



**CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİNİN BİFOSFONAT  
TEDAVİSİ GÖREN HASTALARDAKİ TÜKÜRÜK BİYOBELİRTEÇ  
SEVİYELERİNE ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

**Başak KARASU**

**PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI  
UZMANLIK TEZİ**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

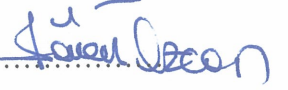
**NİSAN 2019**

Başak KARASU tarafından hazırlanan “ Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin Bifosfonat Tedavisi Gören Hastalardaki Tükürük Biyobelirteç Seviyelerine Etkisinin İncelenmesi “ adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ/ OY ÇOKLUĞU ile Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalında UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

**Danışman:** Prof. Dr. Gönen ÖZCAN

Periodontoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Uzmanlık Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~ .....



**Başkan:** Prof. Dr. İ. Levent TANER

Periodontoloji Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Uzmanlık Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~ .....



**Üye:** Prof. Dr. Yaşar AYKAÇ

Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Uzmanlık Tezi olduğunu onaylıyorum/~~onaylamıyorum~~ .....



Tez Savunma Tarihi: 30.04.2019

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Uzmanlık Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

Prof. Dr. Nurdan ÖZMERİÇ KURTULUŞ  
Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı

## ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmasında;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dökümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmasında yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.



Başak KARASU

30.04.2019

CERRAHİ OLMAYAN PERİODONTAL TEDAVİNİN BİFOSFONAT TEDAVİSİ  
GÖREN HASTALARDAKİ TÜKÜRÜK BİYOBELİRTEÇ SEVİYELERİNE  
ETKİSİNİN İNCELENMESİ  
(Uzmanlık Tezi)

Başak KARASU

GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ  
Nisan 2019

ÖZET

Kemik yıkımına neden olan osteoporoz ve periodontitisin etiyopatogenezinden sorumlu olan mekanizmaların benzer olduğu belirtilmiştir. Osteoporozun medikal tedavisinin sitokinlerin kontrolüyle alveoler kemik rezorpsiyonunu önleyebileceği tespit edilmiştir. Çalışmamızda bu hastalıklar arasındaki çift yönlü etkileşim mekanizmasını, oksidatif stresin osteoporozla olan ilişkisini araştırmak, tedavi öncesi ve sonrası tükürükteki IL-1 $\beta$ , IL-17, 8-OHdG ve ALP'nin seviyelerini değerlendirmek ve bu değerler ile klinik indeksler arasındaki ilişkiyi incelemek amaçlanmıştır. Araştırmamıza oral bifosfonat kullanan periodontitisli 25, sistemik sağlıklı periodontitisli 25, sistemik ve periodontal sağlıklı 25 hasta dahil edilmiştir. Klinik indeksler ile tükürük örnekleri başlangıç, 1. ve 3. aylarda elde edilmiştir. Araştırmaya katılan tüm bireylerin klinik indekslerinin osteoporozlu hastalarda sistemik sağlıklı gruba göre daha fazla olması osteoporozun periodontitiste enflamasyonun şiddetini artırdığını göstermektedir. Periodontal tedavi sonrası 1. ve 3. ay klinik indekslerde başlangıç değerlerine göre azalma izlenmiştir. IL-1 $\beta$ , IL-17 ve 8-OHdG seviyelerinin osteoporozlu grupta sistemik sağlıklı periodontitisli hastalara göre daha yüksek olması, osteoporozun periodontitiste tükürük biyobelirteç seviyelerini artırmasından kaynaklanmaktadır. Faz 1 tedavi sonrası periodontitisli her iki grupta da başlangıca göre biyobelirteç seviyesinin önemli düzeyde azalması periodontal tedavinin enflamasyonu, kemik rezorpsiyonunu ve oksidatif stresi azaltmadaki rolünü kanıtlamaktadır. Tükürük 8-OHdG değerlerinin bifosfonat kullanan gruptaki düşüşü, enflamasyonun eliminasyonu ile periodontitisli dokularda oksidasyondan kaynaklanan DNA hasarını önleyebileceği görüşünü desteklemektedir.

Bilim Kodu : 1048

Anahtar Kelimeler : Periodontitis, cerrahi olmayan periodontal tedavi, osteoporoz, bifosfonat, tükürük, interlökin-1 $\beta$ , interlökin-17, 8-hidroksideoksiguanozin, alkalin fosfataz

Sayfa Adedi : 114

Danışman : Prof. Dr. Gönen ÖZCAN

EVALUATION OF THE EFFETS OF NON-SURGICAL PERIODONTAL  
TREATMENT ON SALIVARY BIOMARKERS OF PATIENTS UNDERGOING  
BISPHOSPHONATE THERAPY

(Thesis Residency)

Başak KARASU

GAZİ UNIVERSITY  
FACULTY OF DENTISTRY

April 2019

ABSTRACT

Inflammatory mediators in periodontitis may lead to elevated systemic cytokine levels resulting in increased bone resorption throughout the body including the jaws. Osteoporosis may have an influence on the periodontal condition of post-menopausal women and the risk for periodontal disease may increase due to osteoporosis. We hypothesized that the level of cytokines and bone resorption markers in saliva increases by the periodontal destruction and osteoporosis. Non-surgical periodontal treatment and medical treatment of osteoporosis with bisphosphonates may improve the clinical outcomes and decrease salivary levels of IL-1 $\beta$ , IL-17, ALP and 8-OHdG. 25 patients with both chronic periodontitis and osteoporosis, 25 systemically healthy patients with chronic periodontitis and 25 systemically and periodontally healthy individuals were enrolled in this study. Clinical parameters were recorded at baseline, 1 and 3 months after the non-surgical treatment. Saliva samples were repeated at 1 month, and 3 months following initial periodontal therapy. All clinical parameters were higher in osteoporotic patients than in the systemically healthy group. This suggests osteoporosis increases the severity of inflammation in periodontitis. The parameters were significantly reduced at 1 and 3 months compared with baseline after the periodontal treatment. The higher levels of IL-1 $\beta$ , IL-17 and 8-OHdG in the bisphosphonates group suggest that osteoporosis is effective in elevated levels of salivary biomarkers in periodontitis. Significant decreases in biomarkers in both groups with periodontitis may prove the role of periodontal therapy in reducing inflammation, bone resorption and oxidative stress. The reduction in 8-OHdG in bisphosphonate group showed that elimination of inflammation may prevent DNA damage caused by oxidation in tissues with periodontitis.

