 19(22suppl):30-36, 1998.
44. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C & Huber JC Production and actions of estrogens. *N Engl J Med* 2002; 346:340-352.
45. Gursoy M.,Pajukanta R, Sorsa T, Kononen E. Clinical changes in periodontium during pregnancyand post-partum. *J Clin Periodontol* 2008; 35:576-583.
46. Gusberti FA, Syed,S.A., Bacon.G.,Grossman,N& Loesche W,J. Puberty gingivitis in insulin-dependent diabetic children.(I).Cross-sectional observations. *Journal of Peridontology.*1983,54,714-20.
47. Gusberti FA, Mombelli A, Lang NP et al. Changes in the subgingival microbiota during puberty. *J Clin Periodont* 1990; 17, 685-692.
- 48 Guyton Arthur. C.,M.D.Textbook of medical physiology.2000; 902-5.
49. Guyton Arthur. C.,M.D.Textbook of medical physiology.2000.928-30.
50. Haimov-Kochman R, Kochma. T.Bisphosphonate and estrogen replacement therapy for postmenopausal periodontitis *IMAJ* 2004; 6 173-177
51. Harris SA, Tau KR, Turner RT, Spelsberg TC . Estrogens and Progestins. 1996 In: Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA (eds) *Principles of Bone Biology*. Academic Press, San Diego, CA, pp 507-520
52. Hall J.M., McDonnell D.P. The estrogen receptor beta-isoform (ERbeta) of the human estrogen receptor modulates ERalpha transcriptional activity and is a key regulator of the cellular response to estrogens and antiestrogens. *Endocrinology*. 1999;**140**:5566-5578.
53. Hefti A, Engelberger T, Buttner M. Gingivitis in Basel school children. *Helv Odontol Acta* 1981;25:25-42.
54. Hildebolt CF, Osteoporosis and oral bone loss. *Dentomaxillofac Radiol.*1997;26:3-15
55. Hildebolt Charles F, Thomas K. Pilgram, Naoko Yokoyama-Crothers, Michael W. Vannier, Mary Dotson, Jane Muckerman, Jay Hauser, Sheldon Cohen, E. Eugenia Kardaris,



Philip Hanes, Michael K. Shrout, Roberto Civitelli. Alveolar Bone Height and Postcranial Bone Mineral Density: Negative Effects of Cigarette Smoking and Parity. *Journal of Periodontology*, May 2000, Vol. 71, No. 5: 683-689.

56. Hugoson A. Gingival inflammation and female sex hormones. *J Periodontol Res* 5 (suppl) 1970;

57. Hugoson A. Gingivitis in pregnant women. A longitudinal clinical study. *Odontologisk Revy* (1971) 22:65-84.

58. Jeffcoat MK, Lewis CE, Reddy MS, Wang CY, Redford M. Post-menopausal bone loss and its relationship to oral bone loss. *Periodontol* 2000;23:94-102.

59. Jensen J., Liljemark W, Bloomquist C. The effect of female sex hormones on subgingival plaque. *J Periodontol*. 1981 oct;52(10):552-602.

60. Jilka RL 1998 Cytokines, bone remodeling, and estrogen deficiency: 1998 update. *Bone* 23:75-81

61. Jönsson D, Andersson G, Ekblad E, Liang M, Bratthall G, Nilsson BO. Immunocytochemical demonstration of estrogen receptor beta in human periodontal ligament cells. *Arch Oral Biol*. 2004 Jan;49(1):85-8.

62. Jonsson R, Howland B.E., & Bowden H.W. Relationships between periodontal health, salivary steroids and *Bacteroides intermedius* in males, pregnant and non-pregnant women. *J Dent Res*, 1988;67,1062-1069

63. Kameda T, Mano H, Yuasa T, Mori Y, Miyazawa K, Shiokawa M, Nakamaru Y, Hiroi E, Hiura K, Kameda A, Yang NN, Hakeda Y, Kumegawa M 1997 Estrogen inhibits bone resorption by directly inducing apoptosis of the bone-resorbing osteoclasts. *J Exp Med* (1997)186:6613-6617

64. Kasasa SC, Soory M. The response of human gingival fibroblasts to interleukin-1 in their metabolic conversion of two androgenic substrates. *Arch Oral Biol*. 1995 Oct; 40(10) 971-81.

