



T.C.

MARMARA ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**POSTMENOPUZAL DÖNEMDEKİ KRONİK PERİODONTİTİSLİ
KADINLARDA BİSFOSFONAT KULLANIMININ
PERİODONTAL DOKULAR ÜZERİNE ETKİSİ**

Dt. RABİA EBRU TOPRAKSEVEN
DOKTORA TEZİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Doç. Dr. LEYLA KURU

İSTANBUL - 2007

D) TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince engin bilgisini, deneyimini ve önerilerini tüm samimiyeti ile paylaşan, doktoramın her aşamasında desteğini, pozitif enerjisini ve yakınlığını hiçbir zaman esirgemeyerek beni ayakta tutan, tüm zorlukları aşmamda sonsuz emek veren ve en önemlisi daha geniş düşünmemi sağlayan, hayatımda her zaman yer almasını dilediğim değerli hocam sayın Doç. Dr. Leyla Kuru'ya,

Tezimin planlanmasına, yürütülmesine ve yazımına büyük katkıları bulunan, birikimlerinden faydalanmamı sağlayan sayın Prof. Dr. Ülkü Noyan'a,

Doktora eğitimimin tüm aşamalarında gösterdiği destek ve yakınlık ile mesleki katkılarından dolayı sayın Prof. Dr. Bahar Eren Kuru'ya,

Tecrübelerinden faydalandığım ve klinik çalışmalarına değerli katkı sağlayan sayın Prof. Dr. Elvan Efeoğlu'na ve Yrd. Doç. Dr. Kemal Naci Köse'ye,

Tezin özellikle planlama ve kriterlere uygun hasta bulma aşamasında yardımlarını esirgemeyen sayın Prof. Dr. Mithat Erenus'a ve tüm M.Ü. Menopoz Kliniği'nde görev yapan doktor arkadaşlarıma,

Çalışmaktan mutluluk duyduğum ve her sıkıntıda yanı başımda olan Melike Özcengiz'e, Eylem Özyağcı'ya ve yine yardımlarını esirgemeyen Selin Yıldırım'a, Hare Gürsoy Mert'e, Tuğçe Börekçi'ye, Ömer Birkan Ağralı'ya, Tulu Eyüboğlu'na, Ezgi Malalı'ya ve isimlerini tek tek sayamadığım ama hayatımda çok önemli yer tutan tüm eski ve yeni çalışma arkadaşlarıma,

Hayata gözlerimi açtığım ilk günden itibaren sevgi, anlayış ve desteklerini benden esirgemeyerek her zaman yanımda olan biricik aileme en içten teşekkürlerimi sunarım.

Bu çalışmayı, SAĞ-DKR-100105-0029 no'lu proje ile maddi olarak destekleyen M.Ü. Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu'na teşekkür ederim.

II) İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
I) Teşekkür	I
II) İçindekiler	II
III) Kısaltmalar ve Simgeler	V
1. Özet	1
2. Summary	2
3. Giriş ve Amaç	3
4. Genel Bilgiler	5
4.1. Kemiğin Biyolojisi	5
4.2. Kemik Hücreleri	5
4.2.1. Osteojenik Hücreler	5
4.2.1.1. Preosteoblastlar	6
4.2.1.2. Osteoblastlar	6
4.2.1.3. Osteositler	6
4.2.1.4. <i>Bone-lining</i> Hücreler	7
4.2.2. Osteoklastlar	7
4.3. Kemik Matriksi	8
4.3.1. Kollajen	8
4.3.2. Osteokalsin	9
4.3.3. Bone Sialoprotein	9
4.3.4. Osteopontin	10
4.3.5. Osteonektin	10
4.3.6. Proteoglikanlar	10
4.4. Kemik <i>Remodeling</i> Mekanizması	11
4.5. Kemik <i>Remodeling</i> inde Sistemik ve Lokal Düzenleyiciler	12
4.5.1. Sistemik Faktörler	12
4.5.2. Lokal Faktörler	14
4.6. Osteoporözün Tanımı ve Teşhis Kriterleri	16
4.7. Epidemiyoloji ve Klinik Belirtiler	17
4.8. Osteoporöz Sınıflaması	18

4.8.1. Primer Osteoporöz	19
4.8.2. Sekonder Osteoporöz	22
4.9. Osteoporöz için Risk Faktörleri	23
4.10. Kemik Kütlesi ve Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümleri	25
4.10.1. Radyografik Yöntemler	25
4.10.2. Biyokimyasal Yöntemler	29
4.10.2.1. Kemik Yapımını Gösteren <i>Markerlar</i>	29
4.10.2.2. Kemik Yıkımını Gösteren <i>Markerlar</i>	30
4.11. Periodontal Hastalık ile Osteoporöz İlişkisi	32
4.12. Osteoporöz Tedavisi ve Oral Kemik Kaybına Etkisi	40
5. Gereç ve Yöntem	48
5.1. Hasta Seçimi	48
5.2. Çalışma Grupları	49
5.3. Klinik İndeks ve Ölçümler	49
5.3.1. Plak İndeksi	49
5.3.2. Dişeti Oluğu Kanama İndeksi	50
5.3.3. Sondalanabilir Cep Derinliği	50
5.3.4. Rölatif Ataşman Seviyesi	50
5.4. Radyografik Kayıtların Alınması	51
5.4.1. DEXA ile Sistemik ve Mandibular Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü	51
5.4.2. Panoramik Radyografide Mandibular Kortikal Kemik Şekil ve Kalınlık Ölçümü	52
5.5. Dişeti Oluğu Sıvısının Toplanması	53
5.6. Serum Örneklerinin Toplanması	54
5.7. Çalışma Planı	54
5.8. Klinik İşlemler	57
5.8.1. Başlangıç Periodontal Tedavi	57
5.8.2. Başlangıç Periodontal Tedavi Sonrası	57
5.9. Laboratuvar İşlemleri	58
5.9.1. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Elüsyonu	58
5.9.2. Osteokalsin Analizi	59

5.9.3. Tip I Kollajen C Telopektit Analizi	62
5.10. İstatistiksel Değerlendirme	64
6. Bulgular	65
6.1. Demografik Veriler	65
6.2. Klinik Bulgular	70
6.2.1. Plak İndeksi	70
6.2.2. Dişeti Oluğu Kanama İndeksi	71
6.2.3. Sondalanabilir Cep Derinliği	73
6.2.4. Rölatif Ataşman Seviyesi	75
6.3. Radyografik Bulgular	77
6.3.1. Kemik Mineral Yoğunluğu Seviyesi	78
6.3.1.1. Vertebral Kemik Mineral Yoğunluğu Seviyesi	79
6.3.1.2. Femur Kemik Mineral Yoğunluğu Seviyesi	79
6.3.1.3. Mandibular Kemik Mineral Yoğunluğu Seviyesi	80
6.3.2. Panoramik Radyografide Mandibular Kemik Şekil ve Kalınlığının Değerlendirilmesi	81
6.4. Laboratuvar Bulguları	83
6.4.1. Dişeti Oluğu Sıvısı Hacmi	83
6.4.2. Dişeti Oluğu Sıvısı Osteokalsin Seviyesi	84
6.4.3. Dişeti Oluğu Sıvısı Tip I Kollajen C Telopektit Seviyesi	85
6.4.4. Serum Osteokalsin Seviyesi	87
6.4.5. Serum Tip I Kollajen C Telopektit Seviyesi	88
6.5. Klinik, Radyografik ve Laboratuvar Bulgularının Özetlenmesi	91
6.6. Korelasyonlar	93
7. Tartışma ve Sonuç	95
8. Ekler	113
9. Kaynaklar	121
10. Özgeçmiş	145

III) KISALTMALAR ve SİMGELER

cm²: Santimetrekaare

⁰C: Derece santigrat

gr: Gram

kDa: Kilo dalton

μl: Mikrolitre

mm: Milimetre

ng: Nanogram

pH: Potansiyel hidrojen

pmol/L: *Picomole per litre*

rpm: *Revolution per minute*

Ss: Standart sapma

$\bar{x}$: Aritmetik ortalama

AD: Anlamlı değil

ALP: Alkalen fosfataz

BPT: Başlangıç periodontal tedavi

BSP: *Bone sialoprotein*

C: Karboksi

M-CSF-1: Makrofaj *colony stimulating factor*-1

DKYT: Diş ve kök yüzeyi temizliği

DOKİ: Dişeti oluğu kanama indeksi

DOS: Dişeti oluğu sıvısı

ELISA: *Enzyme linked immunosorbent assay*

FGF: *Fibroblast growth factor*

GER: Granüllü endoplazmik retikulum

IGF: *Insulin-like growth factor*

IL: İnterlökin

KAS: Klinik ataşman seviyesi

KMY: Kemik mineral yoğunluğu

Kort: Kortikal

KP: Kronik periodontitis

Mand: Mandibula

MDP: Mikrobiyal dental plak
N: Amino
OC: Osteokalsin
PDGF: *Platelet-derived growth factor*
PGE₂ : Prostaglandin E₂
PI: Plak indeksi
PTH: Paratiroid hormon
RAS: R latif ataşman seviyesi
SCD: Sondalanabilir cep derinliği
TGF- : *Transforming growth factor- *
TKCT: Tip I kollajen C telopeptit
TNF- : T m r nekroz fakt r- 
TRAP: Tartarat rezistant asit fosfataz
Verteb: Vertebra
VK : V cut k tle indeksi

1. ÖZET

Bu çalışmada, postmenopozal osteoporözlü kronik periodontitisli kadınlarda, başlangıç periodontal tedavisi (BPT) ile birlikte kullanılan bisfosfonatın kemik mineral yoğunluğu (KMY), mandibular kortikal kemik morfolojisi ve kalınlığı, klinik parametreler, dişeti oluğu sıvısı (DOS) ve serum osteokalsin ve tip I kollajen C telopeptit (TKCT) seviyeleri üzerine etkisi incelendi. Yirmi hasta bisfosfonat kullanmayan B(-) grubu ve kullanan B(+) grubu olmak üzere 2 gruba ayrıldı. B(-) grubuna diş ve kök yüzeyi temizliği (DKYT), B(+) grubuna DKYT ile birlikte bisfosfonat uygulandı. Hastalardan BPT'den önce (0.gün) ve 6 ay sonra plak indeksi, dişeti oluğu kanama indeksi (DOKİ), sondalanabilir cep derinliği ve rölatif ataşman seviyesi ölçüldü, radyografiler elde edildi ve DOS ve serum örnekleri toplandı. Bu örneklerdeki *markerlar enzyme linked immunosorbent assay* yöntemiyle araştırıldı. Her iki grupta tüm klinik parametrelerde anlamlı iyileşmeler saptanırken ($p<0.01$), sadece DOKİ değişiminde gruplar arasındaki fark anlamlı bulundu ($p<0.05$). KMY seviyeleri, B(-) grubunda azalırken B(+) grubunda anlamlı ($p<0.01$) artış gösterdi, iki grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.01$). DOS hacmi iki grupta anlamlı azalırken ($p<0.05$), gruplar arasında bir fark bulunmadı. DOS osteokalsin ve TKCT konsantrasyonları B(+) grubunda azalırken B(-) grubunda artış gösterdi, ancak grup içi ve gruplar arası karşılaştırmada anlamlı bir fark bulunmadı. Serum osteokalsin seviyesinde B(+) grubunda başlangıca göre azalma, B(-) grubunda artış görülürken gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Serum TKCT seviyesinde B(+) grubunda anlamlı bir düşüş ($p<0.05$) gözlemlendi, iki grup arasındaki fark anlamlıydı ($p<0.05$). DOKİ dışında klinik parametrelerde anlamlı bir değişim olmamakla birlikte, sistemik ve mandibular kemik yıkımının daha az olması, DOS ve serumda osteokalsinin ve TKCT'nin azalması B(+) grubunda yıkım-yapım dengesinin sağlandığını gösterdi. Bu çalışma, osteoporöz tedavisinde kullanılan bisfosfonatın sistemik kemik kaybını azaltırken lokal kemik kaybının görüldüğü periodontitisin tedavisine de olumlu katkısı olabileceğini düşündürdü.

Anahtar Kelimeler: Postmenopozal osteoporöz, kronik periodontitis, başlangıç periodontal tedavi, dişeti oluğu sıvısı, serum, kemik mineral yoğunluğu.

2. SUMMARY

Effects of Bisphosphonate on Periodontal Tissues in Postmenopausal Women with Chronic Periodontitis

The objective of this study was to evaluate the effects of initial periodontal treatment (IPT) and bisphosphonate on bone mineral density (BMD), mandibular cortical morphology and thickness, clinical parameters, serum and gingival crevicular fluid (GCF) osteocalcin and type I collagen C telopeptide (TCCT) levels in women with postmenopausal osteoporosis and chronic periodontitis. A total of 20 patients were divided into 2 groups: i) B(-) group received IPT only, ii) B(+) group received IPT and systemic bisphosphonate. Plaque index, sulcus bleeding index (SBI), probing pocket depth, relative attachment level and gingival recession were measured radiographs were taken and GCF and serum samples were collected before IPT and after 6 months. Enzyme linked immunosorbent assay was performed to measure the markers in these samples. Clinical evaluation revealed statistically significant improvements in all clinical parameters of both groups ($p < 0.01$). Intergroup comparisons revealed statistically significant difference for SBI only ($p < 0.05$). BMD levels decreased in the B(-) group and increased in the B(+) group ($p < 0.01$), and intergroup comparisons showed statistically significant difference ($p < 0.01$). GCF volume decreased in both groups ($p < 0.05$) and no significant difference was found between the groups. GCF osteocalcin and TCCT levels were decreased in the B(+) group, whereas: an increase was observed in the B(-) group. However, no significant difference was found between the groups. Serum osteocalcin levels decreased in the B(+) group and increased in the B(-) group, but no differences were found between the groups. Serum TCCT levels showed a significant decrease in the B(+) group and intergroup differences were statistically significant ($p < 0.05$). The findings of decreased systemic and mandibular bone resorption, decreased osteocalcin and TCTT levels in GCF and serum showed that bone resorption and formation were maintained in equilibrium in the B(+) group. This study implicates that bisphosphonate treatment decreases systemic bone resorption and may be useful in the treatment of periodontitis in postmenopausal women.

Key Words: Postmenopausal osteoporosis, chronic periodontitis, initial periodontal treatment, gingival crevicular fluid, serum, bone mineral density.

3. GİRİŞ ve AMAÇ

Osteoporöz, iskeletsel kırılma riskinde artışa ve kırıklara neden olabilen ve kemik kütlesinde azalma ile karakterize metabolik bir kemik hastalığıdır (101). Dünya Sağlık Örgütü tarafından genç erişkinlerin 2.5 standart sapma altında ölçülen kemik mineral yoğunluğu olarak tanımlanan osteoporöz (240), dünya popülasyonu 50 yaş üstü bireyleri etkileyen önemli bir sağlık sorunudur. Her iki cinsiyette görülmekle birlikte özellikle östrojen seviyesinin azaldığı menopoz sonrası dönemdeki kadınların % 13-18'inde bu hastalığa rastlanır (23). Erken dönemde genellikle herhangi bir belirti vermeyen sistemik kemik kaybı, kırılmaya neden olduğunda bireyin yaşam kalitesini etkileyen ağrı, fonksiyon eksikliği ve deformasyon ile sonuçlanır.

Periodontitis, alveol kemiğini de içeren periodontal dokuların kaybıyla karakterize iltihabi bir hastalıktır (128). Patogenezi farklı olmakla birlikte en önemli ortak özellikleri kemik kaybı olan periodontitis ile osteoporözün (27,184) etiyolojilerinde genetik hem de davranışsal ortak risk faktörleri rol oynar. Osteoporöz sistemik bir hastalık iken periodontitis lokaldir (101). Osteoporöz periodontal hastalığa doğrudan neden olmayabilir. Ancak kemik mineral kaybına karşı koruyucu rol oynayan östrojenin seviyesindeki ani düşüş, postmenopozal kadınlarda görülen alveol kemiği dahil vücuttaki tüm kemik kütlesindeki azalmayı hızlandırır (101,169).

Postmenopoz dönemindeki osteoporözün tedavisinde, yan etkileri nedeniyle hormon replasman tedavisi tercih edilmemekte, günümüzde alendronat gibi son jenerasyon bisfosfonatların kullanılması giderek yaygınlaşmaktadır (56,188,193,217). Bu ilaçların, kemik yıkımında rol oynayan olgun osteoklastlar üzerine sitotoksik etkili olduğu, metabolik yaralanma oluşturup bu hücrelerin farklılaşmasını ve kemiğe bağlanmasını önlediği ve böylece kemik yıkımını azalttığı düşünülmektedir (8,238). Konuyla ilgili yapılmış hayvan çalışmalarında, alendronatın osteoklast farklılaşmasını ve osteoblastlar aracılığıyla gerçekleşen osteoklastik kemik yıkımını önlediği, osteoklastların apoptozisini arttırdığı gösterilmiştir (179,224). İnsan çalışmalarında ise osteoporözlü hastalarda alendronatın sistemik kemik yoğunluğu kaybını önlediği, vertebra ve femur kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı ve kemik iyileşmesini bozmaksızın kırık riskini azalttığı bildirilmiştir (61,205,230,232). İlacın etkisi periodontal hastalıklı bireyler üzerinde de incelenmiştir. Sistemik alendronat kullanımının periodontal dokular üzerine etkisini araştıran sadece dört adet insan

alışmasının mevcut olduğu görülmektedir (56,125,188,189). Bu çalışmaların ikisinde sistemik açıdan sağlıklı ancak kronik periodontitisli hastalar seçilmiş ve mekanik tedaviye destek amacıyla verilen alendronatın bir çalışmada klinik periodontal parametreler üzerine herhangi bir etkisinin olmadığı bildirilirken (56) diğer çalışmada anlamlı ölçüde klinik iyileşme sağlandığı ancak radyografik açıdan bir fark elde edilmediği rapor edilmiştir (125). Tip 2 diabetes mellituslu ve kronik periodontitisli hastalarda başlangıç periodontal tedavi ile birlikte uygulanan sistemik alendronatın klinik iyileşmenin yanında serumda tespit edilen kemik yıkım *markerı* seviyesini de düşürdüğü ancak glisemik kontrol üzerine etkili olmadığı gösterilmiştir (189). Postmenopozal dönemdeki kronik periodontitisli kadınlarda da bir çalışma yapılmış ve mekanik periodontal tedavi ile alendronatın birlikte kullanımının klinik parametrelerden dişeti kanaması ve sondalanabilir cep derinliği üzerine ilave etkisi olduğu, ayak bileği ölçümlerinde kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı, kemik yıkım *markerının* serum seviyesinde anlamlı olmayan bir düşüşe neden olduğu bildirilmiştir (188). Periodontal hastalığı olan bireylerin mekanik periodontal tedavisinde alendronatın klinik parametreler üzerine ilave etkisi ile ilgili kısıtlı sayıda yapılmış çalışma olduğu ve bunların sonuçlarının da yetersiz olduğu görülmektedir. Ayrıca menopoz sonrası dönemde hem osteoporözlü hem de kronik periodontitisli kadınlarda alendronatın periodontal tedavi ile birlikte kullanımının periodontal klinik parametreler üzerine olan etkisi önemlidir ve bu ilacın kemik yıkım ve yapım *markerlarının* zellikle lokal seviyeleri üzerine etkisi de bilinmemektedir.

Bu nedenle, çalışmada postmenopozal dönemde osteoporöz tanısı konmuş kronik periodontitisli kadınlarda başlangıç peridontal tedavi ile eş zamanlı olarak kullanılan alendronatın periodontal dokular üzerindeki etkilerini klinik olarak araştırmak, sistemik ve mandibula alveol kemiği mineral yoğunluğundaki değişimleri radyografik olarak gözlemlemek, kemik yapım *markerı* osteokalsin ile kemik yıkım *markerı* tip I kollajen C telopeptitin serumdaki sistemik ve dişeti oluğu sıvısındaki lokal seviyelerini değerlendirmek ve tüm bu veriler arasındaki korelasyonu yapmak amaçlandı.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Kemiğin Biyolojisi

Kemik çok güçlü bir biyolojik yapı materyalidir. Bu gücünün kaynağını içi boş tübüler yapı, lameller organizasyon ve internal olarak güçlendirilmiş matriksten alır. Kemik mekanik, beslenme ve hormonal etkiler karşısında devamlı yenilenen dinamik bir doku olma özelliğiyle büyük bir önem taşır (74).

Metabolik olarak aktif bir organ olan kemik, esas olarak özelleşmiş bir sert bağ dokusudur ve hücreler ile hücreler arası organik ve inorganik matriksten oluşur (194). Bu matriksin içinde mineralizasyonu sağlayan kalsiyum ve fosfat iyonları hidroksiapatit formundadır. Bu içerik kemiğin yüke karşı direnmesine, santral sinir sistemi gibi çok hassas ve önemli organları korumasına ve kalsiyum gibi vücut homeostazına katkıda bulunan mineraller için depo görevi yapmasına olanak sağlar (126).

Kemik makroskopik olarak, % 10 gözeneğe sahip kortikal ve % 50 gözeneğe sahip süngerimsi yapıdan oluşur (10). Polarize ışık mikroskopunda gözlenen kemiğin lameller yapısı, kortikal kemikte dairesel iken süngerimsi kemikte trabeküler tarzıdır. Kortikal kemik tüm vücut kemiklerinin % 80'ini, süngerimsi kemik ise % 20'sini meydana getirir. Ancak süngerimsi kemiğin metabolik olarak daha aktif olması nedeniyle her iki kemik tipinin total kemik metabolizmasına katkısı hemen hemen eşit seviyededir. Her ikisi de hormonlara, büyüme faktörlerine ve çeşitli tedavi yaklaşımlarına farklı cevap vermekle birlikte metabolizmaları çok sıkı ve iyi düzenlenen bir denge içindedir. Bu dengedeki sistemik veya lokal değişiklikler, osteogenezis imperfekta, osteomalasia, osteoporöz ve periodontitis gibi kemik kütlelerinde azalmayla karakterize bir hastalıkla veya osteopetrozis, *Paget's* hastalığı gibi kemik kütlelerinde artışla karakterize bir hastalıkla sonuçlanır (201).

4.2. Kemik Hücreleri

Kemiğin hücresel yapısında osteojenik hücreler ve osteoklastlar olmak üzere 2 temel hücre tipi bulunur.

4.2.1. Osteojenik Hücreler

Kemik yapısında bulunan osteojenik hücreler preosteoblastlar, osteoblastlar, osteositler ve *bone-lining* hücrelerdir. Bu hücreler, kemik iliğindeki mezenkimal

hücrelerden ve bağ dokusundaki küçük kan damarlarına komşu perisitlerden kaynaklanırlar (74).

4.2.1.1. Preosteoblastlar

Preosteoblastlar, aktif olmayan fibroblast morfolojisine sahiptirler ve birçok serbest ribozom, birkaç granüllü endoplazmik retikulum (GER) ve küçük bir golgi kompleksi içerirler. Farklılaşma sırasında preosteoblastlar komşu preosteoblastlarla veya önceden farklılaşmış osteoblastlarla kontakta geçerek sitoplazmik polarite geliştirirler ve GER ile golgi kompleksi miktarını arttıırırlar (74).

4.2.1.2. Osteoblastlar

Kemik yapımından sorumlu hücreler olan osteoblastlar, organik matriks komponentlerinden kollajen, kollajen olmayan proteinler ve proteoglikanları sentezlerler ve matriks mineralizasyonunu kontrol ederler (126). Bu osteojenik hücreler, aktif olmayan matriks metalloproteinazların yanında osteoklast gelişimini ve çeşitli hematopoetik hücrelerin farklılaşmasını düzenleyen faktörleri de salgırlar (21). Otokrin yolla osteoblastik aktiviteyi düzenlerken parakrin yolla osteoklastlar ve diğer hücreleri etkileyen büyüme faktörlerini, kemokinleri ve prostaglandinleri üretirler (74). Bu fonksiyonlarını gerçekleştirebilmek için fazla miktarda GER ve geniş golgi kompleksi içerirler. Ayrıca bu osteojenik hücreler, D vitamini ve paratiroid hormon (PTH) reseptörlerine sahiptirler. Hızlı kemik oluşan yüzeylerde osteoblastların boyları kübikten kısa kolon şekline kadar değişkenlik gösterir ve kemik boyunca epitel hücrelerini taklit eder tarzda sıkıca paketlenmişlerdir. Yan yana temas ve kalsiyuma bağımlı adezyon, aktif osteoblastların karakteristik özelliklerindendir (74).

4.2.1.3. Osteositler

Kemik oluşumu sırasında, osteoblastlar kemik matriksi içinde hapsolurlar ve osteositlere dönüşürler. Laküner boşluk içindeki osteositler, mineralize olmamış kollajen fibriller ve proteoglikanlar ile çevrili olarak bulunurlar. Osteositlerde GER ve golgi kompleksi küçüktür ve mitokondri ile nadiren salgılama granülleri içerirler. Tamamen farklılaşmış olan bu hücreler, kemik matriksi içinde tümüyle hapsediğinde sentez ve salgılama kapasitelerini kaybederler (74).

Kalsiyum homeostazında görev alan osteositlerin kalsiyumu ve diğer iyonları, vücut sıvılarına salınmak üzere kemik matriksinden mobilize ederek kanalikuler kanallar ve hücre sitoplazmik uzantıları yardımıyla kemik yüzeyindeki osteoblastlara taşıdıkları düşünülmektedir (74).

4.2.1.4. Bone-lining Hücreler

Bone-lining hücreler, kemik yüzeyi üzerinde düz sitoplazmik tabakalar halinde uzanırlar ve toplam kemik yüzeyinin % 80'ini kapladığı düşünülmektedir (74). Dinlenme fazında olan kemik yüzeyinin her milimetresinde yaklaşık olarak 20 adet *bone-lining* hücre bulunur. Bu hücrelerin altında osteoid yerine ince bir tabaka mineralize olmamış bağ dokusu matriksi bulunur. Sentezleme yetenekleri olmayan bu hücreler, kemik yüzeyini osteoklastlardan korurlar, kemik sıvısının iyonik içeriğini organize ederler ve yeni kemik oluşumunun veya kemik yıkımının başlamasını düzenlerler (74,126).

4.2.2. Osteoklastlar

Osteoklastlar, hematopoetik kök hücrelerinden kaynağını alan çok çekirdekli hücrelerdir (126). Aynı zamanda, şartlar uygun olduğunda kemik iliği kaynaklı monosit ile makrofaj koloni oluşturan hücrelerin, periferik kan monositlerinin ve doku makrofajlarının farklılaşmasıyla da oluşabilirler. Fonksiyonel osteoklastların gelişmesini etkileyen faktörler, monosit *colony stimulating factor-1* (M-CSF-1), osteoklast farklılaşma faktörü, interlökinler (IL), D vitamini ve tümör nekroz faktör- α (TNF- α) gibi faktörler ile osteokalsin içeren kemik yüzeyine hücrenin temas etmesidir. Tek çekirdekli osteoklast hücresi de tanımlanmış olmasına rağmen, tipik osteoklast hücresi bazal sitoplazmada konumlanmış 2-20 çekirdek içerir (49,135). GER, sitoplazma içinde genellikle kısa, dar ve dallara ayrılmış olarak bulunur. İyi gelişmiş golgi kompleksi küçük salgı granülleri içinde paketlenmiş metalloproteinazlar ve lizozomal enzimler içerir. Bütün hücre tipleri arasında en yüksek mitokondri konsantrasyonuna sahip hücreler osteoklastlardır. Plazma membranının katlanmasıyla oluşan ve fırçası kenar olarak adlandırılan geniş yüzey, yüksek derecede özelleşmiş osteoklastın aktif olarak kemik yıkımını gerçekleştirdiği bölgesidir. Osteoklast hücrelerinde görülen sitoplazmik polarite sayesinde yoğun enzim içeren salgı granülleri

fırçamsı kenara taşınır. Osteoklastlar tarafından üretilen katepsin, tartarat asit fosfataz (TRAP) ve metalloproteinazlar düşük pH'da kollajeni yıkarak kemik yüzeyinde bir rezorpsiyon çukuru oluştururlar. Kemik yüzeyinde göç edebilme özelliğine sahip hareketli hücreler olan osteoklastlar, kemiğin yıkılarak rezorpsiyon çukurunun oluşturulmasını takiben yeni bir rezorpsiyon çukuru oluşturmak üzere yana ilerlerler. Kemik yıkımı sırasında osteoklast içindeki kalsiyum konsantrasyonu belli bir seviyeye ulaştığı zaman bu hücrenin aktivitesi sona erer. Kalsiyumun kontrolü osteoklast plazma membranında bulunan kalsiyum sensörü ile düzenlenir (74).

Kemik yapım aktivitesine osteoklastlar tarafından başlatılan ve sürdürülen kemik yıkım aktivitesi sürekli olarak eşlik eder (126). Periodontal hastalıklar gibi iltihabi durumlarda, dokuya enfütre olan iltihabi hücreler tarafından üretilen prostaglandin E₂ (PGE₂) ve günümüzde IL-1 β olarak kabul edilen osteoklast aktive eden faktör gibi uyaranlara cevap olarak osteoklastik aktivite başlar (74). Osteoklastların yol açtığı kemik yıkımı, metabolik kemik hastalıklarının patogenezinde de önem taşır. Örneğin osteoporözde, osteoklastlara bağlı kemik yıkımı yalnızca kemik kütlesindeki kayıptan sorumlu olmakla kalmayıp perforasyonlara yol açarak trabeküllerin devamlılığını bozar ve böylece kemiğin esnekliğini azaltır, korteksin porözitesini artırır (237).

4.3. Kemik Matriksi

Hücreler arası madde olan kemik matriksi, kollajen fibriller ve esas maddeyi içeren organik kısım ile hidroksiapatit formunda kristal mineral tuzlarını ve kalsiyumu içeren inorganik kısımdan oluşur. Kemik matriksinin % 90'ı kollajenden, geri kalan % 10'u osteokalsin, osteopontin, *bone sialoprotein* (BSP) ve osteonektin gibi kollajen olmayan proteinler ile proteoglikanlardan oluşur (74).

4.3.1. Kollajen

Kollajen, organik matriksin esas fibril yapısını oluşturan proteindir. Tip I kollajen toplam kollajen içeriğinin yaklaşık % 95'ini oluşturur ve tip V kollajenle birlikte bağ dokusunun temel yapısal bütünlüğünü sağlayan heterotipik fibrilleri meydana getirirler (14). Tip I ve V'in yanı sıra kemik, az miktarda tip III ve tip XII kollajeni de içerir. Tip I, V ve XII kollajen osteoblastlar tarafından üretilirken tip III ve

tip XII kollajen fibrillerin bir kısmı fibroblastlar tarafından oluşturulur (207). Bu nedenle fibroblast ve osteoblastların oluşum ve farklılaşma hızı, kollajen ve kemik yapım hızını etkiler (66).

Kollajen proteinini, en önemlileri glisin (% 35), alanin (% 11) ve prolin ile hidroksiprolin (% 21) ve diğer amino asitler oluşturur (66). Bu protein, α zinciri adı verilen birbirine sıkıca bağlanan 3 polipeptitten oluşur ve üçlü sarmal şeklinde düzenlenir. Daha sonra bu zincirler hidrojen köprüleriyle bağlanarak tropokollajen adını alırlar. Birçok tropokollajen uç uca eklenerek kollajen fibrilini meydana getirir. Bu molekülün yapısında yer alan α zincirleri birbirine benzemez (192) ve bu zincirdeki farklılıklara göre günümüze kadar 19 farklı kollajen molekülü tipi tanımlanmıştır (58).

Kemikteki kollajen fibriller, *pyridinium* halka yapısını oluşturan lizin ve modifiye lizin içeren moleküller arası çapraz bağlar ile sağlamlaştırılmıştır. Kollajen fibrillerinin yüksek gerilim kuvvetine sahip olması esas olarak bu çapraz bağlar tarafından sağlanır (207).

4.3.2. Osteokalsin

Osteokalsin, esas olarak odontoblastlar ve osteoblastlar tarafından sentezlenen düşük molekül ağırlıklı bir proteindir ve yapısındaki γ -karboksiglutamik asit kalıntıları nedeniyle *bone gla protein* olarak da adlandırılır (134). Bu proteinin peridontal ligament hücreleri tarafından da sentezlendiği gösterilmiştir (121). Kemik dokusu ve dentine spesifik olan osteokalsin, salgılandıktan hemen sonra kemiğin mineralize matriksiyle birleşir. Proteindeki *gla* kalıntılarının kalsiyum bağlayan bölge gibi görev yapması nedeniyle osteokalsinin kemik matriks mineralizasyonu işlevinde rol oynadığı ileri sürülmüştür (74). Bu rol, osteokalsinin mineralize kemik matrikste ve bu proteinin *messenger* ribonükleik asidinin aynı zamanda osteoblastlarda bulunması ile desteklenmiştir (140,141).

4.3.3. Bone Sialoprotein

BSP II olarak da bilinen ve osteoblastlar ve periodontal ligament hücreleri tarafından sentezlenen BSP, hücre yüzey integrinleriyle etkileşen ataşman proteinlerinin yapısında yer alan arginin-glisin-aspartat (RGD) tripeptid sekansını içerir (121,174). BSP'in yapısında bulunan glutamik asit kalıntıları yüksek kalsiyum bağlama potansiyeli

bulunan negatif yüklü bir bölgeyi oluşturur. Sadece mineralize kemik yapısında bulunan bu protein, hücrelere olduğu gibi hidroksiapatite de sıkıca bağlanabilir (174).

4.3.4. Osteopontin

İçeriğindeki sialik asit nedeniyle BSP I olarak da adlandırılan osteopontin, kemikte ve santral sinir sistemi, böbrek ve plasenta gibi yumuşak dokularda bulunan bir glikofosfoproteindir (134). Bu molekülün bir RGD hücre ataşman sekansına sahip olmasının yanı sıra kalsiyum iyonlarına yüksek afinitesi vardır. BSP'e benzer negatif yüklü bir bölgesi bulunan osteopontin kemik hücreleri ve periodontal ligament hücreleri tarafından üretilir (74,121). Fizyolojik görevi tam olarak bilinmemekle beraber osteoblast ve osteoklastların kemik matriksine adezyonunda ve kemik mineralizasyonunda rol oynadığı düşünülür (74).

4.3.5. Osteonektin

Kemiğin kollajen olmayan proteinleri arasında en fazla miktarda bulunan osteonektin, fosfat içeren bir glikoproteindir ve osteoprogenitör hücreler, osteoblastlar, ve yeni oluşmuş osteositler, periodontal ligament fibroblastları ve endotelyal hücreler gibi çok sayıda yumuşak doku hücreleri tarafından üretilir (121,218). Kalsiyum ve kollajen bağlayan bölgeler içeren bu glikoproteininin kemik matriks mineralizasyonunun başlatılmasında rolü olduğu düşünülse de, gerçek fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Çeşitli kollajen tiplerine ve substrat adezyon moleküllerine bağlanabilme özelliği sonucu, bu glikoproteininin kalsiyum aracılığıyla hücreler arası matriksin organizasyonunda fonksiyon gördüğü düşünülmektedir (74).

4.3.6. Proteoglikanlar

Proteoglikanlar, bir proteine bağlı bir veya daha fazla sayıda sülfatlanmış polisakkaritten oluşurlar (134). Hücreler arası matriksin yapısına katkıda bulunan bu moleküller, hücre adezyonunu ve büyümesini düzenlerler, büyüme faktörlerini bağlama ve aktivitelerini düzenleme kapasitesine de sahiptirler. Kemik matriksinde en sık bulunan proteoglikanlar, dekorin ve biglikandır (16).

4.4. Kemik *Remodeling* Mekanizması

Bütün bir yaşam süresince iskelet homeostazının sağlanması ve yapısal bütünlüğünün korunması için hem kortikal hem de trabeküler kemikte *remodeling* adı verilen bir dizi değişim izlenir. Bu değişimin iki ana bileşeni olan kemik yıkımı ve kemik yapımı, osteoklast ve osteoblastların düzenlediği bir aktivite paketi içinde gerçekleşmektedir. Her iki sürecin aynı anda olduğu bu yapı çok hücreli kemik ünitesi (*bone multicellular unit*) olarak adlandırılır (139). Bu ünite, yeni rezorbe olan kemik üzerindeki osteoklastlardan, damar ve perisitlerden ve yeni oluşan organik matriks üzerindeki osteoblastlardan oluşur. Lokal uyarı ile PTH, büyüme hormonları ve kalsitonin gibi hormonların salınımı, kemik *remodeling*inin kontrolünde rol alır. Kısaca *remodeling* hadisesi yaşam boyunca kemiğin iç ve dış etkilere adapte olmasını sağlamak için oluşur (126). Yetişkin bir insanda kemik *remodeling*i temelde bir yerine koyma işlevidir. Kemik oluşumu daha önce yıkımın görüldüğü yüzeylerde gerçekleşir. İlk olarak Frost (72) tarafından ortaya konan bu mekanizma başlıca 5 safhadan oluşmaktadır.

1. Dinlenme: İnaktif osteoblastlar korteks iç yüzeyinde lokal ve sistemik etkenlere açık bekleme durumundadırlar.
2. Aktivasyon: Hematopoetik kök hücreleri rezorbe edilecek kemik yüzeyine göç ederek bu bölgede konaklar ve çok çekirdekli osteoklastlara farklılaşır. Bu safhanın amacı latent bir yüzeyin aktif bir *remodeling* bölgesine dönüştürülmesidir.
3. Rezorpsiyon: Kemik, çok sayıda mononükleer fagositlerin de yardımıyla osteoklastlar tarafından rezorbe edilir. Bu safha 3-4 hafta boyunca sürer (139).
4. *Reversal*: Rezorpsiyon safhasından formasyon safhasına geçiştir. Mononükleer hücreler ve bunları takiben preosteoblastlar rezorbe olmuş kemik yüzeyinde belirir. Polarize ışıktaki görülebilen tersine dönüş çizgisi osteopontinden zengindir.
5. Formasyon: Farklılaşmış osteoblastlar, osteoid matriksi sentezlemek üzere eroziv bölgede birikirler (202). Kemik formasyonu, matriks sentezi ve mineralizasyonu olmak üzere 2 aşamada gerçekleşir ve yaklaşık 3-4 ay sürer. Bir yılda *remodeling* ile iskelet sisteminde görülen net değişiklik % 10'dur (139). Kemiklerin ortalama yıllık yenilenme hızı, kortikal kemikte % 4, süngerimsi kemikte ise % 20'dir (59). Normal insan iskeletinde aktivasyon her 10 saniyede bir tekrarlanır, ancak yaş ve osteoporöz ile osteoblast sayısı ve osteoid miktarı arasında negatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir (8).

4.5. Kemik *Remodeling*inde Sistemik ve Lokal Düzenleyiciler

Kemik *remodeling*i kısmen yer çekimi ve diğer faktörlerin iskelet üzerine yaptıkları baskı ve gerginlik ile ilişkilidir. Sistemik olarak dolaşımdaki hormonlar, lokal olarak da büyüme faktörleri tarafından düzenlenir (59) (Tablo 4.1).

4.5.1. Sistemik Faktörler

Kemik *remodeling*ini düzenleyen sistemik faktörler PTH, kalsitonin, insülin, D vitamini, seks steroidleri ve tiroid hormonlarıdır. Bu faktörlerden PTH, kemiklerdeki kalsiyumu mobilize eder ve idrarda fosfat atılımını artırır (59). PTH'ın kemik oluşumu üzerine kompleks bir etkisi vardır, kemik matriks sentezini stimüle veya inhibe edebilir. Plazma kalsiyum seviyesinin düşmesi, PTH sekresyonu için esas uyarandır. PTH böbreklerde kalsiyumun tübüler geri emilimini artırırken fosfatını düşürür. Böylece plazma kalsiyum konsantrasyonu artar, fosfat konsantrasyonu düşer (202). Osteoklastlarda PTH reseptörü bulunmadığından bu hormon kemik rezorpsiyonu üzerine etkisini osteoblastlar aracılığıyla indirekt olarak gösterir. Lokal faktörlerle birlikte kemik rezorpsiyonu üzerine sinerjistik etki gösterir. Örneğin bu hormonun IL-1 ile birlikte kemik rezorpsiyonu üzerine olan etkileri ikisinin ayrı ayrı etkilerinden çok daha fazladır (201).

Kemik *remodeling*ini düzenleyen sistemik faktörlerden biri olan kalsitonin tiroid bezindeki hücrelerden salgılanır (59), en belirgin etkisi kemik yıkımını inhibe etmesidir. Kalsitonin plazma kalsiyum düzeyini düşürür ve negatif *feedback* mekanizmasıyla kalsiyum seviyesini düzenleyen hormon olarak düşünülmektedir. Bu hormon böbrekte kalsiyum, fosfat, magnezyum ve potasyumun renal tübüler geri emilimini azaltır (202).

İnsülinin kemik rezorpsiyonu üzerine etkisi olmamakla birlikte iskeletin gelişmesi için gerekli sistemik hormonları modüle etmek suretiyle kıkırdak oluşumu, kemik matriks sentezi ve mineralizasyonu üzerine etkisi vardır (202).

Önemli bir sistemik faktör olan D vitamini, ultraviyole ışını etkisiyle vücutta belirli provitaminlerden oluşturulan, birbirleriyle yakın ilişkili bir sterol grubudur. Memelilerin derisinde bulunan 7-dehidrokolekalsiferolden güneş ışığı etkisiyle önce provitamin D₃ oluşur ve sonra D₃ vitaminine dönüştürülür. Daha sonra karaciğerde D₃ vitamini, 25-hidroksi-kolekalsiferole çevrilir. D vitamininin aktif metaboliti olan 1.25-

dihidroksi vitamin D₃ {1.25 (OH)₂D₃} (kalsitriol) böbrekte oluşturulur. D vitaminin diğer bir kaynağı ise diyetir. Bu aktif metabolit, PTH benzeri fonksiyona sahiptir ve temel görevi bağırsaklardan kalsiyum emilimini arttırmaktır (59,205). Hem osteoid mineralizasyonu hem de kemik rezorpsiyonu üzerine etki eder. 1.25-dihidroksi vitamin D₃'ün kemik mineralizasyonu üzerine etkisi olmakla beraber kemik oluşumunu direkt etkilemez, ancak osteoblastlarca sentezlenen osteokalsinin sentezini hızlandırır (78). 1.25-dihidroksi vitamin D₃ düşük dozlarda rezorpsiyon yönünde etki eder, osteoprogenitör ve hematopoetik hücreleri uyarır. Monositleri uyarıp IL-1, IL-2 ve PGE₂ salınımını artırır, kemik kollajen sentezini direkt inhibe eder (10,201,202).

Seks steroidleri, özellikle östrojen, kemikteki yeniden yapılanma sırasında *remodeling* siklus sıklığını ve her siklustaki yıkım-yapım arasındaki dengeyi kontrol eden en önemli faktörlerden birisidir. Östrojen etkisini hem direkt hem de indirekt yollarla gösterir. Bu hormonun direkt etkisi osteoblast ve osteoklast hücrelerinde bulunan özelleşmiş reseptörler aracılığıyla düzenlenir. Östrojen direkt etkisiyle osteoklastın proteolitik enzim salgısını azaltır ve *transforming growth factor-β* (TGF-β) salgısını artırarak apoptozisini hızlandırır (163). Bu hormon indirekt etkisini ise osteoklastları osteoblastlar aracılığıyla yönlendirerek ve osteoklast farklılaşması ve aktivasyonunu sağlayan IL-1, IL-6, TNF-α ve CSF gibi uyarıcı parakrin mediyatörlerin sentezini azaltarak gösterir (175,200). Normalde kadınlarda yumurtalıktan 100-1000 pmol/L konsantrasyonunda salgılanan temel östrojen olan serum estradiol seviyesi, menopoza döneminde 20-50 pmol/L'e düşer. Bu nedenle postmenopozal dönemde östrojenin ani düşüşüyle kemik mineral kaybı hızlanır (61). Androjenlerin kemik rezorpsiyonu üzerine olan etkisi östrojenlerden farklılık gösterir. Östrojenler kemik kaybını, trabeküler ve endokortikal kemik rezorpsiyonunu ve *turnover*ını azaltarak önlerler. Androjenler ise kemik kütlesini, indirekt olarak kas kütlesini artırarak ve direkt olarak periostta kemik oluşumunu uyararak artırırlar (175). Kalça kırığı olan yaşlı erkeklerin serum 25-hidroksi kolekalsiferol ve androjen seviyeleri aynı yaştaki kontrol grubuna göre daha düşük bulunmuştur (156).

İskeletin normal büyüme ve gelişimi için gerekli olan tiroid hormonları IGF-1 ile birlikte esas olarak kıkırdak oluşumu üzerine etkilidirler. Bu etkilerine karşın tiroid hormonlarının kemik matriks sentezinde ve hücre çoğalmasında rolleri yoktur, ancak kemik rezorpsiyonunu uyarırlar (202,211).

4.5.2. Lokal Faktörler

Lokal faktörler genellikle kemik hücreleri tarafından lokal olarak sentezlenir, ancak bazı faktörlerin kaynağı immün ve hematolojik sistemlerdeki hücreler de olabilir.

Lokal faktörlerden biri olan IGF, iskelet dokusunda yer alan hücreler dahil olmak üzere birçok hücre tarafından üretilen nonglikolize polipeptitlerdir. IGF-1 ve IGF-2 olmak üzere 2 tipte bulunurlar. Benzer biyolojik özelliklere sahip olmakla birlikte IGF-1 daha etkilidir. Her 2 tip IGF'nin kemik kollajen ve matriks sentezini arttırdıkları ve osteoblastların çoğalmasını uyandırdıkları gösterilmiştir (201,202).

Polipeptit yapısındaki TGF- β , kemik hücreleri tarafından sentezlenen ve kemik matriksinde en fazla bulunan büyüme faktörüdür. TGF- β osteojenik hücre çoğalmasını, osteoblastların kollajen sentezini, kemik matriks apozisyonunu ve alkalen fosfataz (ALP) aktivitesini uyarır (201). Kemik yıkımını hızlandıran hormonlar kemikten TGF- β salınımını arttırırlar, böylece kemik yıkımı baskılanır ve *remodeling*in formasyon fazı başlatılır (121,201,202).

Sağlıklı ve malign birçok doku tarafından sentezlenen *fibroblast growth factor* (FGF), kemik hücreleri için mitojeniktir, kemik hücrelerinin kollajen sentezini hızlandırırlar (175,201).

Platelet-derived growth factor (PDGF) ilk olarak trombositlerden izole edilmiş katyonik, heparin bağlayan bir polipeptittir. Osteoblastlar tarafından da sentezlenen PDGF'nin çoğu serum ve trombosit kaynaklıdır. Bu hormon osteoblastların çoğalmasını ve DNA sentezini uyarır, kemik kollajen sentezini ve kemik matriks apozisyon hızını arttırır (171). Kemik oluşumu üzerine etkisinin yanı sıra kesin olmamakla birlikte kemik yıkımı ve kollajen parçalanmasını da arttırdığı düşünülmektedir (201).

