

## ПОЛОВИТЕ ХОРМОНИ И НИВНАТА УЛОГА ВРЗ ЗДРАВЈЕТО НА ПАРОДОНТОТ

Радојкова-Николовска В., Накова М.

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ - Скопје, Клиника за болести на устата и пародонтот

*Влијанието на йоловиите стероидни хормони и нивната улога во процесите на регулација на голем број хомеостатски механизми во организмот е йоштик за голем број автори да се занимаваат и да ја проучуваат динамиката на хормоналната дистрибуција во сите семенни на човековиот организам.*

*Флукуирачкиот нивоа на йоловиите хормони или, пак, нивната редукција, може да влијае врз функцијата на различни органи и системи, вклучувајќи го и йародонтиално-ткивниот комплекс.*

*Овој йруд йрепставува ревија на досегашните сознанија и современи концепции, кои се однесуваат на влијанието на йоловиите хормони врз здравјето на йародонтиот во различни физиолошки йериоди од живото: йубертејската йа йаурација, репродуктивниот йериод кај жената и менопаузата.*

**Клучни зборови:** хормони; пубертет; гравидитет; менопауза; орално здравје; пародонт; гингива; алвеоларна коска;

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 значајност 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. Тие дејствуваат директно врз пародонтално-ткивниот комплекс, модифицирајќи го ткивниот одговор на локалните фактори и продуцирајќи 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 ширум светот да се занимаваат и проучуваат динамиката на хормоналната дистрибуција, за кое според по-



следните 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 човечкиот 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 човечкиот 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 претвора во поактивниот дихидротестостерон. Слично, како и за синтезата на женските полови хормони, машките полови хормони се синтезираат 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 излачуваат.

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 (18)

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. 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 количества 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 претвораат во естрогени, во гранулоза клетките на овариумот.

Освен тоа, во јајниците се создава и 1/5 од она количества 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.

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.(18)

#### *Рецепторна идентификација на половиите хормони*

До раните 70-ти год, од XX век се верувало дека активноста на естрогените полови хормони, главно, е ограничена на репродуктивните органи и се остварува преку дотогаш единствено познатиот естрогенски рецептор ER $\alpha$  (40).

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 когнитивни функции, заштита од макуларна дегенерација и др.

Концептот, дека естрогените можат да го остварат својот ефект директно врз број-

ни целни ткива и органи, тешко беше да се објасни се до појавата на теоријата за хормонална селективност и вториот естрогенски рецептор ER $\beta$ .(24)

Првичните анимални студии укажуваат на постоење голема разлика во ткивната дистрибуција на ER $\alpha$  и ER $\beta$  кај стаорците. (24)

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.(49)

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 рецептора 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 рецептора 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 (32) Високиот



степен на хомологија на аминокиселинската секвенца во ДНК областа помеѓу двата рецептора, 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.(12) 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 (ЗН) естрадиолот, била најдена предоминантно во базалниот и спинозниот слој на гингивалниот епител, стромалните сврзноктивни клетки и ендотелните клетки и перцитите на малите крвни садови во ламина проприа.

Секако, овие резултати се првиот директен доказ за инволвираноста на хуманата гингива како таргет-ткиво за естрогените хормони.(61), прогестеронот(60,65) и андрогените хормони(53,15), 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.(21)

Кај експерименталните студии изведени врз женски глупци, повторуваните инјекции на естрогените 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 периодонциумот кај експерименталните животни.

#### *Улогата на половите хормони во периодот на џубертејската миграција*

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 флукуирачките 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.(2,50)



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 исчезнување(17).

Nakagawa и сор.(41), во податоците произлезени од лонгитудиналните студии кај деца во пубертет, укажуваат на повисока преваленција на гингивална инфламација отколку кај помлади деца или адулти по пубертетот. До слични сознанија доаѓаат и други автори(39) кои потврдуваат дека гингивалната инфламација кај деца во претпубертет 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 дури и со 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.(41)

Гингивалното ткиво и супгингивалната 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 ко-

личеството на плакот(41) 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 претпубертетот(41)

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 возрасна популациона група, доаѓа до зголемена инциденца и пропорција на *Carpocytophaga* специесот, обвинет за нагласена тенденција на крвавење за време на пубертетот(39).