65. Katzenellbogen BS, Korach KS Editorial: a new factor in the estrogen drama - enter ER beta. *Endocrinology* 1997; 138: 861-862

66. Kawahara K, Shimazu A. Expression and intracellular localization of progesterone receptors in cultured human gingival fibroblasts. *J Periodontol Res*. 2003 Jun;38(3):242-6.

67. Ke, F.-c. and V.D. Ramirez. Binding of progesterone to nerve cell membranes of rat brain using progesterone conjugated to 125 I bovine serum albumin as a ligand. *J Neurochem*. 54:467-472(1990)

68. Keaney JF Jr, Vita JA, Atherosclerosis, oxidative stress and antioxidant protection in endothelium derived relaxing factor action. *Prog Cardiovasc Dis.* 1995; 38:129-154.
69. Kinane Denis F Periodontitis Modified by Systemic Factors *Annals of Periodontology*, Dec 1999, Vol. 4, No. 1: 54-63.
70. Kinnby B, Matsson L, Astedt B: Aggravation of gingival inflammatory symptoms during pregnancy associated with the concentration of activator inhibitor type 2 (PAI-2) in gingival fluid. *J Periodontol Res* 1996; 31(4):271
71. Koenig H, C.-C. Fan, A.D. Goldstone, C.Y. Lu & J.J. Trout .Polyamines mediate androgenic stimulation of calcium fluxes and membrane transport in rat heart myocytes. *Circ. Res* 64:415-426(1989)
72. Koh KK. Effects of estrogen on the vascular wall: vasomotor function and inflammation. *Cardiovasc Res* (2002) 55:714-726.
73. Koreeda N, Iwano Y., Kishida M., Otsuka A., Kawamoto A., Sugano N., & Ito K. Periodic exacerbation of gingival inflammation during the menstrual cycle. *Journal of Oral Science*, Vol.47.No.3, 159-164, 2005.
74. Kornman KS, Loeshe WJ The subgingival microbial flora during pregnancy. *Journal of Periodontal Research* 1980; 15: 111-122
75. Kornman KS, Loeshe WJ Effects of estradiol and progesterone on *Bacteroides melaninogenicus* and *Bacteroides gingivalis*. *Infection and Immunity* 1982; 35:256-263
76. Krall EA, Dawson-Hughes B, Papas A, Garcia RI. Tooth loss and skeletal bone density in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1994;4:104-9.
77. Krall EA, Garcia RI, Dawson-Hughes B. Increased risk of tooth loss is related to bone loss at the whole body, hip, and spine. *Calcif Tissue Int.* 1996 Dec;59(6):433-7.
78. Krall EA, Dawson-Hughes B, Hannan MT, et al: Postmenopausal estrogen replacement and tooth retention. *Am J Med* 102(6):536-542, 1997.
79. Kribbs PJ, Chesnut CH 3rd, Ott SM, Kilcoyne RF (1989). Relationships between mandibular and skeletal bone in an osteoporotic population. *J Prosthet Dent* 62:703-707
80. Kribbs PJ (1990). Comparison of mandibular bone in normal and osteoporotic women. *J Prosthet Dent* 63:218-222
81. Kuiper GGJM, Carlsson B., Grandien K., Enmark E., Nilsson S. Comparison of the ligand binding specificity and transcript tissue distribution of estrogen receptors. *Endocrinology* 1997;138:863-870

