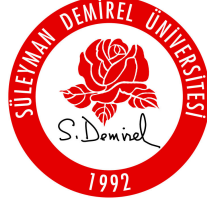


T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**SİSTEMİK FLOROZİSLİ TAM DİŞSİZ BİREYLERDE,
MANDİBULAR KEMİK YOĞUNLUKLARININ VE ALVEOLAR
KRETLERİN DEXA YÖNTEMİYLE VE RADYOLOJİK
OLARAK İNCELENMESİ**

ULVIYE ŞEBNEM BÜYÜKKAPLAN

**PROTETİK DİŞ TEDAVİSİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
PROF. DR. M. ÜSTÜN GÜLDAĞ**

2007-İSPARTA

T.C.
SÜLEYMAN DEMİREL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



**SİSTEMİK FLOROZİSLİ TAM DİŞSİZ BİREYLERDE,
MANDİBULAR KEMİK YOĞUNLUKLARININ VE ALVEOLAR
KRETLERİN, DEXA YÖNTEMİYLE VE RADYOLOJİK
OLARAK İNCELENMESİ**

ULVIYE ŞEBNEM BÜYÜKKAPLAN

**PROTETİK DİŞ TEDAVİSİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ**

**DANIŞMAN
PROF. DR. M. ÜSTÜN GÜLDAĞ**

**Bu tez Süleyman Demirel Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim
Birimi tarafından 01005-d-05 proje numarası ile desteklenmiştir.**

2007-İSPARTA

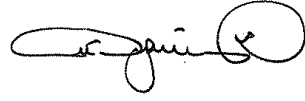
KABUL VE ONAY

Sağlık Bilimleri Enstitü Müdürlüğüne;

Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü **Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı Doktora Programı** çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 27/12/2007

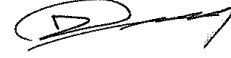
Tez Danışmanı: Prof Dr. M. Üstün GÜLDAĞ
Süleyman Demirel Üniversitesi



Üye: : Prof. Dr. Nuran YANIKOĞLU
Atatürk Üniversitesi



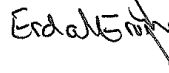
Üye: : Prof. Dr. M. Şenol TÜZÜM
Süleyman Demirel Üniversitesi



Üye: : Prof. Dr. Zuhal KIRZIOĞLU
Süleyman Demirel Üniversitesi



Üye: : Yard. Doç. Dr. Erdal EROĞLU
Süleyman Demirel Üniversitesi



ONAY: Bu doktora tezi, Enstitü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.



Prof. Dr. Halis KÖYLÜ
Enstitü Müdürü

ÖNSÖZ

Uzun geçen çalışma dönemi süresince deneyimlerini paylaşmaktan kaçınmayan ve desteğini esirgemeyen sevgili hocam Prof.Dr. M. Üstün Güldağ'a saygı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde doktora programlarının başlamasına öncülük eden kurucu dekanımız Sayın Prof. Dr. M. Şenol Tüzüm'e, Sayın hocam Prof. Dr. Zuhâl Kırcıoğlu'na, fakültemizin diğer hocalarına ve destek olan tüm Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Öğretim Üyelerine teşekkürlerimi sunuyorum.

Doktora tez çalışmama katılan bireylerin biyokimyasal değerlendirmelerinin yapıldığı Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyelerinden Doç. Dr. Recep Sütçü ve Arş Gör. Dr. Yusuf Kara'ya; kemik mineral yoğunluğu değerlendirmelerinin yapıldığı Nükleer Tıp Anabilim Dalı Bölüm Başkanı Doç. Dr. Mustafa Yıldız ve tüm anabilim dalı çalışanlarına, yardımları ve manevi desteği için çok sevgili arkadaşım ve dostum Yard. Doç.Dr. Burçin Aşkın Gümüş'e teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez çalışmamdaki yardımlarından dolayı, fakültemiz Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı'nın tüm çalışanlarına teşekkürlerimi sunuyorum.

Tez projeme maddi destek sağlayan SDÜ Bilimsel Araştırma Projeleri Yönetim Birimi'ne teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu dönemde tüm desteklerinden ve anlayışlarından dolayı bölüm hocalarımız Yard.Doç.Dr. Erdal Eroğlu'na, Yard.Doç.Dr. Cenker Küçükşen'e, Yard.Doç.Dr. Süha Türkaslan'a, bölüm ve fakülte arkadaşlarıma, emeği geçen adını saymadığım herkese teşekkürlerimi sunuyorum.

Anlayışından, destek ve fedakarlığından dolayı biricik oğluma, çok sevgili eşime ve aileme sonsuz sevgi ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Şebnem Büyükkaplan

İÇİNDEKİLER

<i>Kabul ve onay</i>	<i>i</i>
<i>Önsöz</i>	<i>ii</i>
<i>İçindekiler</i>	<i>iii</i>
<i>Simgeler ve kısaltmalar</i>	<i>v</i>
<i>Şekiller dizini</i>	<i>vii</i>
<i>Çizelgeler dizini</i>	<i>viii</i>
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2-1. ELEMENT OLARAK FLOR	3
2-2. FLORUN VÜCUDA GİRİŞ YOLLARI VE ATILIMI	10
2-3. FLOR ZEHİRLENMESİ	12
2-3.1. Akut Flor Zehirlenmesi.....	12
2-3.2. Kronik Flor Zehirlenmesi.....	13
2-4. FLOR VE VÜCUDUN SERT DOKULARI	14
2-4.1. Florun Dişler Üzerindeki Etkileri	14
2-4.1.1. Dental Florosis	15
2-4.2 Florun İskelet Sistemi Üzerindeki Etkileri.....	17
2-4.2.1. Florun Hücre Fonksiyonu Üzerine Etkileri.....	20
2-4.2.1.1 Florun Osteoblastlar Üzerindeki Etkileri.....	20
2-4.2.1.2 Florun Osteoklastlar Üzerine Etkileri.....	22
2-4.2.2 Florun Kemik Mineralizasyonu Üzerine Etkileri.....	24
2-4.2.2.1 Kemik Mineralizasyonu	25
2-4.2.2.2 Kemik Mineralizasyon Mekanizması	26
2-4.2.2.3 Florun Kemikler Üzerindeki Etki Mekanizması.....	27
2-4.2.2.4 Florun Kemik Oluşumu Üzerindeki Etkileri.....	28
2-4.2.3 İskeletsel Florosis	32
2-4.2.3.1 Endüstriyel İskeletsel Florosis.....	32
2-4.2.3.2 Endemik İskeletsel Florosis	33
2-4.2.4 Florosis Teşhisinin Belirlenmesi	37
2-5 ALVEOLER RESİDÜEL KRETLERİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER	39
2-6 KEMİK MİNERAL YOĞUNLUĞUNUN ÖLÇÜMÜ	44
3. MATERYAL VE METOD	47
3-1. ÇALIŞMA VE KONTROL GRUPLARININ BELİRLENMESİ	47
3-1.1. Biyokimya Testleri.....	48
3-2 ALVEOLER RESİDÜEL KRET KEMİK MİNERAL YOĞUNLUKLARININ BELİRLENMESİ	49
3-2.1 DEXA Yöntemi ile Mandibular Kemik Mineral Yoğunluklarının Belirlenmesi.....	49
3-2.2 Dental Panoramik Filmler Kullanılarak Mandibular Kemik Yoğunluklarının Belirlenmesi	51
3-3 ALVEOLER RESİDÜEL KRET YÜKSEKLİKLERİNİN BELİRLENMESİ.....	53
3-3.1 Alt Çene Modellerinin, Alveoler Residüel Kret Yüksekliklerinin Değerlendirilmesi.....	53
3-3.2 Dental Panoramik Filmler Kullanılarak Alveoler Residüel Kret Yüksekliklerinin Belirlenmesi.....	55
3-4 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME YÖNTEMLERİ.....	56
4. BULGULAR	57
4-1 ÇALIŞMA VE KONTROL GRUPLARININ DEMOGRAFİK DEĞERLENDİRMELERİ.....	57
4-2 BİYOKİMYA DEĞERLENDİRMELERİ.....	59
4-3 ALVEOLER RESİDÜEL KRETLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	63

<i>4-3.1. Alveoler Residüel Kret Kemik Mineral Yoğunluklarının Belirlenmesi</i>	63
4-3.1.1. Alveoler Residüel Kret Kemik Yoğunluklarının Panoramik Filmler Kullanılarak Değerlendirilmesi.....	63
4-3.1.2. Alveoler Residüel Kret Kemik Yoğunluklarının DEXA Tekniği Kullanılarak Değerlendirilmesi.....	64
<i>4-3.2 Alveoler Residüel Kret Yüksekliklerinin Değerlendirilmesi</i>	65
4-3.2.1 Alveoler Residüel Kret Yüksekliklerinin Alçı Modeller Üzerinde Değerlendirilmesi.....	65
4-3.2.2. Alveoler Residüel Kret Rezorbsiyonunun Panoramik Filmler Kullanılarak Değerlendirilmesi.....	66
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	71
<i>ÖZET</i>	94
<i>SUMMARY</i>	95
<i>KAYNAKLAR</i>	96

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AIF ₃	alüminyum florid
ALP	alkalen fosfataz
Ba	baryum
BMD	bone mineral density (kemik mineral yoğunluğu)
BMC	kemik mineral içeriği
BMU	temel çoklu hücre birimi
BMI	vücut kitle indeksi
BT	bilgisayarlı tomografi
Ca	kalsiyum
CaF ₂	kalsiyum florid
Ca ₁₀ (PO ₄) ₆ F ₂	florapatit
Cd	kadmiyum
Cl	klor
CO ₃ ⁻	karbonat
DEXA	dual enerji x-ray absorpsiyometri
DPA	dual foton absorpsiyometri
F	flor
Fe	demir
g/dL	desilitrede gram
GAG	glikozaminoglikan
gr/cm ²	sanitimetrekarede gram
g/L	litrede gram
IC	mandibula alt sınırı-alveolar residüel kret tepesi arası mesafe
IM	mandibula alt sınırı-mental foramen alt sınırı arası mesafe
K	potasyum
km	kilometre
KMY	kemik mineral yoğunluğu
kVp	kilovolt pik
Mg	magnezyum
mg/dL	desilitrede milligram
mg/gün	günde milligram
mg	milligram
mg/l	litrede milligram
mGy	miligray
Mn	mangan
mol/L	litrede mol
MRI	manyetik rezonans görüntüleme
mrad	milirad
mm	milimetre
Na	sodyum
NaF	sodyum florid
Na ₃ AlF ₆	kriyolit
nm	nanometre
NANA	sialik asit (n-asetil neurominik asit)
OH ⁻	hidroksil iyonu
OPG	osteoprogerin
Pb	kurşun
pH	asitlik derecesi
PKC	protein kinaz C
ppm	milyonda bir kısım
RANK	kappa B reseptör aktivatörü uzantısı
SPA	single foton absorpsiyometri

Sr	stronsiyum
Sn	kalay
TRAP	tartarata dirençli asit fosfataz
U/L	litre başına unite
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1a. İskeletsel florosisin neden olduğu kalıcı deformasyon
Şekil 1b. İskeletsel florosisin neden olduğu kalıcı deformasyon
Şekil 2. Mandibuler DEXA çekim görüntüsü
Şekil 3. Bilgisiyara kaydedilen mandibuler DEXA görüntüsü
Şekil 4. Stepwedge görüntüsü
Şekil 5. Stepwedge kullanılarak alınan dental panoramik röntgen
Şekil 6. Alveoler residüel kretlerin modeller üzerinde değerlendirilmesi ve radyolojik görüntüleri
Şekil 7. Dental panoramik filmler üzerinde gerçekleştirilen alveoler residüel kret rezorbsiyon ölçümü
Şekil 8. Çalışma ve kontrol gruplarında serum sialik asit düzeylerinin (mg/L) dağılımı
Şekil 9. Çalışma ve kontrol gruplarının serum glikozaminoglikan düzeylerinin (mg/L) dağılımı
Şekil 10. Çalışma ve kontrol gruplarının NANA/GAG oranlarının dağılımı
Şekil 11. Çalışma ve kontrol gruplarının DEXA değerlerinin (g/cm^2) dağılımı.
Şekil 12. Kontrol ve çalışma gruplarının panoramik filmler üzerinde belirlenen alveoler residüel kret rezorbsiyon (IC/IM) oranları
Şekil 13. Çalışma ve kontrol grubunda panoramik filmler üzerinde ve DEXA tekniği ile gerçekleştirilen mandibular kemik yoğunluğu değerlendirmelerinin karşılaştırması
Şekil 14. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların alçı modeller üzerinde yapılan alveoler residüel kret değerlendirmelerine göre DEXA değerleri(g/cm^2)
Şekil 15. Çalışma ve kontrol gruplarının panoramik filmler üzerinde belirlenen alveoler residüel kret rezorbsiyon oranları (mm) ve karşılık gelen DEXA tekniği ile ölçülen mandibular kemik yoğunluğu değerleri (g/cm^2)

ÇİZELGELER DİZİNİ

- Çizelge 1. 1954 yılında İstanbul Teknik Üniversitesinde yapılan su analizi sonuçları
- Çizelge 2. 2001 yılında Isparta şehrindeki bazı içme suyu kaynaklarında flor iyonu konsantrasyonları
- Çizelge 3. 2003 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan su analizi sonuçları
- Çizelge 4. Çeşitli çekim türlerine göre alınan radyasyon dozları.
- Çizelge 5. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların cinsiyet dağılımı
- Çizelge 6. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların cinsiyetlerine göre yaş ortalamaları(yıl)
- Çizelge 7. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların cinsiyetlerine göre dişsiz kalınan süreleri (yıl)
- Çizelge 8. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların cinsiyetlerine göre vücut kitle indeksleri (BMI)
- Çizelge 9. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların menopoz yaşları (yıl)
- Çizelge 10. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların serum sialik asit değerleri (mg/L)
- Çizelge 11. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların serum glikozaminoglikan değerleri (mg/L)
- Çizelge 12. Çalışma ve kontrol gruplarının NANA/GAG oranları
- Çizelge 13. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların panoramik film kemik yoğunluğu dağılımı
- Çizelge 14. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların cinsiyetlerine göre DEXA değerleri (g/cm^2)
- Çizelge 15. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların alveoler residüel kret yükseklik dağılımı
- Çizelge 16. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların cinsiyetlerine göre panoramik film üzerinde alveoler kret rezorbsiyonunu belirlemek için kullanılan IC/IM oranları
- Çizelge 17. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların panoramik film kemik yoğunluğu ile DEXA kemik yoğunluklarının karşılaştırılması
- Çizelge 18. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların alçı modeller üzerinde yapılan alveoler residüel kret değerlendirmelerine göre DEXA değerleri(g/cm^2)

1. GİRİŞ

Eser elementler pek çok metabolik işlevin yerine getirilmesi için gereklidir. Bununla birlikte, fazla miktarda alımları ise metabolizmada yan etkilere ve toksik belirtilere neden olmaktadır. Eser elementlerden olan flor (F) vücudun sert dokularının gelişimini ve kemik rezorpsiyonunu etkileyen kümülatif bir toksindir. Fazla flor alımının neden olduğu endemik iskeletsel florozis florlan zengin suyun ve nadiren besinlerin tüketimi sonucu ortaya çıkan kronik metabolik kemik ve eklem hastalığıdır (1). Florozis, dünya üzerinde içme suyunda flor oranının yüksek olduğu bölgelerde görülen bir sağlık problemidir. Florozisin erken belirtileri, dişlerin mine yapısında ve iskelet sistemini oluşturan kemiklerin yoğunluğunda meydana gelen değişikliklerdir (2). Aşırı flor alımının dişler üzerine etkilerini (3-8), vücut sıvıları üzerine etkilerini (9-13), kemikler üzerine etkilerini (14-20) inceleyen pek çok araştırma mevcuttur.

Mandibular KMY (Kemik Mineral Yoğunluğu) ve residüel alveoler kret yükseklikleri, osseoentegre implant, sert doku grefti gibi dental girişimlerde teşhise ve tedavi planlamasına yön veren önemli faktörlerdendir (21-24). Alveoler residüel kretlerin KMY değerleri hakkında bilgi sahibi olunması, geleneksel protetik tedavi uygulamalarında, sabit ve hareketli implant destekli protezlerde ve periodontal hastalıkta başarılı teşhis, tedavi planı ve prognoz için oldukça önemlidir (21, 25).

Alveoler residüel kret rezorpsiyonu biyofiziksel özellikler taşıyan karmaşık bir süreçtir. Alveoler residüel kretlerde, hayat boyu pek çok faktör tarafından etkilenen yıkım ve yapım sonucunda, yeniden bir şekillenme gözlenir. Dişlerin çekiminin ardından alveol kretlerinde değişiklikler meydana gelir. Alveol kret rezorpsiyonu dişlerin çekimi ile ilgili cerrahi teknikler ve periodontal hastalık gibi çekim öncesinde mevcut olan lokal faktörlerden etkilenmektedir (26-30). Zamanla lokal faktörlerin ortadan kalkması veya azalması ile birlikte residüel alveol kretlerin son şekli sistemik faktörlerin etkileri ile belirlenmektedir (26, 31-33). Tam dişsiz hastalarda alveoler kret

rezorbsiyonunun oranı protezlerin desteğini, retansiyonunu, stabilitesini ve çiğneme fonksiyonunu etkileyen en önemli faktördür.

KMY, kemik kütlesini ölçmek için kullanılan değerdir ve taranan alandaki kemik mineral içeriği olarak tanımlanır (34). KMY kemik rezorbsiyonu üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. KMY ölçümleri, kemik rezorbsiyonunu belirleme amacı ile günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır. İskelet sisteminin düşük kemik yoğunluğu, hızlı alveoler kemik rezorbsiyonuna yatkınlık için bir faktör olarak kabul edilmektedir. Bu nedenle, KMY değerlendirmesi alveolar residüel kret niteliklerini belirlemede büyük öneme sahiptir.

Isparta ili, florun fazla alımının neden olduğu florozisin yaygın olarak görüldüğü endemik florozis bölgelerden biri olması nedeni ile florozisin etkilerini belirlemek amacı ile yapılacak çalışmalar için gerekli hasta potansiyeline sahiptir. Diş hekimliği ile ilgili ulaşılabilir bilimsel kaynaklarda, sistemik olarak florun fazla alımından kaynaklanan endemik florozis nedeni ile dişsiz mandibuladaki değişiklikleri ve kemik mineral yoğunluğunu değerlendiren bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bu çalışmada, fazla flor alımından dolayı sistemik olarak etkilenen bireylerde, alveoler kemik rezorbsiyonunun ana belirleyicisi olan mandibular KMY ve alveoler residüel kret yüksekliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2-1. Element Olarak Flor

Doğada bulunan elementlerden olan flor, aynı zamanda insan vücudunda metabolik olaylarda yer alan eser elementlerden biridir. Flor; klor, brom, iyot gibi elementleri içeren halojen grubundandır. Flor korozif, mat yeşilimsi-sarı renkte bir gazdır. Bilinen en reaktif ve en elektronegatif elementtir. Serbest elementin kendine özgü keskin bir kokusu vardır. Flor, bilinen tüm elementlerle florid bileşiklerini oluşturur, tüm organik ve inorganik maddelerle de reaksiyona girer. Flor ve bileşikleri, uranyum üretimi ve 100'ün üzerindeki florlu kimyasalın üretiminde kullanılır (35).

Flor doğada serbest olarak bulunmaz, ancak diğer elementlerle oluşturduğu reaktif bileşikler şeklinde mevcuttur. Bu bileşikler floridler olarak adlandırılırlar. Flor bileşikleri sodyum florid (NaF) veya kalsiyum florid (CaF_2) gibi katı formdaki maddelerdir. Flor içerdiği bilinen en yaygın mineral kalsiyum floriddir (CaF_2). NaF , diş macunlarında ve ağız bakım solüsyonlarında sık kullanılan bir bileşiktir. Yaygın olarak bulunan diğer flor bileşikleri kriyolit (Na_3AlF_6), florapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$) ve diğer fosfat kayalarıdır. Floridlere diğer örnekler ise suların florlanması için kullanılan florosilik asit ve sodyum florosilikattır (36).

Doğada en çok bulunan 13. element olmasına rağmen, canlılar için hayati önemi olan bir element değildir. Dişin mineral yapısında, kemikte, beyin epifizinde kalsiyum hidroksitle girdiği reaksiyon dışında, vücudun yapıtaşı olarak görev almaz (11, 20).

Flor bileşiklerinin öneminin anlaşılması, insanoğlunun kimyasal bileşikleri çevresindeki kullanım için modifiye etmesi ile başlamaktadır. Flor bileşiklerinin kullanımı oldukça geniş bir alana sahiptir. Flor içeren bileşikler günümüzde alüminyum, çelik, cam, tuğla, soğutma sistemlerinde, petrol rafinerileri, plastik, ilaç endüstrisinde, seramik endüstrisinde, metalürjide,

otomotiv endüstrisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Hidroklorik asit, alüminyum, süper fosfatlar, kömür tüketen termal güç kaynakları florun oluşturduğu çevre kirliliği için ana kaynaklar olarak kabul edilmektedir (37).

Doğadaki diğer flor kaynakları hava ve sudur. Flor su içinde tanımlanan yaklaşık 70 mineralden biridir. Sıcak sulardaki flor oranı 0.15-55.4mg/l arasında değişmektedir ve oran sıcaklık derecesi arttıkça artmaktadır (38). Hindistan'ın bazı bölgelerinde, sudaki flor oranı 39 mg/l olarak bildirilmiştir (39). Flor apatitin ($\text{Ca}_5\text{F}(\text{Po}_4)_3$) ve floridin (CaF_2) saf sudaki çözünürlüğü oldukça azdır (40). Doğal su kaynaklarının yüksek alkalinite özellikleri nedeni ile florun çözünürlüğü artmaktadır. Yer altı sularında ise kalsiyum ve flor dağılımı suyun kimyasal özellikleri nedeni ile oldukça düşüktür. Bu nedenle kalkerli yumuşak kayalarda ve kireçtaşında yüksek oranda flor içermelerine rağmen yer altı suları, yerüstü sularına göre flor içeriğinden oldukça fakirdir. Flor kaynak sularında genellikle alüminyum ve sodyum, deniz sularında kalsiyum ve magnezyum bileşikleri şeklinde bulunur. Suda mevcut olan florun en büyük kaynağı volkanik kayalardır. Endemik florozis alanları, sıklıkla aynı zamanda volkanik bölgelerdir (41). Florla kontamine zengin su kaynaklarına yakın alanlarda normal ve düşük düzeyde flor içeren su kaynakları bulunabileceği belirtilmiştir. Bu nedenle birkaç kaynaktan örnek alınarak yapılan değerlendirme sonucunda bölgedeki su kaynaklarının normal düzeyde flor içerdiği kanısına varmak çok doğru bir sonuç olmayacaktır (42).

Hayvanlarda ve insanlarda florun vücuda alımındaki temel kaynak su olarak bilinmektedir, ancak bunun yanında önemli miktarlarda florun besinler ve hava kirliliği nedeni ile de alındığı bildirilmiştir (43). Endemik florozis bölgelerinde yetişen besinlerdeki flor oranının da yüksek olduğu bildirilmiştir (44). Sodyum florid içeren ilaçların uzun süreli kullanımının iskeletsel florozise neden olduğu bilinmektedir. Romatoid artrit nedeni ile niflümik asidin aralıklı olarak uzun süreli kullanımı iskeletsel florozise yol açmaktadır. Literatürde ilaç kullanımına bağlı olarak gelişen iskeletsel florozis vakaları bildirilmektedir (45-47).

Tüm yiyeceklerin flor içerikleri kesin olarak bilinmemekle birlikte, flor açısından fakir olduğu bilinen bazı gıdalarda yüksek flor oranlarına rastlanabilmektedir. Yüksek olan flor oranının besinlerin işleme koşullarına bağlı olarak ortaya çıktığı belirlenmiştir. Örneğin işlenmiş tavuklarda 4.4 ile 10 ppm arasında değişen yüksek flor oranına rastlanmıştır nedeni ise tavuk işlenmesi ve kemik uzaklaştırılması işlemi esnasında flordan yüksek olan kemik içeriğinin tavuk etine karışması olarak belirtilmiştir. Benzer şekilde deniz ürünleri orta düzeyde flor içeriğine sahiptir, ancak deniz ürünlerinin kurutularak tüketilmesi florun konsantre hale gelmesine neden olmaktadır (48). Kurutularak tüketilen balık ve deniz ürünlerinde 40 ppm düzeyinde flor bildirilmiştir (49).

Flor içeriği araştırılan gıdaların başında bebek ve çocuk beslenmesinde kullanılan gıdalar gelmektedir. Deniz ürünlerinde ve işlenmiş tavuk ürünlerinde olduğu gibi çocuk beslenmesinde kullanılan besinlerin florlu su ile işlem görmesi flor içeriğinin artmasına neden olmaktadır. Florlu su ile işlem görmüş tahıllar 3.8 ile 6.3 ppm düzeyinde flor içerirken florlu olmayan su ile işlem gören tahılların flor düzeyi 0.9-2.1 ppm düzeyinde olmuştur. Alkolsüz içeceklerde de besin maddelerinde olduğu gibi florlu su ile hazırlanma durumunda yüksek flor içeriklerine rastlanmıştır. Kültürle yetiştirilmiş bitkilerin flor içeriği çay haricinde oldukça düşüktür. Çayın flor içeriği 440 mg/l ye kadar gözlenebilmektedir (50, 51).

İnsanlarda diş çürüklerinin önlenmesi ve osteoporoz gibi hastalıkların tedavisinde kullanımının yaygınlaşması, florlu bileşiklerin insan ve hayvan sağlığı açısından toksikolojik önemini artırmıştır (37). Flor iyonunun sağlık üzerindeki faydalı etkileri belli bir konsantrasyon aralığındadır. Sudaki güvenli flor miktarı 1 litre içme suyunda 1 mg olarak önerilmektedir (52). Bu değer, çocuklarda yaşa bağlı olarak, genelde ise ortalama sıcaklığa göre değişiklik gösterir. Yapılan çalışmalarda bu oranın iklime göre değişmesi gerektiği, sıcak iklime sahip bölgelerde su kaybının terleme yolu ile fazla olması nedeni ile bu oranın tropikal ve subtropikal ülkelerde daha düşük olabileceği ve bu düzeyde de florun yan etkilerinin görülebildiği söylenmiştir (53). Kabaca, 0,8–1,5 mg/l aralığındaki florür iyonu konsantrasyonları insan sağlığına faydalı

etkiler göstermektedir. Bu faydalı etkiler ergenlik çağında, optimum düzeyde florürlü su içen insanlarda diş çürümelerinde azalma olarak ortaya çıkar (54).

Yüzey sularında bulunan flor, vücuda alınan florun en büyük kaynağıdır (55). Dünyanın çeşitli yerlerinde içme sularında görülen flor iyonu konsantrasyonları ülkeden ülkeye farklılık göstermektedir. Yüzey sularındaki yüksek flor düzeyi, dünyanın çeşitli bölgelerinde floroze sebep olarak yaygın bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. Doğu Afrika, Moğolistan ve Hindistan yüzey sularında yüksek oranda flor bulunan bölgelerdendir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) sudaki florid değerini 1.5 mg/l sınır olmak üzere bildirmektedir ve bu sınıra göre dünya üzerinde yüksek flor içeriğine sahip bölgeler olan Suriye'den Ürdün'e kadar olan bölge, Mısır, Libya, Cezayir, Sudan, Kenya, Türkiye, Irak, İran, Afganistan, Hindistan, Kuzey Tayland ve Çin olarak bildirilmiştir. Yine WHO'nun bildirisinde dünya üzerinde florozin milyonlarca insanı etkilediği belirtilmiştir (56). Hindistan, bu bölgeler içinde florun etkilerinin en yaygın olarak gözlemlendiği bölgedir. Hindistan'da yaklaşık 60 milyon kişinin içme sularının yüksek flor içeriği nedeniyle floroze riski ile karşı karşıya kaldığı tahmin edilmektedir (57). Meksika'da 5 milyon kişi yüksek düzey flor iyonundan etkilenmektedir (58).

Yurdumuzda Göller Bölgesinde yapılan araştırmalar bu bölgenin endemik floroze bölgelerinden biri olduğunu göstermiştir (1, 59, 60). Göller bölgesinde içme sularında flor iyonunun yüksek düzeyde görüldüğü yerlerden biri de Isparta şehridir. Şehir, içme sularında bulunan flor iyonu nedeniyle geçmişte çeşitli inceleme ve araştırmalara konu olmuştur. Yüksek flor içeriğine sahip olan ve yakın zamana kadar Isparta içme suyu ihtiyacını karşılamak amacı ile kullanılan Gölcük Krater Gölü, Göller Bölgesinde yer alan Isparta ilinin güneybatısında bulunur. Şehir merkezine 11 km mesafede bulunan Gölcük krater gölü ve çevresi, sahip olduğu jeolojik yapı nedeni ile flor iyonu için kaynak oluşturmaktadır. Isparta ili içme suyunun geçmiş yıllarda sağlandığı bir kaynak olan Gölcük Krater Gölü ve drenaj alanının bulunduğu yer altı sularında 6 mg/l'ye kadar flor değerleri ölçülmüştür. Dünya Sağlık Örgütü (WHO) raporları gereğince; Isparta şehrinde, iklimle bağlı su tüketim miktarı da göz önüne alınarak, içme sularındaki maksimum flor

iyonu miktarının 1,2 mg/l olması gerektiği belirlenmiştir (61). Buna karşılık, Isparta ve çevresinde, flor iyonu miktarı fazla olan suyun volkanik arazide tarımda kullanılması nedeni ile yöre halkı, normalde besinlerle alması gereken 0,25-0,50 mg florürden çok daha fazla flor almaktadır.

Isparta ve çevresindeki yer altı içme suyu kaynaklarında flor iyonu konsantrasyonu, 2-4 mg/l 'lik değerleri ile günümüzde kabul edilen içme suyu standartlarının üzerindedir. Geçmişte Isparta şehrinde yaşayan insanları önemli ölçüde etkileyen problem bugün, içme suyu kaynağının değiştirilmesi ile büyük oranda çözülmüştür. İlin batısında bulunan bazı yer altı suyu kaynaklarında yüksek flor miktarına sahip su kaynaklarının kullanımına halen devam edilmektedir. Isparta ilinde yaşayan bir çok kişinin dişlerinde, halen dental florozise rastlamak mümkündür (62).

1954 yılında İstanbul Teknik Üniversitesinde yapılan Isparta su analizinde yüksek flor değerleri gözlenmiştir (Çizelge 1).

Çizelge 1 1954 yılında İstanbul Teknik Üniversitesinde yapılan su analizi sonuçları

Kaynağın adı	Flor düzeyi (mg/L)
Kanlıdere su kaynağı	4,92 mg/L
Andık Deresi su kaynağı	3,88 mg/L
Gölcük su kaynağı	2,10 mg/L
Naneli su kaynağı	2,47 mg/L
Menekşeli Dere su kaynağı	3,05 mg/L
Gölcük Elmalı su kaynağı	3,35 mg/L

1976 yılında yapılan bir çalışmada, Isparta'da içme sularıyla optimumdan daha yüksek flor alan bireylerin toplam nüfusun %69'u olduğu tespit edilmiştir (63).

1994 yılına kadar yüksek değerlerde gözlenen içme sularındaki flor düzeyi bu tarihten itibaren yeni su kaynaklarının içme suyu sisteminde kullanımı ile miktarları normal seviyelere düşmüştür (T.C. Isparta Belediye Başkanlığı, 10/01/2007: 35 sayılı Fen İşleri Müdürlüğü kaydı) ancak günümüzde halen dental florozise sahip çocuk ve genç bireyler kliniklerimize başvurmaktadır (62).

2001 yılında Isparta ilindeki bazı kaynakların florür iyonu açısından durumu incelenmiş ve Çizelge 2'de verilen değerler ölçülmüştür (64). Ölçülen değerler, şehrin batı kısmında yer alan kaynaklarda suyun sağlık açısından riskli düzeyde olduğunu göstermektedir.

Çizelge 2 2001 yılında Isparta şehrindeki bazı içme suyu kaynaklarında flor iyonu konsantrasyonları

Kaynağın adı	Flor düzeyi (mg/L)
Karbuz Çeşmesi	0,78 mg/L
Yenice Mah. Çeşmesi	2,63 mg/L
Yakaören Köyü Çeşmesi	0,76 mg/L
Milas kavşağı çeşmesi	1,73 mg/L
Kumlusu Çeşmesi	2,70 mg/L
Isparta şehir şebekesi	0,31 mg/L
Üniversite şebekesi	0,58 mg/L

2003 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından Türkiye'nin su flor haritasını belirlemek için hazırlanan kitapta yer alan Isparta ilinin merkez su kaynaklarının flor değerleri Çizelge 3'te belirtilmiştir (65).

Çizelge 3 2003 yılında Sağlık Bakanlığı tarafından yapılan su analizi sonuçları

Kaynağın adı		Flor düzeyi
Gölcük kaynak suyu	Isparta içme suyu olarak kullanılmamaktadır.	1,9 mg/L
Andık deresi kaynak suyu	Şebeke suyu	0,85 mg/L
Üniversite	Kuyu suyu	0,82 mg/L

2-2. Florun Vücuda Giriş Yolları ve Atılımı

Flor canlıların sindirim ve solunum yolu aracılığı ile aldığı anyonlardan biridir. Pek çok ülkede flor içme sularına diş çürüklerini önleme amacı ile ilave edilmektedir. Flor aynı zamanda pek çok diş macunu ve diğer diş hekimliğinde kullanılan preparatlar içinde mevcuttur.

Florun vücuda girişi en fazla sindirim sistemi yoluyla bağırsaklardan gerçekleşir. Flor bileşikleri insan ve hayvanlarda gastrointestinal sistemden hızlı ve etkili bir şekilde emilir. Florun bağırsaklardan emilimi basit difüzyonla gerçekleşir. Sodyum florid alımından kısa bir süre sonra kan flor düzeyi hızlı bir şekilde yükselmeye başlar ve 30–60 dakika içinde pik plazma konsantrasyonuna ulaşır (66-68). Florun alımından kısa süre sonra kanda görülmesi nedeni ile florun emiliminde midenin en azından çözünebilir ve dağılmış flor için ilk basamak olduğu belirtilmektedir (69). Küçük bir kısmı ise ağız dokuları tarafından emilmektedir (70).

Florun sindirim sisteminden emilimini etkileyen birçok faktör vardır. İçinde bulunduğu flor bileşiği içindeki çözünürlüğü, emilen miktar üzerinde büyük etkiye sahiptir. İyi çözünen bileşiklerin tamamına yakın kısmı hızla emilir. Bu nedenle, örneğin 6 mg'lık sıvı formda alınan sodyum floridin %97'si, katı formdaki kalsiyum floridin ise %62'si geri alınarak tekrar dolaşıma katılır. Kalsiyum florid sindirim öncesi sıvı formda alındığında ise; sodyum floridle aynı oranda emilir. Mide içeriğinin boşalmasındaki gecikme, florun emilim süresinin de gecikmesine neden olur ancak böbreklerden tekrar emilerek vücuda giren toplam flor düzeyini etkilemez (71). Florun doğada bileşikler halinde bulunması nedeni ile serbest radikal formunda sindirimi söz konusu değildir. Yiyeceklerle birlikte sodyum florid formunda alınan florun emilimi gecikir ancak vücuda alınan toplam flor miktarını değiştirmez. Florun besinlerle birlikte vücuda kalsiyum florid formunda alınması florun emilim miktarını artırır. Yapılan çalışmalarda sodyum florid, hidrojen florid gibi çözünebilir flor bileşiklerinin, %80'den fazla oranda emildiği gösterilmiştir (72, 73).

Florun kanda izlenmesi ile birlikte, florun emilim hızı ile ilgili fikir yürütülebilir. Çözünebilir flor vücuda alındıktan 30-60 dakika sonra plazmada en üst düzeyde gözlenir (66, 68). Plazmada tespit edilen flor değerleri vücuda alınan toplam florun miktarıyla ilgilidir. Florun dokularda mevcut olan miktarı homeostaz ile belirlenmemektedir (67). İçme sularında < 0,1 ppm gibi düşük değerlerde flor içeren bölgelerde ortalama plazma flor düzeyinin 0,4 $\mu\text{mol/L}$ (7,5 $\mu\text{g/L}$) olduğu tespit edilmiştir. İçme sularındaki oran 0,9–1,0 ppm olduğu zaman plazma düzeyinin yaklaşık 1 $\mu\text{mol/L}$ (19 $\mu\text{g/L}$) olduğu gözlenmiştir (74). Florun plazmadaki yarılanma ömrü farklı bireylerde farklı süreler göstermesine rağmen bu süre 2-9 saat olarak kabul edilmektedir (67). Solunum yolu ile alınan florun plazma flor konsantrasyonunun yükselmesine neden olduğu da bildirilmektedir. Flor solunum yolu ile doğrudan akciğerlerden emildiği için bazı endüstri alanlarında iş sağlığı tehlikesi olarak kabul edilmektedir (75).

Flor sindirim veya solunum yolu ile vücuda alındıktan sonra kan yolu ile tüm vücuda dağılır (76). Vücutta flor büyük oranda kalsifiye dokularda birikir. Vücuttaki florun %99'unun kemik ve dişlerde biriktiği gösterilmiştir (77, 78). Kemiklerde flor birikirken hidroksiapatitin hidroksil iyonu ile birleşerek hidroksiflorapatit şekli alır. Kemik flor düzeyinin yaş, daha önce alınan flor miktarı ve kemik yenilenmesine bağlı olduğu bildirilmiştir (79). Kemiklerde depolanan florun iyonik formunun bir kısmının, zaman içinde kemikte gerçekleşen yapım ve yıkım faaliyetleri ile kemik yüzeyinden interstitiyel alana bırakıldığı gösterilmiştir (80, 81).

Sindirim ve solunum yolu ile vücuda alınan flor bileşikleri vücuttan ter, feçes, saç, cilt, tükürük yolu ile atılsa da, florun birincil atılım yolu idrardır (82). İdrar, florun sindirim sistemine giren miktarını belirlemek için de kullanılmaktadır (83). Tek doz alınan florinin 4 saat sonunda idrarda görülen oranı, alınan flor oranının %30'udur (84). Kemikte tutulmadan kalan florun ise tamamı 24 saat içinde vücuttan atılır. Plazmadan glomerüllere geçen flor değişik oranda tübüler geri emilime uğrar. Flor böbrek tübüllerine girdikten sonra değişik konsantrasyonlarda tekrar emilerek sistemik dolaşıma katılır. Dolaşım sistemine katılmayan bölümü ise idrar yolu ile atılır (85).

2-3. Flor Zehirlenmesi

Flor çürük önleme özelliği yanında bazı yan etkilere de sahiptir. Florun akut olarak yüksek dozlarla alımı veya optimal dozların uzun süreli kronik alımı akut sindirim sistemi ve böbrek rahatsızlıklarına, dental ve iskeletsel florozise neden olmaktadır. Flor elementi için güvenli ve toksik doz arasındaki sınır oldukça dardır. İçme suyunda bulunan 0.3-1 mg/l düzeyindeki florun diş çürüklerinin önlenmesinde ve osteoporozun önlenmesinde önemli rolü olduğu bildirilmektedir (54). İçme suyunda 1.5mg/l üzerinde ise toksik belirtiler gözlenmektedir (56).

2-3.1. Akut Flor Zehirlenmesi

Florun akut ölümcül dozda alımı oldukça nadirdir. Ağız yoluyla çözülmüş formda alındığında ölümcül olan doz her bir kilo ağırlık için 35-70mg flordur (86). Bu 70 kilogram ağırlığındaki bir yetişkin için 5-10 gr, 15 kilogram ağırlığındaki bir çocuk için ise 1-2 gr sodyum floriddir. Bu dozların altında alınan flor ise mide bulantısı ve kusmaya neden olabilir.

Akut zehirlenmedeki belirtiler çabuk gelişir. Yaygın karın ağrısı, diyare, kusma, tükürük miktarında artış, ve susuzluk gelişir. Kusmayı sağlayarak floridin emilimini azaltma, ve büyük hacimlerde kalsiyum içeren kireç suyu, süt verilmelidir. Alüminyum hidroksit jel, florun bağlanmasını sağlama açısından oldukça yararlıdır (86). Alkalin özellikteki idrar florun idrardan tekrar emilimini önlediği için idrarın pH'sını değiştiren ve alkalin yapan diüretikler akut flor zehirlenmesinde oldukça yararlı etki gösterirler (87). Florun idrardan hızla atılımının sağlanması ile 24 saat içinde hastanın semptomlarında önemli düzelme gözlenir (88).