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 супспециесите 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 супгингивалното 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 гин-



гивит е гингивалното зголемување. Тоа е и директна потврда дека ендокрините нарушувања 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(42) Се смета дека по поминувањето на пубертетот, со нормализирање на хормонските варијации, спонтано доаѓа до редукција на гингивалното зголемување, но само при отсуство на дентален плак и забен калкулус.(42)

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(9).

Типовите на гингивална алтерација се поврзани со физиолошки хормонални измени и се карактеризираат со неспецифични инфламаторни промени, со преобладајќи 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 преобладајќи анаболната функција во стимулирањето на матриксната синтеза, посебно важна и апликативна кај пародонталната репарација(51) и медикаментозно условеното гингивално зголемување, како и за време на третманските модалитети(52).

Андрогените хормони манифестираат анаболни ефекти директно насочени кон сврзно-ткивните елементи, хуманите гингивални фибробласти и алвеоларната коска и имаат импликации во пародонталното здравување, 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 репаративниот одговор во услови на инфламирајќи пародонтален комплекс.(58)

Активноста на андрогените хормони, тестостеронот и 4 андростенедионот, може

да биде директно поттикната како одговор на интерлеукин 1 (IL-1) стимулација, при што доаѓа до конверзија на значајно поголеми количества на потентниот анаболен метаболит  $5\alpha$ -дихидротестостерон(23).

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(38).

Елевираните 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(15).

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

Модулацијата на хормоналниот баланс кај женскиот пол е строго поврзана со генетската елспресија на возраста. Посебно, серумскиот дисбаланс на половите хормони и нивните метаболите 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 (46,54).

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 повремени 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. Литературни-



те податоци укажуваат на преваленција на гингивитот, особено во периодот на овулација и пред почетокот на циклусот(36) и редукција на инфламацијата по завршување на циклусот.

За времетраење на менструалниот циклус, доаѓа до зголемена ексудација од инфламираната гингива и нагласување на претходно постојното 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.(67)

Епидемиолошките податоци сугерираат на учеството на прогестеронот во патолошките механизми на венските и артериските заболувања при употреба на оралните контрацептиви(31). Влијанието на прогестините врз хемостатските фактори зависи од типот и дозата на прогестинот, од присуството на естрогените, од начинот и должината на апликацијата. Рецепторите на естрогените и прогестеронот се локализирани во ендотелот и во мазната мускулатура на сидот 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 супсеквентно во гингивалниот флуид и плунката.

За време на бременоста доаѓа до рапиден пораст на нивото на прогестеронот и на естрогените, кој кон крајот на третиот триместар достигнува нивоа 10 односно 30 пати поголеми од нивоата за време на нормалниот менструален циклус(2,36).

Бременоста, сама по себе, не предизвикува гингивално заболување, туку го потен-

цира гингивалниот одговор и ја модулира резултантната клиничка слика.

Богатите литературни податоци кои произлегуваат од оваа област, сугерираат дека гингивалната инфламација протекува со два нагласени пикови, за време на првиот триместар кога настанува зголемена продукција на гонадотропини и за време на третиот триместар, 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 деветтиот месец од бременоста.

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 по породувањето отколку за време на гестациониот 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 иританси од типот на липополисахаридниот предизвик или забни депозити(67) 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 триместар. 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 месеца по породувањето, додека по една година, состојбата на гингивата е компарабилна со онаа пред породувањето(6).

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(35), 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 резултатното ослободување на хистамин и протеолитички ензими, со што може да придонесе за понагласен инфламаторен одговор на локалните иританси(58).

Испитувањата на Yuan (64) 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 докрај неразјаснета улога на женските стероидни хормони. Исто така, забележано е генерализирано зголемување на мобилноста на забите за време на бременоста (2) и негова редуција пост партум.

За алтерација на сулкусното еко милје кое се случува за време на гестацискиот период, укажуваат студиите на Kognman и Loeshe (29). Бактериско-хормоналните интеракции предизвикуваат промени во композицијата на плаковиот биофилм, при што доаѓа до смена на супгингивалната флора во корист на анаеробите. Според овие автори, за време на вториот триместар, доаѓа до акцентирање на гингивалната инфламаторна реакција и гингивалното крвавење, без евидентно покачување на плакот. Единствен микрорганизам кој квантитативно значај-

но се зголемува со напредување на бременоста е *Prevotella intermedia* (31). Се смета дека овој пораст е асоциран со елевација на системското ниво на естрогените и прогестеронот и коинцидира со покачен индекс на гингивално крвавење(66).