Science Code : 1048

Key Words : Periodontitis; non-surgical periodontal treatment; osteoporosis; bisphosphonates; saliva; interleukin-1 $\beta$ ; interleukin-17; 8-hydroxydeoxyguanosine; alkaline phosphatase

Page Number : 114

Advisor : Prof. Dr. Gönen ÖZCAN

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli akademik ve klinik bilgisini paylaşmanın yanında bir anne sevgisi ve sıcaklığıyla bana rehberlik eden, öğrencisi olmaktan gurur duyduğum tez danışmanım kıymetli hocam sayın Prof. Dr. Gönen ÖZCAN'a,

Desteğini ve yakınlığını her zaman hissettiğim Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. İ. Levent TANER'e,

Klinik bilgi ve tecrübelerinden çok şey öğrendiğim, sevgi dolu yaklaşımıyla bana mesleğimi sevdiren, hakkını asla ödeyemeyeceğim kıymetli hocam Prof. Dr. Mehmet YALIM'a,

Değerli bilgilerini ve tecrübelerini benimle paylaşan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Gülay TÜTER, Prof. Dr. Bülent KURTİŞ, Doç. Dr. Burcu ÖZDEMİR ve Doç. Dr. Ahu URAZ'a,

Tezimin laboratuvar aşamasında geçen emekleri için değerli hocam Doç. Dr. Gülçin AKÇA'ya,

Tez çalışmamdaki desteği ve katkıları için Uzm. Dr. Sinem BOZKURT'a,

Uzmanlık eğitimimi beraber geçirmekten mutluluk duyduğum değerli arkadaşlarım Uzm. Dt. Altan MEHMEDALİ, Uzm. Dt. Şafak Necati DÖNERTAŞ, Uzm. Dt. Burak BULUT'a,

Gazi'nin bana kazandırdığı canım arkadaşlarım Uzm. Dt. Aycan DAL, Dt. Ayaz ENVER, Dt. Memnune DİNÇ, Dt. Janset ŞENGÜL, Uzm. Dt. Miray ÇAKIROĞLU, Dt. Tuğçe CEYHANLI, Dt. Kübra GÜLER, Dt. Habibe AKKALE ve Uzm. Dt. Nihal ERAYDIN'a,

Tecrübeleri ve dostluklarıyla hep yanımda olan sevgili kıdemlilerim Uzm. Dt. Fatma SOYSAL, Dr. Dt. Vugar FARZALİYEV, Dr. Dt. Sıla Çağrı İŞLER'e,

Sevgileri, destekleri ve dualarıyla bugünlere gelmemi sağlayan, hayattaki en büyük şansım canım annem Meral KARASU, canım babam Adnan KARASU, canım babaannem İzzet KARASU, halalarım Nurten ALKAN, Ayten KARASU, Özlem ENFİYECİ ve en büyük motivasyon kaynağım sevgili kardeşim Tuna KARASU, biriciklerim Eymen ve Aras ENFİYECİ'ye

Sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından '03/2018-08' proje numarası ile desteklenmiştir.

**İÇİNDEKİLER**

	<b>Sayfa</b>
ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	xi
ŞEKİLLERİN LİSTESİ .....	xiii
RESİMLERİN LİSTESİ .....	xiv
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xv
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	5
2.1. Periodontal Hastalık Tanımı .....	5
2.2. Periodontal Hastalık ve Tükürük .....	6
2.3. Periodontal Hastalık ve Sistemik Durum İlişkisi .....	7
2.4. Osteoporoz .....	8
2.4.2. Osteoporozun sınıflandırılması .....	9
2.4.3. Osteoporozde kemik fizyolojisi ve patolojisi.....	11
2.5. Osteoporoz ve Periodontal Hastalık İlişkisi .....	12
2.6. Osteoporoz Tedavisi.....	13
2.6.1. Hormon replasmanı.....	13
2.6.2. Selektif östrojen reseptör agonistleri ve antagonistleri.....	13
2.6.3. Kalsitonin .....	13
2.6.4. Teriparatidler.....	14
2.6.5. RANKL inhibitörleri.....	14
2.7. Bifosfonatlar.....	14