2-3.2. Kronik Flor Zehirlenmesi

Optimum düzeyden daha yüksek düzeyde florun uzun yıllar tüketildiği durumlarda iki farklı türde florozis ortaya çıkar: iskeletsel ve dental florozis. İskeletsel florozis eklem hareketlerinde kısıtlanmaya, hafif formunda osteoskleroz ve daha şiddetli vakalarda ise kas liflerinde kalsifikasyon, kas güçsüzlüğü, osteoporoz ve nörolojik belirtilere neden olur. 1,5 ppm'den fazla florür iyonu içeren bir içme suyunun uzun süre tüketilmesi, dişlerde ve iskelet sisteminde florozis hastalığına neden olmakta, 4 ppm'den fazla konsantrasyonda alındığında nörolojik hasarlar ve daha ileri boyutta artmış toksik etkiler görülmektedir (89). Hastalığın seyri alınan flor miktarına, süreye göre değişebilmektedir. Düşük seviyelerde optimal flor seviyesine ulaşmak için florlanan sularda florun kemik kütlelerinde artışa neden olduğu, ancak kortikal kemik üzerinde daha az etkilenme olduğu bildirilmektedir (90-92). Kronik flor zehirlenmesi sonucunda mine yüzeyinde opak alanlarla karakterize olan dental florozis iskeletsel florozise oranla daha sık gözlenmektedir. Endüstriyel floroziste yumuşak doku etkilenmeleri de gösterilmiştir (93). Yumuşak doku etkilenmeleri incelenirken flor toksisitesine bağlı olarak arterlerin kalsifikasyonu bildirilmiştir (94). Florun uzun yıllar yüksek dozlarda alımı sonucunda yumuşak dokularda yan etkilerinin ortaya çıktığı bilinmekle birlikte, en önemli yan etkiler vücudun kalsifiye sert dokularında gözlenir.

2-4. Flor ve Vücutun Sert Dokuları

2-4.1 Florun Dişler Üzerindeki Etkileri

Flor diş dokularında değişik biçimlerde depo edilir. İlk kez 1803 yılında Morichini (95) dişlerin flor içerdiğini bildirmiştir. İlk depolanma aşaması dişlerin organik ve mineral içeriğinin oluşumu fazındadır. Sonrasında, diş sürmesinden önce doku sıvılarından ve sürme öncesi olgunlaşma aşamasında, son aşamada ise sürme sonrası olgunlaşma ve yaşlanma periyodu süresince topikal olarak mine tarafından depo edilen flordur. Sağlıklı minenin içerdiği florun çoğunluğu sürme öncesi depolanan ve dokular tarafından sağlanan flordan kaynaklanmaktadır. Dokulardaki flor içeriği, dışarıdan alınan flor miktarına bağlı olduğundan, minedeki flor miktarı büyük oranda sudaki flor oranı ile ilişkilidir. Araştırmalar aynı bölgede yaşayan erkeklerin bayanlara oranla, diş minelerinde %10 daha fazla flor bulunduğunu göstermektedir. Bu durumun, erkeklerde diş sürmesi öncesi olgunlaşmanın daha uzun sürmesinden kaynaklandığı bildirilmiştir (96). Aynı bireyin farklı dişlerinde ve aynı dişin farklı bölgelerinde değişik flor oranları gözlenebilmektedir (97, 98) ancak bu durumun gelişimsel faktörlerden çok mine aşınması ve çürük aktivitesinden kaynaklandığı bildirilmiştir (99). Dentin ve sementin flor içeriği minenin içeriğinden daha yüksektir (100-102). Mineralizasyon süreci diş sürmesinden önce tamamlanmasına rağmen, diş yüzeyi üzerinde minerallerin depo edileceği alanlar hala mevcuttur. Bu alanların çoğu, zamanla tükürükteki kalsiyum, fosfat ve florun birikmesi ile kaybolan beyaz opak lekeler şeklindedir (103). Flor varlığında, minede poroziteye veya mineral birikimine neden olan değişiklikler minenin flor içeriğinde artışa neden olur. Minede beyaz opak lekeler, kahverengi lekeler veya çürük kavimleri gibi açıkça gözlenen kusurlu alanların daha fazla flor içerdiği bulunmuştur (104). Florozisli dişlerin dentin geçirgenliği florozisli olmayan dişlerden daha azdır (62).

Weatherell ve arkadaşları (97), minenin üst tabakasının zamanla aşınmasının veya aşınmaya neden olan diğer faktörlerin etkisi ile daha az flor içeriğine sahip minenin ortaya çıktığını göstermişlerdir. Kesici dişlerin labial yüzeyleri, kanin ve premolarların çiğneme yüzeyine yakın alanları gençlik döneminde daha fazla flor içeriğine sahipken, yaşlanma ile birlikte flor konsantrasyonları azalır. Diş etine yakın alanlarda ise flor içeriğinde yaşla birlikte kendiliğinden bir artış gözlenir. Diş etine yakın kısımlarda daha yüksek flor düzeyine rastlanması, dişetine yakın olan minenin flordan zengin plak tabakası ile kaplı olması ile açıklanabilir (97, 98).

Tüm kaynaklar yolu ile 2.75 mg/gün oranından daha düşük flor alımının diş çürüklerine yol açtığı, 7.75 mg/gün üzerindeki alımın ise florozisin değişik belirtilerinin görülmesine neden olduğu bildirilmiştir (4, 15). Yapılan araştırmalarda Türkiye'nin çeşitli bölgelerinde içme sularındaki yüksek flor içeriğine bağlı olarak artmış dental florozis insidansına dikkat çekilmiştir (105-107).

2-4.1.1. Dental Florozis

Dean (108), ABD'de yaptığı geniş kapsamlı incelemeler sonucu 97 yerleşim yerinde florozisli dişlere rastlamıştır. Lekeli mineyi başlatan en az florür iyonu miktarını 1 mg/l olarak bulmuştur. Bu miktarda florür iyonu bulunan suyu içenlerin yaklaşık %10'nunda lekeli mine tespit etmiştir.

Dental florozis iskeletsel florozisten daha yaygın olarak gözlenir ve dişlerin mine yüzeyinde opak alanlar şeklinde kendini gösterir. Dental florozis süt dişlerinde görülebildiği gibi kozmetik yan etkisi nedeni ile daimi dişlenme döneminde daha çok dikkat çeken ve yaygın olan bir durumdur (109). Daimi dişlenme döneminde meydana gelen yaygın opak alanlar mine yüzeyinde yatay olarak seyreden gelişim çizgileri olan perikimatları izler ve dişlerde artmış poroziteye yol açabilir (48). Daha şiddetli vakalarda oluşan poroziteler renklenip çukurcuklarda birleşerek bütün hale gelebilirler. Dental florozis

hayatın erken dönemlerinde özellikle mine gelişimi aşamasında maturasyon evresinde yüksek miktarda flor alımı sonucunda gözlenir (110-113). Bununla birlikte, teşhis edilebilir florozise neden olan flor miktarı, bu durumun ortaya çıkabilmesi için gerekli süre, her bir diş için en hassas olan dönem halen soru işaretlerine sahiptir ve bu konuda yapılmış pek çok çalışma mevcuttur (110, 111, 114-118). Diyetle total flor alımının hesaplanmasındaki karmaşıklık ve güçlükler nedeni ile florozis oluşması için gerekli miktar kesin olarak belirlenememektedir.

Dental florozis, yaşamın ilk yıllarında diş gelişimi sürecinde fazla miktarda flor alınması sonucu gözlenir. Derecelendirmesi Dean tarafından yapılmıştır (119). Ayrıntılı dental florozis sınıflaması ise Tylstrup ve Fejeskov tarafından yapılmıştır (120). Çocuklarda dental florosis için riskli dönem halen kesin olarak belirlenememiştir (121). Yapılan çalışmalar hem bebeklik döneminin hem de daha sonra takip eden çocukluk döneminin bu bakımdan önemli olduğunu göstermektedir (122, 123). Diğer bazı çalışmalar ise florozisin mine gelişiminin geç dönemlerinde ve erken mine olgunlaşması evresinde etkili olduğunu göstermektedir (110, 111, 113, 114). Jackson ve arkadaşları (124) Hindistan'da 7-10 yaş arası flordan yetersiz bölgede yaşayan çocuklarda %18 florozis, optimal flor bölgesinde yaşayanlarda %38 florozis ve 4.00 ppm oranında flor içeren yüksek düzey flor bölgesinde % 93 oranında dental florozis görülme sıklığı bildirmişlerdir. Aynı çalışmada 11-14 yaş grubu arasında üç bölgedeki görülme sıklığı %18, %56, %91 olarak belirtilmiştir.

Florun yeterli oranda alınmasının ağız içindeki streptococcus mutans gibi bakterilerin asit üretimini engelleyerek diş çürüklerini azalttığı bilinmektedir (125). Bununla beraber diş gelişiminin olduğu dönemlerde (1-8 yaş) yüksek dozlarda alındığında dişlerde dental florozis oluşur (126). Dental florozis gelişmesinde birçok mekanizma öne sürülmüşse de en çok kabul edileni flor nedeni ile mine matris proteinlerinin maturasyonunun önlenmesi ve bunun da kristalizasyona yol açmasıdır (124, 127). Amelogenin ameloblastlar tarafından salgılanan bir protein olup mine matriks proteininin yaklaşık %90'ını oluşturur. Yüksek molekül ağırlıklı bir protein olan amelogenin,

minede hidroksiapatit kristallerinin oluşmasını önler. Diş gelişiminin erken evrelerinde amelogeninaz enzimi ile amelogenin üretilir. Mine maturasyonunun bu evresi yüksek flor düzeylerine en duyarlı olunan evredir. Yapılan çalışmalarda florun amelogeninaz enzimini inhibe ettiği gösterilmiştir (127, 128).

1930'lu ve 1940'lı yıllardan sonra dental florozisin tanınmaya başlanması ile hastalığın görülme sıklığı ve içme sularıyla olan bağlantıları konusunda birçok yayın yapılmıştır (129-131). Bu çalışmalarda içme suyunda bulunan flor miktarı arttıkça dental florozisin ciddiyetinin de arttığı tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada içme sularında 0,2, 1 ve 4 ppm flor bulunan yerleşim bölgelerinde yaşayan 7-14 yaş grubundaki çocuklarda dental florozisin görülme oranı sırasıyla %81,8, %54,7 ve %7,9 olarak tespit edilmiştir (132). Seksen sekiz dental florozis çalışmasının incelendiği analizde içme sularındaki flor düzeyleri ile dental florozis varlığı ve ciddiyeti arasındaki ilişki bir kez daha kanıtlanmıştır (133).

2-4.2 Florun İskelet Sistemi Üzerindeki Etkileri

Florid, flor elementinin iyonik formudur. Memelilerdeki florun %99u, her iki formda da bulunabildiği kemikte yer alır. Flor, mineralize kemik içerisinde, hidroksiapatit ile kolaylıkla yer değiştirebilmektedir. İyonik formdaki flor kolaylıkla kemikten ekstraselüler sıvıya geçebilmektedir. Florun bu formunun kemikten serbest bırakılabilmesi için kemik rezorpsiyonu olması gerekli değildir. Bununla birlikte florun çok büyük bir kısmı hidroksiapatit kristal matrisinde yerleşik olarak bulunur (18).

Hidroksiapatit iskeletsel dokuların kollojen fibrillerinin etrafında depo edilen çözünmez bir kalsiyum fosfat tuzunun olgunlaşmış şeklidir. Saf hidroksiapatit formülü $Ca_5F(PO_4)_3$ dür. Hidroksiapatit mineralizasyon sürecinde kalsiyum ve fosfor çökmesinin ardından olgunlaşma sonucunda ortaya çıkar. Çökmenin olgunlaşması ile altıgen formdaki sıralanmış hidroksiapatit kristalleri şeklini alır. Kemik mineralinin son dönemlerdeki

analizi, hidroksiapatit kristalinin oldukça önemli bölümünün OH⁻ gruplarının karbonil grupları ile yer değiştirmesi sonucu karbonatlı apatitten oluştuğunu ortaya koymuştur. Karbonatlı apatit asidik pH'da hidroksil apatite göre daha fazla çözünmektedir. Florun, hidroksi apatit yapısına katılması ile birlikte oluşan yapı florapatit adını almaktadır. Bu formül $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{F}_2$ veya $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6\text{OHF}$ olarak ifade edilir. Oluşan bu kristaller de altıgen bir şekle ve sıralanmış bir dizilime sahiptir ve kristal içindeki florun miktarına göre daha uzun olabilmektedir. Florapatit, asidik ortamda hidroksiapatite göre daha az çözünür olduğundan floridin dokunun yapısına katılmasının onu daha güçlü kılacağı beklenmektedir, ancak durumun böyle olmadığı insan çalışmalarında gösterilmiştir (92).

Florun, florapatit şeklinde yer aldığı kemikten salınması için, kemikte osteoklastik kemik rezorpsiyonu oluşması gerekmektedir. Mineral matrisinin osteoklast aktivitesi ile asidik hale gelmesi, florapatitin çözünür hale gelmesi ve ekstrasellüler sıvı ile değişimi için yeterlidir. Flor bir kez serbest kaldıktan sonra bu durum, florun kemik hücresinde bulunduğu bir kanıt teşkil eder ancak florun etkin olduğu form halen tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar florun direkt olarak kemikleri etkilediğini belirtirken (16), florun etki göstermesi için alüminyum ile bir bileşik oluşturması gerektiği de savunulmuştur (134).

Florlu alüminyum bileşiklerinin vücut sıvılarında mevcut olup olmadığı halen incelenmektedir. Bu sorunu cevabı pH, protein konsantrasyonu ve hücre kompozisyonu içinde gizlidir. Bununla beraber, midenin asit ortamı içinde alüminyum ve flor AlF_3 ve AlF^- formunda bulunur. Bu formların (çoğunlukla AlF_3) bağırsaklardan hücelere girdiği belirtilmektedir (135). Flor, AlF^- formunda kemiğin yapısına girdikten sonra özel tirozin kinaz proteinlerini G proteinlerine doğru aktive eder.

Florun kemikteki miktarının idame ettirilmesi vücuttan atılan miktarla aynı veya daha fazlasının tekrar vücuda alınmasına bağlıdır. Turner ve arkadaşları (80), florun kemikteki durumunun idamesi için bir hesaplama yapmışlardır Bu formül, florun kemiğe girişinin non-lineer bir fonksiyonla oluştuğunu kabul eder. Bu fikir florun farmakokinetiği ile ilgili yapılan çalışmalar sonucunda doğmuştur (67, 136, 137).

Florun vücuttaki metabolizması ile ilgili bir diğer konu ise florun kemiğin yeniden şekillenme sürecinde iskelet ve ekstrasellüler sıvı arasında bir alış veriş olmasıdır. Floridin büyük çoğunluğu hücrenel aktivite sonucu atılır ve tekrar alınır. Turner'ın (80) oluşturduğu modelin sonuçları:

1) florun tutulması, kemik yeniden şekillenmesinin hızı ile ilgilidir. 2) florun kemiklerden uzaklaştırılması kemikte tutulumundan 4 kat daha uzun sürmektedir. Bu sonuçların birincisi ile ilgili kanıt, kemikteki flor içeriğinin, azalmış kemik yeniden şekillenmesi sonucu azalmamasıdır. Bu nedenle flor kemiğin yapısına kolaylıkla girebilmektedir ve bu kemik hücre aktivitesi ile alakalıdır ancak kemikten uzaklaştırılması oldukça uzun bir süre alır. Bu model kemikten florun uzaklaştırılmasının kemikte remodelasyonla olduğunu kabul eder ve bu rezorpsiyonun yüksek flor varlığında azaldığı belirtilir. Bu nedenle vücuttaki florun %99u kemikte depo edilir ve bir kez kemik yapısına katıldıktan sonra yarılanma ömrü en az 20 yıldır (77, 78).

Florun kemik kalitesi üzerindeki etkileri kanıtlanmıştır ancak kemik hücreleri üzerindeki, etkileri halen tam olarak anlaşılamamıştır. Kemik kalitesi değişik yazarlar için farklı anlamlar ifade etmektedir. Bununla birlikte genelde bu terim iskelet sisteminin kemik yoğunluğundan bağımsız olarak materyal özelliklerini tanımlamaktadır. Diğer bir değişle kemik kalitesi, materyalin kütlesi önemsenmeksizin dayanıklılığının incelenmesidir. Uzun yıllardır florun kemik kalitesini etkilediği de bilinmektedir. Franke ve arkadaşları (138) endüstriyel kaynaklardan flor almanın hidroksiapatit kristal büyüklüğünü ve şeklini etkilediğini göstermişlerdir. İncelemelerinde kullandıkları yöntem x-ray ayırıştırma yöntemi olmasına rağmen yüksek düzey flor almış alüminyum işçilerinde daha kısa ve ince kristalleri göstermişlerdir. Florun etkilerini inceleyen diğer çalışmalar kemiğin ultrason ivmesi, vertebral dayanıklılık, içerik, bükülme direncinin incelenmesini içermektedirler (139-145). Çalışmaların sonucunda iskeletin kemik yoğunluğunda bir artış gözlenmesine rağmen kemik dayanıklılığında orantılı bir artış gerçekleşmemektedir.

2-4.2.1. Florun Hücre Fonksiyonu Üzerine Etkileri

Kemiğin rezorbsiyon ve apozisyonundan, anahtar işlevi gören iki hücre olan osteoblastlar ve osteoklastlar sorumludur. Osteoprogenitör hücreler osteoblast oluşumunu sağlarlar. Osteoprogenitör hücre popülasyonu, kendi kendine yenilenme özelliği olan ve farklılaşması sonucunda osteoblastların oluştuğu hücre grubudur. Osteoblastlar tek bir nükleus içeren kemik yüzeylerinin içini kaplayan, matris proteini salgılayan ve tip I kollojenin büyük kısmını sentezleyen hücrelerdir. Kemik rezorbsiyonu kadar, kemik oluşumunu kontrol eden faktörlere de cevap vermesi nedeni ile iskelet sisteminin kütlesinin düzenlenmesinde oldukça önemli bir role sahiptir. Osteoklastlar, ise oldukça büyük, çok sayıda çekirdeğe sahip olan fagositoz yeteneği ve mineralize kemik matrisini eritebilme özelliği olan hücrelerdir. Monosit veya makrofaj ailesinden orijin alabilmektedirler. Kendilerine özgü yapılarında, kemiğin etkin olarak rezorbsiyonuna neden olan proteolitik enzimlerle birlikte büyük oranda ekstrasellüler lizozom ve reaktif oksijen türlerini salgırlar. Osteoklastogenez lokal faktörler kadar sistemik faktörler tarafından da etkilenir (79).

2-4.2.1.1 Florun Osteoblastlar Üzerindeki Etkileri

Florun iskelet sistemindeki açık etkilerinden biri osteoblast sayısının artışıdır. 1980'lerde florun kemik üzerindeki etkileri rezorbsiyon tartışılmaksızın, sadece vertebral kemik yoğunluğunda artışa neden olduğu şeklinde belirtilmiştir. Flozisli kemikten yapılan biyopsi örnekleri de insanlarda artmış osteoblast sayısını onaylamaktadır (146, 147). Florun, osteoblast bölünmesini artırması nedeni ile teorik olarak kontrolsüz hücre bölünmesi sonucu malignan değişikliklere neden olacağı düşünülmüştür. Bu

fikir sonucunda yüksek dozda florun osteosarkoma neden olabileceği belirtilmiştir (148,149).

Osteoblastlar üzerinde florun etkisi ilk olarak 1983'te Farley tarafından gösterilmiştir (150). Florun düşük ve toksik olmayan dozları da hücre bölünmesini uyarmaktadır, ancak yüksek dozlarda hücre bölünmesinin baskılanmasını uyarmaktadır. Bu sonuçlar florun osteoblastlar üzerinde farklı etkileri olduğunu ve bu sebeple klinik çalışmalarda paradoksal sonuçların gözlenmesine neden olmaktadır. Tüm bu etkilerin yanında, florun en önemli etkileri doğrudan iskelet sistemi üzerinedir. Florun etkileri şu şekilde özetlenebilir:

- 1) Florun düşük dozlarda da *in vivo* ve *in vitro* etkileri gözlenmiştir (134).
- 2) Florun etkileri özellikle iskelet sistemi üzerinedir (150, 151).
- 3) Florun etki göstermesi için aktif kemik büyüme faktörü gereklidir(152, 153). ve flor baskın olarak osteoprogenitör hücreler üzerine etki gösterir (154, 155).

Florun osteoblastlar üzerindeki etki mekanizmasının anlaşılması büyük öneme sahiptir. Bu konuda yeterli bilgiye sahip olunması florun etkilerinin spesifik olup olmadığını, toksisiteye mi bağlı olduğu ve hangi konsantrasyonun kemik hücresi fonksiyonunu etkilediği konularına açıklık getirebilir. Florun osteoblastlar üzerine etkisini açıklayan teorilerde, fosforlanmış tirozinin, flor alınmasından sonra arttığı kabul edilmektedir. Florun varlığında fosforlanmış tirozin proteinlerinin idamesi gerçekleşmektedir. Nedeni ise hücrelerin proteinlerin defosforilasyonunu gerçekleştirememesidir. Flor varlığında, osteoblastlarda fosforlanmış tirozine duyarlılık olduğu bilinmektedir. Bu şekilde tanımlanan bir enzim bulunmuş ve saflaştırılabilmektedir. Bu enzim osteoblastik asit fosfataz benzeri ve klinikteki flor düzeyi ile ilişkili olarak baskılanabilen bir enzimdir (156-159). AIF kompleksinin tirozin fosforilasyonunu doğrudan etkilediği belirtilmiştir. Bu noktada florun tek başına bir uyarı oluşturamayacağı bunun için alüminyuma ihtiyaç duyduğu belirtilmektedir (160). Kawase ve Suzuki (161) florun protein kinaz C aktivitesini uyardığını öne sürmüşlerdir. Farley ve arkadaşları (162) ile Zerwekh (163), 1990 da, hücrelere kalsiyumun girişini, hücre sayısının artışı için florun neden olduğu bir uyarım olarak kabul etmişlerdir.

Pek çok çalışmada osteoblast sayısının arttığı sonucuna varılmışken bazı araştırmacılar iskeletsel floroziste florun etkilerini paradoksal sonuçlarla bildirmişlerdir. Boivin ve arkadaşlarının (164) biyopsi çalışmalarında farklı kaynaklar yolu ile yüksek flor alan bireylerde florun hücre seviyesinde toksik etkileri ile birlikte osteoblast üretiminde açık bir artış görüldüğü bildirilmiştir. Florun endemik veya endüstriyel kaynaklardan alınmasından sonra kemik hacminde artış, kemiğin korteks kalınlığında artış ve artmış poroziteden bahsedilmiştir. Bununla birlikte, kortikal kemik kütlesinde bir azalma gözlenmemiştir. Florozisli hastalarda osteoid parametreleri de (mineralize olmayan tip I kollojen) önemli ölçüde artmaktadır. İlginç olarak, florotik hastalar kontrol grubuna göre daha fazla osteoblasta sahiptirler, ancak mineral depo edilme hızı önemli derecede azalmaktadır. Artmış sayıdaki hücreye rağmen bu hareketsiz hücrelerin uzamış bir inaktif devre geçirdikleri anlaşılmaktadır. Bu nedenle, araştırmacılar florun yeni osteoblast oluşumunu arttırdığını ancak yüksek konsantrasyonlarda hücreler üzerinde bağımsız bir toksik etki sonucunda iskeletsel kemik kütlesinin belirgin şekilde artışını engellediğini bildirmişlerdir (164).

2-4.2.1.2 Florun Osteoklastlar Üzerine Etkileri

Florun osteoklast aktivitesi ve devamında kemik rezorpsiyonu üzerine açıklanmış etkileri, osteoblastlar üzerine açıklananlardan daha azdır. Florun osteoklastogenezisi ve *in vitro* sistemlerde osteoklast aktivitesini azalttığı konusunda çalışmalar vardır (134, 151). Bununla birlikte *in vivo* sistemler üzerine etkileri kesin olarak bilinmemektedir. Bu konu, ancak florun hayvan ve insanlar üzerindeki bütünsel etkilerini inceleyen yeni çalışmalarla ile açıklanabilecektir.

Literatürde, osteoklastlarla ilgili yapılan çalışmaların büyük çoğunluğu bir inhibisyon gerçekleştiği konusunda fikir birliğine sahiptir. Gerçekte bu etki osteoblastlarda olduğu gibi eşli G protein aktivitesi ile ilgilidir. Moonga ve

arkadaşları (165), AIF^- formundaki florun konsantrasyona bağılı olarak kemik rezorbsiyonunda inhibisyona neden olduğunu göstermişlerdir. Bu inhibisyonla ilgili olarak tartarata dirençli asit fosfataz (TRAP) salgılanmasında belirgin bir artış gözlenmiştir. TRAP tahminen osteoklastlardan salgılanmaktadır bununla birlikte salgılanmış bir enzim olarak fonksiyonu tam olarak bilinmemektedir. Bu etkinin yalnızca AIF^- tarafından oluşturulduğunu söylemek doğru olmayacaktır çünkü NaF ile yapılan tedavilerde de benzer bulgular bildirilmiştir (166-168).

Florun neden olduğu azalmış kemik rezorbsiyonunun diğer bir kanıtı, osteoklastik aktivitenin klinik bir belirteci olan asit üretimidir. Kemik matrisinde, normal osteoklastik rezorbsiyonda ortamın asidik olması gerekmektedir. Kemik matrisindeki osteoklastların pH'sı (asitlik düzeyi), protona hassas turuncu akridin boyası ile belirlenebilmektedir. Yüksek doz florla karşılaşmış kemik matrisinde pH'nın yüksek olarak belirlenmesi (asitlik düzeyinin düşmesi sonucu bazik ortam) nedeni ile, florun kemik rezorbsiyonu için bir inhibitör görevi üstlendiği belirtilmiştir (169).

In vivo çalışmalarda florun osteoklast fonksiyonuna ve kemik rezorbsiyonu üzerine etkileri oldukça karmaşıktır. Bazı kontrollü hayvan çalışmaları osteoklast aktivitesindeki (odontoblast aktivitesinde de) azalmayı göstermektedir. Bu çalışmalarda klinik olarak optimumdan yüksek dozda flor alan kemirgen ve tavşanlar incelenmiştir. Zaman aralıkları gün ve haftalar arasında farklılıklar göstermiştir ve sonuçta rezorbsiyon hücrelerinde önemli azalma gözlenmiştir (170-172). Bazı çalışmalar florun osteoklastik aktivite üzerindeki etkilerini az veya istatistiksel olarak anlamsız bulmuşlardır (173, 174). Araştırmacılar, florla tedaviden sonra artmış rezorbsiyon göstermişlerdir (175, 176). Bu çalışmalar, temel çoklu hücre birimlerin (BMU:basic multicellular units) başlangıcına ve remodelasyon yüzeylerinin uzanımına göre yapılmış çalışmalardır. İskeletsel araştırma alanında, olgun kemiğin kendini BMU'nun oluşması ile yenilediği kabul edilmektedir. Bu birim osteoklastik kemik rezorbsiyonu ile başlayan kemikteki yeniden şekillenmenin geçici bir tanımıdır ve kemik oluşumu süreci ile devam eder. Tüm BMU aktivitesi bu nedenle bir osteoklast hareketi ile başlar. Yüzeydeki artmış

yeniden şekillenme aynı zamanda artmış BMU'da gösterir. Snow ve Andersen (176) ile Kragstrup (175) kemik yüzeyindeki BMU'ları ve yeniden şekillenen yüzeyleri sayarak florun kemik rezorbsiyonunu arttırdığını göstermişlerdir. Araştırmacılar, bu bilginin *in vivo* deneylerden elde edilen bir bilgi olması nedeni ile, bu çalışmanın florun insanlar üzerindeki etkilerini açıklama konusunda da geçerli olup olmayacağı konusunda kesin bir sonuca varamamışlardır.

2-4.2.2 Florun Kemik Mineralizasyonu Üzerine Etkileri

Diğer dokulara benzemeksizin kemiğin mekanik direnci ve sertliği organik matrisine depo edilen kalsiyum fosfatla ilgilidir. Özel bir bağ dokusu olan kemik vücutla metabolik ilişkiye girerek ve onu destekleyen bir alt yapı olarak işlev görür. Kuru olgun kemiğin, yağ içeriği olmaksızın %35i organik matristir ve geri kalanı ise kemiğin inorganik kısmıdır. Kemiğin organik içeriğinin %90ı kollojen tarafından oluşturulurken, geri kalan bölümü non-kollojen proteinler, lipid ve karbonhidratlardır. Kemiğin yapısı ve içeriği, mineralizasyonu, büyüme süresince değişir ancak belli bir türe özgü olan olgunlaşmış kemiğin içeriği hemen hemen aynı kalır. X-ray ayırıştırma yöntemi ile kemiğin temel yapısı olan kalsiyum fosfat mineralinin hidroksiapatitle benzer özelliklere sahip olduğu belirlenmiştir. Hidroksiapatit basit bir formülle $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3(\text{OH})$ olarak ifade edilir. Hidroksiapatitteki bileşenlerin yerine geçebilen pek çok yapı mevcuttur. Örneğin flor hidroksil iyonunun yerine, stronsiyum ise kalsiyumla yer değiştirebilmektedir. Bu nedenle apatit ailesinin benzer yapıda ancak çok sayıda farklı formülü mevcuttur, örneğin florapatit, stronsiyumapatit gibi. Apatit içindeki Ca, Pb, Sr, Fe, Mg, Ba, Sn, Mn, Cd gibi iki değerlikli iyonlar ve Na ve K gibi tek değerlikli katyonlar ile yer değiştirebilmektedir. Tetrahedral PO_4 grubu ise SO_4 , SiO_4 , CO_3 grupları yer değiştirilebilmektedir. OH'nın konumu ise belirli şartlar altında F, Cl, CO_3 ile yer değiştirebilmektedir (173).

Bazı durumlarda, hidroksiapatit yapısı içinde yer alan gruplarla küçük miktardaki bir yer değiştirme bile hidroksiapatitin ölçülebilir özelliklerinde önemli değişikliklere neden olabilmektedir. Üç boyutlu anatomik yapı ile bu durum açıklanabilmektedir. Flor ve OH⁻ iyonları yer değiştirdiği zaman birbirine komşu olan 3 kalsiyum iyonu arasında çok sıkı bir bağ oluşur nedeni ise florun OH⁻ iyonuna göre, kalsiyum iyonlarına daha yakın olmasıdır. Klor iyonu ise yer değiştirdiğinde flor kadar güçlü bir bağlanma oluşturmaz. Karbonat iyonu apatit içinde fosfor ve kalsiyumdan sonra gelen en zengin bulunan kimyasal gruptur. Karbonat grubunun yapısal konumu, kemik mineral içeriğindeki önemini anlamaya yardımcı olabilmektedir. İyi kristalize kemikte çok az miktarda karbonat yüzey bileşeni olarak görülür. Kötü kristalize bir apatitte ise karbonatın büyük çoğunluğu özel geniş yüzeylerde bulunur (177). Yüksek sıcaklığa sahip ortamlarda karbonat iyonu OH⁻ iyonu ile yer değiştirir. Kızılötesi ve x-ray ayırıştırmanın ışınsal dağılım fonksiyonu kullanılarak yapılan incelemeler de fosfatın karbonat ile yer değiştirme reaksiyonunun çok iyi mineralize kemikte bile iç gerilimlerin artmasına yol açtığı gözlenmektedir. Kimyasal olarak yapısal bozulmaya müsait bileşikler yapısal olarak sağlam özelliğe sahip benzerlerine göre daha reaktiftir. Karbonatın OH⁻ iyonlarının yerine geçmesi ile ilgili yeterli bilgi bulunmamaktadır.

2-4.2.2.1 Kemik Mineralizasyonu

Kemik minerali, kimyasal olarak çökelmiş hidroksiapatit kristallerine benzer olan hidroksiapatitin non-sitokiyometrik submikroskobik kristallerini içerir ve tek fazlıdır. Bu durum normal rezorbsiyon ve depolanma ile birlikte kemik büyümesini, onarımını ve yapım-yıkımını sağlayan reaktif bir materyal oluşmasına yol açar. Erişkin kemik kristalleri 2.5-5.0 nm ve en uzun yeri 25-35 nm kalınlığında genellikle pulcuk şeklinde olarak tanımlanır (178). Bütün türlerde kemiğin olgunlaşması ile birlikte ortalama kristal büyüklüğü artar ve olgunlaşmadan sonra ise ortalama boyut hemen hemen sabit kalır (179).

Hayat boyu devam eden rezorbsiyon ve tekrar depolanma işlemi süresince, yeni depolanmaya başlamış kristaller olgun kristallere göre daha küçüktür. (180). Olgun kemikte yeni olgunlaşmaya başlayan kemiğe göre daha fazla sayıda olgun kristal bulunur ve erişkin ortalama kristal büyüklüğü, aktif mineralizasyon gözlenen bölgelerde küçük boyda kristaller gözlene bile, yine de değişmez.

Kemik apatitindeki kristal yüzeylerinin yaklaşık olarak yarısında, %4 oranında CO_3^- iyonu formunda karbonat bulunur, böylece vücut sıvıları ile kolaylıkla iyon değişimi yapılabilir. Geriye kalan karbonat ise, fosfatın kemik içindeki yerini almaktadır. Kemik apatitinde gözlenen faaliyet artışının karbonat tarafından oluşturulan yapısal bozulma ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (181).

Sentetik apatitler gibi kemik apatitinin de yüksek derecede reaktif yüzeylere sahip olduğu belirtilmiştir (181). İnorganik kemik apatitinin *in vitro* kimyasal olarak çözünmesinde, organik matrisin kemiğin inorganik matrisine çok sıkı bağlandığı bilinmektedir (181). Bu bağlanma kemiğin biyomekanik direncinde çok büyük rol oynamaktadır.

2-4.2.2.2 Kemik Mineralizasyon Mekanizması

Mineralizasyon sürecinde öncelikle hücreler tarafından kemiğin organik matrisi oluşturulur ve daha sonra inorganik ekstraselüler mineral matrisi oluşmaya başlar. Kemik mineralizasyonu ile ilgili tam bir fikir birliği mevcut değildir. Pek çok farklı çalışmada matriste mineral oluşumu ile ilgili farklı kimyasal süreçler tanımlanmıştır. Kemik mineralizasyonu ile ilgili düşünceler 3 grupta toplanabilir (181):

1. Bölgesel olarak aşırı doyumluğa ulaşma sonucunda kendiliğinden mineral çökmesi: Buna örnek olarak, tüm mineralize alanlarda yer alan alkalin fosfatın fazla olan serbest fosfatı bırakması nedeniyle, apatit süper doyumluğu sonucunda mineralizasyon oluşması verilebilir. Alkalin fosfatın tüm mineralize alanlarda mevcutken, aynı zamanda yumuşak dokularda da

yer alması, bu yapının kemik mineralizasyonundaki görevinin tam olarak açıklanamamasına neden olmaktadır.

2. Matris içinde yer alan heterojen özellikte bir çekirdek oluşumu: Bu grupta mineralizasyon için kollojen, gama karboksiglutamat içeren proteinler, fosfoproteinler, glikoproteinler, asidik kalsiyum, fosfolipid, fosfat bileşikleri ve proteolipidlerden çekirdek oluşmaktadır.

3. Mineral baskılayıcıların ortamdan uzaklaşması veya nötralizasyonu: Bu grupta, kemik mineralizasyonu ile ilgili olarak yüksek ağırlıklı proteoglikanlar, doku mineralizasyonu için en önemli mineralizasyon baskılayıcısıdır.

Bu süreçler ayrı ayrı veya kendiliğinden hücre içinde ve dışında olmak üzere gerçekleşebilir.

Kemik düzensizliklerinin çoğu organik matrisin, büyük oranda da kollajenin düzgün gelişmemesinden kaynaklanır. Diğer yandan bazı hastalıklar (örneğin raşitizm), normal organik matrisin yetersiz mineralizasyonu sonucu genellikle de yetersiz kalsiyum ve D vitamini nedeni ile gerçekleşir.

2.4.2.2.3 Florun Kemikler Üzerindeki Etki Mekanizması

Florun kemik metabolizması üzerinde etkileri olduğu bilinmektedir. Kemikte bulunan flor miktarının 100-9700 mg/kg arasında olduğu bildirilmiştir (182). *In vitro* yapılan deneylerde florun kemiğin çözünürlüğünü azalttığı, (183), ve florla daha önceden tedavi görmenin paratiroid hormon tarafından uyarılan kemik rezorbsiyonunu azalttığı gösterilmiştir (184). 2-5 yıl arasında kalsiyum ve vitamin D kombinasyonu ile florla tedavi edilen bireylerde azalmış kemik rezorbsiyonu, kinetik kalsiyum ve histomorfometrik çalışmalarla gösterilmiştir (185). Apatit kristal özelliklerindeki değişiklikler flor tedavisinden sonra gözlenen kemik rezorbsiyonundaki baskılanma ile açıklanabilir (183). Osteoklastik enzimlerin çözücü etkisine karşılık artmış dirençle birlikte rezorbsiyon sürecinde flor içeren kemikten yüksek düzeyde

flor salınması, osteoklastik aktivitenin baskılanmasını ve florun akut ve kronik etkileri arasındaki farkı açıklayabilir.

4 ppm'den düşük flor bulunan bölgelerde iskeletsel florozis görülmez ancak kemik kristallerinde etkilenme meydana gelebilir. Fazla miktarda florun sindirimi florun OH iyonları ile değişimine neden olarak kristal büyüklüğünü artırır böylece kemiğin çözünürlüğü ve reaktifliği etkilenir. Sudaki flor oranının 0-4 ppm arasında olduğu bir endemik florozis bölgesinde post-mortem kemik incelemesi ile yapılan çalışmadan kemiğin flor içeriğindeki artışla birlikte kristal büyüklüğünün de arttığı belirtilmiştir (181).

Flor, hidroksil iyonu ile kemik apatiti içinde yer değiştirdiği zaman kemiğin çözünürlüğü azalır. Bu nedenle aşırı doymun flor çözeltisindeki ve flor içermeyen çözeltideki mineralizasyona bakıldığında florun kemik mineralizasyonunu artırdığı gözlenir. Gerçekte kristal boyutlarındaki küçük bir artış bile flor çözünürlüğünü önemli derecede etkiler. Klasik olarak Gibbs–Kelvin eşitliği kristal büyüklüğü ve çözünürlük arasındaki ilişkiyi inceler. Belirli bir büyüklüğün üzerinde çözünürlük değişmez, ancak bu büyüklüğün bir miktar altında kristalin boyutlarının küçülmesi nedeni ile çözünürlük önemli miktarda artar. Sonuç olarak florun neden olduğu kristal büyümesi ile birlikte ortaya çıkan apatit sitokiyometrisi kemikte oluşan durağanlığın diğer bir nedeni olarak kabul edilmektedir (180). Fazla flor alımının durdurulması ile hayat boyu devam eden kemikte gerçekleşen yapım ve yıkım sonucunda, kemikteki fazla florun idrar yolu ile atıldığı gösterilmiştir (186). Flor alımının tamamen ortadan kalkmasından sonra iskeletsel florozisten kurtulmanın onlarca yıl alabileceği belirtilmiştir (187).

2-4.2.2.4 Florun Kemik Oluşumu Üzerindeki Etkileri

Sodyum florid hücre, doku ve organlarda kemik oluşumunu uyararak kemikteki yeniden şekillenme üzerinde pozitif bir denge kurulmasını ve kemiğin trabeküler yapısının artmasını sağlamaktadır (185, 188, 189). Sodyum floridin *in vitro* kültür ortamındaki osteoblastlar üzerine etkilerinin

türe özel olarak dozun ve osteoblastların gelişiminin hangi evresinde olduğunun önemli olduğu belirlenmiştir (190). Sodyum floridin tavuklarda embriyonik tavuk kafatasından elde edilen osteoblastların bölünmesini ve farklılaşmasını artırdığı ve tavuklarda embriyonik mezenkim hücrelerinde osteogenesisi artırdığı gösterilmiştir (191). Florun kemikler üzerindeki fizikokimyasal etkilerine ek olarak osteoblastlar üzerine mitojenik, osteoklastlar üzerine de inhibitör etkileri gösterilmiştir (192, 193). İnsanlarda olgun trabeküler kemikten elde edilen osteoblast benzeri hücre kültürlerinde bu konuda yapılmış çalışmalar mevcuttur (151, 194, 195). Kassem ve arkadaşları (188) kemik iliği üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmalarında 10^5 M sodyum floridin hücre bölünmesini kontrol grubuna oranla %180 oranında arttırdığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada florun hücre farklılaşmasını da etkilediği gözlenmiştir. Florun bu çalışmada etkileri osteoblastlara oranla, az farklılaşmış stroma hücrelerinde daha fazla olarak gözlenmiştir. Kronik flor alımı süresince doğrudan ve dolaylı hücre mekanizmaları artmış kemik oluşumunu göstermektedir.