82. Kuhn H. Effects of progestogens on haemostasis. *Maturitas*. 1996;24(1-2):1-19
83. Laine MA. Effect of pregnancy on periodontal and dental health. *Acta Odontol Scand*. 2002 Oct;60(5):257-64.
84. Lan, N.C., J.-S. Chen, D. Belelli, D.B. Pritchett, P.H. Seeburg, & K.W. Gee: A steroid recognition site is functionally coupled to an expressed GABA-Benzodiazepine receptor. *Eur. J. Pharmacol.* 188:403-406(1990)
85. Lapp CA, Thomas ME, Lewis JB. Modulation by progesterone of interleukin-6 production by gingival fibroblasts *J Periodontol*. 1995 66(4):279-84
86. Lapp Carol A., Jennifer E. Lohse, Jill B. Lewis, Douglas P. Dickinson, Michael Billman, Philip J. Hanes, David F. Lapp. The Effects of Progesterone on Matrix Metalloproteinases in Cultured Human Gingival Fibroblasts *Journal of Periodontology*, Mar 2003, Vol. 74, No. 3: 277-288.
87. Lapp Carol A, David F. Lapp. Analysis of Interleukin-Activated Human Gingival Fibroblasts: Modulation of Chemokine Responses by Female Hormones *Journal of Periodontology*, May 2005, Vol. 76, No. 5: 803-812.
88. Lechner W, Heim K, Zech J, Daxenbichler G, Marth C (1987). The relation between saliva estradiol levels in pregnancy and infant birth weight. *Arch Gynecol Obstet* 241:9-12.
89. Leimola-Virtanen R, Salo T, Toikkanen S, Pulkkinen J, Syrjänen S. Expression of estrogen receptor (ER) in oral mucosa and salivary glands. *Maturitas*. 2000 Aug 31;36(2):131-7.
90. Lieff Susan, Kim A. Boggess, Amy P. Murtha, Heather Jared, Phoebus N. Madianos, Kevin Moss, James Beck, Steven Offenbacher. The Oral Conditions and Pregnancy Study: Periodontal Status of a Cohort of Pregnant Women. *Journal of Periodontology*, Jan 2004, Vol. 75, No. 1: 116-126.
91. Lindhe, J., Attstrom, R. & Bjorn, A. Influence of sex hormones on gingival exudation in gingivitis free female dogs. *Journal of Periodontal Research* (1968a) 3, 273-278.
92. Loe H, & Silness J. Periodontal disease in pregnancy. I. Prevalence and severity. *Acta odontologica Scandinavica* 1963 21 533 - 551
93. Lu Y-C, Chatterton RT Jr, Vogelsong KM & May LK. Direct radioimmunoassay of progesterone in saliva. *Journal of Immunoassay* (1997) 18 149-163.
94. Lu Y-C, Bentley GR, Gann PH, Hodges KR & Chatterton RT Jr. Salivary estradiol and progesterone levels in conception and non-conception cycles in women. Evaluation of a new assay for salivary estradiol. *Fertility and Sterility* (1999) 71 863-868.

95. Luisi M, Franchi F, Kicovic PM, Silvestri D, Cossu G, Catarsi AL, *et al.* (1981). Radioimmunoassay for progesterone in human saliva during the menstrual cycle. *J Steroid Biochem* 14:1069-1073
96. Machtei Eli E, Dan Mahler, Hana Sanduri, Micha Peled The Effect of Menstrual Cycle on Periodontal Health *Journal of Periodontology*, Mar 2004, Vol. 75, No. 3: 408-412.
97. Machuca Guillermo, Omid Khoshfeiz, Juan R. Lacalle, Carmen Machuca, Pedro Bullón The Influence of General Health and Socio-Cultural Variables on the Periodontal Condition of Pregnant Women *Journal of Periodontology*, Jul 1999, Vol. 70, No. 7: 779-785.
98. Magness, R.R. and C.R.Rosenfeld: Steroid control of blood vessel function . in *Steroid hormones and uterine bleeding*, pp107-120.(N.J.Alexander and C. d'Arcangues, Eds.) AAAS Press, Washington D.C.(1992)
99. Malamud D (1992). Saliva as a diagnostic fluid. *BMJ* 305:207-208.
100. Manolagas S. Role of cytokines in bone resorption. *Bone* 1995;17:63S-67S
101. Manolagas S. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr.Rev.* 2000;21:115-137.
102. Manolagas S.C., Kousteni S., Jilka R.L. Sex steroids and bone. *Recent Prog. Horm. Res.* 2002;57:385-409.
103. Major C. V., Read S. E., Coates R. A., Francis A., McLaughlin B. J., Millson M., Shepherd F., Fanning M., Calzavara L., MacFadden D., Johnson J. K., O'Shaughnessy M. V. Comparison of saliva and blood for human immunodeficiency virus prevalence testing. *J. Infect. Dis.* 1991;163:699-702
104. Mariotti A. The effects of estrogen on gingival fibroblast proliferation. *J.Dent..Res.* 70:352(1991)
105. Mariotti A. The extracellular matrix of the periodontium: Dynamic and interactive tissues. *Periodontology* 2000;3:39-63 (1993)
106. Mariotti A. Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Critical Reviews in oral biology and medicine*, 5(1);27-53(1994).
107. Marques MR, da Silva Marco A.D., Barros Silvana P. Periodontal disease and osteoporosis, association and mechanisms: a review of the literature *Braz J Oral Sci.* 2003 Vol 3 -number 4, 137-140.
108. Matsson, I., & Goldberg, P. Gingival inflammatory reaction in children at different ages. *Journal of Clinical Periodontology*, (1985) 12:98-103.