	<b>Sayfa</b>
2.7.1. Bifosfonatların kimyasal yapısı .....	14
2.7.2. Bifosfonat türleri .....	15
2.7.3. Bifosfonatların Kullanımı .....	17
2.7.4. Konak modülasyonunda kullanılan ajanlar .....	18
2.7.5. Bifosfonatların Yan Etkileri .....	20
2.8. Bifosfonat Tedavisi Gören Hastalarda Görülen Komplikasyonlar (MRONJ)....	20
2.8.1. Osteonekrozun patofizyolojisi .....	25
2.8.2. Bifosfonat Tedavisi Gören ve/veya BRONJ görülen hastalara yaklaşım .....	27
2.8.3. Dental implantlar ve bifosfonat tedavisi .....	33
2.9. Biyobelirteçler .....	34
2.10. Sitokinler .....	35
2.11. Periodontal Hastalıkta Kemik Biyobelirteçleri .....	36
2.12. Oksidatif Stres Biyobelirteci .....	36
2.13. Osteoporoz Patogenezinde Lokal Sitokinler .....	36
2.14. İnterlökin-1 beta (IL-1 $\beta$ ) .....	37
2.15. İnterlökin-17 (IL-17) .....	38
2.16. Kemik Spesifik Alkalen Fosfataz (ALP) .....	39
2.17. 8-hidroksideoksi-guanozin (8-OHdG) .....	39
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	41
3.1. Hasta Seçimi .....	41
3.2 Çalışma Gruplarının Belirlenmesi .....	42
3.3. Çalışma Planı .....	42
3.4. Klinik İndeksler ve Ölçümler .....	43
3.4.1. Plak indeksi .....	43
3.4.2. Gingival İndeks .....	44

	<b>Sayfa</b>
3.4.3. Cep derinliği.....	44
3.4.4. Sondlamada kanama indeksi.....	44
3.4.5. Klinik ataşman seviyesi .....	44
3.5. Tükürük Örneklerinin Toplanması.....	44
3.5.1. Tükürük örneklerinin değerlendirilmesi .....	45
3.6. İstatistiksel Yöntemler .....	46
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>47</b>
4.1. Demografik Bulgular .....	47
4.2. Klinik Verilerin Değerlendirilmesi .....	47
4.2.1. Plak indeksi (Pİ).....	47
4.2.2. Gingival indeks (Gİ) .....	50
4.2.3. Cep derinliği (CD) .....	52
4.2.4. Sondlamada kanama indeksi (SKİ).....	54
4.2.5. Klinik ataşman seviyesi (KAS).....	56
4.3. Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi.....	58
4.3.1. Kemik spesifik alkale fosfataz (ALP).....	58
4.3.2 IL-1 $\beta$ .....	60
4.3.3. IL-17.....	62
4.3.4. 8-OHdG.....	64
4.4. Klinik İndeksler ile Biyobelirteçler Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi .....	66
<b>5. TARTIşMA .....</b>	<b>69</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....</b>	<b>81</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>83</b>
<b>EKLER.....</b>	<b>97</b>
EK-1. Bilgilendirilmiş hasta onam formu.....	98

	<b>Sayfa</b>
EK-2. Hasta anamnez formu.....	104
EK-3. Olgu Rapor Formları .....	106
EK-4. Etik Kurul.....	109
EK-5. Sağlık Bakanlığı Onayı .....	110
ÖZGEÇMİŞ .....	113



## ÇİZELGELERİN LİSTESİ

<b>Çizelge</b>	<b>Sayfa</b>
Çizelge 2.1. Osteoporozun İkincil Etkenleri [10].....	8
Çizelge 2.2. Osteoporozun sınıflandırılması .....	10
Çizelge 2.3. CTx değerlerine göre osteonekroz riski .....	28
Çizelge 2.4. Evrelere göre osteonekroz tedavi protokolü.....	31
Çizelge 4.1. Hastalara ait yaş ortalaması .....	47
Çizelge 4.2. Tüm gruplara ait plak indeksi değerlerinin başlangıç, 1. ve 3. aylardaki değişimleri .....	47
Çizelge 4.3. Tüm gruplara ait gingival indeks değerlerinin başlangıç, 1. ve 3. aylardaki değişimleri .....	50
Çizelge 4.4. Tüm gruplara ait cep derinliği değerlerinin başlangıç, 1. ve 3. aylardaki değişimleri .....	52
Çizelge 4.5. Tüm gruplara ait sondlamada kanama değerlerinin başlangıç, 1. ve 3. aylardaki değişimleri .....	54
Çizelge 4.6. Tüm gruplara ait klinik ataşman değerlerinin başlangıç, 1. ve 3. aylardaki değişimleri .....	56
Çizelge 4.7. Tüm gruplara ait kemik spesifik alkalen fosfataz değerlerinde başlangıç, 1. ve 3. aylardaki değişimler .....	58
Çizelge 4.8. Tüm gruplara ait IL-1 $\beta$ değerlerinde başlangıç, 1. ve 3. aylardaki değişimler .....	60
Çizelge 4.9. Tüm gruplara ait IL-17 değerlerinde başlangıç, 1. ve 3. aylardaki değişimler .....	62
Çizelge 4.10. Tüm gruplara ait 8-OHdG değerlerinde başlangıç, 1. ve 3. aylardaki değişimler .....	64
Çizelge 4.11. 1.grupta başlangıç klinik indeksler ile biyobelirteçler arasındaki korelasyon.....	66
Çizelge 4.12. 1.grupta 1.ayda klinik indeksler ve biyobelirteçler arasındaki korelasyon.....	66
Çizelge 4.13. 1.grupta 3.ayda klinik indeksler ve biyobelirteçler arasındaki korelasyon.....	67
Çizelge 4.14. 2.grupta başlangıçta klinik indeksler ve biyobelirteçler arasındaki korelasyon.....	67

<b>Çizelge</b>	<b>Sayfa</b>
Çizelge 4.15. 2.grupta 1.ayda klinik indeksler ve biyobelirteçler arasındaki korelasyon.....	67
Çizelge 4.16. 2.grupta 3.ayda klinik indeksler ve biyobelirteçler arasındaki korelasyon.....	68