Kemik hücreleri çevrelerinde gerçekleşen elektrik akımlarına da yanıt verirler (196). Kemik kristalleri kemikte piezoelektrik akımı oluşturan mekanik stresler karşısında osteoblast aktivitesinin etkilenmesine yol açar. Florohidroksiapatit kristalleri nedeni ile kemiğin sertliğinde meydana gelen artış, bu elektrik akımlarının da artışına neden olabilmektedir. Bu hipotez florun vücudun ağırlığını taşıyan kemiklerde, (vertebra ve iliak kemik) kol kemiği gibi yük taşımayan kemiklere göre neden daha fazla etki gösterdiğini açıklamaya yardımcı olabilir (197).

Florun kemikler üzerindeki etkisi günümüzde sadece kısmen anlaşılabilmiştir. Vesterby ve arkadaşları (198) çalışmalarında florla tedaviden sonra trabeküler kemiğin kemik iliğinin daraldığını göstermişlerdir. Kemik iliği yıldız formu, trabeküler boşlukların artmasını sağlayan ve trabeküler beslenme ağında düzensizliklere neden olan yapısal bir parametredir. Bu nedenle, florun kemiğin trabeküler yapısını güçlendirdiği kabul edilmektedir.

Flor nedeni ile kemikte meydana gelen mineralizasyon defektlerinin etiolojisi tam olarak bilinmemektedir. 1960'ların sonunda ve 1970'lerin başında yapılan çalışmalar flor tedavisi nedeni ile gözlenen osteoid formasyonunun vitamin D ile birlikte verilen kalsiyumla önleneceğini belirtmişlerdir (199, 200). Mineralizasyon defektlerinin oluşumunun dozla birlikte arttığı gösterilmiştir. Günde 60mg sodyum florid alan bireylerde kemikteki tetrasiklin hatları keskin ve uniform özellikte iken, günde 90mg sodyum florid alan bireylerde ise yeni oluşan kemikte tetrasiklin hatlarının birleşiminde başarısızlıklar gözlenir (201).

Florun kemiğin kristal yapısını zenginleştirdiği bilinmesine rağmen, kendisinin kristal yapıda bir toksin olmadığı da bilinmektedir. Florapatit kristalleri ile birleştikten sonra daha geniş bir kütleye sahip olur. Kemik kristallerindeki bu yapısal değişiklik, bu yapıların kemiğin organik matrisine bağlanmasını da etkilemektedir. Johnson flor tedavisi süresince ortaya çıkan kemiksel yapının normal olarak kalsifiye olmadığı hipotezini savunmuştur (202). Bunun yanında florun kemik matrisindeki mineralizasyon inhibitörü olan dermatan sülfatın miktarını da artırdığı belirtilmiştir (203). Eanes ve Reddi (204) tarafından ratlarda yapılan bir çalışmada florla tedavi edilen farelerde, kalsiyumun geri alımı ile ilgili gecikme gözlenmiştir. Mineralizasyon defektleri, histolojik ve biyokimyasal bilgilerin ışığında, kristal oluşumunu sağlayan matris gelişiminin gecikmesi sonucunda matris alanlarının sayısının artması ile açıklanmıştır. Flor kullanımına bağlı olarak kemikte rezorbsiyon ve yeniden formasyonun trabeküler kemik hacmi üzerinde pozitif bir denge oluşacak şekilde değiştiği bildirilmiştir (204).

Osteoflorozisin en bilinen belirtileri, merkezi iskelet sisteminde osteoskleroz, periosteumda düzensiz kalınlaşmalar, osteofit oluşumu, kas ve tendon bağlantılarının mineralizasyonu, vertebral kemikler arasında köprü oluşumudur. Bu belirtiler radyografik olarak periferal iskelette de gözlenebilir. Uzun kemiklerde benzer şekilde kalınlaşmalar ve mineralizasyonlar radyografik teşhis için yaygın olarak kullanılmaktadır. Kortikal kemik, etkilenmesini kortikal erozyonlar ve trabeküler özellik kazanma şeklinde gösterebilir. Bu radyolojik, değişiklikler çoğu kez büyük anatomik

değişikliklerin de habercisidir. Osteofloroziste gözlenen değişikliklerin mikromorfolojisi tam teşhis koymada yetersiz olmakla birlikte meydana gelen tüm değişikliklerin kombinasyonu, diğer benzer hastalıklardan ayırt edici özellikler taşır. Mikroskopik olarak kortikal ve spongios kemiğin her ikisinde de hacim olarak artış gözlenir. Mineralize kemik, mevcut olan lameller kemiğin ve yeni oluşan kemik hücrelerinin bir karışımından ibarettir. “Florotik kemik” ise normal kemiğin tersi bir durumla, eski rezorbsiyon bölgelerinin gözlenmediği pürüzsüz bir yapı sergiler (205). Florotik kemikte mikroradyografilerde, non-mineralize bölgeler izlenebilir. Korteks üzerindeki periosteal ve endosteal alanlarda ve florotik kemiğin trabeküler alanlarında kemik iliği kavitesinde var olan kemikle ilgisi olmayan bir yeni kemik yapısı gözlenir. Florotik kemik, düzensiz kemiklerde de uzun süren ve devam eden kemik oluşumu belirtileri sergiler. Kemik oluşumu ile birlikte mevcut olan lameller kemikte ve yeni oluşmuş florotik kemikte yeniden şekillenme meydana gelir. Yeniden kemik şekillenmesi veya yeniden düzenlenme, bir rezorbsiyon ve bunu takip eden kemik oluşumu ile yeni osteon oluşumuna neden olur. Normal erişkin bireylerde kemikteki rezorbsiyon ve yeniden şekillenmenin bir negatif hali söz konusu iken, florotik kemikteki bu oluşum pozitifdir (206). Pozitif yeniden şekillenme ve florotik kemiğin oluşumu kemik kütlelerinde ve trabeküler devamlıkta artışa neden olur (198, 206). Teorik anlamda bu durum kemiğin mekanik özelliklerinde de artışa neden olmalıdır. Bununla birlikte, flor verilen hayvan deneylerinde ve 5 yıl süresince osteoporoz tedavisi için flor kullanan bireylerin kemiklerinde beklenen mekanik direnç yerine tam tersi bir direnç düşüklüğü gözlenmiştir nedeni ise florun oluşturduğu kemiğin yapısındaki farklılığa bağlanmıştır (207). Yapılan insan ve hayvan çalışmalarında florun kemikler üzerine olan etkisinin bifazik olduğu tespit edilmiştir. Ratlarda yapılan bir çalışmada çeşitli dozlarda flor verilen hayvanların kemik dayanıklılıklarının farklı olduğu gözlenmiştir. Femoral kemiğin maksimum dayanıklılığının 16 ppm flor verilen grupta olduğu gözlenmiştir (208).

Flor kemik yapımını uyarır, kemik kütlesini artırır ve kemik rezorbsiyonunu azaltır. Bu yararlı özelliklerinden dolayı osteoporoz

tedavisinde kullanılmıştır. Bununla birlikte, florun kemikler üzerindeki etkisi kemik yapısına göre değişmektedir. Kortikal kemiklerden ziyade, trabeküler kemikler üzerine daha erken başlangıçlı ve geniş etkileri vardır. Flor, vertebral kemiklere kalça ve el bileği kemiklerinden daha çok etki eder (193). Osteoporoz tedavisinde kullanılmalarıyla ilgili yapılan çalışmalarda bu ilaçların vertebral kemik kütlesini arttırmalarına rağmen kalça kırığı riskini azaltmadıkları dikkati çekmiştir (209).

2-4.2.3 İskeletsel Florozis

2-4.2.3.1 Endüstriyel İskeletsel Florozis

Florun dişler üzerinde olduğu gibi kemikler üzerinde de yararlı ve zararlı etkileri vardır. Florun kemikler üzerindeki yan etkileri ilk kez 1932 yılında Moller ve Gudjohnson tarafından bildirilmiştir ve 5 yıl sonra Danimarka'da kriyolit endüstrisinde çalışan işçilerde gözlenen etkileri ayrıntıları ile açıklanmıştır (210). Klinik olarak endüstriyel iskelet florozisi, mesleki olarak kriyolit (AlF_6Na_2) tozlarının alımı sonucu gelişir. Endüstriyel tipteki bu floroziste iskelet sisteminde kalınlaşma ile karakterize, kasların iskelet sistemine bağlandığı bölgelerde ve ligamentlerde kemikleşme ile birlikte sistemik osteosklerozun radyolojik belirtileri gözlenmiştir. Bu belirtiler en fazla merkezi iskelet sisteminde izlenmiştir ve periferik iskelette ve kafa kemiklerinde daha az belirti göstermiştir. İki kriyolit işçisinin postmortem bulgularında ise yetersiz mineralize ve iyi mineralize defektlerle karakterize kırılabilir nitelikte, ağırlaşmış beyaz renkte, kalınlaşmış kortikal ve trabeküler, düzensiz yapıya sahip kemik özellikleri izlenmiştir. Aynı belirtiler içme suyunda yüksek flor oranına sahip endemik florozis bölgelerinde (211) ve alüminyum endüstrisinde çalışan işçilerde de (212) bildirilmiştir. Franke ve Horn (213) endüstriyel florozisten etkilenmiş 25 otopsi çalışmalarında trabeküler kemiğin kalınlaşması, subperiostal fibröz kemik formasyonu, düzensiz matris formasyonu artmış yenilenme oranı, genişlemiş osteositik

kaviteler, lamella ve osteonların düzensiz dizilimini göstermişlerdir. Daha sonra diğer araştırmacılar diğer vakaları bildirmişlerdir (17, 214). Endüstriyel florozisten etkilenmelerin olduğu ülkeler Amerika, İngiltere, İsviçre, Almanya, Fransa, Norveç, Rusya, Hindistan, Polonya Danimarka, Çekoslovakya ve Hollanda'dır.

Endüstriyel florozise neden olan sanayi sektörleri alüminyum, kriyolit , florospar minerallerinde çalışanlar, cam, seramik, ve ilaç sanayisidir. Hastalığın temel semptomları kas-iskelet sisteminde gözlenmektedir. Sudaki yüksek düzey flor nedeni ile gelişen floroziste olduğu gibi hastalığın tamamen ortaya çıkması için uzun yıllar gerekir ve kroniktir. Lumbo-sakral ve boyun bölgesi en fazla zarar gören bölgelerdir. Diğer belirtileri eklem hareketlerinde kısıtlanma, ekzostoz oluşumu ve nörolojik belirtilerdir. Radyolojik özellikleri periosteal yeni kemik oluşumu, osteoskleroz, ligament kalsifikasyonu veya kemikleşmesi rahatsızlığı oluşmasına neden olur. Endemik iskeletsel floroziste olduğu gibi kemiğin kristal apatit yapısındaki hidroksil iyonuna benzerliği nedeni ile flor hidroksil iyonu ile yer değiştirerek kemiğin yapısına katılır (2).

Dominok ve arkadaşları (215) endüstriyel florozisten etkilendiğini bildiği 7 hastanın iskelet sistemlerini incelemişlerdir. Bulgularının en önemli olanları bu işyerinde çalışma süreleri ve uzunluğu değil, kemiklerin flor içeriği ve klinik belirtilerin ciddiyeti arasında gözlenmiştir.

2-4.2.3.2 Endemik İskeletsel Florozis

İskelet florozisi, kemiklerde florun aşırı ve orantısız şekilde birikmesi sonucu kemiklerin dayanıklılığının azalması ve daha kırılabilir bir hale dönüşmesidir.

Endemik iskeletsel florozis ilk kez 1937 yılında Hindistan'ın güneyindeki köylerde bildirilmiştir (216). Danimarka'da hemen hemen aynı zamanlarda Roholm (217) tarafından bildirilen endüstriyel florozisle aynı belirtilere sahiptir. İzleyen yıllarda birbiri ardına ayrı bölgelerde benzer vakalar

bildirilmiştir (14, 218-220). Tüm bu araştırmacılar içme suyunda flor oranının yüksek olduğu bölgelerde bu durumla karşılaşıldığı konusunda fikir birliğine varmışlardır. Endemik florozis yüksek flor oranına sahip su alımına bağlı olarak gerçekteşiyorsa hidrik florozis olarak ta adlandırılmaktadır (14, 221, 222). Endemik iskeletsel florozis vakalarına sıklıkla Hindistan ve Çin'de yüksek flor konsantrasyonuna bağlı endemik florozis bölgelerinde beslenme bozukluğu olan bireylerde rastlanır (223). Şekil 1a ve b de iskeletsel florozise sahip bireyler gözlenmektedir.



Şekil 1a^a. ve b^a. İskeletsel florozisin neden olduğu kalıcı deformasyon

Hastalığın kronik olduğu ve klinik belirtilerinin görülebilmesi için uzun zaman gerektiği belirtilmiştir. Hastalığın belirtilerinin Őiddeti, yüksek flor alınan süreye ve doza göre değişmektedir. Roholm (217) iskeletsel floroziste radyolojik görüntüleri Őiddetin artışına göre I, II, III olarak sınıflandırmıştır. Omurgada, omurlarda osteofit oluşumunu, lamina ve pedikil oluşumunu ve ligament kalsifikasyonunu bildirmiştir.

^aResimler www.unicef.org internet sitesinden alınmıştır.

Roholm (217) uzun periyotlarda küçük miktarlarda tüketilen florun yeni kemik oluşumuna neden olduğunu belirtmektedir. Büyük dozlarda alınan florun ise kalsifiye olmayan osteoid içeren osteomalaziye neden olduğunu belirtmiştir. Roholm (217) hayvan deneylerinde de bunu göstermeyi başarmıştır. Pandit ve Rao (224), maymunlarda yaptıkları çalışmalarında aynı durumu göstermişlerdir. Kısa süreli aralıklarla flor alan bireylerde osteoporoz, osteomalazi ve osteosklerosis görülebilmektedir. Osteomalazinin florozisin özelliklerinden olduğu çocuk ve gençlerde sık olarak görüldüğü belirtilmiştir. Optimum olarak florlanmış suların kaynaklı kronik etkilenmede, trabeküler kemik yapısında hafif derecede artış gözlenir ve tüm iskelet sisteminde çok az derecede etkilenme meydana gelir (90, 91).

Günde 10 mg dan daha fazla alınan florun 10 yıl sonunda iskelet sisteminde semptomlar göstereceği tahmin edilmektedir (48). 6 yıl süresince günde 50 mg flor alımı sonucunda iskeletsel florozis gözlenmiştir (48).

İskeletsel florozis kasların kemiğe yapıştığı bölgelerde yeni kemik oluşumuna neden olur. Florozisin neden olduğu değişiklikler vücudun farklı bölgelerinde farklı kombinasyonlarla meydana gelmektedir. İçme sularında farklı seviyelerde flor bulunan üç şehirde 60 yaş ve üzerindeki erkek ve bayan bireylerde bel omurlarında, proksimal femur ve ön kol kemiklerinin yoğunlukları ölçülmüş, içme sularında yüksek düzeyde (2,5 mg/L) flor bulunan bölgelerdeki bireylerin lumbar omurlarında (erkek ve bayan) ve proksimal femurlarında (sadece bayan) diğer bölgelere nazaran anlamlı ölçüde yoğunluk artışına rastlanmıştır. Bu bulguların aksine ön kol kemiklerinin yoğunluğu ile alınan flor miktarları arasında ters bir ilişki tespit edilmiştir (91). Kröger ve arkadaşlarının (225) yaptığı çalışmada, florlu suların on yıl ve daha fazla tüketilmesi sonucunda 47–56 yaşlarındaki bayanların femur boynu ve lumbar vertebral yoğunluklarında artış olduğu tespit edilmiştir. Cauley ve arkadaşlarının (226) yaptığı çalışmada ise, 65 yaş ve üzerindeki bayanlarda ön kol, kalkaneus, kalça ve bel omurlarının kemik yoğunluklarında, florlu su almayan grupta (n=1248) farklı sürelerde florlu su tüketen grup (1–10 yıl 438 birey, 11–20 yıl 198 birey, >20 yıl 192 birey) arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Choubisa ve arkadaşlarının (227) yaptığı bir çalışmada içme sularında 1,4 ppm flor bulunan köylerde %4,4 oranında iskelet florozi saptanırken bu oran 6 ppm olan köylerde %63,0 olarak bulunmuştur. Yapılan başka bir gözlemsel çalışmada ise ortalama 9,2 ppm flor bulunan içme sularından günde 4 litre tüketilmesi ile 10 yıl sonra iskelet florozi gelişme oranı %100 olarak bildirilmiştir (228). İskelet florozinin ciddiyetinin kemik flor konsantrasyonu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. İskeletsel florozi:

- asemptomatik faz
- erken semptomatik faz
- iskeletsel fazın oluşması
- florozinin özürllüğe neden oluşu
- hareketlerin kısıtlanması fazı olarak aşamalandırılabilir.

Morris (229), Hindistan'ın güney batısında 20 asemptomatik vaka bildirmiştir. Jolly (15) Pencap'ta (309) asemptomatik vaka bildirmiştir. Erken belirtileri kas iskelet sistemini ilgilendirmektedir ve daha ileri vakalarda büyük eklemlerin hareketlerinde kısıtlanma ve omurgada etkilenme gözlenir. Güney Afrika'da, Çin'de, Tanzanya'da özürllüğe neden olan deformatelere rastlanmıştır. Klinik öncesi iskelet florozisli bireyler asemptomatik olmakla beraber radyolojik olarak kemik yoğunluğunda artışla karakterizedirler. İçme suyunda 1 ppm flor bulunan bireylerin kemiklerinde ortalama flor konsantrasyonu 500–1500 ppm olarak tespit edilmiştir. Bu bireylerin kemiklerindeki flor miktarı ise 3500–5000 ppm olarak ölçülmüştür. Eklemlerde ağrı, sertlik ve pelviste osteoskleroz ile başvuran bireylerin kemik flor oranları 6000–7000 ppm olarak ölçülmüştür. Bu bulgulara kas liflerinin kalsifikasyonları da eklendiği zaman flor oranı 7500–9000 ppm olarak ölçülmüştür. Vertebral kolonun tamamıyla rijid bir hal kazandığı vakalarda ise kemik flor konsantrasyonları > 10000 ppm olarak tespit edilmiştir (138). Yapılan hayvan çalışmalarında kemik flor konsantrasyonunun 1000 ppm'den fazla olması durumunda kemik dayanıklılığının kollojen sentezindeki defektler yüzünden giderek azaldığı gözlenmiştir (230, 231).

Kemik biyopsilerinin laboratuvarda değerlendirilmesi hidrik veya endüstriyel florozi bölgesinde yaşayanlarda ideal bir yöntemdir ancak pratik

uygulamadaki güçlükler nedeni ile gerçekleştirilememektedir. Uzun dönem çalışmalarda hasta takibi için kimi zaman tercih edilmektedir. Kalça kemiği sırtından alınan örneğin genellikle biyopsi materyali olarak kullanılması uygun kabul edilir.

Florozisin iyileştirilmesi ve semptomlarının ortadan kaldırılması için günümüzde bilinen kesin bir tedavi yöntemi yoktur. İskeletsel florozisin patolojisinin en önemli yönü florun daimi olarak kemiğin kristal yapısına bağlanmasıdır. Florun kemiğe olan afinitesi kemikten uzaklaştırılmasını imkansız hale getirir. Literatürde florozisin geri dönüşümlü bir durum olduğunu gösteren çalışma sayısı oldukça azdır ve bu çalışmalar da hayvan deneyi kaynaklıdır (232). Bu çalışmalarda florozisten kaynaklı semptomların düzeldiği bildirilmiştir. Askorbik asitin florozisten koruyucu olduğu belirtilmesine rağmen, florozis gözlenen bireylerde askorbik asit (c vitamini) kullanımının idrardan atılan flor miktarını etkilemediği bulunmuştur (233). Rao ve arkadaşları (234) tarafından serpentine adlı ilacın (magnezyum metasilikat, doğada kaya olarak bulunur) iskeletsel florozisteki sadece semptomlarını azaltmadığı aynı zamanda eklemlerde meydana gelmiş olan kısıtlanmalarda da geriye dönüş sağladığı belirtilmiştir. Bu ilaçla yapılan tedavinin ardından el eklemlerinde ve boyun hareketlerinde düzelme olduğu belirtilmiştir (217).

2-4.2.4 Florozisin Teşhis Edilmesi

Flor mideden ve bağırsakların proksimal bölümünden hızla emilir, kan yolu ile ulaştığı değişik bölgelerde flor iyonu spesifik elektrot ile biyolojik dokulardan ölçülebilir. Normal bireylerle karşılaştırıldığında yüksek doz flor alan bireylerde çok yüksek kan flor değerlerine rastlanmıştır (11, 85, 235). Flor kan dışındaki biyolojik sıvılara da geçer (66). Serum ve tükürük flor içerikleri yüksek, normal ve düşük florlu bölgelerde yaşayan insanlar için farklıdır. Fazla alınan florun idrarda da bulunduğu bilinmektedir (236). Endemik bölgelerde bireyler aynı bölgede yaşadıkları sürece flor lehine

pozitif denge sürekli devam etmektedir. Bireyler endemik florozis bölgesinden uzaklaştığında bu etkilenme negatife dönmektedir. Jolly (15), endemik flor bölgesinden uzaklaştırdığı bireylerin ve o bölgede yaşamaya devam eden bireylerin flor değerlerini karşılaştırmıştır. Endemik flor bölgesinden uzaklaşan bireylerde negatif etkilenme gözlenmiştir.

Çözünebilir flor vücuda alındıktan 30-60 dakika sonra plazmada en üst düzeyde gözlenir (68, 237). Plazmada tespit edilen flor değerleri vücuda alınan toplam florun miktarıyla ilgilidir. Bireyin 30-60 dakika önce optimumdan yüksek flor alması kemik ve diğer sert dokularda florun yan etkilerinin henüz gözlenmemesine rağmen, bireylerin kan ve idrar örneklerinde yüksek flor düzeyine rastlanmasına neden olabilmektedir.

Flor vücuda girdikten sonra sadece kemiğin mineral metabolizmasını değil aynı zamanda kollojen yapısını da değiştirir. Flor kemik üzerindeki bir etkisini de glikozaminoglikanlarda gösterir. Serum glikoprotein içeriği sistemik florozisli bireylerde değişmektedir (9). Optimumdan daha yüksek flor alımı sonucunda serum glikozaminoglikan (GAG) ve sialik asit (NANA) oranı sağlıklı bireylere göre %30-%50 oranında azalmaktadır (9). Bu oran flordan sistemik olarak etkilenmeyi ortaya çıkaran biyokimyasal bir parametre olarak önerilmektedir.

2-5 Alveoler Residüel Kretleri Etkileyen Faktörler

Alveoler residüel kret rezorbsiyonu, dişlerin kaybedilmesinin ardından gözlenen, kemikte yeniden şekillenme ile gelişen, çok sayıda faktörden etkilenen bir problemdir. Alveoler residüel kret rezorbsiyonunun anlaşılabilmesi açısından kemik rezorbsiyonu ve buzun erimesi arasında bir benzetme yapılabilir (238). Bir buz parçasına, belirli sürede, belirli ısıda, belirli atmosferik basınçta, büyüklüğü bilinen bir kuvvet uygulandığında, buzda tahmin edilebilir bir erime meydana gelir. Bu durum, bilinen fiziksel kuvvetler sonucunda gerçekleşen fiziksel bir süreçtir. Tam protez veya doğal dişler yoluyla, Alveoler residüel kretlere aynı kurallar dahilinde bir kuvvet uygulandığında, farklı bireylerde farklı sonuçlar gözlenir. İki durum için de aynı fizik kuralları geçerli olmasına rağmen, kemiğin verdiği yanıtı etkileyen fizyolojik faktörlerin mevcut olması nedeni ile, kemikte önceden tahmin edilebilir bir sonuç elde etmek oldukça güçtür (30, 238, 239).

Alveoler rezidüel kret rezorbsiyonundaki değişiklikler hastanın protezleri uyumsuz hale gelinceye kadar çok kez fark edilememektedir. Bu nedenle, hastaların sahip olduğu fiziksel avantaj ve dezavantajların hakkında bilgi sahibi olunması, hangi hastanın ne kadar kemik kaybına uğrayacağını önceden belirlemek, tahmin edebilmek ve önlem olarak uygun bir protetik planlama yapabilmek açısından oldukça önemlidir.

Alt çenede protezlere destek olacak geniş alveoler kretler, daha küçük kretlere sahip bireylere oranla avantaja sahiptir. 1997 de Klemetti ve arkadaşları (240) yüksek KMY değeri nedeni ile yüksek kretlere sahip bireylerin alt çene protezleri ile daha az sorun yaşadıklarını göstermişlerdir. Uzun yıllar takip edilen tam protez hastalarının sefalometrik analiz yöntemi ile kemik rezorbsiyonlarının incelenmesi, tüm bireylerde çok değişik varyasyonlar göstermiştir (241, 242). Alveoler residüel kret yüksekliklerinin sefalometrik ölçümlerle takip edildiği bir çalışmada, toplam kemik rezorbsiyon miktarı ve rezorbsiyon hızı ve oranı değişik bireyler arasında farklılıklar göstermiştir (241). Ek olarak aynı hastanın farklı zamanlardaki kemik

rezorbsiyon miktarı da farklılıklar göstermiştir. Farklı gözlemlenen bu sonuçlar için neden açıklanırken, kemik rezorbsiyonunu etkileyen faktörlerin anatomik, fonksiyonel, protetik ve metabolik olarak sınıflandırılması daha kolay bir incelemeye yardımcı olabilir.

Anatomik faktörler, diş hekiminin üzerinde çalıştığı kemik miktarı ve kalitesi ile ilgilidir. Alveoler residüel kretler klinikte, yüksek mi, alçak mı; geniş mi, dar mı; yuvarlak mı, bıçak sırtı mı; kalın mukoperiost veya ince mukoperiostla mı kaplı ve son zamanlarda diş çekimi yapılmış mı gibi özellikler göz önünde bulundurularak değerlendirilir. Düz ve yüksek bir kret daha fazla kaybedilecek kemik hacmine sahiptir ve vertikal yönde kemik kaybı küçük kretlere oranla daha yavaştır. Nedeni ise zaman içinde her bir ünite için rezorbe olacak kemik miktarı daha fazladır ve kemiğin rezorbsiyon hızı aynı zamanda kemiğin yoğunluğuna da bağlıdır. Yapılan bir çalışmada trabeküler kemiğin bir mineral rezervuarı gibi davrandığı ve mineral içeriği değişimlerinden, kaburga kemiklerinden, vertebra ve uzun kemiklerden çok daha önce etkilendiği belirtilmiştir (243).

40 yaşından sonra, iskelet sisteminin kemik yoğunluğu değerlerinde değişiklikler meydana gelmekte ve ortalama 65 yaşta ise, kemikte mevcut olan minerallerin yaklaşık üçte biri kaybedilmektedir (244). Azalmış fiziksel aktivite, östrojen hormon seviyelerinin düşmesi, diyet, ırk ve genetik faktörler, kemiğin yapısına katılan minerallerin alım miktarı kemikte yaşla birlikte meydana gelen değişikliklerin sorumlularından bazılarıdır (244). İskelet sistemindeki bu değişiklikler, mandibulayı da kapsayarak, zaman içinde devam etmektedir.

Kemik mineral yoğunluğu (KMY), kemik kütlesini ölçmek için kullanılan değerdir ve taranan alandaki kemik mineral içeriği olarak tanımlanır (34) İskelet sisteminin düşük KMY değeri hızlı alveoler kret rezorbsiyonu için öncü bir faktör olarak kabul edilmektedir. Birkenfield ve arkadaşları (245) tarafından iskelet sisteminin KMY değeri, mandibula KMY değeri ile ilişkili olduğundan, bölgesel olarak yüksek tespit edilen KMY değerinin (vertebra, femur gibi), alveolar residüel kretlerin rezorbsiyona karşı korunduğu anlamına geleceği belirtilmiştir (246,247). Bayan hastalarla yapılan bir çalışmada

yüksek vertebral KMY değerine sahip hastaların yüksek alveoler kretlere, düşük KMY değerine sahip bireylerin ise alçak alveoler kretlere sahip oldukları belirtilmiştir (240). Bununla birlikte, iki kemikten birinin ağırlıklı trabeküler, diğerinin kortikal ağırlıklı olması nedeni ile mandibular KMY değerinin primer trabeküler kemiklerle (vertebra gibi) değerlendirilmesi uygun bulunmamaktadır (248). Kribbs (249), mandibulanın kemik kütlesinin yaştan ziyade tüm vücut iskelet oranına bağlı olduğunu belirtmiştir. Kortikal kemik oranı ilerleyen yıllarda azalmaktadır ancak trabeküler yapı tüm yaş grupları arasında çok önemli farklılıklar göstermektedir (250). Von Wovern ve Kollerup (31) osteoporozu bu nedenle üst çene için büyük risk olarak görürken mandibula için aynı riskin daha az olduğunu bildirmişlerdir. Her hasta metabolik faktörler düşünüldüğünde farklıdır. Herhangi bir anatomik avantaj, bilinen bir metabolik dezavantaj tarafından tamamen ortadan kaldırılabılır.

Metabolik faktörler kemiğin tedaviye vereceği yanıtın fizyolojik sınırlarıdır. Hastaların istenmeyen faktörlere rağmen iyi yapıda kemiğe sahip olması konsepti, değişik isimler altında tartışılmıştır. Tench (251) kemik direnci, Glickman (252) kemik faktörü, Applegate (253) kemik dayanıklılığı ve kemik toleransı olarak adlandırmıştır. Bu terimler kalsiyum ve fosfor metabolizması, protein metabolizması, hormonal etkiler, kişiye kalıtımın etkisi ve diğer metabolik faktörleri toparlamak için kullanılmıştır.

Genel vücut metabolizması, vücutta devam eden yapım ve yıkımın toplamının net olarak sonucudur. Kemik metabolizması hücre metabolizmasına bağlı olduğundan, özellikle hücre metabolizmasını etkileyen herhangi bir faktör osteoblast ve osteoklast metabolizması açısından önemlidir. Kalsiyum, fosfor ve proteinlerin emilim derecesi, büyüme ve kemiğin idamesi için kullanılabilen yapı taşlarının miktarını belirler.

Genelde yaşlanan tüm bireylerde aynı dengesizliğin mevcut olduğuna ve bunun senil osteoporoz için predispozan faktör olduğuna inanılmasına rağmen, diğer faktörlerin etkisiyle herkesin osteoporozu yakalanmadığı bilinmektedir. Kribbs ve arkadaşları (254) mandibular kemik yoğunluklarının yaşla ilgili olmadığını ancak total vücut KMY oranı ile ilgili olduğunu

belirtmişlerdir. Von Wovern ve arkadaşları (250) ise, yaşla birlikte mandibular kortikal kemikte önemli bir azalma olduğunu ancak trabeküler kemikte önemli bir değişiklik gözlenmediğini söylemişlerdir. Bu durumun ve farklı zamanlarda, bir bireye uygulanan kuvvet karşısında verilen cevabın aynı birey için farklı sonuçlanmasının en önemli nedeni metabolik değişiklik ve farklılıklardır. Flor elementi de özellikle sert dokuları ilgilendiren metabolik olaylar üzerinde büyük etkilere sahiptir.

Fonksiyonel faktörler kemiğe uygulanacak kuvvetle ilgilidir. Kemiğe fizyolojik sınırlar içinde sıkıştırma, gerilim, makaslama kuvveti uygulandığında rezorbsiyon ve formasyonunun bir kombinasyonu sonucu, kemikte yeniden bir şekillenme meydana gelmektedir. Fonksiyonel faktörlerin frekansı, yoğunluğu, süresi ve yönü bir şekilde biyolojik hücre aktivitesine dönüştürülür. Sonuç hücre aktivitesi tarafından belirlenmiş olsa da, metabolik faktörler çok önemlidir. Bununla birlikte uygulanan kuvvet hücre aktivitesinden etkilendiği için, fonksiyonel faktörler de oldukça önemlidir. Evans (255) mekanik faktörlerin kemiğin yapısının korunmasında ve gelişimindeki önemli faktörlerden olduğunu söylemiştir. Henneman ve Wallach (256) osteoporozun tedavisinde, gerilim ve gerilim kuvvetlerinin osteoblastik aktivitenin uyarılmasında ve kemik yapısının korunmasında önemli olduğunu belirtmişlerdir.

Dişler yoluyla uygulanan kuvvetler, önce periodontal liflerle, daha sonra lamina dura ve trabeküler kemik yoluyla tüm mandibulaya iletilir. Kuvvetler bu şekilde bilinen bir iletim yoluyla iletilir ve genellikle bu uyarana trabeküler kemik tarafından bir yanıt gelir. Evans (255) bu teorinin iki yönünü de tartışır. Dişler kaybedildiği zaman, kemiğe uygulanan normal kuvvetler bu iletim yolunu ortadan kaldırır. Fonksiyonel faktörlerin frekansı, yoğunluğu, süresi, ne zaman fizyolojik ne zaman patolojik olduğu, uyarı ile travma arasında ve kullanma ile kullanmama arasındaki ince ayırıcı çizgi tüm hastalar için aynı değildir. Bir hasta için uyarı etkisi yapan bir kuvvet, diğerinde kemik rezorbsiyonuna neden olan travma yaratabilir. Alveoler kemiğin gün boyunca yüklerle karşılaştığı ortalama süre 15-20 dakika olarak

belirtilmiştir (257). Bu nedenle alveoler residüel kretler, fonksiyonel kuvvetler, metabolik ve anatomik faktörlerle birlikte incelenmelidir.

Protetik faktörler protezle ilişkili olarak uygulanan teknik detaylardır. Protez uygulanan bireylerde, alveoler residüel kret rezorbsiyonun bazen gözlendiği bazen gözlenmediği bilinmektedir (258). Rezorbsiyonun gözlendiği durumlar, kullanılmama atrofisine bağlı olabilir veya Lanmie'nin (258) dediği gibi kullanılmama atrofisine uğramış mukozanın kendine uygun küçük bir alan araması sonucu basınç rezorbsiyonu şeklinde de gözlenebilir. Protetik faktörlerle ilgili en zararlı alışkanlık protezlerin gece gündüz çıkarılmadan sürekli kullanıldığı durumlardır ve ileri derecede alveoler residüel kret rezorbsiyonu gözlenmiştir (259).

Protetik faktörleri tek başına değerlendirmek oldukça güçtür, çünkü çok miktarda anatomik, metabolik ve fonksiyonel faktörleri içeren bileşen mevcuttur. İyi uyumlu protezlerin alveol kemiğini koruduğuna dair çalışmalar yapıldıysa da (260, 261), uzun dönemli ve takipli çalışmalar (262-264) bu konuda soru işaretleri doğmasına neden olmaktadır. Dişlerin çekilmesini takiben geriye dönüşümsüz alveoler residüel kret rezorbsiyonunun protezlerin diş çekiminden ne kadar süre sonra yapıldığına bağlı olmadığı belirtilmiştir (262). Dişsiz maksilla ve mandibuladaki kemik rezorbsiyonunun yaş, cinsiyet çekim öncesi periodontal durum veya alveoler residüel kret yüksekliklerinden bağımsız olarak gerçekleştiği belirtilmiştir (250, 262, 265, 266).

Klinik uygulamalarda, teknik veya materyalin tüm faktörleri üzerinde kontrol oluşturulamaması nedeniyle beklenen sonuçlara çok zaman ulaşamaz. Bu durum tekniğin önemli olmadığını ve kötü protetik tekniklerin istenmeyen sonuca götürmesine veya iyi bir tekniğin daha iyi sonuca neden olmayacağı anlamına gelmemektedir. Bu, sadece alveoler residüel kret rezorbsiyonuyla ilgili tüm faktörleri kontrol etmeye çalışmanın imkansız olduğunu ve en fazla gayrete rağmen rezorbsiyon olabileceği veya eksik bilgilerle yaptığımız çalışmaya rağmen rezorbsiyon oluşmayabileceği anlamına gelmektedir.

Çok sayıdaki faktör akademik amaçla alt gruplara ayrılmasına rağmen, tüm bu faktörler birbiri ile ilişkilidir ve eğer tek bir faktör yalnız başına değerlendirilirse bireyler arasında diğer faktörler eşitlenerek ve ideal olduğu kabul edilerek değerlendirilir. Kemik rezorpsiyonu canlı hücrelerin cevabına bağlıdır. Fizyoloji ve patoloji gibi hücre ile ilgilenen temel bilimlerde araştırmalar arttıkça klinik teşhise ilgili bilgilerde o oranda artmaktadır. Günümüzde fazla miktarda alınan florun alt çene alveoler residüel kretler üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir.

Mevcut kemiğin yapısı, tam protezin prognozunda ve implant destekli protezlerin planlamasında etkilidir. Mevcut kemiğin hacmi ve kalitesi uygulanacak implant cerrahisinin ve implantın tipini belirleyen iki faktördür. Mevcut kemiğin hacmi ve kalitesi implant cerrahi uygulanması aşamasında başarıya katkıda bulunan iki etmendir (23, 267).

2-6 Kemik Mineral Yoğunluğunun Ölçümü

Kemik mineral yoğunluğu ölçümü;

- 1.Radyoizotoplar kullanarak (SPA veya DPA),
- 2.X-ışını kullanarak (DEXA),
- 3.Bilgisayarlı Tomografi ile (Kantitatif BT),
- 4.Magnetic Resonans Imaging ile (yüksek rezolüsyonlu MRI),
5. Ultrason (ultrason dansitometri) kullanılarak yapılabilmektedir (268).

Yoğunluk ölçümü cihazları, X veya gama ışınlarının kemik ve yumuşak dokuda farklı soğurulması ile standart kalibrasyonun kıyaslanarak kemik mineral içeriğini (BMC=bone mineral component) ve kemik mineral yoğunluğunu (KMY, BMD= bone mineral density) ölçen cihazlardır (268).

Eski nesil kemik mineral yoğunluğu ölçüm cihazlarında ışın olarak gama ışınları ve ışın kaynağı olarak radyoizotoplar kullanılmıştır. Bu cihazlar tek foton (SPA) veya çift foton absorpsiyometri (DPA) cihazları olarak adlandırılmaktadır (269). SPA'da alınan radyasyon, bir akciğer radyografisinde alınan radyasyonun yaklaşık %1'i kadardır (269).

Yeni nesil kemik mineral yoğunluğu cihazları çift enerjili X ışını kullanmaktadır. Bu cihazlar yüksek enerjili X ışınının (sıklıkla 140 kVp) ve düşük enerjili X ışınının (sıklıkla 100 kVp) kemik ve yumuşak dokuda soğurulmasının farklı olması prensibi ile çalışmaktadır. Bu yeni nesil cihazlara dual enerji X-ray absorpsiyometri (DXA veya DEXA) cihazları denilmektedir. X ışını kaynağı olarak X-ray tüpü kullanmaktadır. X ışını doğrudan karşı noktaya veren tüplere pencil beam (kalem ışın); yelpaze tarzında veren X-ışını tüplerine fan beam (yelpaze ışın) denilmektedir. Kalem ışın kullanan cihazlarda tek katı hal silikon detektörü rektilineer tarzda ilgi alanını tarayarak görüntüyü oluşturmaktadır. Yelpaze tarzı X ışını kullanan yeni cihazlarda 36-72 adet arası katı hal silikon detektörü (her biri 2 - 4 mm boyuta sahiptir) yay tarzında dizildiğinden, tek lineer geçişte geniş görüntü elde edilmektedir. Fan beam DEXA cihazları, çekim süresini ve alınan radyasyon miktarını belirgin olarak düşürmektedir (268).

DEXA cihazlarında iki farklı enerjili X ışını, tek tüpten elektronik devre yardımı ile 1/50 saniyede bir düşük ve bunu takip eden bir yüksek enerjili X ışını üretimi ile elde edilir. Cihazın "spatial rezolüsyonu" (iki noktayı ayırabilen en küçük aralık) 0,5-1 mm, kemik görüntülenmesinde 2-4 mm arasındadır. Kemik mineral yoğunluğunu ölçümde iki ölçüm arasında ölçüm değeri farklılığı % 1-2 arasındadır (268).