Lokal faktörlerden biri olan sitokinler, osteoblastlar tarafından üretilen, lipopolisakkaritler, diğer sitokinler ve hormonlar tarafından düzenlenen iltihabi mediyatörlerdir (201). IL-1, IL-6 ve TNF- α hakkında en çok araştırma yapılan ve etkileri bilinen sitokinlerdir. IL-1 sitokini kemik yıkımının en kuvvetli uyarıcıdır. IL-1 bu etkisini PGE₂ üretimi ve salınımını arttırarak indirekt yolla ve 80 kDa reseptörü vasıtasıyla osteoklasta etki ederek direkt yolla gösterir (32). IL-1'in osteoblastlar üzerine etkisi komplekstir. Bu sitokinin devamlı verilmesi ile *in vitro* ve *in vivo* olarak kemik oluşumunun önleniği, aralıklı olarak verilmesiyle de kemik oluşumunun osteoblastlar aracılığıyla uyarıldığı tespit edilmiştir (27). IL-6 osteoklast hücrelerinin

oluşumundan sorumludur, ancak bu sitokin olgun osteoklastları aktive etmez. Bu nedenle osteoklast öncü hücrelerinden zengin sistemlerde kemik yıkımını uyarırlar (163). Osteoklastları stimule eden TNF- α hem *in vivo* hem *in vitro* şartlarda osteoklastik rezorpsiyonu uyarır (15). Yapılan çalışmalarda östrojen eksikliğinde mononükleer hücrelerden çok miktarda salgılanan sitokinlerin postmenopozal veya overektomi sonrası görülen artmış *turnover*dan sorumlu olduğu gösterilmiştir (106,107).

M-CSF-1 hematopoetik kök hücrelerinin olgun osteoklastlara farklılaşmasını uyartabilir (201).

Bir araşidonik asit metaboliti olan PGE₂, kapiller geçirgenliği artırır, kemik rezorpsiyonunu ve lökositlerin kemotaksisini uyarır (160). PGE'lerin oluşturduğu rezorpsiyon etkilerinin biyolojik önemi henüz net değildir, ancak rezorpsiyon etkilerini IL-1 ve IGF üzerinden gösterdikleri düşünülmektedir (201).

Tablo 4.1. Kemik *remodeling*inde rol alan lokal ve sistemik düzenleyiciler.

Sistemik Faktörler	Lokal Faktörler
Paratiroid hormon	<i>Insulin-like growth factor</i>
Kalsitonin	<i>Transforming growth factor-β</i>
İnsülin	<i>Fibroblast growth factor</i>
D Vitamini	<i>Platelet-derived growth factor</i>
Seks Steroidleri	Sitokinler
Tiroid hormonları	<i>Colony stimulating factor</i>
	Prostaglandinler

4.6. Osteoporözün Tanımı ve Teşhis Kriterleri

Osteoporöz, yunancada kemik anlamına gelen “osteon” ile por veya pasaj anlamına gelen “poros” kelimelerinin birleşiminden meydana gelmiştir (154). “Osteoporöz” terimi ilk olarak 1820’li yıllarda Johann Lobstein (199) tarafından ortaya atılmıştır. Ancak Lobstein’ın tarif ettiği hastalık günümüzde osteogenesis imperfecta tanımına uymaktadır. 1940 yılında Fuller Albright (3) “postmenopozal osteoporöz”ü östrojen eksikliği sonucu görülen bozulmuş kemik oluşumu olarak tarif etmiştir. Daha sonra Riggs ve ark (186) tarafından biri postmenopozal östrojen eksikliği ile ilişkili diğeri ise kalsiyum eksikliği ve iskeletin yaşlanması ile ilişkili olmak üzere 2 tip osteoporöz kavramı ortaya atılmıştır. Günümüzde osteoporöz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikroyapısının bozulmasından dolayı klinik olarak minimal travmayla bile kırıkların oluşabildiği metabolik bir kemik hastalığı olarak tanımlanmaktadır (77,165). Kemik *remodeling* hadisesinde yıkım ve yapım arasındaki dengenin yıkım lehine bozulması nedeniyle görülen ve kemik kütlesindeki azalma olarak tanımlanan osteopeni ilerlerse kemik mineral kaybı ve osteoporöz ile sonuçlanır (37).

İskelet sistemindeki kemik dokusunun gram cinsinden toplam miktarı olarak tanımlanan kemik kütlesinin en hızlı artışı her iki cinsiyette de puberte döneminde görülür. Kemik kütlesi, cinsiyet hormonlarının etkisiyle 15 yaşından sonra vücut mineral içeriğinin her yıl % 5 artışıyla kadınlarda 20-30 yaşlarında, erkeklerde ise 35-40 yaşlarında doruk noktasına ulaşır. Doruk kemik kütlesi olarak adlandırılan bu en yüksek değere ulaşmayı takiben düşüş başlar (9). Bu nedenle, osteoporöz gelişiminde kemik kaybı kadar çocukluk veya gençlik döneminde bireyin kemik kütlesinin ulaştığı maksimum seviye de çok önemlidir (179). Bu değere aile geçmişi, ırk ve D vitamini reseptör geni gibi genetik faktörler ile beslenme ve fiziksel aktivite gibi çevresel faktörler etki eder (61).

Kemik mineral yoğunluğu, kemik mineralize doku miktarının ölçülen alana bölümü ile hesaplanır ve gr/cm^2 cinsinden ifade edilir. Bireyin ölçülen kemik mineral yoğunluğu değeri ile bireyin ait olduğu topluma özgü doruk seviyesindeki kemik mineral yoğunluğu arasındaki farkın standart sapma cinsinden ifadesi “T değeri” olarak bilinir. Buna bağlı olarak 1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü (*World Health Organization-WHO*) (240) osteoporöz için o topluma ait genç, normal bireylere göre

2.5 standart sapma altında olan kemik mineral yoğunluğu seviyesini, osteopeni için ise normal kemik mineral yoğunluğundan 1-2.5 standart sapma altında kemik mineral yoğunluğu seviyesini teşhis kriteri olarak belirlemiştir. Kemik mineral yoğunluğundaki her 1 standart sapma azalışında kırık riski yaklaşık 2 katı artmaktadır (136).

Osteoporözün teşhisinde alternatif bir yaklaşım ise vertebraların morfolojik deformitelerini değerlendirmektedir. Bu vertebral deformitelerin hem kadın hem erkekte görülme prevalansı % 12'dir. Ancak kadınlarda yaşla birlikte artma ihtimali erkeklerden daha yüksektir (142).

4.7. Epidemiyoloji ve Klinik Belirtiler

Osteoporöz yaşlı popülasyonda önemli bir sağlık problemidir, Kanada ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 50 yaşın üzerinde yaklaşık her 4 kadından ve her 8 erkekten birini etkilemektedir (235). Bu dönemde kemik kütle kaybı hızı yılda ortalama % 0.5-1.0 olarak saptanmıştır. Ancak kadınlarda kemik kütle kaybı, menopoz sonrası 5-10 yıl boyunca en hızlı şekilde seyreder. 80 yaşına varmış kadınların doruk kemik kütlelerinin % 40'ını kaybettikleri bu oranın aynı yaştaki erkeklerde ise % 25 olduğu bildirilmiştir (9,101).

Osteoporöz hakkındaki epidemiyolojik veriler, etnik köken ve coğrafi yerleşim bölgelerine has özellikler itibariyle değişmektedir. Hastalığın tek objektif bulgusu kırıklar olduğu için epidemiyolojik çalışmalar kemik kaybının ön planda olduğu yaşlılık dönemi kırıkları üzerinde yoğunlaşmıştır (40,227). Bu kırıklar sıklıkla el bileği, vertebralar ve femurda görülmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl görülen kırıkların ortalama 1.5 milyonu osteoporöz sonucu olmaktadır (155). Bunların yaklaşık 250 000'i el bileği, 500 000'den fazlası vertebra kırıklarıdır. Vertebra kırıkları, kalça kırıklarının yaklaşık 3 katıdır ve sıklıkla kadınlarda görülmektedir. Asyalılar'da kalça kırığı seyrek olmasına rağmen omurga kırığı prevalansı Avrupalılar'a yakındır ve yaşlanmayla birlikte sıklığı artmaktadır (4,105). Türkiye'de yapılan bir çalışmada en fazla D12, daha sonra D11 ve L1 vertebra kırığına rastlanmıştır ve vertebral kırık oranı % 14.8 olarak bildirilmiştir (196). Ay ve ark (11) tarafından 55 osteoporötik, 90 osteopenik ve geri kalan bireylerin sağlıklı olduğu 65 yaş üstü toplam 208 kadın ve erkekte yapılan bir çalışmada da vertebral çökme kırığı oranı % 13 olarak tespit edilmiştir.

Kemik kütlesindeki kayıp önceleri herhangi bir belirti vermez. Ancak bu kayıp ilerleyip kırık meydana geldiğinde, fonksiyon eksikliği ve bazı vakalarda deformite ile sonuçlanabilir. Bu nedenle osteoporöz kırık oluşmadan önce “sessiz hastalık” olarak da tanımlanır (101).

Osteoporözde kemik kaybı hızlanır veya aşırı miktarda artarsa özellikle önkol distali (*Colles* kırıkları), vertebraların gövdesi ve kalça kırıklarında artışa neden olur. Tüm bu bölgeler yüksek miktarda trabeküler kemik içerirler ve trabeküler kemikler metabolik olarak daha aktif olduklarından kayıpları da daha hızlı olur. Omurlarda kompresyon kırıkları, osteoporözlü yaşlı kadınlarda yaygın olan tipik dul kamburu oluşturan belirgin kifoza neden olur. Yaşlı bireylerde kalça kırıklarında % 12-20 oranında ölüm ihtimali vardır ve yaşayanların da yarısı pahalı ve uzun süren bir bakıma ihtiyaç duyarlar (59).

4.8. Osteoporöz Sınıflaması

Osteoporöz için yaş, etiyoloji, lokalizasyon, tutulan kemik yapısı veya histolojik görünüm gibi farklı özellikler temel alınarak birçok sınıflama geliştirilmiştir (Tablo 4.2) (162). Günümüzde bu sınıflamalar arasında etiyolojisi temel alınarak yapılan sınıflama kullanılmaktadır.

Tablo 4.2. Farklı özellikler temel alınarak yapılan osteoporöz sınıflamaları.

Yaşa göre	Juvenil
	Erişkin
	Senil
Etiyolojiye göre	Primer
	Sekonder
Lokalizasyona göre	Genel
	Bölgesel
Tutulan kemik dokusuna göre	Kortikal
	Trabeküler
Histolojik görünümüne göre	Hızlı yapım-yıkım döngülü
	Yavaş yapım-yıkım döngülü

Riggs ve Melton (185) 1983 yılında, primer osteoporözü postmenopozal (Tip I) ve senil (Tip II) osteoporöz olarak 2 gruba ayırmıştır. Bu araştırmacılar osteoporözün patogeneğinde menopozun rolü olduğunu göstermişler ve postmenopozal osteoporözü menopozun ilk 20 yılı ile sınırlamışlardır. Ancak normal postmenopozal kadınlara kıyasla, diğer bazı postmenopozal kadınlarda görülen hızlı ve uzun süreli kemik kaybını, östrojen eksikliği ile birlikte başka etiyolojik faktörlerin de varlığına bağlamışlardır. Riggs ve Melton'ın (185) etiyolojiyi esas alarak yaptığı bu temel sınıflama 1994 yılında Kanis (109) tarafından modifiye edilmiştir. Bu sınıflamaya göre osteoporöz primer ve sekonder olarak 2'ye ayrılmıştır:

1. Primer osteoporöz

- Postmenopozal osteoporöz (Tip I)
- Senil osteoporöz (Tip II)
- İdiyopatik osteoporöz (juvenil, erişkin)

2. Sekonder osteoporöz

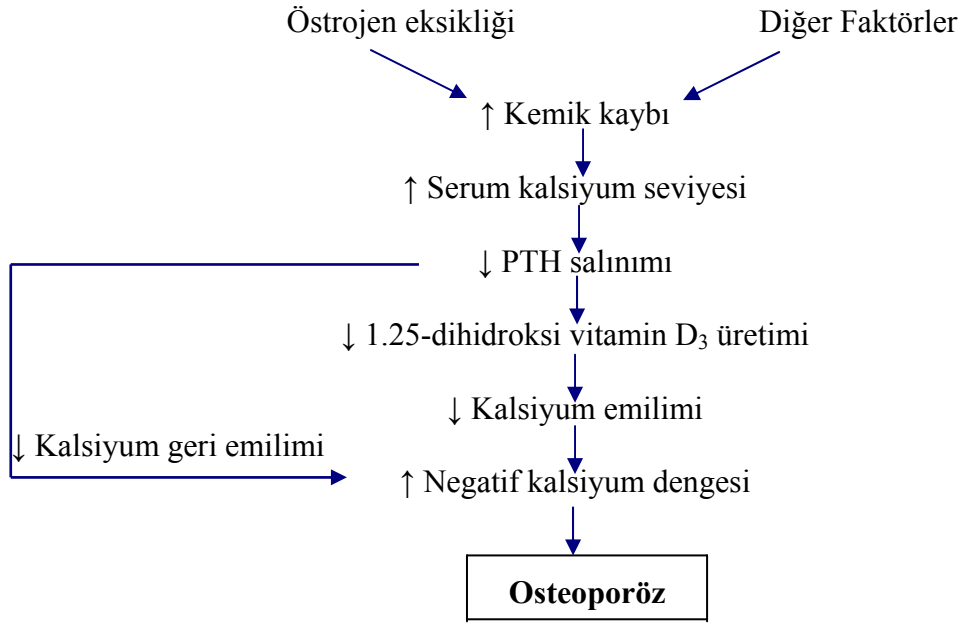
- Endokrin nedenlere bağlı olanlar (hiperkortizolizm, hipogonadizm, hipertiroidizm, hiperparatiroidizm, diabetes mellitus)
- Gastrointestinal nedenlere bağlı olanlar (subtotal gastrektomi, malabsorbsiyon, kronik obstrüktif sarılık)
- Bağ dokusu hastalıkları (romatoid artrit, homosistinüri, *Ehler-Danlos* sendromu, *Osteogenesis Imperfecta* vs.)
- Diyetle ilgili olanlar (yetersiz kalsiyum alımı, aşırı protein alımı)
- İmmobilizasyon (yatak istirahati, uzay uçuşları)
- Malign hastalıklara bağlı olanlar
- İlaçlar (heparin, glikokortikoidler, antikonvülsanlar)
- Diğer

4.8.1. Primer Osteoporöz

Primer osteoporöz postmenopozal, senil ve idiyopatik olarak 3 başlıkta toplanır. Primer osteoporözün çoğunluğunu oluşturan postmenopozal ve senil osteoporöz arasında yaş, cinsiyet, kemiğin tutulma yeri, kemik kırıklarının özellikleri, kemik kaybının hızı ve fizyopatolojik özellikler yönünden farklılıklar vardır (Tablo 4.3).

Menopoz Latince'de *meno* ve *pause* kelimelerinin birleştirilmesiyle oluşturulmuş "adet kanamalarının durması" anlamına gelen *menopause* kelimesinden dilimize uyarlanmıştır. Menopoz kadın yaşamında ortalama 45-50 yaşları arasında, düzensiz adet kanamaları ile başlayan ve adetın tamamen kesilmesiyle sona eren hormon seviyelerinde (östrojen ve progesteron) düşüşle karakterize doğal bir dönemdir (71). Postmenopozal osteoporöz adından da anlaşıldığı gibi menopoz sonrası ilk 15-20 yılda kadınları etkileyen osteoporözdür. Düşük doruk kemik kütlesi ve yaşa bağlı kemik kaybı yardımcı faktörler olmasına rağmen, menopoz sonrası ilk 5-10 yıl boyunca hormon bağımlı kemik yıkımı ve hızlanmış kemik kütle kaybı bu durumun patogenezinin temelini oluşturur (163,176). Postmenopozal osteoporözde kemikte görülen değişiklikler, kemik yoğunluğunun azalması ve kemiğin kimyasal yapısında önemli değişiklik görülmeksizin kemik kütlesinin ve dayanıklılığının azalmasını içerir. Kemikte görülen bu değişimin önemli bir kısmı, azalmış östrojen seviyesine bağlı olarak diyetle bulunan kalsiyumun emilmesinde görülen yetersizlik ve/veya kalsiyumun vücuttan dışarı atılımındaki artış nedeniyle, kalsiyum-fosfat dengesinin bozulması ile açıklanabilir (165).

Östrojen eksikliği kemik *remodeling*inde artışa ve kemik yıkımında yapıma oranla artışa neden olur. Kemik yıkımından sorumlu osteoklastların üzerinde bulunan östrojen reseptörleri, östrojen seviyesindeki azalmaya aktivite düzeylerini arttırarak, osteoblastlar üzerinde bulunan östrojen reseptörleri ise bu azalmaya aktivite düzeylerini azaltarak cevap verir. Östrojenin başlıca görevi, kemiklerdeki kalsiyumu mobilize eden PTH'un yıkıcı etkisine karşı kemiği korumaktadır (205). Östrojen seviyesi azalınca normal düzeylerdeki PTH bile aşırı rezorpsiyon meydana getirmektedir. Kemik yıkımının artması PTH düzeylerinin düşmesine neden olur. 1.25-dihidroksi vitamin D₃ üretimi azalır ve buna bağlı olarak kalsiyumun emilimi de düşer (Şekil 4.1). Kadınlarda menstrüasyonlar sona ermeden osteoblast fonksiyonu azalarak da osteopeni başlayabilir (109). Kortikal kemiğin daha az korunması ile beraber belirgin süngerimsi kemik kaybı söz konusudur. Klinik belirtiler büyük miktarda süngerimsi kemik içeren *Colles* ve vertebral kırığı içerir.



Şekil 4.1. Postmenopozal osteoporözün patogenezi (185).

Senil osteoporöz yaşla ilişkili faktörlere bağlı olarak oluşan, 70 yaş üstü kadın ve erkeklerde görülen osteoporözdür. Bu tip osteoporözün patogenezi pek açık değildir. Yaşa bağlı gelişen faktörler arasında sekonder hiperparatiroidizm, hücresel seviyede bozulmuş kemik yapımı ve diyetteki D vitamini eksikliği önemli yer teşkil eder (110). Yaşlanmayla serum PTH seviyesi artarken glomerüler filtrasyon hızı azalır. Böbrek fonksiyonlarındaki azalma, plazma 1.25-dihidroksi D₃ vitamini seviyesinde azalmaya yol açar ve kalsiyumun geri emilimi azalır. Böylece PTH sekresyonu, plazma kalsiyum seviyesindeki azalmaya bağlı indirekt yolla, aktif metabolit D vitaminin paratiroid beze etkisiyle direkt yolla artar. Bu durum sekonder hiperparatiroidizm olarak bilinir. Aşırı kortikal kemik kaybından büyük oranda hiperparatiroidizm sorumludur (9,109). Ayrıca ileri yaşlarda da östrojen eksikliğinin kemik kaybına katkıda bulunduğu düşünülmektedir (110). Genel olarak kalça kırığı, çok seviyeli vertebra kırıkları ile tanı konur. Proksimal humerus, proksimal tibia ve pelvis kırıkları da görülebilir. Bu tipte kortikal (% 50-70) ve süngerimsi (% 30-50) kemik kayıpları birbirine yakındır (9,109).

Tablo 4.3. Postmenopozal ve senil osteoporözün karşılaştırması (110).

	Postmenopozal Osteoporöz	Senil Osteoporöz
Yaş	51-75	> 70
Kadın:Erkek	6:1	2:1
Tutulan Kemik	Trabeküler (> % 85)	Kortikal + Trabeküler
Kırık Lokalizasyonu	Vertebra, el bileği (distal radius)	Kalça, pelvis, tibia, humerus üst uç
Muhtemel Etiyopatogenez	Östrojen eksikliği (Menopoz) + Predispozan faktörler	Yaşlanmaya bağlı faktörler
Kemik Kayıp Hızı	Hızlı	Hızlı değil
PTH Fonksiyonu	Azalmış	Artmış
Kalsiyum Emilimi	Azalmış	Azalmış
D Vitamini Metabolizması	Sekonder azalmış	Primer azalmış

İdiyopatik osteoporözün juvenil ve erişkin olmak üzere iki formu vardır. Juvenil idiyopatik osteoporöz çok nadir olmakla birlikte genellikle 8-14 yaş arası çocuklarda ortaya çıkan ve sebebi bilinmeyen osteoporöz tipi olarak tanımlanmıştır. Hastalığın hızlı ilerleme dönemi olan ilk 2-4 yılda, büyüme durabilir ve çoklu kırıklar oluşabilir ve bu dönemi takiben hastalık kendiliğinden remisyona girer. Bu tipin klinik seyri kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Hem apendiküler hem de aksiyal kemikler etkilenir, hafif veya ağır şekilde görülebilir (9).

Erişkin idiyopatik osteoporöz ise juvenil formundan daha sık görülmekle birlikte genç erişkinlerin sebebi bilinmeyen osteoporözüdür. Kadın ve erkekleri eşit oranda etkiler, ancak yine klinik seyri kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Hafif formunda 1 veya 2 vertebra kırığı vardır. Daha sık rastlanan ağır formunda ise 5-10 yılda oluşan çoklu vertebra kırığı, 10-15 cm'e kadar görülebilen kısalık ve daha da ağır olgularda tek ya da iki taraflı femur proksimal uç kırığı mevcuttur (9).

4.8.2. Sekonder Osteoporöz

Kemik kaybindan sorumlu olan sistemik durumların ve/veya hastalıkların varlığında sekonder osteoporöz terimi kullanılır. Hiperkortizolizm, hipogonadizm, hiperparatiroidizm, diabetes mellitus gibi endokrin hastalıklar, subtotal gastrektomi,

malabsorbsiyon gibi gastrointestinal hastalıklar, romatoid artrit, *Ehler-Danlos* sendromu gibi bağ dokusu hastalıkları, multipl myelom, lösemi, lenfoma gibi malign hastalıklar, heparin, glikokortikoidler ve antikonvülsanlar gibi ilaçlar, uzun süreli hareketsizlik, yetersiz kalsiyum alımı, aşırı protein alımı, aşırı alkol ve/veya kahve tüketimi başlıca sekonder osteoporöz sebepleridir (243).

4.9. Osteoporöz için Risk Faktörleri

Osteoporöz her bireyde aynı şekilde ortaya çıkmamaktadır. Belirli faktörler osteoporöz oluşumunda rol oynamaktadır. Bu risk faktörlerinden ilki cinsiyettir. Kadınlar menopoza sonrası dönemde, kemik mineral kaybına karşı koruyucu rol oynayan östrojenin eksikliğine bağlı olarak osteoporöz için yüksek risk altına girerler. Erkeklerde de yaşla birlikte kortikal kemik kütlesi doğrusal bir azalma gösterir, ancak bu azalma kadınlardaki kadar hızlı değildir (103).

Yaş osteoporöz için en önemli risk faktörlerinden biridir. 40 yaşından sonra her 2 cinsten kemik kütlesi azalmaya başlar. Kadınlarda menopoza sonrası dönemde ilk 5-10 yıl hızlı kemik kaybı olmakla birlikte erkeklerde bu kayıp daha ileri yaşlarda ortaya çıkar (9,103).

Kadınlarda kendiliğinden, ilaç kullanımı veya cerrahi olarak yumurtalıkların alınması sonucu erken menopoza girmeleri yine osteoporöz risk faktörleri arasında yer alan önemli bir faktördür. Östrojen eksikliğinin görüldüğü menopoza dönemi ve sonrası hormon takviyesi yapılmazsa osteoporöz görülme olasılığı yüksek olur (103).

Kalsiyum alımındaki yetersizlik (<800 mg/gün) birçok nedenden dolayı osteoporöz için risk oluşturur. Kalsiyumun büyüme sırasında yeterli miktarda alınması doruk kemik kütlesini etkiler ve postmenopozal ve senil osteoporözü önlemede önemli rol oynar. Bunun yanı sıra düşük serum kalsiyum seviyesi PTH salgılanmasını uyarır ve bu da kemik rezorpsiyonu ile sonuçlanır. Serumdaki kalsiyumun kemik yapım *markerı* olarak bilinen total serum ALP ile de pozitif ilişkili olduğu belirlenmiştir (156).

Kas kontraksiyonu ve yerçekimi kemiğin yeniden yapılanmasında etkili mekanik faktörler olmaları nedeniyle egzersiz eksikliği, osteoporözün risk faktörleri arasında yer alır. Yerçekiminin olmadığı uzay yolculuklarında son 30 yıldır yapılan çalışmalarda astronotların kemik kütlesinde her ay % 1-2'lik bir kayıp gözlenmiştir (93,229). Hem kas aktivitesi hem de mekanik yüklemenin ortadan kalktığı uzun süreli kesin yatak

istirahati de kemik kütlesinde azalmaya neden olur. Kalsiyum hızla kemiklerden mobilize olur ve kırık riski artar (103,238,243). Egzersiz 30'lu yaşlardan önce doruk kemik kütlesini arttırarak kemik mineral yoğunluğunu olumlu yönde etkiler. Bu nedenle çocukluktan itibaren başlanacak ve hayat boyu sürecek egzersiz osteoporözü önleyici en iyi yöntemdir (8).

İnce vücut yapısı ve düşük vücut ağırlığı yine osteoporöz için önemli risk faktörlerindendirler. Vücut ağırlığı kemik kütlesinin önemli belirleyicilerindendir. Ağırlık iskelet üzerine mekanik yük bindirerek kemik yoğunluğunu etkilemektedir (8). Ayrıca östrojen yetersizliğinde androjenler yağ ve kas dokusunda östrojene dönüştürülür. Yağ ve kas dokusu ne kadar fazla ise östrojen seviyesi o kadar artar ve böylece kemik yoğunluğu üzerine olumlu katkı sağlanır (54,103).

İrk osteoporöze yatkınlığı etkileyen bir faktördür. Beyaz ve Asyalı kadınlarda siyah kadınlara göre osteoporöz riski yüksektir. Siyah ırkta tüm yaşam boyunca kemik kütlesi beyaz ırka göre % 10 daha fazladır ve buna bağlı olarak kırık insidansı düşüktür. Siyahlarda beyazlara göre PTH seviyesi daha yüksek, üriner kalsiyum atılımı ve kemik *turnoverı* daha düşüktür. Bu fizyolojik durum 2 ırk arasındaki kemik yoğunluğu farklılığını açıklamaktadır (205).

Sigara kullanımı kemik üzerinde toksik etkiye sahiptir. Sigara içenlerde bağırsaklardan kalsiyum emilimi azalmakta, sekonder hiperparatroidizm gelişebilmekte ve kemik yıkımı artmaktadır (8). Krall ve ark (118) sigara ve kemik mineral yoğunluğu arasında negatif bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Jensen ve ark (104) tarafından postmenopozal dönemdeki 136 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada sigaranın östrojen sentez ve degradasyonundaki etkisi gösterilmiştir. Sigara içenlerde içmeyenlere göre azalmış östrojen seviyesi tespit edilmiş ve ayrıca günde içilen sigara sayısı ile serum östrojen seviyesi arasında önemli bir negatif korelasyon saptanmıştır. Bu durum postmenopozal dönemde sigara içenlerde östrojenin artmış hepatik metabolizması sonucu bu hormonun serumda düşük seviyede olmasına bağlanmıştır (165).

Alkol ve/veya kafein, bireyin alışkanlığına bağlı, değiştirilebilir risk faktörleridir. Aşırı alkol tüketimi sonucu kalsiyum emilimi azalır, atılımı artar, D vitamini metabolizması bozulur, bozulan beslenme alışkanlığı ile protein ve sodyum alımı azalır, hormonal değişiklikler görülür (243). Aşırı miktarda kahve tüketimi idrar ve bağırsaktan kalsiyum atılımını etkilemektedir (8).

Kalıtım doruk kemik kütlesini etkileyen faktörler arasında yer alır (9). Postmenopozal osteoporözu olan kadınların premenopozal dönemde olan kızlarında; aynı yaş grubundaki normallere göre lomber bölge kemik yoğunluğunun daha az olduğu tespit edilmiştir (210).

Bazı ilaçlar örneğin, steroidler kemik yapımı ve yıkımı arasındaki dengeyi bozarak kemik kütlesinde net kayıba neden olurlar (103).

Hiperparatiroidizm gibi kalsiyum metabolizması üzerine etkili hastalıklar osteoporöz gelişimi için risk oluştururlar. Bu hastalıkta PTH'un paratiroid bezi tarafından normalden fazla salgılanması görülür. İskelet sisteminde demineralizasyon, kemik kistleri, *haversian* kanal ve kemik iliği alanlarında bağ dokusu proliferasyonu görülür (103).

Yaşlılarda hem kemiğin travmaya direncinin azalmasının hem de yürüyüş bozuklukları, demans, görme problemleri, nörolojik ve kas-iskelet sistemi hastalıkları gibi nedenlerle düşme eğiliminin artmasının özellikle kalça kırıkları riskini arttırdığı sonucuna varılmıştır (103). Kalça kırıklarının yaklaşık % 90'ının düşme sonucu olduğu ve düşmelerin ise sadece %2'sinin kırıkla sonuçlandığı ortaya konmuştur. Vertebra kırıkları ise spinal yüklenmenin şiddeti ve sıklığının yanı sıra vertebral yapının kuvvetinin azalması ile de ilişkili bulunmuştur (206).

Diş kaybına bağlı çiğneme fonksiyonu eksikliği oklüzyonda mekanik stresin azalması sonucu çene kemiklerinin osteoporözü için yardımcı bir risk faktörü olabilir (13,212).

4.10. Kemik Kütlesi ve Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümleri

4.10.1. Radyografik Yöntemler

İnsan yaşam süresinin uzaması, ileri yaş popülasyonunun ve buna eşlik eden osteoporöz prevalansının artmasına neden olmuştur. Osteoporözün yaşam kalitesi üzerine etkisinin fark edilmesi ve kırık oluşumunu önleyen yeni tedavilerin gelişmesi, daha doğru teşhis için gerekli olan yeni radyolojik tekniklerin gelişimini hızlandırmıştır. Osteoporözün erken teşhisi, hastalığın yayılımı ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılan değişik radyolojik yöntemler mevcuttur (Tablo 4.4). (236).

Tek foton absorptiyometre tek bir gama ışını kaynağının kullanıldığı ve tek enerji kaynağından yararlanılması nedeniyle de distal radius gibi sadece yumuşak doku kalınlığının sabit olduğu vücut bölgelerinde su banyosu içinde gerçekleştirilen bir yöntemdir. Kortikal ve trabeküler kemiğin ayırt edilemediği bu ölçüm tekniği, günümüzde pek tercih edilmemektedir (101,243).

Çift foton absorptiyometre iki gama ışını kaynağının kullanılması suretiyle çevre yumuşak dokuların kemik ölçümlerine olan olumsuz etkisinin ortadan kaldırıldığı ve tüm vücut kemiklerinde kullanılabilen bir yöntemdir. Ancak bu teknikte de kortikal ve trabeküler kemik ayırt edilemez (101,243).

Tek enerjili X-ışınli absorptiyometrede, tek foton absorptiyometre yönteminden farklı olarak radyasyon kaynağı olarak X-ışını kullanılır. Ancak yine tek enerji kaynağı nedeniyle ön kol ve topuk gibi yumuşak doku kalınlığının sabit olduğu bölgelerde kullanılabilir (101,243).

Kantitatif bilgisayarlı tomografi yöntemi ise, vücudun ince bir kesitinden geçen X-ışınının dedektörlerle ölçülerek bilgisayar aracılığıyla görüntü oluşturmaya esasına dayanır. Bu teknik tek enerji veya çift enerji kaynağı ile kullanılabilir. Kompresyon kırıklarının en net tespit edilebildiği bu yöntemin dezavantajı radyasyon dozunun çift enerjili X-ışınli absorptiyometre (*Dual energy X-ray absorptiometry-DEXA*)'ye oranla yüksek olmasıdır (101,243).

Kemik mineral yoğunluğunu tespit etmede en sık kullanılan ve en güvenilir metot DEXA'dır. Düşük radyasyon dozuna ancak yüksek duyarlılığa sahip bu densitometrik ölçüm tekniği ile kemik mineral yoğunluğu gr/cm^2 cinsinden tespit edilir. Kortikal ve trabeküler kemik yoğunluklarının belirlenebildiği bu yöntem, rutin olarak lomber bölge ve femur ölçümünde kullanılırken (19,236), günümüzde mandibulanın araştırma amaçlı densitometrik ölçümünde de kullanılabilmektedir (12,31,38,47,94,117). Fitt ve ark (67) tarafından yapılan bir çalışmada 50 yaş üstü 335 kadında vertebra ve femur kemik mineral yoğunlukları DEXA yöntemiyle ölçülerek osteoporöz taraması yapılmıştır. Ölçüm sonrası 3. ay değerlendirmede osteoporöz teşhisi konan ve tedavi gören birey oranının % 15.2'den % 63.3'e yükseldiği tespit edilmiştir. Bu çalışma ile osteoporöz teşhisinde ve bu hastalıkla mücadele için hastayı tedaviyi kabul etmeye iknada DEXA'nın yeri ve önemi vurgulanmıştır. Ravn ve ark (178) tarafından osteoporöz tedavisinde antirezorptif yaklaşımın etkinliğini

değerlendirmek için 180 postmenopozal kadında yapılan bir çalışmada vertebra ve femur kemik mineral yoğunluğu ölçümleri kullanılmıştır. DEXA yöntemi ile ölçülen kemik mineral yoğunlukları 1 yıl sonunda plasebo kullanan gruba oranla anlamlı derecede artış göstermiştir. Bu çalışma osteoporöz tedavi etkinliğini değerlendirmede DEXA'nın güvenilirliği ortaya koymuştur.

Osteoporöz/osteopeni ile oral kemik kaybı arasındaki ilişki araştırılırken bu hastalıkların teşhisinde ve takibinde dental radyografilerin kullanımı bir alternatif olabilir düşüncesi ortaya atılmıştır. Böylece dişhekimliğinde oldukça geniş kullanım alanına sahip olan panoramik radyografiler ile mandibular alt kortikal kemik morfolojisi ve kalınlığı değerlendirilerek hastaların osteoporötik durumları hakkında bilgi edinileceği düşüncesiyle çalışmalar yapılmıştır (115,116,214,215,221). Klemetti ve ark (116) mental foramen bölgesindeki mandibular korteksin değerlendirmesini yaparak bir indeks belirlemişlerdir. Buna göre mandibulanın alt kortikal sınırının morfolojik olarak sınıflamasını yapmışlar ve bu parametreye “Mandibular Kortikal İndeks” adını vermişlerdir. Bu morfolojik değerlendirme mental foramen bölgesinden distale doğru yapılır ve alt kortikal sınır şu 3 farklı şekilde yorumlanır:

Sınıf 1: Alt kortikal sınır düzgün bir görünüme sahiptir,

Sınıf 2: Endosteal sınır laküner rezorpsiyon bölgelerine sahiptir,

Sınıf 3: Korteks belirgin şekilde poröziteye sahiptir (116).

Mandibular kortikal indeks ölçümüne ilave olarak panoramik radyografilerde çift taraflı mental foramen bölgesinde mandibular kortikal kalınlık ölçümü de gerçekleştirilir. Mandibulanın alt kenarının uzun eksenine teğet geçecek bir çizgi çizilir ve bu çizgi mental foramenin alt sınırını ikiye bölmek suretiyle dik inen ikinci bir çizgi ile birleştirilir ve bu bölgede mandibular kalınlık ölçülür (215).

Mandibular kortikal indeksin iskeletsel kemik mineral yoğunluğunun belirlenebilmesinde önemli bir role sahip olduğu belirtilmiş ve bu indeks kullanılarak menopoz sonrası dönemde olan kadınların kemik yıkım-yapım durumlarının belirlenebileceği veya osteoporötik kırık oluşma riski olan bireylerde kullanılabileceği ileri sürülmüştür (20,116, 150,212,215). Ancak bu görüşe katılmayan araştırmacılar da mevcuttur (50,52,116). Klemetti ve ark (116) 355 postmenopozal kadında yaptıkları çalışmada DEXA yöntemiyle ölçtükleri vertebra ve femur kemik mineral yoğunlukları ile panoramik mandibular indeks arasında zayıf ancak istatistiksel olarak anlamlı

olmayan bir ilişki saptamışlardır. Benzer şekilde Drozdowska ve ark (50) 30 postmenopozal kadında yaptıkları çalışmada, mandibular ve iskeletsel kemik mineral yoğunlukları ile panoramik radyografide mandibular kortikal indeks arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir ve bu indeksin postmenopozal kadınlarda osteoporözü normal hastalardan ayırt etmede kullanılamayacağını belirtmişlerdir. Ancak iskeletsel kemik mineral yoğunluklarıyla ilişkili olmayan mandibular kortikal kalınlığın mandibular kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili olduğunu da eklemişlerdir.

Osteoporöz veya düşük kemik mineral yoğunluğu ile alveol krestal kemik yüksekliği arasındaki ilişkinin değerlendirilmesine yönelik çalışmalarda periapikal ve *bitewing* radyografiler kullanılmıştır (55,92,219). Radyografide mine-sement sınırından alveol kret tepesine kadar olan mesafe olarak ölçülen alveol krestal kemik yüksekliği ile iskeletsel kemik mineral yoğunluğu arasında pozitif ilişki olduğunu söyleyen çalışmaların (219,233) yanı sıra aralarında herhangi bir ilişki olmadığını öne süren çalışmalar da mevcuttur (55,116).

Tablo 4.4. Kemik kütle ve mineral yoğunluğunu değerlendiren radyografik yöntemler (101).

Sistemik Kemik Yoğunluğunu Ölçen Radyografiler

Tek Foton Absorptiyometre

Çift Foton Absorptiyometre

Tek Enerjili X-Işınlı Absorptiyometre

Çift Enerjili X-Işınlı Absorptiyometre

Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi

Dental Radyografiler

Panoramik radyografilerden yapılan ölçümler

Periapikal ve *bitewing* radyografilerden yapılan ölçümler

4.10.2. Biyokimyasal Yöntemler

Osteoporözün gelişme riskinin, teşhisinin, klinik seyrinin ve uygulanan antirezorptif tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi için radyografik yöntemlerin yanı sıra günümüzde kemik *remodeling*inin hızını gösteren ve kemik dokusu için özelleşmiş olan biyokimyasal *marker*ların serum ve/veya idrarda sistemik seviyelerinin ölçümünden de yararlanılmaktadır (46). Osteoklastlar ile mevcut kemiğin yıkımı ve osteoblastlar ile yeni kemik oluşumu olmak üzere birbirine zıt iki aktiviteden oluşan kemik *remodeling*i sonucu ortaya çıkan ürünler, bu süreçler için spesifik ve hassas indeksler olarak kullanılabilirler (33) (Tablo 4.5). Kemik mineral yoğunluğu statik iskeletsel durumu gösterirken kemik *marker*ları mevcut kemik *turnover*ını gösteren dinamik ölçüm olanağı sağlarlar (182).

4.10.2.1. Kemik Yapımını Gösteren *Marker*lar

Serum veya plazmada ölçülen kemik yapım *marker*ları, osteoblast hücresinin gelişiminin farklı safhaları sırasında eksprese edilen aktif osteoblastların ürünleridir ve dolayısıyla her biri osteoblast fonksiyonunu ve kemik yapımını farklı açıdan gösterir.

Kemik yapımını değerlendirmede sıklıkla kullanılan ALP, osteoid oluşum ve mineralizasyonunda rol oynayan eşsiz bir enzimdir (122). Serum total ALP karaciğer, kemik, bağırsak, dalak, böbrek ve plasentadan kaynaklanırken, kemik ALP yüksek spesifiteye sahip olması nedeniyle klinik açıdan tercih edilir (44).

Tip I kollajenden amino ve karboksi terminal uzantılı peptitler formunda oluşan prokollajen tip I propeptitleri kanda dolaşırlar ve vücuttaki tip I kollajen sentezi hızı hakkında fikir verirler. Amino terminal uzantılı peptitler, karboksi terminal uzantılı peptitlere göre osteoporözde kemik oluşum hızını gösteren daha hassas bir *marker* olarak kabul edilmektedir (44).

Osteoblastlar tarafından sentezlenen osteokalsin (78), kemik yapım *marker*ı olarak değerlendirilir (89). Serum osteokalsin seviyesi kemik yapım hızıyla pozitif ilişkili olduğu için osteoblast fonksiyonu için spesifik *marker* olarak kabul edilir (75). Osteokalsin parçalandığında *intact* ve çeşitli boyutlarda osteokalsin fragmanları şeklinde dolaşıma katılır ve bu moleküller arasında büyük N-mid osteokalsin fragmanı ve *intact* molekülü ölçen testler en güvenilir ve tekrarlanabilir olmaları nedeniyle tercih edilirler (44,178). Postmenopozal osteoporözün antirezorptif ilaçlarla tedavisini takiben kemik *turnover*ının azalmasına bağlı olarak serum osteokalsin seviyelerinin (25,65, 222,

178,113) önemli oranda azaldığı bildirilmiştir. Tseng ve ark (222) tarafından 151 postmenopozal osteoporotik Çinli kadında yapılan bir çalışmada antirezorptif tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla serum osteokalsin seviyesi ve vertebral ve femur kemik mineral yoğunluğu ölçümleri kullanılmıştır. Tedavi sonrası 12. ayda serum osteokalsin seviyesi % 52.2 anlamlı oranda azalma gösterirken ($p<0.001$) 3 yıl sonunda lomber vertebra ve femur kemik mineral yoğunluğunda anlamlı artış ($p<0.01$) tespit edilmiştir.

4.10.2.2. Kemik Yıkımını Gösteren Markerlar

Serum, plazma veya idrarda ölçülen kemik yıkım *marker*ları çoğunlukla, kemiğin organik matriksinin % 90'ını oluşturan tip I kollajenin parçalanma ürünleridir (44,78). Ayrıca kollajen olmayan proteinler de kemik yıkım *markerı* olarak kullanılabilirler (44).

Hidroksiprolin olgun kollajenin total amino asit içeriğinin % 12-14'ünü oluşturur. İdrar hidroksiprolin düzeyi, kemikteki kollajenin yanı sıra diğer kollajen yapısındaki proteinlerin metabolizmasından ve diyetteki protein alımından etkilendiğinden hassasiyeti ve duyarlılığı düşük bir kemik yıkım *markerı*dır (44). Antirezorptif ilaçların kullanımında bu proteinin seviyesi azaldığından teşhisten çok tedavi etkinliğini değerlendirmede kullanılmaktadır (46).

Sabah ölçülen açlık üriner kalsiyum seviyesi kemik yıkımının tespitinde kullanılan en ucuz test yöntemidir. Açlık üriner kalsiyum, yıkım sırasında serbest bırakılan kalsiyum miktarını yansıtır. Fakat aynı zamanda kalsiyumu düzenleyen hormonlar ve östrojen tarafından etkilenen kalsiyumun böbreklerdeki düzenlenmesini de gösterir. Kemik yıkımının belirgin artışını saptamada yararlıdır, fakat hassas değildir (44).

İnsan asit fosfatazları primer olarak kemikte bulunmakla birlikte prostat, trombosit, eritrosit ve dalakta bulunan ve en az 5 izoenzimi olan heterojen bir enzim grubudur. TRAP kemik matriks yıkımı sırasında osteoklastlar tarafından ilk olarak sentezlenen enzimdir ve sadece osteoklastlardan salgılanması nedeniyle osteoklast fonksiyonunun belirleyicisi olarak kabul edilmektedir (144). TRAP serum seviyesi *multiple myeloma*, ve metastatik kemik hastalıkları gibi kemik *turnover* artışı ile seyreden (209) çeşitli kemik hastalıklarında, kadınlarda yumurtalıkların alınması sonucunda (208) ve postmenopozal osteoporotik kadınlarda (Piedra 1989) artış gösterir.

Ancak TRAP diğer yıkım ürünleri kadar spesifik olmadığından rutin kullanım için önerilmemektedir (43,46,76).

Kemik kollajenin integral kısmı olan hidroksilizinler kollajenin parçalanması sonrasında dolaşıma salınır ve idrarda ölçülür. Kemik yıkımının potansiyel *marker*ları olmalarına rağmen en büyük dezavantajları uygun *immunoassay* yokluğudur (44).

Olgun kollajende bulunan ve indirgenemeyen *pyridinium* çapraz bağları olan *pyridinoline* ve *deoxypyridinoline* kemik yıkımı sırasında olgun kollajenlerden salınırlar ve idrarla atılırlar (224). Bu *marker*ların idrardaki konsantrasyonlarının kemik yıkımını doğrudan yansıttığı kabul edilmektedir (43).

Osteoklastik kemik yıkımı ve kollajen degradasyonunu takiben tip I kollajenin amino (N) ve karboksi (C) terminal çapraz bağlı telopeptitleri dolaşıma salınırlar, tekrar kollajen sentezinde kullanılamamaları nedeniyle kemik yıkımı için spesifik *marker* olarak görev yaparlar. Bu telopeptitlerin serum seviyelerindeki artışın, osteoporözü de içeren çeşitli metabolik kemik hastalıklarında kemik yıkım hızıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (53). Reginster ve ark (182) tarafından 846 kadında yapılan bir çalışmada postmenopozal osteoporözlü kadınlardaki serum ve idrar tip I kollajen C telopeptit seviyesi ve idrar tip I kollajen N telopeptit seviyesi osteoporözü olmayan sağlıklı premenopozal ve postmenopozal kadınlarla kıyaslanmıştır. Deney grubunda en yüksek artış serum tip I kollajen C telopeptit seviyesinde görülmekle birlikte idrar tip I kollajen N telopeptit seviyesinde de sağlıklı gruplara kıyasla artış tespit edilmiştir. Postmenopozal osteoporözün antirezorptif ilaçlarla tedavisini takiben serum tip I kollajen C telopeptit (65,182), idrar tip I kollajen C telopeptit (178,182) ve tip I kollajen N telopeptit (62,65, 113,182,188) seviyelerinin önemli oranda azaldığı bildirilmiştir.

Tablo 4.5. Kemik yapımını ve yıkımını değerlendiren *marker*lar (103).