## ŞEKİLLERİN LİSTESİ

<b>Şekil</b>	<b>Sayfa</b>
Şekil 2.1. Pirofosfatın yapısı.....	15
Şekil 2.2. Bifosfonatın yapısı.....	15
Şekil 2.3. Bifosfonat kullanım süresine göre ONJ (osteonecrosis of the jaw) görülme sıklığı.....	23
Şekil 2.4. Nitrojen içeren bifosfonatların etki mekanizması (Mevalonat Yolu).....	26
Şekil 2.5. 8-OHdG molekülü .....	40
Şekil 3.1. Çalışma grupları.....	42
Şekil 4.1. Plak indeksi değerlerinin zamana göre değişimi .....	49
Şekil 4.2. Plak indeksi değerlerinin zamana göre gruplar arasında dağılımı.....	49
Şekil 4.3. Gingival indeks değerlerinin zamana göre değişimi .....	51
Şekil 4.4. Gingival indeks değerlerinin zamana göre gruplar arasında dağılımı .....	51
Şekil 4.5. Cep derinliği değerlerinin zamana göre değişimi .....	53
Şekil 4.6. Cep derinliği değerlerinin zamana göre gruplar arasında dağılımı .....	53
Şekil 4.7. Sondlamada kanama değerlerinin zamana göre değişimi.....	55
Şekil 4.8. Sondlamada kanama değerlerinin zamana göre gruplar arasında dağılımı ....	55
Şekil 4.9. Klinik ataşman seviyesi değerlerinin zamana göre değişimi.....	57
Şekil 4.10. Klinik ataşman seviyesi değerlerinin zamana göre gruplar arasında dağılımı .....	57
Şekil 4.11. ALP seviyesi değerlerinin zamana göre değişimi .....	59
Şekil 4.12. ALP değerlerinin zamana göre gruplar arasında dağılımı.....	59
Şekil 4.13. IL-1 $\beta$ seviyesi değerlerinin zamana göre değişimi.....	61
Şekil 4.14. IL-1 $\beta$ değerlerinin zamana göre gruplar arasında dağılımı .....	61
Şekil 4.15. IL-17 seviyesi değerlerinin zamana göre değişimi .....	63
Şekil 4.16. IL-17 değerlerinin zamana göre gruplar arasında dağılımı .....	63
Şekil 4.17. 8-OHdG seviyesi değerlerinin zamana göre değişimi .....	65
Şekil 4.18. 8-OHdG değerlerinin zamana göre gruplar arasında dağılımı .....	65

**RESİMLERİN LİSTESİ**

<b>Resim</b>	<b>Sayfa</b>
Resim 3.1. Sonlandırıcı Solüsyonla örneklerin renginin değişmesi .....	45
Resim 3.2. Reaksiyonun sonlandırılması.....	46



## SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

<b>Kısaltmalar</b>	<b>Açıklamalar</b>
<b>8-OHdG</b>	8-hydroxy-2' -deoxyguanosine
<b>AAOMS</b>	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
<b>ADA</b>	Amerikan Dental Association
<b>ALP</b>	Alkalen fosfataz
<b>ATP</b>	Adenosine triphosphate
<b>BMP-2</b>	Bone morphogenetic protein 2
<b>BMP-7</b>	Bone morphogenetic protein 7
<b>BRONJ</b>	Biphosphonate related osteonecrosis of the jaws
<b>CD</b>	Cep derinliği
<b>CTx</b>	C Telopeptit
<b>DOS</b>	Dişeti oluğu sıvısı
<b>DXA</b>	Dual enerji X ışını absorpsiyometresi
<b>ELISA</b>	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>FPPS</b>	Farnesyl pyrophosphate synthase
<b>g</b>	gravity
<b>g</b>	gram
<b>Gİ</b>	Gingival indeks
<b>GM-CSF</b>	Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
<b>IFN-gamma</b>	İnterferon gama
<b>IFN-<math>\alpha</math></b>	İnterferon alfa
<b>IL-12</b>	İnterlökin-12
<b>IL-17</b>	İnterlökin 17
<b>IL-17 A</b>	İnterlökin 17 A
<b>IL-18</b>	İnterlökin-18
<b>IL-19</b>	İnterlökin-19
<b>IL-1F6</b>	İnterlökin-1F6



<b>Kısaltmalar</b>	<b>Açıklamalar</b>
<b>IL-1F8</b>	İnterlökin-1F8
<b>IL-1F9</b>	İnterlökin-1F9
<b>IL-1Ra</b>	İnterlökin 1 reseptör antagonisti
<b>IL-1<math>\alpha</math></b>	İnterlökin 1 alfa
<b>IL-1<math>\beta</math></b>	İnterlökin 1 beta
<b>IL-21</b>	İnterlökin-21
<b>IL-23</b>	İnterlökin-23
<b>IL-24</b>	İnterlökin-24
<b>IL-33</b>	İnterlökin-33
<b>IL-36</b>	İnterlökin-36
<b>IL-6</b>	İnterlökin 6
<b>IL-7</b>	İnterlökin-7
<b>IL-8</b>	İnterlökin-8
<b>IV</b>	İntravenöz
<b>KAS</b>	Klinik ataşman seviyesi
<b>KMY</b>	Kemik mineral yoğunluğu
<b>LIF</b>	Leukemia inhibitory factor
<b>LPS</b>	Lipopolysaccharides
<b>M-CSF</b>	Marcophage colony stimulating factor
<b>MRONJ</b>	Medication related osteonecrosis of the jaws
<b>n</b>	Örnekleme sayısı
<b>NSAID</b>	Nonsteroidal anti-inflammatory drug
<b>NTx</b>	N Telopeptit
<b>ONJ</b>	Osteonecrosis of the jaws
<b>P</b>	İstatistik önemlilik
<b>PGE2</b>	Prostoglandin E2
<b>Pİ</b>	Plak indeksi
<b>PTH</b>	Parathormon
<b>RANKL</b>	Receptor activator of NF- $\kappa$ B ligand
<b>ROT</b>	Reaktif oksijen türleri
<b>SD</b>	Standart Deviasyon