Прифаќајќи го концептот дека оваријалните хормони можат да го потенцираат постојното гингивално воспаление, изведени се студии со цел да се навлезе во откривањето на суптилниот механизам на дејство на посочените хормони врз пародонтално-тквивниот 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 (50). Од своја страна, пак, зголемената пролиферација на новоформирана капиларна мрежа во гингивалното ткиво, доведува до зголемена тенденција на крвавење.

Делумната супресија на имуниот систем на мајката е документирана со значајно зголемување на моноцити во серумот и специфични В-1 гликопротеини кои учествуваат во намалениот лимфоцитен одговор на митогени и антигени(9) како и намален сооднос на Т хелперните и Т супресорните клетки (ЦД4/ЦД8).

Слични промени наоѓаат и Aboul-Daheb и сор(1), каде во услови на зголемен гингивален индекс, процентот на Т3, Т4 и Б 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 Т клеточен одговор во услови на елевирани вредности на оваријалните хормони особено прогестеронот, укажуваат Ruber-Durlacher и сор. (47, 43).

Larr и сор. (33) 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 понефикасна 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 дејствуваат и како имunosупресиви, можно е гингивалната инфламација да прогредира напредно со зголемените вредности на овие медијатори (33,38,63).

Kinnby и сор. (27) наоѓаат дека високото ниво на прогестеронот во тек на гравидитетот влијае на инхибиторот на плазминоген активаторот тип 2 (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 дејствуваат синергистички, сепак, генерално, потенцираната гингивална реакција во гестацискиот период му се припишува на прогестеронот (34).

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 сè уште не се потполно утврдени, но се чини дека повеќето од ефектите на естрогените се посредувани преку генетскиот образец вклучувајќи лиганд/рецептор интеракција (5).

Мултипните механизми инволвирани во активноста на естрогените во различни ткива, неодамна ги разработуваат Mendelson и Karas (37) и Gruber и сор (16). Ефектите на естрогените, посредувани преку естрогенските рецептори ERα и ERβ имаат своја експресија не само во репродуктивните тки-

ва, 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 (65).

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 активираниите естрогени рецептори се транскрипциони фактори кои ја алтерираат генската експресија и активираат протеинска синтеза (16). Лиганд независната активација на естрогенските рецептори поттикнува од факторите на раст, исто така, резултира со нуклеарна акција.

Дејството на естрогените на молекуларно ниво е детерминирано од структурата на хормонот, поттипот на изоформата на инволвираниот естрогенски рецептор, целиот ген промотор и балансот на коактиваторите и корепресорите кои ја модулираат транскрипционата активност (16)

Опишани се и дополнителни позитивни ефекти на естрогените хормони врз васкуларната мрежа. Денес се знае дека 17β-естрадиолот дејствува врз структурата на сидот и функцијата на крвните садови преку бројни целуларни и молекуларни механизми (56). Тој директно дејствува врз васкуларниот тонус преку регулација на ослободување на некои вазоактивни агенси на ендотелот, како што е азотниот оксид (кој дејствува како силен вазорелаксант и инхибитор на агрегација на тромбоцитите) и ензимот простагландин H синтетаза (P<sub>g</sub>HS) (11).

Најновите испитувања сугерираат дека естрогените го остваруваат својот директен васкулопротективен ефект преку нуклеарните рецептори во ендотелијалните клетки (59), 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 (25).

Комплексни ефекти естрогените хормони покажуваат врз хемостатските фактори, при што различни студии нудат спротивставени мислења. Забележани се позитивни ефекти на простаглицинот, моќен вазодилататор и инхибитор на тромбоцитната агрегација, но останува нејасно како тромбоцитната реактивност е засегната од естрогените (3).

Исто така и влијанието на естрогените во процесот на инфламација е контрадикторно. Познато е нивното влијание врз елевацијата на Ц-реактивниот протеин (CRP)-потентен маркер на инфламацијата (7,8) 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(28).

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 йоловиите хормони врз йародонцијалниот йкивен комйлекс во йериодот 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 фо-

ликули), 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 постменопауза.

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(19, 13, 57).

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 (48).

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) (15), азотен оксид (11) и неколку цитокини имплицирани во коскената ресорпција (55).

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

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, 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 (62).

Начинот на дејствување на естрогените хормони врз коскениот ткиво се одвива, пред сè, 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 (20, 44, 22).