Kemik Yapımını Gösteren <i>Marker</i>lar
Prokollajen tip I propeptit
Alkalen fosfataz
Osteokalsin
Kemik Yıkımını Gösteren <i>Marker</i>lar
Hidroksiprolin
Açlık üriner kalsiyum
Tartarat rezistant asit fosfataz
Üriner hidroksilizin glukozidler
<i>Pyridinium</i> çapraz bağı (<i>pyridinoline</i> ve <i>deoxypyridinoline</i>)
<i>Pyridinium</i> çapraz bağı kollajen peptit fragmanı

4.11. Periodontal Hastalık ile Osteoporöz İlişkisi

Periodontal hastalıklar, diş ve diş çevresine kolonize olan mikrobiyal dental plakta (MDP) bulunan mikroorganizmalar tarafından meydana getirilen, ataşman ve kemik kaybı ile karakterize kronik iltihabi hastalıklardır. Hastalığın ilerleme hızı ve şiddeti MDP'taki patojen mikroorganizmalara, konağa ve bakterilerin konakla olan ilişkisine bağlıdır (128). Kronik enfeksiyöz karaktere sahip periodontal hastalıkların başlamasında ve gelişmesinde rol oynayan periodontopatojenler ve onların ürettiği toksinler, enzimler gibi maddeler konak savunmasını uyarır. Bu konak cevabı bir yandan dişeti dokularını lokal mikrobiyal saldırıya karşı koruyarak doku içerisinde patojen mikroorganizmaların yayılmasını önlerken diğer yandan çevresindeki hücrelere ve bağ dokusu yapılarına zarar vererek dişeti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiğinin yıkımına neden olur (114).

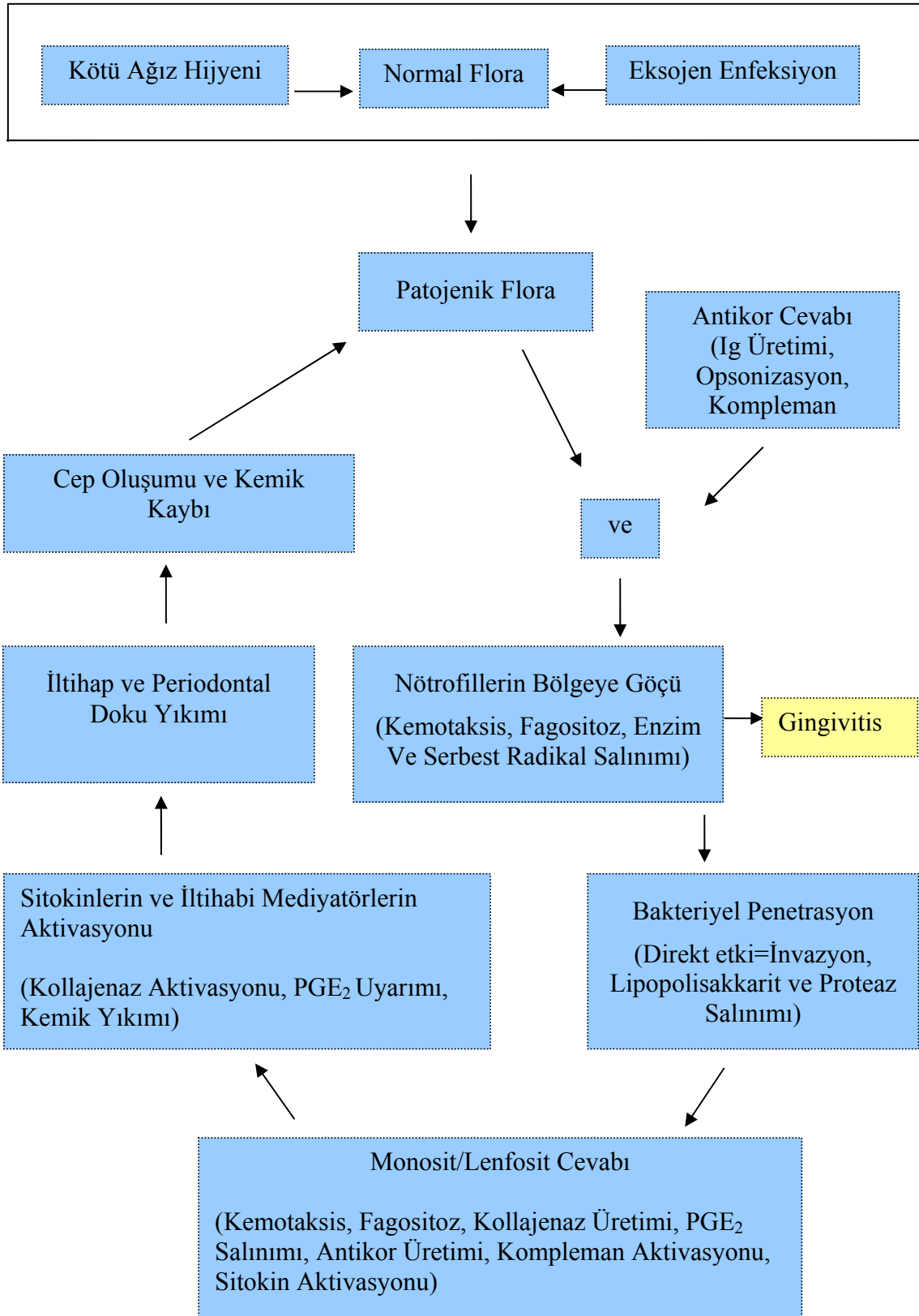
Bakterilerin konak doku ile etkileşimi sırasında gelişen iltihabi ve immunolojik olaylar Şekil 4.2.'deki gibi özetlenebilir. Ağız florasında gram (-) mikroorganizmalar gram (+) mikroorganizmalardan baskın hale gelmeye başladığında kompleman sistem devreye girer. Bu sistem periodontopatojenleri kontrol etmede başarılı olamazsa, plak birikiminin başlamasından 2-4 gün sonra dişeti oluşunun tabanında akut iltihabi cevap oluşur. Mikroorganizmaların ürettiği enzimler arasında yer alan proteazlar, bağ dokusunun hücreler arası matriksinde yer alan kollajen, elastin, fibronektin ve fibrini

parçalama özelliğine sahiptir. Gram (+) mikroorganizmalardan salgılanan *lipoteichoic* asitler, ve gram (-) mikroorganizmaların hücre membranının yapısında bulunan lipopolisakkaritler kimyasal mediyatörleri aktive ederek damar geçirgenliğini arttırlar (114). Mikroorganizma ürünleri dişeti oluşundan bağ dokusuna doğru kemotaktik bir uyarı oluşturur. Polimorf nüveli lökosit (PMNL)'ler damar dışına çıkarak dişeti oluşuna doğru yönelirler, mikroorganizmaları kontrol eden ilk savunma hattını oluştururlar ve onları fagosite ederek içerdikleri enzimlerle sindirirler. PMNL'ler bölgeye monosit/makrofaj ve lenfositlerle beraber gelirler. Monosit/makrofajlar ölü ve ölmekte olan PMNL'leri fagosite eder ve ortamdan uzaklaştırırlar. Bu işlev konak doku için yaşamsal önem taşımaktadır, çünkü PMNL'ler degranüle olarak kontrolsüz bir şekilde asit hidrolaz, kollajenaz ve çeşitli nötral proteazları salarlar ve bunun sonucunda da konak dokusundaki kollajen ve proteoglikan gibi hücreler arası matriks elemanlarının yıkımına neden olarak iltihabi zarar verirler. PMNL'ler, etken bakteri ve bakteri ürünlerini ortadan kaldırılabilselerse hastalık gingivitisle sınırlı kalır. Fakat bu mekanizmalar yeterli olmazsa, dişeti oluşundaki PMNL aktivitesi, konak doku ve bakteriler üzerine yıkıcı etkileri olan sitokinlerin ve enzimlerin salınımı ile devam eder. Sitokinlerin aktivasyonu periodontal hasarı arttırmaya başlar, bağlantı epiteli yıkılır ve periodontal cep oluşmaya başlar ve hastalık periodontitise dönüşür. Konak tarafından da monosit-lenfosit cevabı, araşidonik asit metabolitleri ve sitokinler gibi iltihabi mediyatörlerin lokal salgılanması başlatılır. Bu mediyatörlerin başlattığı iltihabi cevap, bir yandan konak dokunun bakterilere ve bakteri ürünlerine karşı savunmasını gerçekleştirirken, diğer yandan da periodonsiyumu oluşturan yumuşak ve sert bağ dokusunun hücreler arası matriksini etkileyerek periodontal hasarı arttırmaya başlar. Bağlantı epiteli yıkılır, periodontal cep oluşumu ve alveol kemiği kaybı şeklinde ortaya çıkan sekonder doku yıkımı ile hastalık periodontitise dönüşür (7,114,159). Oluşan bu ortam anaerobik ve fakültatif periodontopatojenlerin kolonizasyonu için uygundur. İnfiltratif hücrelerin apikale doğru yönlendirilmesi ile savunma hücrelerinin yerleşebileceği yeni alanlar oluşturmak için alveol kemiğinde yıkım başlar. Bu dönemde, antikor üreten plazma hücrelerinden ve damardan zengin granülasyon dokusu oluşur. Dişeti ve alveol kemiği plazma hücrelerinin enzimleri ve sitokinleri tarafından direkt ve indirekt olarak yıkılır (114).

Periodontal hastalıkta kemik yıkımı ile ilgili faktörler hem bakteriyel hem de konak kaynaklıdır. MDP ürünleri kemik progenitör hücrelerini indükleyerek osteoklastlara farklılaşmasına ve dişeti hücrelerini uyarak aynı etkiye sahip iltihabi mediyatörlerin salınımına neden olurlar. Plak ürünleri ve iltihabi mediyatörler, osteoblastlar veya onların progenitör hücrelerine de aktivitelerini ve sayılarını azaltarak direkt olarak etki ederler. İltihabi hücreler tarafından salınan birçok konak doku faktörü kemik yıkımını uyarır ve periodontal hastalıkta rol oynar. Konak tarafından üretilen bu faktörler prostaglandinler ve onların öncülleri, IL-1 α , IL-1 β ve TNF- α 'dır. Periodontopatojenler kontrol altına alınmazsa, krestal alveol kemiğindeki osteoblastlar yok olur ve çok sayıda osteoklast krestal kemiği yıkarak periodonsiyumun destek esas fibrillerinin kaybına neden olur (28). Periodontal cep derinleşir, iltihabi granülasyon dokusu miktarı artar, alveol kemiği ve bağ dokusu yıkılarak dişin desteği azalır ve hatta dişin kaybına yol açar (114).

Başlangıç periodontal tedavi birbirini takip eden değişik fazlardan oluşan kompleks periodontal tedavinin ilk basamağı olduğu gibi, tek başına da bir tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (2). Bu mekanik tedavi, hastanın ağız hijyeni ve periodontal hastalıklar hakkında bilgilendirilip motive edilmesi ile günlük ağız bakımını sağlar hale getirilmesini ve hekim tarafından gerçekleştirilen MDP, diştaşı, birikintiler, çürükler ve iyatrojenik iritanların uzaklaştırılmasını, okluzyon kontrolü, kök yüzeyini düzleştirilerek nekroze sementin kaldırılmasını ve polisaj işleminin yapılmasını içerir. Primer etiyolojik etken olan MDP'nin ve diğer birikintilerin ortamdaki uzaklaştırılması sonucu iltihabın çözülmesi sıg periodontal cepleri tamamen ortadan kaldırırken derin ceplerde veya fibrötik dokularda cep derinliğinde azalmaya neden olur. Sondalanabilir cep derinliğindeki bu azalma, dişeti kenarının çekilmesi, ataşman seviyesinde artış veya diş ile dişeti arasındaki sıkı adaptasyondan dolayı kaynaklanır. Başlangıç periodontal tedavi sonrası cep epiteli ve altındaki bağ dokusundaki kronik iltihap azalır, ülsere olmuş epitel ve infiltrasyona uğramış bağ dokusu sağlıklı oluğa dönüşür ve iyileşme uzun bağlantı epiteli ile olur. Subgingival mekanik temizlik, subgingival mikrobiyal flora içeriğinin önemli ölçüde değişmesine neden olur. Tedavi sonrası gram (-) mikroorganizmalar azalırken gram (+) çubuk ve rodlarda artış gözlenir. Özetle başlangıç periodontal tedavi sonucunda dişeti iltihabı azalır veya ortadan kalkar, periodontal cep derinliği azalır, diş yüzeyindeki kaba ve düzensiz konturlar elimine

edilerek plağın hasta tarafından dişler üzerinden uzaklaştırılması kolaylaştırılır ve böylece elde edilen periodontal sağlığın idamesi sağlanır. Ayrıca dişeti minimal kanamalı ve sıkı kıvama getirilerek gerektiğinde cerrahiye hazırlanır (170).



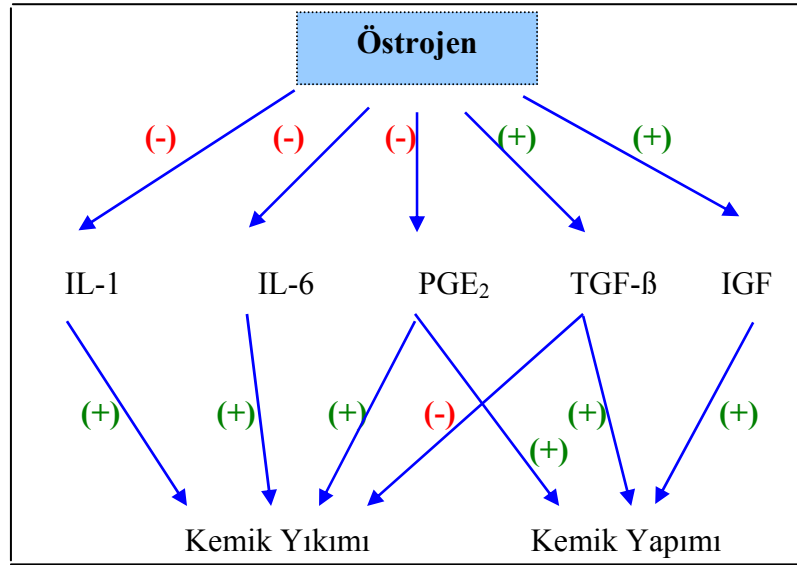
Şekil 4.2. Periodontal hastalık patogenezi (159).

Hem genetik hem de davranışsal risk faktörleriyle ilişkili osteoporöz sistemik bir hastalık iken periodontal hastalık lokaldır. Patogenezleri farklı olmakla birlikte her ikisinin en önemli ortak özelliği kemik kaybıdır (27,184) ve yaş, sigara, yara iyileşmesini ve/veya immün cevabı etkileyen hastalıklar gibi ortak risk faktörlerine sahiptirler (101,165,209,230). Ortak noktalarının olması ve dişleri destekleyen periodontal dokulardan kemik dokusunun, osteoporözden etkilenme olasılığı postmenopoz dönemdeki kadınlarda periodontal hastalık ile osteoporöz arasındaki ilişkinin araştırılmasına yol açmıştır. Kemik *remodeling*i sistemik ve lokal faktörlerle düzenlenen kompleks bir işlemdir. Bu nedenle sistemik kemik kaybının daha şiddetli periodontal yıkıma neden olabileceği konusunda çeşitli hipotezler ortaya atılmıştır (219).

1. Sistemik kemik kaybı sonucu alveol kemiği mineral yoğunluğunun da azaldığı bireylerde, sistemik kemik kaybı olmayan bireylere kıyasla, periodontal hastalık nedeniyle alveol kemiği daha hızlı yıkıma uğrayabilir.
2. Kemik *remodeling*inin sistemik faktörleri, periodontal enfeksiyonlara karşı gelişen lokal doku cevabını değiştirebilir. Sistemik kemik kaybı görülen bireyler, periodontal hastalığa artmış sitokin ve iltihabi mediyatörler ile cevap verebilir.
3. Bireyde sistemik kemik kaybına ve hızlı periodontal yıkıma neden olan genetik faktörler aynı olabilir.
4. Bazı alışkanlıklar ve yaşam tarzına bağlı faktörler, bireyi hem osteoporöz hem de periodontal hastalık için risk grubuna sokabilir.

Osteoporöz periodontal hastalığa doğrudan neden olmayabilir. Ancak kemik mineral kaybına karşı koruyucu rol oynayan östrojenin seviyesindeki azalma, postmenopozal kadınlarda görülen alveol kemiği dahil vücuttaki tüm kemik kütleindeki azalmayı hızlandırır (101,169). Yıkım-yapım arasındaki dengeyi kontrol eden en önemli faktörlerden birisi olan östrojenin kemik rezorpsiyonunu azaltarak kemik kaybını önlemesinin indirekt bir etki olduğu düşünülmektedir (202). Osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu sağlayan IL-1, IL-6, TNF- α ve M-CSF-1 gibi uyarıcı parakrin mediyatörlerin sentezini azaltır (61). Ayrıca osteoklasta doğrudan etki ederek proteolitik enzim salgısını azaltır ve bu hücrenin apoptozisini artırır (163). Östrojen eksikliğinde, kemiğin PTH'a duyarlılığı artar, osteoblastik aktivitenin azalmasıyla

kemik matriks sentezi yavaşlar ve kemiğin güçlü yıkım faktörlerinden IL-1 artar (175) (Şekil 4.3).



Şekil 4.3. Lokal faktörlerin östrojenle ilişkili olarak kemik metabolizması üzerine etkisi (175).

Osteoporöz kemik yoğunluğunu ve trabeküler kemik kütlesini azaltarak, varolan veya gelişen periodontal enflamasyonun etkisiyle görülen alveol kemiği rezorpsiyonuna yatkınlığı arttırabilir. Nitekim *cross-sectional* insan çalışmalarında radyografik olarak alveol kemiği yüksekliği ile kemik önkol, vertebra, femurun boyun kısmının ölçüldüğü sistemik mineral yoğunluğu arasında orta derecede ilişki saptanmıştır (169,219). von Wowern ve ark (231) ve Wactawski-Wende ve ark (233) sondalanabilir cep derinliği (SCD) ve klinik ataşman kaybı ölçümleri ile değerlendirdikleri periodontal hastalık şiddeti ve alveol kemiği kaybının sistemik kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili olduğunu klinik olarak da göstermişlerdir. Payne ve ark (169), 21 normal kemik mineral yoğunluğuna sahip ve 17 osteopeni/osteoporözlü olmak üzere toplam 38 postmenopozal dönemdeki periodontitis geçmişine sahip kadınların 2 yıl süren takibinde, hasta grubunda sağlıklı gruba kıyasla alveol kemiğinin yüksekliğinde ve krestal, subkrestal kemik yoğunluğunda daha fazla kayıp saptamışlardır. Periodontitis geçmişi olan postmenopozal kadınlarda osteopeni/osteoporözün alveol kemiği yoğunluğu kaybı için bir risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir. Tezal ve ark (219) 70 postmenopozal kadın üzerinde yaptıkları bir çalışmada, sistemik kemik kaybı ile periodontal hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Periodontal durumu, plak ve diştaşı indeksleri,

sondalamada kanama, SCD, klinik ataşman kaybı seviyesi ve ağız içi *bitewing*lerde ölçülen interproksimal alveol kemiği kaybı ile değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak, sistemik kemik mineral yoğunluğu ile interproksimal alveol kemiği kaybı arasında klinik ataşman kaybından daha güçlü bir ilişki olduğunu ve bu durumun da periodontal hastalık üzerine osteopeni/osteoporözün dolaylı sistemik etkisinin önemini gösterdiğini ortaya koymuşlardır.

Osteoporöz ile periodontal hastalık arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla için yapılan çalışmaların bir kısmı da sistemik kemik mineral yoğunluğu ile diş kaybı ilişkisi üzerine yoğunlaşmıştır. Azalmış sistemik kemik mineral yoğunluğu ile diş kaybı arasında pozitif ilişki olduğunu bildiren çalışmalar (13,101,214) olmasının yanı sıra bu iki parametre arasında ilişki olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (55,63,115). Famili ve ark (63) 65 yaş üstü postmenopozal kadınlarda yaptıkları bir çalışmada sistemik kemik mineral yoğunluğu ile diş kaybı arasındaki ilişkiyi incelemişler ve aralarında zayıf bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir. Periodontal hastalık seviyesinin göstergesi olarak diş kaybının kullanılması ile ilgili sınırlamalar söz konusudur. Diş kaybı periodontal hastalık dışında çürük, başarısız endodontik tedavi, diş kırıkları ve travma gibi değişik faktörlere bağlı gelişebilir veya sağlam dişler dişhekimî tarafından protetik planlama, ortodontik tedavi gibi nedenlerle çekilebilir. Ayrıca hasta dental anamnez sırasında geçmişte dişlerini niçin kaybettiği sorusunu doğru cevaplandıramayabilir. Tüm bu nedenlerle diş kaybı ile ilgili çalışmalarda kesin güvenilirlik söz konusu değildir (63,101).

Osteoporöz veya düşük kemik mineral yoğunluğu ile periodontal yıkım arasındaki ilişkiyi değerlendirmek amacıyla alveol krestal kemik yüksekliğinin periapikal ve *bitewing* radyografilerde ölçüldüğü çalışmalar da yapılmıştır (55,92,219,220). Alveol krestal kemik yüksekliği ile iskeletsel kemik mineral yoğunluğu arasında herhangi bir ilişki olmadığını öne süren çalışmaların (55,116) yanı sıra aralarında pozitif ilişki olduğunu söyleyen çalışmalar da mevcuttur (214,220,233,234). Elders ve ark (55) tarafından 46-55 yaşları arasındaki 286 kadın üzerinde yapılan bir çalışmada lumbar vertebra kemik mineral yoğunluğu ve metakarpal kortikal kalınlık ile alveol krestal yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bunun tersine, Tezal ve ark (220) 70 postmenopozal kadın üzerinde yaptıkları bir çalışmada, sistemik kemik kaybı ile periodontal hastalık şiddeti arasındaki ilişkiyi

interproksimal alveol kemiği kaybını değerlendirerek incelemişlerdir. Sonuç olarak, sistemik kemik mineral yoğunluğu ile ağız içi periapikal ve vertikal *bitewing*lerde ölçülen interproksimal alveol kemiği kaybı arasında güçlü bir ilişki olduğunu ve bu durumun da osteoporözün periodontal hastalık üzerine dolaylı sistemik etkisini gösterdiğini bildirmişlerdir.

4.12. Osteoporöz Tedavisi ve Oral Kemik Kaybına Etkisi

Osteoporözün önlenmesinde en basit yaklaşım mineralize dokuların en önemli komponenti olan kalsiyumun ilavesidir. Kalsiyum alımı ve hafif egzersiz hastalığı önlemeye yardımcı olur veya gelişimini yavaşlatır. Kalsiyum tek başına veya antirezorptif tedavi ile birlikte kullanılabilir. Kalsiyumun osteoporöz tedavisindeki etkinliği başlıca 3 nedene bağlanmaktadır:

1. Kalsiyum kemiğin en önemli yapıtaşı olan hidroksiapatit kristalinin major komponentidir.
2. Kalsiyum düzeyindeki hafif ve geçici bir artış bile resiprokal olarak PTH etkisiyle gelişen kemik yıkımını azaltabilir.
3. Osteoporözlü kadınlarda gençlere kıyasla kalsiyum emilimi azalmıştır ve takviyesi gereklidir.

Optimal günlük kalsiyum ihtiyacı insan yaşamının değişik aşamalarında farklılık gösterir (Tablo 4.6) ve alımı için tercih edilen yol diyetle alınmasıdır. Diyetteki en önemli kalsiyum kaynağı süt ve süt ürünleridir (8).

D vitamini kalsiyumun emiliminde çok önemli bir role sahiptir. Kalsiyum emilimi vücutta başta aktif transport olmak üzere farklı birçok mekanizma ile gerçekleştirilir ve bu aktif transport işlemi için de 1.25-dihidroksi vitamin D olarak isimlendirilen aktif D vitamini gereklidir. Bu aktif metabolitin temel görevi bağırsaklardan kalsiyum emilimini arttırmaktır (59,205). 1.25-dihidroksi vitamin D'nin kemik mineralizasyonu üzerine etkisi olmakla beraber kemik oluşumunu direkt etkilemez, ancak osteoblastlarca sentezlenen osteokalsinin sentezini hızlandırır (78). Plazma kalsiyum seviyesinin düşmesi PTH sekresyonu için esas uyarandır ve hem böbreklerde kalsiyumun tübüler geri emilimini artırır hem de kemiklerdeki kalsiyumu mobilize eder (59). Sıçanlarda (132, 161) ve köpeklerde (90) yapılan çalışmalarda kalsiyum eksikliği ile osteopeni veya alveol kemiği yıkımının ilişkili olduğu ve

kalsiyumun alveol kemiği kaybını geriye döndürdüğü bildirilmiştir (64). Hildebolt ve ark (91) tarafından 135 postmenopozal kadın üzerinde yapılan *longitudinal* bir çalışmada kalsiyum ve D vitamininin tek başına ve hormon replasman tedavisi ile birlikte mandibular kemik üzerine etkisi değerlendirilmiştir. İlk 3 yıl etkileri daha yoğun olmakla birlikte hormon replasman tedavisi ve D vitamininin mandibular kemik kütlesini arttırdığı bildirilmiştir. Yapılan çift-kör bir çalışmada periodontal tedavi yapılmadan verilen kalsiyum desteğinin hastaların periodontal durumunu etkilemediği gösterilmiştir (226). Kalsiyum eksikliğinin periodontal dokuları ne kadar etkilediği tam olarak bilinmemekle beraber, eğer iskeletsel kemik kütlesi ile alveol kemiği ve periodontal hastalık birbirleriyle ilişkiliyse, alveol kemiği mineral yoğunluğu üzerine etkili olan kalsiyumun periodontal hastalığı da etkileyebileceği düşünülebilir. Nitekim Nishida ve ark'nın (156), *Third National Health and Nutrition Examination Survey* verilerini kullanarak derledikleri ve 39 695 hastayı içeren bir raporda diyetle alınan kalsiyumun periodontal hastalık üzerine etkisi incelenmiş ve diyetle alınan düşük seviyede kalsiyumun periodontal hastalığı şiddetlendirdiği ortaya konmuştur. Ayrıca Krall ve ark (118) 65 yaş ve üstü osteoporözlü hastalarda yaptıkları 5 yıllık bir çalışmada kalsiyum ve D vitamininin iskeletsel kemik kaybı ve diş kaybı üzerine etkilerini incelemişlerdir. Bir gruba kalsiyum ve D vitamini preparatı diğer gruba plasebo vermişler, sonuç olarak kalsiyum ve D vitamini desteğinin iskeletsel kemik kaybı hızını azalttığı ve ayrıca diş kaybını azaltmada da yardımcı olduğunu tespit etmişlerdir. D vitaminin osteoporöz tedavisi için tek başına kullanımı *Food and Drug Administration* tarafından onaylanmamıştır. Ancak *The National Academy of Science and National Institute of Health* osteoporözü önlemek için günlük 1000-1500 mg kalsiyum ile birlikte 400-800 I.U. D vitamini alınmasını önermişlerdir (23) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Optimal kalsiyum ihtiyacı (195).

Gruplar	Yaş	Ortalama Günlük Alım (mg)
İnfanlar	0-6 ay	400
	6 ay-1 yaş	600
Çocuklar	1-5 yaş	800
	6-10 yaş	800-1200
Genç Erişkinler	11-24 yaş	1200-1500
Erkek	25-65 yaş	1000
	>65 yaş	1500
Kadın	25-50 yaş	1000
	50 yaş (postmenopozal)	
	-Östrojen alan	1000
	-Östrojen almayan	1500
	>65 yaş	1500
Gebelik ve laktasyon		1200

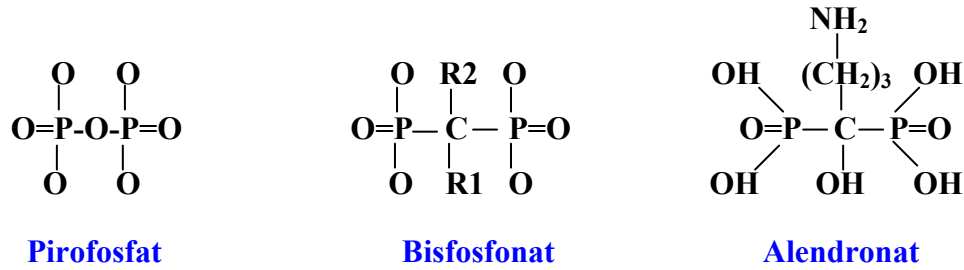
Remodeling hadisesinde yıkımın yapımı aştığı yani eşleşme fenomeninin bozulduğu ve net kemik kaybının geliştiği koşul olarak tanımlanan osteoporözün tedavisinde kemik yıkımını azaltan antirezorptif ilaçlar, kemik yıkımı ile kemik yapımı arasındaki dengesizliği ve/veya kemik *turnover*ını azaltırlar (167). Bu nedenle osteoporözün seyrini hafifletmek veya hastalığı önlemek için antirezorptif yaklaşım büyük önem taşır. Başta kemik yıkımını azaltan bisfosfonatlar olmak üzere östrojen, raloksifen gibi selektif östrojen reseptörleri ve kalsitoninler bu gruba girerler.

Postmenopozal dönemde ilk birkaç yıl en sık tercih edilen ilaç, seviyesindeki önemli azalma nedeniyle hızlı kemik kaybına neden olan östrojenin sistemik yolla kullanılmasıdır (101). Östrojen tedavisinin ateş basması, mukoza kuruluğu gibi menopoza ait semptomları azalttığı, osteoporözü önlediği, iskelet sisteminde belirli bölgelerde kemik mineral içeriğinin devamlılığını sağladığı ve kemik mineral yoğunluğunu plaseboya kıyasla % 5 oranında arttırdığı gösterilmiştir (81,146).

Osteoporöze bağlı kırıkların ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda kalp hastalığı görülme sıklığının östrojen ile % 50 azaltılabilmesine rağmen uzun dönem östrojen kullanan hastalarda endometrium ve göğüs kanseri riskinin artabileceği

belirtilmiştir (164). Bu nedenle son dönemde ikinci jenerasyon alendronat ve üçüncü jenerasyon risedronat gibi bisfosfonatların postmenopozal dönemde tedavi amacıyla kullanılması giderek yaygınlaşmaktadır (193,217).

Bisfosfonatlar serumda ve idrarda bulunan yapısal olarak kalsiyum şelasyon özelliğine sahip insan metabolizmasının normal ürünleri olan pirofosfatlara benzerler (190,191) (Şekil 4.4). Pirofosfat mineralizasyonu *in vitro* ve *in vivo* olarak hidroksiapatit kristallerine bağlanarak düzenlerler. Ancak stabil bir yapıda olmamaları nedeniyle labil P-O-P bağları pirofosfataz ve alkalin fosfataz aktivitesi ile hidrolize uğrar (203). Bu moleküldeki oksijen atomu ile karbon atomu yer değiştirirse bisfosfonat oluşur (217). Bisfosfonatların yapısında R1 ve R2 olmak üzere iki yan zincir bulunur. Kısa olan R1 molekülü bisfosfonatların mineralize matrikse tutunmasında rol alırken, R2 molekülü biyolojik etkilerden sorumludur (167).



Şekil 4.4. Pirofosfat, bisfosfonat ve alendronatın moleküler yapısı.

Bisfosfonatlar enzimatik hidrolize dirençlidirler ve kimyasal açıdan da son derece stabildirler. Bu molekül metabolize olmaması nedeniyle kemik yapısında yüksek konsantrasyonda uzun süre kalabilir (68). Bisfosfonatlar pirofosfatlar gibi kemiğin hidroksiapatit kristallerine bağlanarak onların çözünmelerini engellerler. Bisfosfonat yapısında bulunan R1 ve R2 moleküllerinin çeşitli kombinasyonları bisfosfonatın farklı biyolojik etkileri olan farklı yapılarını oluşturur (167). Etidronat gibi birinci jenerasyon bisfosfonatları alkil yan zincirler karakterize eder. Alendronat ve pamidronat gibi ikinci jenerasyon bisfosfonatları amino-terminal grup içeren aminobisfosfonatlar oluşturur. Risedronat gibi üçüncü jenerasyon bisfosfonatlar ise siklik yan zincire sahiptirler (217). Her bisfosfonatın kendine özgü aktivite şekli vardır. R1 yerinde OH grubu olduğunda kemiğe bağlanma kapasitesi artarken, H, Cl olduğunda

bu kapasite azalır. Bisfosfonatların kemik yıkımı üzerine olan etkileri ise primer olarak R2 yapısıyla belirlenir. Bu yapıdaki alkil zincirde veya halka yapısında nitrojen molekülünün bulunması antirezorptif potansiyeli güçlendirir. Günümüzde kullanılan alendronat, risedronat, ibandronat gibi bisfosfonatlar yapılarında nitrojen molekülünü içerirler (167).

Bisfosfonatların osteoklastik kemik yıkımını inhibe ettikleri ve kemik hidroksiapatitine karşı yüksek afiniteleri olduğu bilinmektedir (177,217,241). Kemik yüzeyine bağlanan bisfosfonatların konsantrasyonları, kemik yıkımının başlaması sırasında ortamın asidifikasyonu nedeniyle lokal olarak artar (177). Bisfosfonat ile kaplı kemik yüzeyini içine alarak sindiren osteoklastların aktivitesi böylece inhibe edilir (197). Bu ilaçların, kemik yıkımında rol oynayan olgun osteoklastlar üzerinde sitotoksik ve metabolik yaralanma oluşturup bu hücrelerin kemiğe bağlanmasını ve farklılaşmasını önlediği ve böylece yapısal özelliklerini bozarak kemik yıkımını azalttığı düşünülmektedir (6,193).

Hayvan çalışmalarında, bisfosfonatlardan alendronatın osteoklast farklılaşmasını ve osteoblastlar aracılığıyla gerçekleşen osteoklast kemik yıkımını önlediği, osteoklastların apoptozisini arttırdığı rapor edilmiştir (143,181). Bu bulgular sonucunda osteoporöz tedavisinde bisfosfonatların etkinliğini değerlendirmek üzere insan çalışmaları yapılmıştır (147,129,133). Ravn ve ark (178) tarafından üçüncü jenerasyon bisfosfonat olan ibandronatın osteoporöz tedavisindeki etkinliğini değerlendirmek için 180 postmenopozal kadında yapılan bir çalışmada vertebra ve femur kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yapılmış, yapım *markerı* olan serum osteokalsin ve yıkım *markerı* olan idrar tip I kollajen C telopeptit seviyesi ölçülmüştür. İbandronat kullanan grupta kemik mineral yoğunlukları 1 yıl sonunda plasebo kullanan gruba oranla anlamlı derecede artış göstermiştir. Ayrıca ibandronat kullanan grupta daha fazla olmak üzere her iki grupta da tedavi sonrası 1 yılda idrar tip I kollajen C telopeptit ve serum osteokalsin seviyeleri azalmıştır. Bu çalışma ibandronatın kemik *turnoverını* azaltarak menopoz öncesi seviyelere indirdiğini göstermiştir. Benzer şekilde Fink ve ark (65) tarafından 20 osteoporötik postmenopozal hastada yapılan bir çalışmada ikinci jenerasyon bisfosfonat olan alendronatın osteoporözlü grup üzerine olan etkisi biyokimyasal ve radyografik ölçümler kıyaslanarak değerlendirilmiştir. Yapım *markerlarından* kemik alkalin fosfataz ve serum osteokalsin ve yıkım *markerlarından*

serum ve idarda tip I kollajen C ve N telopetit seviyeleri ile vertebra kemik mineral yoğunluğu ölçülmüş ve 1 yıl sonra yapım *marker*larının menopoz öncesi seviyelerine indiği, yıkım *marker*larının ise anlamlı derecede azaldığı ($p<0.001$) ve vertebral kemik mineral yoğunluğunun arttığı bildirilmiştir. Papapoulos (167) osteoporözlü hastalarda alendronatın kemik yoğunluğu kaybını önlediği ve kemik iyileşmesini bozmaksızın kırık riskini azalttığını bildirmiştir.

Kemik metabolizmasındaki bozukluklar ve iskeletin ve özellikle çene kemiklerinin mineral yoğunluğundaki azalmanın, osteoporözle ortak özelliği kemik kaybı olan periodontitisi de etkilemesi osteoporözün tedavisinde kullanılan antirezorptif ilaçların periodontal hastalığın tedavisinde de kullanılabilir mi sorusunu gündeme getirmiştir. Bu prensiple yapılan hayvan çalışmaları periodontitis tedavisinde kullanılan sistemik alendronatın alveol kemiği yıkımını engellediğini göstermiştir (24,143,181,237,241). Daha sonra alendronatın lokal olarak uygulandığı hayvan çalışmaları yapılmış ve mukoperiostal flep sonrasında görülen kemik kaybını önlemek amacıyla peletlere emdirilen alendronat çıplak kemik üzerine uygulanmış ve cerrahi sonrası görülen kemik kaybını azalttığı tespit edilmiştir (111,17).

Günümüzde periodontitis tedavisinde bisfosfonatların etkisini inceleyen sadece dört adet insan çalışması mevcuttur (56,65,188,189). Bunlardan ilki El-Shinnawi ve El-Tantawy'nin (56) osteoporözü olmayan ve sistemik açıdan sağlıklı ancak kronik periodontitisi olan 24 hasta üzerinde yaptıkları 6 aylık bir çalışmadır ve araştırmalarında sistemik olarak alınan alendronatın periodontal tedavi üzerine klinik etkisini incelemişlerdir. Hastaları alendronat kullanan ve kullanmayan olarak rastgele 2 gruba ayırmışlar ve her 2 gruba da başlangıç periodontal tedavi uygulamışlardır. Başlangıçta ve 6. ayda mandibula ve maksillanın kemik mineral yoğunluğunu DEXA yöntemiyle, periodontal durumunu ise gingival indeks, SCD ve klinik ataşman seviyesi (KAS) ile değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak, 6 ay boyunca verdikleri alendronatın klinik parametreler üzerine anlamlı etkisi olmamakla birlikte mandibula ve maksillanın kemik mineral yoğunluğunda bu ilacı kullanmayan gruba kıyasla anlamlı seviyede artışa neden olduğunu tespit etmişler ve bu bulgunun ışığında osteoporözün yanı sıra periodontitis tedavisinde de faydalı olabileceğini belirtmişlerdir.

Rocha ve ark tarafından (189) kronik periodontitisli tip 2 diabetes mellituslu 50-60 yaşları arasında toplam 40 hastada yapılan rastgele çift kör bir çalışmada

alendronatın kemik kaybı üzerindeki etkisi incelenmiştir. Altı ay süren çalışmada alendronat ve plasebo kullanan olmak üzere 2 eşit gruba ayrılan hastaların tamamına mekanik periodontal tedavi uygulanmış ve 2 haftalık kontrollerle ağız hijyeni maksimum seviyede tutulmaya çalışılmıştır. Klinik indeks ve ölçümler, idrarda tip I kollajen N telopeptit seviyesi ve periapikal radyografide krestal kemik seviyesi 0. gün ve 6. ayda değerlendirilmiştir. Mekanik periodontal tedavi nedeniyle her iki grupta da periodontal açıdan iyileşme olmakla birlikte alendronat kullanan grupta tüm klinik parametrelerin plasebo gruba kıyasla anlamlı ölçüde daha iyi olduğu gözlenmiş ve alveol kemiği yüksekliğinin arttığı görülmüştür. Tedavi grubunda tip I kollajen N telopeptit seviyesinin azaldığı kontrol grubunda ise arttığı tespit edilmiş ancak gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır. Sonuç olarak alendronatın periodontal hastalık tedavisine olumlu katkı sağladığı bildirilmiştir.

Lane ve ark (125) tarafından sistemik olarak sağlıklı ve kronik periodontitisli toplam 70 hastada yapılan 12 aylık plasebo-kontrollü bir çalışmada, başlangıç periodontal tedaviye yardımcı olarak bisfosfonat kullanımının etkisi incelenmiştir. Başlangıç, 6. ay ve 12 ayda sondalama kanama, SCD ve klinik ataşman seviyesi ölçülmüş ve başlangıçta ve 12 ay sonra standart vertikal bitewing alınarak *fractal* analiz ve dijital substraksiyon radyografisi ile periodontal kemik kütlesi değerlendirilmiştir. Bisfosfonat kullanan grupta tüm klinik parametrelerde anlamlı değişimler gözlenirken, periodontal kemik kütlesi değişimi açısından 2 grup arasında bir fark saptanmamıştır. Sonuç olarak bisfosfonatın başlangıç periodontal tedavi sonuçlarını olumlu yönde etkilediği ve periodontal kemik kütlesini korumada yardımcı olabileceği bildirilmiştir.

Rocha ve ark tarafından (188) 55- 65 yaşları arasında postmenopozal kronik periodontitisli toplam 40 kadın üzerinde yapılan rastgele plasebo kontrollü çalışmada alendronatın periodontal hastalık üzerindeki etkisi incelenmiştir. Altı ay süren çalışmada hastalar alendronat kullanan ve plasebo kullanan olmak üzere 2 eşit gruba ayrılmış ve her iki gruba da mekanik tedavi uygulanarak 2 haftalık kontrollerle ağız hijyeni maksimum tutulmaya çalışılmıştır. Klinik indeks ve ölçümler, serumda kemik ALP ve tip I kollajen N telopeptit seviyeleri ve periapikal radyografide krestal kemik seviyesi 0. gün ve 6. ayda değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonucunda mekanik tedavi nedeniyle her iki grupta da periodontal açıdan iyileşme olduğu ancak alendronat kullanan grupta alveol kemiği yüksekliğinin arttığı, SCD ve gingival indeksin daha

olumlu değişme gösterdiği ve ALP ile tip I kollajen N telopeptit seviyesinin anlamlı olarak azaldığı görülmüştür. Antienflamatuvar etki de gösteren alendronat kullanımının postmenopozal kadınlarda periodontal hastalığın tedavisine de olumlu katkısı olabileceği öne sürülmüştür. Ancak postmenopozal dönemde kronik periodontitisi ve osteoporözü bulunan kadınlarda periodontal tedavi ile birlikte günümüzde alendronat kullanımının periodontal klinik parametreler, sistemik ve mandibular kemik mineral yoğunluğu ile kemik yapım ve yıkım *marker*ları üzerine etkisi bilinmemektedir.

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1. Hasta Seçimi

Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniği'ne başvuran postmenopozal dönemdeki kronik periodontitisli hastalar yönlendirildikleri Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Menopoz Kliniği'nde osteoporöz açısından değerlendirildi. Aynı zamanda Menopoz Kliniği'ne başvuran ve postmenopozal osteoporöz tanısı konmuş hastalar Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'nde periodontal açıdan değerlendirildi. Bu çalışmanın hasta grubu, detaylı sistemik ve dental anamnezleri ile klinik ve radyografik muayeneleri sonucunda hem osteoporöz (240) hem KP (69) tanısı konan postmenopozal kadın bireyler arasından oluşturuldu.

Bu bireylerin seçiminde aşağıda belirtilen kriterlere uygunluk arandı:

1. Bireylerin 50-65 yaş arasında menopozun ilk 10 yılı içerisinde olan kadınlar olmaları,
2. Primer osteoporöz teşhisi konmuş bireyler olmaları,
3. Osteoporöz dışında sistemik bir hastalığa sahip olmamaları,
4. Son 6 ay içinde osteoporöz ile ilgili herhangi bir ilaç kullanmamış olmaları,
5. Steroid tedavisi görmemiş olmaları,
6. Kırık öyküsü bulunmaması,
7. KP teşhisi konmuş bireyler olmaları,
8. Son 6 ay içinde periodontal tedavi görmemiş ve periodonsiyumu etkileyecek herhangi bir ilaç kullanmamış olmaları,
9. SCD ≥ 5 mm olan en az 2 adet tek köklü dişin bulunması,
10. Sigara içmemeleri.

Çalışma protokolü Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Etik Komitesi'ne sunuldu ve 10.09.2004 tarih ve B.30.2.MAR.0.01.02/AEK/262 sayı ile onaylandı (Ek 1). Seçim kriterlerine uygunluk gösteren hastalara herhangi bir işlem yapılmadan önce periodontal hastalıklar ile uygulanacak tedavi ve bu çalışmanın amacı ve içeriği hakkında sözlü ve yazılı olarak bilgi verildi. Çalışmanın herhangi bir aşamasında gerekçe belirtmeden çalışmadan ayrılacakları ve bu durumun periodontal tedavilerini etkilemeyeceği belirtildi. Özel olarak hazırlanmış hasta bilgilendirme formları hastalara verildi ve onam formları (Ek 2, Ek 3) doldurularak katılımları için onayları alındı.

5.2. Çalışma Grupları

B(-) Grubu: DKYT işlemi uygulanan ve sadece kalsiyum–D vitamini¹ (Cal-D-Vita; Kalsiyum 1500 mg, D Vitamini 400 I. U., 1x1) verilen postmenopozal dönemde osteoporotik ve KP’li hastalar,

B(+) Grubu: DKYT işlemi ile birlikte bisfosfonat² (Fosamax 70 mg, haftada bir, MSD) (Resim 5.1) ve kalsiyum–D vitamini¹ kullanan postmenopozal dönemde osteoporotik ve KP’li hastalar çalışma grubunu oluşturdu.



Resim 5.1. B(+) grubuna verilen bisfosfonat grubu ilaç.

5.3. Klinik İndeks ve Ölçümler

Araştırmada kullanılan klinik indeks ve ölçümlerin birbirlerini olumsuz yönde etkilemelerini önlemek için ölçümler belirli bir düzen içinde ve tek bir araştırmacı (ET) tarafından yapıldı. Periodontal tedaviden önce (0. gün) ve 6 ay sonra yapılan ölçümler bu düzene göre özel hazırlanmış veri kayıt formlarına (Ek 4) kaydedildi. Bu işlemler sırasında, muayene sondu ve *University of North Carolina*³ periodontal sondası kullanıldı. Ayrıca hastanın ağızındaki tüm eksik dişler bu kayıt formlarında işaretlendi.

5.3.1. Plak İndeksi

Pİ tespiti için dişler tamponlarla izole edilip hava ile kurutulduktan sonra, üzerindeki MDP boyanmadan gözle ve muayene sondu ile incelendi; üst ve alt 8 no’lu dişler hariç ağızdaki mevcut tüm dişlerin meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal ve mid-lingual olmak üzere toplam 4 yüzeyindeki MDP miktarına 0 ile 3 arasında indeks değerleri verildi (204).

¹Cal-D-Vita efervesan tablet, Roche, Türkiye.

²Fosamax 70 mg, MSD, Türkiye

³University of North Carolina periodontal sondası PCPUNC15, Hu-Friedy Ins. Co, ABD.

5.3.2. Dişeti Oluğu Kanama İndeksi

Her dişin toplam 6 noktasındaki (meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, meziyo-lingual, mid-lingual ve disto-lingual) papiller ve marjinal dişetinin klinik görünümüne ve periodontal sonda ile muayeneden sonra meydana gelen kanama durumuna göre 0 ile 5 arasında DOKİ değerleri verildi (149).

5.3.3. Sondalanabilir Cep Derinliği

SCD ölçümlerinin tedaviden önce ve sonra aynı noktalardan standart şekilde yapılabilmesi için akrilik oklüzal stentler hazırlandı. Bu stentler üzerinde frezle açılan oluklar rehberliğinde periodontal sonda cep içerisine yerleştirildi ve cep tabanı ile dişeti kenarı arasındaki mesafe ölçüldü. Meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, meziyo-lingual, mid-lingual ve disto-lingual olmak üzere dişlerin 6 noktasından ölçüm yapıldı.