109. Mendelsohn ME & Karas RH (1999) The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 340:1801-1811.
110. Miyagi M, Aoyama H, Morishita M, Iwamoto Y. Effects of sex hormones on human PMN migration. *Nippon Shishubyo Gakkai Kaishi* (1988)30,1033-1039
111. Miyagi M, Aoyama H, Morishita M, Iwamoto Y. Effects of sex hormones on chemotaxis of human peripheral polymorphonuclear leukocytes and monocytes. *Journal of Periodontology* (1992), 63,28-32.
112. Miyagi M, Morishita M, Iwamoto Y. Effects of sex hormones on production of prostaglandin E2 by human peripheral monocytes. *J Periodontol.* 1993 Nov;64(11):1075-8.
113. Mohamed A.H., J.P. Waterhouse, and H.R. Friederici. The microvasculature of the rabbit gingival as affected by progesterone: An ultrastructural study. *J. Periodontol.* 45:50-60(1974)
114. Mombelli A, Gusberti FA, Van Osten, M. A. C & Lang NP, (1989) Gingival health and gingivitis development during puberty; a 4 year longitudinal study. *Journal of Clinical Periodontology* 1989; 16,451-456.
115. Mombelli A, Lang NP, Burgin WB, Gusberti FA. Microbial changes associated with the development of puberty gingivitis. *J Periodont Res* 1990; 25:331-338.
116. Moore W.E.C. et al Investigation of the influences of puberty, genetics and environment on the composition of subgingival periodontal floras. *Infection and Immunity*, July 1993,2891-2898
117. Morishita M, Aoyama H, Tokumoto K & Iwamoto W. The concentration of salivary steroid hormones and the prevalence of gingivitis at puberty *Adv Dent Res* 1988 2(2):397-400
118. Mosselman S, Polman J, Dijkema RERB: Identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 1996; 392: 49-53.
119. Murmatsu Y, Takaesu Y. Oral health status related to subgingival bacterial flora and sex hormones in saliva during pregnancy. *Bull Tokio Dent Coll.* 1994 Aug;35(3):139-51.
120. 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 Periodont* 1994; 21:658-665.
121. Newnan MF et al Influence of systemic disease and disorders in the periodontium. *Carranza's Clinical Periodontology*, ninth edition, 214.
122. Newnan MF et al Enlargement in puberty. *Carranza's Clinical Periodontology*, ninth edition, 287.

123. Nishida M, Grossi SG, Dunford RG et al. Calcium and the risk for periodontal disease. *J Periodontol.* 2000; 71:1057-1066.
124. Ojanotko AO., Nienstedt, W., and M,P Harri. Metabolism of testosterone by human healthy and inflamed gingival in vitro *Arch Oral Biol.* 25:481-484(1980)
125. Ojanotko-Harri AO, Harri MP, Hurttia HM, Sewon LA. Altered tissue metabolism of progesterone in pregnancy gingivitis and granuloma. *J Clin Periodontol.* 1991 Apr; 18(4):262-6
126. Ojanotko-Harri A, Forssell H, Laine M, Hurttia H, Bläuer M, Tuohimaa P. Immunohistochemical detection of androgen receptors in human oral mucosa. *Arch Oral Biol.* 1992; 37(6):511-4.
127. Oursler MJ 1998 Estrogen regulation of gene expression in osteoblasts and osteoclasts. *Clin Rev Eukaryot Gene Expr* 8:125-140
128. Pacifici R. Estrogen, cytokines, and pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1043-1051
129. Pacifici R. Cytokines, estrogen, and postmenopausal osteoporosis—the second decade. *Endocrinology* (1998) 139:2659-2661
130. Paganini-Hill A: The benefits of estrogen replacement therapy on oral health. The Leisure World Cohort. *Arch Intern Med* 155(21):2325-2329, 1995.
131. Page RC The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm. *Ann Periodontol* 1998; 3: 108
132. Parkar MH, Newman HN, Olsen I. Polymerase chain reaction analysis of oestrogen and androgen receptor expression in human gingival and periodontal tissue. *Arch Oral Biol.* 1996 Oct; 41(10):979-83.
133. Payne JB, Zachs NR, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Patil K. The association between estrogen status and alveolar bone density changes in postmenopausal women with a history of periodontitis. *J Periodontol* 1997; 68 (1):24-31
134. Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Patil KD. Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women. *Osteoporos Int* 1999; 10:34-40.
135. Pfeilschifter Johannes, Roland Köditz, Martin Pfohl and Helmut Schat Changes in Proinflammatory Cytokine Activity after Menopause. *Endocrine Reviews* 23 (1): 90-119
136. Pilgram Thomas K, Charles F. Hildebolt, Mary Dotson, Sheldon C. Cohen, Jay F. Hauser, Eugenia Kardaris, Roberto Civitelli Relationships between Clinical Attachment Level and Spine and Hip Bone Mineral Density: Data from Healthy Postmenopausal Women. *Journal of Periodontology*, Mar 2002, Vol. 73, No. 3: 298-301.