DEXA cihazı; iki farklı enerji seviyesinde X ışınının kemik ve yumuşak doku tarafından soğurulması özellikleri ile kemik mineral içeriğini (BMC) ve kemik mineral yoğunluğunu (BMD=KMY) hesaplar. Kemik mineral yoğunluğu gr/cm^2 olarak verilir (268). Cihaz için gerekli oda ısısı 15-32 °C ve nem % 20-80 arasındadır. İlgi alanını belirlemede işaret olarak 1 mW dan küçük lazer diyot (pozisyoner lazer) kullanılmaktadır. Görüntünün oluşum süreci şöyledir: X ışını dokuyu geçtikten sonra katı hal silikon detektörde görünür ışık oluşmasına sebep olur. Bu görünür ışık fotodiyodlar yardımı ile algılanır ve daha büyütülmüş elektrik voltajına çevrilir. Analog/dijital konvertör (çevirici) yardımı ile dijitalize edilerek bilgisayara aktarılır. Çizelge 4 vücudun farklı bölgelerinden kemik mineral yoğunluğu ölçümü sırasında alınan radyasyon dozlarını göstermektedir.

Çizelge 4 Çeşitli çekim türlerine göre alınan radyasyon dozları

	mGy [*]	Mrad ^Ω
AP Lomber Veretebra KMY Ölçümü	0,2	20
Önkol KMY Ölçümü	0,05	5
Kalça KMY Ölçümü	0,2	20
Lateral Lomber Vertebral KMY Ölçümü	0,7	70
Tüm Vücut Ölçümü	0,01	1

DEXA yönteminde alınan x-ışını miktarının az olması bu yöntemin en önemli avantajıdır (269). DEXA cihazlarında en yüksek radyasyon alınan çekim lateral lomber vertebra kemik mineral dansitometresi olup alınan radyasyon dozu lateral lomber vertebra radyografisinde alınanın altıda biri kadardır (268). DEXA ile kemik yoğunluğu ölçümünde alınan röntgen ışını dozu akciğer radyografisinde alınan dozun 1/10 u kadardır (268).

*miligray, ^Ωmilirad

3. MATERYAL VE METOD

3-1. Çalışma ve Kontrol Gruplarının Belirlenmesi

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Protetik Diş Tedavisi Kliniğine başvuran, doğumdan itibaren endemik florozis bölgesi olan Isparta ilinde yaşayan tam dişsiz 32 birey (18 bayan,14 erkek) florozisli çalışma grubunu oluşturdu. Çevre illerden gelen 31 birey (17 kadın, 14 erkek) kontrol grubu olarak çalışmamıza dahil edildi. Çalışmamıza 48-75 yaş aralığındaki bireyler, kemik metabolizmasını etkileyen tiroid hastalığı, hiperparatiroidizm, diyabet, kronik böbrek hastalığı gibi herhangi bir hastalığa sahip olmaması, kemik metabolizmasını etkileyen ilaç kullanmamış olmaları ve hormon replasman tedavisi görmemeleri koşulu ile dahil edildi. Çalışmamıza katılan tüm bayan hastalar post-menapoz dönemindeki bireylerdi. Bireylerin hiçbirinde daha önce mandibular kemik yoğunluğu ölçümleri gerçekleştirilmemiş olması şartı arandı. Bireylerin en son diş çekimini 5 yıl önce yaptırmış olmaları, geceleri tam protezlerini çıkarmaları, protezlerinin akrilik yapay dişler kullanılarak yapılmış olması, protezlerinden kaynaklı travma bulunmaması, alt çene bölgesine diş çekimi dışında cerrahi müdahalede bulunulmamış olması şartları arandı.

Çalışma ve kontrol grubu sigara ve alkol kullanmayan bireylerden oluştu. Kontrol grubu, çalışma grubu ile yaş ve cinsiyet olarak uyumlu, Isparta ilinde doğmamış, bu ilde yaşamayan ve komşu illerden kliniğimize başvuran tam dişsiz gönüllü sağlıklı bireylerden meydana geldi. Çalışmamız için Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kuruluna başvurularak gerekli izinler ve tüm katılımcılardan hasta onam formu ile birlikte gönüllülük onayı alındı.

3-1.1. Biyokimya Testleri

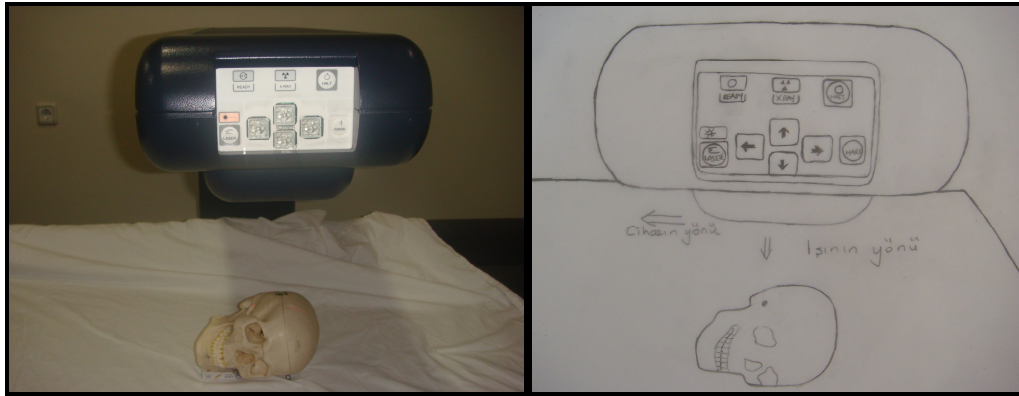
Çalışmaya katılan tüm bireylerin serum sialik asit (NANA), glikozaminoglikan (GAG), alkalen fosfataz, kalsiyum, fosfor, tam protein, albumin, transferin testlerinin yapılabilmesi için kan örnekleri sabah erken saatte toplandı. Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarında rutin olarak gerçekleştirilen testler için kan örnekleri aynı gün değerlendirildi. Kan örneklerindeki alkalen fosfataz, kalsiyum, fosfor ve tam protein, transferin, albumin düzeyleri spektrofotometrik otomatik analiz aygıtı kullanılarak gerçekleştirildi (Abbot Aeroset; Abbot Laboratories, Chicago, Il, USA).

NANA ve GAG testlerinin yapılabilmesi için örnekler -4 C° 6 ay süre ile muhafaza edildi. Sialik asit ölçümleri manuel olarak Sialic Acid Quantitation Kit (Sialic Acid Quantitation Kit, Sialic-Q, Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) ve serum glikozaminoglikan düzeyleri (Wielisa GAG Quantitative Kit, Wieslab AB, Lund Sweden) ile spektrofotometrik yöntemle (Shimadzu UV 3600, Shimadzu Scientific Instruments, Maryland,USA) 24 saat içinde gerçekleştirildi. Sialik asit/glikozaminoglikan oranı normal bireylere göre %30-50 düzeyinde azalma gözlenen bireylerde flordan sistemik etkilenme tanısı konarak florozisli hasta çalışma grubu belirlendi (9).

3-2 Alveoler Residüel Kret Kemik Mineral Yoğunluklarının Belirlenmesi

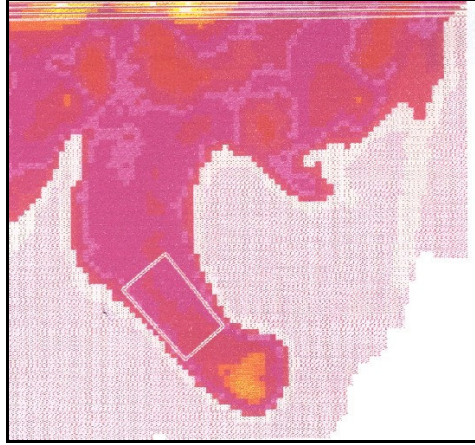
3-2.1 DEXA Yöntemi ile Mandibular Kemik Mineral Yoğunluklarının Belirlenmesi

Dual enerji X-ray absorbsiometri, DEXA (Norland Medical Systems Inc., Fort Atkinson, WI, USA) tekniğinden yararlanılarak mandibulada kemik yoğunluğu ölçümleri yapıldı. Mandibulada kemik yoğunluğu, Horner ve arkadaşlarının (270) belirttiği şekilde ramus ve simfiz bölgesi ile karşılaştırıldığında daha fazla hassasiyet göstermesi nedeni ile mandibula gövdesinde gerçekleştirildi. Hastalar servikal omurların süperpozisyonunu önlemek amacı ile yan yatmış pozisyonda, başlarını ekstansiyon durumunda konumlandılar. Mandibula her hastada sağ taraftan olmak üzere temporomandibular eklemin 1 cm üzerinden başlanarak dikdörtgen formda tüm mandibula boyunca tarandı (Şekil 2).



Şekil 2. Mandibular DEXA çekim görüntüsü

Mandibulanın tek taraflı çekimlerinde diğer kemiklerin (örneğin omurga, maksilla gibi) süperpoze olması hatalı sonuçlar doğuracağından, bilgisayar ekranındaki görüntüde, her çekimde karşı taraf mandibula gövdesinin de süperpoze olduğu izlendikten sonra görüntüler bilgisayara kaydedildi (Şekil 3).

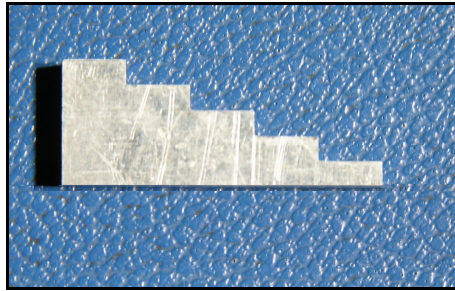


Şekil 3. Bilgisayara kaydedilen mandibular DEXA görüntüsü

Hastanın konumlandırılmasından kaynaklanan hatalardan dolayı, iki tarafta mandibulanın gövdesinin süperpoze olmadığı çekimlerde, çekim işlemi tekrarlandı. DEXA tarama görüntüleri bilgisayar hafızasına kaydedildikten sonra görüntüler manuel olarak dikdörtgen formda programda kayıtlı olan mevcut işaretleme ile mandibula gövdesi üzerinde ramusun anteriorundan parasimfiz bölgesine kadar olan alan üzerine yerleştirildi. Seçilen ölçüm yapılacak bölgenin ebatları her hastanın mandibulasına sığacak şekilde uyumlandı. Mandibular DEXA taramaları gözlemciler arası farklılıkları ortadan kaldırmak için hasta ve kontrol gruplarını bilmeyen yalnızca bir gözlemci tarafından, analiz edildi. Sistemin tekrarlanabilirliğini sağlamak için her bir ölçüm üç kez gerçekleştirildi ve ortalamaları alındı. Ölçüm sonuçları g/cm^2 cinsinden belirlenerek kaydedildi.

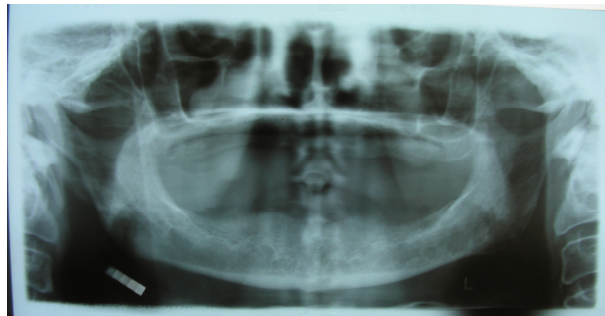
3-2.2 Dental Panoramik Filmler Kullanılarak Mandibular Kemik Yoğunluklarının Belirlenmesi

Hastalardan elde edilen filmlerin kemik yoğunluğu değerlendirmesinde standardizasyon sağlamak amacı ile Süleyman Demirel Üniversitesi CAD/CAM Merkezinde yüksek saflık oranına sahip alüminyum kullanılarak beş kademeye sahip stepwedge hazırlandı.(Şekil 3)



Şekil 4. Stepwedge görüntüsü

Alüminyum stepwedge ilk basamaktan başlayarak 3, 6, 9, 12, 15 mm kalınlıkta hazırlandı. Alüminyum stepwedge film kasetinin sağ alt köşesine, minimum süperpozisyonla karşılaşılabilecek pozisyonda şeffaf bant kullanılarak yapıştırıldı. Dental panoramik filmlerin tümü alüminyum stepwedge kullanılarak elde edildi (Şekil 4).



Şekil 5. Stepwedge kullanılarak alınan dental panoramik radyograf

Dental panoramik film cihazı kullanılarak (Planmeca PM 2002CC Proline, Planmeca OY, Helsinki, Finland) 0.8 Ma, 70 kVp, ve 18 saniye süre ışınlama

ile aynı mesafeden hastaların başının her çekimde aynı pozisyonda olmalarına dikkat edilerek dental panoramik radyograflar elde edildi. Görüntüler Konica Minolta (Konica Minolta Medical & Graphic Inc., Tokyo, Japan) film üzerine kaydedildi. Tüm filmlerin banyosu otomatik banyo cihazı (Gendex Clarimat 300, Dentsply, Milano, Italy) kullanılarak yapıldı. Çekim esnasında farenks, kemik gölgeleri ve patolojilerden kaynaklanan süperpozisyon olmamasına dikkat edildi. Tüm filmler 24 bit, 600 dpi çözünürlükte HP Flabbed Scanjet kullanılarak TIFF formatında bilgisayar ortamına aktarıldı. Her bir filmde sağ alt köşede gözlenen alüminyum stepwedge'in her bir basamağının gri renk düzeyi ve yoğunluğu ayrı ayrı ölçülerek kaydedildi (Scion Image 4.0.2 for Windows; Scion Corporation, Frederick, MD). Her filmde mandibulada yoğunluğun belirleneceği molar bölgesinde gonionda 20X30 piksellik bir alanda gri renk düzeyleri (Scion Image 4.0.2 for Windows; Scion Corporation, Frederick,MD) sağ ve solda olmak üzere ölçülerek ortalaması alındı ve tek bir değer elde edildi. Bilgisayar programı yardımı ile her bir bireyin panoramik filminde kemik yoğunluğunun karşılık geldiği alüminyum stepwedge basamağı belirlendi. En son olarak, istenen bölgenin optik yoğunluğu ile bu değere karşılık gelen alüminyum eşdeğeri kalınlığı belirlendi (271, 272).

3-3 Alveoler Residüel Kret Yüksekliklerinin Belirlenmesi

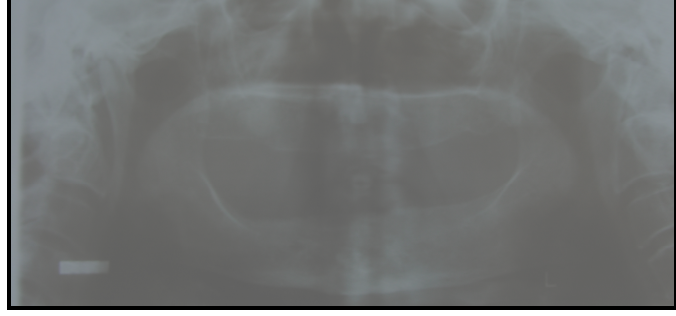
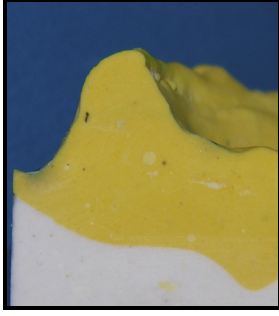
3-3.1 Alt Çene Modellerinin, Alveoler Residüel Kret Yüksekliklerinin Değerlendirilmesi

Tüm bireylerden prefabrik ölçü kaşıkları (Teknik Diş Rostfrei, İstanbul, Türkiye) kullanılarak alt çene modelleri elde edildi. Ölçüler hidrokolloid esaslı ölçü maddesi kullanılarak (Tulip, Cavex Holland, Haarlem, Holland) elde edildi ve modeller sert dental alçı kullanılarak hazırlandı (Gilidur, Fachbereich Dental, Ludwigshafen, Germany). Alveoler residüel kret yükseklikleri şu şekilde sınıflandırıldı (273) (Şekil 6.):

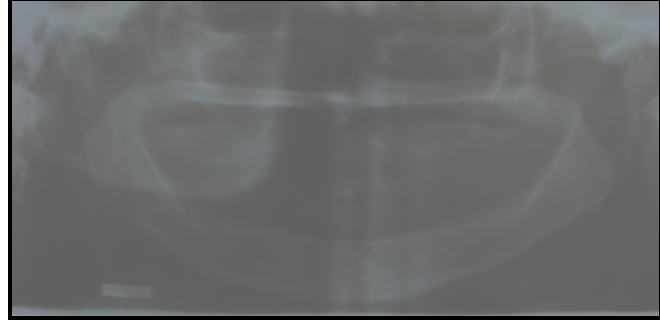
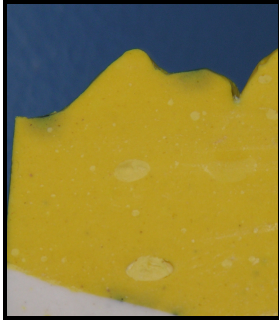
Sınıf I: Alveoler residüel kretler yeterli yüksekliktedir. Bu durum protezin lateral hareketlerine dayanabilecek ve proteze destek olabilecek yeterliliktedir.

Sınıf II: Alveoler residüel kretler rezorbsiyona uğramıştır. Ancak yine de protezin lateral hareketlerine dayanabilecek kadar kemik mevcuttur.

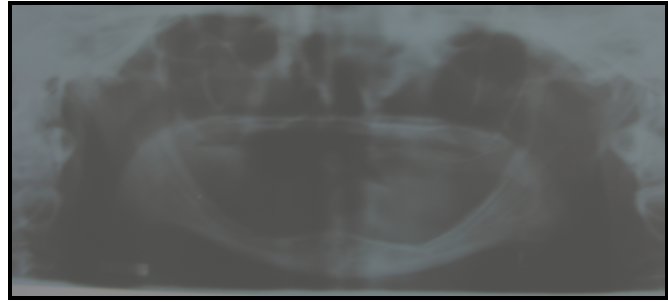
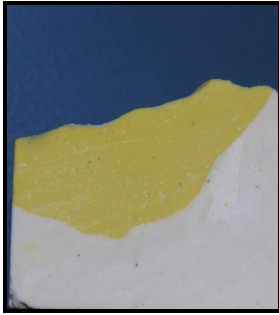
Sınıf III: Alveoler residüel kret tamamen rezorbe olmuştur. Protezin lateral hareketlerine direnç gösterecek ya çok az kret vardır ya da hiç yoktur. Çalışma ve kontrol grubu modelleri karışık olarak grupları bilmeyen bir gözlemci tarafından rasgele numaralandırılarak bir fihrist oluşturuldu. Alveoler residüel kret yüksekliği değerlendirmeleri grupları bilmeyen bir gözlemci tarafından değerlendirildi.



Sınıf I. Alveoler kret ve radyografik görünümü



Sınıf II. Alveoler kret ve radyografik görünümü

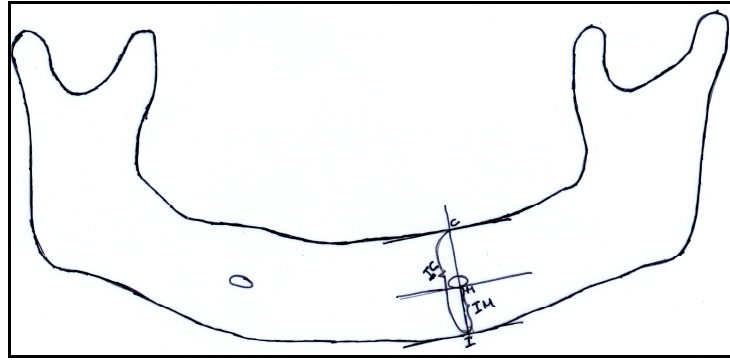


Sınıf III. Alveoler kret ve radyografik görünümü

Şekil 6. Alveoler residüel kretlerin modeller üzerinde değerlendirilmesi ve radyolojik görünüşleri

3-3.2 Dental Panoramik Filmler Kullanılarak Alveoler Residüel Kret Yüksekliklerinin Belirlenmesi

Alveoler residüel kret rezorbsiyonunun belirlenmesi için Wical ve Swoope (274) tarafından dental radyograflar üzerinde yapılan çizimleri uyumlayarak kullanan teknik uygulandı. Daha önce yapılan çalışmalarda mental foramenin inferior ve süperior sınırlarının değişmez olduğu kanıtlandığından (275, 276), panoramik filmler üzerinde mandibulanın alt sınırının kret tepesine olan mesafesi ile (IC) mandibulanın alt sınırının mental foramenin alt sınırına olan mesafe (IM) arasındaki oran (IC/IM) kullanılarak yapıldı (274) (Şekil 7).



Şekil 7. Dental panoramik filmler üzerinde gerçekleştirilen alveoler residüel kret rezorbsiyon ölçümü

Panoramik filmde mental foramenlerden birinin net ve açık bir şekilde izlenebildiği filmler ölçümde kullanıldı. İki mental foramenin de net bir şekilde gözleendiği filmlerde ise iki değer ortalaması ile tek bir değer elde edildi. Filmler üzerinde isim ve yaş yer almadı. Çalışma ve kontrol grubu rasgele numaralandırılarak bir indeks oluşturuldu. Tüm ölçümler yalnızca bir gözlemci tarafından değerlendirildi.

3-4 İstatistiksel Değerlendirme Yöntemleri

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Science) bilgisayar paket programının 10.0 versiyonu kullanılarak yapıldı. Gruplar arasında sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında student t testi, gruplar içinde modelde alveol kret yüksekliği ve yoğunluğuna göre DEXA ve panoramik filmde alveol kret yüksekliği ortalamalarının karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi, cinsiyete göre DEXA ve modelde alveol kret yüksekliği ortalamalarının karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi, gruplar arası kemik yoğunluğu, modelde kemik yüksekliği ve grupların kendi içinde panoramik film kemik yoğunluğu ile modelde alveoler residüel kret değerlendirmesi karşılaştırılmasında Pearson kıkare analizi, DEXA ve panoramik filmde alveol kret yüksekliği ile sayısal diğer değişkenlerle iliğki analizinde Pearson korelasyon analizi kullanılmıştır.

4. BULGULAR

4-1 Çalışma ve Kontrol Gruplarının Demografik Değerlendirmeleri

Çizelge 5 Çalışmamıza katılan bireylerin cinsiyet dağılımını göstermektedir. Kontrol grubundaki olguların %45.2'si erkek iken, çalışma grubunda bu oran %43.8 olarak tespit edilmiştir. Yapılan istatistiksel analizde gruplardaki cinsiyet oranları arasında istatistiksel olarak bir farklılık olmadığı tespit edilmiştir ($p=0.9$).

Çizelge 5. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların cinsiyet dağılımı

	KONTROL		ÇALIŞMA		TOPLAM	
	N	%	n	%	n	%
Erkek	14	45.2	14	43.8	28	44.40
Kadın	17	54.8	18	56.2	35	55.60
TOPLAM	31	100.0	32	100.0	63	100.00

$p>0.05$

Çizelge 6'da gruplardaki olguların cinsiyetlerine göre yaş ortalamaları verilmiştir. Kontrol grubunda erkek olgular 59.35 ± 8.60 yaş ortalamasına sahipken, çalışma grubundaki erkek olguların yaş ortalamasının 62.36 ± 8.13 olduğu saptanmıştır. Kadınlar ise, kontrol grubunda 60.41 ± 7.02 yaş ortalamasına sahipken, çalışma grubunda yaş ortalaması 63.56 ± 9.28 'dir. Kontrol grubunun toplam yaş ortalaması 59.93 ± 7.54 iken çalışma grubundaki olguların yaş ortalamasının 63.43 ± 8.05 olduğu saptanmıştır. Kadın, erkek ve grup toplam olgularında ayrı ayrı yapılan istatistiksel analizlerde kontrol ve çalışma grupları arasında yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır ($p=0.17$).

Çizelge 6. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların cinsiyetlerine göre yaş ortalamaları(yıl)

	KONTROL		ÇALIŞMA		P
	N	Ort ± St.	n	%	
Erkek	14	59.35 ± 8.60	14	62.36 ± 8.13	p > 0.05
Kadın	17	60.41 ± 7.02	18	63.56 ± 9.28	p > 0.05
TOPLAM	31	59.93 ± 7.54	32	63.43 ± 8.05	p > 0.05

p>0.05

Çizelge 7 kontrol ve çalışma grubundaki olguların cinsiyete göre dişsiz kalınan sürelerini göstermektedir. İstatistiksel analiz sonucunda çalışma ve kontrol grubu arasında dişsizlik süresi bakımından bir farklılık bulunmamıştır (p=0.16).

Çizelge 7. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların cinsiyetlerine göre dişsiz kalınan süreleri (yıl)

	KONTROL		ÇALIŞMA		P
	N	Ort ± St.	n	%	
Erkek	14	15.78 ± 3.92	14	18.00 ± 7.09	p > 0.05
Kadın	17	14.52 ± 3.70	18	17.50 ± 5.37	p > 0.05
TOPLAM	31	15.09 ± 3.76	32	17.72 ± 6.08	p > 0.05

p>0.05

p>0.05

Çizelge 8'de çalışma ve kontrol gruplarının vücut kitle indeksi (BMI) karşılaştırılmaları verilmiştir. İki grup arasında kadın-erkek toplam vücut kitle indeksi bakımından bir farklılık bulunmamaktadır (p=0.3).

Çizelge 8. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların cinsiyetlerine göre vücut kitle indeksleri (BMI)

	KONTROL		ÇALIŞMA		P
	N	Ort ± St.	n	%	
Erkek	14	27.66 ± 1.72	14	26.41 ± 2.28	p > 0.05
Kadın	17	28.57 ± 1.46	18	28.63 ± 2.27	p > 0.05
TOPLAM	31	28.16 ± 1.62	32	27.66 ± 2.50	p > 0.05

p>0.05 p>0.05

Çizelge 9 çalışma ve kontrol grubundaki kadın olguların menopoz yaşlarını göstermektedir. İki grup arasında menopoz yaşı bakımından istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır (p=0.4).

Çizelge 9. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların menopoz yaşları (yıl)

	KONTROL		ÇALIŞMA		P
	N	Menopoz yaşları	N	Menopoz yaşları	
Kadın	17	19.12 ± 6.49	18	17.83 ± 6.43	p > 0.05

4-2 Biyokimya Değerlendirmeleri

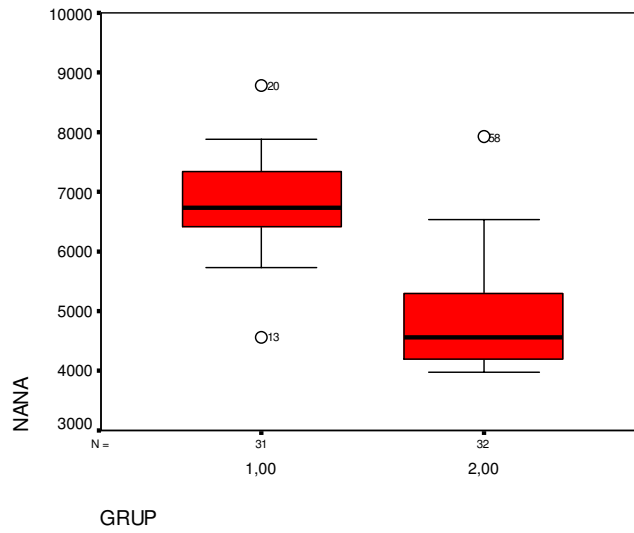
Bireylerden toplanan kan örneklerinin biyokimyasal değerlendirilmesi ile çalışma ve kontrol grupları belirlenmiş ve iki grup arasında standardizasyon sağlanmasında kullanılmıştır. Çalışmamıza katılan bireylerde serum fosfor, tam protein, albümin, alkalen fosfataz, transferin ve kalsiyum değerlendirmeleri yapılmıştır. Çalışmamıza dahil olan bireylerin incelenen biyokimya değerleri normal sınırlar içindedir.

Çizelge 10'da gruptaki olguların ortalama serum NANA (sialik asit) değerleri verilmiştir. Kontrol grubunun toplam NANA ortalaması 680.37 ± 84.60 mg/L iken çalışma grubundaki olguların 487.19 ± 92.30 mg/L NANA ortalamasına sahip olduğu saptanmıştır (p<0.001) (Şekil 8).

Çizelge 10. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların göre NANA (serum sialik asit) değerleri (mg/L)

KONTROL		ÇALIŞMA		P
n	NANA	N	NANA	
31	680.37 ± 84.60	32	487.19 ± 92.30	p < 0.001

p<0.05 p<0.05



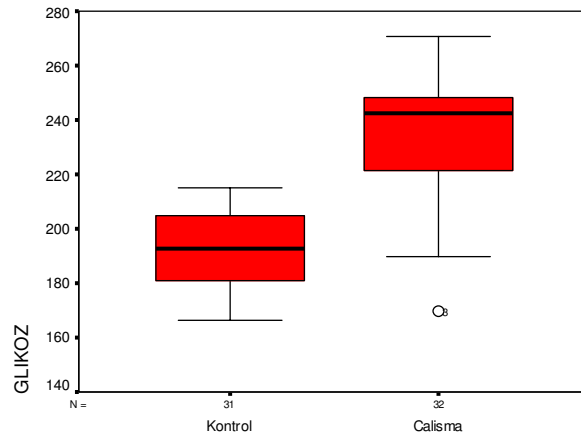
Şekil 8. Çalışma ve kontrol gruplarında serum sialik asit düzeylerinin (mg/L) dağılımı (1:Kontrol, 2: Florozis)

Çizelge 11'de çalışma ve kontrol grubundaki olguların serum glikozaminoglikan (GAG) değerleri verilmiştir. Kontrol grubunda GAG ortalaması 193 ± 33.12 mg/L iken, çalışma grubunda 233.71 ± 54.44 mg/L GAG ortalamasına sahip olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$). İstatistiksel analiz sonucunda florozis çalışma grubundaki olguların GAG değerlerinin, kontrol grubundaki olgulara göre, istatistiksel olarak farklılık gösterdiği bulunmuştur ($p < 0.001$) (Şekil 9).

Çizelge 11. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların göre serum glikozaminoglikan değerleri (mg/L)

KONTROL		ÇALIŞMA		P
n	GAG	N	GAG	
31	193 ± 33.12	32	233.71 ± 54.44	$p < 0.05$

$p < 0.05$ $p < 0.05$

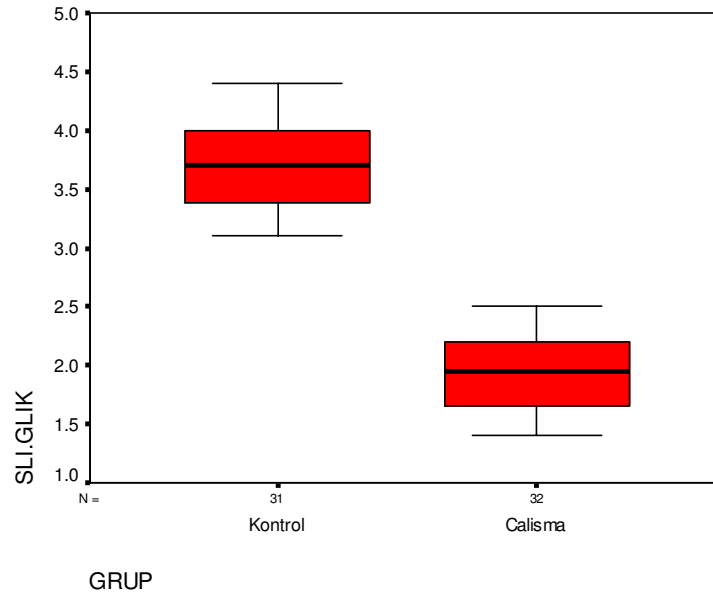


Şekil 9 Çalışma ve kontrol gruplarının serum glikozaminoglikan düzeylerinin (mg/L) dağılımı

Çizelge 12. çalışma ve kontrol gruplarının NANA/GAG oranlarını göstermektedir. Çalışma grubunda NANA/GAG oranının normal bireylere göre, %30 ve daha fazla oranda daha düşük düzeyde gözlenmesi bu bireylerin flordan sistemik olarak etkilendiğini göstermektedir.(Şekil 10). İstatistiksel karşılaştırma sonucunda iki grup arasında önemli düzeyde farklılık olduğu belirlenmiştir ($p<0.001$).

Çizelge 12. Çalışma ve kontrol gruplarının NANA/GAG oranları

	N	Ortalama \pm SS
KONTROL	31	3.70 \pm 0.37
ÇALIŞMA	32	1.94 \pm 0.30



Şekil 10. Çalışma ve kontrol gruplarının NANA/GAG oranlarının dağılımı

4-3 Alveoler Residüel Kretlerin Değerlendirilmesi

4-3.1. Alveoler Residüel Kret Kemik Mineral Yoğunluklarının Belirlenmesi

4-3.1.1. Alveoler Residüel Kret Kemik Yoğunluklarının Panoramik Filmler Kullanılarak Değerlendirilmesi.

Çizelge 13'te kontrol ve çalışma grubundaki olguların panoramik film kemik yoğunluğu oranları verilmiştir. Kontrol grubundaki olguların %51.6'sı 2 dereceli kemik yoğunluğuna sahipken aynı oran florozisli grupta %21.9'dur. 3 dereceli kemik yoğunluğuna sahip bireylerin oranı kontrol grubunda 25.8 iken çalışma grubunda 40.6 dır. 4 dereceli kemik yoğunluğuna sahip bireylerin oranı kontrol grubunda 22.6 iken çalışma grubunda 37.5 tir. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların panoramik film üzerinde gerçekleştirilen kemik yoğunluğu değerlendirmeleri sonucunda iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunduğu anlaşılmıştır ($p=0.03$). Florozisli grup kontrol grubuna göre daha yüksek kemik mineral yoğunluğuna sahiptir.

Çizelge 13. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların panoramik film kemik yoğunluğu dağılımı

STEPWEDGE BASAMAĞI	KONTROL		ÇALIŞMA		TOPLAM	
	N	%	N	%	n	%
2	16	51.6	7	21.9	23	36.5
3	8	25.8	13	40.6	21	33.3
4	7	22.6	12	37.5	19	30.2
TOPLAM	31	100.0	32	100.0	63	100.0

$p<0.05$

4-3.1.2. Alveoler Residüel Kret Kemik Yoğunluklarının DEXA Tekniği Kullanılarak Değerlendirilmesi

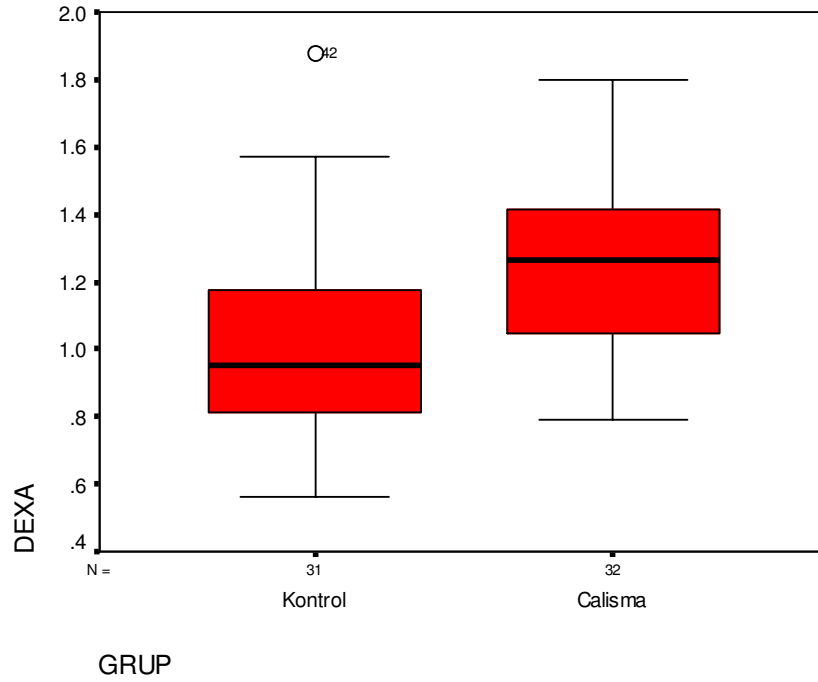
Çizelge 14'te gruptaki olguların cinsiyetlerine göre DEXA yöntemi ile belirlenen mandibular KMY (g/cm^2) değerleri verilmiştir. Kontrol grubunda erkek olguların DEXA ortalaması $1.15 \pm 0.32 \text{ g/cm}^2$ iken, çalışma grubunda erkek olguların $1.28 \pm 0.22 \text{ g/cm}^2$ DEXA ortalamasına sahip olduğu saptanmıştır. Kadınlar ise kontrol grubunda $0.90 \pm 0.25 \text{ g/cm}^2$ DEXA ortalamasına sahipken, çalışma grubunda DEXA ortalaması $1.23 \pm 0.27 \text{ g/cm}^2$ dir. Kontrol grubunun toplam DEXA ortalaması $1.01 \pm 0.31 \text{ g/cm}^2$ iken çalışma grubundaki olguların $1.25 \pm 0.24 \text{ g/cm}^2$ DEXA ortalamasına sahip olduğu saptanmıştır. Kadın, erkek ve grup toplam olgularında ayrı ayrı yapılan istatistiksel analizlerde florozisli çalışma grubundaki olguların DEXA değerlerinin kontrol grubundaki olgulara göre istatistiksel anlamlılıkta daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p=0.04$) (Şekil 11).

Çizelge 14. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların cinsiyetlerine göre DEXA değerleri (g/cm^2)

	KONTROL		ÇALIŞMA		p
	n	KMY (g/cm^2)	N	KMY (g/cm^2)	
Erkek	14	1.15 ± 0.32	14	1.28 ± 0.22	$p < 0.05$
Kadın	17	0.90 ± 0.25	18	1.23 ± 0.27	$p < 0.05$
TOPLAM	31	1.01 ± 0.31	32	1.25 ± 0.24	$p < 0.05$

$p < 0.05$

$p < 0.05$



Şekil 11. Çalışma ve kontrol gruplarının DEXA değerlerinin (g/cm^2) dağılımı.

4-3.2 Alveoler Residüel Kret Yüksekliklerinin Değerlendirilmesi

4-3.2.1 Alveoler Residüel Kret Yüksekliklerinin Alçı Modeller Üzerinde Değerlendirilmesi

Çizelge 15'de Kontrol ve çalışma grubundaki olguların alçı modeller üzerinde gerçekleştirilen alveoler residüel kret yüksekliği değerlendirmeleri gösterilmiştir. Kontrol grubundaki olguların %51.6'sı tamamen rezorbe olmuşken, florozisli grubun % 21.8'i tamamen rezorbe olmuştur. Kontrol grubunda %25.8 oranındaki birey protezlere yeterli destek sağlayacak alveoler residüel kretlere sahipken bu oran çalışma grubunda %43.8 düzeyinde olmuştur. İdeal alveoler residüel kretlere sahip birey sayısı çalışma grubunda %34.4 iken, kontrol grubunda %22.6 olarak gözlenmiştir.

Kontrol ve çalışma grubundaki alveoler residüel kret yükseklik değerleri arasında istatistiksel olarak farklılık bulunmuştur ($p=0.04$).

Çizelge 15. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların alveoler residüel kret yükseklik dağılımı

	KONTROL		ÇALIŞMA		TOPLAM	
	N	%	N	%	N	%
İdeal kretler	7	22.6	11	34.4	18	28.6
Yeterli destek	8	25.8	14	43.8	22	34.9
Rezorbe kretler	16	51.6	7	21.8	23	36.5
TOPLAM	31	100.0	32	100.0	63	100.0

$p < 0.05$

4-3.2.2. Alveoler Residüel Kret Rezorbsiyonunun Panoramik Filmler Kullanılarak Değerlendirilmesi

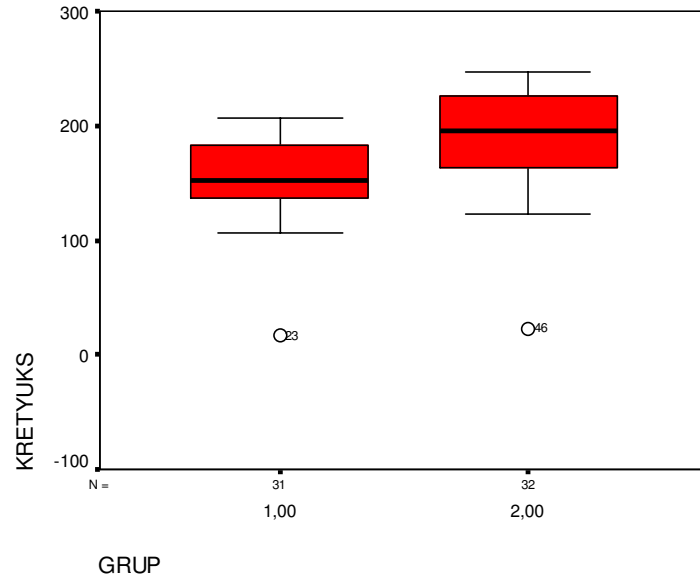
Çizelge 16 çalışma ve kontrol grubundaki olguların panoramik film üzerinde ölçülen alveoler residüel kret rezorbsiyon oranlarını (IC/IM) göstermektedir. Kadın, erkek ve toplam iki grup arasındaki karşılaştırmalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ($p=0.02$). Alveoler residüel kret rezorbsiyonu florozisli grupta daha düşük düzeyde gözlenmiştir. (Şekil 12).