5.3.4. Rölatif Ataşman Seviyesi (RAS)

Oklüzal stentler üzerinde SCD ölçümlerinin yapıldığı noktalarda, stent kenarı sabit rehber noktası alınarak cep tabanı ile stent kenarı arasındaki mesafe RAS olarak kaydedildi. Bu ölçüm tüm dişlerin meziyo-bukkal, mid-bukkal, disto-bukkal, meziyo-lingual, mid-lingual ve disto-lingual olmak üzere 6 noktasından elde edildi.

5.4. Radyografik Kayıtların Alınması

5.4.1. DEXA ile Sistemik ve Mandibular Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü

Hastaların densitometrik tetkikleri DEXA ölçüm tekniğine sahip olan *I'acn Unigamma X-ray Plus*⁴ marka cihaz ile 0. gün ve 6. ayda gerçekleştirildi (Resim 5.2). Bu incelemede lumbar vertebra (L2-L4), proksimal femur (femoral boyun, *ward*, *greater trochanter*) ve mandibular kemik mineral yoğunluğu ölçümleri yapıldı.

Vertebra ve femur kemik mineral yoğunluğu ölçümleri hastalar klasik supin pozisyondayken gerçekleştirildi. Her hastada vertebra ölçümleri için tek tek ve L2-L4 vertebraların ortalaması alınarak, ortalama kemik mineral yoğunluğu değeri gr/cm² olarak elde edildi (73,137). Benzer şekilde femur ölçümleri için boyun, *ward* ve *greater trochanter* bölgeleri için tek tek ve hepsinin ortalaması alınarak ortalama kemik mineral yoğunluğu değeri gr/cm² olarak hesaplandı (228). Mandibular kemik mineral yoğunluğu ölçümünde Horner ve ark.'nın (94) metodu kullanıldı. Bu yöntemde hastalar yüzünün sağ tarafı yukarı gelecek şekilde lateral pozisyonunda, boyun hafif ekstansiyonda, kranyum lateral pozisyonunu korur biçimde konumlandırıldı. Bu pozisyonunda mandibulanın kontralateral iki kenarı süperpoze edilerek ölçüm gerçekleştirildi. DEXA *scan* görüntülerinin kaydedilmesini takiben bu görüntüler bilgisayar ekranına yansıtıldı. Mandibulanın mentum, korpus ve ramus olmak üzere 3 bölgesinden ölçüm alanı 0.38 cm² boyutunda dikdörtgen bölgeler manuel olarak çizildi (8) ve bu bölgeler ölçüm alanı olarak kullanıldı. Bölgelerin kemik mineral yoğunluğu gr/cm² cinsinden *lumbar spine computer software* programı (117) kullanılarak tespit edildi.



Resim 5.2. Densitometrik tetkiklerin yapıldığı DEXA ölçüm tekniğine sahip olan *I'acn Unigamma X-ray Plus* marka cihaz.

⁴*I'acn Unigamma X-ray Plus*, İtalya.

5.4.2. Panoramik Radyografide Mandibular Kortikal Kemik Şekil ve Kalınlık Ölçümü

Hastaların osteoporöz durumlarının mandibulayı etkileme derecesi hakkında ilave bilgi edinmek amacıyla 1.3 büyütme oranı olan Morita marka⁵ cihaz ve Agfa marka⁶ 15 x 30 panoramik filmlerden yararlanıldı. Bu radyografinin teşhis amaçlı kullanımına ek olarak, mental foramen bölgesine denk gelen mandibular alt kortikal kemik morfolojisi ve kalınlığı değerlendirildi. Mandibulanın kortikal şeklinin tespiti Klemetti ve ark.'nın (116) metoduna göre yapıldı (Resim 5.3a).



Sınıf 1

Sınıf 2

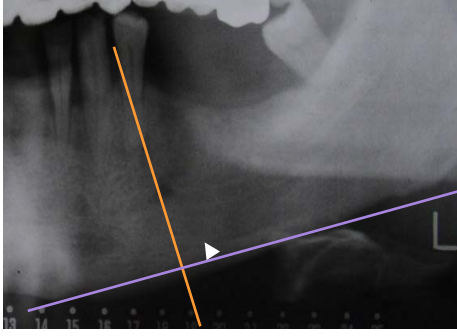
Sınıf 3

Resim 5.3a. Mandibular kortikal kemik morfolojisinin sınıflaması.

Panoramik radyografilerde mandibular kortikal kalınlık ölçümü ise Taguchi ve ark.'nın (215) metodu kullanılarak radyografide mental foramen bölgesinde gerçekleştirildi. Mandibulanın uzun eksenine paralel olarak mental foramenin alt kenarını ikiye bölecek bir çizgi ve mandibulanın alt kenarına teğet olacak ikinci çizgi çizildi. İlk çizginin ikinci çizgiyi kestiği noktada mandibulanın alt ve üst kortikal kenarı arasındaki bir cetvel yardımıyla mesafe ölçüldü (Resim 5.3b). Panoramik radyografilerin büyütülmesi nedeniyle elde edilen bu değer 1.3'e bölünerek gerçek kalınlık hesaplandı.

⁵Morita X550C-CE, Japonya.

⁶Agfa Sterlight 15 x 30, Belçika.



Resim 5.3b. Mandibular kortikal kemik kalınlığı ölçümü.

5.5. Dişeti Oluğu Sıvısının Toplanması

DOS toplanmasında kullanılacak kağıt şeritler, *Whatman* 3MM kromatografi kağıdından⁷ bir makas yardımıyla 2 x 10 mm boyutlarında hazırlanarak 500 µl'lik *eppendorf* tüplerine yerleştirildi. Bu tüpler kodlandı ve hassas terazide⁸ DOS toplama işleminden hemen önce tartılarak ağırlıkları belirlendi (34). Örneklerin tükürük ve/veya supragingival plak ile kontamine olmasını önlemek için bölgeler önce tamponlar ile izole edildi, bölgedeki tükürük aspiratör ucunu o bölgede gezdirerek ve eğer supragingival plak var ise periodontal sonda ile dikkatle uzaklaştırıldı (85). Bu işlemler sırasında dişeti dokularının mekanik bir travmaya maruz kalmamasına özen gösterildi (83). DOS örnekleri, SCD ≥ 5 mm olan tek köklü ve protetik restorasyonu bulunmayan dişler arasından tek bir bölgeden periodontal cep girişine kağıt şeritlerin dikkatle ve travma yaratmadan yerleştirilmesi ve 30 saniye süreyle tutulması ile toplandı (131) (Resim 5.4). DOS örneği içeren kağıt şeritler aynı *eppendorf* tüplerine geri konarak hassas terazide⁸ tekrar tartıldı. Örnek toplama sonrası ile öncesi arasındaki ağırlık farkı, DOS yoğunluğu 1.0 kabul edilerek hacim değerine dönüştürüldü (34) ve böylece toplanan DOS'nın hacmi belirlendi. DOS içeren bu şeritler tüpler içerisinde analiz yapılana kadar -80°C'de derin dondurucuda⁹ saklandı.

DOS toplama işlemleri B(-) ve B(+) grupları için başlangıç periodontal tedavisinden önce (0. gün) ve 6 ay sonra olmak üzere iki kez yapıldı.

⁷3MM *Whatman chromatography paper*, *Whatman Lab. Sales Ltd.*; Maidstone, İngiltere.

⁸AND 200-HM, Japonya.

⁹Sanyo Electric Biomedical Co. Ltd. Japonya.



Resim 5.4. DOS'nın kağıt şerit yardımıyla oluk içi yöntemle toplanması.

5.6. Serum Örneklerinin Toplanması

Çalışmanın 0. gün ve 6. ayında hastaların kolundan 5 ml venöz kan alınarak Hudson ve Hay'in (96) metoduna göre muamele edildi. Örnekler oda sıcaklığında 15 dakika bekletilip pıhtılaşması sağlandı, serum 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve tüp içindeki serumun kolay ayrılmasını sağlamak için ince cam pipet yardımıyla tüpün çeperlerinde kalan fibrin ağları aşağıya doğru itildi. Daha sonra 4000 rpm'de 5 dakika tekrar santrifüj edildi ve deney yapılana kadar -80°C'de derin dondurucuda⁹ saklandı.

5.7. Çalışma Planı

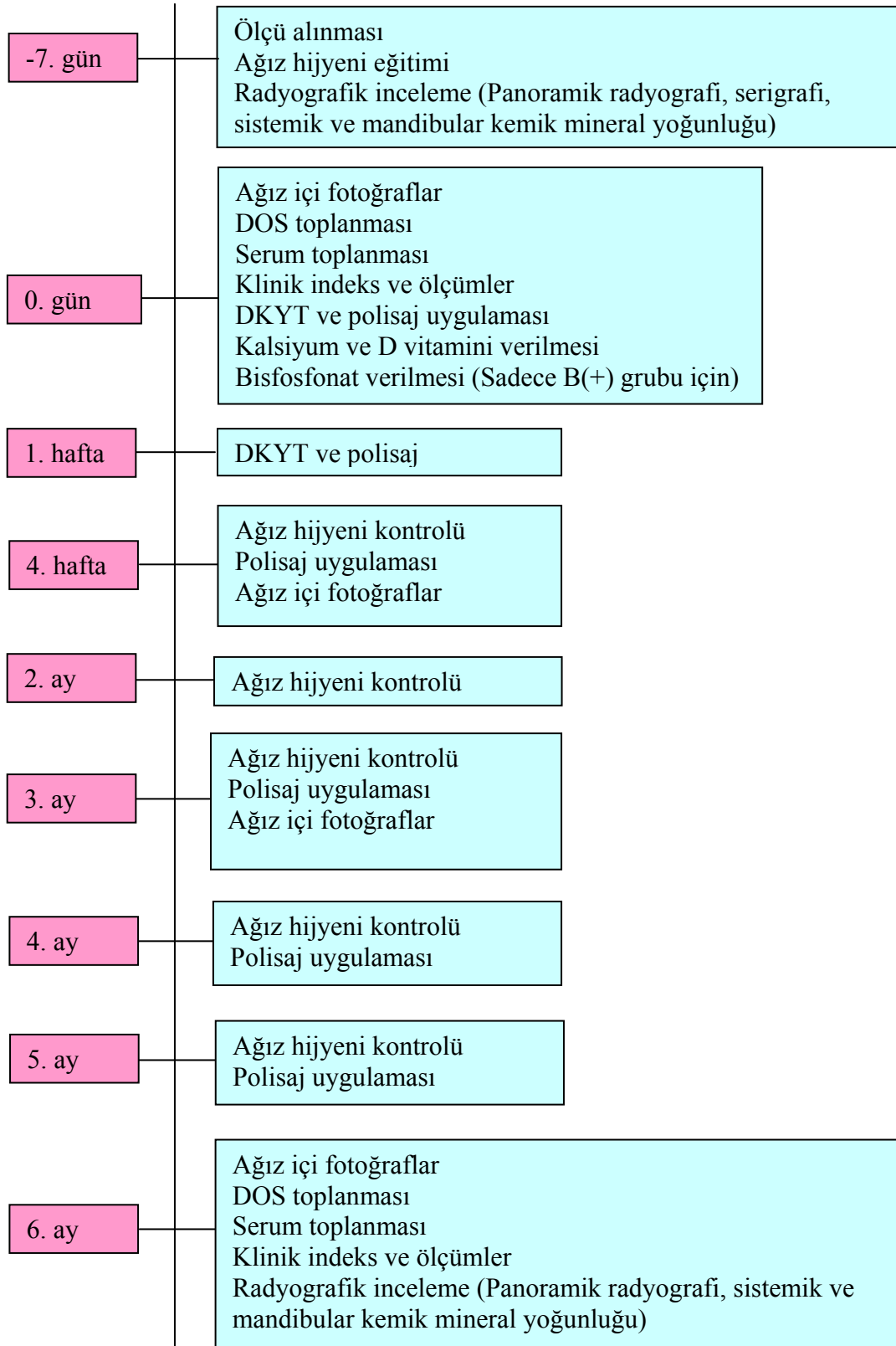
Çalışma planı Şekil 5.1'de gösterilmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireylerin periodontal tedavileri ve klinik ölçümleri tek bir hekim tarafından yapıldı. Bilgilendirilmiş onam formunun hasta tarafından imzalanmasını takiben, diş fırçası ve diş ipi kullanılmasını içeren ağız hijyeni eğitimi verildi.

Bir hafta sonra hastalar, bisfosfonat ilacı kullanmalarına ya da kendi istekleri ile kullanmamalarına göre 10'ar kişilik 2 gruba ayrıldı. Bütün hastalara osteoporöz tedavilerinin bir kısmını oluşturan kalsiyum ve D vitamini Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından verildi. Çalışma planı kapsamında osteoporöz tedavisi için uygulanacak bisfosfonat ilacı yine Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından reçete edildi.

B(-) Grubu: Bu grup hastalara sadece DKYT işlemlerini içeren mekanik tedavi uygulandı ve çalışma süresince kalsiyum-D vitamini verildi. Tüm ağız kapsayan bu başlangıç periodontal tedavi haftada bir seans olmak üzere toplam 2 kez yapıldı. Tedavinin bitiminden 3 hafta sonra hastalar kontrole çağrılarak tekrar ağız hijyeni eğitimi ve polisaj işlemi yapıldı. Bu kontroller 6. aya kadar ayda bir tekrarlandı ve 6. ayda klinik, radyografik tetkikler ile DOS ve serum örnekleri toplandı.

B(+) Grubu: Bu grup hastalara DKYT işlemlerini içeren mekanik tedavi uygulandı ve çalışma süresince kalsiyum-D vitamini ile birlikte bisfosfonat² verildi. Tüm ağız kapsayan başlangıç periodontal tedavi haftada bir seans olmak üzere toplam 2 kez yapıldı. Aktif periodontal tedavinin bitiminden 3 hafta sonra hastalar kontrole çağrılarak ağız hijyeni eğitimi ve polisaj işlemi yapıldı. Bu kontroller 6. aya kadar ayda bir tekrarlandı ve 6. ayda klinik, radyografik tetkikler yapıldı ve DOS ve serum örnekleri toplandı.

B(-) VE B(+) GRUPLARI



Şekil 5.1. Çalışma planı.

5.8. Klinik İşlemler

5.8.1. Başlangıç Periodontal Tedavi

Araştırma kapsamına alınan hastalara ilk olarak periodontal hastalıklar, hastalığın esas etkeni olan MDP ve MDP'ı uzaklaştırma yöntemleri hakkında bilgi verildi. Başlangıç periodontal tedaviden 7 gün önce modifiye *Bass* tekniğine göre diş fırçalama (170), diş ipi ve/veya arayüz fırçası kullanımı öğretildi. Toplam 2 seans olmak üzere 0. ve 7. günlerde DKYT (86,148,158) işlemi uygulandı. Bu işlemler ultrasonik cihazlarla¹⁰ ve *Gracey*¹¹ küretlerle gerçekleştirildi. Tur ucuna takılan kıl fırça, lastik kon ve temizleme patları ile dişlere polisaj yapıldı. Bu dönemde hastaların MDP uzaklaştırma yöntemlerini doğru uygulayıp uygulamadıkları da kontrol edilerek gerekli düzeltmeler yapıldı ve ağız hijyenlerinin iyi seviyede olması sağlandı. Başlangıç tedavisi dahilinde, oklüzal travmaya neden olabilecek erken temas noktaları ve varsa iyatrojenik faktörler saptanıp ortadan kaldırıldı.

5.8.2. Başlangıç Periodontal Tedavi Sonrası

Başlangıç periodontal tedavileri tamamlanan B(-) ve B(+) gruplarındaki hastaların ağız hijyeni seviyeleri 6 ay boyunca ayda bir kere olmak üzere kontrol edildi. 6. ayda tüm klinik indeks ve ölçümler tekrarlandı ve hastalardan DOS örnekleri ve serum örnekleri alındı. Çalışma süresi bitiminde, gerekli görüldüğü durumda hastaların periodontal cerrahi tedavileri yapıldı.

¹⁰*Cavitron® EMZ, Nyon, İsviçre.*

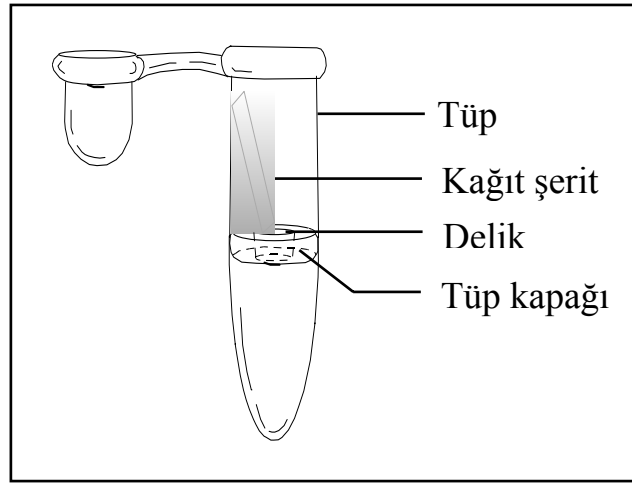
¹¹*Gracey, SG 3/4, 7/8, 11/12, 13/14, Hu-Friedy Ins. Co., ABD.*

5.9. Laboratuvar İşlemleri

5.9.1. Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Elüsyonu

Kağıt şeritlerdeki DOS örnekleri -80°C 'deki derin dondurucudan⁹ çıkartıldı ve oda sıcaklığında 30 dakika tutularak çözünmeleri sağlandı. Aşağıda belirtilen elüsyon sıvısı elde edilme işlemini takiben örneklerdeki osteokalsin ve tip I kollajen C telopeptit seviyeleri araştırıldı.

Elüsyon işlemine geçmeden önce *beckman* tüpleri özel olarak hazırlandı (121). Bu aşamada 500 μl 'lik *beckman* tüplerinin iç kısmının yarısına kadar ortasından delinmiş başka bir *beckman* tüpünün kapak kısmı, tüp zarar görmeyecek şekilde yerleştirildi (Şekil 5.2).



Şekil 5.2. Elüsyon işlemi için özel olarak hazırlanmış *beckman* tüpü. Tüpün içerisinde ortasında bir deliğe sahip bir başka tüpün kapak kısmı bulunmaktadır (121).

Hazırlanmış özel tüplere yerleştirilen DOS içeren kağıt şeritlerin üzerine 50 μl *phosphate-buffered saline* (PBS)¹² ve % 0.5 triton-X¹³ eklenerek vortekste¹⁴ karıştırıldı ve 20 000 rpm'de 15 dakika santrifüj¹⁵ edildi (83) (Resim 5.5). Bu işlem bir kez daha tekrarlanarak toplam 100 μl elüsyon sıvısı elde edildi. Santrifüj işlemi sonucunda özel tüplerin alt boşluğunda toplanmış bulunan elüsyon sıvısı, tüplerin ortadan bistüri yardımıyla dikkatle kesilmesini takiben pipet yardımıyla toplandı ve yeni bir tüpe aktarıldı.

¹²Phosphate-buffered saline, PBS buffer, AppliChem Biochemica Chemica Synthesis Services, Almanya.

¹³Triton X-100, Euroclone S.p.A. EMR 237500, İtalya.

¹⁴IKA Minishaker MS 2, IKA-WERKE GMBH & Co. KG, Almanya.

¹⁵Hettich-Universal 16R, 1602, Hettich Ins., Almanya.



Resim 5.5. Santrifüj işlemi.

5.9.2. Osteokalsin Analizi

DOS ve serum örneklerindeki osteokalsin seviyesi, spesifik *sandwich enzyme linked immunosorbent assay (ELISA)* kiti¹⁶ (Resim 5.6) kullanılarak tespit edildi. N-MID Osteokalsin ELISA kiti insan osteokalsinine karşı yüksek oranda spesifik olan iki monoklonal antikor uygulanması esasına dayanır. Bu yöntemde, standart, kontrol ve örneklerin *streptavidin* ile kaplı kuyucuklara konulmasını takiben biyotinlenmiş antikor ve konjuge edilmiş peroksidaz antikor karışımı eklenir. *Intact* osteokalsinin yanı sıra (amino asit 1-49) N-terminal-Mid fragmanı da saptanır. Kromojenik substrat solüsyonu eklenerek osteokalsinin bulunduğu kuyucuklarda renk değişimi oluşması sağlanır. Renk değişimi reaksiyonu durdurularak rengin yoğunluğu spektrofotometrede ölçülür.

¹⁶N-MID Osteocalcin ELISA 30SC4000 Nordicbioscience, Danimarka.

Bu deneyde firmanın kullanım kılavuzundaki önerileri takip edilerek önce kullanılacak çözeltiler hazırlandı. İlk olarak 10 ml konjuge sulandırıcı çözeltisi, peroksidazla konjuge edilmiş antikor çözeltisine eklendi. Aynı miktardaki konjuge sulandırıcı çözeltisi biyotinlenmiş antikor çözeltisine de eklendi ve hazırlanan bu iki antikor çözeltisi eşit hacimlerde karıştırıldı. Osteokalsin standart çözeltilerini elde etmek için 5 ml distile su A kodlu şişeye, 0.5 ml distile su B, C, D, E ve F kodlu şişelere kondu. Böylece sırasıyla 0, 4.8, 8.6, 14.4, 32.2 ve 61.5 ng/ml konsantrasyonlarında standart çözeltileri hazırlandı. Pozitif kontrol örneği 0.5 ml distile su ilavesiyle 21 ng/ml konsantrasyonunda elde edildi. Bu hazırlanan standartlar, pozitif kontrol, serum veya elüe edilmiş DOS örneklerinden 20 µl, otomatik pipet¹⁷ yardımıyla *plate* içindeki kuyucuklara yerleştirildi. Her bir kuyucuk içindeki örnek veya standartın üzerine 150 µl antikor çözeltisi eklendi. *Platein* üzeri yapışkan bir bant ile kapatıldı ve oda sıcaklığında 120 dakika enkübe edildi.



Resim 5.6. Spesifik insan osteokalsin *sandwich ELISA* kiti.

¹⁷Eppendorf combitips plus 2.5 ml, Almanya.

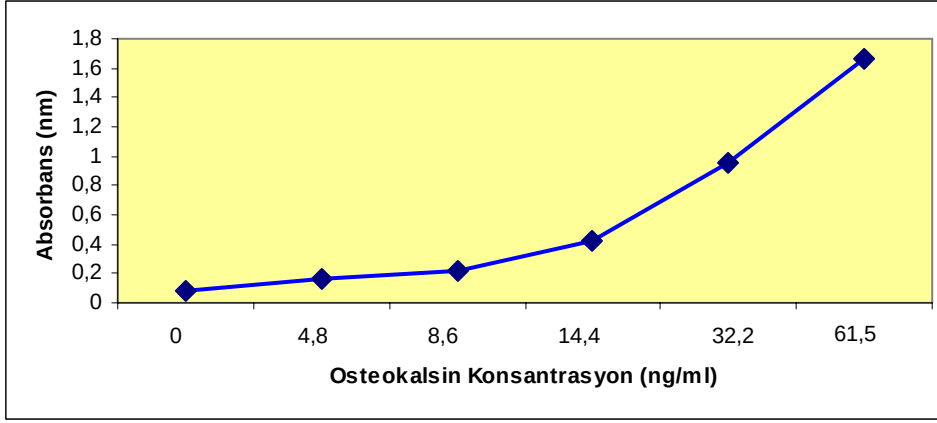
Enküasyonu takiben, kuyucuklardaki tüm sıvılar *plate* ters çevrilerek boşaltıldı. Distile su ile 50:1 oranında dilüe edilerek önceden hazırlanmış olan yıkama tampon çözeltisi kuyucukların tamamını kaplayacak şekilde yerleştirildi ve yine *plate* ters çevrilerek boşaltıldı. Kuyucukların içindeki sıvıların tamamının boşaldığından ve böylece bağlanmamış antikor çözeltisi kalmadığından emin olmak için *plate* ters şekilde kağıt havlu üzerine şiddetle vuruldu. Bu yıkama prosedürü toplam 5 kez tekrar edildi. Sonra her bir kuyucuğa tetrametilbenzidin içeren substrat çözeltisinden 100 µl konuldu, *plate*in üzeri yeni bir yapışkan bant ile kapatıldı ve karanlıkta oda sıcaklığında 15 dakika enkübe edildi. Daha sonra her kuyucuğa 0.18 Mol/l sülfürik asit içeren *stopping* çözeltisinden 100 µl eklenerek renk oluşma reaksiyonu durduruldu. Standart, pozitif kontrol ve örneklerin optik yoğunluğu 450 nm’de ELISA *plate reader*da¹⁸ (Resim 5.7) 30 dakika içerisinde okundu.



Resim 5.7. Deney prosedürü tamamlanmış *plate*in ELISA *plate reader*’da okunması.

Örneklerdeki osteokalsin seviyesinin hesaplanması için konsantrasyonları bilinen standart çözeltilerinin optik yoğunluk değerleri esas alınarak bir standart eğrisi oluşturuldu (Şekil 5.3). Her bir örnekteki osteokalsin konsantrasyonu bu eğriden elde edilen 4 katsayılı özel bir formül kullanılarak hesaplandı.

¹⁸ELISA *plate reader*, ELx800, Biokit, İspanya.



Şekil 5.3. ELISA osteokalsin standart eğrisi.

5.9.3. Tip I Kollajen C Telopektid Analizi

DOS ve serum örneklerindeki tip I kollajen C telopeptid seviyesi, spesifik *sandwich ELISA* kiti¹⁹ (Resim 5.8) kullanılarak tespit edildi. Serum *CrossLaps ELISA* kiti, EKAHD- β -GGR amino asit sekansına karşı yüksek oranda spesifik olan iki monoklonal antikor uygulanması esasına dayanır. Serum *CrossLaps ELISA* kullanıldığında, ancak iki EKAHD- β -GGR zinciri çapraz bağlı ise spesifik pozitif sinyal elde edilir. Bu yöntemde, standart, kontrol ve örneklerin streptavidin ile kaplı kuyucuklara konulmasını takiben biyotinlenmiş antikor ve konjuge edilmiş peroksidaz antikor karışımı eklenir. Antijen, biyotinlenmiş antikor ve konjuge edilmiş peroksidaz antikor ile bir kompleks oluşturur ve streptavidin ile kaplı yüzeye bağlanır. Enküasyonu takiben kromojenik substrat çözeltisi eklenerek renk değişimi sağlanır. Renk değişimi reaksiyonu durdurularak rengin yoğunluğu spektrofotometrede ölçülür.

Bu deneyde, firmanın kullanım kılavuzundaki önerileri takip edilerek önce kullanılacak çözeltiler hazırlandı. İlk olarak 10 ml konjuge sulandırıcı çözeltisi hem peroksidazla konjuge edilmiş antikor çözeltisine hem de biyotinlenmiş antikor çözeltisine eklendi ve bu iki konjuge çözeltisi eşit hacimlerde karıştırıldı. Örnekler ile kullanıma hazır standart veya pozitif kontrol çözeltilerinden 50 μ l otomatik pipet¹⁷ yardımıyla *plate* içindeki her bir kuyucuğa yerleştirildi ve üzerine 150 μ l antikor çözeltisi eklendi. *Platein* üzeri yapışkan bir bant ile kapatıldı ve oda sıcaklığında 120 dakika karıştırma aparatı üzerinde enkübe edildi.

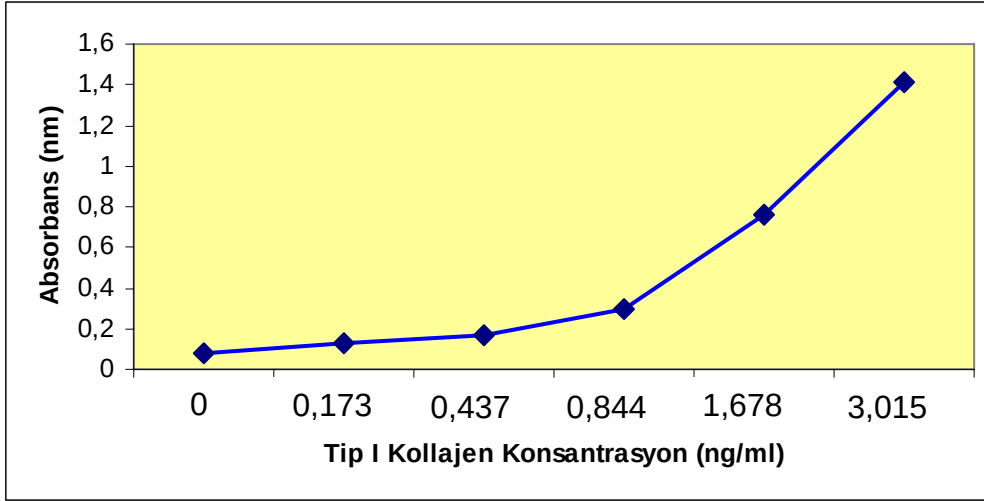
¹⁹Serum *CrossLaps ELISA* 4CRL4000 Nordicbioscience, Danimarka.



Resim 5.8. Spesifik insan kollajen tip I C telopeptit *sandwich ELISA* kiti.

Daha sonra tüm kuyucuklardaki sıvılar boşaltıldı, kullanım kılavuzuna göre hazırlanmış yıkama solüsyonu kullanılarak 5 kez yıkandı. Her kuyucuğa 100 µl asidik tampon çözeltisi içinde tetrametilbenzidin içeren substrat solüsyonu konulup *platein* üzeri yeni bir yapışkan bant ile kapatıldı. Enküasyon karanlıkta oda sıcaklığında karıştırma apareyi üzerinde 15 dakika süresince gerçekleştirildi. Daha sonra her kuyucuğa 0.18 Mol/l sülfürik asit içeren stopping çözeltisinden 100 µl eklenerek oluşan sarı rengin optik yoğunluğu 30 dakika içerisinde 450 nm’de ELISA *plate reader*da¹⁸ (Resim 5.7) okundu.

Örneklerdeki tip I kollajen C telopeptit seviyesinin hesaplanması için standart solüsyonların optik yoğunluğu esas alınarak bir standart eğri oluşturuldu (Şekil 5.4). Her bir örnekteki tip I kollajen C telopeptit seviyesinin konsantrasyonu bu eğriden elde edilen 4 katsayılı özel bir formül kullanılarak hesaplandı.



Şekil 5.4. ELISA tip I kollajen C telopeptit standart eğrisi.

5.10. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada, her hasta bir istatistik birim olarak kabul edildi ve analizler SPSS 10 paket programı²⁰ kullanılarak yapıldı. Klinik, radyolojik ve laboratuvar verilerinin sunulmasında ve değerlendirilmesinde aritmetik ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum gibi tanımlayıcı istatistik kullanıldı. Her bir grubun tedavi öncesi (0. gün) ve sonrası (6. ay) değerlerinin çoklu karşılaştırması *Friedman* Testi ile yapıldı. Bu test sonucunda anlamlılık tespit edildiğinde, değerlerin 0. gün ve 6. ay ikili grup içi karşılaştırmaları *Wilcoxon* Testi ile gerçekleştirildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda hem 0. gün değerleri hem de zaman aralıklarındaki değişim değerleri için *Mann-Whitney U* Testi ile kullanıldı. Sadece mandibular kortikal kalınlık ölçümünün güvenilirliğini test etmek amacıyla yapılan gözlemci içi ve gözlemciler arası karşılaştırma Sınıf İçi Korelasyon Katsayısı ile belirlendi. Değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerinin değerlendirmesinde *Pearson* Korelasyon Testi kullanıldı. Sonuçların istatistiksel anlamlılığı $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

²⁰SPSS for Windows, Release 10.0, SPSS Inc., ABD.

6. BULGULAR

Bu çalışmada toplam 276 hasta tarandı ve arasından sadece 54 adedinin seçim kriterlerine uygunluk gösterdiği, bunlardan 25 adedinin çalışmaya katılmayı kabul ettiği ve 20 adedinin çalışmayı tamamladığı görüldü. B(-) ve B(+) gruplarına ait birer hastanın başlangıç periodontal tedavi öncesi ve 6 ay sonrası klinik görünüşleri, SCD seviyeleri ve radyografileri Resim 6.1a-e ve 6.2a-e’de görülmektedir.

6.1. Demografik Veriler

Bu çalışmada yer alan 50 ile 65 yaşları arasında 20 adet postmenopozal dönemdeki osteoporotik ve kronik periodontitisli kadın, bisfosfonat kullanmayan B(-) grubu (n=10, yaş ortalaması 56.60 ± 4.38 , vücut kütle indeksi ortalaması 25.78 ± 2.49 , eksik diş sayısı ortalaması 5.90 ± 2.72) ve bisfosfonat kullanan B(+) grubu (n=10, yaş ortalaması 56.00 ± 3.68 , vücut kütle indeksi ortalaması 25.26 ± 4.09 , eksik diş sayısı ortalaması 4.00 ± 2.40) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Başlangıç klinik ve radyografik parametreleri benzerlik gösteren bu bireylerin detaylı demografik bilgileri Tablo 6.1’de verilmiştir. B(-) grubu ve B(+) grubunun yaş, vücut kütle indeksi ve eksik diş sayısı ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$) (Tablo 6.1).

Tablo 6.1. Çalışma gruplarına ait demografik verilerin gruplar arası karşılaştırması.

	B(-) Grubu	B(+) Grubu	p
Hasta Sayısı (n)	10	10	-
Yaş $\bar{x} \pm Ss$	56.60 ± 4.38	56.00 ± 3.68	AD
Değer Aralığı	50-60	50-62	-
VKİ $\bar{x} \pm Ss$	25.78 ± 2.49	25.26 ± 4.09	AD
Değer Aralığı	22.86-30.41	17.15-29.67	-
Eksik Diş Sayısı $\bar{x} \pm Ss$	5.90 ± 2.72	4.00 ± 2.40	AD
Değer Aralığı	2-10	1-8	-

$\bar{x}$: Aritmetik ortalama

Ss: Standart sapma

AD: Anlamlı değil

VKİ: Vücut kütle indeksi



Resim 6.1a. B(-) grubuna ait bir hastanın tedavi öncesi (0. gün) ağız içi görünümü.



Resim 6.1b. Tedavi öncesi SCD değeri.



Resim 6.1c. Tedavi öncesi periapikal radyografik görüntüsü.



Resim 6.1d. Tedavi sonrası (6. ay) klinik görünümü.



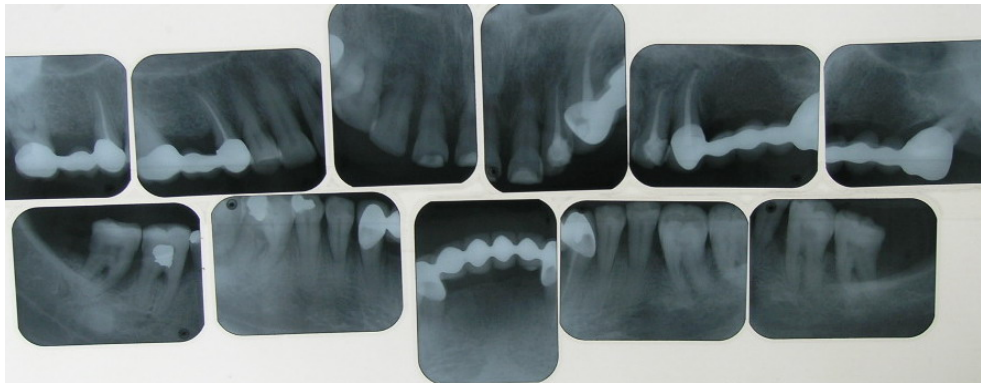
Resim 6.1e. Tedavi sonrası SCD değeri.



Resim 6.2a. B(+) grubuna ait bir hastanın tedavi öncesi (0. gün) ağız içi görünümü.



Resim 6.2b. Tedavi öncesi SCD değeri.



Resim 6.2c. Tedavi öncesi periapikal radyografik görüntüsü.



Resim 6.2d. Tedavi sonrası (6. ay) klinik görünümü.



Resim 6.2e. Tedavi sonrası SCD değeri.

6.2. Klinik Bulgular

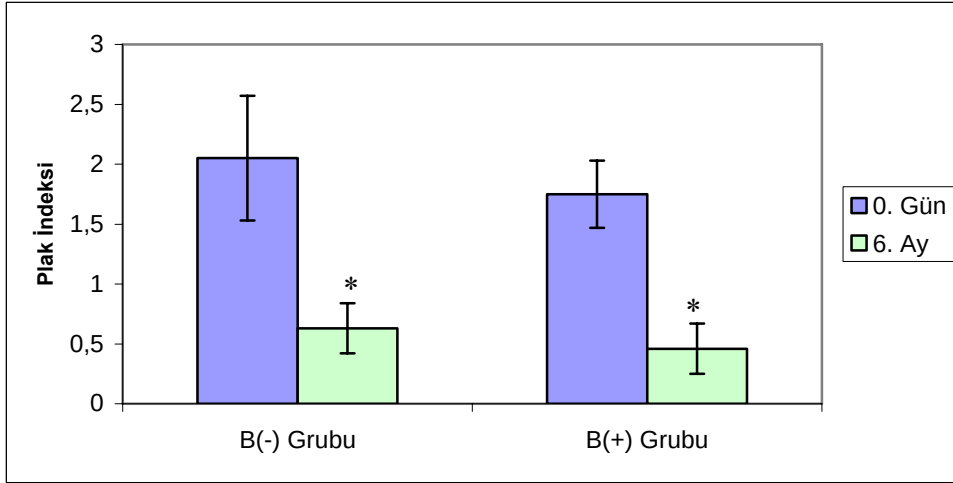
Klinik verilerin incelenmesi için her hastada tüm ağız ve $SCD \geq 5$ mm olan bölgelerde ayrı ayrı değerlendirme yapıldı.

6.2.1. Plak İndeksi

B(-) ve B(+) gruplarının tedaviden önce (0. gün) ve tedaviden 6 ay sonra tespit edilen tüm ağız Pİ değerleri ile grup içi karşılaştırması Şekil 6.1a'da gösterilmiştir. B(-) grubunda 0. günde Pİ 2.05 ± 0.52 iken, tedaviden 6 ay sonra bu değerin 0.63 ± 0.21 'e düştüğü görüldü. Pİ değerindeki başlangıça kıyasla gözlenen bu azalmanın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlendi ($p < 0.01$). Benzer şekilde, B(+) grubunda Pİ başlangıç 1.75 ± 0.28 değerinden 6. ayda 0.46 ± 0.21 'e azalma gösterdi, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$).

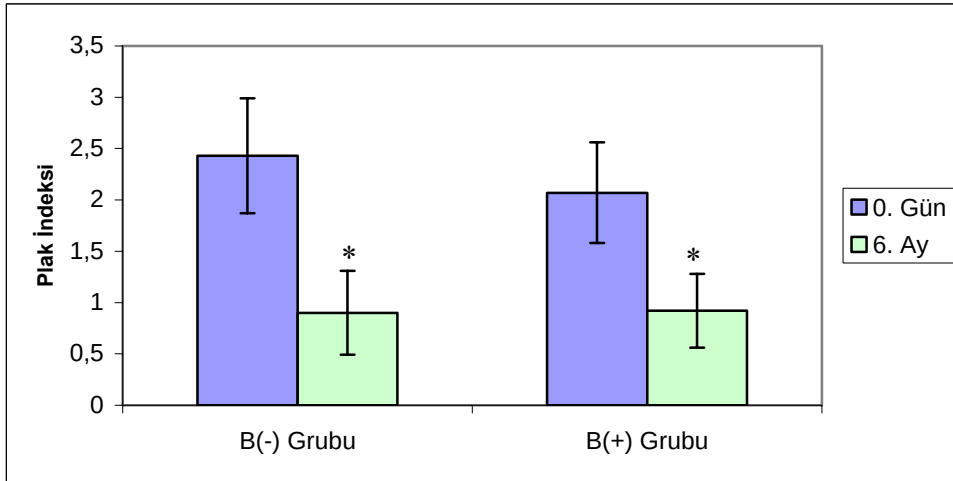
Sekil 6.1b'de görüldüğü gibi, $SCD \geq 5$ mm olan bölgelerin Pİ değerlerinin B(-) grubunda başlangıç 2.43 ± 0.56 değerinden anlamlı azalma ile 0.90 ± 0.41 değerine düştüğü ($p < 0.01$), benzer şekilde B(+) grubunda da başlangıç 2.07 ± 0.49 değerinden anlamlı azalma ile 0.92 ± 0.36 değerine düştüğü ($p < 0.01$) tespit edildi.

Pİ değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, hem tüm ağız hem de $SCD \geq 5$ mm olan bölgelerde 0. günde beklendiği gibi iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 6.2). B(-) grubunun Pİ değerlerinin 0. gün ile 6. ay arasındaki değişimi, B(+) grubunun aynı zaman aralığındaki değişimi ile kıyaslandığında da tüm ağız ve $SCD \geq 5$ mm olan bölgelerde anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$) (Tablo 6.2).



Şekil 6.1a. Çalışma gruplarında 0. gün ve 6. ayda ölçülen tüm ağız Pİ değerlerinin grup içi karşılaştırması.

*p<0.01



Şekil 6.1b. Çalışma gruplarında 0. gün ve 6. ayda ölçülen SCD $\geq$ 5 mm olan bölgelerde Pİ değerlerinin grup içi karşılaştırması.

*p<0.01

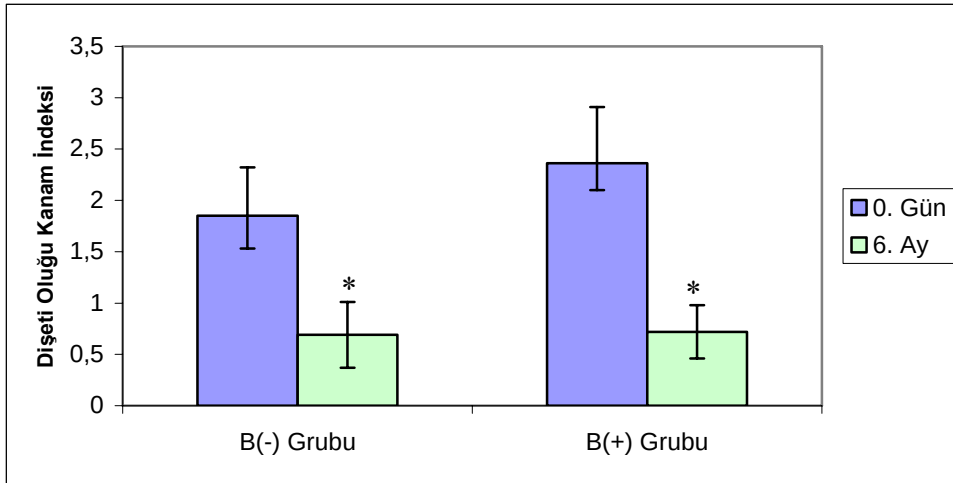
6.2.2. Dişeti Oluğu Kanama İndeksi

B(-) ve B(+) gruplarının tedaviden önce (0. gün) ve tedaviden 6 ay sonra tespit edilen tüm ağız DOKİ değerleri ile grup içi karşılaştırması Şekil 6.2a'da gösterilmiştir. B(-) grubunda 0. günde DOKİ 1.85 ± 0.47 iken tedaviden 6 ay sonra 0.69 ± 0.32 'ye düştüğü görüldü. DOKİ değerindeki başlangıca kıyasla gözlenen bu azalmanın

istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.01$). Benzer şekilde, B(+) grubunun başlangıç DOKİ 2.36 ± 0.55 değeri 6. ayda 0.72 ± 0.26 'ya azalma gösterdi, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.01$).

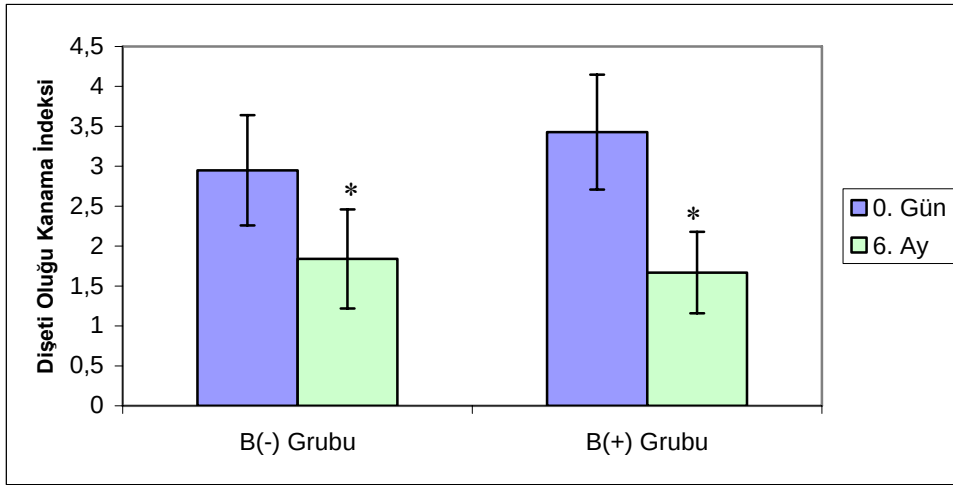
Çalışma gruplarının tedaviden önce (0. gün) ve tedaviden 6 ay sonra $SCD \geq 5$ mm olan bölgelerde ölçülen DOKİ değerleri ile grup içi karşılaştırması Şekil 6.2b'de gösterilmiştir. Bu bölgelerde B(-) grubunda DOKİ başlangıç 2.95 ± 0.69 değerinden azalarak 1.84 ± 0.62 değerine ulaştı, aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı idi ($p<0.01$). B(+) grubunda da DOKİ başlangıç 3.43 ± 0.72 değerinden azalarak 1.67 ± 0.51 değerine düştü, aralarındaki farkın anlamlı olduğu belirlendi ($p<0.01$).

DOKİ tüm ağız ve $SCD \geq 5$ mm olan bölgelerin değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, 0. günde iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 6.2). B(+) grubunun DOKİ değerinin 0. gün ile 6. ay arasındaki değişimi B(-) grubunun aynı zaman aralığındaki değişiminden anlamlı seviyede daha fazla idi ($p<0.05$). Grupların $SCD \geq 5$ mm olan bölgelerinin DOKİ değişimleri karşılaştırıldığında da tüm ağız değerlerinde olduğu gibi B(+) grubu lehine olan farkın anlamlı olduğu görüldü ($p<0.05$).



Şekil 6.2a. Çalışma gruplarında 0. gün ve 6. ayda ölçülen tüm ağız DOKİ değerlerinin grup içi karşılaştırması.

* $p<0.01$



Şekil 6.2b. Çalışma gruplarında 0. gün ve 6. ayda ölçülen $SCD \geq 5$ mm olan bölgelerde DOKİ değerlerinin grup içi karşılaştırması.