137. Pradhan AD, Manson JE, Rossouw JE, Siscovick DS, Mouton CP, Rifai N, Wallace RB, Jackson RD, Pettinger MB & Ridker PM (2002) Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease: prospective analysis from the Women's Health Initiative observational study. *JAMA* 288:980-987
138. Preckshot J. Women's oral health: is there a hormonal link? *Int J of Pharm Comp* 2004 8(1) 11-4
139. Raber-Durlacher JE, Zeijlemaker WP, Meinesz AA, Abraham-Inpijn L. CD4 to CD8 ratio and in vitro lymphoproliferative responses during experimental gingivitis in pregnancy and post-partum. *J Periodontol*. 1991 Nov;62(11):663-7.
140. Raber-Durlacher JE, Leene W, Palmer-Bouva CC, Raber J, Abraham-Inpijn L. Experimental gingivitis during pregnancy and post-partum: immunohistochemical aspects *J Periodontol*. 1993 Mar; 64(3):211-8.
141. Raber-Durlacher JE, van Steenberghe T, J.M. van der Velden, U. de Graaff, J & Abraham-Inpijn, L. Experimental gingivitis during pregnancy and post-partum: endocrinological and microbiological aspects. *Journal of Clinical Periodontology*. 1994, 21, 549-558
142. Radojkova-Nikolovska V., Nakova M., Stefanovska E., Ristoska S., Nikolovski B., Dzipunova B. Procenka na oralno zdravje kaj bremeni pacientki. *Maked Stomatol Pregl* 2006;30 (3-4):358-364.
143. Read G. F. Hormones in saliva. Tenovuo J. O. eds. *Human Saliva: Clinical Chemistry and Microbiology* 1989;II:147-176 CRC Press Inc. Boca Raton, FL.
144. Reinhardt R, Masada M, Payne J, Allison A, DuBois L. Gingival fluid interleukin-1 beta and interleukin-6 levels in menopause.. *J Clin Periodontol* 1994; 21:22-25.
145. Reinhardt RA, Payne JB, Maze C, Babbitt M, Nummikoski PV, Dunning D. Gingival fluid IL-1beta in postmenopausal females on supportive periodontal therapy. A longitudinal 2-year study. *J Clin Periodontol*. 1998 Dec;25(12):1029-35.
146. 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* 1999;70:823-8.
147. Reynolds Mark A., Graham W. Aberdeen, Gerald J. Pepe, John J. Sauk, Eugene D. Albrecht Estrogen Suppression Induces Papillary Gingival Overgrowth in Pregnant Baboons. *Journal of Periodontology*, May 2004, Vol. 75, No. 5: 693-701.
148. Riad-Fahmy, D., Read, G. F., Walker R. F., and Griffiths, K. Steroids in saliva for assessing endocrine function. *Endocrine Rev* 3:367-395