Естрогените хормони исто така индуцираат синтеза на трансформиращкиот 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.

## SEX HORMONES RELATED TO PERIODONTAL HEALTH

Radojkova-Nikolovska V., Nakova M.

### Summary

The influence of sex steroid hormones and their role in homeostatic regulation in human

organism is challenge for number of authors to study and gain their knowledge about dynamics of hormonal distribution in all segments of human body.

Fluctuation levels of sex hormones or their reduction, can affect function of different tissue or systems, including periodontal complex.

This paper is a review of current knowledge and modern concepts related with influence of sex hormones on periodontal health in different physiological periods of life: puberty maturation, reproductive women cycles and menopause.

**Key words:** hormones; puberty; pregnancy; menopause; oral health; periodontium; gingiva; alveolar bone;

### 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. Amar S, Chung KM. Influence of hormonal variation on the periodontium in women. *Periodontology* 2000, 1994; 6:79-87.
3. 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.
4. Chesnut CH III. The relationship between skeletal and oral bone mineral density: an overview. *Ann Periodontol* 2001; 6:193-6.
5. Compston Juliet E. Sex Steroids and Bone. *Physiological Reviews*, Vol. 81, No. 1, January 2001, pp. 419-447
6. Cohen DW, Shapiro J, Friedman L, et al; A longitudinal investigation of the periodontal changes during pregnancy and fifteen months post partum. *J Periodontol* 1971; 42:653
7. 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.
8. 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.
9. Cutolo M, Sulli A, Serio B et al. Estrogens, the immune response and autoimmunity. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13:217
  10. Damoulis PD, Hauschka PV. Cytokines induce nitric oxide production in mouse osteoblasts. *Biochem Biophys Res Commun*. 1994; 201:924-31.
  11. Davidge S, Yunlong Zhang. Estrogen replacement suppresses prostaglandin H synthase-dependent vasoconstrictor in rat mesenteric arteries. *Circ Res* 1998; 83:388-395.
  12. Formicola AJ, Weatherford T, Grupe H Jr, The uptake of H3 estradiol by the oral tissues in rats. *J Periodont Res* 1970; 5:269
  13. Friedlander AH. The physiology, medical management and oral implications of menopause. *J Am Dent Assoc* 2002; 133:73-81
  14. Golub LM, Ramamurthy NS, Llavaveras A et al. A chemically modified nanotimicrobial tetracycline (CMT-8) inhibits gingival matrix metalloproteinases, periodontal breakdown and extra-oral bone loss in ovariectomized rats. *ANN NY Acad Sci*. 1999; 878:290-310
  15. 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.
  16. Gruber CJ, Tschugguel W, Schneeberger C & Huber JC. Production and actions of estrogens. *N Engl J Med* 2002; 346:340-352.
  17. Gusberty FA, Mombelli A, Lang NP et al. Changes in the subgingival microbiota during puberty. *J Clin Periodont* 1990; 17:685.
  18. Guyton Arthur. C., M.D. *Textbook of medical physiology*. 2000
  19. Haimov-Kochman R, Kochman T. Bisphosphonate and estrogen replacement therapy for postmenopausal periodontitis. *IMAJ* 2004; 6:173-177
  20. 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
  21. Hugoson A. Gingival inflammation and female sex hormones. *J Periodont Res* 5 (suppl) 1970;
  22. Jilka RL 1998/ Cytokines, bone remodeling, and estrogen deficiency: 1998 update. *Bone* 23:75-81
  23. 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.
  24. Katzenellbogen BS, Korach KS. Editorial: a new factor in the estrogen drama - enter ER beta. *Endocrinology* 1997; 138:861-862
  25. Keaney JF Jr, Vita JA. Atherosclerosis, oxidative stress and antioxidant protection in endothelium derived relaxing factor action. *Prog Cardiovasc Dis*. 1995; 38:129-154.
  26. Kinane Denis F. Periodontitis Modified by Systemic Factors. *Annals of Periodontology*, Dec 1999, Vol. 4, No. 1: 54-63.
  27. 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
  28. Koh KK. Effects of estrogen on the vascular wall: vasomotor function and inflammation. *Cardiovasc Res* (2002) 55:714-726.
  29. flora during pregnancy. *Journal of Periodontal Research* 1980; 15:111-122
  30. Kornman KS, Loesche WJ. Effects of estradiol and progesterone on *Bacteroides melanogenicus* and *Bacteroides gingivalis*. *Infection and Immunity* 1982; 35:256-263.
  31. Kuhn H. Effects of progestogens on haemostasis. *Maturitas*. 1996; 24(1-2):1-19
  32. 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
  33. Lapp CA, Thomas ME, Lewis JB. Modulation by progesterone of interleukin-6 production by gingival fibroblasts. *J Periodontol*. 1995 66(4):279-84
  34. 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.
  35. Lief 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.
  36. 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.
  37. Mendelsohn ME & Karas RH (1999) The protec-