* $p < 0.01$

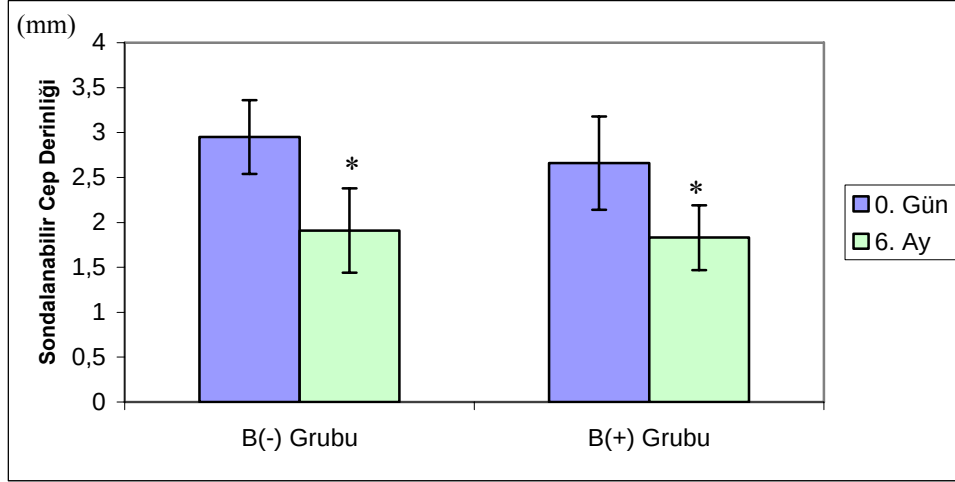
6.2.3. Sondalanabilir Cep Derinliği

B(-) ve B(+) gruplarının tedaviden önce (0. gün) ve 6 ay sonra ölçülen tüm ağız SCD değerleri ile grup içi karşılaştırması Şekil 6.3a'da gösterilmiştir. SCD B(-) grubunda 0. günde 2.95 ± 0.41 mm iken tedaviden 6 ay sonra bu değer 1.91 ± 0.47 mm'ye düştüğü görüldü. SCD değerindeki başlangıca kıyasla gözlenen bu azalmanın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlendi ($p < 0.01$). Benzer şekilde, B(+) grubunun SCD değerleri başlangıç 2.66 ± 0.52 mm değerinden 6. ayda 1.83 ± 0.36 mm'ye azalma gösterdi, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$).

Şekil 6.3b'de gösterildiği gibi, $SCD \geq 5$ mm olan bölgelerde B(-) grubunda başlangıç SCD 5.44 ± 0.19 mm değerinden 6 ay sonra 2.84 ± 0.91 mm değerine azaldı ve aralarındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.01$). B(+) grubunda SCD değeri başlangıç 5.23 ± 0.23 mm'den 6. ayda 3.22 ± 0.83 mm'ye azalma gösterdi, aralarındaki farkın anlamlı olduğu tespit edildi ($p < 0.01$).

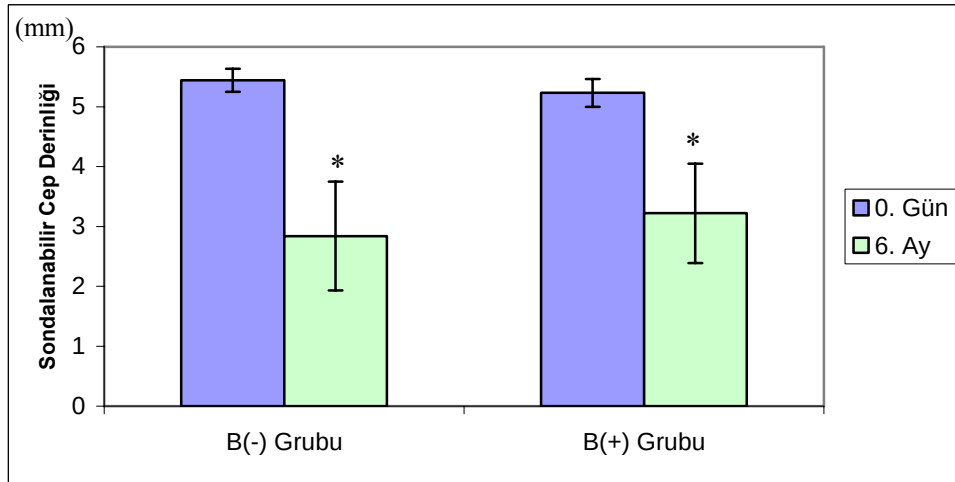
Tüm ağız ve $SCD \geq 5$ mm olan bölgelere ait SCD değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, 0. günde iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi ($p > 0.05$) (Tablo 6.2). B(-) grubunun SCD değerinin 0. gün ile 6. ay arasındaki değişimi, B(+) grubunun değişimi ile kıyaslandığında da anlamlı bir fark bulunmadı.

($p>0.05$). SCD ≥ 5 mm olan bölgelerde SCD'ndeki azalmanın iki grup arasında anlamlı bir olmadığı fark oluşturmadığı görüldü ($p>0.05$).



Şekil 6.3a. Çalışma gruplarından 0. gün ve 6. ayda elde edilen tüm ağız SCD değerlerinin grup içi karşılaştırması.

* $p<0.01$



Şekil 6.3b. Çalışma gruplarından 0. gün ve 6. aylarda SCD ≥ 5 mm olan bölgelerde ölçülen SCD değerlerinin grup içi karşılaştırması.

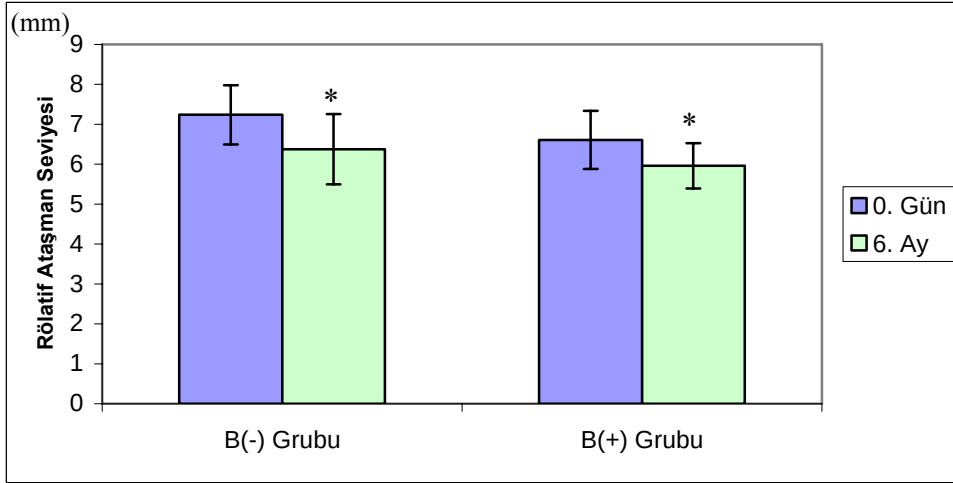
* $p<0.01$

6.2.4. Rölatif Ataşman Seviyesi

B(-) ve B(+) gruplarının tedaviden önce (0. gün) ve 6 ay sonra ölçülen tüm ağız RAS değerleri ile grup içi karşılaştırması Şekil 6.4a'da gösterilmiştir. B(-) grubunda 0. günde RAS 7.24 ± 0.74 mm iken tedaviden 6 ay sonra 6.38 ± 0.88 mm'ye düştüğü görüldü. RAS değerlerindeki başlangıça kıyasla gözlenen bu azalma ile ataşman kazancı saptanırken, elde edilen 0.86 ± 0.40 mm kazancın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlendi ($p < 0.01$). Benzer şekilde, B(+) grubunun RAS başlangıç 6.61 ± 0.73 mm değerinden 6. ayda 5.96 ± 0.57 mm'ye azalma gösterdi, tespit edilen 0.64 ± 0.66 ataşman kazancı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.01$).

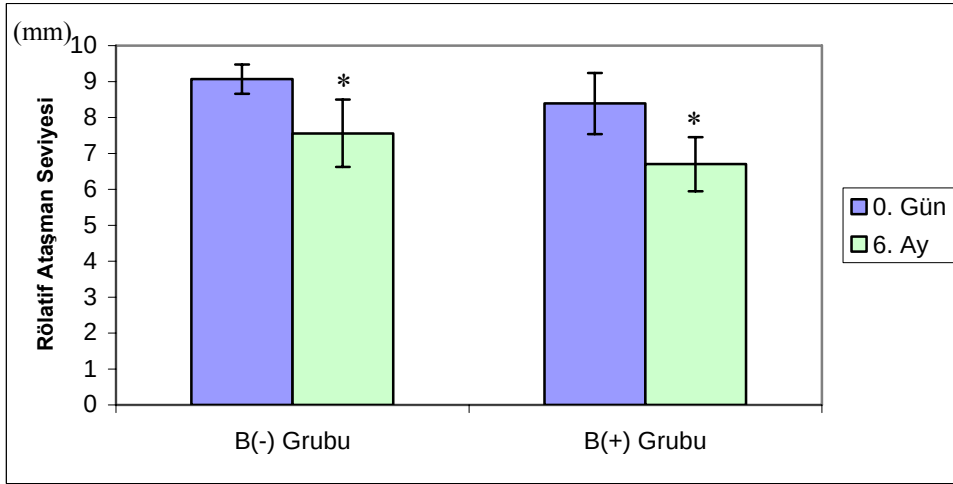
Grupların tedaviden önce ve 6 ay sonra $SCD \geq 5$ mm olan bölgelerinde ölçülen RAS değerleri ile grup içi karşılaştırması Şekil 6.4b'de görülmektedir. B(-) grubunda 0. günde RAS 9.07 ± 0.41 mm'den 6 ay sonra 7.56 ± 0.94 mm'ye azaldığı tespit edildi, 1.51 ± 0.68 mm ataşman kazancı olarak ifade edilen bu farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.01$). B(+) grubunda da RAS başlangıç 8.39 ± 0.85 mm'den tedaviden 6 ay sonra 6.70 ± 0.75 mm'ye düştüğü saptandı. Bu gruptaki 1.69 ± 0.65 mm ataşman kazancının da istatistiksel açıdan anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.01$).

RAS değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında, hem tüm ağız hem de $SCD \geq 5$ mm olan bölgeler açısından 0. günde iki grup arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi ($p > 0.05$) (Tablo 6.2). Tüm ağız ve $SCD \geq 5$ mm olan bölgelerin ataşman kazancı gruplar arasında karşılaştırıldığında da, farkların istatistiksel anlamlılık taşımadığı tespit edildi ($p > 0.05$) (Tablo 6.2).



Şekil 6.4a. Çalışma gruplarından 0. gün ve 6. ayda tüm ağız RAS değerlerinin grup içi karşılaştırması.

* $p < 0.01$



Şekil 6.4b. Çalışma gruplarından 0. gün ve 6. ayda $SCD \geq 5$ mm olan bölgelerde ölçülen RAS değerlerinin grup içi karşılaştırması.

* $p < 0.01$

Tablo 6.2. Çalışma gruplarına ait tüm ağız ve SCD $\geq$ 5 mm olan bölgelerden elde edilen klinik verilerin zaman aralıklarındaki değişim değerlerinin gruplar arası karşılaştırması.

		B(-) Grubu $\bar{x} \pm Ss$	B(+) Grubu $\bar{x} \pm Ss$	p
Pİ- Tüm Ağız	0. Gün	2.05 $\pm$ 0.52	1.75 $\pm$ 0.28	AD
Değişim	0. Gün-6. Ay	-1.41 $\pm$ 0.58	-1.28 $\pm$ 0.36	AD
Pİ- SCD $\geq$ 5 mm	0. Gün	2.43 $\pm$ 0.56	2.07 $\pm$ 0.49	AD
Değişim	0. Gün-6. Ay	-1.52 $\pm$ 0.54	-1.14 $\pm$ 0.75	AD
DOKİ- Tüm Ağız	0. Gün	1.85 $\pm$ 0.47	2.36 $\pm$ 0.55	AD
Değişim	0. Gün-6. Ay	-1.16 $\pm$ 0.42	-1.63 $\pm$ 0.60	<0.05
DOKİ- SCD $\geq$ 5 mm	0. Gün	2.95 $\pm$ 0.69	3.43 $\pm$ 0.72	AD
Değişim	0. Gün-6. Ay	-1.11 $\pm$ 0.52	-1.76 $\pm$ 0.76	<0.05
SCD- Tüm Ağız	0. Gün	2.95 $\pm$ 0.41	2.66 $\pm$ 0.52	AD
Değişim	0. Gün-6. Ay	-1.04 $\pm$ 0.35	-0.83 $\pm$ 0.41	AD
SCD- SCD $\geq$ 5 mm	0. Gün	5.44 $\pm$ 0.19	5.23 $\pm$ 0.23	AD
Değişim	0. Gün-6. Ay	-2.60 $\pm$ 0.91	-2.01 $\pm$ 0.73	AD
RAS- Tüm Ağız	0. Gün	7.24 $\pm$ 0.74	6.61 $\pm$ 0.73	AD
Değişim	0. Gün-6. Ay	-0.86 $\pm$ 0.40	-0.64 $\pm$ 0.66	AD
RAS- SCD $\geq$ 5 mm	0. Gün	9.07 $\pm$ 0.41	8.39 $\pm$ 0.85	AD
Değişim	0. Gün-6. Ay	-1.51 $\pm$ 0.68	-1.69 $\pm$ 0.65	AD

$\bar{x}$: Aritmetik ortalama

Ss: Standart sapma

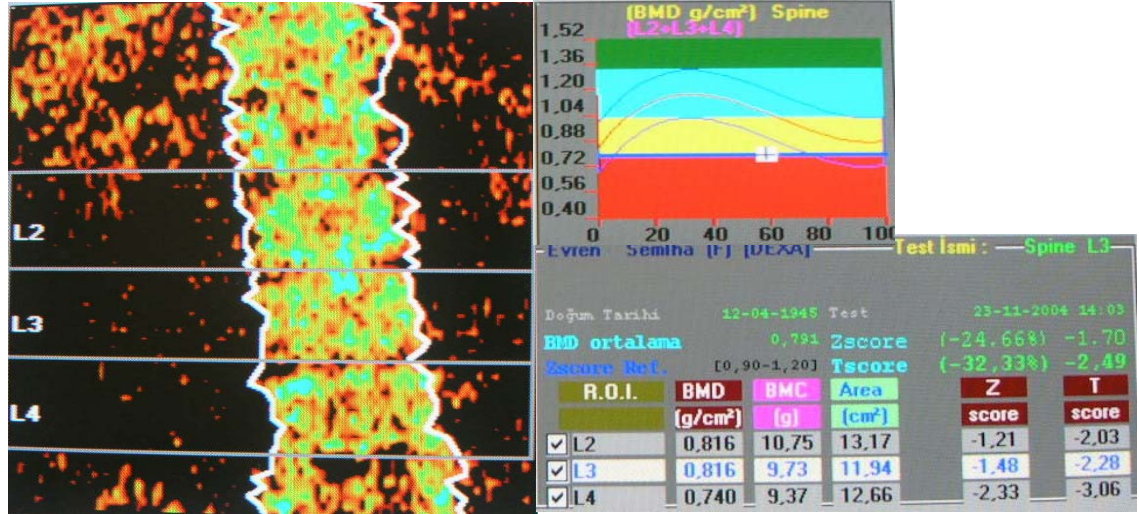
AD: Anlamlı değil

6.3. Radyografik Bulgular

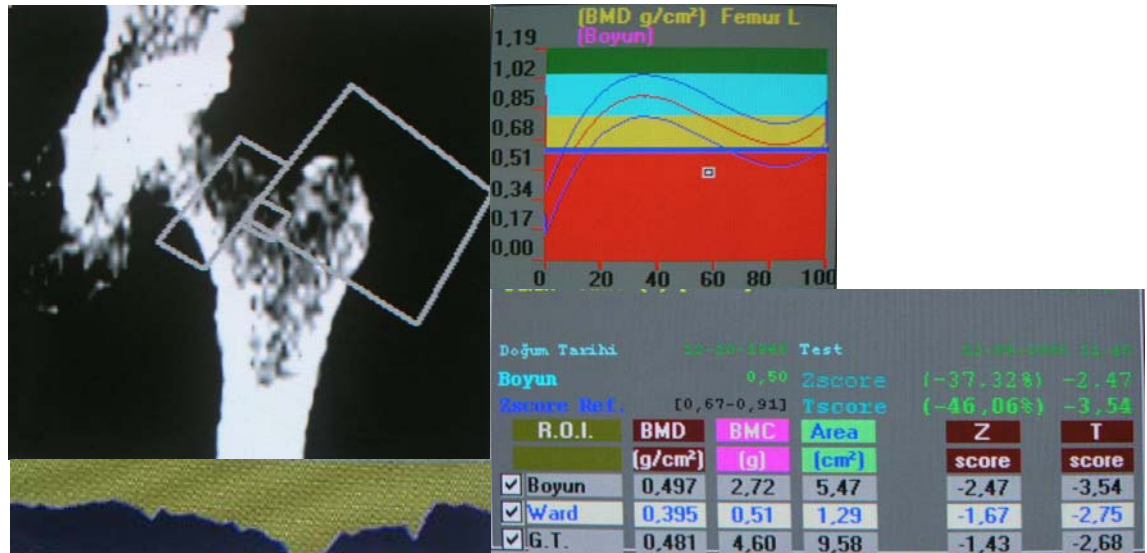
Radyolojik incelemeler için gruplarda 0. gün ve 6. ayda olmak üzere toplam iki kez DEXA yöntemi ile vertebra, femur ve mandibulaya ait kemik mineral yoğunluğu ölçümleri ile panoramik radyografide mandibular şekil ve kalınlık ölçümleri değerlendirildi.

6.3.1. Kemik Mineral Yoğunluğu Seviyesi

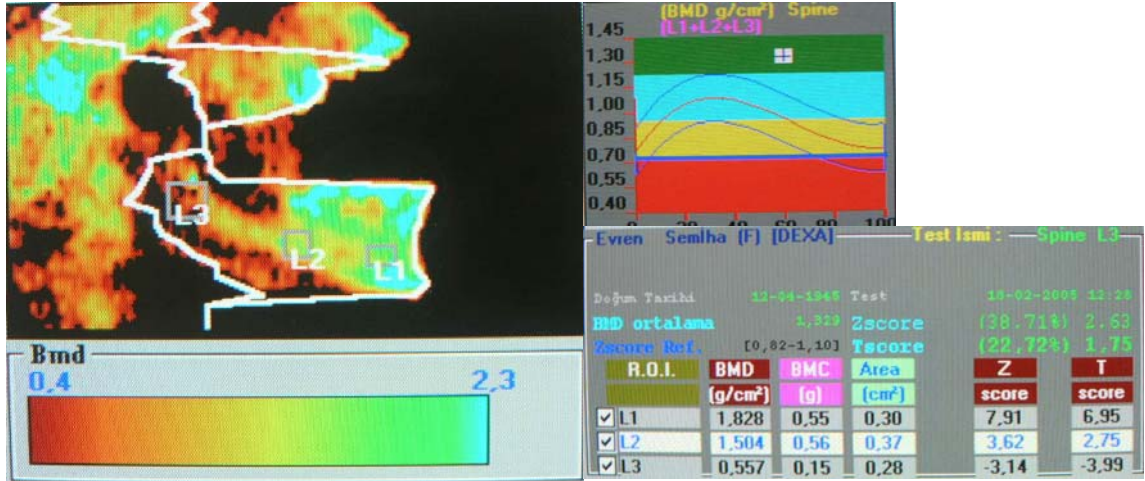
Çalışma gruplarını temsilen bir hastaya ait vertebra, femur ve mandibulanın DEXA yöntemi ile kemik mineral yoğunluğu ölçümü sırasıyla Şekil 6.5a-c'de gösterilmiştir.



Şekil 6.5.a. DEXA yöntemi ile L2, L3 ve L4 vertebra bölgelerinde kemik mineral yoğunluğu ölçümü.



Şekil 6.5.b. DEXA yöntemi ile femur boyun, ward ve greater trochanter bölgelerinde kemik mineral yoğunluğu ölçümü.



Şekil 6.5.c. DEXA yöntemi ile semfiz (L1), korpus (L2) ve ramus (L3) bölgelerinde kemik mineral yoğunluğu ölçümü.

6.3.1.1. Vertebral Kemik Mineral Yoğunluğu Seviyesi

Çalışma gruplarına ait hastalardan 0. gün ve 6. ayda ölçülen kemik mineral yoğunluğu değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırması Tablo 6.3'de gösterilmiştir. B(-) grubunda vertebral kemik mineral yoğunluğu seviyesinin, başlangıç 0.91 ± 0.10 gr/cm² değerinden azalma göstererek 6. ayda 0.89 ± 0.12 gr/cm² değerine düştüğü görüldü, aralarındaki farkın anlamlı olmadığı tespit edildi ($p > 0.05$). B(+) grubunda ise, vertebral kemik mineral yoğunluğu seviyesinin başlangıç 0.83 ± 0.05 gr/cm² değerinden anlamlı bir artış göstererek 6. ayda 0.90 ± 0.07 gr/cm² değerine yükseldiği gözlemlendi ($p < 0.01$). Her iki grubun başlangıç kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0.05$). Ancak 0. gün ile 6. ay arasındaki değişim karşılaştırıldığında, B(-) grubundaki 0.02 ± 0.04 gr/cm² azalma ile B(+) grubundaki 0.07 ± 0.05 gr/cm² artış arasındaki farkın anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.01$).

6.3.1.2. Femur Kemik Mineral Yoğunluğu Seviyesi

Tablo 6.3'de görüldüğü gibi, B(-) grubunda femur kemik mineral yoğunluğu başlangıç 0.70 ± 0.20 gr/cm² değerinden anlamlı bir azalma göstererek 6. ayda 0.64 ± 0.21 gr/cm² değerine düştü ($p < 0.01$). Bunun tersine, B(+) grubunda femur kemik mineral yoğunluğu seviyesinin başlangıç 0.51 ± 0.18 gr/cm² değerinden anlamlı bir artış göstererek 6. ayda 0.64 ± 0.20 gr/cm² değerine yükseldiği gözlemlendi ($p < 0.01$). Her iki grubun 0. gün femur kemik mineral yoğunluğu değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu

($p>0.05$). Ancak 0. gün ile 6. ay arasındaki değişim incelendiğinde, B(-) grubundaki $0.06 \pm 0.07 \text{ gr/cm}^2$ azalma ile B(+) grubundaki $0.12 \pm 0.07 \text{ gr/cm}^2$ artış arasında farkın istatistiksel anlamlı olduğu bulundu ($p<0.01$).

6.3.1.3. Mandibular Kemik Mineral Yoğunluğu Seviyesi

Tablo 6.3’de görüldüğü gibi, B(-) grubunda mandibular kemik mineral yoğunluğunun başlangıç $1.37 \pm 0.26 \text{ gr/cm}^2$ değerinden 6. ayda $1.33 \pm 0.24 \text{ gr/cm}^2$ değerine düştüğü ve aralarındaki farkın anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.05$). Buna karşın, B(+) grubunun mandibular kemik mineral yoğunluğu seviyesinin başlangıç $1.38 \pm 0.18 \text{ gr/cm}^2$ değerinden 6. ayda yükselerek $1.55 \pm 0.16 \text{ gr/cm}^2$ değerine ulaşması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.01$). Mandibular kemik mineral yoğunluğundaki değişim iki grup arasında karşılaştırıldığında, vertebra ve femur kemik mineral yoğunluğu değişimlerine benzer şekilde B(-) grubundaki $0.04 \pm 0.03 \text{ gr/cm}^2$ azalma ile B(+) grubundaki $0.17 \pm 0.13 \text{ gr/cm}^2$ artış arasında anlamlı fark bulunduğu görüldü ($p<0.01$).

Tablo 6.3. Çalışma gruplarına ait vertebra, femur ve mandibula kemik mineral yoğunluklarının 0. gün ve 6. ay ile değişim değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırması.

		Kemik Mineral Yoğunluğu (gr/cm ²)		
		B(-) Grubu	B(+) Grubu	p ^Δ
		$\bar{x} \pm Ss$	$\bar{x} \pm Ss$	
Vertebra	0. Gün	0.91 ± 0.10	0.83 ± 0.05	AD
	6. Ay	0.89 ± 0.12	0.90 ± 0.07	-
	Değişim	-0.02 ± 0.04	0.07 ± 0.05	<0.01
	p ⁺	AD	<0.01	
Femur	0. Gün	0.70 ± 0.20	0.51 ± 0.18	AD
	6. Ay	0.64 ± 0.21	0.64 ± 0.20	-
	Değişim	-0.06 ± 0.07	0.12 ± 0.07	<0.01
	p ⁺	<0.01	<0.01	
Mandibula	0. Gün	1.37 ± 0.26	1.38 ± 0.18	AD
	6. Ay	1.33 ± 0.24	1.55 ± 0.16	-
	Değişim	-0.04 ± 0.03	0.17 ± 0.13	<0.01
	p ⁺	AD	<0.01	

$\bar{x}$: Aritmetik ortalama

Ss: Standart sapma

AD: Anlamlı değil

⁺ Grup içi karşılaştırma (Wilcoxon testi)

^Δ Gruplar arası karşılaştırma (Mann-Whitney U testi)

6.3.2. Panoramik Radyografide Mandibular Kemik Şekil ve Kalınlığının Değerlendirilmesi

Çalışma gruplarına ait hastalardan 0. gün ve 6. ayda yapılan mandibular kortikal kemik şekil değerlendirmesi Tablo 6.4’de gösterilmiştir. B(-) grubunda hastaların % 80’i sınıf 2, % 20’si sınıf 3 olarak belirlenirken B(+) grubunda, hastaların % 30’u sınıf 1, % 60’ı sınıf 2, % 10’u sınıf 3 olarak belirlendi. Çalışma süresi dahilinde mandibular kortikal kemik şekli her iki grupta da değişim göstermedi.

Çalışma gruplarına ait hastalardan 0. gün ve 6. ayda ölçülen mandibular kortikal kemik kalınlık değerleri ile grup içi ve gruplar arası karşılaştırması Tablo 6.4’de gösterilmiştir. B(-) grubunda mandibular kortikal kemik kalınlığının, başlangıç $3.94 \pm$

0.67 mm değerinden 6. ayda 3.84 ± 0.75 mm değerine düştüğü görüldü, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.05$). B(+) grubunda ise, mandibular kortikal kemik kalınlığının, başlangıç 4.10 ± 0.81 mm değerinden 6. ayda 4.15 ± 0.81 değerine yükseldiği gözlemlendi, bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0.05$). Her iki grubun başlangıç kortikal kemik kalınlıkları ve 0. gün ile 6. ay arasındaki değişimleri karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0.05$).

Tablo 6.4. Çalışma gruplarına ait mandibular kortikal kemik şekil ve kalınlığının 0. gün ve 6. ay değerleri ile zaman içindeki değişimin grup içi ve gruplar arası karşılaştırması.

Mandibular Kortikal Kemik				
Şekil	B(-) Grubu		B(+) Grubu	
	%		%	
	0. Gün	6. Ay	0. Gün	6. Ay
Sınıf 1	0	0	30	30
Sınıf 2	80	80	60	60
Sınıf 3	20	20	10	10
Kalınlık (mm)	$\bar{x} \pm Ss$		$\bar{x} \pm Ss$	
0. Gün	3.94 ± 0.67		4.10 ± 0.81	
6. Ay	3.84 ± 0.75		4.15 ± 0.81	
Değişim	-0.09 ± 0.24		0.03 ± 8.10	
p^+	AD		AD	

$\bar{x}$: Aritmetik ortalama

Ss: Standart sapma

AD: Anlamlı değil

$^+$ Grup içi karşılaştırma (*Wilcoxon testi*),

$^{\Delta}$ Gruplar arası karşılaştırma (*Mann-Whitney U testi*)

Ayrıca mandibular kortikal kalınlık ölçümünün güvenilirliğini test etmek amacıyla yapılan değerlendirmede, birinci gözlemcinin (ET) iki ölçümü arasındaki korelasyon katsayısının 0.949 ve % 95 güven aralığının 0.903-0.973 olduğu tespit edildi. Bu durum birinci gözlemcinin ölçümlerinin güvenle kullanılabileceğini gösterdi.

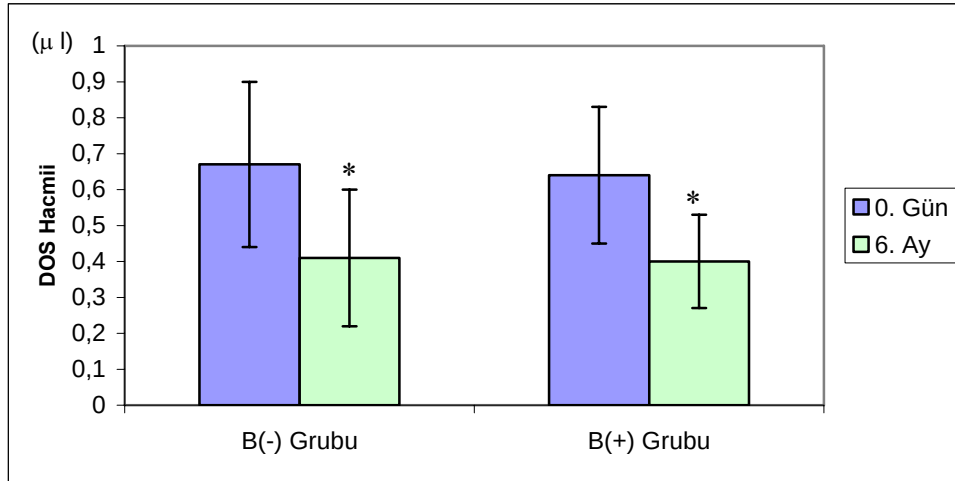
Buna ilave olarak, iki adet farklı gözlemcinin mandibular kortikal kalınlık ölçüm değerleri ile birinci gözlemcinin ölçümleri, gözlemciler arasındaki farkın değerlendirmesi amacıyla karşılaştırıldı. Tüm üç gözlemcinin değerlerinin korelasyon katsayısı 0.958 ve % 95 güven aralığının 0.929-0.976 olduğu saptandı. Bu sonuç gözlemciler arasında fark bulunmadığını gösterdi.

6.4. Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar incelemeleri için bireylerden 0. gün ve 6. ayda olmak üzere 2 farklı zamanda toplam 40 DOS ve 40 serum örneği elde edildi. Bu örneklerdeki osteokalsin ve tip I kollajen C telopeptit seviyeleri ELISA yöntemi ile ölçüldü.

6.4.1. Dişeti Oluğu Sıvısı Hacmi

B(-) ve B(+) gruplarının tedaviden önce (0. gün) ve tedaviden 6 ay sonra tespit edilen DOS hacim değerleri ile grup içi karşılaştırması Şekil 6.6'da gösterilmiştir. B(-) grubunda 0. günde DOS hacmi $0.67 \pm 0.23 \mu\text{l}$ iken tedaviden 6 ay sonra $0.41 \pm 0.19 \mu\text{l}$ 'ye düştüğü görüldü. DOS hacmindeki başlangıca kıyasla gözlenen bu azalmanın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu belirlendi ($p < 0.05$). Benzer şekilde, B(+) grubunun DOS hacmi başlangıç $0.64 \pm 0.19 \mu\text{l}$ değerinden 6. ayda $0.40 \pm 0.13 \mu\text{l}$ 'ye azalma gösterdi, bu düşüş de istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0.05$).



Şekil 6.6. Çalışma gruplarından 0. gün ve 6. ayda elde edilen DOS hacim değerlerinin grup içi karşılaştırması.

* $p < 0.05$

Grupların 0. gün DOS hacimleri karşılaştırıldığında, iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir fark gözlenmedi ($p>0.05$) (Tablo 6.5). B(-) grubunun 0. gün ile 6. ay arasındaki DOS hacmi değişimi, B(+) grubunun aynı zaman aralığındaki değişimi ile kıyaslandığında da anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).

Tablo 6.5. DOS hacminin 0. gün ve zaman aralığındaki değişiminin gruplar arası karşılaştırması.

	DOS Hacmi (μ l)		p
	B(-) Grubu $\bar{x} \pm Ss$	B(+) Grubu $\bar{x} \pm Ss$	
0. Gün	0.67 ± 0.23	0.64 ± 0.19	AD
Değişim	-0.26 ± 0.23	-0.24 ± 0.14	AD

$\bar{x}$: Aritmetik ortalama

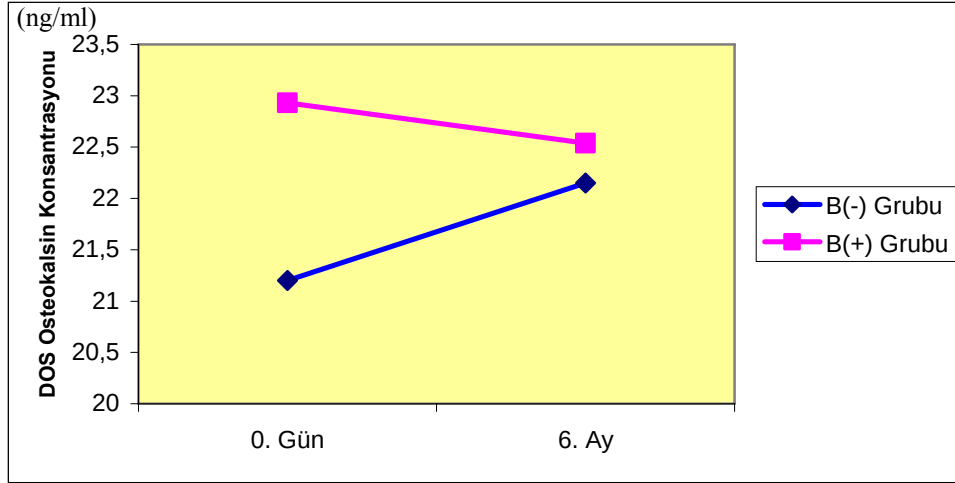
Ss: Standart sapma

AD: Anlamlı değil

6.4.2. DOS Osteokalsin Seviyesi

Şekil 6.7 ve Tablo 6.6’da görüldüğü gibi, B(-) grubunun DOS osteokalsin konsantrasyonu başlangıç 21.20 ± 7.78 ng/ml değerinden 6. ayda 22.15 ± 8.85 ng/ml değerine yükseldi. Grup içi karşılaştırmada 0. gün ile 6. ay arasındaki farkın anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). B(+) grubunun DOS osteokalsin konsantrasyonu başlangıç 22.93 ± 11.24 ng/ml değerinden düşüş göstererek 6. ayda 21.54 ± 8.68 ng/ml değerine ulaştığı gözlemlendi (Tablo 6.6). Bu grupta osteokalsin konsantrasyonunun 6. ayda ulaştığı seviye, başlangıç seviyesi ile karşılaştırıldığında aralarındaki farkın istatistiksel anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

Tablo 6.6’da gösterildiği gibi, DOS osteokalsin konsantrasyonunun 0. gündeki değerleri ve değişim değerleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).



Şekil 6.7. B(-) ve B(+) gruplarının 0. gün ve 6. ay DOS osteokalsin konsantrasyonu değerleri.

Tablo 6.6. DOS osteokalsin konsantrasyonu 0. gün, 6. ay ve zaman aralığındaki değişim değerlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırması.

	Konsantrasyon (ng/ml)		p ^Δ
	B(-) Grubu $\bar{x} \pm Ss$	B(+) Grubu $\bar{x} \pm Ss$	
0. Gün	21.20 ± 7.78	22.93 ± 11.24	AD
6. Ay	22.15 ± 8.85	21.54 ± 8.68	-
Değişim	0.94 ± 5.23	-1.38 ± 15.38	AD
p ⁺	AD	AD	

$\bar{x}$: Aritmetik ortalama

Ss: Standart sapma

AD: Anlamlı değil

⁺ Grup içi karşılaştırma (Wilcoxon testi),

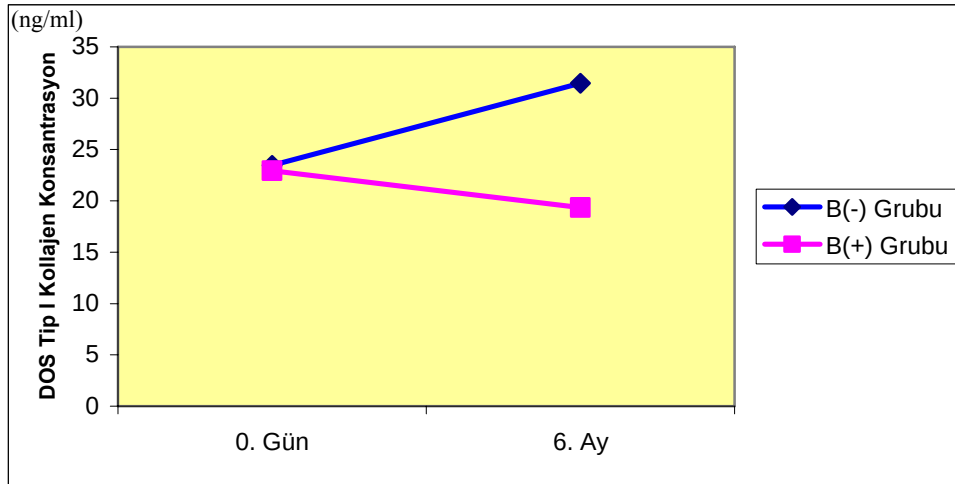
^Δ Gruplar arası karşılaştırma (Mann-Whitney U testi)

6.4.3. DOS Tip I Kollajen C Telopektit Seviyesi

Şekil 6.8 ve Tablo 6.7’de görüldüğü gibi, B(-) grubunun DOS tip I kollajen C telopeptit konsantrasyonu başlangıç 23.45 ± 9.89 ng/ml değerinden artarak 6 ayda 31.46

± 20.49 ng/ml değerine vardığı görüldü. Tip I kollajen C telopeptit konsantrasyonunun 6. ayda ulaştığı seviye, başlangıç seviyesi ile karşılaştırıldığında farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$). B(+) grubunun DOS tip I kollajen C telopeptit konsantrasyonu, başlangıç 22.93 ± 11.23 ng/ml değerinden azalma göstererek 6. ayda 19.34 ± 9.14 ng/ml değerine düştüğü gözlemlendi ($p>0.05$). Bu grupta Tip I kollajen C telopeptit konsantrasyonunun 6. ayda ulaştığı seviye, başlangıç seviyesi ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0.05$).

B(-) grubunun DOS tip I kollajen C telopeptit seviyelerindeki 0. gün ile 6. ay arasındaki değişimi, B(+) grubunun aynı zaman aralıklarındaki değişimi ile kıyaslandığında da anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.05$).



Şekil 6.8. B(-) ve B(+) gruplarının 0. gün ve 6. ay DOS tip I kollajen C telopeptit konsantrasyon değerleri.

Tablo 6.7. DOS tip I kollajen C telopeptit konsantrasyonunun 0. gün, 6. ay değerleri ile grup içi ve gruplar arası karşılaştırması.

	Konsantrasyon (ng/ml)		p ^Δ
	B(-) Grubu $\bar{x} \pm Ss$	B(+) Grubu $\bar{x} \pm Ss$	
0. Gün	23.45 $\pm$ 9.89	22.93 $\pm$ 11.23	AD
6. Ay	31.46 $\pm$ 20.49	19.34 $\pm$ 9.14	-
Değişim	8.00 $\pm$ 20.45	-3.58 $\pm$ 14.04	AD
p ⁺	AD	AD	

$\bar{x}$: Aritmetik ortalama

Ss: Standart sapma

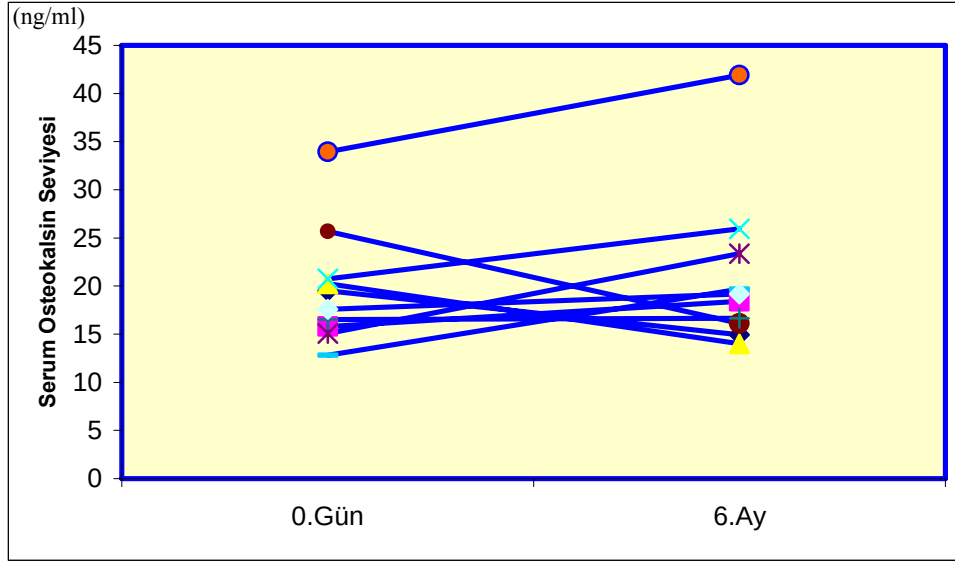
AD: Anlamli değil

⁺ Grup içi karşılaştırma (*Wilcoxon testi*),

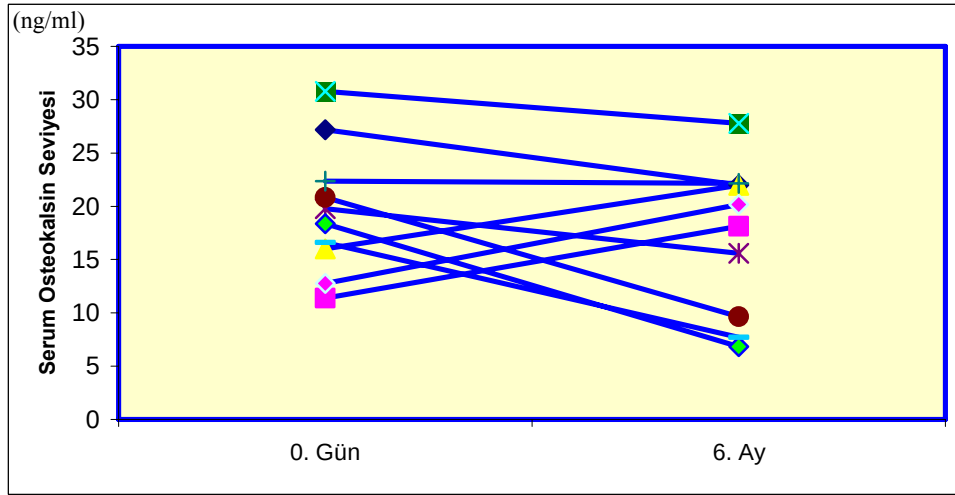
^Δ Gruplar arası karşılaştırma (*Mann-Whitney U testi*)

6.4.4. Serum Osteokalsin Seviyesi

Osteokalsinin DOS'ndaki lokal seviyesine ek olarak serumdaki sistemik seviyesi de ölçüldü. Şekil 6.9'da B(-) grubuna ait her bir hastanın 0. gün ve 6. ayda serum osteokalsin konsantrasyonu görülmektedir. B(-) grubundan 6 hastada serum osteokalsin seviyesinin arttığı, 1 hastada aynı kaldığı, 3 hastada azaldığı gözlemlendi. Bu grupta, ortalama başlangıç konsantrasyonu 19.78 $\pm$ 6.13 ng/ml olan osteokalsin seviyesi 1.24 $\pm$ 6.26 ng/ml'lik artış göstererek 6. ayda 21.02 $\pm$ 8.21 ng/ml değerine ulaştı (p>0.05) (Tablo 6.8). Şekil 6.10'da detaylı olarak görüldüğü gibi, B(+) grubunda serum osteokalsin seviyesinin 0. günden 6. aya kadar geçen sürede 3 hastada arttığı, 1 hastada aynı kaldığı, 6 hastada azaldığı görüldü. Tablo 6.8'de gösterildiği gibi, B(+) grubunun osteokalsin konsantrasyonu başlangıç 19.60 $\pm$ 6.04 ng/ml değerinden 6. ayda 17.19 $\pm$ 7.06 ng/ml değerine azaldı, aralarındaki fark istatistiksel açıdan anlamlı değildi (p>0.05). Her ne kadar B(-) grubunda artış B(+) grubunda azalma görülse de gruplar arasında değişimin anlamlı bir fark yaratmadığı görüldü (p>0.05) (Tablo 6.8).



Şekil 6.9. B(-) grubuna ait her bir hastanın 0. gün ve 6. ay serum osteokalsin konsantrasyonu.

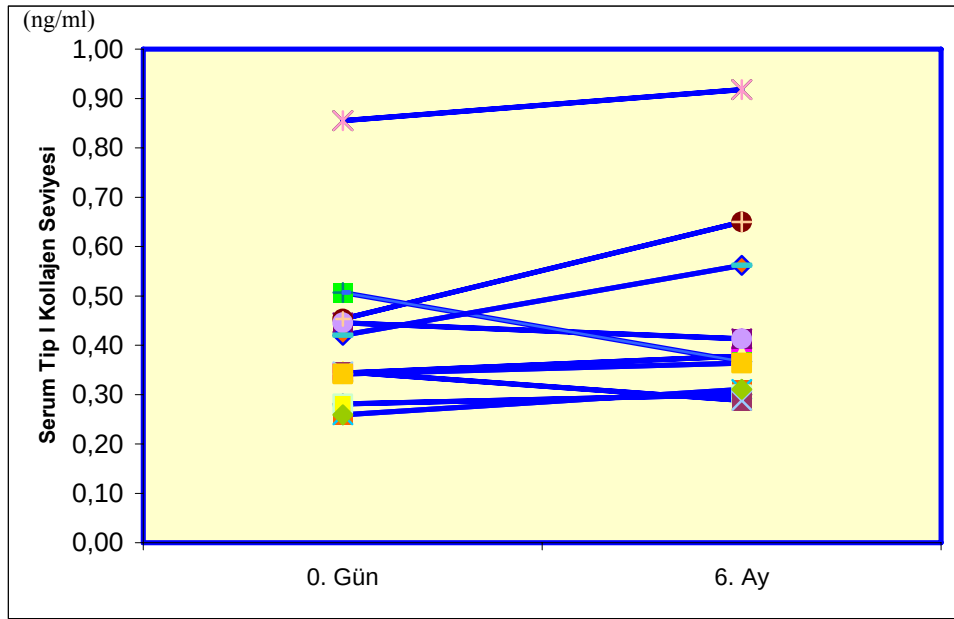


Şekil 6.10. B(+) grubuna ait her bir hastanın 0. gün ve 6. ay serum osteokalsin konsantrasyonu.