**Kısaltmalar****Açıklamalar****SDD**

Sub-antimikrobiyal doz doksisiklin

**SKİ**

Sondlamada kanama indeksi

**SPSS**

Statistical Package for Social Science

**Streptavidin-HRP**

Streptavidin horseradish peroxidase

**TGF- $\beta$** 

Transforming growth factor beta

**TNF- $\alpha$** 

Tümör Nekroz Faktör Alfa

**VEGF**

Vasküler endotelial growth factor



## 1. GİRİŞ

Periodontal hastalıklar dişte ve dişeti marjinde biriken mikrobiyal dental plağın neden olduğu ve dişi destekleyen dokuların yıkımıyla sonuçlanan iltihabi hastalıklardır. Bu hastalıklarda etiyolojik faktör mikrobiyal dental plak olsa da genetik ve çevresel risk faktörlerinin hastalığın gelişimi ve ilerleyişindeki önemi de bilinmektedir [1-3].

Periodontal hastalıkların teşhisinde genellikle klinik indekslerden yararlanılmaktadır. Ancak bu ölçümlerin hastalığın aktivasyonu hakkında gerekli bilgiyi vermemeleri; patogenez mekanizmalarının anlaşılması için diğer yöntemlere olan gereksinimi ortaya çıkarmıştır. Konak doku cevabının analiz edilmesi gerekliliği çeşitli biyobelirteçlerin kan, serum, dişeti oluğu sıvısı ve tükürük gibi biyolojik sıvılarda araştırmalarının artmasına neden olmuştur [4].

Osteoporoz çene kemikleri dahil tüm kemikleri etkileyen, kemik mineral yoğunluğunda generalize ve ilerleyici kayıpla karakterize sistemik iskeletsel bir hastalıktır [5].

Kemik yıkımına neden olan osteoporoz ve periodontitisin etiyopatogenezinden sorumlu olan mekanizmaların ve risk faktörlerinin benzer olduğu düşünülmektedir. Periodontal patojenik bakterilerin bölgedeki enflamatuar sitokinlerin artmasına neden olduğu ve bu enflamatuar mediyatörlerin sistemik sitokin seviyelerinde artışı sağlayarak böylece hem kraniyofasiyal hem de ortopedik bölgelerde iskeletsel kemik yoğunluğunda kayba yol açabileceği öne sürülmektedir [6, 7].

Düşük kemik mineral yoğunluğunun alveoler kemik yüksekliğinde kaybın artması ve periodontal yıkımla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar osteoporozun, alveoler kemik kaybı için bağımsız bir risk faktörü olabileceği görüşünü desteklemektedir [8]. Bu çift yönlü ilişki göz önüne alınarak osteoporozdan korunmanın periodontal sağlık üzerine de olumlu etkileri olabileceği bildirilmiştir [9-11].

Osteoporoz hastalarına sıklıkla reçete edilen bifosfonatlar osteoklastla indüklenen kemik rezorpsiyonunu etkileyen osteoklastik aktivitenin potent inhibitörleridir [12, 13].

Bifosfonatların periodonsiyuma ve cerrahi olmayan periodontal tedaviye faydalı olabileceği rapor edilmiştir. Yapılan çalışmalarda bifosfonat kullanan hastalarda görülen sondlamada kanama skorlarındaki azalma tedavinin antiinflamatuvar etkisini göstermektedir. Bifosfonat verilen artritli ratlarda doku enflamasyonunun azaldığı, aktif romatoid artritli bifosfonat tedavisi gören hastalarda da sistemik enflamasyon biyobelirteçlerinin azaldığı gösterilmiştir. [14-18].

Çenelerde bifosfonata bağlı osteonekroz gelişimi BRONJ; (Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of The Jaw) 2009 tanımlamasına göre modifiye edilmiş ve MRONJ (Medication-Related Osteonecrosis of The Jaw) olarak adlandırılmıştır. Çenelerde radyasyon tedavisi geçmişi olmayan, antitrombotik ya da antiangiyojenik ajan kullanmış veya kullanmakta olan hastalarda, maksillofasial bölgede 8 haftadan daha fazla süren kemik ekspozu ve intraoral ya da ekstraoral fistül varlığı ile karakterize bir durumdur. Klinik olarak bu durum ya spontan olarak ya da diş çekimi, periodontal cerrahi, apikal rezeksiyon veya dental implant uygulaması gibi invaziv cerrahi girişimleri takiben oluşan ekspoz alveoler kemik ile ortaya çıkmaktadır [13, 19].

Osteoporoz sebebiyle oral bifosfonat tedavisi gören bazı hastalarda osteonekroz görülmüştür. Bu nedenle bifosfonatların verilmiş şeklinin (intravenöz ya da oral), dozunun, süresinin değerlendirilmesi önemlidir. Bifosfonat grubu ilaçların 3 yıldan fazla kullanılmasının BRONJ riskini artırdığı gösterilmiştir [13, 14, 20].

Periodontitisin çenelerde bifosfonata bağlı osteonekrozun görülmesinde predispozan bir faktör olduğu düşünülmektedir [19].