Çizelge 16. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların cinsiyetlerine göre panoramik film üzerinde alveoler kret rezorbsiyonunu belirlemek için kullanılan IC/IM oranları

	KONTROL		ÇALIŞMA		P
	n	IC/IM (mm)	n	IC/IM (mm)	
Erkek	14	1.63 ± 0.35	14	2.0 ± 0.33	$p < 0.05$
Kadın	17	1.51 ± 0.4	18	1.82 ± 0.5	$p < 0.05$
TOPLAM	31	1.55 ± 0.38	32	1.89 ± 0.4	$p < 0.05$

$p < 0.05$

$p < 0.05$

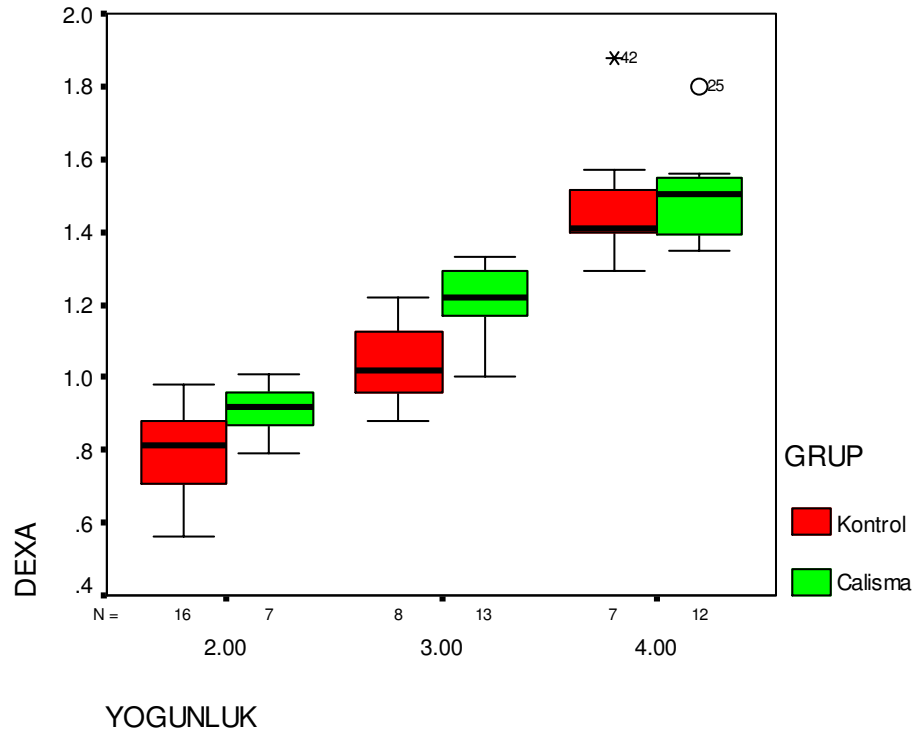


Şekil 12 Kontrol ve çalışma gruplarının panoramik filmler üzerinde belirlenen alveoler residüel kret rezorbsiyon (IC/IM) oranları

Çizelge 17’de kontrol ve çalışma grubundaki olguların panoramik filmlerde alüminyum basamaklı düzenek kullanılarak belirlenen kemik yoğunluğuna göre DEXA yöntemi ile belirlenen mandibular kemik yoğunlukları karşılaştırılmıştır. Kontrol ve çalışma grubu arasında yapılan istatistiksel analizde panoramik film yoğunluğu arttıkça DEXA değerinde arttığı ve her bir basamağa denk gelen DEXA değerleri arasında anlamlı farklılık bulunduğu saptanmıştır ($p < 0.001$) (Şekil 13).

Çizelge 17. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların panoramik film kemik yoğunluğu ile DEXA kemik yoğunluklarının karşılaştırılması

STEPWEDGE BASAMAĞI	KONTROL		ÇALIŞMA		TOPLAM	
	n	Ort ± St.	N	Ort ± St.	n	Ort ± St.
2	16	0.8 ± 0.13	7	0.91 ± 0.08	23	0.83 ± 0.12
3	8	1.04 ± 0.11	13	1.21 ± 0.09	21	1.14 ± 0.13
4	7	1.49 ± 0.19	12	1.5 ± 0.12	19	1.49 ± 0.15
	p<0.05		p<0.05		p<0.05	



Şekil 13 Çalışma ve kontrol grubunda panoramik filmler üzerinde ve DEXA tekniği ile gerçekleştirilen mandibular kemik yoğunluğu değerlendirmelerinin karşılaştırması

Çizelge 18'de kontrol ve çalışma grubundaki olguların modeller üzerinde yapılan alveoler residüel kret yükseklik değerlendirmeleri ile DEXA ortalamaları karşılaştırılmıştır. Kontrol grubunda ideal alveoler residüel kretlere sahip olgular ortalama $1.48 \pm 0.19 \text{ g/cm}^2$ DEXA ortalamasına sahipken, proteze yeterli destek sağlayacak kadar alveoler residüel kret yüksekliğine sahip olgular $1.03 \pm 0.11 \text{ g/cm}^2$, alveoler residüel kretleri tamamen rezorbe olmuş olgular $0.79 \pm 0.12 \text{ g/cm}^2$ DEXA ortalamasına sahiptir. Kontrol grubunda yapılan istatistiksel analizde farklı alveoler residüel kret yüksekliğine sahip olguların DEXA değerlerinin birbirinden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği saptanmıştır ($p < 0.001$).

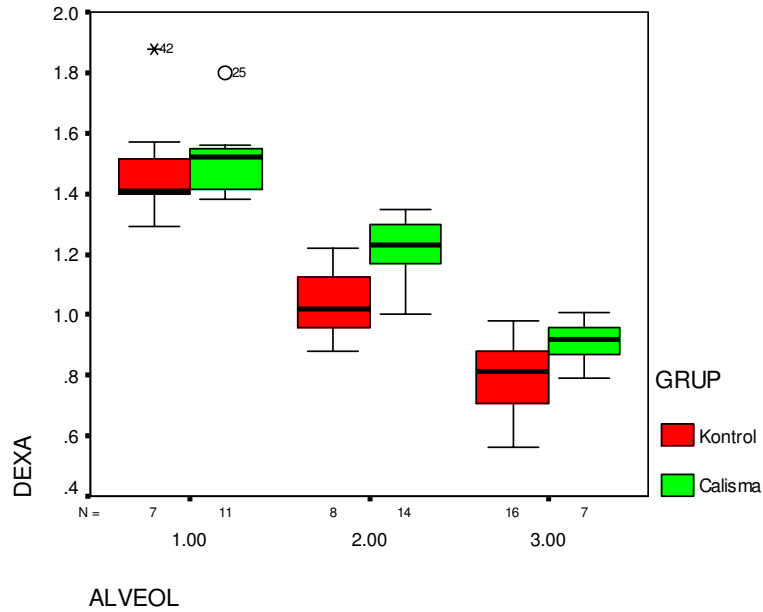
Çalışma grubunda ideal alveoler residüel kretlere sahip olgular ortalama $1.51 \pm 0.11 \text{ g/cm}^2$ DEXA ortalamasına sahipken, proteze yeterli destek sağlayacak kadar alveoler residüel kret yüksekliğine sahip olgular $1.22 \pm 0.09 \text{ g/cm}^2$, alveoler residüel kretleri tamamen rezorbe olmuş olgular

0.91 ± 0.07 g/cm² DEXA ortalamasına sahiptir. Florozisli grupta yapılan istatistiksel analizde farklı alveoler residüel kret yüksekliğine sahip olguların DEXA değerlerinin birbirinden istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği saptanmıştır ($p < 0.001$) (Şekil 14).

Çizelge 18. Kontrol ve çalışma grubundaki olguların alçı modeller üzerinde yapılan alveoler residüel kret değerlendirmelerine göre DEXA değerleri(g/cm²)

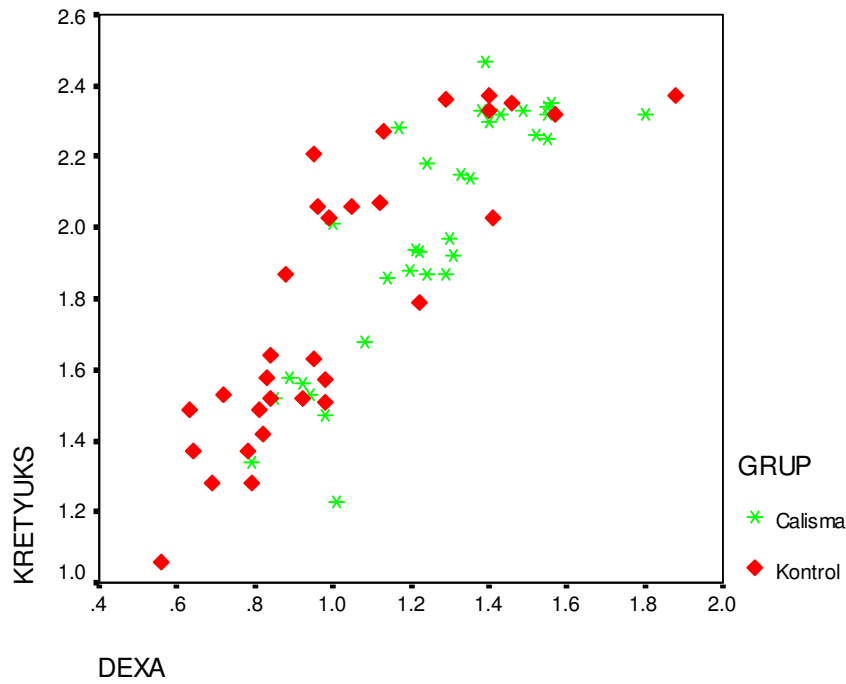
	KONTROL		ÇALIŞMA		TOPLAM	
	n	Ort ± St.	N	Ort ± St.	n	Ort ± St.
İdeal	7	1.48 ± 0.19	11	1.51 ± 0.11	18	1.50 ± 0.15
Yeterli destek	8	1.03 ± 0.11	14	1.22 ± 0.09	22	1.15 ± 0.13
Rezorbe	16	0.79 ± 0.12	7	0.91 ± 0.07	23	0.83 ± 0.12

$p < 0.05$ $p < 0.05$ $p < 0.05$



Şekil 14 Kontrol ve çalışma grubundaki olguların alçı modeller üzerinde yapılan alveoler residüel kret değerlendirmelerine göre DEXA değerleri(g/cm²)

Şekil 15 Çalışma ve kontrol gruplarının panoramik filmler üzerinde gerçekleştirilen alveoler residüel kret rezorbsiyon oranları ile (mm), DEXA (g/cm^2) yöntemi ile belirlenen mandibular kemik yoğunluklarının dağılımını göstermektedir. Kronik olarak yüksek dozda floridan etkilenme mandibular kemik yoğunluklarında artışa ve alveoler residüel kret rezorbsiyon oranlarının daha düşük düzeyde gözlenmesine neden olmaktadır. Mandibular kemik yoğunluğu değerleri arttıkça alveoler kret rezorbsiyon oranlarında bir düşüş, tersi olarak da mandibular kemik yoğunluğunun düşük olarak belirlendiği durumda ise yüksek alveoler residüel kret rezorbsiyon oranları belirlenmiştir. (Şekil 15)



Şekil 15. Çalışma ve kontrol gruplarının panoramik filmler üzerinde belirlenen alveoler residüel kret rezorbsiyon oranları (mm) ve karşılık gelen DEXA tekniği ile ölçülen mandibular kemik yoğunluğu değerleri (g/cm^2)

5. TARTIŞMA ve SONUÇ

Günümüze dek florun insanlar üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmaların büyük çoğunluğu, serum ve idrarda flor düzeylerinin belirlenmesi ile bireylerde florozis tanısı konularak yapıla gelmiştir (1, 277-280). Bu yöntemin kullanılmasının nedeni, yüksek dozda flor alımının ortadan kalkmasından uzun yıllar sonra da idrar ve serumda yüksek flor düzeyleri bildirilmesi ve florun etkilerinin devam ettiğinin kabul edilmesidir (281, 282). Bununla birlikte, 10 mg'lık flor tableti kullanan gönüllülerden hemen sonra alınan idrar ve kan örneklerinde de yüksek flor düzeyleri gözlenmiştir (283, 284). Florun kanda izlenmesi ile birlikte, florun emilim hızı ile ilgili fikir yürütülebilir. Çözünebilir flor vücuda alındıktan 30-60 dakika sonra plazmada en üst düzeyde gözlenir (66-68). Plazmada tespit edilen flor değerleri vücuda alınan toplam florun miktarıyla ilgilidir. Bireyin 30-60 dakika önce yüksek flora alması kemik ve diğer sert dokularda florun yan etkilerinin henüz gözlenmemesine rağmen, bireylerin kan ve idrar örneklerinde yüksek flor düzeyine rastlanmasına neden olabilmektedir. Bu nedenle bireylerde florun uzun dönem etkilerini incelemek için optimumdan daha yüksek flor alındığının diğer biyolojik materyallerle belirlenmesi gerekmektedir.

Hayatının yalnızca ilk 8 yılında flora alan bir birey dental florozis belirtileri gösterebilecekken, sistemik etkilenme için daha uzun süreler kronik olarak flor alınması gerekmektedir. Yüksek düzey flor alımı nedeni ile kemiklerde flordan etkilenmeyi ve kemik mineral içeriğini belirlemek için yapılan çalışmalarda en uygun yöntem biyopsi ile gerçekleştirilen histolojik incelemelerdir (164). İskeletsel florozis teşhisinin de en ideal metodunun kemik biyopsileri olacağı belirtilmiştir (79). Bu sayede kemik yapım-yıkımında meydana gelen değişikliklerin, osteoblast artışının tespit edilebileceği bildirilmiştir. Bununla birlikte, klinik pratiğinde uygulama güçlükleri, cerrahi bir işlem gerektirmesi nedeni ile biyopsi yüksek sayıda bireyin katılımı ile yapılan çalışmalarda florun etkilerini belirlemek için uygun değildir. Biyopsinin invaziv olması ve rutin klinik uygulamalar için pratik olmaması nedeni ile, flordan

sistemik olarak etkilenme serum ve idrarda flor düzeyleri belirlenerek yapılmaktadır. Yüksek dozda flor alan insan ve hayvan deneklerde serum flor miktarındaki artış çalışmalarla kanıtlanmıştır (237, 285). Bununla birlikte, yukarıda da belirtildiği gibi flor alımı çok kısa süre içinde gerçekleşmiş olsa bile serum flor değerleri oldukça yüksek olarak gözlenmektedir ve flordan sistemik etkilenme teşhisi koymak için yeterli bir parametre değildir.

Literatürde vücudun biyolojik sınırları incelenmeksizin, yalnızca içme suyu flor içeriği ve konsantrasyonu temel alınarak, florun vücut üzerindeki etkilerini inceleyen çalışmalar mevcuttur (91, 126, 286). Aynı düzeyde flor alan bireylerin hepsinde, flordan iskeletsel etkilenme gözlenmemektedir. Flordan etkilenen bireylerde ise farklı derecelerde etkilenmeler meydana geldiği bilinmektedir. Bunların nedeni arasında bireyin diyeti, genetik yatkınlığı gibi faktörler olabileceği belirlenmiştir (287, 288). Bu nedenle aynı düzeyde flora sahip içme suyunu tüketen bireyler arasında bu durumdan iskeletsel olarak etkilenmeyen bireyler olabilecektir.

Florun uzun dönem sert dokular üzerindeki etkilerini incelemek amacı ile yapılan çalışmalar için öncelikle bireyin flordan etkilenmesinin teşhis edilmesi ve florun bireyi sistemik etkilerinin gözlenebileceği düzeyde etkilediği belirlendikten sonra bu çalışmaların yapılması gereklidir. Dental florozis, bireyin flordan etkilendiğini göstermektedir, bununla birlikte sistemik etkilenmeyi gösteren bir parametre olarak kabul edilmemektedir (289, 290). Bu araştırmada, çalışma grubunu oluşturan bireylerin tamamı endemik florozis bölgesinden gelmesine rağmen, bu bireylerin florozis teşhisi biyokimyasal parametreler kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hindistan'da 1983 yılında Jha ve arkadaşları (9) tavşan ve insanlarda yaptıkları çalışmalarında iskeletsel florozisin teşhisinde serum NANA (sialik asit) ve GAG (glikozaminoglikan) oranının güvenle kullanılabileceğini göstermişlerdir. İskeletsel florozis gözlenen bireylerde bu oranın optimum ve daha düşük flor almış sağlıklı bireylere oranla %30-50 oranında daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Serum ve idrarda flor düzeyinin incelenmesinin çok ideal bir florozis teşhis yöntemi olmaması nedeni ile çalışmamızda, NANA ve GAG oranı flordan iskeletsel etkilenmeyi teşhis amacı ile kullanılmıştır. Susheela

ve arkadaşları (291) diğer çalışmalarında, serum NANA/GAG oranının osteoflorozis ve ankilozan spondilitin belirlenmesinde ve ayırıcı teşhisinde kullanılabileceğini göstermişlerdir. Proteoglikanlar (glikozaminoglikan) ve sialoprotein (sialik asit) mineralize kemik matrisinin iki önemli bileşenidir (292). NANA (sialik asit) serum içinde türevi olan glikozaminoglikanlarla bir denge durumunda bulunan bir sialomukoproteindir. GAG ise plazma zarının ekzojen proteinlerine glikozidik bağlarla bağlanan ve bu nedenle alıcı moleküllere bağlanmada hormon ilişkilerinde önemli rol oynayan moleküler yapıdır. Bu organik matris bileşenlerinin kemiğin yapısının devam ettirilmesi ve kalsifikasyonu için önemli oldukları bilinmektedir. Bu nedenle kemik yapısında değişikliğe neden olan faktörler bu bileşenlerde de değişiklikler meydana getirmektedir. Kemik biyopsi işlemleri, proteoglikanların (glikozaminoglikan) ve sialoproteinlerin (sialik asit) yapısını ve kemikte meydana gelen değişiklikleri inceleme açısından en ideal yöntemdir ancak klinik uygulamalarda yüksek maliyeti nedeni ile tercih edilmemektedir. Sialik asit ve glikozaminoglikanların serum düzeylerinin incelenmesi klinik uygulamalarda oldukça pratiktir. NANA ve GAG'ların ayrı değerlendirildiği durumlardaki değişiklikler çok büyük bir öneme sahip değildir nedeni ise aynı plazma düzeyinin, birden fazla hastalıkta gözlenmesidir. Örneğin, osteoartiküler tüberküloz, kronik osteomyelit, romatoid artrit gibi rahatsızlıklarda sialik asit düzeyinde artış gözlenmektedir (293-295). GAG düzeyi ise romatoid artrit, bakteriyel enfeksiyonlar ve travma sonucu yaralanmalardan sonra sekonder enfeksiyon gözlenen bireylerde artış göstermektedir (296, 297). Sodyum florid'in osteoblastlar üzerindeki etkilerini inceleme amacı ile yapılan hücre kültürü çalışmasında avian osteoblast hücreleri tarafından sentezlenen proteoglikan düzeyini artırdığı gösterilmiştir (298). 2005 yılında Guoyan ve arkadaşları (299) NANA/GAG oranının kanatlı çiftlik hayvanlarında kronik florozisin teşhisinde güvenle kullanılabileceğini ve bu oranın normal hayvanlara göre %30 oranında azaldığını göstermişlerdir. NANA/GAG oranı, aşırı flor alımına bağlı kemikte değişikliklerle gözlenen osteoflorozisin teşhisinde kullanılmaktadır. Bu nedenle çalışmamızda

bireylerin flordan etkilenmelerini belirlemek amacı ile NANA/GAG oranı teşhis amacı ile kullanılmıştır (9).

Kemik yoğunluğu ölçümlerinde bilgisayarlı tomografi, dual foton absorpsiyometri gibi pek çok teknik kullanılabilir. Bilgisayarlı tomografi, DPA ve DEFA'YA göre omurgadaki değişiklikleri belirlemede daha hassastır nedeni ise bu yöntemin sadece omurga gövdesindeki trabeküler kemik değişikliklerini göstermesidir, ancak DPA ve DEXA ise vücuttaki tüm kemiklerin yoğunluğunu spinoz çıkıntıda dahil olmak üzere göstermektedir (300). Tomografi tekniğinin, bireylerin yüksek doz radyasyonla karşılaşmasına neden olması sebebi ile zorunlu haller dışında, çalışmalarda kullanımı uygun değildir. DEXA ise hızlı non-invaziv ve yüksek hassasiyette KMY ölçümüne izin veren bir yöntemdir. Araştırmamızda kullanılan DEXA tekniği günümüzde kemik yoğunluğu çalışmalarında "altın standart" olarak kullanılmaktadır (300). Gerçekte kemik yoğunluğunu belirleme amacı ile yapılacak en uygun inceleme kemik biyopsisidir ancak yapılan çalışmalarda, klinik uygulamalarda kemik biyopsisine en yakın sonuçların DEXA ile elde edildiği belirtilmiştir (301). Denissen ve arkadaşları (302) mandibular kemik yoğunluğu çalışmaları için DEXA'nın uygun yöntem olduğunu belirtmişlerdir. DEXA tekniğinde, absorbe edilen radyasyon dozu kullanılan tomografi gibi yöntemlere göre oldukça azdır (1-3 mR), rezolüsyonu daha fazladır ve görüntü hızı daha yüksektir (248, 303, 304). Horner ve Devlin (270) tarafından mandibular kemik yoğunluğu için kullanılan teknik de hızlı sonuç vermesi, düşük doz radyasyon uygulanması ve uygulamanın pratik olması nedeni ile ideal bir yöntemdir. Çalışmamızda da aynı yöntem (270) kullanılmıştır ve florozise sahip olmayan bireylerde bulunan kemik yoğunluğu değerleri günümüze dek yapılan çalışmalarla uyumludur.

Röntgen filmleri kullanılarak kemikte gerçekleştirilen yoğunluk incelemeleri fotodansitometre tekniği kullanılarak uygulanır. Fotodansitometrik incelenmesi yapılacak olan röntgen filmleri, yoğunluğu bilinen kalibrasyon düzenekleri (stepwedge) ile birlikte ışlandıktan sonra banyo edilmektedir (270-272, 305, 306). Yoğunlukları bilinen merdiven tarzındaki cisim, röntgen filminde diğer yapılarla süperpoze olmayacağı bir

konumda yapıştırılarak röntgen filmleri alınır ve dijital görüntüler üzerinde basamağa karşılık gelen yoğunluk değerini belirlemekte kullanılır. Alüminyumun atom numarası kemiğin etkin atom numarasına benzer olması nedeni ile radyolojik çalışmalarda kalibrasyon amacı ile stepwedge hazırlamakta kullanılmaktadır. Radyolojik kemik yoğunluğu çalışmalarında stepwedge, yumuşak doku ile mine eşdeğeri aralığında radyografik yoğunluk oluşturacak şekilde hazırlanır. Çalışmamızda yumuşak doku ve mine ile ilgili bir inceleme yapılmayacağı için yumuşak doku ve mine kalınlığına eşdeğer alüminyum stepwedge basamakları kullanılmamıştır. Nedeni ise, stepwedge boyutları büyüdükçe ve uzadıkça panoramik filmde diğer anatomik oluşumlarla süperpoze olma ihtimalinin artmasıdır. Çalışmamızda tam dişsiz bireylerin kemik yoğunluk incelemesi yapılacağından, röntgen filmlerinde süperpozisyon ihtimalini en aza indirmek ve stepwedge'in boyutlarını küçültmek amacı ile 3 mm den başlayarak 6, 9, 12, 15 mm adımlara ve 5 mm genişliğe sahip yüksek saflıkta alüminyumdan stepwedge hazırlanmıştır (SDÜ, CAD/CAM Araştırma ve Uygulama Merkezi, Isparta). Araştırmamızda, stepwedge kullanılarak yapılan kemik yoğunluğu ölçümleri sonucunda da, çalışma ve kontrol gruplarında DEXA tekniği ile bulunan sonuçlara ulaşılmıştır ve alveoler residüel kret yoğunluğu fazla olan bireyler florozisli grupta daha yüksek sayıya sahiptir. Çalışmamızda kullanılan iki yöntem birbirini desteklemektedir.

Laboratuar çalışmaları florun mevcut olan kemiğin yapısına girmediğini, ancak kemikte yeniden şekillenme oldukça ve çocuk gelişimi süresince yapısına katıldığını göstermektedir (90, 235). Çalışmamızda ulaşılan florun yoğun şekilde etkilenme sonucundan, muhtemelen çalışmamıza katılan bireylerin endemik florozis bölgesinde doğmuş ve tüm hayatını burada geçirmiş olması etkilidir.

Literatürde, florun kemik yoğunluğunda meydana getirdiği değişiklikler farklı sonuçlarla açıklanmıştır. 1993 yılında Gupta ve arkadaşları (280) Hindistan'da 1mg/l düzeyinden daha yüksek düzeyde flor içeren içme suyu tüketen ve endemik iskeletsel florozise sahip bireylerin tüm vücut iskelet sistemini radyoizotop madde kullanarak sintigrafi ile incelemiştir.

Çalışmanın sonucunda kronik endemik flor zehirlenmesinin kemik metabolizmasını uyardığı sonucuna varılmıştır. Kronik flor zehirlenmesinin hem trabeküler hem kortikal kemiği etkilediği belirtilmiştir. Aksiyal iskelet sisteminde (kafatası, mandibula, pelvis, sakroiliak eklemdede) radyoaktif maddeye yüksek afinite (%100) olduğu, bunun da kemik metabolizmasındaki artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Artmış kemik metabolizmasının kemik kütlesinde artışa neden olacağı bilinmektedir. Bizim çalışmamızda da florun mandibulada kemik yoğunluğu artışına neden olduğu gösterilmiştir. Florun, kemiğin hidroksiapatitindeki hidroksil grubu ile yer değiştirmesi sonucunda oluşan florapatit çözünmeye karşı daha dirençli ve kararlı bir yapıdır. Bu nedenle florun sebep olduğu kemik yoğunluğu artışı sonucunda kemikte azalmış rezorbsiyonla karşılaşmaktadır. Çalışmamızda da, flor nedeni ile kemik rezorbsiyonunda azalma ve buna bağlı olarak da kontrol grubuna göre daha yüksek doz flor alan grupta daha yüksek alveoler residüel kretler gözlenmiştir.

Florun genel olarak kemik oluşumu üzerine etkileri olduğu kabul edilmektedir (141, 164). Fazla flor alımı sonucunda kemikte osteoblast sayısında ve kemik oluşumunda artış meydana gelmektedir (193). Fazla flor alımı sonucu hücrelerde bu değişikliklerin oluşması için uzun süreler yüksek dozda flor alınması gerekmektedir (307). Bizim çalışmamızda da uzun dönem optimumdan daha yüksek flor almış bireylerin kemik yoğunluğu ve kemik kütlesi miktarı normal bireylere göre yüksek olarak gözlenmiştir.

Lee ve White (308) çalışmalarında alveoler residüel kemik yoğunluğunda yaşlanma ve senil osteoporozla birlikte bir azalma gözlendiğini belirtmişlerdir. Bizim çalışma grubumuzdaki hastalar da aynı yaş grubundaki bireyler olmalarına rağmen florozisli bireylerde kontrol grubuna göre yüksek kemik yoğunluğu ve alveoler residüel kret yüksekliği değerleri gözlenmiştir, bu da florun kemik dokusu üzerindeki doğrudan etkisi ile açıklanabilir. Taguchi ve arkadaşları (309), yaptıkları çalışmalarında mandibular kemik yoğunluğunu belirleme amacı ile kullanılan mandibular alt sınır korteks morfolojisinin, kemik metabolizması biyokimya parametreleri, omurga kemik yoğunluğu ve spinal osteoporozla yakından ilgili olduğunu belirlemişlerdir. Bu

durum alveoler residüel kretlerin tüm vücudu etkileyen sistemik faktörlerden etkilendiğini göstermektedir. Florun vücudun iskelet sistemini etkilediği pek çok farklı çalışmada gösterilmiştir (16-19). Çalışmamız sistemik etkilenmeye sebep olan florun, alveoler residüel kretlerde de kemik yoğunluğunun artmasına ve rezorbsiyonun azalmasına neden olduğunu göstermiştir.

Wergedal ve arkadaşları (151), florun, insan kemiği hücrelerinin büyüme faktörü üzerindeki etkilerini, hayvan kemik dokusu özütünde araştırmışlardır. İnsan osteoblastlarında hücre bölünmesini uyardığını ve insan osteoblastlarının farklılaşmasına neden olduğunu bulurken, hayvan büyüme faktöründe ise özellikle hücre bölünmesini tetiklediğini belirtmişlerdir. Bellows ve arkadaşları (154), benzer bir çalışmada florun kemik osteoprogenitor hücre sayısının artmasını uyardığını ve toksik düzeyde bu uyarılmanın en üst düzeye ulaştığını bildirmiştir. Çalışmamıza dahil edilen bireyler doğumdan itibaren içme suyunda optimum düzeyden oldukça yüksek düzeyde bulunan floru toksik düzeyde alan bireylerdir. Mandibular alveoler residüel kretlerin yüksekliklerinin ve yoğunluklarının değerlendirilmesinde histomorfometrik incelenmesi yapılamamasına rağmen, kontrol grubuna göre yüksek alveoler residüel kretler ve kemik yoğunluğu değerlerinin izlenmesi artmış kemik yapımını göstermektedir ve bu sonuç Wergedal ve arkadaşları (151) ile Bellow ve arkadaşlarının (154) çalışmalarını desteklemektedir. Taylor ve arkadaşları (166) tavuklarda dentin kesitlerinde yaptıkları hücre kültürü çalışmalarında florun sadece kemik oluşumunu artırdığını değil aynı zamanda osteoklastik rezorbsiyon faaliyetini de baskıladığını göstermişlerdir. Okuda ve arkadaşları (168) 0.5-1.0 mM flor içine koydukları tavşan kemiği kesitlerinde daha az sayıda ve küçük odaklar halinde rezorbsiyon gözlemişlerdir. Klinik çalışmamız Okuda ve arkadaşları ile Taylor ve arkadaşlarının hücre kültürü çalışması sonucundan çıkarılabilecek florun, kemik kütlesinin rezorbsiyonunu azaltacağı fikrini desteklemiştir.

Vücudun her bölgesinin hormonal değişikliklere verdiği cevabın aynı olmadığı uzun yıllardır bilinmektedir. Düşük kalsiyum diyeti ile beslenen hayvanların mandibulalarında yapılan çalışma da bunu göstermektedir: kesici diş çevresindeki osteoklast artışında bir değişiklik veya kemik

rezorbsiyonunda bir farklılık gözlenmezken, endosteumda osteoklast miktarı 400 kat artmıştır (310). Uzun yıllardır yapılan çalışmalar da, florun vücudun değişik bölgelerini değişik şekillerde etkilediğini göstermiştir. Bu çalışmaların çoğunda, florun erken dönemde kemik oluşumunu artırdığı ve trabeküler kemikte kortikal kemiğe göre daha fazla etkilenme olduğu sonucuna varılmıştır (190, 311, 312). Farklı bölgelerde farklı gözlenen iskeletsel cevabın bölgesel kemik oluşumu ve yıkımı özelliklerinden çok, etkiye verilen bölgesel cevapla ilgili olduğu belirtilmiştir (310). Alt vücut kemiklerinin flordan daha fazla etkilendiği bildirilmektedir (311, 313). Bu bulgu florun periferik etkilerinin en çok vücudun ağırlığını taşıyan alanlarda olduğu ile açıklanmıştır. DPA ile kemik yoğunluğunda flordan etkilenmeyi belirleme ile yapılan ölçümlerde omurganın çok iyi cevap verdiği, kalça kemiklerinin az veya hiç, ve bileğin ise çok az bir yanıt verdiği belirlenmiştir (311). Fonksiyonel basınçlarla karşı karşıya kalan kemiklerde bu durumun, iyon geçişi ve piezoelektrik iletiminin artışı ile birlikte kemik metabolizmasının da artmasına bunun da daha fazla flor depolanmasına neden olduğu sonucuna varılmıştır. Alveoler residüel kremler dişlerin varlığında dişler tarafından, dişler kaybedildikten sonra hareketli protezler yolu ile hayat boyu devam eden fonksiyonel kuvvetlerle karşılaşmaktadır. Bu fonksiyonel yüklenmenin, piezoelektrik iletim sistemi vasıtasıyla kemiğin yeniden şekillenmesini uyarması sonucunda flordan önemli derecede etkilenme meydana geldiği söylenebilir.

Kemiğin inorganik içeriğinin ve organik yapısının flordan etkilenmesi nedeni ile bu alanda pek çok çalışma yapılmıştır. Finlandiya'da içme suyunda yüksek ve normal seviyede flor içeren bölgelerde kadavralarda yapılan bir çalışmada sudaki flor oranının 1.5 ppm i geçtiği bölgelerde yaşayan bireylerin kemiklerin histomorfometrik yapılarında önemli değişiklikler gözlemlendiği bildirilmiştir (286). Aynı çalışmada kadavra materyallerinin incelenmesi sonucunda kemikteki flor oranının sudaki flor oranı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte, bireyler için güvenli olan flor miktarının belirlenmesinin zor olduğu çünkü flora karşı verilen cevabın bireyler arasında

farklılıklar gösterebileceği bildirilmiştir. Hatta, flora verilen yanıtta genetik özelliklerin bile önem taşıdığı gösterilmiştir (288).

Flora ve kemik yoğunluğu ile ilgili yapılmış pek çok çalışma mevcut olmasına rağmen florun kemik metabolizması üzerindeki etkilerini değerlendirme konusunda bir fikir birliği bulunmamaktadır. Florun kemik üzerinde etkileri olduğu bilinmekle birlikte, florun kemik üzerindeki etki mekanizması ve etkilenmeye sebep olan en az flor miktarı kesin olarak bilinmemektedir. Laboratuvar çalışmaları florun kemiğe hemen difüze olmadığını, zaman içinde kemiğin yeniden şekillenmesi ile ve çocukluk dönemindeki gelişim süreci boyunca olduğunu göstermektedir (90). Flor, kemiğin hidroksiapatit yapısında yer değiştirme reaksiyonu ile hidroksil iyonunun yerine geçer ve florapatit, yapısı meydana getirir (90, 314). Sonuçta ortaya çıkan florapatit, yapısındaki kristalinite nedeni ile hidroksiapatite oranla daha kararlı ve daha az çözünen bir yapıdır (90, 315). Kemiğin çözünme oranının azalması avantaj olarak görünse de, flor etkisi altındaki kemik oluşumu, flordan etkilenmiş kemik hücrelerinin oluşturduğu patolojik bir kemik oluşumdur. Florun bu nedenle kemik yıkımını azaltarak kemik kütlelerinin artmasına ancak kemik kalitesinin azalmasına neden olduğu belirtilmektedir. Kemiğin fazla flora karşılaşması sonucunda meydana gelen kemik yoğunluğu, ve kırık görülme oranı çalışmaları oldukça karmaşık ve farklı sonuçlara sahiptir (92). Ek olarak osteoporozu tedavi etmek amacı ile kullanılan sodyumflorid ile ilgili olarak alınan sonuçlarda oldukça farklıdır (197, 209, 316). Tüm bu çalışmalar sonucunda florun iskelet sisteminin değişik bölgelerinde değişik etkilere neden olduğuna ve trabeküler kemik kütlelerini artırdığı ancak kortikal kemik üzerindeki etkisinin çok az olduğu konusunda fikir birliğine varılmıştır (90, 91). Flora ile ilgili yapılan çalışmalardan kesin bir sonuç çıkarmak için daha pek çok araştırma yapılması gerekliliğine rağmen, sodyum florid'in ve içme suyu ile alınan florun iskelet sistemi üzerinde kalıcı etkileri olduğu kesinlik kazanmıştır (317, 318). Teotia ve arkadaşları (42) yaptıkları çalışmada endemik flor bölgelerinde içme suyu temini için sondajla açılan artezyen kuyu sularının kullanımını etkili, ucuz, pratik ve florozisin

ortaya çıkmasını önleme açısından sürekli kullanılabilir olarak kabul etmektedir.

Czarnowski ve arkadaşları (318) saç, tırnak, idrar ve serum flor değerlerini içme suyu ile alınan flor miktarı ile orantılı bulmuşlardır. Aynı araştırmacılar endemik florozis bölgesinde yaşayan bireylerin kemik mineral yoğunluğunun da arttığını belirtmişlerdir ancak bu farklılığın istatistik olarak anlamlı olmadığını da belirtmişlerdir. Sonuç olarak fazla miktarda alınan florun idrar, saç ve kemiğin mineral değişikliğini etkilediğini bildirmişlerdir. Florun kemik oluşumunu uyardığı genel olarak kabul edilmektedir (93, 164). Kroger ve arkadaşları (319) 47-59 yaş aralığındaki bayanlarda yaptıkları çalışmada 10 yıl ve daha fazla sürelerle yüksek flor içeren su içen bireylerde daha yüksek vertebra ve femur kemik yoğunluğu değerleri bulmuşlardır. Bununla birlikte, Phipps ve arkadaşları (320) ile Sowers ve arkadaşları (321), uzun süreler yüksek flor içeren suyu içen bireylerde (4.0 mg/L) ön kolda daha düşük kemik yoğunluğu değerleri bulmuşlardır. Phipps ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarında flor alımı arttıkça vertebra ve femurda kemik yoğunluğunun arttığını ancak ön kol kemiğinde KMY değerinin düştüğünü bildirmişlerdir. Bu çalışmaların sonucunda vücudun flora verdiği yanıtın farklı bölgelerde farklı olduğu çıkarılabilir. Önkol kemiğini %50-95 arasında kortikal kemikten oluşur (322). Vertebra ise ölçüm bölgesine de bağlı olarak, %10-33 ü kortikal kemiğe sahiptir (323). Florun iskelet sistemi üzerindeki etkisi osteoblastik uyarı ile olmakla birlikte, florun kemik oluşumundaki etki mekanizması kortikal kemikle kıyaslandığında ilk olarak trabeküler kemik üzerinde gözlenmektedir (193, 317).

Endemik florozis etkisi ile oluşan iskeletsel floroziste önceleri sadece osteosklerosis ve mermer görünümlü kemik oluştuğu bildirilmiştir (210, 324-327). Daha sonraki çalışmalarda, osteosklerosis, osteomalazi, ve osteoporosis gibi farklı radyolojik özellikler de gözlenmiştir (15, 211, 328-330). Flor kemiğin metabolik işleyişini değiştiren ve kollojen sentezini etkileyen bir elementtir (324). Floroziste, kemikteki histopatolojik çalışmalar kas bağlantılarının olduğu alanlarda trabeküler yapı ve korteks üzerinde osteoid oluşumunu göstermektedir. Kemiğin kimyasal analizi sonucunda ise,

kalsiyum florid formunda yüksek flor içerdiği bulunmuştur (220). Aksiyal iskelet sisteminde en çok etkilenme omurga, kalça ve kaburga kemiklerinde görülmektedir. Hayvan çalışmalarında osteosklerosisin değişik derecelerdeki görünümü kemik proliferasyonunun miktarını ve hastalığın gelişiminin evresini belirtmektedir. Erken floroziste, ilk değişiklikler kemik depolanması ve trabeküllerin birleşim yerlerinde kalınlaşmadır. Bu durum röntgende kum şeklinde granüler kemik yapılar olarak gözlenir. Daha ileri florozis vakalarında trabeküller genel olarak kalınlaşır nedeni ise trabeküler yüzeylerdeki yeni kemik oluşumudur. Bu aşamada röntgen, trabeküllerin kalınlaşmasını ve yoğunlaşmasını gösterir. Trabeküller birleştiyse meduller kemikte fokal yuvarlak yoğunlaşmalar gözlenir (331).