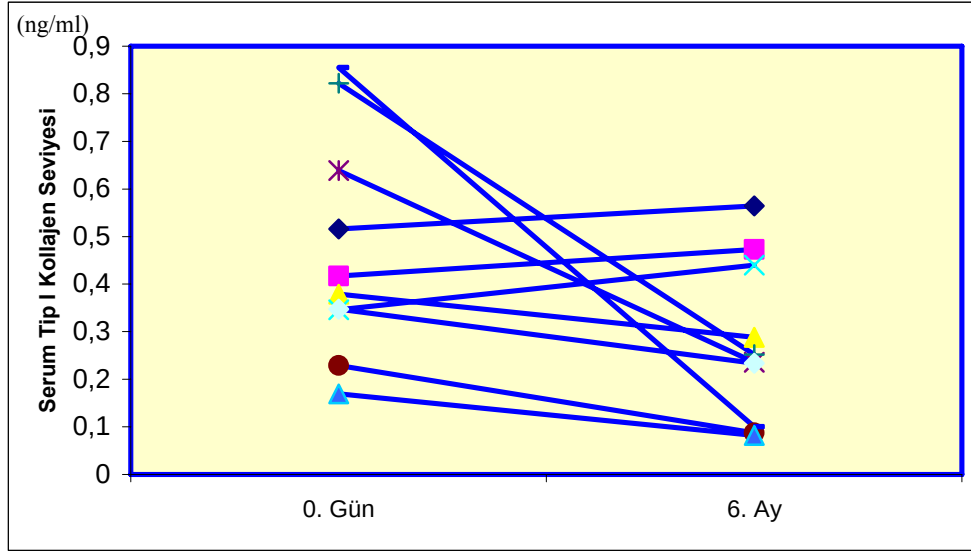
6.4.5. Serum Tip I Kollajen C Telopektit Seviyesi

B(-) grubuna ait her bir hastanın 0. gün ve 6. ay serum tip I kollajen C telopeptit seviyesini gösteren Şekil 6.11’de izlendiği gibi, sadece 3 hastada serum tip I kollajen C telopeptit konsantrasyonu azaldı. Bu grupta başlangıç tip I kollajen C telopeptit değeri ortalama 0.43 ± 0.17 ng/ml’den hafif bir artış göstererek 6. ayda 0.45 ± 0.20 ng/ml’ye ulaştı (Tablo 6.8). Çalışma süresince gerçekleşen bu fark istatistiksel olarak anlamlı

bulunmadı ($p>0.05$). B(+) grubuna ait her bir hastadaki değişime bakıldığında ise, 7 hastanın serum tip I kollajen C telopeptit seviyesinin azaldığı gözlemlendi (Şekil 6.12). B(-) grubunun aksine, B(+) grubunda serum tip I kollajen C telopeptit seviyesi başlangıç 0.47 ± 0.23 ng/ml değerinden anlamlı bir düşüş göstererek 6. ayda 0.28 ± 0.17 ng/ml değerine azaldı ($p<0.05$). B(-) grubunun 0.03 ± 0.09 ng/ml artışı ile B(+) grubunun 0.19 ± 0.28 ng/ml azalması karşılaştırıldığında aralarındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.05$) (Tablo 6.8).



Şekil 6.11. B(-) grubuna ait hastalardan 0. gün ve 6. ayda ölçülen serum tip I kollajen C telopeptit seviyeleri.



Şekil 6.12. B(+) grubuna ait hastalardan 0. gün ve 6. ayda ölçülen serum tip I kollajen C telopeptit seviyeleri.

Tablo 6.8. Serum osteokalsin ve tip I kollajen C telopeptit seviyelerinin 0. gün, 6. ay ve bu zaman aralığındaki değişimlerinin grup içi ve gruplar arası karşılaştırması.

Serum Seviyesi		B(-) Grubu $\bar{x} \pm Ss$	B(+) Grubu $\bar{x} \pm Ss$	p^{Δ}
Osteokalsin (ng/ml)	0. Gün	19.78 $\pm$ 6.13	19.60 $\pm$ 6.04	AD
	6. Ay	21.02 $\pm$ 8.21	17.19 $\pm$ 7.06	-
	Değişim	1.24 $\pm$ 6.26	-2.42 $\pm$ 7.23	AD
	p^{+}	AD	AD	
Tip I Kollajen C Telopektit (ng/ml)	0. Gün	0.43 $\pm$ 0.17	0.47 $\pm$ 0.23	AD
	6. Ay	0.45 $\pm$ 0.20	0.28 $\pm$ 0.17	-
	Değişim	0.03 $\pm$ 0.09	-0.19 $\pm$ 0.28	<0.05
	p^{+}	AD	<0.05	

$\bar{x}$: Aritmetik ortalama Ss: Standart sapma AD: Anlamlı değil

$^{+}$ Grup içi karşılaştırma (Wilcoxon testi)

$^{\Delta}$ Gruplar arası karşılaştırma (Mann-Whitney U testi)

6.4.6. Klinik, Radyografik ve Laboratuvar Bulgularının Özetlenmesi

Tablo 6.9’da bu çalışmada tüm hastalarda ölçülen klinik, radyografik ve laboratuvar parametrelerine ait bulguların 0. gün ve tedaviden 6 ay sonra değişim verileri ile grup içi ve gruplar arası karşılaştırma sonuçları özetlenmektedir. Klinik ölçümlerin tamamında her iki grupta da tedaviden 6 ay sonra anlamlı iyileşmeler elde edildi ($p<0.01$). Gruplar arası değişim incelendiğinde ise, sadece DOKİ değerinde tüm ağız ve $SCD\geq 5$ mm olan bölgelerin B(+) grubu lehine anlamlı azalma gösterdiği belirlendi ($p<0.05$). Kemik mineral yoğunlukları B(-) grubunda düşüş B(+) grubunda artış gösterdi ve bu değişimin iki grup arasındaki farkı istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0.01$). Kortikal kalınlık B(-) grubunda azalırken B(+) grubunda arttı, ancak aralarında anlamlı bir fark bulunmadı. DOS hacminde her iki grupta da başlangıca göre anlamlı düşüş gözlenirken ($p<0.05$) aralarındaki fark anlamlı değildi. DOS osteokalsin ve tip I kollajen C telopeptit konsantrasyonları B(-) grubunda artarken B(+) grubunda azaldı. Bu verilerin grup içi ve gruplar arası karşılaştırmalarında anlamlı bir farkın bulunmadığı tespit edildi. Grupların DOS osteokalsin seviyelerindeki değişimlerine paralel olarak serum osteokalsin seviyeleri de B(-) grubunda arttı, B(+) grubunda azaldı ve aralarında anlamlı bir fark bulunmadı. Benzer şekilde grupların DOS tip I kollajen C telopeptit seviyelerindeki değişimlerine paralel olarak serum seviyeleri B(-) grubunda artış, B(+) grubunda azalma gösterdi, ancak B(+) grubunun 6. aydaki değişimi ile gruplar arası karşılaştırmasının istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.05$).

Tablo 6.9. Tüm parametrelerin 0.gün ve 6 ay sonraki değişim verileri.

	0. Gün $\bar{x} \pm Ss$		6 Ay Sonra Değişim $\bar{x} \pm Ss$		
	B(-) Grubu	B(+) Grubu	B(-) Grubu	B(+) Grubu	p ^Δ
Pİ- Tüm Ağız	2.05 ± 0.52	1.75 ± 0.28	-1.41 ± 0.58**	-1.28 ± 0.36**	AD
Pİ- SCD≥5 mm	2.43 ± 0.56	2.07 ± 0.49	-1.52 ± 0.54**	-1.14 ± 0.75**	AD
DOKİ- Tüm Ağız	1.85 ± 0.47	2.36 ± 0.55	-1.16 ± 0.42**	-1.63 ± 0.60**	<0.05
DOKİ- SCD≥5 mm	2.95 ± 0.69	3.43 ± 0.72	-1.11 ± 0.52**	-1.76 ± 0.76**	<0.05
SCD- Tüm Ağız	2.95 ± 0.41	2.66 ± 0.52	-1.04 ± 0.35**	-0.83 ± 0.41**	AD
SCD-SCD≥5 mm	5.44 ± 0.19	5.23 ± 0.23	-2.60 ± 0.91**	-2.01 ± 0.73**	AD
RAS- Tüm Ağız	7.24 ± 0.74	6.61 ± 0.73	-0.86 ± 0.40**	-0.64 ± 0.66**	AD
RAS- SCD≥5 mm	9.07 ± 0.41	8.39 ± 0.85	-1.51 ± 0.68**	-1.69 ± 0.65**	AD
KMY Vertebra (gr/cm ²)	0.91 ± 0.10	0.83 ± 0.05	-0.02 ± 0.04	0.07 ± 0.05**	<0.01
KMY Femur (gr/cm ²)	0.70 ± 0.20	0.51 ± 0.18	-0.06 ± 0.07**	0.12 ± 0.07**	<0.01
KMY Mandibula (gr/cm ²)	1.37 ± 0.26	1.38 ± 0.18	-0.04 ± 0.03	0.17 ± 0.13**	<0.01
Kortikal Kalınlık (mm)	3.94 ± 0.67	4.10 ± 0.81	-0.09 ± 0.24	0.03 ± 8.10	AD
DOS Hacmi (μl)	0.67 ± 0.23	0.64 ± 0.19	-0.26 ± 0.23*	-0.24 ± 0.14*	AD
DOS Osteokalsin (ng/ml)	21.20 ± 7.78	22.93 ± 11.24	0.94 ± 5.23	-1.38 ± 15.38	AD
DOS TKCT (ng/ml)	23.45 ± 9.89	22.93 ± 11.23	8.00 ± 20.45	-3.58 ± 14.04	AD
Serum Osteokalsin (ng/ml)	19.78 ± 6.13	19.60 ± 6.04	1.24 ± 6.26	-2.42 ± 7.23	AD
Serum TKCT (ng/ml)	0.43 ± 0.17	0.47 ± 0.23	0.03 ± 0.09	-0.19 ± 0.28*	<0.05

 $\bar{x}$: Aritmetik ortalama

Ss: Standart sapma

KMY: Kemik mineral yoğunluğu

TKCT: Tip I kollajen C telopeptit

Grup içi karşılaştırma (Wilcoxon testi), *p<0.05, **p<0.01

^ΔGruplar arası karşılaştırma (Mann-Whitney U testi)

6.4.7. Korelasyonlar

Tablo 6.10'da gösterildiği gibi 0. günde periodontal klinik parametreler ile vertebra, femur ve mandibula kemik mineral yoğunlukları, kortikal kalınlık, DOS osteokalsin ve tip I kollajen C telopeptit seviyeleri arasında herhangi bir ilişki saptanmadı. Çalışmanın başlangıcındaki (0. gün) laboratuvar bulguları ile kemik mineral yoğunlukları arasındaki ilişki incelendiğinde tip I kollajen C telopeptitin DOS ile serum seviyeleri arasında negatif bir ilişki olduğu tespit edildi ($p<0.01$). Osteokalsin ile tip I kollajen C telopeptitin DOS seviyeleri arasında pozitif bir ilişki olduğu görüldü ($p<0.01$). Buna ilave olarak, kemik mineral yoğunluğu değerleri kendi içinde karşılaştırıldığında vertebra ile femur, vertebra ile mandibula arasında da pozitif bir ilişki olduğu görüldü ($p<0.05$) (Tablo 6.11). Ayrıca mandibulanın kortikal kalınlık ile kemik mineral yoğunluğu değerleri arasında pozitif ilişki olduğu belirlendi ($p<0.05$) (Tablo 6.11).

Tablo 6.10. Klinik indeksler ile vertebra, femur ve mandibulaya ait kemik mineral yoğunlukları, kortikal kalınlık ve DOS değerlerinin birbirleriyle ilişkisi.

		KMY Vertebra	KMY Femur	KMY Mandibula	Kortikal Kalınlık	DOS OC	DOS TKCT
PI	r	0.385	0.293	0.376	-0.059	-0.144	0.006
	p	0.093	0.210	0.102	0.806	0.544	0.979
DOKİ	r	-0.265	-0.113	0.092	-0.03	-0.337	-0.275
	p	0.258	0.634	0.698	0.901	0.146	0.24
SCD	r	-0.194	0.304	0.206	0.068	0.090	0.008
	p	0.412	0.193	0.385	0.776	0.705	0.972
RAS	r	-0.058	0.373	0.035	-0.234	0.273	0.334
	p	0.809	0.105	0.884	0.321	0.244	0.15

KMY: Kemik mineral yoğunluğu

OC: Osteokalsin TKCT: Tip I kollajen C telopeptit

Tablo 6.11. DOS ve serumda osteokalsin ve tip I kollajen C telopeptit, vertebra, femur ve mandibula kemik mineral yoğunlukları ve kortikal kalınlık değerlerinin birbirleriyle ilişkisi.

		DOS	DOS	Serum	Serum	KMY	KMY	KMY	Kort
		OC	TKCT	OC	TKCT	Verteb	Femur	Mand	Kalınlık
DOS	r		0.847	-0.163	-0.429	-0.387	-0.139	-0.223	-0.147
OC	p		0.000	0.493	0.059	0.092	0.558	0.344	0.538
DOS	r	0.847		-0.219	-0.566	-0.304	-0.374	-0.087	0.078
TKCT	p	0.000		0.353	0.009	0.193	0.104	0.715	0.745
Serum	r	-0.163	-0.233		0.184	-0.276	-0.044	-0.209	-0.381
OC	p	0.493	0.323		0.436	0.239	0.855	0.376	0.098
Serum	r	-0.429	-0.566	0.218		-0.277	0.086	0.09	-0.108
TKCT	p	0.059	0.009	0.356		0.237	0.718	0.705	0.652
KMY	r	-0.387	-0.304	-0.224	-0.277		0.554	0.48	0.088
Verteb	p	0.092	0.193	0.341	0.237		0.032	0.011	0.714
KMY	r	-0.139	-0.087	0.129	0.09	0.48		0.39	0.051
Femur	p	0.558	0.715	0.588	0.705	0.032		0.089	0.83
KMY	r	-0.223	-0.374	-0.206	0.086	0.554	0.39		0.488
Mand	p	0.344	0.104	0.382	0.718	0.011	0.089		0.029
Kort	r	-0.147	0.078	-0.381	-0.108	0.088	0.051	0.488	
Kalınlık	p	0.538	0.745	0.098	0.652	0.714	0.83	0.029	

Pearson Korelasyon Testi

KMY: Kemik mineral yoğunluğu

OC: Osteokalsin TKCT: Tip I kollajen C telopeptit

Verteb: Vertebra Mand: Mandibula

Kort: Kortikal

7. TARTIŞMA ve SONUÇ

Osteoporöz günümüzde artık kadınlarda yaşlanmanın doğal bir sonucu olarak kabul edilmemekte, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikroyapısının bozulmasından dolayı klinik olarak minimal travmayla bile kırıkların oluşabildiği metabolik bir kemik hastalığı olarak tanımlanmaktadır (77,165). Osteoporözün oluşması ve ilerlemesinde yaşla birlikte östrojen eksikliği, kalsiyum alımındaki yetersizlik, egzersiz eksikliği, ince vücut yapısı, ırk, yara iyileşmesini ve immun cevabı etkileyen hastalıklar, alınan ilaçlar, sigara ve alkol tüketimi ve kalıtsal faktörlerin de rol oynadığı bilinmektedir (8,9,61,118,210). İskelet sistemindeki tüm kortikal ve süngerimsi kemikleri etkileyen osteoporözden periodonsiyumun bir elemanı olan alveol kemiğinin de potansiyel olarak etkilenmesi kaçınılmazdır. Ancak osteoporöz ile oral kemik kaybı ve periodontal hastalık arasındaki ilişki konusunda bilgilerimiz henüz çok kısıtlıdır.

Osteoporöz ile periodontitisin başta kemik kaybı olmak üzere birçok ortak yanı bulunmaktadır. Hastaların çoğunun 35 yaş ve üzeri olmaları göz önüne alındığında, genel olarak her iki hastalığın da ilerleyen yaşla ilişkili olduğu söylenebilir (220,232). Sistemik hastalıklar ve kortikosteroidler gibi bazı ilaçlar hem periodontitis hem de osteoporözün ilerlemesine yol açarken her iki hastalığın patofizyolojisinde kalıtsal bir yön de bulunmaktadır. Bu iki hastalık aynı bireyde görüldüğünde birbirini nasıl etkilediği ve her birinin tek başına veya birlikte tedavisinin bu hastalıkların seyrini nasıl etkilediği soruları ise günümüzde cevaplandırılmayı beklemektedir. Bu çalışmada postmenopozal dönemde osteoporöz tanısı konmuş ve kronik periodontitisi olan kadınlar çalışma grubunu oluşturdu. Bu hastalar sigara içmeyen bireyler arasından seçildi. Osteoporözün risk faktörleri arasında yer alan sigaranın bağırsaklardan kalsiyum emilimini azalttığı ve böylece kemik yıkımının artmasında rol oynadığı bildirilmiştir (8). Ayrıca sigara ve kemik mineral yoğunluğu arasında negatif bir ilişkinin var olduğu (118) ve sigaranın östrojenin hepatik metabolizmasını artırarak serum seviyesinde azalmaya neden olduğu bilinmektedir (104). Bunun yanında, sigara içen bireylerde periodontal hastalığa yatkınlığın arttığı, periodontal yıkımın şiddetlendiği ve periodontal tedaviye verilen olumlu cevabın azaldığı ortaya konmuştur

(157). Tüm bu bilgilerden yola çıkarak bu çalışmaya sigara içmeyen bireyler dahil edildi.

Çalışma grubunu oluşturmak üzere Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniği'ne başvuran postmenopozal dönemdeki kronik periodontitisli hastalar yönlendirildikleri Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Menopoz Kliniği'nde osteoporöz açısından değerlendirildi. Aynı zamanda Menopoz Kliniği'ne başvuran ve postmenopozal osteoporöz tanısı konmuş hastalar Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı Kliniği'nde periodontal açıdan değerlendirildi. Bu çift yönlü tarama toplam 276 hastada gerçekleştirildi. Bu hastalar arasından sadece 54 adedi seçim kriterlerine uygunluk gösterdi, bunlardan 25 adedi çalışmaya katılmayı kabul etti ve 20 adedi çalışmayı tamamladı. Sosyal konumları ve yaşları nedeniyle bireysel ve çevresel faktörlerden negatif etkilenen hasta sayısının çok olması nedeniyle çalışma grupları sadece 10'ar kişi ile sınırlı kaldı. Konu ile ilgili *cross-sectional* çalışmalarda daha yüksek hasta sayıları bulunmakla birlikte (25,220), tedavi uygulanan *longitudinal* çalışmalarda hasta sayısının düştüğü görülmektedir (125,188).

Plasebo kontrollü çalışmaların bilimsel önemi ve değeri göz ardı edilemez. Ancak bu çalışma bir plasebo kontrollü çalışma olarak gerçekleştirilemedi. Bunun en önemli nedeni, başta hormon replasman tedavisi olmak üzere postmenopozal osteoporöz tedavisinde yararlanılan ilaçların yan etkilerinin çeşitli kaynaklar tarafından abartılarak yansıtılması ve hastaların bir kısmının bisfosfonatın faydaları hakkında bilgilendirilmelerine rağmen kullanmayı reddetmeleri oldu. Hastalardan bisfosfonat kullanmayanlar B(-) grubunu oluştururken bu ilacı kullanmayı kabul edenler B(+) grubunu oluşturdu. B(+) grubu hastalarına ikinci jenerasyon bisfosfonatlardan olan, postmenopozal osteoporöz tedavisinde sıklıkla tercih edilen, kemik kütlesini arttıran ve osteoporözlü kadınlarda kırık insidansını % 50 azaltan alendronat (18), Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından reçete edildi. Bu çalışmada alendronat kullanan hastaların seçilmesinin amacı, bu ilacın periodontal dokular üzerine etkisini değerlendirmektir. Bu ilacın aynı zamanda periodontal hastalık nedeniyle oluşan alveol kemiği kaybını inhibe ettiğini gösteren hayvan çalışmaları (24,51,143,241) ile bazı klinik periodontal parametrelerde iyileşme bildiren az sayıda insan çalışmaları (188,189) mevcuttur. Ayrıca tüm hastalara sistemik kemik yıkımını önlemeye yardımcı olması amacıyla kalsiyum-D vitamini verildi.

Hayvan çalışmlarında, sistemik kalsiyum-D vitamininin periodontal hastalık nedeniyle oluşan alveol kemiği kaybını önlemeye katkıda bulunduğu (64,90,132,161) ve insan çalışmlarında klinik periodontal parametrelerin bir kısmında iyileşmeye neden olduğu (118,156) gösterilmiştir.

Bisfosfonatın etkisini değerlendiren çalışmlarda biyokimyasal parametrelerin değişiminin 6 ay sonrasında daha net izlenebildiği, bu ilacın kemik mineral yoğunluğu üzerindeki değişimlerinin en erken 6 ayda tespit edilebilmesi ve iki DEXA ölçümü arasında geçen sürenin en az 6 ay olması nedenleriyle çalışma süresi 6 ay olarak belirlendi.

Periodontal dokulardaki yıkımı durdurmak amacıyla uygulanan periodontal tedavi, plak kontrolü, DKYT, oklüzal uyumlama ve periodontal cerrahi ile sağlıklı bir ağız ortamının sağlanması ve bu ortamın korunması için düzenli kontrollerin yapılması ve hastalığın tekrarının önlenmesini içerir (26). Başlangıç periodontal tedavi ile diş üzerindeki supragingival ve subgingival eklemler mekanik olarak uzaklaştırılır, plak retansiyonuna sebep olan lokal etiyolojik faktörler ortadan kaldırılır ve mikrobiyal yük azaltılarak periodontal flora patojen halden sağlıklı hale döndürölür (35). Subgingival eklemlerin uzaklaştırılması ile gram (-) anaerob mikroorganizmaların miktarı azalırken, sağlıklı florada baskın olan gram (+) kok ve rodların miktarı artar. Ağız boşluğunda ve subgingival bölgede total bakteri yükünü azaltan ve beraberinde kök yüzeyindeki endotoksinlerin büyük bölümünü ortamdaki uzaklaştıran ve periodontal tedavinin en önemli fazını oluşturan başlangıç periodontal tedavinin amacı, dişeti iltihabının azaltılması ve diş çevreleyen periodontal dokular için biyolojik olarak kabul edilebilir bir kök yüzeyinin hazırlanmasıdır. Zaman içerisinde başlangıç periodontal tedavi konseptinde değişik yaklaşımlar benimsemesine rağmen, farklı tedavi metotlarının araştırılmasında *gold standard* olarak kabul edilmektedir (98). Başlangıç periodontal tedavi tek başına bir tedavi yöntemi olduğu gibi, ileri periodontal tedavilerin de ilk basamağını ve temelini oluşturur.

Araştırma süresince ağız hijyeni seviyesini belirlemek ve MDP miktarını değerlendirmek için Pİ kullanıldı. MDP, periodontal hastalıkların etiyolojisinde primer rol oynamaktadır. Bu nedenle MDP'ın ağız ortamından uzaklaştırılması ve hastaların iyi bir ağız hijyeni sağlaması, gerek periodontal tedavi sırasında gerekse uygulanan ilave tedavinin etkinliğini değerlendirmede çok önemlidir (130). Pİ kullanarak dişeti ile

temasta olan supragingival plak miktarı ölçülmektedir. Patojenite açısından subgingival plak önemli olmasına rağmen, supragingival plağın periodontitis gelişiminde ve subgingival plağın mikrobiyal içeriği üzerinde etkili olduğu bilinmektedir (198). Bu nedenlerden dolayı supragingival plağın klinik olarak saptanması gerekmektedir. Çalışma başlamadan önce tüm hastalara modifiye Bass fırçalama yöntemi (170) öğretildi, günde 2 kez dişlerini bu tekniğe göre fırçalamaları ve fırçalamayı takiben diş ipi/ara yüz fırçası kullanımını içeren ara yüz temizliği yapmaları istendi. Çalışma süresince belirli aralıklarla hastaların ağız hijyenlerinin yeterli seviyede olup olmadığı kontrol edildi.

Pİ tedavi sonrasında her iki grupta da başlangıç değerlerine kıyasla istatistiksel olarak anlamlı azalırken (Şekil 6.1a), gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı. Aynı bulgu hastaların $SCD \geq 5$ mm olan bölgelere ait Pİ değerleri için de geçerliydi (Şekil.6.1b) (Tablo 6.2). Pİ ile ilgili bulgular, tüm hastaların araştırma süresi boyunca ideal ağız hijyeni seviyesini sağladıklarını, verilen eğitimin ve mekanik tedavinin etkisiyle ortamın ağız hijyeni gerekliliklerinin daha rahat ve başarılı tatbiki için uygun hale geldiğini, ağız hijyeni eksikliğine bağlı olumsuz etkilerin sonuçlara yansımaması ve elde edilecek farklılıkların doğru değerlendirilmesi için gerekli koşulların yerine getirildiğini göstermektedir.

Bu çalışmada dişeti iltihabının klinik olarak değerlendirilmesinde DOKİ kullanıldı. Bu indeks ile cebin yumuşak doku duvarındaki iltihabı yansıtan kanama durumu belirlenmekte, ayrıca dişetinin görüntüsü, kıvamı ve rengindeki değişiklikler kaydedilmektedir (108). DOKİ değerlerine ait grup içi değişimler incelendiğinde, her iki grupta da başlangıç değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı azalmalar olduğu tespit edildi (Şekil 6.2a). DOKİ’nde görülen bu değişim, her iki gruba mekanik yaklaşımla gerçekleştirilen başlangıç periodontal tedavisi uygulanması nedeniyle dişeti iltihabının azalmasına ait beklenen bir sonuçtur (2). Bu çalışmada tüm ağız DOKİ’nde 0. gün ile 6. ay arasındaki değişim değerlendirildiğinde, B(-) grubunda 1.16 olarak tespit edilen DOKİ azalmasının B(+) grubunda 1.63 olduğu ve aralarında anlamlı bir farkın bulunduğu belirlendi (Tablo 6.2). Buna ilave olarak $SCD \geq 5$ mm olan bölgelerde de DOKİ azalmasında iki grup arasındaki farkın B(+) grubu lehine anlamlı olduğu görüldü (Tablo 6.2). Bu bulgular başlangıç periodontal tedavisi ile eş zamanlı verilen bisfosfonatın postmenopozal osteoporözlü ve kronik periodontitisli kadınlarda DOKİ

değerlerinin azalmasında ilave etkisi olabileceğini gösterdi. Yapılan bir çalışmada, başlangıç periodontal tedavisi ile birlikte bisfosfonat uygulanan postmenopozal dönemdeki kadınlarda tedaviden 6 ay sonra dişeti kanaması değerlerinde bisfosfonat kullanmayan gruba kıyasla anlamlı azalmalar elde edildiği bildirilmiştir (188). Her ne kadar bu çalışmada kullanılan DOKİ ile dişeti kanaması parametresi farklılık gösterse de, DOKİ bölgelerin kanama durumunu da yansıttığından bu çalışma ile yukarıda bahsedilen çalışmanın (188) dişeti iltihabı bulguları açısından benzerlik gösterdiği söylenebilir. Bu durum, antirezorptif etkisi kanıtlanmış bisfosfonatın antienflamatuvar etki de göstermesiyle açıklanabilir (143). Nitekim bisfosfonatların osteoklastlar ve periodonsiyumun diğer hücreleri tarafından salınan ve konak dokusunu yıkan enzimleri, özellikle de matriks metalloproteinazları inhibe ettiği bildirilmiştir (153). Ayrıca bisfosfonat tedavisinin aktif romatoid artritli hastalarda enflamasyonun sistemik markerlarında azalmaya neden olduğu da gösterilmiştir (138). Buna karşın, sistemik olarak sağlıklı ve kronik periodontitisli bireylerde yapılan iki çalışmada 6. ayda bisfosfonatın gingival indeks ve sondalamada kanama değerlerindeki azalmaya ilave bir etkisinin bulunmadığı bildirilmiştir (125,56). Bu çalışmaların bir tanesinde ise sondalamada kanama değerindeki başlangıça kıyasla görülen azalmanın 12. ayda istatistiksel anlamlılığa ulaştığı bildirilmiştir (125). Bu bulgu, başlangıçta uygulanan mekanik periodontal tedavinin güçlü etkisinin bisfosfonatın etkisini maskeleyici yönünde yorumlanmıştır. Kronik periodontitisli hastalarda bisfosfonatın dişeti iltihabı üzerine olan antienflamatuvar etkisi tartışmaya açık bir konudur.

Periodontal tedavinin etkinliğini değerlendirmede sıklıkla kullanılan klinik parametrelerden biri SCD'ndeki değişimdir. SCD, dişeti kenarından cep tabanına kadar periodontal sonda kullanılarak ölçülebilen mesafeyi ifade eder. Başlangıç periodontal tedavi ile hastanın günlük ağız bakımıyla idame edebileceği kabul edilebilir ve fizyolojik sınırlar içerisinde SCD elde edilmesi amaçlandı. Çalışmada her hasta için hazırlanan oklüzal stentler üzerinde oluklar açılarak sabit referans noktaları oluşturuldu. Böylece SCD ölçümlerinin her seferinde aynı noktalardan aynı sonda açısıyla yapılarak ölçüm güvenilirliğinin artırılması amaçlandı (36). Bu sayede, oluşturulan sabit referans noktaları ile periodontal sondanın konumu ve uygulama açısına bağlı oluşabilecek istenmeyen sonuçlar giderildi. Bu çalışmada tüm ağız SCD değerleri başlangıça kıyasla 6. ayda B(-) grubunda 1.04 ± 0.35 mm ve B(+) grubunda 0.83 ± 0.41 mm anlamlı

azalmalar gösterdi ($p<0.01$) (Şekil 6.3a). Benzer şekilde, $SCD\geq 5$ mm olan bölgelerde de anlamlı azalmalar gözlemlendi (Şekil 6.3b). Bu bölgelerdeki SCD değerlerinde azalma, B(-) grubunda 2.60 ± 0.91 mm ve B(+) grubunda 2.01 ± 0.73 mm olarak tespit edildi. Her iki gruba da tedavi öncesinde ağız hijyeni eğitiminin verilmiş olması ve mekanik yaklaşımla supragingival ve subgingival eklemlerinin ağız ortamından uzaklaştırılması, biyolojik olarak kabul edilebilir bir kök yüzeyinin elde edilerek iltihabın en alt seviyeye indirilmesi SCD değerlerinde anlamlı azalmalar elde edildi. Başlangıç SCD değerlerinin ≥ 5 mm olduğu bölgelerde elde edilen yüksek cep derinliği değişimi beklenen bir sonuçtur. Hammerle ve ark (87) tarafından orta ve şiddetli kronik periodontitisli 68 hastada mekanik periodontal tedavinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada, tedaviden 6 ay sonra SCD'nin başlangıçta 1-3 mm olduğu bölgelerde değişim görülmezken, 4-6 mm olan bölgelerde ortalama 1.03 mm ve 7-9 mm olan bölgelerde ortalama 2.28 mm azalma kaydettiği tespit edilmiştir. D'Aiuto ve ark (41) sistemik olarak sağlıklı 94 kronik periodontitisli bireye uyguladıkları başlangıç tedavisinden 6 ay sonra yaptıkları değerlendirmede SCD'ndeki azalmanın, başlangıçta SCD 4-5 mm olan bölgelerde 1.2 mm, $SCD\geq 6$ mm olan ceplerde ise 2.4 mm olduğunu belirtmişlerdir. Bu bulgular çalışmamızda $SCD\geq 5$ mm olan bölgelerde elde edilen sonuçlarla benzerlik göstermektedir.

Bu çalışmada cep derinliğinde her iki grupta da anlamlı azalmalar elde edilirken bisfosfonatın cep derinliği değişimi üzerine ilave bir etkisi görülmedi. Postmenopozlu fakat osteoporözü olmayan kadınlarda kullanılan alendronatın SCD azalmasına ilave katkısı olduğu rapor edilmiştir (188). Bir başka çalışmada, başlangıç periodontal tedavi ile sistemik bisfosfonat uygulanan medikal olarak sağlıklı ve kronik periodontitisli hastalar ile aynı özellikte ancak bisfosfonat kullanmayan hastalar karşılaştırıldığında SCD'nin 6 aylık değişimi açısından bir fark tespit edilmemiştir (125). Ancak bisfosfonatın olumlu etkisi ikinci 6 aylık dönemde belirgin hale gelmiştir. SCD değişiminde gruplar arası farkın bulunmaması, bu çalışma süresinin 6 ay ile sınırlı olmasıyla açıklanabilir. Ayrıca her iki gruba da başlangıçta DKYT işlemi ve takip eden 6 ay boyunca aylık idame tedavisi uygulandığı için, bu işlemlerin klinik faydası bisfosfonatın olası etkisini de maskeleyiş olabilir.

Periodontal tedavinin klinik başarısının değerlendirilmesinde SCD ile ilgili sonuç ve yorumların ataşman kazancı ile birlikte incelenmesi daha doğru sonuç

bunu takip eden 6 ayda ataşman kazancı görülmemiş, sadece sondalamada kanamada anlamlı düşüş kaydedilmiştir. Bahsedilen araştırmada elde edilen bu bulgular bizim sonuçlarımızı destekler niteliktedir. El-Shinnawi ve El Tantawi (56) kronik periodontitisli hastalarda yaptıkları 6 aylık bir çalışmada alendronat (10 mg/gün) kullanan hastalarda KAS’nde bu ilacı kullanmayan hastalara kıyasla anlamlı olmamakla birlikte olumlu gelişme kaydedildiğini belirtmişlerdir. Lane ve ark (125) ise kronik periodontitisli hastalarda yaptıkları bir çalışmada bisfosfonatın kullanıldığı grupta plasebo kullanan gruba kıyasla başlangıç periodontal tedavi sonrası 6. ayda KAS’ni de içeren hiçbir klinik parametrede anlamlı bir iyileşme gözlenmediğini, ancak bisfosfonatın olumlu etkisinin ikinci 6 ayda görüldüğünü belirtmişlerdir. Bu bulgu, başlangıçta uygulanan mekanik periodontal tedavinin güçlü etkisinin bisfosfonatın etkisini maskeleyiği yönünde yorumlanmıştır ve bu çalışmanın sonuçlarıyla benzerlik göstermektedir.

Günümüzde periodontitis tedavisinde alendronatın etkisini inceleyen sadece dört adet insan çalışması mevcuttur (56,125,188,189). Ancak yukarıda bahsedilen çalışmaların hiçbirinde hasta popülasyonunu postmenopoz dönemdeki osteoporözlü ve kronik periodontitisli kadınlar oluşturmamıştır. Bu nedenle, konu ile ilgili literatürde bu çalışmanın sonuçlarını doğrudan karşılaştırabilecek bir çalışma bulunmamaktadır.

Sistemik kemik yoğunluğu ölçümünde bir *gold* standart olan DEXA yöntemi, osteoporözün teşhisi ve tedavisinin yönlendirilmesinde düşük radyasyon dozu ve yüksek hassasiyeti nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir (101,236). Bu yöntemin güvenilirliği günümüzde kesinlik kazanmıştır (67,178). DEXA yöntemiyle yapılan kemik yoğunluğu ölçümünün, kemik kütlesindeki değişimlerin en kolay izlenebildiği bölgeler olan radius, lomber vertebralar ve femurda gerçekleştirilmesi önerilmektedir (101,243). Ayrıca mandibulanın kemik mineral yoğunluğunun değerlendirildiği çalışmalarda da tercih edilen bir yöntem olduğu görülmektedir (12,31,38,47,94,117). DEXA ölçüm raporu, kemik mineral yoğunluğu (gr/cm^2), kemik mineral içeriği (gr), T skoru ve Z skoru verilerini içermektedir. Literatürde DEXA ölçümünden yararlanmış olan araştırmaların bazıları T skorunu veya kemik mineral içeriğini dikkate almışlardır (97,183,213,231). Ancak çalışmaların çoğunda kemik mineral yoğunluğunun esas alındığı görülmektedir (13,92,173,220,222). Çalışmamızda teşhis kriteri olarak T skoru kullanılırken uygulanan bisfosfonat tedavisinin sistemik kemik üzerine etkisini

değerlendirmek amacıyla tüm hastalarda lumbar vertebra, femur ve mandibulada gerçekleştirilen ölçümlerin değeri olarak kemik mineral yoğunluğu esas alındı.

Bu çalışmada bisfosfonat kullanmayan B(-) grubunda lumbar vertebra kemik mineral yoğunluğu başlangıç $0.91 \pm 0.10 \text{ gr/cm}^2$ değerinden 6. ay sonunda $0.02 \pm 0.04 \text{ gr/cm}^2$ azalma göstererek $0.89 \pm 0.12 \text{ gr/cm}^2$ değerine düştüğü görüldü. B(+) grubunda ise, lumbar vertebra kemik mineral yoğunluğunun başlangıç $0.83 \pm 0.05 \text{ gr/cm}^2$ değerinden $0.07 \pm 0.05 \text{ gr/cm}^2$ 'lik anlamlı bir artış göstererek 6. ayda $0.90 \pm 0.07 \text{ gr/cm}^2$ değerine yükseldiği gözlemlendi ($p < 0.01$). Gruplar arasında 0. gün ile 6. ay arasındaki değişim karşılaştırıldığında, B(-) grubundaki azalma ile B(+) grubundaki artış arasındaki farkın anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.01$) (Tablo 6.3).

Alendronat Faz III Osteoporöz Tedavisi Çalışma Grubunun (129) bulguları, lumbar vertebra kemik mineral yoğunluğunun alendronat tedavisi sonrası en hızlı artışının ilk 6 ayda olduğunu ve artışların 2. ve 3. yılda da devam ettiğini göstermiştir. Cheng ve ark (30) postmenopozal kadınların osteoporöz tedavisinde alendronatın etkinliğini değerlendirmek amacıyla yaptıkları plasebo kontrollü bir çalışmada 6 ay sonunda lumbar kemik mineral yoğunluğunun alendronat kullanan grupta % 5 artış gösterdiğini ve plasebo kullanan grupta ise anlamlı olarak azaldığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda 6 ay sonunda lumbar kemik mineral yoğunluğunda % 8.4 artış kaydedildi. Bahsedilen araştırmaların bulguları bu çalışmanın sonuçlarını destekler niteliktedir.

Çalışmamızda femur kemik mineral yoğunluğunun B(-) grubunda başlangıç $0.70 \pm 0.20 \text{ gr/cm}^2$ değerinden $0.06 \pm 0.07 \text{ gr/cm}^2$ anlamlı azalma göstererek 6. ayda $0.64 \pm 0.21 \text{ gr/cm}^2$ değerine düştüğü görüldü ($p < 0.01$). B(+) grubunda ise, bu seviyenin başlangıç $0.51 \pm 0.18 \text{ gr/cm}^2$ değerinden 6. ayda $0.12 \pm 0.07 \text{ gr/cm}^2$ 'lik artış ile $0.64 \pm 0.20 \text{ gr/cm}^2$ değerine yükseldiği gözlemlendi ($p < 0.01$). Gruplar arasında 0. gün ile 6. ay arasındaki değişim karşılaştırıldığında, B(+) grubundaki artış ile B(-) grubundaki azalma arasındaki farkın anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.01$) (Tablo 6.3).

Ravn ve ark (178) tarafından 180 postmenopozal kadında yapılan bir çalışmada osteoporöz tedavisinde bisfosfonat etkinliğini değerlendirmek için DEXA yöntemi ile vertebra ve femur kemik mineral yoğunluğu ölçümleri kullanılmıştır. Bisfosfonat kullanan grupta 1 yıl sonunda ölçülen kemik mineral yoğunlukları plasebo kullanan gruba oranla anlamlı derecede artış göstermiştir. Fogelman ve ark (70) tarafından düşük

kemik kütlesine sahip postmenopozal kadınlarda yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada bisfosfonatın etkinliğini değerlendirmek için ölçülen femur ve vertebral kemik mineral yoğunluklarının 6 ay sonunda istatistiksel olarak anlamlı artış gösterdiği ve plasebo kullanan grupta ise azaldığı kaydedilmiştir. Fink ve ark (65) tarafından 20 osteoporötik postmenopozal hastanın dahil edildiği bir çalışmada alendronatın osteoporöz üzerine olan etkisi DEXA yöntemi ile vertebra ve femur kemik mineral yoğunluğu ölçümleri kullanılarak değerlendirilmiştir. Tedavi sonrası 1. yılda bu ilacı kullanan grupta hem vertebra hem de femur kemik mineral yoğunluklarında artış belirlenmiştir. Bisfosfonatın vertebra ve femur kemik mineral yoğunluğunu pozitif yönde değiştiren etkisini gösteren bu çalışmalar ile bizim bulgularımız aynı yöndedir.

Bu çalışmada vertebra ve femur kemik mineral yoğunlukları değişimlerine benzer şekilde, mandibula kemik mineral yoğunluğunun B(-) grubunda başlangıç $1.37 \pm 0.26 \text{ gr/cm}^2$ değerinden 6. ayda $0.04 \pm 0.03 \text{ gr/cm}^2$ azalma göstererek $1.33 \pm 0.26 \text{ gr/cm}^2$ değerine düştüğü görüldü. B(+) grubunda ise, yine vertebra ve femur kemik mineral yoğunluklarındaki olumlu gelişmeye paralel bir şekilde mandibula kemik mineral yoğunluğunun başlangıç $1.38 \pm 0.18 \text{ gr/cm}^2$ değerinden $0.17 \pm 0.13 \text{ gr/cm}^2$ 'lik anlamlı bir artış göstererek 6. ayda $1.55 \pm 0.16 \text{ gr/cm}^2$ değerine yükseldiği gözlemlendi ($p < 0.01$). Gruplar arasında 0. gün ile 6. ay arasındaki değişim karşılaştırıldığında, B(+) grubundaki artış ile B(-) grubundaki azalma arasındaki farkın anlamlı olduğu görüldü ($p < 0.01$) (Tablo 6.3).

İlgili literatür incelendiğinde, osteoporötik kadınlarda iskeletsel kemik kütlesindeki azalmaya mandibular kemik mineral yoğunluğundaki azalmanın eşlik ettiği bildirilmiştir (116,231). Antirezorptif tedavinin mandibular kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisinin değerlendirildiği sistemik açıdan sağlıklı ancak kronik periodontitisli 24 hasta üzerinde yapılan 6 aylık bir çalışmada, başlangıçta ve 6. ayda mandibulanın kemik mineral yoğunluğu DEXA yöntemiyle ölçülmüştür. Sonuç olarak, 6 ay boyunca kullanılan alendronatın mandibular kemik mineral yoğunluğunda bu ilacı kullanmayan gruba kıyasla anlamlı seviyede artışa neden olduğu tespit edilmiştir (56).

Bu çalışmanın başlangıcında ölçülen vertebra ile mandibulanın kemik mineral yoğunlukları arasında pozitif bir ilişki olduğu görüldü ($p < 0.05$) (Tablo 6.10). Bu bulguya benzer şekilde, yapılan *cross-sectional* çalışmalarda (119,120) ve bir *longitudinal* çalışmada (100) lomber vertebra ile mandibular kemik mineral

yoğunlukları arasında pozitif ilişki olduğu bulunmuştur. Tüm bu bulgular birlikte değerlendirildiğinde, postmenopozal osteoporötik kadınlarda vertebra ve femur ile birlikte mandibulanın da kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinde kullanılabileceği ve antirezorptif tedavi ile bu değerdeki değişimin izlenebileceği sonucuna varılabilir.

Panoramik radyografi üzerinde ölçülen ve bu çalışmada ölçüm güvenilirliği gösterilen kortikal kalınlığın B(-) grubunda başlangıç 3.94 ± 0.67 mm iken 6. ayda 0.09 ± 0.24 mm azaldığı görüldü. Buna karşılık B(+) grubunda kortikal kalınlığın başlangıç 4.10 ± 0.81 mm'den 0.03 ± 8.10 mm artış gösterdiği belirlendi (Tablo 6.4). İki grup arasında kortikal kalınlık değişimi anlamlı bir fark göstermemekle birlikte değişimin vertebra, femur ve mandibulada ölçülen kemik mineral yoğunluğunun grupların zaman içindeki değişimleriyle aynı doğrultuda olduğu gözlemlendi. Dutra ve ark (52) 312 panoramik radyografiyi inceledikleri çalışmalarında, devamlı *remodelinge* uğrayan mandibular korteks kalınlığının yaş, cinsiyet ve diş durumundan etkilendiğini, osteoporöz teşhisinde kullanılamayacağını tespit etmişlerdir. Horner ve Devlin (94) ise 40 dişsiz kadında yaptıkları çalışmada mandibular kortikal kalınlık ile mandibular kemik mineral yoğunluğu arasında anlamlı bir ilişki saptadıklarını bildirmişlerdir. Yine aynı araştırmacıların başka bir çalışmasında (95) mandibular kortikal indeks ile mandibular kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur, ancak bu indeksin tekrarlanabilirliğinin düşük olduğu da belirtilmiştir. Benzer şekilde çalışmamızda da mandibular kortikal kalınlık ile mandibular kemik mineral yoğunluğu arasında pozitif ilişki saptandı. Bunun yanı sıra bahsedilen çalışmadan farklı olarak ölçümleri yapan gözlemciler arası değerlendirmede fark saptanmadı. Ancak subjektif değerlendirmeye dayalı bu indeksin kompleks oluşu, ölçümde hata riskini artırarak konu ile ilgili yapılan çalışmalarda farklı sonuçların elde edilmesine neden olabilir. Bu durum indeksin klinik kullanımını sınırlandırmaktadır.

DOS dişeti oluğu veya periodontal cep içinde biriken bir hücre dışı sıvıdır (22). Kapillerin duvarlarından ozmotik basınç yoluyla sızan serumun toplanmasından oluşan bir transüda veya gingivitis/periodontitis varlığında iltihabi bir eksüda olduğu düşünülmektedir (131,168). Sağlıklı dişetinde DOS akışı minimal düzeydedir, enflamasyon varlığında akış hızı artmaktadır. Bu akış hızı dişeti kan damarlarının geçirgenliği ile ilişkilidir. DOS içeriği, iltihap ürünleri ve mediyatörleri, konak kaynaklı enzimler, doku yıkım ürünleri ve doku yapım ürünlerinden oluşur (57,112).

Bu nedenle DOS, toplandığı periodontal bölgedeki dokuların sağlık durumları ile hastalık ve iyileşme sürecindeki değişiklikleri dinamik olarak yansıtır. Bölgeye spesifik olması ve invaziv olmayan bir yöntemle toplanması nedeniyle DOS içeriğine yönelik çalışmaların sayısı giderek artmaktadır (124).