Periodontitis ve gingivitis başlatan esas faktörün mikrobiyal dental plak olduğu kabul edilmesine rağmen, patojenler ve eşlik eden doku yıkımı, kronik inflamatuvar doku immün cevabı ve hastalığın ilerlemesine neden olan diğer etiyolojik sebeplerin de etkisi olduğu bilinmektedir. Günümüze kadar birçok sitokin periodontal dokularda, oral sıvılarda ve periodontal hücre kültürlerinde ölçümü rapor edilmiştir. Çenelerde bifosfonata bağlı osteonekroz gelişimi görülen hastalarda, IL-1 $\alpha$ , IL-1Ra, IL-1 $\beta$ 'nin alveoler kemik kaybı ve osteonekrozlu alanlardaki inflamatuvar prosesle ilişkisi olduğu gösterilmiştir. Bu sitokinlerden IL-1 $\beta$  periodontal hastalıklı bireylerin gingival dokularında spesifik olarak ilk

ölçülen referans bir sitokindir [5]. IL1- $\beta$  seviyesinin bifosfonat kullanan ve hormon replasman tedavisi gören osteoporozlu hastalarda yükseldiği bulgulanmıştır [21-24].

IL-17; konak dokuda bağ dokunun ve kemiğin yıkımını etkiler. Gingival hücrelerden osteoklastik mediyatörlerin ve proenflamatuar sitokinlerin salınımını indükleyerek doku yıkımını ve enflamasyonun şiddetini artırır. Periodontal lezyonlarda T hücrelerden salgılanan IL-17'nin yükseldiği gösterilmiştir. Osteoporozlu ve periodontal hastalığı bulunan bireylerin serum ve DOS'taki IL-17A seviyesinin osteoporozlu grupta sağlıklı gruba göre yüksek olduğu bildirilmiştir [25].

Kemik spesifik alkalen fosfataz, periodonsuyumda periodontal ligamentin yapım ve yıkım mekanizmasının, kök sement formasyonu ve devamlılığı ile kemik homeostazisinin önemli bir parçasıdır [5].

8-Hydroxy-deoxyguanosine (8-OHdG) pek çok hastalıkla beraber kronik periodontitiste de vücut sıvılarında ve dokularda yükselen, en yaygın oksidatif stres biyobelirteçidir. DNA hasarına ve hastalığın ilerlemesine sebep olan proenflamatuar sitokinlerin stimülasyonuna neden olur. Tükürükteki yüksek 8-OHdG seviyesi ve düşük antioksidan aktivitesinin periodontal enflamasyon sırasında radikal oksijen türlerinde artışa neden olduğu rapor edilmiştir. 8-OHdG'nin periodontal tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde de yararlı bir biyobelirteç olduğu bildirilmiştir [26, 27].

Oksidatif stres biyobelirtecinin postmenopozal kadınlarda artmış kemik rezorpsiyonu ve düşük kemik yoğunluğu ile ilişkili olabileceği savunulmuştur [28].

Literatür incelemelerinde osteoporoz nedeniyle bifosfonat kullanan hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedavinin tükürük enflamatuar biyobelirteç seviyelerine etkisini değerlendiren çalışmaya rastlanılamamıştır. Bu nedenle osteoporozle periodontal hastalıklar arasındaki çift yönlü ilişkiyi araştırmak, tedavi öncesi ve sonrası tükürükteki IL-1 $\beta$ , IL-17, 8-OHdG ve ALP'nin seviyelerini değerlendirmek ve bu değerler ile klinik indeksler arasındaki ilişkiyi incelemek amacımızı oluşturmuştur.



## 2. GENEL BİLGİLER

Osteoporoz ve periodontitis kemik rezorpsiyonu ile karakterize hastalıklardır. Periodontitis çenelerde bifosfonata bağlı osteonekrozun görülmesinde predispozan bir faktör olabilir. Periodontal hastalıklar ve osteoporoz arasındaki ilişkinin araştırılması, cerrahi olmayan periodontal tedavinin, bifosfonat kullanan hastalardan elde edilen tükürük örneklerinde biyobelirteç seviyelerine etkisinin saptanması ve bu değerler ile klinik indeksler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi önemlidir.

### 2.1. Periodontal Hastalık Tanımı

Periodontal dokuları; dişeti, alveoler kemik, periodontal ligament ve sementi etkileyen kronik enflamatuvar hastalıklar olarak tanımlanmaktadır [2]. Periodontitis, enflamatuvar prosesin dişin destek dokularını yıktığı böylece kemik kaybı ve periodontal cep formasyonu ile sonuçlanan kronik enflamatuvar bir hastalıktır [29]. Bu hastalık mikrobiyal dental plak ile konağın defans sistemi, sigara, oral hijyen alışkanlıkları gibi kişisel özellikler ile çevresel ve genetik faktörlerden etkilenen multifaktöriyel bir hastalıktır [30, 31].

Kronik periodontitisin klinik özellikleri; marjinal dişetinin renk, yapı ve hacim değişiklikleri, dişeti cebi bölgesinde sondlamada kanama, artmış cep derinliği veya periodontal cep oluşumu, ataşman seviyesinin kaybı, dişeti kenarının çekilmesi, alveoler kemik kaybı, artmış diş mobilitesi ve sonunda dişin kaybı gibi semptomları içermektedir. Periodontal hastalıklı bölgelerden izole edilen periodontopatojenler; Porphyromonas gingivalis, Aggregatibacter actinomycetemcomitans, Tannerella forsythensis, Volinella recta, Fusobacterium nucleatum, Peptostreptococcus micros, Capnocytophaga ve Prevotella intermedia'dır [32-34].

Mikroorganizmalar enzim ve metabolik ürünleriyle direkt doku yıkımına neden olurken, indirekt olarak virülans mekanizmalarıyla konak cevabını aktive edip sitokinlerin salınması ve doğal savunma mekanizmasıyla dişetinde enflamasyona yol açarlar [30].

## 2.2. Periodontal Hastalık ve Tükürük

Tükürük kalsiyum, sodyum, potasyum, bikarbonat, magnezyum gibi elektrolitler, proteinler, enzimler, immünoglobülinler, münler, üre ve amonyak gibi azotlu bileşiklerden oluşan heterojen bir sıvıdır [35].