Floroziste, osteopeni de gözleendiği yapılan araştırmalarla gösterilmiştir. (16, 328, 330). İskeletsel florozisin gelişimi ile ilgili değişikliklerden önce, uzun kemiklerde örneğin önkol kemiğinin distal kısmında osteopeni olduğu bildirilmiştir. Bu araştırmacılar omurga ve pelviste gözlenen osteosklerosisin uzun kemiklerde osteopeni ile kombinasyon şeklinde görüldüğünü bildirmişlerdir. Krishnamacari (329), femurun distal bölgesinde, tibianın proksimalinde, fibulanın proksimalinde önemli oranda osteoporozise rastlandığını ve florozisin çarpıcı radyolojik özelliklerinden olduğunu bildirmiştir.

Röntgendeki bu farklı patolojik değişikliklerin nedeni hala bir açıklığa kavuşturulamamıştır. Floroziste gözlenen farklı şekildeki kemik etkilenmelerinin nedenine verilen cevapta diğer bazı faktörlerin bulunduğu da belirtilmiştir (222, 324, 325). Bu faktörler iklim, doz, flora alınan süre, beslenme düzeyi, hormonal cevaplar, yaş, cinsiyet, etkilenen kemiğin türü, ve diyet alışkanlıkları olarak bildirilmiştir. Radyolojik değerlendirmenin florozis teşhisinde en önemli araç olduğu bildirilmesine rağmen, (325, 332-334) ligament veya tendonlarda proliferatif değişiklikler yalnızca floroziste değil yaygın iskeletsel hiperostoziste, hiperparatiroidizmde, X kromozomuna bağlı hipofosfatemik osteomalazide, ve plazma hücre diskrazisinde de görülebilmektedir (335). Wang ve arkadaşları (336), yaptıkları çalışmada sistemik florozisli bireylerin röntgenlerini incelemeleri sonucunda iskeletsel

florozisin çok sayıda farklı özellikler içerdiğini ancak bunlardan hiçbirinin tek başına bir teşhis aracı olarak kullanılamayacağını belirtmişlerdir

İskeletsel florozis ilk kez 1932 yılında Moller ve Gudjonsson tarafından fark edilmiştir (210). Daha sonra Roholm (217) 1937 yılında Kopenhag'da bir kriyolit fabrikasında bu rahatsızlığı ayrıntılı olarak çalışmıştır. İskeletsel florozis, günümüzde bir meslek hastalığı olarak ta kabul edilmektedir. Teksas'ta yapılan bir çalışmada, içme sularının flor içeriği düşürüldükten sonra bölgede yaşayanların idrarlarındaki yüksek flor oranının en az 113 hafta süresince yüksek olduğu bildirilmiştir (281). Kemikte yeniden şekillenme hayat boyu devam etmektedir ve bu yeniden oluşan kemik oranı kortikal kemik için %10, trabeküler kemik için ise %2.5 olarak belirtilmiştir (337). Florun % 99 unun kemiklerde depo edildiği bilinmektedir ve idrardan devam eden atılımın florun kemiklerden yavaş salınımı ile ilgili olduğu belirtilmektedir. Flor alımı ortadan kalktıktan sonra vücuttaki florun atımı için yapılan bir hesaplamada florun 8 yıl süresince idrardan atılabileceği belirtilmiştir (338). Grandjean ve Thomsen (186) çalışmalarının sonucunda iskeletsel florozisin ve florun iskelette deposunun teorik olarak kronik bir süreç olduğunu ve kesin sonuca ulaşmak için çok uzun süreler takibin gerektiğini belirtmiştir. Yıldız ve arkadaşları (339) 2003 yılında endemik florozis bölgesinde yaptıkları çalışmalarında kadınlarda menopozun kemik mineral yoğunluğu üzerine etkilerini incelemişler ve endemik florozis bölgesinde yaşayan kadınlarda daha yüksek KMY değerleri bulmuşlardır. Yıldız ve arkadaşları (278) diğer bir çalışmalarında menopoz sonrası erken dönemde vertebra ve femur kemik yoğunluğu incelemelerinde endemik florozis bölgesinde daha yüksek KMY değerleri ile karşılaşmışlardır. Gupta ve arkadaşları (280) iskeletsel sintigrafi ile tüm vücut değerlendirmesinde yaptıkları çalışmalarında iskeletsel florozisin radyolojik belirtilerinin gözlenmediği bireylerde bile özellikle aksiyal iskelet sisteminde daha yüksek kemik yapımı olduğunu bulmuşlardır. Savaş ve arkadaşları (1) endemik florozisli hastalarda diz ekleminde osteoartrit çalışmalarında sistemik florozisli bireylerde osteoartrit şiddetinin arttığını belirlemişlerdir. Czerwinsky ve arkadaşları (340) yüksek düzey flor alan alüminyum rafineri işçilerinin kemik

ve eklem değerlendirmeleri sonucunda florun eklemlerde dejeneratif değişikliklere neden olabildiğini göstermişlerdir. Ancak radyolojik değişikliklerin osteoflorozisin teşhisi için çelişkili sonuçlara sahip olduğunu da belirtmişlerdir.

Florun orta ve yüksek dozlarda kemik oluşumunu ve kütlesini artırdığı bilinmektedir. Farley ve arkadaşları (150) florun anabolik etkisini, florun kemik hücreleri üzerindeki doğrudan etkisine bağlamaktadır. Bu bulgu daha sonraları bazı kültür çalışmaları ile de desteklenirken (191, 194), diğer bazı araştırmacıların çalışmaları bu sonuçla çelişmiştir (195, 341). Bizim çalışmamız da, yüksek dozda flor almanın kemik kütlesini artırdığı sonucunu desteklemektedir.

Pek çok hayvan çalışmasında kemik kütlesinin artışının yanında kemiğin dayanıklılığının azaldığı gösterilmişken (143, 342-345), yapılan bir çalışmada ise kemiğin dayanıklılığının değişmediği belirtilmiştir (323). Kemik dayanıklılığının azalması serumda gözlenen yüksek flor nedeni ile kemikte ortaya çıkan mineralizasyon defektlerinden kaynaklanabilmektedir (346-350). Flor iyi mineralize olmuş kemiğin direncini de etkilemektedir (208). Muhtemel sebebi ise mineral kristal boyunu ve depolanmasını etkilemesidir (351, 352). Flor mineral kristal genişliğini de etkilemekte ve mineral kristaller ile kollojen matris arasındaki elektrostatik bağlanmayı değiştirmektedir (351, 352). Florun iki etki mekanizması da kemiğin mekanik özelliklerini azaltmaktadır (353). Çalışmamız optimal dozdan daha yüksek düzey flor almanın kemik yoğunluğunda artış sonucu rezorbsiyonun azalması ile kemik kütlesini artırdığını göstermiştir ancak mandibulanın bu değişiklikler sonucunda direncinde meydana gelen değişikliklerin ortaya konulması için yeni çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Flor alımının serum üre, kreatin, fosfor, tam protein, albümin, bilirubin, transaminaz, ve alkalen fosfataz biyokimyasını değiştirmedeği bildirilmiştir (354). Bu nedenle sözü edilen biyokimya değerleri çalışmamıza katılan florozisli ve florozisli olmayan bireylerin sistemik olarak sağlıklı olduklarını ve kemik metabolizmasını etkileyen bir rahatsızlıkları olmadığını ortaya koyma amacı ile yapılmıştır.

Turner ve arkadaşları (354) florla tedavinin beklendiği şekilde kan ve kemik flor miktarlarını artırdığını bildirilmişlerdir ve flor tedavisinin ortalama kristal genişliğini artırdığı ve kemik flor miktarının serum flor içeriği ile yüksek oranda ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Sonuç olarak flor tedavisinin tavşanlarda kemik metabolizmasını ve kütlesini artırdığı belirtilmiştir. Ancak flor tedavisi sonucunda mikroradyografla yapılan incelemelerde mineral yapıda mineralizasyon defektlerine rastlanmamıştır. Paratiroid hormon ve vitamin D metabolitlerinde yapılan çalışmalar sonucunda, bu değerlerde değişme olmadığı gözlenmiştir (354). Florun kemikteki kristalleri artırmaya yönelik etkisinin kemik kalitesinde olumsuz etkileri olduğu sonucuna varmışlardır. Florun kemikte meydana getirdiği etkiler alınan flor dozuna ve süreye bağlıdır. İskeletsel florozis içme suyundan, inhalasyon ile veya non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların uzun süre alımından kaynaklanabilir (47, 355). İskeletsel florozise sahip 29 bireyin iliak kemikten alınan biyopsi örneği kullanılarak histomorfometrik incelemeleri yapılmıştır. Biyopsi sonucunda kemiğin flor içeriği kontrol grubu ile karşılaştırıldığında oldukça yüksek bulunmuştur (79). Kortikal kemiğin incelenmesi sonucunda artmış kalınlıkla birlikte artmış porozite gözlenmiştir. Bu sonuç endüstriyel floroziste alınan sonuçlarla aynı olarak gözlenmiştir (79). Histolojik incelemeler kemikte meydana gelen değişiklikleri ayrıntılı olarak incelemek için ideal yöntem olarak kabul edilmekle birlikte klinik çalışmalarda uygulama açısından invaziv olması ve çalışmaya katılan bireyler tarafından kabul görmemesi nedeni ile çalışmamız diğer kemik yoğunluğu inceleme yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Tam dişsiz maksilla ve mandibulada gözlenen rezorbsiyonun yaştan, cinsiyetten, diş çekimi öncesi periodontal durumdan bağımsız olarak gerçekleştiği kabul edilmiştir (250, 265, 266). Literatürde alveoler residüel kret rezorbsiyonu için oklüzal kuvvetlerin oldukça önemli olduğu bildirilmektedir (356). Bu nedenle çalışmamızda, bireylerin en son diş çekimini 5 yıl önce yaptırmış olma şartı aranarak kretlere doğal dişler yolu ile değil tam protezler yolu ile iletilen fonksiyonel kuvvetler standart duruma getirilmeye çalışılmıştır. Akrilik ve porselen yapay dişler tarafından alveol

kretlere iletilen yükler farklı olduğundan tam protezleri akrilik rezin yapay dişler kullanılarak yapılan bireyler çalışmamıza dahil edilmiştir. Alveoler residüel kret rezorbsiyonu ile ilgili en zararlı alışkanlık protezlerin geceleri de kullanılmasıdır (357) Çalışmamıza katılan bireylerin protezlerini geceleri çıkarma alışkanlığına sahip olması şartı aranmıştır. Protezin oklüzyon tipinin alveoler residüel kret rezorbsiyonu üzerindeki etkilerinin önemsenmeyecek düzeyde olması nedeni ile (358), çalışmamıza katılan bireylerin protezlerinde uygulanan oklüzyon tipi değerlendirmeye alınmamıştır. Protez travmasının bir bölgeye uygulanan aşırı kuvvet nedeni ile oluştuğu ve bunun da kemik rezorbsiyon mekanizmasında rol oynayacağı bilinmektedir (359, 360). Bu nedenle çalışmamıza katılan tüm bireylerin protezlerini fonksiyonel olarak ve travma olmaksızın kullanabilen bireyler olmasına dikkat edilmiştir. Sigara içilmesi dokuların oksijenlenmesini etkileyen önemli bir faktördür. Uzun dönem sigara içimi kötü kalitede kemik oluşumuna neden olmaktadır (361, 362). Sigaranın mandibular kemik yapısında değişiklikler meydana getirmesi nedeni ile çalışmamıza katılan tüm bireylerde sigara içmemeleri şartı aranmıştır. Sistemik veya lokal faktörler nedeni ile alveoler residüel kretlerde gözlenen değişiklikler mandibulada daha fazla olarak gözlenmektedir. Mandibula, maksillaya göre daha küçük yüzey alanına sahip olması ve şekli nedeni ile protezin oturacağı alan açısından dezavantajlıdır. Mandibulanın kemik mineral yoğunluğunun maksillaya göre daha fazla olmasına rağmen (30) üst çenede alt çeneye göre daha az residüel kret rezorbsiyonu gözlenmesinin nedeni olarak, üst çene sert damağının protezlere desteklik için geniş alan sağlaması gösterilebilir. Tüm uyarılara karşı alt çene alveoler residüel kretlerin daha iyi yanıt vermesi ve gerek radyolojik, gerekse DEXA yöntemi ile kemik yoğunluğu incelemesinin alt çenede daha fazla hassasiyetle gerçekleştirilebilmesi nedeni ile çalışmamız da yapılan değerlendirmeler için mandibula kullanılmıştır. Xie ve arkadaşları (363), tam dişsiz bireylerde yaptıkları çalışmanın sonuçlarında özellikle mandibula üzerinde sistemik faktörlerin, oral ve tam protezlerle ilgili faktörlerden daha etkili ve önemli olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamız da, sistemik bir etken olarak kabul edilen yüksek doz flor alımının alveoler residüel kret

rezorbsiyonunda etkisi olduğunu ve rezorbsiyonu azaltarak kret yüksekliğini koruduğunu göstermiştir. Kribbs ve arkadaşları (254) tarafından, osteoporoza sahip postmenapozal bayanlarda vücudunda kalsiyum oranı fazla olan bayanlarda alveoler residüel kret yükseklikleri ile kalsiyum oranı arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu dişlerin çekiminin ardından osteoporoza sahip bireylerde daha fazla alveoler kret rezorbsiyonu gözlenebileceğini göstermektedir. Flor osteoporozu önlemesi özelliğinden yararlanılarak osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır ve çalışmamızda gösterildiği gibi floru doğal yollarla alan bireylerde de alveoler residüel kretler muhtemelen çekim sonrası rezorbsiyona karşı da korunmuştur. Kribbs (249) başka bir çalışmada ise mandibulada kemik kütlesinin bireyin yaşı ile değil toplam vücut kemik yapısı ile ilgili olduğunu göstermiştir. Klemetti ve Vainio (33), alveoler residüel kretlerin, omurga kemiklerinden daha çok, femur boynu KMY ölçümleri ile pozitif ilişkili olduğunu göstermişlerdir Yıldız ve arkadaşları (2), Isparta ilinde yaşayan postmenopozal bayanlarda femur boynu kemik yüksekliklerini kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulmuşlardır. Bizim çalışmamızın sonucunda da, yüksek dozda flor alan bireylerde mandibular kemik yoğunlukları yüksek olarak izlenmiştir. Bu sonuç, Klemetti ve Vainio'nun kurduğu femur ve mandibular KMY arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır.

Trabeküler kemik vücudun diğer bölgeleri arasındaki kıyaslamalarda bireysel farklılıklar göstermektedir (250, 364), ancak kortikal kemiğin vücudun farklı bölgelerinde karşılaştırılmaları sonucunda diğer bölgelerle ilişkili olduğu saptanmıştır (365, 366). Mandibula, bazal alanda çiğneme kaslarının bağlantılarının oluşturduğu yüklere maruz kalmaktadır ve bu durum KMY ve kortikal kemik kütlesini artırmaktadır (33, 250, 366). Femur boynunda florozisli bireylerde yüksek KMY değerlerinin izlenmesi bu bölgedeki kasların oluşturduğu fonksiyonel yüklenme sonucunda piezoelektrik iletiminin kemik metabolizmasını uyardığı, bunun da florun kemiklerde depolanmasını artırdığı belirtilmektedir. Aynı fonksiyonel yüklenme çiğneme kuvvetleri etkisi ile mandibulada da gözlemlendiğinden yüksek mandibular KMY oluşumunda aynı mekanizmanın rol oynadığı söylenebilir. Fiziksel aktivite ve kas uyarımı

vücudun yüksek KMY değerleri ile yakından ilgilidir. Klemetti çiğneme kuvvetlerinin normal veya yüksek olduğu durumlarda bile, düşük KMY, yavaşlamış kemik metabolizması ve osteoporozun hızlı alveoler kret rezorbsiyonuna neden olduğunu belirtmiştir (367). Sistemik faktörler mandibulanın nitelikleri üzerinde etkilere sahiptir. Klinik çalışmalar ideal şartlara sahip protez kullanan bireylerin alveoler residüel kretlerinin rezorbsiyona karşı korunduğunu göstermekle birlikte (368, 369) uzun dönem takipli çalışmalar bu konuda daha çelişkili sonuçlara sahiptir (262-264).

Diş çekiminin ardından alveoler iyileşme ayrıntılı olarak açıklanmıştır (370). Diş çekiminden sonraki 40. günde, alveoler residüel kret yüksekliği yaklaşık 1/3 oranında azalır ve böylece dental restorasyon işlemlerinde engeller oluşturan üç boyutlu bir rezorbsiyon başlamış olur. Bu rezorbsiyon hayat boyunca süren, geri dönüşümsüz, kronik ve kümülatif özelliklere sahiptir (371, 372). Rezorbsiyon ilk bir yıl en yüksek hızda seyreder, bu süre içinde de en hızlı olduğu zaman ilk 4 aydır, bununla birlikte 14 aylık süre içinde bireylerde 4 kata kadar farklılıklar gözlenebilmektedir. İlk aşamada gözlenen alveoler residüel kret rezorbsiyonunu minimuma indirmek için immedat protez uygulaması önerilmektedir (373). Bununla birlikte protezin diş çekiminden ne kadar süre sonra yapıldığının alveoler kret rezorbsiyonu üzerinde etkisi olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (262). Tüm bu tartışmalı sonuçlar nedeni ile çalışmamıza katılan bireylerin protezlerini çekimden en fazla 1,5 ay sonra yaptırmış hastalar olması şartı aranmıştır. Son dönemlerde yapılan çalışmalar sistemik kemik yıkımına neden olan osteoporozun, diş kaybı ile yakından ilişkili olduğunu göstermiştir (249, 374-377). Krall ve arkadaşları (374) vertebra ve radius kemik mineral yoğunluklarının kalan diş sayısı ile yakın ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Yüksek düzey flor alımı nedeni ile yüksek olarak belirlenen mandibular KMY nin dişler ile ilişkisi konusunda ise bir çalışmaya rastlanmamıştır ve bu konuda da bir araştırma ihtiyacı mevcuttur. Yapılan çalışmalarda vücut kitle indeksi (BMI) ve alveoler residüel kret arasında yakın bir ilişki olduğunu göstermekle birlikte (240) çalışmamızda aralarında bir ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda daha ayrıntılı kret yüksekliği değerlendirmesine izin veren ve

sayısal bir değer elde edilmesini sağlayan yöntem (274) kullanılması nedeni ile farklı bir sonuca ulaşılmış olması muhtemeldir. Çalışmamıza katılan çalışma ve kontrol grubu bireyleri, BMI açısından aralarında fark bulunmayan bireyler arasından seçilmiştir. BMI için kabul edilen sınır 20-25 kg/m² arasındadır. Çalışmamıza katılan bireylerin metabolizma hızları oldukça yavaşlamış 60 yaş üstü bireyler olmaları nedeni ile BMI ortalamaları 27-28 kg/m² arasındaki bireyler olmuşlardır. Yapılan çalışmalarda bayanların erkeklere göre daha küçük hacimli kretlere sahip olduğu bulunmuştur bizim çalışmamızın sonucu da bunu desteklemektedir (274).

Günümüzde tam dişsiz bireylerin alveoler residüel kretlerinde gözlenen kemik kaybı ve metabolik kemik hastalığı arasındaki ilişki kesin olarak kabul edilmektedir (378, 379). Bu konudaki çalışmalar bireyler arasındaki mandibular kemik kütlesi arasındaki farklılıkların vücudun diğer bölgelerindeki kortikal kalınlıkla ilişkili olduğunu göstermektedir (280-382). Temelde trabeküler özellikler taşıyan kemiklerle ise zayıf bir ilişki bulunmuştur (254, 283). Bununla birlikte Habet ve arkadaşları (384) alveoler residüel kret yükseklikleri ve diğer vücut kemik ölçümleri arasında ilişki bulamamışlardır. Dual foton tarayıcılar ile yapılan kemik mineral içeriği ölçümleri yüksek bir hassasiyetle gerçekleştirilebilmektedir. Dual foton absorpsiyometri ölçümlerinin, mandibular kemik yoğunluklarının alveoler residüel kret kaybını belirlemede kullanılabileceği belirtilmektedir (270). Corten ve arkadaşları (301) mandibular kemik yoğunluğu belirlenmesinde dual enerji x-ray absorpsiyometrinin sonuçlarının güvenilirliğini belirleme amacı ile yaptıkları çalışmalarında, bu yöntemin %95 güven aralığında olduğunu (biyopsi ile belirlenen kemik mineral içeriği ile) ve bu oranın dual enerji ölçümlerin birkaç kez tekrarlanması ile artırılabilceğini belirtmişlerdir. Bizim alışmamızda da her bir ölçüm farklı zamanlarda 3 kez gerçekleştirilerek ortalaması alınmıştır. Horner ve Devlin (385) 40 tam dişsiz bireyde gerçekleştirdikleri ölçüm sonucunda 0396-1.866 aralığında, ortalama mandibular KMY'nu 1.12g/cm² (± 0.3 g/cm²) olarak bulmuşlardır. Diğer bir çalışmada ise aynı araştırmacılar mandibular kemik yoğunluklarını 1.11 g/cm² (± 0.3 g/cm²) olarak bulmuşlardır (386). Bizim alışmamızda da kontrol

grubunda ortalama 1.01 g/cm^2 ($\pm 0.31 \text{ g/cm}^2$), çalışma grubunda ise 1.25 ($\pm 0.24 \text{ g/cm}^2$) olarak bulunmuştur. Kontrol grubu değerleri Horner ve Devlin'in sonuçları ile uyumludur, ancak florozisli grupta daha yüksek olarak gözlenmiştir. Kömerik ve arkadaşları'nın (387) çalışmasında ise normal bireylerde kemik yoğunluğu 1.16 g/cm^2 ($\pm 0.28 \text{ g/cm}^2$) olarak bulunmuştur ve bu sonuçta çalışmamızla uyumludur.

Ortman ve arkadaşları (274), Wical ve Swoope'un (275) çalışmasını modifiye ederek yaptıkları çalışmalarında 55 yaş üstündeki tam dişsiz bireylerde osteopeniye sahip bireylerde IC/IM oranını erkeklerde 1.97 ± 0.04 , kadınlarda 1.77 ± 0.03 olarak bulmuşlardır. Bizim de kontrol grubumuzda bu değerler erkeklerde 1.63 ± 0.35 , kadınlarda 1.51 ± 0.4 olarak bulunmuş ve florozisli grupta ise erkeklerde 2.0 ± 0.33 , kadınlarda 1.82 ± 0.5 olarak bulunmuştur. Ortman ve arkadaşlarının (274) çalışmasında sadece osteopeniye sahip bireyleri değerlendirmesi aradaki farklılığı açıklayabilir. Florozisli grupta gözlenen daha yüksek alveoler residüel kret oranlarının nedeni fazla flor alımı sonucunda yüksek gözlenen KMY değerleri sonucunda, azalmış rezorbsiyon oranı ile açıklanabilir. Klemetti ve arkadaşları (26) yapay olarak florlanan içme suyu tüketen bayanlar üzerinde yaptıkları çalışmalarında bu durumun, alveoler residüel kret rezorbsiyonunu önlemede etkili olduğunu göstermişlerdir. Bizim çalışmamızın sonucunda da yüksek düzeyde flor alan bireylerin mandibular kemik yoğunlukları ve kret yükseklikleri kontrol grubuna göre daha yüksek olarak gözlenmiştir. Aynı sonuçla Miyagi ve arkadaşları (388) florid alımının farelerde alveoler residüel kret üzerindeki etkilerini araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda flor alımının hızlı ilerleyen alveoler residüel kret rezorbsiyonunu önlediğini belirtmişlerdir. Ohmi ve arkadaşları (389) ise fareler üzerinde yaptıkları çalışmalarında flor verilen farelere flor verilmesinin durdurulmasının ardından alveoler residüel kretleri incelemişlerdir. Sonuçta, flor verilmesinin durdurulmasının ardından en fazla düzeyde alveoler kret tepesinde olmak üzere, artmış rezorbsiyon hızı gözlemlendiği belirtilmiştir.

Sistemik faktörlerin mandibula ve maksillada kemik yoğunluğunu etkilediği bilinmektedir. Geçmişte yapılan çalışmalarda panoramik filmlerde

kortikal kalınlık karşılaştırmaları, dual foton absorbsiometri tekniği, bilgisayarlı tomografi, mandibular ve alveoler kemikteki değişiklikleri incelemek amacı ile kullanılmıştır. Geçmişte kullanılmış bu teknikler içinde dual enerji x-ray absorbsiometri tekniği günümüzde kemik yoğunluğu değerlendirmesi için kabul gören bir tekniktir (270). Günümüzde maksiller ve mandibular kemik yoğunluklarının geometrik ölçümlerle değil omurga ve apendiküler iskeletle ilişkilendirilmesi fikri giderek yaygın hale gelmektedir. Dual enerji x-ray absorbsiometri tekniği kullanılarak yapılan mandibula gövdesi kemik yoğunluğu ölçümlerinin diğer önemli iskelet bölgesi ölçümleri ile yakından ilişkili olduğu belirtilmiştir (301, 390). Uzun süreli optimumdan yüksek düzey flor alan bireylerde yapılmış çalışmalarda bu durumun vertebra ve femur kemik yoğunluklarında artışa neden olduğu bildirilmektedir (2, 91, 92, 193, 278). Bizim çalışmamızda da benzer bir sonuçla mandibular kemik yoğunlukları florozisli bireylerde kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulunmuştur.

Dental implantlar, günümüzde hekimler açısından tam ve bölümlü dişsizlikte fonksiyonel çiğnemeyi hastaya tekrar kazandırabilmek için oldukça sık tercih edilen bir metottur. İmplant desteği olmaksızın hazırlanan geleneksel protezler de yaygın olarak kullanılmakta ve kabul görmektedir. Yapılan çalışmalar geleneksel protezlerle hastalara yeniden kazandırılan çiğneme etkinliğinin implant destekli protezlerle artırılabilceğini göstermektedir. Uzun yıllardır, metabolik ve yaşla ilgili kemik kayıpları diş hekimliği alanında çalışan araştırmacıların da ilgi alanını oluşturmaktadır (262). Yapılan çalışmalar osteoporozu sahip kemikte gözlenen osseointegrasyonun sağlıklı bireylerden farklılık gösterdiğini ortaya koymaktadır (391). Cho ve arkadaşları (391) glukokortikoidden kaynaklanan osteoporoz benzeri koşulların, osteoblast hücrelerinin implant yüzeyine bağlanmasını inceleyen çalışmalarında, bu durumun osteoblastların implant yüzeyine bağlanmasını azalttığını göstermişlerdir. Alveoler residüel kret kemik yoğunluğu daha kısa sürede başarılı osseointegrasyon gözlenmesi açısından önemlidir. Mevcut kemiğin özellikleri, implant destekli restorasyonların başarılı prognozunda, özellikle immediat implant yüklemesi

tercih edilen vakalarda çok önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir (392). İmplant çalışmalarında başarıyı etkileyen birincil faktör kemik kalitesidir, ancak kemik kalitesini yalnızca alveoler residüel kret yüksekliği ve kemik yoğunluğu ile tanımlamak eksik bir tanımlama olacaktır. Kemik kalitesi tanımlanırken kemik metabolizması, hücre yenilenmesi, mineralizasyonu, olgunlaşması intersellüler matris, damarlanma ve diğer faktörlerinde ayrıntılı olarak değerlendirilmesi gerekmektedir. Dental implantlarla farklı dişsiz vakaların tedavileri sonucunda kemiğin hacmi ve kalitesine bağlı olarak çok başarılı sonuçlar gözlenmiştir (393-396). İmplantın primer stabilitesi osseointegrasyonun oluşabilmesi için oldukça önemli bir faktördür (397). Primer stabilitenin oluşturulmasında kemik yoğunluğu, cerrahi teknik ve implantın makroskobik ve mikroskobik özellikleri etkilidir. Yoğunluğu az olan kemikte implantın primer stabilitesi için yeterli ankraji sağlamak sıklıkla mümkün olmamaktadır. Lekholm ve Zarb'ın (398) kemik sınıflamasında en düşük yoğunluğa sahip olan tip IV kemik üzerine yapılan tüm bölgelerdeki ortalama başarısızlık %35 ve maksillada tip IV kemik üzerine yapılan implant başarısızlığı %44 olarak belirtilmiştir (23, 399). Bu sonuç mevcut kemiğin yoğunluğunun implant başarısında büyük rol oynadığını göstermektedir. Pek çok hayvan çalışması başarılı osseointegrasyon için kemikten yeterli ankraj alınması gerektiğini göstermektedir. Optimal implant stabilizasyonu 1. aşama cerrahide mobilite mevcut olmaması olarak tanımlanmaktadır. Sennerby ve arkadaşları (400) sadece 3 vida adımının kortikal kemiğe yerleştiği implantların, tamamıyla trabeküler kemikle çevrili implantlara oranla daha fazla kemik implant teması olduğunu ve implantı yerinden çıkarmak için daha fazla tork uygulamasına gerek olduğunu göstermişlerdir.

Kemik mineral yoğunluğu sadece primer implant stabilitesinde değil uzun dönem implant prognozunda da önemli etkilere sahiptir. Esposito ve arkadaşları (401) cerrahi travma ve anatomik şartların ilk aşamada implant kayıplarına; alveoler residüel kret kalitesinin, hacminin ve aşırı yüklenmenin ise daha sonraki aşamalarda gözlenen implant kaybına neden olduğunu göstermişlerdir Jaffin ve Berman (23) ile Herrmann ve arkadaşları (402) yetersiz kemik miktarını ve özellikle kötü kalitedeki kemiği standart protokolde

gerçekleştirilen implant işleminin başarısızlıkla sonuçlanmasındaki ilk faktör olarak belirtmişlerdir. Kemik kalitesinin önemli olduğu durumlarda, örneğin immedat yükleme gibi, kemiğin değerlendirilmesi ve bu konuda bilgi sahibi olunması planlama aşamasında önemli yere sahiptir. Morris ve arkadaşları (403) daha iyi kemik yoğunluğu değerlerine sahip bireylerde uzun dönemde daha iyi implant kemik teması oluştuğunu belirtmişlerdir. Huang ve arkadaşları (404) sonlu elemanlar analizi yöntemini kullanarak, farklı kemik yoğunluğuna sahip deneklerde implantın yerinden çıkarılma kuvvetini ölçtükleri bir çalışmada yerinden çıkarılma ile kemik yoğunluğu arasında lineer bir ilişki kurmuşlardır. İmplant destekli protezlerin başarılı olarak uzun süre kullanılma süreleri günümüzde oldukça artmıştır. İmplant temelli çalışmaların önemi artarak devam etmektedir ancak bununla birlikte sistemik faktörler nedeni ile karşılaşılan sorunlar da artmaktadır. Sistemik farklılıklardan etkilenen alveoler residüel kretlere yapılan tedavilerden, kimi zaman arzu edilen sonuçlar alınamamaktadır. Bu nedenle çene kemiklerini etkileyen faktörlerin gün ışığına çıkarılması implant çalışmalarında gelişme sağlanması açısından önemlidir. Geleneksel tam protezlerin ise prognozu, yenilenme veya rebezaj gerekliliğinin tahmini açısından sistemik faktörlerin etkilerinin bilinmesi gereklidir. Çalışmamız sonucunda, uzun yıllar yüksek düzeyde kronik flor alımı sonucunda alveoler residüel kret yüksekliklerinin ve kemik yoğunluklarının olumlu şekilde etkilendiği belirlenmiştir. Bu bireylere yapılacak dental implant işlemlerinin farklılık gerektirip gerektirmediği ve yapılan protetik tedavilerin prognozu açısından yeni araştırmalara gerek vardır, bu konuda literatürde halen eksiklikler mevcuttur.

Pek çok çalışmada osteoporozu sahip bireylerde dental implantların osseointegrasyonun gerçekleştiği, ancak protetik yükleme aşamasından önce daha uzun süreli iyileşme süresi gerekeceği belirtilmiştir (405, 406). Florozisli bireylerde yoğunluğun yüksek olması nedeni ile immedat yüklenme yapılabileceğini kesin olarak söylemek için yeni çalışmalar yapılmasına gerek olması ile birlikte, içme suyu veya diğer kaynaklar yolu ile yüksek düzey flor alan bireylerde en azından mandibulada osteoporozun etkilerinin

gözlenmediği ve ideal bekleme sürelerinin yeterli olabileceğini söylemek mümkündür.

Araştırmamız sonucunda, optimumdan daha yüksek kronik flor alımı ile ilişkili olarak aşağıdaki etkilerin ortaya çıktığı gözlenmiştir:

- Isparta ili florun etkilerinin izlenebileceği bir endemik florozis bölgesidir,
- Uzun süre yüksek düzeyde kronik olarak flor alımı, alveoler residüel kemik yoğunluğunda artışa neden olmakta ve alveoler residüel kret yüksekliklerini olumlu yönde etkilemektedir.
- Kronik olarak flor almış bireylerde, normal bireylere göre daha yüksek alveoler residüel kretler gözlenmiştir. Bununla birlikte, mandibular kemiğin direncinde meydana gelen değişiklikleri ortaya koymak için yeni araştırmalara ihtiyaç vardır.
- Bu bireylerde diş hekimliği ile ilgili olarak mandibulaya yapılan tedaviler ve girişimlerin sonuçları ile ilişkili olarak yapılacak yeni araştırmalara gereksinim vardır.

ÖZET

Sistemik florozisli tam dişsiz bireylerde mandibular kemik yoğunluklarının ve alveolar kretlerin, DEXA yöntemiyle ve radyolojik olarak incelenmesi

Alveoler residüel kret rezorbsiyonu kullanılan cerrahi yöntemler veya daha önce mevcut olan bölgesel faktörlerden etkilenerek gerçekleşmektedir. Bununla birlikte, bölgesel faktörlerin etkilerinin ortadan kalkmasının veya etkilerinin azalmasının ardından rezorbsiyonun son şekli sistemik faktörler tarafından belirlenmektedir.

Flor vücudun sert dokularını etkileyen kümülatif bir toksindir. İçme suyu canlılar için en başta gelen flor kaynağıdır. Literatürde, florun sert dokular üzerindeki etkilerini inceleyen çok sayıda çalışma mevcuttur. Ancak, literatürde sudaki yüksek düzey florun neden olduğu endemik florozis nedeni ile mandibular KMY (Kemik Mineral Yoğunluğu) ve alveoler residüel kret rezorbsiyonu üzerine etkilerini inceleyen bir çalışmaya rastlamamışlardır. Bu çalışmanın amacı optimumdan yüksek düzey flor almış bireylerin mandibular KMY ve alveoler residüel kret rezorbsiyonlarını incelemektir.

Çalışmamıza su kaynaklı endemik florozis bölgesinde yaşayan (doğumdan itibaren) 32 birey ve flor düzeyi düşük bölgelerde yaşayan (doğumdan itibaren) 31 birey katılmıştır. Endemik florozis tanısı sialik asit/glikozaminoglikan oranı kullanılarak konulmuştur. Mandibular KMY (kemik mineral yoğunluğu) değerlendirmeleri DEXA yöntemiyle ve hazırlanan alüminyum stepwedge ile alınan dental panoramik filmlerle gerçekleştirildi. Alveoler kret rezorbsiyonları dental panoramik filmler üzerinde mandibular korteks kret tepesi ile mandibular korteks mental foramen alt sınırı oranı ve dental alçı ile hazırlanan modeller kullanılarak değerlendirildi.

Çalışmanın sonucunda, yüksek düzey florun uzun süreler alımının mandibular KMY'nu artırdığı ve alveoler residüel kret rezorbsiyonunu azaltarak alveoler residüel kret yüksekliğini olumlu yönde etkilediği gözlenmiştir.

Anahtar kelimeler: endemik florozis, alveolar residüel kret rezorbsiyonu, mandibula, KMY, sialik asit, glikozaminoglikan.

SUMMARY

Evaluation of alveolar residual ridge and mandibular bone mineral density by radiographs and DEXA technique in edentulous individuals with systemic fluorosis

Initiation of residual ridge resorption has been associated with local factors that originate from the surgical method of extraction or even from factors that were present before extractions. However, systemic factors seem to determine the final rate of resorption of edentulous alveolar ridges after the influence of local causes has decreased with time.

Fluoride is a cumulative toxin that affects the hard tissues of the human body. Drinking water is often the main source of fluoride for humans. There are studies in the literature about the effects of fluoride on hard tissues of human body. However, the authors did not find any study in the literature relative to mandibular BMD and alveolar residual ridge resorption in individuals who were living in endemic fluorosis region. The purpose of this study was to determine the BMD and alveolar residual ridge resorption of individuals who were living in endemic fluorosis region as in Isparta.

Thirty-two persons living in endemic fluorosis area (since birth) and 31 persons who were living in non-endemic fluorosis area (since birth) attended in this study. Fluorosis was also diagnosed in the individuals using the sialic acid/glycosaminoglycan ratio. The BMDs of the mandibles were determined by the DEXA technique and using dental panoramic radiographs that were exposed with aluminum stepwedge. Alveolar residual ridge resorptions were investigated on stone casts and measured on dental panoramic radiographs using the ratio between mandibular cortex-alveolar crest and mandibular cortex-mental foramen.

The results of the study showed that endemic fluorosis increases mandibular BMD and decreases the rate of alveolar residual ridge resorption.

Key words: endemic fluorosis, alveolar residual ridge resorption, mandible, BMD, sialic acid, glycosaminoglycan.