Farklı tedavi metotlarının etkinliğinin değerlendirilmesinde kök yüzeylerine ulaşılabilmesi, ağız hijyeninin daha kolay sağlanabilmesi ve DOS örneklerinin kolay toplanması nedenleriyle çalışmalarda tek köklü dişler kullanılmaktadır (223,225). İltihabi mediyatörlerin en yoğun bulunduğu bölgelerin $SCD \geq 5$ mm olan periodontal bölgeler olduğu gösterilmiştir (48,223,225). Bu nedenle çalışmamızda DOS örnekleri her hastada tek köklü dişlerin $SCD \geq 5$ mm olan bölgelerinden elde edildi. DOS toplama süresi, işlem sırasında irritasyona neden olmamak ve böylece serum sıvısının DOS içeriğine karışarak hacminin artmasını önlemek amacıyla 30 saniye olarak belirlendi (82,123,124). Dişeti iltihabının iki erken belirtisinden biri dişeti kanaması diğeri ise DOS hacminin artmasıdır (29,82). Yapılan çalışmalarda periodontal tedavi ile birlikte DOS hacminin de azaldığı bildirilmiştir (82,216). Bu çalışmada her iki grupta da benzer şekilde DOS hacminde azalma meydana geldi. Bu azalma, hem B(-) hem de B(+) grubuna aynı şekilde uygulanan başlangıç periodontal tedavisine bağlı olarak gerçekleşti. İki grup arasında DOS hacmi bakımından fark bulunmaması bisfosfonatın bu parametre üzerine etkisinin olmadığını gösterdi. Literatürde periodontal tedavi ile birlikte bisfosfonatın verildiği çalışmalarda DOS ile ilgili herhangi bir bilgi bulunmaması nedeniyle kıyaslama yapılamadı.

Bu çalışmada tüm hastalarda kemik yapım *markerı* osteokalsin ve kemik yıkım *markerı* tip I kollajen C telopeptitin DOS'ndaki lokal seviyeleri ile serumdaki sistemik seviyeleri ELISA yöntemi kullanılarak incelendi. Bu yöntem immünolojideki spesifik antijen-antikor bağlanması prensibine dayanır. DOS'ndaki moleküllerin konsantrasyonlarının düşük olması ve DOS hacminin az ve sınırlı miktarda olması nedenleriyle sensitivitesi ve spesifitesi yüksek olan ELISA yöntemi tercih edildi.

Osteoblastlar tarafından sentezlenen osteokalsinin kemiğin hem yapımında hem de mineralizasyonunda rolü olduğu varsayılmaktadır (187). Günümüzde bu proteinin serum seviyesi kemik yapım *markerı* olarak düşünülmekte ve rutin olarak metabolik kemik hastalıklarının araştırılması ve izlenmesinde kullanılmaktadır (1,79,88). Yıkım ile yapımın dengede olduğu durumda serum osteokalsin, kemik *turnover markerı* iken

osteoporöz gibi yıkım ile yapımın dengede olmadığı durumda kemik yapımının spesifik *markerı* olarak kabul edilmektedir (45,78). Bu çalışmanın hasta popülasyonunu osteoporözlü kadınlar oluşturduğu için de serumda ölçülen osteokalsin seviyesinin kemik yapımını gösterdiği kabul edildi.

Yetişkin insan serumunda bulunan osteokalsinin sadece üçte birinin *intact* molekül olduğu, diğer üçte biri küçük fragmanlar iken geriye kalan üçte birini büyük N-mid fragmanının oluşturduğu bulunmuştur (45). Bu bilgi doğrultusunda osteokalsinin hem *intact* hem de N-mid fragmanının birlikte ölçülmesinin daha sağlam ve hassas bir teknik olduğu ileri sürülmüş (45) ve bu moleküllerin kemik yapım hızıyla pozitif ilişkili olduğu bildirilmiştir (44). Bu çalışmada da özel olarak geliştirilmiş ELISA yöntemiyle (1) osteokalsin molekülünün *intact* ve N-mid fragmanı birlikte ölçüldü.

Osteokalsinin DOS'nda nereden kaynaklandığı kesin olarak belli değildir. Bu proteinin bir kısmı serumdan kaynaklanmaktadır. Ancak alveol kemiği yıkımı veya aktif lokal osteoblast sentezi ile osteokalsinin lokal olarak da üretilebileceği bildirilmektedir. Alveol kemiğinde depolanan osteokalsin osteoblast aktivitesi ile DOS'na salınır ve lokal osteoblast aktivitesi ile ilişkilidir. Dişeti, periodontal ligament, sement ve alveol kemiğini içeren insan periodonsiyumunda osteokalsinin lokalizasyonu ile ilgili yapılan çalışmalarda (99), alveol kemiği, sement ve periodontal ligamentte osteokalsinin varlığı gösterilmiş ve osteokalsinin yüksek oranda periodontal ligament fibroblastları tarafından salgılandığı belirtilmiştir. Osteokalsin sementogenez, osteoblast farklılaşması ve kemik mineralizasyonunda önemli rol oynaması nedeniyle sert bağ dokusunun metabolizmasını göstermektedir (25).

Bu çalışmada B(-) grubunda DOS osteokalsin konsantrasyonu 21.20 ± 7.78 ng/ml değerinden 6. ayda 0.84 ± 5.23 ng/ml artış göstererek 22.15 ± 8.85 ng/ml değerine yükselmiştir. B(+) grubunda 22.93 ± 11.24 ng/ml değerinden 1.38 ± 15.38 azalarak 22.54 ± 8.68 ng/ml değerine ulaşmıştır (Şekil 6.7). Yapılan istatistiksel incelemede DOS osteokalsin konsantrasyonunda her iki grupta da görülen değişimin başlangıca kıyasla anlamlı olmadığı ve aynı zamanda bu değişim değerlerinin gruplar arasında anlamlı bir fark göstermediği bulundu (Tablo 6.6). Kronik periodontitisli hastaların subantimikrobiyal doksisisiklin ile tedavisinde DOS osteokalsin seviyelerinde değişim görülmediği bildirilmiştir (80). Aynı hastaların sığ ve derin periodontal bölgeleri arasında DOS osteokalsin seviyeleri açısından bir fark bulunmadığı (127),

ortodontik diş hareketi sırasında DOS osteokalsin seviyelerinin diş hareketi ile ilişkili istikrarlı bir çizgi göstermediği rapor edildi (84). Bullon ve ark'nın (25) çalışmasında postmenopozal dönemdeki periodontitisli kadınların DOS osteokalsin konsantrasyonunun postmenopozal dönemdeki ancak periodontal açıdan sağlıklı kadınlara kıyasla daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın bulguları bisfosfonat tedavisinin DOS osteokalsin seviyesine ilave bir etkisinin olmadığını gösterdi. Literatür incelendiğinde kronik periodontitisli hastaların DOS osteokalsin seviyelerinde meydana gelen değişim hakkında bilgilerin çok kısıtlı olduğu, bisfosfonatın bu seviyeler üzerine etkisini inceleyen bir çalışmanın bulunmadığı görüldü. Bu nedenle çalışmamızın bulguları başka çalışmalar ile kıyaslanamadı.

Periodontitisli hastalarda DOS osteokalsin seviyesi üzerine yapılan çeşitli araştırmalar, DOS osteokalsinin hastalıklı bölgelerde enflamasyonu yansıtabileceğini bildirmişler ve osteokalsinin periodontal hastalıkta kemik *turnover*ını gösteren bir potansiyel *marker* olabileceğini belirtmişlerdir (151,152,239). Ancak periodontal hastalığın ilerlemesinde osteokalsinin rolü ile ilgili kesin bir bilgi yoktur.

Çalışmanın başlangıcında B(-) ve B(+) gruplarının serum osteokalsin seviyesi sırasıyla 19.78 ± 6.13 ng/ml ve 19.60 ± 6.04 ng/ml olarak tespit edildi (Şekil 6.9, Şekil 6.10). Bu değer postmenopoz dönemindeki kronik periodontitisli kadınların seviyesinden yüksektir (25). Bu fark, çalışmamızın Bullon ve ark'nın (25) çalışmasından hasta popülasyonu ve kullanılan laboratuvar tekniği açısından farklı olmasıyla açıklanabilir. Bahsedilen çalışmada kullanılan elektrokemiluminesens yöntemi sadece *intact* molekülü ölçebilirken bu çalışmada büyük fragman da birlikte ölçüldü. Serum osteokalsin seviyesi B(-) grubunda 6 ay sonunda hafif bir artış ($p>0.05$), B(+) grubunda ise düşüş ($p>0.05$) gösterdi. Bu süre içinde B(-) grubu hastalar sadece kalsiyum ile D vitamini alırken B(+) grubu hastalar bu ilaçlara ilave olarak bisfosfonat da kullandılar. Ravn ve ark (178) tarafından bisfosfonatın osteoporöz tedavisindeki etkinliğini değerlendirmek için 180 postmenopozal kadında yapılan bir çalışmada yapım *marker*ı olan serum osteokalsin seviyesi ölçülmüştür. Bisfosfonat kullanan grupta kemik mineral yoğunlukları 1 yıl sonunda sadece kalsiyum D vitamini kullanan gruba oranla anlamlı derecede artış göstermiştir. Ayrıca bisfosfonat kullanan grupta daha fazla olmak üzere her iki grupta da tedavi sonrası 1 yılda serum osteokalsin seviyeleri azalmıştır. Bu çalışma bisfosfonatın kemik *turnover*ını azaltarak menopoz

öncesi seviyelere indirdiğini göstermiştir. Tseng ve ark (222) tarafından postmenopozal osteoporotik kadınlarda yapılan bir çalışmada bisfosfonat grubundan olan alendronat ve hormon replasman tedavisinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla serum osteokalsin seviyesi değerlendirilmiştir. Alendronat ve hormon replasman tedavisinin kombine kullanıldığı grupta serum osteokalsin seviyesi 3. ayda anlamlı oranda azalma gösterirken sadece hormon replasman tedavisi uygulanan grupta benzer azalma 6. ayda tespit edilmiştir.

Yapılan çalışmalar postmenopozal kadınlarda kalsiyum ve D vitamininin kemik oluşumuna az da olsa pozitif etkisi olduğunu göstermiştir (91). PTH sekresyonunu baskılayan ve mineralize dokuların en önemli komponenti olan kalsiyumun kemik üzerinde antirezorptif etkisi vardır (42). Kemik oluşumunu doğrudan etkilememekle beraber kalsiyum emilimini düzenleyen D vitamininin osteoblastlar tarafından osteokalsin sentezini stimüle edici etkisi bulunur (78). Bu durumda kalsiyum alımıyla kemik mineral yoğunluğunun artması, mineralizasyonda rol oynayan ve D vitamini etkisiyle sentezlenmesi artan osteokalsinin serum seviyesinin bu çalışmadaki B(-) grubundaki hastalarda gözlenen artışının anlamlı olmaması beklenen bir sonuçtur. Bu çalışmadaki B(+) grubundaki hastalarda tedavi sonrası serum osteokalsin seviyesinin düşmesi ise kullanılan alendronatın kemik yıkımını azaltırken bu işlevi takip eden kemik yapımını da sekonder olarak baskılayarak düşük kemik *turnover*ına neden olmasına bağlanabilir (167). Ayrıca her ne kadar B(-) grubunda artış B(+) grubunda azalma görülse de gruplar arasında değişimin anlamlı bir fark yaratmaması yine B(-) grubundaki hastaların aldığı kalsiyum D vitamini takviyesinin etkili olduğunu düşündürdü.

Kemik yıkımını gösteren tip I kollajen C telopeptit seviyesi alendronat ile tedavi edilen ve edilmeyen osteoporözlü ve kronik periodontitisli hastalardan toplanan DOS ve serum örneklerinde tayin edildi. Tip I kollajen C telopeptit, kemik tip I kollajenin tripsin ve bakteriyel kollajenaz enzimleri tarafından sindirilmesiyle salınan fragmanıdır (79). Bu telopeptitlerin serum ve DOS seviyelerindeki artışının, osteoporözü de içeren çeşitli metabolik kemik hastalıklarında kemik yıkım hızıyla ilişkili olduğu ve antirezorptif tedavi sonrası seviyesinin anlamlı olarak düştüğü tespit edilmiştir (53,60,79,242). Kemik yıkımının spesifik *marker*ı olarak kabul edilen bu fragman, özel

olarak hazırlanmış ELISA (1) yöntemi ile osteoporözlü ve kronik periodontitisli hastalarda alendronatin etkinliğini değerlendirmede kullanıldı.

Bu çalışmada B(-) grubunda DOS tip I kollajen C telopeptit konsantrasyonu 23.45 ± 9.89 ng/ml başlangıç değerinden 8.00 ± 20.45 ng/ml'lik artış ile 31.46 ± 20.49 ng/ml değerine yükseldi. B(+) grubunda ise 22.93 ± 11.23 ng/ml başlangıç değerinden 3.58 ± 14.04 ng/ml azalarak 19.34 ± 9.14 ng/ml değerine düştü. DOS tip I kollajen C telopeptit konsantrasyonunun hem B(-) hem B(+) gruplarındaki grup içi değişimleri anlamlı bulunmadı. Bu molekülün konsantrasyonunda B(-) grubunda artış, B(+) grubunda azalma görülmekle birlikte değişimlerin gruplar arası karşılaştırmasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 6.7).

Tip I kollajen C telopeptitin, DOS'nda serumdaki seviyesinden 100 kat daha fazla olduğu tespit edilmiştir (216). Böylece bu *marker*ın dişeti iltihabı, SCD artışı ve radyolojik kemik kaybının görüldüğü periodontitis ile ilişkili olduğu *cross sectional* çalışmalarda gösterilmiştir (5,216). Bu çalışmada postmenopozlu ve kronik periodontitisli kadınlarda DOS tip I kollajen C telopeptit seviyesinin serumdan 55 kat fazla olduğu saptandı.

Giannobile ve ark (79) tarafından köpeklerde yapılan bir çalışmada ligatür teli ile plak birikimi sağlanarak deneysel periodontitis oluşturulmuş ve DOS tip I kollajen C telopeptit seviyeleri 2 haftalık aralıklarla ve 6 ay süreyle takip edilmiştir. DOS tip I kollajen C telopeptit seviyesi hastalığın başlamasından 2 hafta sonra anlamlı ölçüde artmaya başlamış ve tüm çalışma boyunca yüksek seviyesini korumuştur. Çalışma sonunda ligatürlerin çıkarılmasını takiben DOS tip I kollajen C telopeptit seviyelerinin düşüşe geçtiği görülmüştür. Bu *marker*ın aktif periodontal kemik yıkımını gösterdiği bildirilmiştir. Yapılan *cross sectional* bir insan çalışmasında, periodontitisli ve sağlıklı bireylerde periodontal başlangıç tedavisinin etkinliğini değerlendirmek amacıyla DOS tip I kollajen C telopeptitin tedavi sonrası 2, 5, 10, 20 ve 40. günlerdeki seviyeleri karşılaştırılmıştır (216). Periodontitisli grupta DOS tip I kollajen C telopeptit seviyesinin sağlıklı gruba kıyasla anlamlı oranda yüksek konsantrasyonda olduğu tespit edilmiştir. Periodontitisli hastalardan dördüne uygulanan başlangıç periodontal tedavi sonrası DOS tip I kollajen C telopeptit seviyesinin 2. günde sağlıklı gruptaki seviyeye düştüğü görülmüştür. Çalışmanın ilerleyen günlerinde bu seviyede artış görülse de, tip I kollajen C telopeptitin konsantrasyonundaki azalma anlamlılığını korumuştur. DOS tip

I kollajen C telopeptit seviyesinin lokal kollajen degradasyonunu gösterdiği bildirilmiştir (216). Golub ve ark (80) kronik periodontitisli 18 hastada uyguladıkları başlangıç tedavisine ek olarak düşük doz doksisisiklin vererek DOS tip I kollajen C telopeptit ve kollajen yıkımından sorumlu olan MMP-1, MMP-8 ve MMP-13 seviyelerini incelemişlerdir. Tedaviden 2 ay sonra yapılan değerlendirmede tip I kollajen C telopeptit seviyesindeki azalmaya MMP seviyelerindeki azalmanın da eşlik ettiği bildirilmiştir. Palys ve ark (166) tarafından sağlıklı, gingivitisli ve periodontitisli olmak üzere toplam 36 bireyde yapılan bir çalışmada DOS tip I kollajen C telopeptit seviyesi, hastalığın şiddeti ve periodontal patojenlerle ilişkisi açısından değerlendirilmiştir. Sonuç olarak DOS tip I kollajen C telopeptit seviyesi mikrobiyal kompozisyon ve hastalığın şiddeti ile anlamlı derecede pozitif ilişkili bulunmuştur. Al-Shammani ve ark (5) tarafından 25 kronik periodontitisli hastada yapılan 6 aylık bir çalışmada, DOS tip I kollajen C telopeptit seviyeleri tedavisi öncesinde ve tek seans uyguladıkları başlangıç tedavisi sonrasında 1, 3 ve 6. aylarda incelenmiştir. Tedaviden 6 ay sonra gözlenen DOS tip I kollajen C telopeptit seviyesindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı bulunmadığı bildirilmiştir. Yapılan çalışmalarda sistemik olarak sağlıklı ve periodontitisli hastalarda başlangıç periodontal tedaviyi takiben DOS tip I kollajen C telopeptit seviyesinin kısa dönemde düşüş gösterdiği bildirilmiştir. Bu çalışmada DOS örneği, osteoporözlü hastalardan başlangıç periodontal tedaviden 6 ay sonra alındığından tedaviye bağlı kısa dönem değişimi izlemek mümkün olmamıştır. Bisfosfonat kullanmayan grupta kemik mineral yoğunluğu ve kortikal kalınlıkta azalma görülmesi ve serum tip I kollajen C telopeptit seviyesinde artış olması bu grup hastalarda kemik yıkımının devam ettiğini göstermektedir. DOS her ne kadar periodontal doku aktivitesini yansıtır olsa da serum kaynaklı bir sıvıdır. Serum tip I kollajen C telopeptitin yükselmiş olması vücutta görülen genel kemik yıkımının mandibulada da etkisini gösterdiğini düşündürdü.

Çalışmanın başlangıcında B(-) ve B(+) gruplarının serum tip I kollajen C telopeptit seviyesi sırasıyla 0.43 ± 0.17 ng/ml ve 0.47 ± 0.23 ng/ml olarak tespit edildi Reginster ve ark (182) tarafından yapılan bir çalışmada postmenopozal osteoporözlü kadınlardaki serum ve idrar tip I kollajen C telopeptit seviyesi, osteoporözü olmayan sağlıklı premenopozal ve postmenopozal kadınlarla kıyaslanmıştır. Deney grubunda serum tip I kollajen C telopeptit seviyesinde daha yüksek artış görülmekle birlikte bu

telopektitin idrar seviyesinde de sağlıklı gruplara kıyasla artış tespit edilmiştir. Fink ve ark (65) yaptıkları bir çalışmada 20 postmenopozal osteoporözlü hastada alendronatin osteoporözlü grup üzerine olan etkisini serum osteokalsin ve serum ve idrarda tip I kollajen C ve N telopeptit seviyelerini ölçerek değerlendirmişlerdir. Tedavi başlangıcından 1 yıl sonra osteokalsin menopoz öncesi seviyelerine düştüğü, yıkım *marker*larının ise anlamlı derecede azaldığı ($p<0.001$) bildirilmiştir. Ayrıca serum tip I kollajen C telopeptitin alendronat tedavisi sonrası 4. ay serum seviyesinin, tedavi sonrası 1. yıldaki vertebral kemik mineral yoğunluğundaki artışı en iyi gösteren *marker* olduğu belirtilmiştir (65). Yapılan çalışmalar postmenopozal osteoporözün antirezorptif ilaçlarla tedavisini takiben serum tip I kollajen C telopeptit (65,182) ve idrar tip I kollajen C telopeptit (178, 182) seviyelerinin önemli oranda azaldığını göstermiştir. Bu bulgular bizim çalışmalarımızın sonuçlarıyla uyum içinde olup, osteoporözlü hastaların tedavisinde tip I kollajen C telopeptitin önemini bir kere daha vurgulamaktadır.

Postmenopozal kronik periodontitisli kadınlarda bisfosfonat kullanımının periodontal dokular üzerine etkisinin değerlendirildiği bu paralel dizayn çalışmada, bisfosfonatı hem kullanmayan B(-) grubunda hem de kullanan B(+) grubunda periodontal durumda anlamlı iyileşmeler elde edildi. Bu bulgu her iki gruba da aynı şekilde uygulanan başlangıç periodontal tedavi ve çalışmanın başında hastalara verilen ağız hijyeni işlemlerinin yerine getirilmesiyle açıklanabilir. Bu çalışmada başlangıç periodontal tedaviye ilave olarak bisfosfonat kullanılması DOKİ hariç diğer klinik parametrelerde gruplar arası anlamlı bir fark göstermedi. Bu durum DKYT'nin etkisinin ilk 6 ay bisfosfonatı maskeleyecek kadar güçlü olmasına bağlandı. B(+) grubunda sistemik ve mandibular kemik yıkımının daha az olması, DOS ve serumda osteokalsinin ve tip I kollajen C telopeptitin azalması, ikinci jenerasyon bisfosfonat olan alendronat kullanımının kemik *turnover*ını azaltarak yıkım-yapım dengesini sağladığını gösterdi. Bu çalışma osteoporöz tedavisinde kullanılan bisfosfonatın sistemik kemik kaybını azaltırken lokal kemik kaybının görüldüğü periodontitisin tedavisine de olumlu katkısı olabileceğini düşündürdü. Ancak daha geniş sayıda hasta gruplarında diğer kemik yapım ve yıkım *marker*larıyla beraber yapılacak uzun dönem çalışmalara ihtiyaç vardır.

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

B(-) GRUBU

Çalışmanın İsmi: Postmenopozal dönemdeki kronik periodontitisli kadınlarda bifosfonat kullanımının periodontal dokular üzerine etkisi

Dişeti Hastalığı: Dişetlerinde kanama, şişme gibi belirtilerle ortaya çıkan dişeti iltihabına **Gingivitis** denir. Hastalık ilerler, diş destekleyen diğer dokulara yayılır ve kemik erimesi olursa **Periodontitis** oluşur. Dişeti hastalığının en önemli sebebi, ağzın temizlenmemesi sonucu dişlerin bütün yüzeylerinde ve diş-dişeti birleşiminde biriken mikroplardan meydana gelen ve mikrobiyal dental plak adı verilen birikintilerdir. Bu plak temizlenmezse mikropların ürettiği zararlı maddeler diş çürüklerine ve dişeti hastalıklarına neden olur.

Dişeti Hastalığının Tedavisi: Dişeti tedavisi, hekim tarafından hastaya model üzerinde anlatılan ve ayna önünde hastaya tatbik ettirilen ağız hijyeni eğitimi ile başlar. Başlangıç tedavisi diye tanımladığımız, diş ve diş kökü yüzeyindeki diştaşı ve birikintilerin uzaklaştırılması ve diş kökü yüzeyinin düzleştirilmesi ile devam eder. Hastalığın ilerlemiş olduğu vakalarda ise, başlangıç tedavisinden sonra, diş etrafındaki iltihaplı dişetini, dişeti cebini ve erimiş kemiğin düzeltilmesini ve yeniden yapılandırılmasını içeren dişeti operasyonu ile tedavi tamamlanır. Daha sonra hasta, periyodik olarak 6 aylık kontrollere alınır.

Dişeti Hastalığı Tedavi Edilmezse Sonuçları: Bu hastalıktan zarar gördüğü için kaybedilmiş olan diş ve dişin destek dokularının tümüyle eski haline dönmesi mümkün değildir. Yapılan tedavi ile hastalığın ilerlemesi durdurulur, hastanın kendi kendine rahatça temizleyebileceği bir ortam yaratılır, böylece mikropların birikmesi önlenir. Eğer bu tedavi yapılmazsa bu hastalık ilerler, dişetlerinden iltihap çıkışı başlar ve zaman içerisinde dişler sallanarak dökülürler.

Osteoporözün Dişeti Sağlığı Üzerine Etkisi: Osteoporöz kemik kütlelerinde azalma ve kırılmaya eğilimin artmasıyla karakterize yaşa bağlı metabolik kemik hastalığıdır. Genellikle postmenopozal dönemdeki kadınlar etkilenir. Östrojen kemik mineral kaybına karşı koruyucu rol oynar. Bu nedenle menopoz başlaması ile görülen östrojen seviyesindeki azalma kemik kütlelerindeki bu düşüşü hızlandırır. Periodontal hastalıklar ise, primer etiyolojik faktörü mikrobiyal dental plak olan ataşman ve kemik kaybı ile karakterize kronik enflamatuvar hastalıklardır. Hem genetik hem de davranışsal risk faktörleriyle ilişkili osteoporöz sistemik bir hastalık iken periodontal hastalık lokaldir. Patogenezleri farklı olmakla birlikte en önemli ortak özellikleri kemik kaybıdır ve yaş, sigara, yara iyileşmesini ve/veya immün cevabı etkileyen hastalıklar gibi ortak risk faktörlerine sahiptirler. Günümüzde postmenopoz dönemindeki kadınlarda periodontal hastalık ile osteoporöz arasındaki ilişki tam açıklığa kavuşmamıştır.

Osteoporöz periodontal hastalığa doğrudan neden olmayabilir. Ancak kemik mineral kaybına karşı koruyucu rol oynayan östrojenin seviyesindeki azalma, postmenopozal kadınlarda görülen alveol kemiği dahil vücuttaki tüm kemik kütlelerindeki azalmayı hızlandırır. Bu nedenle, osteoporöz kemik yoğunluğunu ve

trabeküler kemik kütlesini azaltarak, varolan veya gelişen periodontal enflamasyonun etkisiyle görülen alveol kemiği yıkımına yatkınlığı arttırabilir.

Çalışmanın Amacı: Kronik periodontitisli ve postmenopozal dönemde osteoporöz tanısı konmuş kadınlarda kemik mineral kaybına karşı koruyucu rol oynayan, osteoklastların sayı ve aktivitesini azaltan bifosfonat kullanımının periodontal dokular üzerine etkilerini araştırmak, başlangıç periodontal tedavi öncesi ve sonrası sistemik ve mandibula kemik mineral yoğunluğundaki değişimleri radyolojik olarak gözlemlemek, serum ve dişeti oluğu sıvısında kemik yapım/yıkım *marker*lerini değerlendirmek ve klinik korelasyonunu yapmaktır.

Çalışmanın Süresi: Çalışmanın süresi 6 aydır.

Yapılacak İşlemler:

- Ağız içi muayenesi, radyografik değerlendirme ve ağız hijyeni eğitimi verilmesi.
- Ağız içi fotoğrafların çekilmesi, serum ve dişeti oluğu sıvısı örneklerinin toplanması ve klinik ölçümlerin yapılması.
- 2 seans diş ve kök yüzeyi temizliği yapılması.
- Dokuların yeniden değerlendirilmesi.
- İkinci ve üçüncü kez, ağız içi fotoğrafların çekilmesi, serum ve dişeti oluğu sıvısı toplanması, klinik ölçümlerin ve radyografik değerlendirmenin yapılması.

Çalışma süresi bittikten sonra gerekli durumlarda periodontal cerrahi tedavileri de kapsayan rutin periodontal tedavilere devam edilecektir. Periodontal cerrahi tedaviler hastanın operasyon sonrası iyileşme kriterlerine göre 2 aylık bir süre zarfında kademeli olarak tamamlanacak ve bittikten sonra, 6 aylık kontrol ve idame tedavi ile ağız ve diş sağlığı koruma altında tutulacaktır.

Gönüllü Hakları, Sorumlulukları ve Gizlilik: Tedavi süresince tüm tedavi işlemlerinizi eksiksiz olarak yapılacak ve tüm bunlara ek olarak alınan dişeti oluğu sıvısı ve serumda bazı kemik yapım ve yıkım *marker*larına bakılacaktır.

Araştırmada tamamıyla kendi isteğiniz doğrultusunda yer almaktasınız. Eğer isterseniz bu çalışmada yer almayabilirsiniz veya herhangi bir aşamada sebep göstermeksizin çalışmadan isteğiniz doğrultusunda ayrılabilirsiniz; böyle bir karar vermeniz size uygulanacak tedaviyi etkilemeyecektir. Ağzınız için gerekli tüm periodontal tedaviler tamamlanacaktır.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içinde adınız ve tıbbi kayıtlarınız gizli tutulacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız etik kurula, yoklama yapanlara, araştırmacılara ve Sağlık Bakanlığı'na istek olduğu takdirde verilecektir. Bu onam formunu imzalayarak yukarıda adı geçen kurum ve kişilerin söz konusu çalışma verilerine erişebilmelerini ve bu çalışmayla ilgili daha ileri araştırmalar yapılabileceğini (çalışmadan ayrılmanız dahi) kabul ediyorsunuz. Bu süreçte açığa çıkan bilgiler gizli kalacaktır. Çalışma verileri yurt içinde ve yurt dışında rapor, yayın veya tebliğ olarak yayınlanabilir, ancak adınız ve kişisel bilgileriniz hiçbir şekilde açıklanmayacak ve çalışmayla ilgili veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

Çalışmaya gönüllü olarak katıldığınızdan dolayı tedaviniz için herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

Bu çalışmaya katılarak, çalışmadan ayrılmanız dahi herhangi bir verinin kullanımını sınırlamamayı kabul ediyorsunuz. Kişisel verilerinizin dünyadaki tüm

Sağlık Bakanlıklarına aktarılabileceğini biliyor ve kabul ediyorsunuz. İlgili ve koruma yasalarınca tanınan haklarınız etkilenmeyecektir.

Herhangi bir sorunuz olduğunda lütfen bize danışınız.

Doç. Dr. Leyla Kuru: Tel: 0 212 231 91 20 (Dahili: 503)

Dt. Rabia Ebru Toprakseven: Tel:0 212 231 91 20 (Dahili:531)

Adı-Soyadı

İmza

Tarih

Hastanın

Olur Alma İşlemine Başından

Sonuna Kadar Tanıklık Eden

Kuruluş Görevlisinin

Açıklama Yapan Araştırmacının

BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

B(+) GRUBU

Çalışmanın İsmi: Postmenopozal dönemdeki kronik periodontitisli kadınlarda bifosfonat kullanımının periodontal dokular üzerine etkisi

Dişeti Hastalığı: Dişetlerinde kanama, şişme gibi belirtilerle ortaya çıkan dişeti iltihabına **Gingivitis** denir. Hastalık ilerler, diş destekleyen diğer dokulara yayılır ve kemik erimesi olursa **Periodontitis** oluşur. Dişeti hastalığının en önemli sebebi, ağzın temizlenmemesi sonucu dişlerin bütün yüzeylerinde ve diş-dişeti birleşiminde biriken mikroplardan meydana gelen ve mikrobiyal dental plak adı verilen birikintilerdir. Bu plak temizlenmezse mikropların ürettiği zararlı maddeler diş çürüklerine ve dişeti hastalıklarına neden olur.

Dişeti Hastalığının Tedavisi: Dişeti tedavisi, hekim tarafından hastaya model üzerinde anlatılan ve ayna önünde hastaya tatbik ettirilen ağız hijyeni eğitimi ile başlar. Başlangıç tedavisi diye tanımladığımız, diş ve diş kökü yüzeyindeki diştaşı ve birikintilerin uzaklaştırılması ve diş kökü yüzeyinin düzleştirilmesi ile devam eder. Hastalığın ilerlemiş olduğu vakalarda ise, başlangıç tedavisinden sonra, diş etrafındaki iltihaplı dişetini, dişeti cebini ve erimiş kemiğin düzeltilmesini ve yeniden yapılandırılmasını içeren dişeti operasyonu ile tedavi tamamlanır. Daha sonra hasta, periyodik olarak 6 aylık kontrollere alınır.

Dişeti Hastalığı Tedavi Edilmezse Sonuçları: Bu hastalıktan zarar gördüğü için kaybedilmiş olan diş ve dişin destek dokularının tümüyle eski haline dönmesi mümkün değildir. Yapılan tedavi ile hastalığın ilerlemesi durdurulur, hastanın kendi kendine rahatça temizleyebileceği bir ortam yaratılır, böylece mikropların birikmesi önlenir. Eğer bu tedavi yapılmazsa bu hastalık ilerler, dişetlerinden iltihap çıkışı başlar ve zaman içerisinde dişler sallanarak dökülürler.

Osteoporözün Dişeti Sağlığı Üzerine Etkisi: Osteoporöz kemik kütlelerinde azalma ve kırılmaya eğilimin artmasıyla karakterize yaşa bağlı metabolik kemik hastalığıdır. Genellikle postmenopozal dönemdeki kadınlar etkilenir. Östrojen kemik mineral kaybına karşı koruyucu rol oynar. Bu nedenle menopoz başlaması ile görülen östrojen seviyesindeki azalma kemik kütlelerindeki bu düşüşü hızlandırır. Periodontal hastalıklar ise, primer etiyolojik faktörü mikrobiyal dental plak olan ataşman ve kemik kaybı ile karakterize kronik enflamatuvar hastalıklardır. Hem genetik hem de davranışsal risk faktörleriyle ilişkili osteoporöz sistemik bir hastalık iken periodontal hastalık lokaldir. Patogenezleri farklı olmakla birlikte en önemli ortak özellikleri kemik kaybıdır ve yaş, sigara, yara iyileşmesini ve/veya immün cevabı etkileyen hastalıklar gibi ortak risk faktörlerine sahiptirler. Günümüzde postmenopoz dönemindeki kadınlarda periodontal hastalık ile osteoporöz arasındaki ilişki tam açıklığa kavuşmamıştır.

Osteoporöz periodontal hastalığa doğrudan neden olmayabilir. Ancak kemik mineral kaybına karşı koruyucu rol oynayan östrojenin seviyesindeki azalma, postmenopozal kadınlarda görülen alveol kemiği dahil vücuttaki tüm kemik kütlelerindeki azalmayı hızlandırır. Bu nedenle, osteoporöz kemik yoğunluğunu ve

trabeküler kemik kütlesini azaltarak, varolan veya gelişen periodontal enflamasyonun etkisiyle görülen alveol kemiği yıkımına yatkınlığı artırabilir.

Çalışmanın Amacı: Kronik periodontitisli ve postmenopozal dönemde osteoporöz tanısı konmuş kadınlarda kemik mineral kaybına karşı koruyucu rol oynayan, osteoklastların sayı ve aktivitesini azaltan bifosfonat kullanımının periodontal dokular üzerine etkilerini araştırmak, başlangıç periodontal tedavi öncesi ve sonrası sistemik ve mandibula kemik mineral yoğunluğundaki değişimleri radyolojik olarak gözlemlemek, serum ve dişeti oluğu sıvısında kemik yapım/yıkım *marker*lerini değerlendirmek ve klinik korelasyonunu yapmaktır.

Çalışmanın Süresi: Çalışmanın süresi 6 aydır.

Yapılacak İşlemler:

- Ağız içi muayenesi, radyografik değerlendirme ve ağız hijyeni eğitimi verilmesi.
- Ağız içi fotoğrafların çekilmesi, serum ve dişeti oluğu sıvısı örneklerinin toplanması ve klinik ölçümlerin yapılması. Hastanın bifosfonat tedavisine başlaması.
- 2 seans diş ve kök yüzeyi temizliği yapılması.
- Dokuların yeniden değerlendirilmesi.
- İkinci ve üçüncü kez, ağız içi fotoğrafların çekilmesi, serum ve dişeti oluğu sıvısı örneklerinin toplanması, klinik ölçümlerin ve radyografik değerlendirmenin yapılması.

Çalışma süresi bittikten sonra gerekli durumlarda periodontal cerrahi tedavileri de kapsayan rutin periodontal tedavilere devam edilecektir. Periodontal cerrahi tedaviler hastanın operasyon sonrası iyileşme kriterlerine göre 2 aylık bir süre zarfında kademeli olarak tamamlanacak ve bittikten sonra, 6 aylık kontrol ve idame tedavi ile ağız ve diş sağlığı koruma altında tutulacaktır.

Gönüllü Hakları, Sorumlulukları ve Gizlilik: Tedavi süresince tüm tedavi işlemlerinizi eksiksiz olarak yapılacak ve tüm bunlara ek olarak alınan dişeti oluğu sıvısı ve serumda bazı kemik yapım ve yıkım *marker*larına bakılacaktır.

Araştırmada tamamıyla kendi isteğiniz doğrultusunda yer almaktasınız. Eğer isterseniz bu çalışmada yer almayabilirsiniz veya herhangi bir aşamada sebep göstermeksizin çalışmadan isteğiniz doğrultusunda ayrılabilirsiniz; böyle bir karar vermeniz size uygulanacak tedaviyi etkilemeyecektir. Ağızınız için gerekli tüm periodontal tedaviler tamamlanacaktır.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içinde adınız ve tıbbi kayıtlarınız gizli tutulacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız etik kurula, yoklama yapanlara, araştırmacılara ve Sağlık Bakanlığı'na istek olduğu takdirde verilecektir. Bu onam formunu imzalayarak yukarıda adı geçen kurum ve kişilerin söz konusu çalışma verilerine erişebilmelerini ve bu çalışmayla ilgili daha ileri araştırmalar yapılabileceğini (çalışmadan ayrılırsanız dahi) kabul ediyorsunuz. Bu süreçte açığa çıkan bilgiler gizli kalacaktır. Çalışma verileri yurt içinde ve yurt dışında rapor, yayın veya tebliğ olarak yayınlanabilir, ancak adınız ve kişisel bilgileriniz hiçbir şekilde açıklanmayacak ve çalışmayla ilgili veriler izlenerek size ulaşamayacaktır.

Çalışmaya gönüllü olarak katıldığınızdan dolayı tedaviniz için herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

Bu çalışmaya katılarak, çalışmadan ayrılmanız dahi herhangi bir verinin kullanımını sınırlamamayı kabul ediyorsunuz. Kişisel verilerinizin dünyadaki tüm Sağlık Bakanlıklarına aktarılabilirliğini biliyor ve kabul ediyorsunuz. İlgili ve koruma yasalarınca tanınan haklarınız etkilenmeyecektir.

Herhangi bir sorunuz olduğunda lütfen bize danışınız.

Doç. Dr. Leyla Kuru: Tel: 0 212 231 91 20 (Dahili: 503)

Dt. Rabia Ebru Toprakseven: Tel:0 212 231 91 20 (Dahili: 531)

Adı-Soyadı

İmza

Tarih

Hastanın

Olur Alma İşlemine Başından
Sonuna Kadar Tanıklık Eden
Kuruluş Görevlisinin

Açıklama Yapan Araştırmacının

9. KAYNAKLAR

1. Abildgaard N., Bentzen S.M., Nielsen J.L., Heickendorff L.: Serum markers of bone metabolism in multiple myeloma: prognostic value of the carboxy-terminal telopeptide of type I collagen (ICTP). Nordic Myeloma Study Group (NMSG). Br. J. Haematol., 96: 103-110, 1997.
2. Adriaens P.A., Adriaens L.M.: Effects of nonsurgical periodontal therapy on hard and soft tissues. Periodontol. 2000, 36: 121-145, 2004.
3. Albright F., Bloomberg E., Smith P.H.: Postmenopausal osteoporosis. Trans. Assoc. Am. Physicians, 55: 298-305, 1940 (176 no'lu kaynaktan alınmıştır).
4. Allander E., Lindahl B.I.: The Mediterranean Osteoporosis Study (MEDOS): theoretical and practical issues of a major international project on hip fracture epidemiology. Bone, 14: 37-43, 1993.
5. Al-Shammari K.F., Giannobile W.V., Aldredge W.A., Iacono V.J., Eber R.M., Wang H.L., Oringer R.J.: Effect of non-surgical periodontal therapy on C-telopeptide pyridinoline cross-links (ICTP) and interleukin-1 levels. J. Periodontol. 72: 1045-1051, 2001.
6. Altundal H.: Alendronatın diş çekimi sonrası processus alveolariste oluşan rezorpsiyona etkisi. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, 1999 (Danışman: Prof. Dr. Övün Güvener).
7. American Academy of Periodontology: The pathogenesis of periodontal disease. (Informational paper). J. Periodontol., 70: 457-470, 1999.
8. Arslan A.H.: Postmenopozal osteoporözün mandibulaya etkilerinin densitometrik açıdan incelenmesi ve osteoporözlu hastalarda implant uygulamaları. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, 2004 (Danışman: Prof. Dr. Selçuk Basa).
9. Atik Ş., Şatana T., Sarban S., Hersekli M.A.: Etyopatogenez ve risk etkenleri. Osteoporoz. 1. Basım, s. 10-13, Meteksan Aş., Ankara, 1998.
10. Atik Ş., Şatana T., Sarban S., Hersekli M.A.: Kemik döngüsü. Osteoporoz. 1. Basım, s. 5-7, Meteksan Aş., Ankara, 1998.

11. Ay A., Sağırkaya Z., Yurtkuran M.: Atatürk rehabilitasyon merkezi kükürtlü kaplıcaları polikliniğine başvuran 65 yaş üstü hastalarda osteoporöz ve risk faktörleriyle ilgili demografik veriler. *Romatizma*, 20: 15-26, 2005.
12. Ay S., Gursoy U.K., Erselcan T., Marakoglu I.: Assessment of mandibular bone mineral density in patients with type 2 diabetes mellitus. *Dentomaxillofac Radiol.*, 34: 327-331, 2005.
13. Bando K., Nitta H., Matsubara M., Ishikawa I.: Bone mineral density in periodontally healthy and edentulous postmenopausal women. *Ann. Periodontol.*, 3: 322-326, 1998.
14. Bartold P.M.: Turnover in periodontal connective tissues: dynamic homeostasis of cells, collagen and ground substances. *Oral Dis.*, 1: 238-253, 1995 (121 no'lu kaynaktan alınmıştır).
15. Bertolini D.R., Nedwin G.E., Bringman T.S., Smith D.D., Mundy G.R.: Stimulation of bone resorption and inhibition of bone formation in vitro by human tumour necrosis factors. *Nature*, 319: 516-518, 1986 (201 no'lu kaynaktan alınmıştır).
16. Bianco P., Fisher L.W., Young M.F., Termine J.D., Gehron Robey P.: Expression and localization of the two small proteoglycans biglycan and decorin in developing human skeletal and non-skeletal tissues. *J. Histochem. Cytochem.*, 38: 1549-1563, 1990.
17. Binderman I., Adut M., Yaffe A.: Effectiveness of local delivery of alendronate in reducing alveolar bone loss following periodontal surgery in rats. *J. Periodontol.*, 71:1236-1240, 2000.
18. Black D.M., Cummings S.R., Genant H.K., Nevitt M.C., Palermo L., Browner W.: Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. *J. Bone Miner. Res.*, 7: 633-638, 1992.
19. Bodur A.: Osteoporöz: Çene kemikleri ve periodontitis ile ilişkisi. *G. Ü. Dişhek. Fak. Derg.*, 21: 53-60, 2004.
20. Bollen A.M., Taguchi A., Hujoel P.P., Hollender L.G.: Case-control study on self-reported osteoporotic fractures and mandibular cortical bone. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Oral Endod.*, 90: 518-524, 2000.

21. Bord S., Horner A., Hembry R.M., Reynolds J.J., Compton J.E.: Production of collagenase by human osteoblasts and osteoclasts in vivo. *Bone*, 19: 35-40, 1996.
22. Brill N., Krasse B.: The passage of tissue fluid into the clinically healthy gingival pocket. *Acta Odontol. Scand.*, 16: 233-245, 1958.
23. Brown S.A., Rosen C.J.: Osteoporosis. *Med. Clin. N. Am.*, 87: 1039-1063, 2003.
24. Brunsvold M.A., Chaves E.S., Kornman K.S., Aufdemorte T.B., Wood R.: Effects of a bisphosphonate on experimental periodontitis in monkeys. *J. Periodontol.*, 63: 825-830, 1992.
25. Bullon P., Goberna B., Guerrero J.M., Segura J.J. Cano R.P., Sahuquillo A.M.: Serum, saliva, and gingival crevicular fluid osteocalcin: Their relation to periodontal status and bone mineral density in postmenopausal women. *J. Periodontol.*, 76: 513-519, 2005.
26. Caffesse R.G., Mota L.F., Morrison E.C.: The rationale for periodontal therapy. *Periodontol.* 2000., 9: 7-13, 1995.
27. Canalis E.: The hormonal and local regulation of bone formation. *Endocr. Rev.*, 4: 62-77, 1983.
28. Carranza F.A., Takei H.H.: Bone loss and patterns of bone destruction. Ed.: Newman M.G., Takei H.H., Klokkevold P.R., Carranza F.A., *Clinical Periodontology*. 10. Basım., s. 452-466, W.B. Saunders Co., China, 2006.
29. Carranza F.A., Takei H.H.: Clinical Diagnosis. Ed.: Newman M.G., Takei H.H., Klokkevold P.R., Carranza F.A., *Clinical Periodontology*. 10. Basım., s. 540-560, W.B. Saunders Co., China, 2006.
30. Cheng Z.Q., Yin W., Fan J.Y., Ma T.J.: The efficacy of alendronate in the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.*, 24: 306-309, 2002 (125 no'lu kaynaktan alınmıştır).
31. Choel L., Duboeuf F., Bourgeois D., Briguet A., Lissac M.: Trabecular alveolar bone in the human mandible: A dual-energy x-ray absorptiometry study. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 95: 364-370, 2003.

32. Chole R.A., Faddis B.T., Tinling S.P.: In vivo inhibition of localized bone resorption by human recombinant interleukin-1 receptor antagonist. *J. Bone Miner. Res.*, 10: 281-284, 1995.
33. Christgau S., Rosenquist C., Alexanderson P., Bjarnason H.N., Ravn P., Fledelius C., Herling C., Qvist P. Christiansen C.: Clinical evaluation of the serum CrossLaps One Step ELISA, a new assay measuring the serum concentration of bone-derived degradation products of type I collagen C-telopeptides. *Clin. Chem.*, 44: 2290-2300, 1998.
34. Cimasoni G., Giannopoulou C.: Can crevicular fluid component analysis assist in diagnosis and monitoring periodontal breakdown? Ed: Guggenheim B., *Periodontology Today*. s. 260-270, Basel, Karger, 1988.
35. Clafeey N., Polyzois I., Ziake P.: An overview of nonsurgical and surgical therapy. *Periodontol.* 2000, 36: 35-44, 2004.
36. Clark D.C., Chin Quee T., Bergeron M.J., Chan E.C.S., Lautar-Lemay C., de Gruchy K.: Reliability of attachment level measurements using the cemento-enamel junction and a plastic stent. *J. Periodontol.*, 58: 115-118, 1987.
37. Corgel J.O.: Periodontal therapy in the female patient (Puberty, menses, pregnancy, and menopause). Ed.: Newman M.G., Takei H.H., Klokkevold P.R., Carranza F.A., *Clinical Periodontology*. 10. Basim, s. 636-649, Saunders Elsevier Inc., China, 2006.
38. Corten F.G.A., Vant's Hof M.A., Buijs W.C.A.M., Hoppenbruwers P., Kalk W., Corstens F.H.M.: Measurement of mandibular bone density ex vivo and in vivo by dual-energy x-ray absorptiometry. *Arch. Oral Biol.*, 38: 215-219, 1993.
39. Cugini M.A., Haffajee A.D., Smith C., Kent Jr. R.L., Socransky S.S.: The effect of scaling and root planing on the clinical and microbiological parameters of periodontal diseases: 12 month results. *J. Clin. Periodontol.*, 27: 30-36, 2000.
40. Cummings S.R., Melton L.J.: Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet*, 359: 1761-1767, 2002.
41. D'Aiuto F., Ready D., Parkar M., Tonetti M.S.: Relative contribution of patient-, tooth-, and site-associated variability on the clinical outcomes of subgingival debridement. I. Probing depths. *J. Periodontol.*, 76: 398-405, 2005.