Tükürüğün büyük bir kısmı majör tükürük bezlerinden ( parotis, submandibular ve sublingual), daha az bir kısmı bukkal, labial ve palatinal dokulardaki minör tükürük bezleri tarafından üretilir [36]. Periodontal hastalığın her fazına özgü konak kaynaklı biyobelirteçler tanımlanmıştır ve bunlar dişeti oluğu sıvısı ile periodontal cebe ve oral kaviteye taşınarak tükürüğün biyolojik komponentlerini oluşturmaktadır. Tükürük biyobelirteçleri ve periodontal patojenler diagnoz, tedavi planlaması ve ileri doku yıkımı açısından risk altında olan hastaların tanımlanmasında önem teşkil eder [37].

Tükürük analizi seruma göre lokal patolojik değişiklikleri daha iyi göstermektedir.

Avantajları;

- Tükürük örneklerinin daha kolay toplanabilmesi,
- Fazla hacimlerde elde edilebilmesi,
- Çalışmak için kompleks bir ekipman gerektirmemesi,
- Tükürük analizinin ağızdaki enflamatuvar durumu spesifik olarak yansıtmasıdır [38].

Tanısal amaçla kullanılacak tükürük; majör tükürük bezlerinden elde edilen uyarılmamış tükürük ya da uyarılmış tükürük şeklinde toplanmaktadır. Uyarılmamış tükürük 24 saatlik süreç içerisinde ağız boşluğunda bulunan bazal tükürüğe denir [39].

Uyarılmamış tükürüğün toplanması için, bireyin rahatça oturulup başının öne konumlandırılarak, tükürük toplama kabına pasif bir şekilde tükürmesi gerekir. Bu yöntem tükürüğün bir çok bileşenini elde etmek bakımından altın standart olarak kabul edilmiştir [40].

Sistemik ve ağız sağlığının aynası olarak düşünülen tükürük periodontal hastalıkların fizyolojisinde klinik açıdan değerli olan biyobelirteçleri içermesi bakımından önemlidir [41].



ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) yönteminin klinik araştırmada hızlı ve güvenilir olduğu kanıtlanmıştır. Bu yöntemde tükürük değerli bir teşhis sıvısı olarak kullanılmaktadır. ELISA'nın tükürük ile güvenilir bir şekilde çalıştığı gösterilmiştir [42].

### **2.3. Periodontal Hastalık ve Sistemik Durum İlişkisi**

Bakteriyel faktörlerin yanı sıra, yaş, sigara, sistemik hastalıklar, stres ve genetik periodontal hastalıklar için risk faktörü olarak gösterilir. Sistemik durumların immün ve enflamatuar mekanizmaları etkileyerek konak cevabında değişikliğe yol açtığı ve periodontal hastalığa yanıt olarak konak cevabını etkileyebildiği bilinmektedir [43].

Periodontitisle; diabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, olumsuz gebelik sonuçları, obezite gibi sistemik durumların ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Diyabetli bireylerde periodontal hastalık riskinin artmış olduğu, periodontal tedavinin diyabetli hastalarda metabolik kontrolü iyileştirebildiği için ilişkinin iki yönlü olduğu ve periodontal tedavinin her iki hastalığın kontrolünde de yararlı olacağı bildirilmiştir [32].

Osteoporoz ve periodontitisin kemik yıkımına neden olan benzer mekanizmalara ve risk faktörlerine sahip olduğu düşünölmektedir. Subgingival periodontal patojenik bakterilerin bölgedeki enflamatuar sitokinlerin artmasına böylece hem kraniyofasiyal hem de ortopedik alanlarda iskeletsel kemik yoğunluğunun kaybına yol açabileceği öne sürölmektedir. Sistemik kemik mineral yoğunluğu azaldığında aynı etkinin dişi destekleyen alveoler kemikte de görölebileceği belirtilmektedir [6, 7].

Kemik mineral yoğunluğundaki azalmanın alveoler kemik yüksekliğindeki kayıpla dolayısıyla periodontal yıkımla ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar, osteoporozun alveoler kemik kaybı için bağımsız bir risk faktörü olabileceği görüşünü desteklemektedir [8].

Kronik periodontal hastalık görölen osteopenili bireylerin periodontitisin ilerleyişi bakımından daha yüksek risk altında buldukları düşünölmektedir. Klinik ataşman kaybı olan bireylerde osteopeni ilerleyici periodontitis için risk teşkil etmektedir. Bu iki yönlü ilişki göz önüne alınarak osteoporozden korunmanın periodontal sağlık üzerine de olumlu etkileri olabileceği bildirilmiştir [10].

## 2.4. Osteoporoz

Osteoporoz 1993 yılında düşük kemik yoğunluğu, kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması, kemikte artmış frajilite ve kırılmaya yatkınlık ile karakterize sistemik iskeletsel bir hastalık olarak tanımlanmıştır [44]. Ancak düşük kemik mineral yoğunluğundan ziyade, kemiğin morfolojik yapısı, biyolojik özelliği, remodeling kapasitesi, yoğunluğunun yetersizliğine bağlı kırıklardan sorumlu olduğu belirtilmektedir [45].

### 2.4.1. Osteoporozun teşhisi

1. Osteoporozun teşhisinde fiziksel muayene ve düşük kemik yoğunluğunun tespitinin yanı sıra buna neden olan ikincil sebeplerin araştırılması gerekir.

Bunlar Çizelge 2.1.'de belirtildiği gibi endokrin ve metabolik hastalıklar, genetik bozukluklar, kronik hastalıklar, beslenme yetersizliği, hormonal sebepler ve kullanılan ilaçlardır.