KAYNAKLAR

1. Savas S, Cetin M, Akdogan M, Heybeli N. Endemic fluorosis in Turkish patients: relationship with knee osteoarthritis. *Rheumatol Int* 2001;21(1):30-5.
2. Yildiz M, Oral B. Effects of menopause on bone mineral density in women with endemic fluorosis. *Clin Nucl Med* 2003;28(4):308-11.
3. Williams DM, Chestnutt IG, Bennett PD, Hood K, Lowe R. Characteristics attributed to individuals with dental fluorosis. *Community Dent Health* 2006;23(4):209-16.
4. Arnold FA Jr, Dean HT, Jay P, Knutson JW. Effect of fluoridated public water supplies on dental caries prevalence. *Bull World Health Organ.* 2006;84(9):761-4.
5. Hong L, Levy SM, Warren JJ, Broffitt B, Cavanaugh J. Fluoride intake levels in relation to fluorosis development in permanent maxillary central incisors and first molars. *Caries Res* 2006;40(6):494-500.
6. Levy SM, Warren JJ, Broffitt B, Kanellis MJ. Associations between dental fluorosis of the permanent and primary dentitions. *J Public Health Dent* 2006;66(3):180-5.
7. Hong L, Levy SM, Broffitt B, Warren JJ, Kanellis MJ, Wefel JS, Dawson DV. Timing of fluoride intake in relation to development of fluorosis on maxillary central incisors. *Community Dent Oral Epidemiol* 2006;34(4):299-309.
8. Clark DC, Shulman JD, Maupome G, Levy SM. Changes in dental fluorosis following the cessation of water fluoridation. *Community Dent Oral Epidemiol* 2006;34(3):197-204.
9. Jha M, Susheela AK, Krishna N, Rajyalakshmi K, Venkiah K. Excessive ingestion of fluoride and the significance of sialic acid: glycosaminoglycans in the serum of rabbit and human subjects. *J Toxicol Clin Toxicol* 1982;19(10):1023-30.
10. Husdan H, Leung M, Oreopoulos D, Rapoport A. Measurement of serum and plasma ionic calcium with the "Space-Stat 20 Ionized Calcium Analyzer". *Clin Chem* 1977;23(9):1775-7. IN: Krishnamachari KA. Skeletal fluorosis in humans: a review of recent progress in the understanding of the disease. *Prog Food Nutr Sci* 1986;10(3-4):279-314. Review.
11. Paez D, Dapas O. Biochemistry of fluorosis: comparative study of the fluoride levels in biological fluids. *Fluoride* 1982;15(2):87-96.
12. Rao SR, Murthy KJR, Murthy RVSD. Urinary fluoride excretion in endemic fluorosis. *Fluoride* 1979;12(4):188-194.
13. Teotia SPS, Teotia M, Singh RK, Teotia NPS, Daver DR, Heels S, D'Mello UP. Preliminary report. Plasma fluoride, 25HCC, immunoreactive parathyroid hormone and calcitonin in patients with endemic skeletal fluorosis. *Fluoride.* 1978;11(1):115-119.
14. Daver MB. Occurrence of fluorosis in endemic forms in Hyderabad state. *Indian Med Gez* 1945;80:332-336. IN: Krishnamachari KA. Skeletal fluorosis in humans: a review of recent progress in the understanding of the disease. *Prog Food Nutr Sci* 1986;10(3-4):279-314. Review.
15. Jolly SS, Singh BM, Mathur OC, Malhotra KC. Epidemiological clinical and biochemical study of endemic dental and skeletal fluorosis in Punjab. *Br Med J* 1968; 4 (5628):427-429.
16. Teotia SPS, Teotia M, Teotia NPS. Skeletal fluorosis: Roentgenological and histopathological study. *Fluoride* 1976;9(1):91.
17. Bishop PA. Bone changes in chronic fluorine intoxication. A roentgenographic study. *Amer J Roentgenol Radium Ther* 1936;35:577-585. IN: Krishnamachari KA. Skeletal fluorosis in humans: a review of recent progress in the understanding of the disease. *Prog Food Nutr Sci* 1986;10(3-4):279-314. Review.
18. Srirangareddy G, Rao BS. Effect of fluoride on the skeleton of rats maintained on different levels of calcium in the diet. *Indian J Med Res* 1972 ;60(3):481-7.
19. Czerwinski E. Morphometric measurements in the diagnosis of fluorotic changes in the long bones. Part I. *Fluoride* 1978;11:46.
20. Balazova G, Macuch P, Rippel A. Effects of fluorine emissions on the living organisms. *Fluoride* 1969;2:33-36. IN: Krishnamachari KA. Skeletal fluorosis in

- humans: a review of recent progress in the understanding of the disease. *Prog Food Nutr Sci* 1986;10(3-4):279-314. Review.
21. Misch CE. Diagnostic Imaging and Techniques. In: Kircos LT, Misch CE. *Contemporary Implant Dentistry*, Saint Louis, Mosby Inc, 1999 Chapter 6.:53-71.
 22. Enquist B, Bergendal T, Kallis T. A retrospective multicenter evaluation of osseointegrated implant supporting overdentures. *Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 1988;3:129-134.
 23. Jaffin RA, Berman CL. The excessive loss of Branemark fixtures in type IV bone: a five year analysis. *J Periodontol* 1991;62:2-4.
 24. Jemt T, Book K, Linden B. Failures and complications in 92 consecutively inserted overdentures supported by Branemark implants in severely resorbed edentulous maxillae: a study from prosthetic treatment to first annual check-up. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* 1992;7:162-167.
 25. Yang J, Chiou R, Ruprecht A, Vicario J, Macphail LA, Rams TE. A new device for measuring density of jaw bone. *Dentomaxillofac Radiol* 2002;31: 313-316.
 26. Klemetti E, Kroger H, Lassila L. Fluoridated drinking water, oestrogen therapy and residual ridge resorption. *J Oral Rehabil* 1997;24(1):47-51.
 27. Castelli WA, Nasjleti CE, Caffesse RG, Diaz-Perez R. Vascular response of the periodontal membrane after replantation of teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1980;50(5):390-7.
 28. Tsumuraya Y. An experimental study on healing process of replanted mature permanent teeth. Changes of periodontal vascular network. *Kanagawa Shigaku*. 1990;24(4):630-52.
 29. Spanakis E, Vogel J, Hatzifotiadis D. Histological study of the remains of periodontal membrane at the alveolar wall after tooth extraction. *Dtsch Stomatol* 1991;41(8):291-4.
 30. Devlin H, Ferguson MW. Alveolar ridge resorption and mandibular atrophy. A review of the role of local and systemic factors. *Br Dent J* 1991;9:170(3):101-4.
 31. von Wowern N, Kollerup G. Symptomatic osteoporosis: a risk factor for residual ridge reduction of the jaws. *J Prosthet Dent* 1992;67(5):656-60.
 32. Klemetti E, Vainio P, Lassila V, Alhava E. Cortical bone mineral density in the mandible and osteoporosis status in postmenopausal women. *Scand J Dent Res* 1993;101(4):219-23.
 33. Klemetti E, Vainio P. Effect of bone mineral density in skeleton and mandible on extraction of teeth and clinical alveolar height. *J Prosthet Dent* 1993;70(1):21-5.
 34. Looker AC, Jhonston CC, Jr, Lindsay RL. Prevalance of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997;12:1761-1768.
 35. Benefield LD, Judkins JF, Weand BL. *Process Chemistry for Water and Wastewater Treatment*, New Jersey, Prentice-Hall Inc, 1982:379-81.
 36. Gosselin RE, Smith RP, Hodge HC. *Fluoride. Clinical Toxicology and Commercial Products*. 5 th Ed. Tarcy TM, William Wilkins, Baltimore 1984:185-197.
 37. Smith G E. *Fluoride. The environment and human health*. *Fluoride* 1987;20(3):145-146.
 38. Asanami S, Tanabe Y, Koga H, Takaesu Y. Fluoride contents in tea and Sakura-shrimp in relation to other inorganic constituents. *Shikwa Gakuho* 1989 ;89(8):1407-12
 39. Mangla B: *Fluoridated Tooth Pastes And Fluorides*. *The Lancet* 1988;5:1070.
 40. Appelo CAJ, Postma D. *Geochemistry, Groundwater and Pollution*, Balkema Pub, Rotterdam, 1993:46-49.
 41. Kloos H, Haimanot RT. Distribution of fluoride and fluorosis in Ethiopia and prospects for control. *Trop Med Int Health* 1999;4(5):355-64.
 42. Teotia SP, Teotia M, Singh DP, Nath M. Deep bore drinking water as a practical approach for eradication of endemic fluorosis in India. *Indian J Med Res* 1987;85:699-705.
 43. Lakshmaiah N, Srikantia SG. Fluoride retention in humans on sorghum and rice based diets. *Indian J Med Res* 1977;65(4):543-8.
 44. Jyothi KP, Ashlesha P, Kodate J, Vali S. Fluoride Partition Between Coexisting Soil And Food Stuffs; A Case Study Of Selected Fluorosis Endemic Villages Of Korpana And Rajura Tehsils. *Gondwana Geol. Mag* 1995;(9):91-100.

45. Welsch M, Bloch JG, Stephan D, Bloch R, Imbs JL. Iatrogenic fluorosis. 2 cases Therapie. 1990;45(5):419-22.
46. de Cornelissen F, Marty L, Cadene C, Saint-Loubert M, Bermudes H. Fluoride poisoning secondary to prolonged treatment with niflumic acid in a dialysis patient. Nephrologie 1989;10(2):94-5.
47. Meunier PJ, Courpron P, Smoller JS, Briancon D. Niflumic acid-induced skeletal fluorosis: iatrogenic disease or therapeutic perspective for osteoporosis ? Clin Orthop Relat Res 1980;(148):304-9.
48. Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes, Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington, DC: National Academy Press;1997.
49. Wei SHY, Hattab FN. Fluoride content of dried sea foods. J Dent Res 1987;66:957.
50. Deshmukh AN, Shah KC, Appulingam S. Coal Ash: A Source Of Fluoride Pollution, A Case Study Of Koradi Thermal Power Station, District Nagpur, Maharashtra. Gondwana Geol. Mag 1995;(9):21-29.
51. Lung SC, Hsiao PK, Chiang KM. Fluoride concentrations in three types of commercially packed tea drinks in Taiwan. J Expo Anal Environ Epidemiol 2003;13:66-73.
52. Melberg JR, Ripa LW, Leske GS. Fluoride in preventive dentistry theory and clinical applications. USA:Quintessence Publishing Co.;1983;81-82.
53. Brouwer ID, Dirks OB, De Bruin A, Hautvast JG. Unsuitability of World Health Organisation guidelines for fluoride concentrations in drinking water in Senegal. Lancet 1988;30;(8579):223-5.
54. Murray JJ. A strategy for the prevention of dental disease. Proc Br Paedod Soc 1982;12:27-9.
55. Cao J, Zhao Y, Lin JW, Xirao, RD, Danzeng, SB. Environmental fluoride in Tibet. Environ. Res 2000; 83: 333-337.
56. World Water Day 2001, WHO, Geneva.
57. Andezhath SK, Susheela AK, Ghosh G. Fluorosis management in India: the impact due to networking between health and rural drinking water supply agencies. IAHS-AISH Pub 1999;260:159-165.
58. Diaz-Barriga F, Leyva R, Quistian J, Loyola-Rodriguez JB, Pozos A, Grimaldo M. Endemic Fluorosis in Mexico. Quarterly Journal of the International Society for Fluoride Research 1997;30(4):233-239.
59. Ergun HS, Rüssel-Sinn HA, Bayşu N, Dündar Y. Studies on the fluoride contents in water and soil, urine, bone, and theeth of sheep and urine of human from eastern and western parts of Turkey. Dtsch Tierarztl Wschr 1987;94:416-420.
60. Kır E. Isparta ili içme suyu kaynaklarında nitrat, fosfat ve florür dağılımının araştırılması. (Yüksek Lisans Tezi) Süleyman Demirel Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Kimya Bölümü. 1996, Isparta.
61. Galagan DJ, Vermillion JR. Determining optimum fluoride concentrations. Public Health Reports 1957;72: 491-493.
62. Özay Ertürk MS. Florozisli ve sağlıklı süt ve daimi dişlerde flor miktarının ve dentin geçirgenliğinin *in vitro* karşılaştırılması. Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Pedodonti Anabilim Dalı Doktora Tezi. Danışman : Prof Dr Zuhâl Kırzioğlu, 2006 Isparta.
63. Usmen E. Isparta il, ilçe ve köylerinde diş fluorosisi. İ Ü Diş Hek Fak Derg 1976;10:285-96.
64. Beyhan M. Atık çamurlar ve doğal malzemeler ile sulardan florür gideriminin araştırılması. Yıldız Teknik Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü, Çevre Mühendisliği Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 2003, İstanbul.
65. Uluşu T, Ölmez Köse MR, Üstündağ M, Aycan E. T.C Sağlık Bakanlığı Ana Çocuk Sağlığı ve Aile Planlaması Genel Müdürlüğü, Türkiyenin Su Flor Haritası: Bakanlık Basımevi, Ankara, 2003:185.
66. Carlson CH, Armstrong WD, Singer L.. Distribution and excretion of radiofluoride in the human. Proc Soc Exp Biol Med 1960;104:235-239. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA. Fluoride in dentistry. Copenhagen:Munksgaard, 1996:88-107.

67. Ekstrand J. Relationship between fluoride in the drinking water and the plasma fluoride concentration in man. *Caries Res* 1978;12:123–127. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA. *Fluoride in dentistry*. Copenhagen:Munksgaard, 1996:55-68.
68. Ekstrand J, Alván G, Boréus LO. Pharmacokinetics of fluoride in man after single and multiple oral doses. *Eur J Clin Pharmacol* 1977;12:311–317. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA. *Fluoride in dentistry*. Copenhagen:Munksgaard, 1996:55-68.
69. Stookey GK, Crane DB, Muhler JC. Further studies on fluoride absorption. *Proc Soc Exp Biol Med* 1964;115:295-8.
70. Patten JR, Whitford GM, Stringer GI, Pashley DH. Oral absorption of radioactive fluoride and iodide in rats. *Arch Oral Biol* 1978;23(3):215-7.
71. Messer HH, Ophaug RH.. Influence of gastric acidity on fluoride absorption in rats. *J Dent Res* 1993;72(3):619–622.
72. Trautner K, Einwag J. Factors influencing the bioavailability of fluoride from calcium-rich, health food products and CaF₂ in man. *Arch Oral Biol* 1987;32(6):401–406.
73. Shulman ER, Vallejo M. Effect of gastric contents on the bioavailability of fluoride in humans. *Pediatric Dentistry* 1990;12(4):237–240.
74. Guy WS, Taves DR, Brey WS, Jr. Organic fluorocompounds in human plasma: Prevalence and characterization. *Am Chem Soc Symp Ser* 1976;28:117–134.
75. Grandjean P, Olsen JH, Jensen OM, Juel K. Cancer incidence and mortality in workers exposed to fluoride. *J Natl Cancer Inst* 1992;16:(24):1903-9.
76. Rigalli A, Morosano M, Puche RC. Bioavailability of fluoride administered as sodium fluoride or sodium monofluorophosphate to human volunteers. *Arzneim Forsch* 1996;46(1):531–533.
77. Hamilton IR. Biochemical effects of fluoride on oral bacteria. *J Dent Res* 1990;69:660–667.
78. Kaminsky L, Mahony M, Leach J. Fluoride: Benefits and risks of exposure. *Crit Rev Oral Biol Med* 1990; 1:261–281.
79. Boivin G, Chavassieux P, Chapuy MC. Skeletal fluorosis: Histomorphometric analysis of bone changes and bone fluoride content in 29 patients. *Bone* 1989;10:89–99.
80. Turner CH, Boivin G, Meunier PJ. A mathematical model for fluoride uptake by the skeleton. *Calcif Tissue Int* 1993;52:130–138.
81. Whitford GM. The physiological and toxicological characteristics of fluoride. *J Dent Res* 1990;69(Special Issue):539–549.
82. Whitford GM. Fluoride metabolism and excretion in children. *J Public Health Dent* 1999;59(4):224–228.
83. Hodge HC, Smith FA, Gedalia I. Excretion of fluorides. *Monogr Ser World Health Organ* 1970;59:141-61.
84. Zipkin I, Leone NC. Rate of urinary fluoride output in normal adults. *Am J Public Health* 1957;47(7):848-51. In: Melberg JR, Ripa LW, Leske GS. *Fluoride in preventive dentistry theory and clinical applications*. USA: Quintessence Publishing Co.,Inc., 1983;81-99.
85. Waterhouse C, Taves D, Munzer A. Serum inorganic fluoride: Changes related to previous fluoride intake renal function and bone resorption. *Clin Sci* 1980;58:145–152.
86. Gosselin RE, Hodge HC, Smith RP, Gleason MN. *Clinical toxicology of commercial products*. 4.th ed., Williams&Wilkins, Baltimore, Chapter III, 1976;159-163.
87. Reynolds KE, Whitford GM, Pashley DH. Acute fluoride toxicity: the influence of acid-base status. *Toxicol Appl Pharmacol* 1978;45(2):415-27.
88. Hodge HC, Smith FA. Biologic effects of inorganic fluorides. In *Fluorine chemistry.*; 4th ed. JH Simons. New York Academic Pres,1965;1-375. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA. *Fluoride in dentistry*. Copenhagen:Munksgaard, 1996:167-183.
89. *Environmental Health Criteria: Fluorine and fluorides*. Geneva, WHO, 1984;36.
90. Grynpas MD. Fluoride effects on bone crystals. *J Bone Miner Res* 1990;5 (1):169-75.
91. Phipps KR, Orwoll ES, Bevan L. The association between water-borne fluoride and bone mineral density in older adults. *J Dent Res* 1998;77(9):1739-48.
92. Phipps K. Fluoride and bone health. *J Public Health Dent* 1995;55(1):53-6.
93. Czerwinski E, Lankosz W. Skeletal changes in industrial and endemic fluorosis. *Fluoride* 1978;11:29-33.
94. Huo Daijei. X-ray analysis of 34 cases of foodborne skeletal fluorosis. *Fluoride* 1981;14:51-55.

95. Morichini D. Fluoride intoxication. *Nat Fis Soc Ital Sc Modena*. 1803;10:166. In: White CH. Milk, milk products, and dental health. *J Dairy Sci* 1987;70:392-396.
96. Aasenden R. Fluoride concentrations in the surface tooth enamel of young men and women. *Arch Oral Biol* 1974;19:697-701. In: Melberg JR, Ripa LW, Leske GS. Fluoride in preventive dentistry theory and clinical applications. USA: Quintessence Publishing Co.,Inc., 1983;81-99.
97. Weatherell JA, Robinson C, Hallsworth AS. Changes in the fluoride concentration of the labial enamel surface with age. *Caries Res* 1972;6(4):312-24. In: Melberg JR, Ripa LW, Leske GS. Fluoride in preventive dentistry theory and clinical applications. USA : Quintessence Publishing Co.,Inc., 1983;41-69.
98. Weatherell JA, Hallsworth AS, Robinson C. The effect of tooth wear on the distribution of fluoride in the enamel surface of human teeth. *Arch Oral Biol* 1973;18(9):1175-89. In: Melberg JR, Ripa LW, Leske GS. Fluoride in preventive dentistry theory and clinical applications. USA : Quintessence Publishing Co.,Inc., 1983;41-69.
99. Hallsworth AS, Weatherell JA. The microdistribution, uptake and loss of fluoride in human enamel. *Caries Res* 1969;3(2):109-18. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA. Fluoride in dentistry. Copenhagen:Munksgaard, 1996:69-82.
100. Yoon SH, Brudevold F, Smith FA, Gardner DE, Soni N. Distribution of fluorine in teeth from areas with different levels of fluoride in the water supply. *J Dent Res* 1960;39:845-856. In: Melberg JR, Ripa LW, Leske GS. Fluoride in preventive dentistry theory and clinical applications. USA: Quintessence Publishing Co.,Inc., 1983;81-99.
101. Yardeni J, Gedalia I, Kohn M. Fluoride concentration of dental calculus, surface enamel and cementum. *Arch Oral Biol* 1963;38:697-701. In: Melberg JR, Ripa LW, Leske GS. Fluoride in preventive dentistry theory and clinical applications. USA : Quintessence Publishing Co.,Inc., 1983;81-99.
102. Stepnick RJ, Nakata TM, Zipkin I. The effects of age and fluoride exposure on fluoride, citrate and carbonate content of human cementum. *J Periodontol* 1975;46(1): 45-50. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA. Fluoride in dentistry. Copenhagen:Munksgaard, 1996:81-99.
103. Backer Dircks O. Post-eruptive changes in dental enamel. *J Dent Res* 1966;45:503-511. IN: Melberg JR, Ripa LW, Leske GS. Fluoride in preventive dentistry theory and clinical applications. USA: Quintessence Publishing Co.,Inc., 1983;81-99.
104. Little MF, Cooper HC, Rowley, J. Inorganic-organic interactions in human dental enamel. Bristol: John Wright 1971. In: Melberg JR, Ripa LW, Leske GS. Fluoride in preventive dentistry theory and clinical applications. USA: Quintessence Publishing Co.,Inc., 1983;81-99.
105. Oruç N. Doğubayazıt yöresindeki bazı su kaynaklarında spektrofotometrik ve potansiyometrik yöntemlerle florür miktarlarının araştırılması. *Doğa Bilim Derg* 1983;7:161-65.
106. Oruç N, Vıçıl M. Güllü köyü (Uşak-Eşme) içme sularında florür düzeyi ve kökeni. *Türkiye Jeoloji Kurumu* 38. Bilimsel ve Teknik Kurultayı, MTA Ankara; 1984.
107. Hapçioğlu B, Dişçi R, Demir, L. Türkiye içme sularında florürün bölgesel dağılımı. *İÜ Diş Hek Fak Derg* 1992;26:222-3.
108. Dean HT. The investigation of physiological effects by the epidemiological method. American Association for the Advancement of Science 1942:23-31. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA. Fluoride in dentistry. Copenhagen:Munksgaard, 1996:112-147.
109. Warren JJ, Kanellis MJ, Levy SM. Fluorosis of the primary dentition: what does it mean for permanent teeth ? *J Am Dent Assoc* 1999;130(3):347-56.
110. Evans RW. Changes in dental fluorosis following an adjustment to the fluoride concentration of Hong Kong's water supplies. *Adv Dent Res* 1989;3(2):154-60.
111. Ishii T, Suckling G. The appearance of tooth enamel in children ingesting water with a high fluoride content for a limited period during early tooth development. *J Dent Res* 1986;65(7):974-7.
112. Rozier RG. Reaction paper: appropriate uses of fluoride--considerations for the '90s. *J Public Health Dent* 1991;51(1):56-9.
113. Suga S. Enamel hypomineralization viewed from the pattern of progressive mineralization of human and monkey developing enamel. *Adv Dent Res* 1989;3(2):188-98.

114. Ismail AI. Fluoride supplements: current effectiveness, side effects, and recommendations. *Community Dent Oral Epidemiol* 1994;22(3):164-72.
115. Bardsen A. Risk periods associated with the development of dental fluorosis in maxillary permanent central incisors: a meta-analysis. *Acta Odontol Scand* 1999;57(5):247-56.
116. Bawden JW. "Where is Waldo?": the timing of fluorosis. *J Public Health Dent* 1996;56(1):5.
117. Evans RW, Stamm JW. An epidemiologic estimate of the critical period during which human maxillary central incisors are most susceptible to fluorosis. *J Public Health Dent* 1991;51(4):251-9.
118. Evans RW, Darvell BW. Refining the estimate of the critical period for susceptibility to enamel fluorosis in human maxillary central incisors. *J Public Health Dent* 1995;55(4):238-49.
119. Dean HT. Classification of mottled enamel diagnosis. *J Am Dent Assoc* 1934;21:1421-26. In: Melberg JR, Ripa LW, Leske GS. Fluoride in preventive dentistry theory and clinical applications. USA: Quintessence Publishing Co.,Inc., 1983;103-120.
120. Thylstrup A, Fejerskov O. Clinical appearance of dental fluorosis in permanent teeth in relation to histologic changes. *Community Dent Oral Epidemiol* 1978;6(6):315-28.
121. Bawden JW. Fluoride varnish: a useful new tool for public health dentistry. *J Public Health Dent* 1998;58(4):266-9.
122. Pendrys DG. Fluoride ingestion and oral health. *Nutrition*. 2001;17(11-12):979-80.
123. Pendrys DG, Katz RV. Risk factors for enamel fluorosis in optimally fluoridated children born after the US manufacturers' decision to reduce the fluoride concentration of infant formula. *Am J Epidemiol* 1998;15;(10):967-74.
124. Jackson RD, Kelly SA, Katz BP, Hull JR, Stookey GK. Dental fluorosis and caries prevalence in children residing in communities with different levels of fluoride in the water. *J Public Health Dent* 1995;55(2):79-84.
125. Heller KE, Eklund SA, Burt BA. Dental caries and dental fluorosis at varying water fluoride concentrations. *J Public Health Dent*. 1997;57(3):136-43.
126. Clark DC, Hann HJ, Williamson MF, Berkowitz J. Influence of exposure to various fluoride technologies on the prevalence of dental fluorosis. *Community Dent Oral Epidemiol* 1994;22(6):461-4.
127. Williams JE, Zwemer JD. Community water fluoride levels, preschool dietary patterns, and the occurrence of fluoride enamel opacities. *J Public Health Dent* 1990;50(4):276-81.
128. Skotowski MC, Hunt RJ, Levy SM. Risk factors for dental fluorosis in pediatric dental patients. *J Public Health Dent* 1995;55(3):154-9.
129. Warren JJ, Levy SM. A review of fluoride dentifrice related to dental fluorosis. *Pediatr Dent* 1999;21(4):265-71.
130. Lalumandier JA, Rozier RG. The prevalence and risk factors of fluorosis among patients in a pediatric dental practice. *Pediatr Dent* 1995;17(1):19-25.
131. Osuji OO, Leake JL, Chipman ML, Nikiforuk G, Locker D, Levine N. Risk factors for dental fluorosis in a fluoridated community. *J Dent Res* 1988;67(12):1488-92.
132. Heifetz SB, Horowitz HS. The amounts of fluoride in current fluoride therapies: safety considerations for children. *ASDC J Dent Child* 1984;51(4):257-69.
133. National Institutes of Health Consensus Development Panel. National Institutes of Health Development Conference Statement- diagnosis and management of dental caries throughout life, March 26-28,2001. *J Am Dent Assoc* 2001;132:1153-61.
134. Lau KH, Baylink DJ. Molecular mechanism of action of fluoride on bone cells. *J Bone Miner Res*. 1998;13(11):1660-7.
135. Powell JJ, Thompson RP. The chemistry of aluminium in the gastrointestinal lumen and its uptake and absorption. *Proc Nutr Soc* 1993;52(1):241-53.
136. Kekki M, Lampainen E, Kauranen P, Hoikka V, Alhava EM, Pasternack A. The nonlinear tissue-binding character of fluoride kinetics in normal and anephric subjects. Graphical analysis of serum fluoride data from man and rabbit. *Nephron* 1982;31(2):129-34.

137. Ekstrand J, Spak CJ. Fluoride pharmacokinetics: its implications in the fluoride treatment of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1990;5 1:S53-61.
138. Franke J, Rath F, Runge H, Fengler F, Auermann E, Lenart GE. Industrial fluorosis. *Fluoride* 1975;8(2): 61-85. In: Committee on Fluoride in Drinking Water, National Research Council. *Fluoride in Drinking Water: A scientific Review of EPA's Standards*. National Academic Press. 2006:131-180.
139. Lees S, Hanson DB. Effect of fluoride dosage on bone density, sonic velocity, and longitudinal modulus of rabbit femurs. *Calcif Tissue Int* 1992;50(1):88-92.
140. Antich PP, Pak CY, Gonzales J, Anderson J, Sakhaee K, Rubin C. Measurement of intrinsic bone quality *in vivo* by reflection ultrasound: correction of impaired quality with slow-release sodium fluoride and calcium citrate. *J Bone Miner Res* 1993;8(3):301-11.
141. Richards A, Mosekilde L, Sogaard CH. Normal age-related changes in fluoride content of vertebral trabecular bone--relation to bone quality. *Bone* 1994;15(1):21-6.
142. Zerwekh JE, Antich PP, Mehta S, Sakhaee K, Gottschalk F, Pak CY. Reflection ultrasound velocities and histomorphometric and connectivity analyses: correlations and effect of slow-release sodium fluoride. *J Bone Miner Res* 1997;12(12):2068-75.
143. Sogaard CH, Mosekilde L, Schwartz W, Leidig G, Minne HW, Ziegler R. Effects of fluoride on rat vertebral body biomechanical competence and bone mass. *Bone* 1995;16(1):163-9.
144. Zerwekh JE, Sogaard CH, Mosekilde L, Richards A, Mosekilde L. Marked decrease in trabecular bone quality after five years of sodium fluoride therapy--assessed by biomechanical testing of iliac crest bone biopsies in osteoporotic patients. *Bone* 1994;15(4):393-9.
145. Sogaard CH, Mosekilde L, Thomsen JS, Richards A, McOsker JE. A comparison of the effects of two anabolic agents (fluoride and PTH) on ash density and bone strength assessed in an osteopenic rat model. *Bone* 1997;20(5):439-49
146. Briancon D, Meunier PJ. Treatment of osteoporosis with fluoride, calcium, and vitamin D. *Orthop Clin North Am* 1981;12(3):629-48.
147. Harrison JE, McNeill KG, Sturtridge WC, Bayley TA, Murray TM, Williams C, Tam C, Fornasier V. Three-year changes in bone mineral mass of postmenopausal osteoporotic patients based on neutron activation analysis of the central third of the skeleton. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52(4):751-8.
148. Bassin EB, Wypij D, Davis RB, Mittleman MA. Age-specific fluoride exposure in drinking water and osteosarcoma (United States). *Cancer Causes Control* 2006;17(4):421-8.
149. Douglass CW, Joshipura K. Caution needed in fluoride and osteosarcoma study. *Cancer Causes Control* 2006;17(4):481-2.
150. Farley JR, Wergedal JE, Baylink DJ. Fluoride directly stimulates proliferation and alkaline phosphatase activity of bone-forming cells. *Science* 1983;21:222(4621):330-2.
151. Wergedal JE, Lau KH, Baylink DJ. Fluoride and bovine bone extract influence cell proliferation and phosphatase activities in human bone cell cultures. *Clin Orthop Relat Res* 1988;(233):274-82.
152. Farley JR, Tarbaux N, Hall S, Baylink DJ. Evidence that fluoride-stimulated 3[H]-thymidine incorporation in embryonic chick calvarial cell cultures is dependent on the presence of a bone cell mitogen, sensitive to changes in the phosphate concentration, and modulated by systemic skeletal effectors. *Metabolism* 1988;37(10):988-95.
153. Reed BY, Zerwekh JE, Antich PP, Pak CY. Fluoride-stimulated [3H] thymidine uptake in a human osteoblastic osteosarcoma cell line is dependent on transforming growth factor beta. *J Bone Miner Res* 1993;8(1):19-25.
154. Bellows CG, Heersche JN, Aubin JE. The effects of fluoride on osteoblast progenitors *in vitro*. *J Bone Miner Res* 1990;5 Suppl 1:S101-5.
155. Kassem M, Mosekilde L, Eriksen EF. Growth hormone stimulates proliferation of normal human bone marrow stromal osteoblast precursor cells *in vitro*. *Growth Regul* 1994;4(3):131-5.
156. Lau KH, Farley JR, Baylink DJ. Phosphotyrosyl-specific protein phosphatase activity of a bovine skeletal acid phosphatase isoenzyme. Comparison with the

- phosphotyrosyl protein phosphatase activity of skeletal alkaline phosphatase. *J Biol Chem* 1985;60(8):4653-60.
157. Lau KH, Freeman TK, Baylink DJ. Purification and characterization of an acid phosphatase that displays phosphotyrosyl-protein phosphatase activity from bovine cortical bone matrix. *J Biol Chem* 1987;262(3):1389-97.
 158. Lau KH, Farley JR, Freeman TK, Baylink DJ. A proposed mechanism of the mitogenic action of fluoride on bone cells: inhibition of the activity of an osteoblastic acid phosphatase. *Metabolism* 1989;38(9):858-68.
 159. Wergedal JE, Lau KH. Human bone cells contain a fluoride sensitive acid phosphatase: evidence that this enzyme functions at neutral pH as a phosphotyrosyl protein phosphatase. *Clin Biochem* 1992;25(1):47-53.
 160. Caverzasio J, Imai T, Ammann P, Burgener D, Bonjour JP. Aluminum potentiates the effect of fluoride on tyrosine phosphorylation and osteoblast replication *in vitro* and bone mass *in vivo*. *J Bone Miner Res* 1996;11(1):46-55.
 161. Kawase T, Suzuki A. Studies on the transmembrane migration of fluoride and its effects on proliferation of L-929 fibroblasts (L cells) *in vitro*. *Arch Oral Biol* 1989;34(2):103-7.
 162. Farley JR, Hall SL, Herring S, Tanner MA. Fluoride increases net ⁴⁵Ca uptake by SaOS-2 cells: The effect is phosphate dependent. *Calcif Tissue Int* 1993;53(3):187-92.
 163. Zerwekh JE, Morris AC, Padalino PK, Gottschalk F, Pak CY. Fluoride rapidly and transiently raises intracellular calcium in human osteoblasts. *J Bone Miner Res* 1990;5(1):131-6.
 164. Boivin G, Chapuy MC, Baud CA, Meunier PJ. Fluoride content in human iliac bone: results in controls, patients with fluorosis, and osteoporotic patients treated with fluoride. *J Bone Miner Res* 1988;3(5):497-502.
 165. Moonga BS, Pazianas M, Alam AS, Shankar VS, Huang CL, Zaidi M. Stimulation of a Gs-like G protein in the osteoclast inhibits bone resorption but enhances tartrate-resistant acid phosphatase secretion. *Biochem Biophys Res Commun* 1993;190(2):496-501.
 166. Taylor ML, Boyde A, Jones SJ. The effect of fluoride on the patterns of adherence of osteoclasts cultured on and resorbing dentine: a 3-D assessment of vinculin-labelled cells using confocal optical microscopy. *Anat Embryol (Berl)* 1989;180(5):427-35.
 167. Taylor ML, Maconnachie E, Frank K, Boyde A, Jones SJ. The effect of fluoride on the resorption of dentine by osteoclasts *in vitro*. *J Bone Miner Res* 1990;5(1):121-30.
 168. Okuda A, Kanehisa J, Heersche JN. The effects of sodium fluoride on the resorptive activity of isolated osteoclasts. *J Bone Miner Res* 1990;5(1):115-20.
 169. Anderson RE, Woodbury DM, Jee WS. Humoral and ionic regulation of osteoclast acidity. *Calcif Tissue Int* 1986;39(4):252-8.
 170. Kameyama Y, Nakane S, Maeda H, Saito T, Konishi S, Ito N. Effect of fluoride on root resorption caused by mechanical injuries of the periodontal soft tissues in rats. *Endod Dent Traumatol* 1994;10(5):210-4.
 171. Faccini JM. Inhibition of bone resorption in the rabbit by fluoride. *Nature* 1967;214(5094):1269-71. In: Committee on Fluoride in Drinking Water, National Research Council. *Fluoride in Drinking Water: A scientific Review of EPA's Standards*. National Academic Press. 2006:131-180.
 172. Lindskog S, Flores ME, Lilja E, Hammarstrom L. Effect of a high dose of fluoride on resorbing osteoclasts *in vivo*. *Scand J Dent Res* 1989;97(6):483-7. In: Committee on Fluoride in Drinking Water, National Research Council. *Fluoride in Drinking Water: A scientific Review of EPA's Standards*. National Academic Press. 2006:131-180.
 173. Marie PJ, Hott M. Short-term effects of fluoride and strontium on bone formation and resorption in the mouse. *Metabolism* 1986;35(6):547-51. In: Committee on Fluoride in Drinking Water, National Research Council. *Fluoride in Drinking Water: A scientific Review of EPA's Standards*. National Academic Press. 2006:131-180.
 174. Huang CC. Bone resorption in experimental otosclerosis in rats. *Am J Otolaryngol* 1987;8(5):332-41. In: Committee on Fluoride in Drinking Water, National Research Council. *Fluoride in Drinking Water: A scientific Review of EPA's Standards*. National Academic Press. 2006:131-180.

175. Kragstrup J, Richards A, Fejerskov O. Experimental osteo-fluorosis in the domestic pig: a histomorphometric study of vertebral trabecular bone. *J Dent Res* 1984;63(6):885-9. In: Committee on Fluoride in Drinking Water, National Research Council. *Fluoride in Drinking Water: A scientific Review of EPA's Standards*. National Academic Press. 2006:131-180.
176. Snow GR, Anderson C. Short-term chronic fluoride administration and trabecular bone remodeling in beagles: a pilot study. *Calcif Tissue Int* 1986;38(4):217-21. In: Committee on Fluoride in Drinking Water, National Research Council. *Fluoride in Drinking Water: A scientific Review of EPA's Standards*. National Academic Press. 2006:131-180.
177. Menczel J, Posner AS, Harper RA. Age changes in the crystallinity of rat bone apatite. *Isr J Med Sci* 1965;1:251-2. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA. *Fluoride in dentistry*. Copenhagen:Munksgaard, 1996:88-94.
178. Posner AS, Harper RA, Muller SA, Menczel J. Age changes in the crystal chemistry of bone apatite. *Ann N Y Acad Sci* 1965;30;131(2):737-42. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA. *Fluoride in dentistry*. Copenhagen:Munksgaard, 1996:88-94.
179. Posner AS. The mineral of bone. *Clin Orthop Relat Res* 1985;(200):87-99. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA. *Fluoride in dentistry*. Copenhagen:Munksgaard, 1996:88-94.
180. Posner AS, Eanes ED, Harper BA, Zipkin I. X-ray diffraction analysis of the effect of fluoride on bone apatite. *Arch Oral Biol* 1963; 8:549-570. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA. *Fluoride in dentistry*. Copenhagen:Munksgaard, 1996:88-94.
181. Posner AS. The effect of fluoride on bone mineralization. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA. *Fluoride in Dentistry*, 2nd ed. Munksgaard, Copenhagen, 1996:88-94.
182. Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA. *Fluoride in Dentistry*. Copenhagen: Munksgaard,1996:69-112.
183. Eanes ED, Meyer JL. The influence of fluoride on apatite formation from unstable supersaturated solutions at pH 7.4. *J Dent Res* 1978;57(4):617-624.
184. Golub L, Glimcher MJ, Goldhaber P. The effect of sodium fluoride on the rates of synthesis and degradation of bone collagen in tissue culture. *Proc Soc Exp Biol Med* 1968;129(3):973-7. In: Hamuro Y. Prevention by fluoride of magnesium deficiency defects such as growth inhibition, renal abnormalities, hyperuremia, and hyperphosphatemia in KK mice. *J Nutr* 1972;102(3):419-25.
185. Charles P, Mosekilde L, Taagehoj Jensen F. The effects of sodium fluoride, calcium phosphate, vitamin D2 for one to two years on calcium and phosphorus metabolism in postmenopausal women with spinal crush fracture osteoporosis. *Bone* 1985;6:201-6.
186. Grandjean P, Thomsen G. Reversibility of skeletal fluorosis. *Br J Ind Med* 1983;40(4):456-61.
187. Etah KS, Schulman RC, Zerwekh JE, Reinus WR, Dempster DW, Whyte MP. Recovery From Skeletal Fluorosis (an Enigmatic, American Case) *J Bone Miner Res* 2007;22(1):163-70.
188. Kassem M, Mosekilde L, Eriksen EF. Effects of fluoride on human bone cells *in vitro*: differences in responsiveness between stromal osteoblast precursors and mature osteoblasts. *Eur J Endocrinol* 1994;130(4):381-6.
189. Gerster JC, Charhon SA, Jaeger P, Boivin G, Briancon D, Rotsan A, Baud CA, Meunier PJ. Bilateral fractures of femoral neck in patients with moderate renal failure receiving fluoride for spinal osteoporosis. *Brith Med J* 1983;287:723-725.
190. Baylink DJ, Duane PB, Farley SM, Farley JR. Monofluorophosphate physiology: the effects of fluoride on bone. *Caries Res* 1983;17(1):56-76.
191. Hall BK. Sodium fluoride as an initiator of osteogenesis from embryonic mesenchyme *in vitro*. *Bone*. 1987;8(2):111-6.
192. Farley SM, Libanati CR, Mariano-Menez MR. Fluoride therapy for osteoporosis promotes a progressive increase in spinal bone density. *J Bone Miner Res* 1990;5(1):37.
193. Gruber HE, Baylink DJ. The effects of fluoride on bone. *Clin Orthop Rel Res* 1991;267:264-277.