- tive effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 340:1801-1811.
38. 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.
  39. Mombelli A, Lang NP, Burgin WB, Gusberti FA. Microbial changes associated with the development of puberty gingivitis. *J Periodont Res* 1990; 25:331-338.
  40. Mosselman S, Polman J, Dijkema R. ERB: Identification and characterization of a novel human estrogen receptor. *FEBS Lett* 1996; 392: 49-53.
  41. 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.
  42. Newnan MF et al. Enlargement in puberty. *Carranza's Clinical Periodontology*, ninth edition, 287.
  43. 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
  44. Oursler MJ 1998. Estrogen regulation of gene expression in osteoblasts and osteoclasts. *1996 Clin Rev Eukaryot Gene Expr* 8:125-140
  45. 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 Periodontal* 1997; 68 (1):24-31
  46. Preckshot J. Women's oral health: is there a hormonal link? *Int J of Pharm Comp* 2004 8(1) 11-4
  47. Raber-Durlacher JE, van Steenberg TJ, Van der Velden U, de Graaff J, Abraham-Inpijn L. Experimental gingivitis during pregnancy and post-partum: clinical, endocrinological, and microbiological aspects. *J Clin Periodontol.* 1994 Sep; 21(8): 549-58.
  48. 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.
  49. Sherwin BB. Estrogen and cognitive functioning in women. *Proc Soc Exp Biol Med* 1998;217:17-22
  50. Sooriyamorthy M, Gower DB. Hormonal influences on gingival tissue: relationship to periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1989; 16:201-208.
  51. Soory M. Hormonal factors in periodontal disease *Dent Update.* 2000 Oct; 27(8):380-383.
  52. 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
  53. Southren AL, Rapparot SC, Gordon GG, Vittek J. Specific 5 alpha-dihydrotestosterone receptors in human gingival *J Clin Endocrinol Metab.* 1978; 47(6):1378-82.
  54. Steinberg BJ. Women's oral health issues. *J Dent Educ.* 1999; 63:271-275.
  55. 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.
  56. Taddei S, Viridis 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.
  57. 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.
  58. 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.
  59. 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
  60. Vittek J, Gordon G, Rapparot AC et al: Specific progesterone receptors in rabbit gingiva *J Perio Res* 1982;17:657
  61. Vittek J, Hernandez MR, Wenk EJ et al. Specific estrogen receptors in human gingiva. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 608-612.
  62. Wactawski - Wende J. Periodontal diseases and osteoporosis: associations and mechanisms. *Ann Periodontol* 2001 ;(1):197-208.
  63. Yalcin Funda, Cansu Basegmez, Gulden Isik, Lacin Berber, Esti Eskinazi, Mahtaban Soydisc, Halim Issever, Utku Onan The Effects of Periodontal Therapy on Intracrevicular Prostaglandin E2 Concentrations and Clinical Parameters in Pregnancy *Journal of Periodontology*, Feb 2002, Vol. 73, No. 2: 173-177.
  64. Yuan Kuo, Lih-Yuh C. Wing, Dr. Ming T. Lin Pathogenetic Roles of Angiogenic Factors in Pyoge-



- nic Granulomas in Pregnancy Are Modulated by Female Sex Hormones *Journal of Periodontology*, Jul 2002, Vol. 73, No. 7: 701-708.
65. Xie YF, Shu R. Expression of estrogen and progesteron receptors in the gingival tissues of female patients with moderate and advanced periodontitis. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue*.2003; 12(5):366-9
66. Zachariasen RD Ovarian hormones and gingivitis. *J Dent Hyg*.1991, 65(3):146-50
67. Zeeman GG, Veth EO, Dennison DK. Periodontal disease: implications for women's health. *Obstet Gynecol Surv*.2001; 56:43-49.