149. Riancho J, Mundy G. The role of cytokines and growth factors as mediators of the effects of systemic hormones at the bone local level. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 1995;5:193-217.
150. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE & Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 836-843.
151. Ronderos M, Jacobs DR, Himes JH, Pihlstrom BL. Associations of periodontal disease with femoral bone mineral density and estrogen replacement therapy; cross-sectional evaluation of US adults from NHANES III. *J Clin Periodontol.* 2000 Oct;27(10):778-86.
152. Samant A.,Malik CP,Chabra SK, Devi PK. Gingivitis and periodontal disease in pregnancy. *J Periodontol.*1976 Jul;47(7):415-8.
153. Sarlati F, Akhondi N, Jahanbakhsh N.Effect of general health and sociocultural variables on periodontal status of pregnant women. *J Int Acad Periodontol.* 2004 Jul;6(3):95-100
154. Sherwin BB. Estrogen and cognitive functioning in women. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;217:17-22
155. Silness J & Loe H.Periodontal disease in pregnancy II. Correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontologica Scandinavica* 1964 ; 22: 121 – 135
156. Skafar DF, Xu R, Morales J, Ram J & Sowers JR.Female sex hormones and cardiovascular disease in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:3913-3918.
157. Smith C.L., O'Malley B.W. Coregulator function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators. *Endocr. Rev.* 2004;25:45-71.
158. Sooriyamorthy M, Gower DB.Hormonal influences on gingival tissue: relationship to periodontal disease *J Clin Periodontol* 1989; 16:201-208.
159. Soory M.Hormonal factors in periodontal disease. *Dent Update.*2000 Oct; 27(8):380-383.
160. Soory M. Target for steroid hormone mediated actions of periodontal pathogens, cytokines and therapeutic agents: some implications on tissue turnover in the periodontium.*Curr Drug Targets.*2000 Dec;1(4):309-325
161. Southard KA,Southard TE., Schlechte JA et al: Relationship between the density of the alveolar processes and that of postcranial bone. *JRent Res*,79(4):964-969,2000.
162. Southren AL, Rappaport SC, Gordon GG, Vittek J. Specific 5 alfa-dihidrotestosterone receptors in human gingiva.. *J Clin Endocrinol Metab.* 1978; 47(6):1378-82.
163. Steinberg BJ. Women's oral health issues.*J Dent Educ.* 1999; 63:271-275.



164. Streckfus C.F, Johnson RB, Nick T, Tsao A, Tucci M. Comparison of alveolar bone loss, alveolar bone density, salivary and gingival crevicular fluid interleukin-6 concentrations in healthy postmenopausal women on estrogen therapy. *J Gerontol.* 1997; 52A: M343-51.
165. Sutcliffe P. A longitudinal study of gingivitis and puberty. *J Periodont Res* 1972; 7:52-58.
166. Swift A.D., Salivary testosterone in male adolescent. *Frontiers of oral physiology*, Vol 5, D.B. Ferguson, Ed, Basel: Karger, pp. 68-79
167. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Mattei P, Sudano I, Bernini G, Pinto S, Salvetti A. Menopause is associated with endothelial dysfunction in women. *Hypertension.* 1996; 28(4):576-82.
168. Tezai 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* 2000; 71:1492-8.
169. Tiainen L, Asikainen S, Saxen L. Puberty-associated gingivitis. *Community Dent Oral Epidemiol.* 1992 Apr; 20(2):87-9.
170. Tilakaratne A, Soory M. Modulation of Androgen Metabolism by Estradiol-17 $\beta$  and Progesterone, Alone and in Combination, in Human Gingival Fibroblasts in Culture. *Journal of Periodontology*, Sep 1999, Vol. 70, No. 9: 1017-1025.
171. Tilakaratne A, Soory M, Ranasinge AW, Corea SM, Ekanayake SL, de Silva M. Periodontal status during pregnancy and 3 months post-partum, in a rural population of Sri-Lankan women. *J Clin Periodontol.* 2000 Oct; 27(10):787-92.
172. Tsuji Y. Evaluate estradiol 17 $\beta$  in gingival crevicular fluid and their clinical parameter. *Nippon Shishubyo Gakai Kaishi* 30, 368-374.
173. Välimaa H, Savolainen S, Soukka T, Silvoniemi P, Mäkelä S, Kujari H, Gustafsson JA, Laine M. Estrogen receptor-beta is the predominant estrogen receptor subtype in human oral epithelium and salivary glands. *J Endocrinol.* 2004 Jan; 180(1):55-62.
174. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietilä T, Virkamäki A, Hovatta O, Hamsten A, Taskinen MR & Yki-Järvinen H. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 2001; 84:619-625.
175. Velde ER. Disappearing ovarian follicles and reproductive ageing. *Lancet.* 1993; 341:1125-6.
176. Venkov CD, Rankin AB, Vaughan DE. Identification of authentic estrogen receptor in cultured endothelial cells. A potent mechanism for steroid hormone regulation of endothelial function. *Circulation.* 1996; 94(4): 727-33