194. Khokher MA, Dandona P. Fluoride stimulates [3H] thymidine incorporation and alkaline phosphatase production by human osteoblasts. *Metabolism* 1990;39(11):1118-21.
195. Kopp JB, Robey PG. Sodium fluoride does not increase human bone cell proliferation or protein synthesis *in vitro*. *Calcif Tissue Int* 1990;47(4):221-9.
196. Fitzsimmons RJ, Farley JR, Adey WR, Baylink DJ. Frequency dependence of increased cell proliferation, *in vitro*, in exposures to a low-amplitude, low-frequency electric field: evidence for dependence on increased mitogen activity released into culture medium. *J Cell Physiol* 1989;139(3):586-91.
197. Riggs BL, Hodgson SF, Hoffman DL, Kelly PJ, Johnson KA, Taves D. Treatment of primary osteoporosis with fluoride and calcium. Clinical tolerance and fracture occurrence. *JAMA* 1980;243(5):446-9.
198. Vesterby A, Gundersen HJ, Melsen F, Mosekilde L. Marrow space star volume in the iliac crest decreases in osteoporotic patients after continuous treatment with fluoride, calcium, and vitamin D2 for five years. *Bone* 1991;12(1):33-7.
199. Jowsey J, Riggs BL, Kelly PJ, Hoffmann DL. Effect of combined therapy with sodium fluoride, vitamin D and calcium in osteoporosis. *Am J Med* 1972;53(1):43-9. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA. *Fluoride in Dentistry.*, 2 nd ed. Munsgaard, Copenhagen, 1996:96-106.
200. Schenk RK, Merz WA, Reutter F. Bern: Hans Huber Fluoride in osteoporosis: quantitative histological studies on bone structure and bone remodelling in serial biopsies of the iliac crest. In: Viscer TL, *Fluoride in Medicine*. Bern: Hans Huber 1970:153-168. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA. *Fluoride in Dentistry.*, 2 nd ed. Munsgaard, Copenhagen, 1996:96-106.
201. Jowsey J, Riggs BL, Kelly PJ, Hoffmann DL. Effect of combined therapy with sodium fluoride, vitamin D and calcium in osteoporosis. *Am J Med* 1972;53(1):43-9. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA. *Fluoride in Dentistry.*, 2 nd ed. Munsgaard, Copenhagen, 1996:96-106.
202. Johnson IC. Histogenesis and mechanisms in the development of osteofluorosis. Simons JH, *Fluorine Chemistry*, Vol.4 New York Academic Press 1965:424-441. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA. *Fluoride in Dentistry.*, 2 nd ed. Munsgaard, Copenhagen, 1996:96-106.
203. Susheela AK, Jha M. Cellular and histochemical characteristics of osteoid formed in experimental fluoride poisoning. *Toxicol Lett* 1983;16(1-2):35-40.
204. Eanes ED, Reddi AH. The effect of fluoride on bone mineral apatite. *Metab Bone Dis Rel Res* 1979;2:3-10.
205. Aggarwal ND. Structure of human fluorotic bone. *J Bone Joint Surg Am* 1973;55(2):331-4.
206. Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Effect of sodium fluoride, calcium, phosphate, and vitamin D2 on trabecular bone balance and remodeling in osteoporotics. *Bone* 1985;6(5):381-9.
207. Dequeker J, Declerck K. Fluor in the treatment of osteoporosis. An overview of thirty years clinical research. *Schweiz Med Wochenschr* 1993;27;123(47):2228-34.
208. Turner CH, Akhter MP, Heaney RP. The effects of fluoridated water on bone strength. *J Orthop Res* 1992;10(4):581-587.
209. Pak CYC, Sakhaee K, Adams-Huet B. Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride. Final report of a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:401-408.
210. Moller PF, Gudjonsson SU. Massive fluorosis of bones and ligaments. *Acta Radiol* 1932;13:269-294. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA. *Fluoride in Dentistry.*, 2 nd ed. Munsgaard, Copenhagen, 1996:96-106.
211. Teotia M, Teotia SPS, Kunvar KB. Endemic skeletal fluorosis. *Arch Dis Child* 1971;46:686-691. In: Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA. *Fluoride in Dentistry.*, 2 nd ed. Munsgaard, Copenhagen, 1996:96-106.
212. Baud CA, Lagier R, Boivin G, Boillat MA. Value of bone biopsy in the diagnosis of industrial fluorosis. *Virchows Arch(A)* 1978;380:283-297.
213. Franke J, Horn V. Scanning electron microscopic studies in human industrial fluorosis. *Fluoride* 1976; 9:123-69. In: Krishnamachari KA. *Skeletal fluorosis in*

- humans: a review of recent progress in the understanding of the disease. *Prog Food Nutr Sci.* 1986;10(3-4):279-314. Review.
214. Wilkie J. Two cases of fluorine osteosclerosis. *Br J Radiol* 1940;13:213-17. In: Krishnamachari KA. Skeletal fluorosis in humans: a review of recent progress in the understanding of the disease. *Prog Food Nutr Sci.* 1986;10(3-4):279-314. Review.
 215. Dominok G, Siefert K, Frege J, Dominok B. Fluoride content of bones of retired fluoride workers. *Fluoride* 1984;17:23-6. In: Krishnamachari KA. Skeletal fluorosis in humans: a review of recent progress in the understanding of the disease. *Prog Food Nutr Sci.* 1986;10(3-4):279-314. Review.
 216. Shortt HM, McRobert GR, Bernard TW, Nayar ASM. Endemic fluorosis in Madras Presidency. *Indian Med Gez* 1937;72:396-398. In: Krishnamachari KA. Skeletal fluorosis in humans: a review of recent progress in the understanding of the disease. *Prog Food Nutr Sci.* 1986;10(3-4):279-314. Review.
 217. Roholm K. Fluorine intoxication: a clinical hygienic study. Copenhagen: Nordisk Forlag, Arnold Busck, 1937. In: Krishnamachari KA. Skeletal fluorosis in humans: a review of recent progress in the understanding of the disease. *Prog Food Nutr Sci.* 1986;10(3-4):279-314. Review.
 218. Siddiqui AH. Fluorosis in Nalgonda district, Hyderabad, Deccan. *Br Med J* 1955;2:1408-13. In: Krishnamachari KA. Skeletal fluorosis in humans: a review of recent progress in the understanding of the disease. *Prog Food Nutr Sci.* 1986;10(3-4):279-314. Review.
 219. Singh A, Jolly SS. Endemic fluorosis. *Quart J Med* 1961;30:357. In: Krishnamachari KA. Skeletal fluorosis in humans: a review of recent progress in the understanding of the disease. *Prog Food Nutr Sci.* 1986;10(3-4):279-314. Review.
 220. Singh A, Jolly SS, Bansal BC, Mathur CC. Endemic fluorosis. Epidemiological, clinical and biochemical study of chronic fluorine intoxication in Panjab (India). *Medicine* 1963;42:229-46.
 221. Khan YM, Wing KL. Chronic endemic fluorosis (with bone affection) in Punjab. *Indian Med Gez* 1945;80:429. In: Krishnamachari KA. Skeletal fluorosis in humans: a review of recent progress in the understanding of the disease. *Prog Food Nutr Sci.* 1986;10(3-4):279-314. Review.
 222. Pandit CG, Raghavachari TNS, Rao DS, Krishna murthy V. Endemic fluorosis in South India. A study of the factors involved in the production of mottled enamel in children and severe bone manifestations in adults. *Indian J Med Res* 1940;28:533. In: Krishnamachari KA. Skeletal fluorosis in humans: a review of recent progress in the understanding of the disease. *Prog Food Nutr Sci.* 1986;10(3-4):279-314. Review.
 223. WHO (World Health Organization) 2002. Fluorides. Geneva, Switzerland: Environmental Health Criteria Number. 227.
 224. Pandit CG, Rao DN. Endemic fluorosis in South India. Experimental production of chronic intoxication in monkeys. *Indian J Med Res* 1940;28:559. In: Krishnamachari KA. Skeletal fluorosis in humans: a review of recent progress in the understanding of the disease. *Prog Food Nutr Sci.* 1986;10(3-4):279-314. Review.
 225. Kröger H, Alhava E, Honkanen R. The effect of fluoridated drinking water on axial bone mineral density: A population-based study. *Bone Mineral* 1994;27:33-41.
 226. Cauley JA, Murphy PA, Riley TJ. Effects of fluoridated drinking water on bone mass and fractures: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Min Res* 1995;10:1076-1086.
 227. Choubisa SK, Choubisa DK, Joshi SC. Fluorosis in some tribal villages of Dungarpur District of Rajasthan, India. *Fluoride* 1997;30(4):223-228.
 228. Saralakumari D, Ramakrishna Rao PR. Endemic fluorosis in the village Ralla Anantapuram in Andhra Pradesh: An epidemiological study. *Fluoride* 1993;26(3):177-180.
 229. Morris JW. Skeletal fluorosis among Indians of the American South-West. *AM J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1965;94:608-615. In: Krishnamachari KA. Skeletal fluorosis in humans: a review of recent progress in the understanding of the disease. *Prog Food Nutr Sci.* 1986;10(3-4):279-314. Review.
 230. Harrison JE, Hitchman AJW, Hasany SA. The effect of diet calcium on fluoride toxicity in growing rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1984;62:259-265.

231. Aulerich RJ, Napolitano AC, Bursian SJ. Chronic toxicity of dietary fluorine to mink. *J Anim Sci* 1987;65:1759–1767.
232. Savchuck WB, Armstrong WD. Metabolic turnover of fluoride by the skeleton of the rat. *J Biol Chem* 1951;193:575-585. In: Krishnamachari KA. Skeletal fluorosis in humans: a review of recent progress in the understanding of the disease. *Prog Food Nutr Sci.* 1986;10(3-4):279-314. Review.
233. Krishnamachari KAVR, Lakshmiah N. Lack of effect of massive dose of vitamin C on fluoride excretion in fluorosis during a short clinical trial. *Am J Clin Nutr* 1975;28:1234. In: Krishnamachari KA. Skeletal fluorosis in humans: a review of recent progress in the understanding of the disease. *Prog Food Nutr Sci.* 1986;10(3-4):279-314. Review.
234. Rao KV, Murthy KJR, Murthy TVSD. Treatment of fluorosis in humans. *Fluoride*;1975;8:1-57. In: Krishnamachari KA. Skeletal fluorosis in humans: a review of recent progress in the understanding of the disease. *Prog Food Nutr Sci.* 1986;10(3-4):279-314. Review.
235. Whitford GM. Intake and metabolism of fluoride. *Adv Dent Res* 1994;8(1):5-14.
236. Singh B, Gaur S, Garg VK. Fluoride in drinking water and human urine in Southern Haryana, India. *J Hazard Mater* 2007;144(2):147-51.
237. Susheela AK, Sharma YD, Jha M, Ramamohanarao NV. Chemical profile of human serum in fluoride toxicity and fluorosis. I. Total protein bound carbohydrates, seromucoid and fluoride levels. *Fluoride* 1981;14:150-154.
238. Atwood DA. Some clinical factors related to rate of resorption of residual ridges (1962). *J Prosthet Dent* 2001;86(2):119-25.
239. Nishimura I, Hosokawa R, Atwood DA. The knife-edge tendency in mandibular residual ridges in women. *J Prosthet Dent* 1992;67(6):820-6.
240. Klemetti E, Kroger H, Lassila V. Relationship between body mass index and the remaining alveolar ridge. *J Oral Rehabil* 1997;24(11):808-12.
241. Atwood DA. A cephalometric study of the clinical rest position of the mandible. II. The variability in the rate of bone loss following the removal of occlusal contacts. *J Prosthet Dent* 1957;7:544-552. In: Tallgren A. The continuing reduction of the residual alveolar ridges in complete denture wearers: a mixed-longitudinal study covering 25 years.(1972) *J Prosthet Dent.* 2003;89(5):427-35.
242. Bergman B, Carlsson GE. Clinical long-term study of complete denture wearers. *J Prosthet Dent* 1985;53(1):56-61.
243. Krook L, Lutwak L, Whalen JP, Henrikson PA, Lesser GV, Uris R. Human periodontal disease. Morphology and response to calcium therapy. *Cornell Vet* 1972;62(1):32-53. In: Mercier P, Vinet A. Factors involved in residual alveolar ridge atrophy of the mandible. *J Can Dent Assoc.* 1983 May;49(5):339-43.
244. Rodahl K, Nicholson JT, Brown EM. *Bone as a Tissue*, New York 1960, Blakiston Company 3,19.
245. Birkenfeld L, Yemini M, Kase NG, Birkenfeld A. Menopause-related oral alveolar bone resorption: a review of relatively unexplored consequences of estrogen deficiency. *Menopause* 1999;6(2):129-33.
246. Klemetti E, Collin HL, Forss H, Markkanen H, Lassila V. G.Mineral status of skeleton and advanced periodontal disease. *J Clin Periodontol* 1994;21(3):184-8.
247. von Wowern N, Klausen B, Kollerup K. Osteoporosis: a risk factor in periodontal disease. *J Periodontol* 1994;65(12):1134-8.
248. Hildebolt CF. Osteoporosis and oral bone loss. *Dentomaxillofac Radiol* 1997;26(1):3-15.
249. Kribbs PJ. Comparison of mandibular bone in normal and osteoporotic women. *J Prosthet Dent* 1990;63(2):218-22.
250. von Wowern N, Stoltze K. Sex and age differences in bone morphology of mandibles. *Scand J Dent Res* 1978;86(6):478-85.
251. Tench RW. Dangers in dental reconstruction involving increase of the vertical dimension of the lower third of the human face. *J Am Dent Assoc* 1938;25:566-570. In: Atwood DA. Some clinical factors related to rate of resorption of residual ridges. (1962) *J Prosthet Dent* 2001;86(2):119-25.

252. Glickman I. Interrelation of local and systemic factors in periodontal disease; bone factor concept. *J Am Dent Assoc* 1952;45(4):422-9. In: Atwood DA. Some clinical factors related to rate of resorption of residual ridges (1962) *J Prosthet Dent* 2001;86(2):119-25.
253. Applegate OC. Essentials of removable partial denture prosthesis Philadelphia and London, WB Saunders Company 1954, 219-26. In: Atwood DA. Some clinical factors related to rate of resorption of residual ridges. (1962) *J Prosthet Dent*. 2001;86(2):119-25.
254. Kribbs PJ, Chesnut CH 3rd, Ott SM, Kilcoyne RF. Relationships between mandibular and skeletal bone in a population of normal women. *J Prosthet Dent* 1990;63(1):86-9.
255. Evans FG. Stress and Strain in Bones. Their Relation to Fractures and Osteogenesis, Springfield, Ill., 1957, Charles C Thomas, 259-67. In: Atwood DA. Some clinical factors related to rate of resorption of residual ridges. 1962. *J Prosthet Dent* 2001;86(2):119-25.
256. Henneman PH, Wallach S. A Review of the prolonged use of estrogens and androgens in postmenopausal and senile osteoporosis. *AMA Arch Int Med* 1957;100:715-723. In: Atwood DA. Some clinical factors related to rate of resorption of residual ridges. (1962) *J Prosthet Dent* 2001;86(2):119-25.
257. Bates JF, Stafford GD, Harrison A. Masticatory function-a review of the literature. 1. The form of the masticatory cycle. *J Oral Rehabil* 1975;2(3):281-301. In: Atwood DA. Some clinical factors related to rate of resorption of residual ridges. (1962) *J Prosthet Dent* 2001;86(2):119-25.
258. Lammie GA. Aging changes and the complete lower denture. *J Prosthet Dent* 1956;6. In: Atwood DA. Some clinical factors related to rate of resorption of residual ridges. (1962) *J Prosthet Dent* 2001;86(2):119-25.
259. Mercier P, Vinet A. Factors involved in residual alveolar ridge atrophy of the mandible. *J Can Dent Assoc* 1983;49(5):339-43.
260. Pendleton EC. The reaction of human jaws to prosthetic dentures. *J Am Dent Assoc* 1940;27:667-83. In: Wyatt CC. The effect of prosthodontic treatment on alveolar bone loss: a review of the literature. *J Prosthet Dent* 1998;80(3):362-6. Review.
261. Schlosser RO. Basic factors retarding resorptive changes of residual ridges under complete prosthesis. *J Am Dent Assoc* 1950;40:12-19. In: Wyatt CC. The effect of prosthodontic treatment on alveolar bone loss: a review of the literature. *J Prosthet Dent* 1998;80(3):362-6. Review.
262. Talgren A. The continuing reduction of the residual alveolar ridges in complete denture wearers: a mixed-longitudinal study covering 25 years. *J Prosthet Dent* 1972;27:120-32. In: Wyatt CC. The effect of prosthodontic treatment on alveolar bone loss: a review of the literature. *J Prosthet Dent*. 1998;80(3):362-6. Review.
263. Talgren A, Lang BR, Walker GF, Ash MM Jr. Roentgen cephalometric analysis of ridge resorption and changes in jaw and occlusal relationships in immediate complete denture wearers. *J Oral Rehabil* 1980;7:77-94.
264. Atwood DA, Coy WA. Clinical cephalometric and densitometric study of reduction of residual ridges. *J Prosthet Dent* 1971;26:280-295. In: Wyatt CC. The effect of prosthodontic treatment on alveolar bone loss: a review of the literature. *J Prosthet Dent* 1998;80(3):362-6. Review.
265. Von Wowern N, Stoltze K. Age differences in cortical width of mandibles determined by histoquantitation. *Scand J Dent Res* 1979;87(3):225-33. In: Wyatt CC. The effect of prosthodontic treatment on alveolar bone loss: a review of the literature. *J Prosthet Dent* 1998;80(3):362-6. Review.
266. von Wowern N, Stoltze K. Pattern of age related bone loss in mandibles. *Scand J Dent Res* 1980;88(2):134-46.
267. van Steenberghe D, Lekholm U, Bolender C. The applicability of osseointegrated oral implants in the rehabilitation of partial edentulism: a prospective multicenter study on 558 fixtures. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1990; 5:272-281.
268. Kekilli E. Kemik mineral dansitometri. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Ders Notları, 2006.

269. Harorlı A, Akgül HM, Dağistan S. Dişhekimiği Radyolojisi 1. baskı; Erzurum Eser Ofset Matbaacılık,2006; 353-355.
270. Horner K, Devlin H. The relationships between two indices of mandibular bone quality and bone mineral density measured by dual energy X-ray absorptiometry. *Dentomaxillofac Radiol* 1998;27(1):17-21.
271. Jonasson G, Bankvall G, Kiliarıdıs S. Estimation of skeletal bone mineral density by means of the trabecular pattern of the alveolar bone, its interdental thickness and the bone mass of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2001;92:346-352.
272. Mohajery M, Brooks SL. Oral radiographs in the detection of early signs of osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1992; 73:112-117.
273. Çalikkocaoğlu S. Teşhis ve tedavi planı. Tam protezler. Cilt 1, Protez Akademisi ve Gnatoloji Derneği, 1998, 3. Baskı, İstanbul,33-34.
274. Ortman LF, Hausmann E, Dunford RG. Skeletal osteopenia and residual ridge resorption. *J Prosthet Dent* 1989;61(3):321-325.
275. Wical KE, Swoope CC. Studies of residual ridge resorption. Part I. Use of panoramic radiographs for evaluation and classification of mandibular resorption. *J Prosthet Dent* 1974;32:7-12.
276. Atwood DA. Reduction of residual ridges: a major disease entity. *J Prosthet Dent* 1971;26:226-78.
277. Kurland ES, Schulman RC, Zerwekh JE, Reinus WR, Dempster DW, Whyte MP. Recovery From Skeletal Fluorosis (An Enigmatic, American Case). *Journal of Bone and Mineral Research* 2007 ;22(1):163-70.
278. Yildiz M, Akdogan M, Tamer N, Oral B. Bone mineral density of the spine and femur in early postmenopausal Turkish women with endemic skeletal fluorosis. *Calcif Tissue Int.* 2003;72(6):689-93.
279. Bouletreau PH, Bost M, Fontanges E, Lauerjat M, Gutknecht C, Ecochard R, Delmas PD, Chambrier C. Artificial Nutrition Unit and Rheumatology, Fluoride exposure and bone status in patients with chronic intestinal failure who are receiving home parenteral nutrition. *Am J Clin Nutr* 2006;83(6):1429-37.
280. Gupta SK, Gabhir S, Mithal A, Das BK. Skeletal scintigraphic findings in endemic skeletal fluorosis. *Nucl Med Commun* 1993;14(5):384-90.
281. Likins RC, McClure FJ, Stere AC. Urinary excretion of fluoride following defluoridation of a water supply. In: McClure FJ Fluoride drinking water. US Public Health Service Publ No 825, 1962;421-423.
282. Bagga OP, Mehta SP, Prakash K. Experimental study of urinary fluoride excretion in dogs. *Fluoride* 1979;12:177-182.
283. Chaso A, Pascual R, Madrid JA, Salido GM. Bioavailability of fluoride from dietary sepiolite in the lamb. *Ann Rech Vet* 1991;22(1):71-5.
284. Ekstrand J, Ehrnebo M. The relationship between plasma fluoride, urinary excretion rate and urine fluoride concentration in man. *J Occup Med* 1983;25(10):745-8.
285. Susheela AK, Jha M. Effects of fluoride on glycosaminoglycan of cancellous and cortical bone of rabbits. *Experientia* 1981 15;37(10):1097-9.
286. Arnala I, Alhava E, Kauranen P. Effects of fluoride on bone in Finland. *Acta Orthop Scand* 1985;56:161-166.
287. Khandare AL, Harikumar R, Sivakumar B. Severe bone deformities in young children from vitamin D deficiency and fluorosis in Bihar-India. *Calcif Tissue Int* 2005;76(6):412-8.
288. Mousny M, Banse X, Wise L, Everett ET, Hancock R, Vieth R, Devogelaer JP, Grynpas MD. The genetic influence on bone susceptibility to fluoride. *Bone* 2006;39(6):1283-9.
289. Den Besten PK. Dental fluorosis: its use as a biomarker. *Adv Dent Res* 1994;8(1):105-10.
290. Vieira AP, Mousny M, Maia R, Hancock R, Everett ET, Grynpas MD. Assessment of teeth as biomarkers for skeletal fluoride exposure. *Osteoporos Int* 2005;16(12):1576-82.

291. Susheela AK, Das TK, Khurana JS, Jayaswal A, Dave PK. Circulating levels of sialic acid and glycosaminoglycans: a diagnostic test for ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis* 1988;47(10):833-7.
292. Linde A, Jontell M, Lundgren T, Nilson B, Svanberg U. Non-collagenous proteins of rat compact bone. *J Biol Chem* 1983;258:1698-1705.
293. Carter A, Martin NH. Serum sialic acid levels in health and disease. *J Clin Pathol* 1962;15:69-72.
294. Gupta AK, Sur BK, Taneja DK. Serum sialic acid in different bone disorders. *J Indian Med Assoc* 1973;60(3):87-9.
295. Omdal R, Aurebekk B. Sialic acid (N-acetylneuraminic acid) in the synovial fluid and serum of patients with inflammatory and non-inflammatory joint disease. *Scand J Rheumatol* 1985;14(1):87-9.
296. Badin J, Schubert M, Vouras M. Plasma polysaccharide fraction containing uronic acid, in normal subjects and in patients with rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1955;34(8):1317-23.
297. Kerby GP. The effect of inflammation of the hexuronate-containing polysaccharides of human plasma. *J Clin Invest* 1958;37(7):962.
298. Rodriguez JP, Rosselot G. Sodium fluoride induces changes on proteoglycans synthesized by avian osteoblasts in culture. *J Cell Biochem* 2001;83(4):607-16.
299. Guoyan L, Chai C, Shiliang K. Significance of sialic acid and glycosaminoglycan levels in early diagnosis of chronic fluorosis in farm chicks. *Fluoride* 2005;38(3):239-240.
300. Patel R, Blake GM, Fogelman I. An evaluation of the United Kingdom National Osteoporosis Society position statement on the use of peripheral dual-energy X-ray absorptiometry. *Osteoporos Int* 2004;15(6):497-504.
301. Corten FG, Buijs WC, Hoppenbrouwers P, Kalk W, Corstens FH. Measurement of mandibular bone density *ex vivo* and *in vivo* by dual-energy X-ray absorptiometry. *Arch Oral Biol* 1993;38(3):215-9.
302. Denissen H, Eijssink-Smeets R, van Lingen A. Assessing mineral density in small trephined jawbone biopsy specimens. *Clin Oral Implants Res* 1999;10(4):320-5.
303. Lapillonne A, Brailon PM, Claris O, Delmas PD, Salle BL. Use of dual energy X-ray absorptiometry for the measurements of small quantities of mineral. *Biol Neonate* 1997;71:198-201.
304. Choël L, Dubeouf F, Bourgeois D, Briguët 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* 2003;95:364-370.
305. Duckworth JE, Judy PF, Goodson JM, Socransky SS. A method for the geometric and densitometric standardization of intraoral radiographs. *J Periodontol* 1983;54:435-440.
306. Lassila H, E. Alhava E. Trabecular bone mineral density of mandible and alveolar height in postmenopausal women. *Scand J Dent Res* 1993;101:166-170.
307. Koop JB, Robey PG. Sodium fluoride lacks mitogenic activity for fetal human bone cells *in vitro*. *J Bone Miner Res* 1990;5:137-141.
308. Lee BD, White SC. Age and trabecular features of alveolar bone associated with osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005;100(1):92-8.
309. 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* 2003;18(9):1689-94.
310. Liu CC, Baylink DJ. Differential response in alveolar bone osteoclasts residing at two different bone sites. *Calcif Tissue Int* 1984;36(2):182-8.
311. Schulz EE, Libanati CR, Farley SM, Kirk GA, Baylink DJ. Skeletal scintigraphic changes in osteoporosis treated with sodium fluoride: concise communication. *J Nucl Med* 1984;25(6):651-5.
312. Wahner HW, Dunn WL, Riggs BL. Noninvasive bone mineral measurements. *Semin Nucl Med* 1983;13(3):282-9.

313. Dure-Smith BA, Kraenzlin ME, Farley SM, Libanati CR, Schulz EE, Baylink DJ. Fluoride therapy for osteoporosis: a review of dose response, duration of treatment, and skeletal sites of action. *Calcif Tissue Int* 1991;49:64-72.
314. Gordon SL, Corbin SB. Summary of workshop on drinking water fluoride influence on hip fracture on bone health, National Institutes of Health, 10 April, 1991. *Osteoporos Int* 1992;2(3):109-17.
315. Pak CY, Zerwekh JE, Antich P. Anabolic effects of fluoride on bone. *Trends Endocrinol Metab* 1995;6(7):229-34.
316. Pak CY, Sakhaee K, Adams-Huet B, Piziak V, Peterson RD, Poindexter JR. Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride. Final report of a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123(6):401-8.
317. Kleerekoper M, Balena R. Fluorides and osteoporosis. *Annu Rev Nutr* 1991;11:309-24.
318. Czarnowski W, Krechniak J, Urbanska B, Stolarska K, Taraszewska-Czarnowska M, Muraszko-Klaudiel A. The impact of water-borne fluoride on bone density. *Fluoride* 1999;32(2): 91-95.
319. Kroger H, Alhava E, Honkanen R, Tuppurainen M, Saarikoski S. The effect of fluoridated drinking water on axial bone mineral density--a population-based study. *Bone Miner* 1994;27(1):33-41.
320. Phipps KR, Burt BA. Water-borne fluoride and cortical bone mass: a comparison of two communities. *J Dent Res* 1990;69(6):1256-60.
321. Sowers MR, Wallace RB, Lemke JH. The relationship of bone mass and fracture history to fluoride and calcium intake: a study of three communities. *Am J Clin Nutr* 1986;44(6):889-98.
322. Von Seggen WW, Schlenker RA, Farnham JE. Weakening of bone by osteolytic lesions in a radium case. *Health Phys* 1976;30(2):243-5.
323. Einhorn TA. Bone strength: the bottom line. *Calcif Tissue Int* 1992;51(5):333-9.
324. Krishnamacari KAVR. Skeletal fluorosis in humans: a review of recent progress in the understanding of the disease. *Prog Food Nutr Sci* 1986;10:271-314.
325. Hodge HC, Smith FA. Occupational fluoride exposure. *J Occup Med* 1977;19:12-39.
326. Boillet MA, Garcia J, Velebit L. Radiological criteria of industrial fluorosis. *Skeletal Radiol* 1980;5:161-165.
327. Yang YC, Lio ZC. Radiological diagnosis of osteofluorosis. *Chung Hua Fang She Hsueh Tsa ihTh* 1980;14:170-173.
328. Lian ZC, Zhang ZO, Zhang WY. Investigation on radiological classification of endemic fluorosis. *Chung Hua Fang She Hsueh Tsa Chth* 1987;21:40-43.
329. Krishnamachari KAVR. Further observations on the syndrome of endemic genu valgum of South India. *Indian J Med Res* 1976;64:284-291.
330. Christie DP. The spectrum of radiographic bone changes in children with fluorosis. *Pediatr Radiol* 1980;136:85-90.
331. Yunzhao W, Yuming Y, Louis A, Anthony J. Endemic Fluorosis of the Skeleton: Radiographic Features in 127 Patients. *AJR* 1994;162:93-98.
332. Mithal A, Trivedi N, Gupta K, Kumar S, Gupta AK. Radiological spectrum of endemic fluorosis: relationship with calcium intake. *Skeletal Radiol* 1993;22:257-261.
333. Grandjean P. Classical syndromes in occupational medicine. Occupational fluorosis through 50 years: clinical and epidemiological experiences. *Am J Med* 1982;3:227-236.
334. Stevens AM. Chronic fluorosis. *BMJ* 1981;282:741-742.
335. Fisher RL, Medcalf TW, Henderson MC. Endemic fluorosis with spinal cord compression. *Arch Intern Med* 1989;149:697-700.
336. Wang Y, Yin Y, Gilula LA, Wilson AJ. Endemic fluorosis of the skeleton: radiographic features in 127 patients. *American Journal of Roentgenology* 1994;162: 93-98.
337. International Commission on Radiological Protection. Report of the task group on reference man. Oxford: Pergamon Press, 1975.
338. Largent EJ, Largent KW. The hygienic aspects of fluorine and its compounds. *Am J Public Health Nations Health* 1955;45(2):197-202.

339. Yildiz M, Oral B. The effect of pregnancy and lactation on bone mineral density in fluoride-exposed rats. *Toxicol Ind Health* 2006;22(5):217-22.
340. Czerwinski E, Nowak J, Dabrowska D, Skolarczyk A, Kita B, Ksiezyc M. Bone and joint pathology in fluoride-exposed workers. *Arch Environ Health* 1988;43(5):340-3.
341. Chavassieux P, Chenu C, Valentin-Opran A, Delmas PD, Boivin G, Chapuy MC, Meunier PJ. *In vitro* exposure to sodium fluoride does not modify activity or proliferation of human osteoblastic cells in primary cultures. *J Bone Miner Res* 1993;8(1):37-44.
342. Beary DF. The effects of fluoride and low calcium on the physical properties of the rat femur. *Anat Rec* 1969;164:305-316.
343. Faccini JM. Fluoride and bone. *Calcif Tissue Res* 1969;3:1-16.
344. Turner CH, Hasegawa K, Zhang W, Wilson M, Li Y, Dunipace AJ. Fluoride reduces bone strength in older rats. *J Dent Res* 1995;74:1475-1481.
345. Wolinsky I, Simkin A, Guggenheim K. Effects of fluoride on metabolism and mechanical properties of rat bone. *Am J Physiol* 1972;223:46-50.
346. Boivin G, Duriez J, Chapuy MC, Flautre B, Hardouin P, Turner CH. Relationship between bone fluoride content and histological evidence of calcification defects in osteoporotic women treated long term with sodium fluoride. *Osteoporosis Int* 1993;3:204-208.
347. Grynpas MD, Holmyard DP, Pritzker KPH. Bone mineralization and histomorphometry in biopsies of osteoporotic patients treated with fluoride. *Cells Mat* 1994;4:287-297.
348. Lundy MW, Stauffer M, Wergedal JE, Baylink DJ, Featherstone JD, Hodgson SF, Riggs BL. Histomorphometric analysis of iliac crest bone biopsies in placebo-treated versus fluoride-treated subjects. *Osteoporosis Int* 1995;5:115-129.
349. Turner CH, Owan I, Brizendine EJ, Zhang W, Wilson ME, Dunipace AJ. High fluoride intake causes osteomalacia and diminished bone strength in rats with renal deficiency. *Bone* 1996;19:595-601.
350. Wiers BH, Francis MD, Hovancik K, Ritchie CK, Baylink DJ. Theoretical physical chemical studies of the cause of fluoride-induced osteomalacia. *J Bone Miner Res* 1990;5:63-S70.
351. Fratzl P, Roschger P, Eschberger J, Abendroth, Klaushofer K. Abnormal bone mineralization after fluoride treatment in osteoporosis: a small-angle X-ray-scattering study. *J Bone Miner Res* 1994;9:1541-1549.
352. Grynpas MD, Rey C. The effect of fluoride treatment on bone mineral crystals in the rat. *Bone* 1992;13:423-429.
353. Catanese J, Keaveny TM. Role of collagen and hydroxyapatite in the mechanical behavior of bone tissue. *J Bone Miner Res* 1996;11:S295.
354. Turner CH, Garetto LP, Dunipace AJ, Zhang W, Wilson ME, Grynpas MD, Chachra D, McClintock R, Peacock M, Stookey GK. Fluoride treatment increased serum IGF-1, bone turnover, and bone mass, but not bone strength, in rabbits. *Calcif Tissue Int* 1997;61(1):77-83.
355. Baud CA, Boivin G, Demeurisse C. Drug-induced skeletal fluorosis. *Fluoride* 1982;15:54-56.
356. Klemetti E. Resistance of the maxillary ridge to occlusal trauma. *J Prosthet Dent* 1995;73(3):250-2.
357. Carlsson GE, Persson G. Morphologic changes of the mandible after extraction and wearing of dentures. A longitudinal, clinical, and x-ray cephalometric study covering 5 years. *Odontol Revy* 1967;18(1):27-54.
358. Palla S. Occlusal considerations in complete dentures. In: McNeill C. *Science and Practice of Occlusion*. Quintessence, Chicago 1997;457-467.
359. Mori S, Sato T, Hara T, Nakashima K, Minagi S. Effect of continuous pressure on histopathological changes in denture-supporting tissues. *J Oral Rehabil* 1997;24(1):37-46.
360. Sato T, Hara T, Mori S, Shirai H, Minagi S. Threshold for bone resorption induced by continuous and intermittent pressure in the rat hard palate. *J Dent Res* 1998;77(2):387-92.

361. Haas R, Haimbock W, Mailath G, Watzek G. The relationship of smoking on peri-implant tissue: a retrospective study. *J Prosthet Dent* 1996;76(6):592-6.
362. Lindquist LW, Carlsson GE, Jemt T. Association between marginal bone loss around osseointegrated mandibular implants and smoking habits: a 10-year follow-up study. *J Dent Res* 1997;76(10):1667-74.
363. Xie Q, Ainamo A, Tilvis R. Association of residual ridge resorption with systemic factors in home-living elderly subjects. *Acta Odontol Scand* 1997;55(5):299-305.
364. Klemetti E, Vainio P, Lassila V, Alhava E. Trabecular bone mineral density of mandible and alveolar height in postmenopausal women. *Scand J Dent Res* 1993;101(3):166-70.
365. Klemetti E, Vainio P, Lassila V, Alhava E. Cortical bone mineral density in the mandible and osteoporosis status in postmenopausal women. *Scand J Dent Res* 1993;101(4):219-23.
366. Klemetti E, Vainio P. Effect of maxillary edentulousness on mandibular residual ridges. *Scand J Dent Res* 1994;102(5):309-12.
367. Klemetti E. A review of residual ridge resorption and bone density. *J Prosthet Dent* 1996;75(5):512-4.
368. Pendleton EC. The reaction of human jaws to prosthetic dentures. *J Am Dent Assoc* 1940;27:667-83. In: Wyatt CC. The effect of prosthodontic treatment on alveolar bone loss: a review of the literature. *J Prosthet Dent* 1998;80(3):362-6. Review.
369. Schlosser RO. Basic factors retarding resorptive changes of residual ridges under complete denture prosthesis. *J Am Dent Assoc* 1950;40(1):12-9. In: Wyatt CC. The effect of prosthodontic treatment on alveolar bone loss: a review of the literature. *J Prosthet Dent* 1998;80(3):362-6. Review.
370. Amler M. The time sequence of tissue regeneration in human extraction wounds. *J Oral Surg* 1969;27:309-318.
371. Sennerby L, Carlsson GE, Bergman B, Warfvinge J. Mandibular bone resorption in patients treated with tissue-integrated prostheses and in complete-denture wearers. *Acta Odontol Scand* 1988;46:135-140.
372. Atwood DA. Postextraction changes in the adult mandible as illustrated by microradiographs of midsagittal sections and serial cephalometric roentgenograms. *J Prosthet Dent* 1963;13:810-824.
373. Michael CG, Barsoum WM. Comparing ridge resorption with various surgical techniques in immediate dentures. *J Prosthet Dent* 1976;35(2):142-55.
374. Krall EA, Garcia RI, Dawson-Hughes B. Increased risk of tooth loss is related to bone loss at the whole body, hip, and spine. *Calcif Tissue Int* 1996;59:433-437.
375. Taguchi A, Tanimoto K, Sueti Y, Wada T. Tooth loss and mandibular osteopenia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1995;79:127-132.
376. Wactawski-Wende J, Grossi SG, Trevisan M, Genco RJ, Tezal M, Dunford RG, Ho AW, Hausmann E, Hreshchyshyn MM. The role of osteopenia in oral bone loss and periodontal disease. *J Periodontol* 1996;67:1076-1084.
377. Jonasson G, Kiliaridis S, Gunnarsson R. Cervical thickness of the mandibular alveolar process and skeletal bone mineral density. *Acta Odontol Scand* 1999;57:155-161.
378. Bras J, Van Ooij CP, Van den Akker HP. Mandibular atrophy and metabolic bone loss. Mandibular ridge augmentation by combined sandwich-visor osteotomy and resorption related to metabolic bone state. *Int J Oral Surg* 1985;14(1):16-21.
379. Habets LL, Bras J, van den Akker HP, Borgmeyer-Hoelen AM, van Ooij CP. Mandibular ridge augmentation by combined sandwich-visor osteotomy and resorption related to metabolic bone state. A 5-year follow-up. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987;16(5):540-7.
380. Rosenquist JB, Baylink DJ, Berger JS. Alveolar atrophy and decreased skeletal mass of the radius. *Int J Oral Surg* 1978;7(5):479-81.
381. von Wowern N, Storm TL, Olgaard K. Bone mineral content by photon absorptiometry of the mandible compared with that of the forearm and the lumbar spine. *Calcif Tissue Int* 1988;42(3):157-61.
382. Kribbs PJ, Smith DE, Chesnut CH 3rd. Oral findings in osteoporosis. Part I: Measurement of mandibular bone density. *J Prosthet Dent*. 1983 Oct;50(4):576-9.

383. Von Wowern N. Bone mass of mandibles. *In vitro* and *in vivo* analyses. *Dan Med Bull.* 1986;33(1):23-44.
384. Habets LL, Bras J, van den Akker HP, Borgmeyer-Hoelen AM, van Ooij CP. Mandibular ridge augmentation by combined sandwich-visor osteotomy and resorption related to metabolic bone state. A 5-year follow-up. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1987;16(5):540-7
385. Horner K, Devlin H. The relationship between mandibular bone mineral density and panoramic radiographic measurements. *J Dent* 1998;26(4):337-43.
386. Horner K, Devlin H. A comparison of maxillary and mandibular bone mineral densities. *J Prosthet Dent* 1998;79(3):323-7
387. Komerik N, Akkaya A, Yildiz M, Buyukkaplan US, Kuru L. Oral health in patients on inhaled corticosteroid treatment. *Oral Dis* 2005;11(5):303-8.
388. Miyagi M, Tsuruda K, Kawamura M, Morishita M, Iwamoto Y. Effects of fluoride intake on the mineral content, acid solubility and resorption caused by experimental periodontitis of rat alveolar bone. *Arch Oral Biol* 1994;39(2):163-6.
389. Ohmi K, Nakagaki H, Tsuboi S, Okumura A, Sugiyama T, Thuy TT, Robinson C. The effect of fluoridation and its discontinuation on fluoride profiles in the alveolar bone of rat. *Calcif Tissue Int* 2005;77(4):226-32.
390. Horner K, Devlin H, Alsop CW, Hodgkinson IM, Adams JE. Mandibular bone mineral density as a predictor of skeletal osteoporosis. *Br J Radiol* 1996;69(827):1019-25.
391. Cho P, Schneider GB, Krizan K, Keller JC. Examination of the bone-implant interface in experimentally induced osteoporotic bone. *Implant Dent* 2004;13(1):79-87.
392. Saadoun AP, Landsberg CJ. Treatment classifications and sequencing for postextraction implant therapy: a review. *Pract Periodontics Aesthet Dent* 1997;9(8):933-41.
393. Adell R, Lekholm U, Rockler B, Branemark PI. A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *Int J Oral Surg* 1981;10(6):387-416.
394. Albrektsson T, Dahl E, Enbom L, Engevall S, Engquist B, Eriksson AR, Feldmann G, Freiberg N, Glantz PO, Kjellman O, et al. Osseointegrated oral implants. A Swedish multicenter study of 8139 consecutively inserted Nobelpharma implants. *J Periodontol* 1988;59(5):287-96.
395. Engquist B, Bergendal T, Kallus T, Linden U. A retrospective multicenter evaluation of osseointegrated implants supporting overdentures. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1988;3(2):129-34.
396. Zarb GA, Schmitt A. The longitudinal clinical effectiveness of osseointegrated dental implants: the Toronto study. Part I: Surgical results. *J Prosthet Dent* 1990;63(4):451-7.
397. Albrektsson T, Branemark PI, Hansson HA, Lindstrom J. Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone-to-implant anchorage in man. *Acta Orthop Scand* 1981;52(2):155-70.
398. Lekholm U, Zarb GA. Patient selection and preparation. In: Branemark PI, Zarb GA, Albrektsson T. *Tissue integrated prostheses: osseointegration in clinical dentistry.* Chicago: Quintessence, 1985:199-209.
399. Schwartz-Arad D, Grossman Y, Chaushu G. The clinical effectiveness of implants placed immediately into fresh extraction sites of molar teeth. *J Periodontol* 2000;71(5):839-44.
400. Sennerby L, Thomsen P, Ericson LE. A morphometric and biomechanic comparison of titanium implants inserted in rabbit cortical and cancellous bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1992;7(1):62-71.
401. Esposito M, Hirsch JM, Lekholm U, Thomsen P. Biological factors contributing to failures of osseointegrated oral implants. (I). Success criteria and epidemiology. *Eur J Oral Sci* 1998;106(1):527-51.
402. Hermann I, Lekholm U, Holm S, Kultje C. Evaluation of patient and implant characteristics as potential prognostic factors for oral implant failures. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2005;20(2):220-30.
403. Morris HE, Ochi S, Crum P, Orenstein I, Plezia R. Bone density: its influence on implant stability after uncovering. *J Oral Implantol* 2003;29(6):263-9.

404. Huang HM, Lee SY, Yeh CY, Lin CT. Resonance frequency assessment of dental implant stability with various bone qualities: a numerical approach. *Clin Oral Implants Res* 2002;13(1):65-74.
405. Garg AK, Winkler S, Bakaeen LG, Mekayarajjanonh T. Dental implants and the geriatric patient. *Implant Dent* 1997;6(3):168-73.
406. Fujimoto T, Niimi A, Sawai T, Ueda M. Effects of steroid-induced osteoporosis on osseointegration of titanium implants. *Int J Oral Maxillofac Implants* 1998;13(2):183-9.