42. Dawson-Hughes B.: The role of calcium in the treatment of osteoporosis. Ed.: Marcus R., Feldman D., Kelsey J., Osteoporosis. 1. Basım, s. 1159-1168, Academic Press, San Diego, 1996.
43. Delmas P.D.: Markers of bone formation and resorption. Ed.: Favus M.J., Primer On The Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Lippincot-Raven, s. 108-112, Philadelphia, New York, 1993.
44. Delmas P.D., Eastell R., Garnero P., Seibe M.J., Stepan J.: The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Osteoporos. Int., 6: 52-67, 2000.
45. Delmas P.D., Garnero P.: Utility of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Ed.: Marcus R., Feldman D., Kelsey J., Osteoporosis. 1. Basım, s. 1075-1088, Academic Press, San Diego, 1996.
46. Delmas P.D.: The role of markers of bone turnover in the assesment of fracture risk in postmenopausal women. Osteoporos. Int., 8: 32-36, 1998.
47. Devlin H., Horner K., Ledgerton D.: A comparison of maxillary and mandibular bone mineral densities. J. Prosthet. Dent., 79: 323-327, 1998.
48. Dirikan Ş.: Agresif periodontitisli bireylerde nötrofil fonksiyonları ve mikrobiyolojik incelemelerin periodontal tedavi öncesi ve sonrası değerlerinin araştırılması. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, 2002 (Danışman: Prof. Dr. Kuru B.).
49. Domon T., Sugaya K., Yawaka Y., Osanai, M., Hanaizumi Y., Takahashi S., Wakita M.: Electron microscopic and histochemical studies of the mononuclear odontoclast of the human. Anat Rec., 240: 42-51, 1994.
50. Drozdowska B., Pluskiewicz W., Tarnawska B.: Panoramic-based mandibular indices in relation to mandibular bone mineral density and skeletal status assessed by dual energy X-ray absorbtometry and quantitative ultrasound. Dentomaxillofac. Radiol., 31: 361-367, 2002.
51. Duarte M.P., Gurgel B.C.V., Sallum A.W., Filho G.R.N., Sallum E.A., Nociti Jr.F.H.: Alendronate therapy may be effective in the prevention of bone loss around titanium implants inserted in estrogen deficient rats. J. Periodontol., 76: 107-114, 2005.

52. Dutra V., Yang J., Devlin H., Susin C.: Radiomorphometric indices and their relation to gender, age, and dental status. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod.*, 99: 479-484, 2005.
53. Eastell R., Robins S.P., Colwell T., Assiri A.M., Riggs B.L., Russell R.G.: Evaluation of bone turnover in type I osteoporosis using biochemical markers specific for both bone formation and bone resorption. *Osteoporos. Int.*, 3: 255-260, 1993.
54. Edelstein S.L., Barret-Connor E.: Relation between body size and bone mineral density in elderly men and women. *Am. J. Epidemiol.*, 138: 160-169, 1993.
55. Elders P.J., Habets L.L., Netelenbos J.C., van der Linden L.W., van der Stelt P.F.: The relation between periodontitis and systemic bone mass in women between 46 and 55 years of age. *J. Clin. Periodontol.*, 19: 492-496, 1992.
56. El-Shinnawi U.M., El-Tantawy S.I.: The effect of alendronate sodium on alveolar bone loss in periodontitis (clinical trial). *J. Int. Acad. Periodontol.*, 5: 5-10, 2003 (125 no'lu kaynaktan alınmıştır).
57. Embery G., Waddington R.: Gingival crevicular fluid: Biomarkers of periodontal tissue activity. *Adv. Dent. Res.*, 8: 329-336, 1994.
58. Embery G., Waddington R., Hall R.C., Last K.S.: Connective tissue elements as diagnostic aids in periodontology. *Periodontol.* 2000, 24: 193-214, 2000.
59. Ergene N.: Kalsiyum metabolizmasının hormonal kontrolü ve kemik fizyolojisi. Ed.: Doğan, A., Tıbbi Fizyoloji. 16. Basım, s. 416-430, Barış Kitabevi, İstanbul, 1995.
60. Eriksen E.F., Charles P., Melsen F., Mosekilde L., Risteli L., Ristelli J.: Serum markers of type I collagen formation and degradation in metabolic bone disease: correlation with bone histomorphometry. *J. Bone Miner. Res.*, 8: 127-132, 1993.
61. Erkan Ö.: Postmenopozal osteoporözlu kadınlarda egzersizin kemik mineral yoğunluğu ve yaşam kalitesi üzerindeki etkileri. M. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul, 2000 (Danışman: Prof. Dr. Nurten Eskiuyurt).
62. Eviö S., Tiitinen A., Laitinen K., Ylikorkala O., Valimäki M.J.: Effects of alendronate and hormone replacement therapy, alone and in combination, on

- bone mass and markers of bone turnover in elderly women with osteoporosis. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 89: 626-631, 2004.
63. Famili P., Cauley J., Suzuki J.B., Weyand R.: Longitudinal study of periodontal disease and edentulism with rates of bone loss in older women. *J. Periodontol.*, 76: 11-15, 2005.
 64. Fergusson H.W., Hartles R.L.: The effects of diets deficient in calcium or phosphorus in the presence and absence of supplements of vitamin D on the secondary cementum and alveolar bone of young rats. *Arch. Oral Biol.*, 9: 647-658, 1964 (156 no'lu kaynaktan alınmıştır).
 65. Fink E., Cormier C., Steinmetz P., Kindermans C., Bouc Y. Le, Souberbielle J.C.: Differences in the capacity of several biochemical bone markers to assess high bone turnover in early menopause and response to alendronate therapy. *Osteoporos Int.*, 11: 295-303, 2000.
 66. Fiorellini J.P., Kim D.M., Ishikawa O.: The tooth supporting structures. Ed.: Newman M.G., Takei H.H., Klokkevold P.R., Carranza F.A., *Clinical Periodontology*. 10. Basım, s. 68-92, Saunders Elsevier Inc., China, 2006.
 67. Fitt N.S., Mitchell S.L., Cranney A., Gulenchyn K., Huang M., Tugwell P.: Influence of bone densitometry results on the treatment of osteoporosis. *CMAJ.*, 164: 777-781, 2001.
 68. Fleisch H.: Bisphosphonates: Mechanisms of action. *Endocr. Rev.*, 19: 80-100, 1998.
 69. Flemmig T.: Periodontitis. *Ann. Periodontol.*, 4: 32-37, 1999.
 70. Fogelman I., Ribot C., Smith R., Ethgen D., Sod E., Reginster J.Y.: Risedronate reverses bone loss in postmenopausal women with low bone mass: results from a multinational, double-blind, placebo-controlled trial. BMD-MN Study Group. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 85: 1895-900, 2000.
 71. Friedlander A.H.: The physiology, medical management and oral implications of menopause. *J. Amer. Dent. Assoc.*, 133: 73-81, 2002.
 72. Frost H.M.: The bone dynamics in metabolic bone disease. *J. Bone Joint. Surg. Am.*, 48: 1192-203, 1966 (8 no'lu kaynaktan alınmıştır).
 73. Gambacciani M., Spinetti A., Simone L., Cappagli B., Maffei S., Taponeco F., Fioretti P.: The relative contributions of menopause and aging to

- postmenopausal vertebral osteopenia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 77: 1148-1151, 1993.
74. Garant P.R.: Bone: Oral Cells and Tissues. 1. Basim, s. 195-238, Quintessence Publishing Co., Inc., Canada, 2006.
 75. Garnero P., Delmas P.D.: Biochemical markers of bone turnover. Applications for osteoporosis. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.*, 27: 303-323, 1988.
 76. Garnero P., Delmas P.D.: New developments in biochemical markers for osteoporosis. *Calcif. Tissue Int.*, 59: 2-9, 1996.
 77. Geurs N.C., Lewis C.E., Jeffcoat M.K.: Osteoporosis and periodontal disease progression. *Periodontol. 2000*, 32: 105-110, 2003.
 78. Giannobile W.V., Al-Shammari K.F., Sarment D.P.: Matrix molecules and growth factors as indicators of periodontal disease activity. *Periodontol. 2000*, 31: 125-134, 2003.
 79. Giannobile W.V., Lynch S.E., Denmark R.G., Paquette D.W., Fiorellini J.P., Williams R.C.: Crevicular fluid osteocalcin and pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen (ICTP) as markers of rapid bone turnover in Periodontitis: A pilot study in beagle dogs. *J. Clin. Periodontol.*, 22: 903-910, 1995.
 80. Golub L.M., Lee H.M., Greenwald R.A.: A matrix metalloproteinase inhibitor reduces bone-type collagen degradation fragments and specific collagenases in gingival crevicular fluid during adult periodontitis. *Inflamm. Res.*, 46: 310-319, 1997.
 81. Gotfredsen A., Nilas L., Riis B.J. Thomsen K., Christiansen C.: Bone changes occurring spontaneously and caused by estrogen in early postmenopausal women: a local or generalized phenomenon? *Br. Med. J.*, 292: 1098-1100, 1986.
 82. Griffiths G.S.: Formation, collection and significance of gingival crevicular fluid. *Periodontol. 2000*, 31: 32-42, 2003.
 83. Griffiths G.S., Curtis M.A., Wilton J.M.A.: Selection of a filter paper with optimum properties for the collection of gingival crevicular fluid. *J. Periodontol. Res.*, 23: 33-38, 1988.
 84. Griffiths G.S., Moulson A.M., Petrie A., James I.T.: Evaluation of osteocalcin and pyridinium crosslinks of bone collagen as markers of bone turnover in

- gingival crevicular fluid during different stages of orthodontic treatment. *J Clin. Periodontol.*, 25: 492-498, 1998.
85. Griffiths G.S., Wilton J.M.A., Curtis M.A.: Contamination of human gingival crevicular fluid by plaque and saliva. *Arch. Oral Biol.*, 37: 559-564, 1992.
 86. Gusberti F.A., Syed S.A., Lang N.P.: Combined antibiotic (metronidazole) and mechanical treatment effects on the subgingival bacterial flora of sites with recurrent periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 15: 353-359, 1988.
 87. Hammerle C.H., Joss A., Lang N.P.: Short-term effects of initial periodontal therapy (hygienic phase). *J. Clin. Periodontol.*, 18: 233-239, 1991.
 88. Haushka P.V., Lian J.B., Cole D., Guntberg C.M.: Osteocalcin and matrix Gla protein: Vitamin K- dependent proteins in bone. *Physiol. Rev.*, 69: 990-1047, 1989.
 89. Haushka P.V., Lian J.B., Gallop P.M.: Direct identification of the calcium-binding amino acid, gamma-carboxyglutamate in mineralized tissue. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, 72: 3925-3929, 1975.
 90. Henrickson P.A.: Periodontal disease and calcium deficiency. An experimental study in the dog. *Acta. Odontol. Scand.*, 26: 1-132, 1968 (156 no'lu kaynaktan alınmıştır).
 91. Hildebolt C.F., Pilgram T.K., Dotson M., Armamento-Villareal R., Hauser J., Cohen S., Civitelli R.: Estrogen and /or calcium plus vitamin D increase mandibular bone mass. *J. Periodontol.* 75: 811-816, 2004.
 92. Hildebolt C.F., Pilgram T.K., Yokoyama-Crothers N., Vannier M.W., Dotson M., Muckerman J., Armamento-Villareal R., Hauser J., Cohen S., Kardaris E.E., Hanes P., Shrout M.K., Civitelli R.: The pattern of alveolar crest height change in healthy postmenopausal women after 3 years of hormone/estrogen replacement therapy. *J. Periodontol.*, 73: 1279-1284, 2002.
 93. Holick M.F.: Perspectives on the impact of weightlessness on calcium and bone metabolism. *Bone*, 22: 105-111, 1998.
 94. Horner K., Devlin H., Alsop C.W., Hodgkinson M., Adams J.E.: Mandibular bone mineral density as a predictor of skeletal osteoporosis. *Br. J. Radiol.*, 69: 1019-1025, 1996.

95. Horner K., Devlin H.: The relationship between mandibular bone mineral density and panoramic radiographic measurements. *J. Dent.*, 26: 337-43, 1998.
96. Hudson L., Hay F.C.: *Practical Immunology*. 3. Basim, Blackwell Scientific, Oxford, 1989.
97. Inagaki K., Kurosu Y., Kamiya T., Kondo F., Yoshinari N., Noguchi T., Krall E.A., Garcia R.I.: Low metacarpal bone density, tooth loss, and periodontal disease in Japanese women. *J. Dent. Res.*, 80: 1818-1822, 2001.
98. Ishikawa I., Baehni P.: Nonsurgical periodontal therapy-where do we stand now? *Periodontol.* 2000., 36: 9-13, 2004.
99. Ivanovski S., Li H., Haase H.R., Bartold P.M.: Expression of bone associated macromolecules by gingival and periodontal ligament fibroblasts. *J. Periodontal Res.*, 36: 131-141, 2001.
100. Jacobs R., Ghyselen J., Koninckx P., van Steenberghe D.: Long-term bone mass evaluation of mandible and lumbar spine in a group of women receiving hormone replacement therapy. *Eur. J. Oral Sci.*, 104: 10-16, 1996.
101. Jeffcoat M.K.: Osteoporosis: A possible modifying factor in oral bone loss. *Ann. Periodontol.*, 3: 312-321, 1998.
102. Jeffcoat MK, Chesnut C.: Systemic osteoporosis and oral bone loss. *J. Am. Dent. Assoc.*, 124: 49-56, 1993.
103. Jeffcoat M.K., Lewis C.E., Reddy M.S., Wang C.Y., Redford M.: Post-menopausal bone loss and its relationship to oral bone loss. *Periodontol.* 2000, 23: 94-102, 2000.
104. Jensen J., Christiansen C., Rodbro P.: Cigarette smoking, serum oestrogens and bone loss during hormone-replacement therapy early after menopause. *N. Engl. J. Med.*, 313: 973-975, 1985.
105. Johnell O., Gullberg B., Kanis J.A.: Risk factors for hip fractures in European women. The MEDOS Study. *J. Bone Miner. Res.*, 10: 1802-1815, 1995.
106. Johnson R.B., Gilbert J.A., Cooper R.C., Dai X., Newton B.I., Tracy R.R., West W.F., DeMoss T.L., Myers P.J., Streckfus C.F.: Alveolar bone loss one year following ovariectomy in sheep. *J. Periodontol.*, 68: 864-871, 1997.
107. Johnson R.B., Gilbert J.A., Cooper R.C., Parsel D.E., Stewart B.E., Dai X., Nick T.G., Streckfus C.F., Butler R.A., Boring J.G.: Effect of estrogen

- deficiency on skeletal and alveolar bone density in sheep. *J. Periodontol.*, 73: 383-391, 2002.
108. Kalkwarf K.L., Kaldahl W.B., Patil K.D., Molvar M.P: Evaluation of gingival bleeding following 4 types of periodontal therapy. *J. Clin. Periodontol.*, 16: 601-608, 1989.
 109. Kanis J.A.: Pathogenesis of osteoporosis and fracture: Osteoporosis. Blackwell Healthcare Communications Ltd., s. 22-25, Oxford, 1994.
 110. Kassem M., Melton L.J. III, Riggs B.L.: The type I/ type II model for involutional osteoporosis. Ed.: Marcus R., Feldman D., Kelsey J., Osteoporosis. 2. Basım, s. 691-702, Academic Press, San Diego, 1996.
 111. Kaynak D., Meffert R., Gunhan M., Gunhan O., Ozkaya O.: A histopathological investigation on the effects of the bisphosphonate alendronate on resorptive phase following mucoperiosteal flap surgery in the mandible of rats. *J. Periodontol.*, 71: 790-796, 2000.
 112. Kido J., Nakamura T., Asahara Y., Sawa T., Kohri K., Nagata T.: Osteopontin in gingival crevicular fluid. *J. Periodont. Res.*, 36: 328-333, 2001.
 113. Kim S.W., Park D.J., Park K.S., Kim S.Y., Cho B.Y., Lee H.Y., Shin C.S.: Early changes in biochemical markers of bone turnover predict bone mineral density response to antiresorptive therapy in Korean postmenopausal women with osteoporosis. *Endocr. J.*, 52: 667-674, 2005.
 114. Kinane D.F., Berglundh T., Lindhe, J.: Host-parasite interactions in the periodontal disease. Ed.: Lindhe, J., *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 4. Basım, s. 150-178, Blackwell Munksgaard Publishing Co., Oxford, Malden, Iowa, Copenhagen, Victoria, Berlin, Paris, 2003.
 115. Klemetti E., Collin H.L., Forss H., Markkanen H., Lassila V.: Mineral status of skeleton and advanced periodontal disease. *J. Clin. Periodontol.*, 21: 184-188, 1994.
 116. Klemetti E., Kolmakov S., Heiskanen P., Vainio P., Lassila V.: Panoramic mandibular index and bone mineral densities in postmenopausal women. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Oral Endod.*, 75: 774-779, 1993.
 117. Komerik N., Akaya A., Yıldız M., Büyükkaplan U.S., Kuru L.: Oral health in patients on inhaled corticosteroid treatment. *Oral Dis.*, 11: 1-6, 2005.

118. Krall E.A., Wehler C., Garcia R.I., Harris S.S., Dawson-Hughes B.: Calcium and vitamin D supplements reduce tooth loss in the elderly. *Am. J. Med.*, 111: 452-456, 2001.
119. Kribbs P.J.: Comparison of mandibular bone in normal and osteoporotic women. *J. Prosthet. Dent.*, 63: 218-22, 1990.
120. Kribbs P.J., Chesnut C.H. 3rd, Ott S.M., Kilcoyne R.F.: Relationships between mandibular and skeletal bone in an osteoporotic population. *J. Prosthet. Dent.* 62: 703-707, 1989.
121. Kuru L.: Cellular and molecular basis of periodontal regeneration. Eastman Dental Institute for Oral Health Care Sciences, University of London, Doktora Tezi, London, 1998 (Danışman: Dr. Olsen I. ve Dr. Griffiths G.S.).
122. Kuru L., Griffiths G.S., Petrie A., Olsen I.: Alkaline phosphatase activity is upregulated in regenerating human periodontal cells. *J Periodontal Res.*, 34: 123-127, 1999.
123. Kuru L., Griffiths G.S., Petrie A., Olsen I.: Changes in transforming growth factor- β 1 in gingival crevicular fluid following periodontal surgery. *J. Clin. Periodontol.*, 31: 527-533, 2004.
124. Kuru L., Toprakseven R.E.: Dişeti oluşu sıvısında son gelişmeler. *Hacettepe Dişhek. Fak. Derg.*, 27: 31-43, 2003.
125. Lane N., Armitage G.C., Loomer P., Hsieh S., Majumdar S., Wang H.Y., Jeffcoat M., Munoz T.: Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: Results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study. *J. Periodontol.*, 76: 1113-1122, 2005.
126. Lang N.P., Araujo M., Karring T.: Alveolar bone formation. Ed.: Lindhe, J., *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 4.Basım, s. 866-896, Blackwell Munksgaard Publishing Co., Oxford, Malden, Iowa, Copenhagen, Victoria, Berlin, Paris, 2003.
127. Lee A.J., Walsh T.F., Hodges S.J., Rawlinson A.: Gingival crevicular fluid osteocalcin in adult periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, 26: 252-256, 1999.
128. Leknes K.N.: The influence of anatomic and iatrogenic root surface characteristics on bacterial colonization and periodontal destruction. *J. Periodontol.*, 68: 507-516, 1997.

129. Liberman U.A., Weiss S.R., Broll J., Minne H.W., Quan H., Bell N.H., Rodriguez-Portales J., Downs R.W. Jr., Dequeker J., Favus M.: Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N. Engl. J. Med.*, 333: 1437-1443, 1995.
130. Lowenguth R.A., Greenstein G.: Clinical and microbiological response to nonsurgical mechanical periodontal therapy. *Periodontol.* 2000, 9: 14-22, 1995.
131. L  e H., Holm-Pedersen P.: Absence and presence of fluid from normal and inflamed gingivae. *Periodontics*, 3: 171-177, 1965.
132. Ludgren S., Rosenquist J.B.: Short term bone healing in calcium deficiency, osteopenia, and disuse osteopenia: Experimental studies in adult rats. *Scand. J. Dent. Res.*, 100: 337-339, 1992 (156 no'lu kaynaktan alınmıştır).
133. Mallmin H., Ljunghall S., Larsson K., Lindh E.: Short-term effects of pamidronate on biochemical markers of bone metabolism in osteoporosis-a placebo-controlled dose-finding study. *Ups. J. Med. Sci.*, 96: 205-212, 1991.
134. Mariotti A.: The extracellular matrix of the periodontium: Dynamic and interactive tissues. *Periodontol.* 2000, 3: 39-63, 1993.
135. Marks S.C.: The origin of osteoclasts: Evidence, clinical implications and investigative challenges of an extra-skeletal source. *J. Pathol.*, 12: 226-256, 1983 (74 no'lu kaynaktan alınmıştır).
136. Marshall D., Johnell O., Wedel H.: Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *Brit. Med. J.*, 312: 1254-1259, 1996.
137. Mazess R.B., Gifford C.A., Bisek J.P., Barden H.S., Hanson J.A.: DEXA measurement of spine density in the lateral projection. I: Methodology *Calcif. Tissue Int.*, 49: 235-239, 1991.
138. Mazzantini M., Di Munno O., Meteli M.R., Bullery M., Giordani R.: Single infusion of neridronate in patients with active rheumatoid arthritis: Effects of disease activity and bone resorption markers. *Aging Clin. Exp. Res.*, 14: 197-201, 2002.

139. McCauley L.K., Nohutcu R.M.: Mediators of periodontal osseous destruction and remodeling: Principles and implications for diagnosis and therapy. *J. Periodontol.*, 73: 1377-1391, 2002.
140. McKee M.D., Glimcher M.J., Nanci A.: High-resolution immunolocalization of osteopontin and osteocalcin in bone and cartilage during endochondral ossification in the chicken tibia. *Ant. Rec.*, 234: 479-492, 1992.
141. McKee M.D., Nanci A.: Ultrastructural, cytochemical and immunocytochemical studies on bone and its interfaces. *Scan. Electron Microsc.*, 3: 219-243, 1993.
142. Melton L.J.^{3rd}, Lane A.W., Cooper C., Eastell R., O'Fallon W.M., Riggs B.L.: Prevalence and incidence of vertebral deformities. *Osteoporos. Int.*, 3: 113-119, 1993.
143. Menezes A.M.A., Rocha F.A.C., Chaves H.V., Carvalho C.B.M., Riberio R.A., Brito G.A.C.: Effect of sodium alendronate on alveolar bone resorption in experimental periodontitis in rats. *J. Periodontol.*, 76: 1901-1909, 2005.
144. Minkin C.: Bone acid phosphatase: tartrate-resistant acid phosphatase as a marker of osteoclast function. *Calcif. Tissue Int.*, 34: 285-290, 1982. (76 no'lu kaynaktan alınmıştır).
145. Mombelli A., Brochut P., Plagnat D., Casagni F., Giannopoulou C.: Enamel matrix proteins and systemic antibiotics as adjuncts to non-surgical periodontal treatment. *J. Clin. Periodontol.*, 32: 225-230, 2005.
146. Moore M., Bracker M., Sartoris D., Saltman P., Strause L.: Long-term estrogen replacement therapy in postmenopausal women sustains vertebral bone mineral density. *J. Bone Mineral Res.*, 5: 659-664, 1990.
147. Mosekilde L., Hasling C., Tagehoj J.P.C., Tagehoj J.F.: Bisphosphonate whole body retention test: relations to bone mineralization rate, renal function and bone mineral content in osteoporosis and metabolic bone disorders. *Eur. J. Clin. Invest.*, 17: 530-537, 1987.
148. Mousqués T., Listgarten M.A., Philips R.W.: Effect of scaling and root planing on the composition of human subgingival microbial flora. *J. Periodontol. Res.*, 15: 144-151, 1980.

149. Mühlemann H.R., Son S.: Gingival sulcus bleeding: A leading symptom in initial gingivitis. *Helv. Odont. Acta.*, 15: 107-112, 1971.
150. Nakamoto T., Taguchi A., Ohtsuka M., Suei Y., Fujita M., Tanimoto K., Tsuda M., Sanada M., Ohama K., Takahashi J., Rohlin M.: Dental panoramic radiograph as a tool to detect postmenopausal women with low bone mineral density: Untrained genral dental practitioners' diagnostic performance. *Osteoporos. Int.*, 14: 659-664, 2003.
151. Nakashima K., Roehrich N., Cimasoni G.: Osteocalcin, prostaglandin E₂ and alkaline phosphatase in gingival crevicular fluid: their relations to periodontal status. *J. Clin. Periodontol.*, 21: 327-333, 1994.
152. Nakashima K., Roehrich N., Cimasoni G.: Osteocalcin, prostaglandin E₂ and alkaline phosphatase in gingival crevicular fluid: Their relations to periodontal status. *J. Clin. Periodontol.*, 23: 832-838, 1996.
153. Nakaya H., Osawa G., Iwasaki N., Cochran D.L., Kamo K., Oates T.W.: Effects of bisphosphonate on matrix metalloproteinase enzymes in human periodontal ligament cells. *J. Periodontol.*, 71: 1158-1166, 2000.
154. National Institutes of Health Consensus Development Conference. *J. Amer. Med. Assoc.*, 252: 799-802, 1984. (19 no'lu kaynaktan alınmıştır).
155. National Institutes of Health Consensus Statement: Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy, 17: 1-36, 2000.
156. Nishida M., Grossi S.G., Dunford R.G., Ho A.W., Trevisan M.: Calcium and the risk for periodontal disease. *J. Periodontol.*, 71: 1057-1066, 2000.
157. Novac M.J., Novak K.F.: Smoking and periodontal disease. Ed.: Newman M.G., Takei H.H., Klokkevold P.R., Carranza F.A., *Clinical Periodontology*. 10. Basım., s. 251-258, W.B. Saunders Co., China, 2006.
158. Noyan Ü., Yılmaz S., Kuru B., Kadir T., Acar O., Büget E.: A clinical and microbiological evaluation of systemic and local metronidazole delivery in adult periodontitis patients. *J. Clin. Periodontol.*, 24: 158-165, 1997.
159. Offenbacher S.: Periodontal diseases: Pathogenesis. *Ann. Periodontol.*, 1: 821-878, 1996.

160. Offenbacher S., Haesman P.A., Collins J.G.: Modulation of host PGE₂ secretion as a determinant of periodontal disease expression. *J. Periodontol.*, 64: 432-444, 1993.
161. Oliver W., Leaver A., Scott. P.G.: The effect of deficiencies of calcium or of calcium and vitamin D on the rate of oral collagen synthesis in tehe rat. *J. Periodont. Res.*, 7: 29-34, 1972 (156 no'lu kaynaktan alınmıştır).
162. Osteoporözde Konsensus; Osteoartrit-Osteoporöz Kongresi, 1-4 Ekim, Antalya, 1998.
163. Pacifici R. Postmenopausal osteoporosis: How the hormonal changes of menopause cause bone loss. Ed.: Marcus R., Feldman D., Kelsey J., Osteoporosis. 1. Basım, s. 727-743, Academic Press, San Diego, 1996.
164. Paganini-Hill A.: Benefits of estrogen replacement therapy on oral health: The Leisure World Cohort. *Arc. Intern. Med.*, 155: 2325-2329, 1995.
165. Palmer R., Soory M.: Modifying factors: Diabetes, puberty, pregnancy and the menopause and tobacco smoking. Ed.: Lindhe, J., *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*. 4. Basım, s. 179-197, Blackwell Munksgaard Publishing Co., Oxford, Malden, Iowa, Copenhagen, Victoria, Berlin, Paris, 2003.
166. Palys M.D., Haffajee A.D., Socransky S.S., Giannobile W.V.: Relationship between C-telopeptide pyridinoline cross-links (ICTP) and putative periodontal pathogens in periodontitis. *J. Clin. Periodontol.*, 25: 865-871, 1998.
167. Papapoulos S.E.: Bisphosphonates. Pharmacology and use in the treatment of osteoporosis. Ed.: Marcus R., Feldman D., Kelsey J., Osteoporosis. s. 1209-1234, Academic Press, San Diego, 1996.
168. Pashley D.H.: A mechanistic analysis of gingival fluid production. *J. Periodont. Res.*, 11: 121-134, 1976.
169. Payne J.B., Zachs N.R., Reinhardt R.A., Nummikoski P.V, Patil K.D.: The association between estrogen status and alveolar bone density changes in postmenopausal women with a history of periodontitis. *J. Periodontol.*, 68: 24-31, 1997.
170. Perry D.A., Schmid M.O.: Plaque control for periodontal patient. Ed.: Newman M.G., Takei H.H., Klokkevold P.R., Carranza F.A., *Clinical Periodontology*. 10. Basım, s. 728-748, Saunders Elsevier Inc., China, 2006.

171. Pfeilschifter J., Oechsner M., Naumann A., Gronwald R.G., Mine H.W., Ziegler R.: Stimulation of bone matrix apposition in vitro by local growth factors: a comparison between insulin-like growth factor I, platelet-derived growth factor, and transforming growth factor beta. *Endocrinology*, 127: 69-75, 1990.
172. Piedra C., Tores R., Rapado A.: Serum tartrate-resistant acid phosphatase and bone mineral content in postmenopausal osteoporosis. *Calcif. Tissue Int.*, 45: 58-60, 1989. (76 no'lu kaynaktan alınmıştır).
173. Pilgram T.K., Hildebolt C.F., Dotson M., Cohen S.C., Hauser J.F., Kardaris E.E., Civitelli R.: Relationships between clinical attachment level and spine and hip bone mineral density: Data from healthy postmenopausal women. *J. Periodontol.*, 73: 298-301, 2002.
174. Pinero G.J., Farach-Carson M.C., Devoll R.E., Aubin J.E., Brunn J.C., Butler W.T.: Bone matrix proteins in osteogenesis and remodelling in the neonatal rat mandible as studied by immunolocalization of osteopontin, bone sialoprotein, α 2HS-glycoprotein and alkaline phosphatase. *Arch. Oral Biol.*, 40: 145-155, 1995.
175. Raisz L.G.: Interaction of local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. Ed.: Marcus R., Feldman D., Kelsey J., *Osteoporosis*. 2. Basım, s. 661-670, Academic Press, San Diego, 1996.
176. Raisz L.G.: Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J. Clin. Invest.*, 115: 3318-3325, 2005.
177. Ravn P.: Bisphosphonates for prevention of postmenopausal osteoporosis. *Dan. Med. Bull.*, 49: 1-18, 2002.
178. Ravn P., Clemmesen B., Riis B.J., Christiansen C.: The effect on bone mass and bone markers of different doses of ibandronate: A new bisphosphonate for prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis: A 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled dose- finding study. *Bone*, 19: 527-533, 1996.
179. Reddy M.S.: Osteoporosis and periodontitis: Discussion, conclusions, and recommendations. *Ann. Periodontol.*, 6: 214-217, 2001.

180. Reddy M.S., Jeffcoat M.K.: Methods of assessing periodontal regeneration. *Periodontol.* 2000, 19: 87-103, 1999.
181. Reddy M.S., Weatherford T.W., Smith C.A., West B.D., Jeffcoat M.K., Jacks T.M.: Alendronate treatment of naturally occurring periodontitis in beagle dogs. *J. Periodontol.*, 66: 211-217, 1995.
182. Reginster J.Y., Henrotin Y., Christiansen C., Gamwell-Henriksen E., Bruyere O., Collette J., Christgau S.: Bone resorption in post-menopausal women with normal and low BMD assessed with biochemical markers specific for telopeptide derived degradation products of collagen type I. *Calcif. Tissue Int.*, 69: 130-137, 2001.
183. Reinhardt R.A., Payne J.B., Maze C., Babbitt M., Nummikoski P.V., Dunning D.: Gingival fluid IL-1 beta in postmenopausal females on supportive periodontal therapy. A longitudinal 2-year study. *J. Clin. Periodontol.*, 25: 1029-1035, 1998.
184. Riggs B.L.: Pathogenesis of osteoporosis. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 156: 1342-1346, 1987.
185. Riggs B.L., Melton L.J.III: Evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis. *Am. J. Med.*, 75: 899-901, 1983 (110 no'lu kaynaktan alınmıştır).
186. Riggs B.L., Wahner H.W., Seeman E., Offord K.P., Dunn W.L., Mazess R.B., Johnson K.A., Melton L.J. 3rd.: Changes in bone mineral density of the proximal femur and spine with aging. Differences between the postmenopausal and senile osteoporosis syndromes. *J. Clin. Invest.*, 70: 716-723, 1982 (110 no'lu kaynaktan alınmıştır).
187. Roach H.I.: Why does bone matrix contain non-collagenous protein? The possible roles of osteocalcin, osteonectin, osteopontin and bone sialoprotein in bone mineralisation and resorption. *Cell Biol. Int.*, 18: 617-628, 1994.
188. Rocha M., Malacara J.M., Torre C.V., Sanchez-Marin F., Fajardo M.E.: Effect of alendronate on periodontal disease in postmenopausal women: A randomized, placebo-controlled trial. *J. Periodontol.*, 75: 1579-1585, 2004.
189. Rocha M., Nava L.E., Torre C.V., Sanchez-Marin F., Garay-Sevilla M.E., Malacara J.M.: Clinical and radiographical improvement of periodontal disease

- in patients with type 2 Diabetes Mellitus treated with alendronate: A randomized, placebo-controlled trial. *J. Periodontol.*, 72: 204-209, 2001.
190. Rodan G.A.: Mechanisms of action of bisphosphonates. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 38: 375-388, 1998 (217 no'lu kaynaktan alınmıştır).
191. Rogers M.J., Gordon S., Benford H.L.: Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer*, 88: 2961-2978, 2000 (217 no'lu kaynaktan alınmıştır).
192. Ross M.H, Romrell L.J.: *Bone: Histology*. 2 Basım, s. 141-160, Williams and Wilkins, U.S.A., 1989.
193. Russell R.G.G., Croucher P.I., Rogers M.J.: Bisphosphonates: Pharmacology, mechanism of action and clinical uses. *Osteoporos. Int.*, 66-80, 1999.
194. Salvi G.E., Lawrence H.P. Offenbacher S., Beck J.D.: Influence of risk factors on the pathogenesis of periodontitis. *Periodontol.* 2000, 14: 173-201, 1997.
195. Saraçoğlu M.: Kalsiyum metabolizması, osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde kalsiyumun rolü. *Aktüel Tıp.*, 2: 509-512, 1997.
196. Sarıdoğan M.E.: Osteoporözün tanımı, sınıflandırılması ve epidemiyolojik çalışmalar. *Turk. J. Phys. Med. Rehab.*, 2: 1-9, 2002.
197. Sato M., Grasser W., Endo N., Akins R., Simmons H., Thompson D.D., Golub E., Rodan G.A.: Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J. Clin. Invest.*, 88: 2095-2105, 1991.
198. Sbordone L., Ramaglia L., Gulletta E., Iacono V.: Recolonization of the subgingival microflora after scaling and root planing in human periodontitis. *J. Periodontol.*, 61: 579-584, 1990.
199. Schapira D., Schapira C.: Osteoporosis: The evolution of a scientific term. *Osteoporos. Int.*, 2: 164-167, 1992.
200. Schwartz Z., Dean D.D., Boyan B.D.: The biochemistry and physiology of the periodontium. Ed: Wilson T.G., Kornman K.S., *Fundamentals of Periodontics*. 1. Basım, s. 61-107, Quintessence Publishing Co., Chicago, Berlin, London, Tokyo, Sao Paulo, Moscow, Prague, Warsaw, 1996.
201. Schwartz Z., Goultschin J., Dean D.D., Boyan B.D.: Mechanisms of alveolar bone destruction in periodontitis. *Periodontol.* 2000, 14:158-172, 1997.
202. Sepici V.: Kemik remodelingi. *Aktüel Tıp.*, 2: 442-446, 1997.

203. Shinozaki T., Pritzker K.P.: Regulation of alkaline phosphatase: Implications for calcium pyrophosphate dihydrate crystal dissolution and other alkaline phosphatase functions. *J. Rheumatol.*, 23: 677-683, 1996. (217 no'lu kayanaktan alınmıştır).
204. Silness J., L  e H.: Periodontal disease in pregnancy. II. Correlation between oral hygiene and periodontal conditioning. *Acta. Odontol. Scand.*, 22: 121- 135, 1964.
205. Silverberg S.J., Fitzpatrick L.A., Bilezikian J.P.: The role of parathyroid hormone and vitamin D in the pathogenesis of osteoporosis. Ed: Marcus R., Feldman D., Kelsey J., *Osteoporosis. 2. Basım*, s. 715-726, Academic Press, San Diego, 1996.
206. Sivri A.,   eliker R., Ha  elik Z.: Kemik biyomekani  i. *Akt  el Tıp*, 2: 447-450, 1997.
207. Sodek J., McKee M.D.: Molecular and cellular biology of alveolar bone. *Periodontol. 2000*, 24: 99-126, 2000.
208. Stepan J.J., Pospichal J., Presl. J.: Bone loss and biochemical indices of bone remodeling in surgically induced postmenopausal women. *Bone*, 8: 279-284, 1987. (Garnero P. 1996'dan alınmı  tır).
209. Stepan J.J., Silinkova-Malkova E., Havrenek T.: Relationship of plasma tartrate-resistant acid phosphatase to the bone isoenzyme of serum alkaline phosphatase in hyperparathyroidism. *Clin. Chim. Acta.*, 133: 189-200, 1983. (76 no'lu kayanaktan alınmı  tır).
210. Stevenson J.C.: Pathogenesis, prevention and treatment of osteoporosis. *Obstet. Gynecol.*, 75: 341-365, 1990.
211. Suwanwalaikorn S., Baran D.: Thyroid hormone and the skeleton. Ed: Marcus R., Feldman D., Kelsey J., *Osteoporosis. 2. Basım*, s. 855-924, Academic Press, San Diego, 1996.
212. Taguchi A., Sanada M., Krall E., Nakamoto T., Ohtsuka M., Suei Y., Tanimoto K., Kodama I., Tsuda M., Ohama K.: Relationship between dental panoramic radiographic findings and biochemical markers of bone turnover. *J. Bone Miner. Res.*, 18: 1689-1694, 2003.

213. Taguchi A., Suei Y., Ohtsuka M., Nakamoto T., Lee K., Sanada M., Tsuda M., Ohama K., Tanimoto K., Bollen A.M.: Relationship between self-reported periodontal status and skeletal bone mineral density in Japanese postmenopausal women. *Menopause*, 12: 144-148, 2005.
214. Taguchi A., Suei Y., Ohtsuka M., Otani K., Tanimoto K., Hollender L.G.: Relationship between bone mineral density and tooth loss in elderly Japanese women. *Dentomaxillofac. Radiol.*, 28: 219-223, 1999.
215. Taguchi A., Suei Y., Ohtsuka M., Otani K., Tanimoto K., Ohtaki M.: Usefulness of panoramic radiography in the diagnosis of postmenopausal osteoporosis in women. Width and morphology of inferior cortex of the mandible. *Dentomaxillofac. Radiol.*, 25: 263-267, 1996.
216. Talonpoika J.T., Hamalainen M.M.: Type I collagen carboxyterminal telopeptide in human gingival crevicular fluid in different clinical conditions and after periodontal treatment. *J. Clin. Periodontol.*, 21: 320-326, 1994.
217. Tenenbaum H.C., Shelemay A., Girard B., Zohar R., Fitz P.C.: Bisphosphonates and periodontics: Potential applications for regulation of bone mass in the periodontium and other therapeutic/diagnostic uses. *J. Periodontol.*, 73: 813-822, 2002.
218. Termine J.D., Kleinman H.K., Whitson S.W., Conn K.M., McGarvey M.L., Martin G.R.: Osteonectin, a bone-specific protein linking mineral to collagen. *Cell*, 26: 99-105, 1981.
219. Tezal M., Wactawski-Wende J., Grossi S.G., Dmochowski J., Genco R.J.: Periodontal disease and the incidence of tooth loss in postmenopausal women. *J. Periodontol.*, 76:1123-1128, 2005.
220. Tezal M., Wactawski-Wende J., Grossi S.G., Ho A.W., Dunford R.: The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J. Periodontol.*, 71: 1492-1498, 2000.
221. Tözüm T.F., Taguchi A., Nohutcu R.M.: Panoramik radyografik inceleme ile osteoporöz arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi. *Hacettepe Dişhek. Fak. Der.*, 3: 22-28, 2004.

222. Tseng L.N., Sheu W.H.H., Ho E. S.C., Lan H.H.C., Hu C.C., Kao C.H.: Effects of alendronate combined with hormone replacement therapy on osteoporotic postmenopausal Chinese women. *Metabolism*, 55: 741-747, 2006.
223. Tunç F.M.: Başlangıç periodontal tedavinin tip II diabetes mellitus’lu hastaların metabolik kontrolü üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi. M. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, 2005 (Danışman: Prof. Dr. Ü. Noyan).
224. Uebelhart D., Gineyts E., Chapuy M.C., Delmas P.D.: Urinary excretion of pyridinium crosslinks: a new marker of bone resorption in metabolic bone disease. *Bone Miner.*, 8: 87-96, 1990.
225. Uğurlu G.Ö.: Periodontal hastalıklı bireylerde serbest oksijen radikalleri, tumor necrosis factor- α ve nötrofil fonksiyonlarının incelenmesi. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, İstanbul, 2005 (Danışman: Prof. Dr. Elvan Efeoğlu).
226. Uhrbom E., Jacobson L.: Calcium and periodontitis: Clinical effect of calcium medication. *J. Clin. Periodontol.*, 11: 230-241, 1984 (156 no’lu kaynaktan alınmıştır).
227. Vanstaa T.P., Leufkens H.G.M., Cooper C.: Does a fracture at one site predict later fractures at other sites? A British Cohort Study. *Osteoporos. Int.*, 13: 624-629, 2002.
228. Venesmaa P., Kröger H., Miettinen H., Jurvelin J., Suomalainen O.: Bone loss around femoral implant measured by dual-energy X-ray absorptiometry. *J. Orthop. Sci.*, 5: 380-384, 2000.
229. Vico L., Collet P., Guignandon A.: Effects of long-term microgravity exposure on cancellous and cortical weight-bearing bones of cosmonauts. *Lancet*, 355: 1607-1611, 2000.
230. von Wewern N.: Bone mineral content of mandibles: Normal reference values- rate of age-related bone loss. *Calcif. Tissue Int.*, 43: 193-198, 1988. (234 no’lu kaynaktan alınmıştır).
231. von Wewern N., Klausen B., Kollerup G.: Osteoporosis: a risk factor in periodontal disease. *J. Periodontol.*, 65: 1134-1138, 1994.

232. Wactawski-Wende J.: Periodontal diseases and osteoporosis: Association and mechanisms. *Ann. Periodontol.*, 6: 197-208, 2001.
233. Wactawski-Wende J, Grossi S.G., Trevisan M., Genco R.J., Tezal M., Dunford R.G., Ho A.W., Hausmann E., Hreshchyshyn M.M.: The role of osteopenia in oral bone loss and periodontal disease. *J. Periodontol.*, 67: 1076-1084, 1996.
234. Wactawski-Wende J., Hausmann E., Hovey K., Trevisan M., Grossi S., Genco R.J.: The association between osteoporosis and alveolar crestal height in postmenopausal women. *J Periodontol.*, 76: 2116-2124, 2005.
235. Wade J.P.: Rheumatology: 15. Osteoporosis. *CMAJ.*, 165: 45-50, 2001.
236. Wahner H.W.: Use of densitometry in management of osteoporosis. Ed.: Marcus R., Feldman D., Kelsey J., Osteoporosis. 2. Basim, s. 1055-1074, Academic Press, San Diego, 1996.
237. Weinreb M., Quantucci H., Seedor J.G., Aufdemorte T.B., Brunsvold M., Chaves E., Kornman K.S., Rodan G.A.: Histomorphometrical analysis of the effects of the bisphosphonate alendronate on bone loss caused by experimental periodontitis in monkeys. *J. Periodont. Res.*, 29: 35-40, 1994.
238. Weinreb M., Rodan G.A., Thompson D.D.: Osteopenia in the immobilized rat and limb is associated with increased bone resorption and decreased bone formation. *Bone*, 10: 187-194, 1989.
239. Wilson A.N., Schmid M.J., Marx D.B., Reinhardt R.A.: Bone turnover markers in serum and periodontal microenvironments. *J. Periodontol. Res.*, 38: 355-361, 2003.
240. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO study group. World Health Organ. Tech. Rep. Series, No:843, 1994.
241. Yaffe A., Kollerman R., Bahar H., Binderman I.: The influence of alendronate on bone formation and resorption in a rat ectopic bone development model. *J. Periodontol.*, 74: 44-50, 2003.
242. Yasumizu T., Hoshi K., Iijima S., Asaka A.: Serum concentration of the pyridinoline cross-linked carboxyterminal telopeptide of type I collagen (ICTP) is a useful indicator of decline and recovery of bone mineral density in lumbar

spine: analysis in Japanese postmenopausal women with or without hormone replacement. Endocr. J., 45: 45-51, 1998.

243. Yılmaz C.: Osteoporözün Patogenezi. Aktüel Tıp, 2: 451-459, 1997.

10. ÖZGEÇMİŞ

1976 yılı İstanbul doğumluyum. İlköğrenimimi 1982-1987 yıllarında Ataköy İlkokulu'nda, orta öğrenimimi 1987-1991 yıllarında Çavuşoğlu Koleji'nin ortaokul kısmında tamamladım. 1991 yılında başladığım Anakent Lisesi'nden 1994 yılında mezun oldum.

1994 yılında Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi'nde başlayan yüksek öğrenimimi 1999 yılında tamamladım. Marmara Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda 2001 yılında doktora eğitimime başladım ve halen doktora öğrencisi olarak çalışmalarına devam etmekteyim.

Yayınlar

Kuru L., Toprakseven R.E.: Dişeti oluşu sıvısında son gelişmeler. Hacettepe Dişhek. Fak. Derg., 27: 31-43.

Toprakseven R.E., Kuru L., Noyan Ü., Kuru B., Erenus M., Dikmen M.: Periodontal and radiographic findings in postmenopausal women with chronic periodontitis. Ağız Hastalıkları 1. Uluslararası Kongresi, 2-5 Haziran 2005, İstanbul.

Toprakseven R.E., Noyan Ü., Kuru L.: Treatment of amlodipine-induced gingival enlargement: A case report. Europerio 5 Kongresi, 29 Haziran-1 Temmuz 2006, Madrid, İspanya.