177. Vittek J, Gordon G, Rappaport AC et al: Specific progesterone receptors in rabbit gingiva. *J Perio Res* 1982;17:657
178. Vittek J, Hernandez MR, Wenk EJ et al. Specific estrogen receptors in human gingiva. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 608-612.
179. Vittek J, L'Hommedieu DG, Gordon GG, Rappaport SC, Southern AL (1985). Direct radioimmunoassay (RIA) of salivary testosterone: correlation with free and total serum testosterone. *Life Sci* 37:711-716.
180. Wactawski -Wende J., Grossi SG., Trevisan M et al. The role of osteopenia in oral bone loss and periodontal disease. *J. Periodontol.* 1996;67:1076-84.
181. Wactawski -Wende J. Periodontal diseases and osteoporosis: associations and mechanisms. *Ann Periodontol* 2001 ;(1):197-208.
182. Wang DY, Fantl VE, Habibollahi F, Clark GM, Fentiman IS, Hayward JL, et al. (1986). Salivary oestradiol and progesterone levels in premenopausal women with breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol* 22:427-433. [
183. Willerhausen, B., Lemmen, C., Hamm, G. and E. Sonnabend: Menschliche fibroblastenkulturen unter dem einfluss der hormone oestradiol und progesterone. *Disch. Zahnarztl, Z.* 41:976-978(1986)
184. Willerhausen, B., Lemmen, C., Hamm, G. Modulation of glycosaminoglycan and collagen synthesis by human gingival fibroblasts by progesterone. *Deutsche Zahnärztliche Zeitschrift*(1991) 46,668-71.
185. Willershausen B, Hamm G, Lemmen C. Influence of steroid hormones on DNA-synthesis in human gingiva and skin fibroblasts. *Quintessenz.* 1987 Oct;38(10):1699-705.
186. Yalcin Funda, Cansu Basegmez, Gulden Isik, Lacin Berber, Esti Eskinazi, Mahtaban Soydinc, Halim Issever, Utku Onan. The Effects of Periodontal Therapy on Intracrevicular Prostaglandin E<sub>2</sub> Concentrations and Clinical Parameters in Pregnancy. *Journal of Periodontology*, Feb 2002, Vol. 73, No. 2: 173-177.
187. Yanover L, Ellen RP. A clinical and microbiologic examination of gingival disease in parapubescent females. *J Periodontol*, 1986 Sep;57(9):562-7.
188. Ylikorkala O, Orpana A, Puolakka J, Pyörälä T & Viinikka L Postmenopausal hormonal replacement decreases plasma levels of endothelin-1. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3384-338
189. Yuan Kuo, Lih-Yuh C. Wing, Dr. Ming T. Lin Pathogenetic Roles of Angiogenic Factors in Pyogenic Granulomas in Pregnancy Are Modulated by Female Sex Hormones. *Journal of Periodontology*, Jul 2002, Vol. 73, No. 7: 701-708.

190. Xie YF, Shu R. Expression of estrogen and progesterone receptors in the gingival tissues of female patients with moderate and advanced periodontitis. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*. 2003; 12(5):366-9
191. Zachariasen RD. Ovarian hormones and gingivitis. *J Dent Hyg*. 1991, 65(3):146-50
192. Zachariasen RD. Oral manifestation of menopause. *Compend Contin Educ Dent*. 14(12):1584-1592, 1993
193. Zaki K, el Hak R, Amer W, Saleh F, El Faras A, Ragab L, Nour H. Salivary female sex hormone levels and gingivitis in pregnancy. *Biomed Biochim Acta*, 1984; 43(6):749-54.
194. Zakrewska JM. Woman as dental patients: Are there any gender differences? *Int Dent J*. 1996; 46:548-57.
195. Zeeman GG, Veth EO, Dennison DK. Periodontal disease: implications for women's health. *Obstet Gynecol Surv*. 2001; 56:43-49.