Çizelge 2.1. Osteoporozun İkincil Etkenleri [10]

Endokrin ve metabolik hastalıklar	Genetik bozukluklar	Kronik hastalıklar	Beslenme yetersizliğine yol açan durumlar	Hormonal sebepler	İlaçlar
Primer hiperparatiroid	Ehlers-Danlos sendromu	Kronik karaciğer hastalığı	Vitamin D eksikliği	Hamilelik	Glukortikoidler
Cushing sendromu	Osteogenezis imperfekta	Mutlipl Myelom	Malabsorbsiyon sendromları (Çölyak hastalığı vb.)	Östrojen eksikliği	Siklosporin
Hipertiroid	Marfan sendromu	Romatoid artrit	Anoreksiya nervoza		
Hipofosfatazya			Kalsiyum eksikliği		
Kronik böbrek hastalığı					

2. Belirtilen laboratuvar tetkikleri yapılmalıdır.

- Tam kan sayımı
- Tiroid fonksiyonu
- 25-OH D vitamini seviyesi
- Serum ya da idrar protein elektroforezi
- Paratiroid hormon düzeyi
- 24 saatlik idrar kalsiyum düzeyi

3. Kemik dansitometresi ile kemik mineral yoğunluğu (KMY), dual enerji X ışını absorpsiyometrisi (DXA) ile ölçülür.

#### **2.4.2. Osteoporozun sınıflandırılması**

- Dünya Sağlık Örgütü'nün kemik mineral yoğunluğunu baz alarak yaptığı osteoporoz tanımlamasına göre, genç sağlıklı bir kadında kemik mineral yoğunluğu 2.5 SD (Standart Deviasyon) ya da daha düşükse osteoporoz teşhisi konulur (T-skoru < -2.5 SD).
- T skoru -1 ve -2.5 SD arasında ise düşük kemik yoğunluğu ya da osteopeni olarak adlandırılır.
- Ağır osteoporoz bir ya da daha fazla frajilite kırıkları mevcudiyetinde kullanılır.

Kemik mineral yoğunluğunun ölçümünde T skoru kriteri postmenopozal kadın ve 50 yaş ve üstü erkekler için kullanılır. Premenopozal kadınlar, 50 yaşından küçük erkekler ve çocuklar için kemik mineral yoğunluğuna bağlı diagnostik sınıflama uygulanmamalıdır.

Premenopozal kadınlar, 50 yaş altı erkekler ve çocuklarda Z-skoru değerlendirilir. Z-skoru -2,0 ve altında ise “yaşa göre beklenen aralığın altında”, -2,0'ın üzerindeyse “yaşa göre beklenen aralıkta” olarak yorumlanır [46].

Osteoporozun T skoruna göre sınıflandırılması çizelge 2.2.'de gösterilmektedir.

Çizelge 2.2. Osteoporozun sınıflandırılması

SINIFLAMA	T SKOR
<b>NORMAL</b>	$\geq -1$ SD
<b>OSTEOPENİ (DÜŞÜK KEMİK KİTLESİ)</b>	-1 SD ile -2.5 SD arasında $< -1$ SD
<b>OSTEOPOROZ</b>	$\leq -2.5$ SD
<b>AĞIR VEYA YERLEŞMİŞ OSTEOPOROZ</b>	$< -2.5$ SD , Bir veya daha fazla fragilite kırıkları mevcudiyeti

\*The World Health Organization Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Summary report of a WHO Scientific Group. 2007; WHO, Geneva [47]

T skoruna göre sınıflandırılan osteoporozun açıklaması;

- **Normal:** Kemik mineral yoğunluğu genç erişkin ortalama değerlerine göre 1 standart sapmadan (SD) daha az sapma gösterenler.
- **Osteopeni:** Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkin ortalama değerlerine göre -1 SD ile -2.5 SD arasında olduğu değerler.
- **Osteoporoz:** Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkinlerin ortalama değerlerine göre -2.5 SD ve daha düşük olduğu değerler.
- **Ağır veya yerleşmiş osteoporoz:** Kemik mineral yoğunluğu genç erişkin ortalama değerlerine göre -2.5 SD veya daha fazla düşük olduğu değerler ve beraberinde bir veya daha fazla kırığın tespiti

şeklinde yapılmıştır [48].

Osteoporoz ayrıca kemik metabolizmasını etkileyen faktörlere göre de iki grupta sınıflandırılmaktadır.

### 1. Primer Osteoporoz

Tip 1 osteoporoz (postmenopozal osteoporoz) : Östrojen eksikliği olan kadınlarda görülür. Postmenopozal kemik kaybı, azalmış östrojen seviyeleriyle artan osteoklastik aktivite nedeniyle gerçekleşir.

Tip 2 osteoporoz (senil osteoporoz) : Yaşla beraber kemik yoğunluğu azalan kadın ve erkeklerde görülür. Yaşlanmaya bağlı kemik kaybı her iki cinste de senil osteoporozle sonuçlanır ve azalmış osteoblastik aktivite nedeniyle görülür [49].

## 2. Sekonder Osteoporoz

Malabsorbsiyon, tip 1 ve 2 diyabet, çölyak hastalığı, hemofili, hiperkortikolizm (Cushing Sendromu) , hipertiroid, hiperparatiroid, alkol bağımlılığı, immobilizasyon, vitamin D eksikliği, multipl myelom, hipofosfatazya, osteomalazi, hipogonadizm gibi birçok faktör ya da hastalık prosesi bulunmaktadır. Antikoagülan, antikonvülsan, barbitüratlar ve diğer bazı ilaçların da etkili olduğu belirtilmektedir [50].

### 2.4.3. Osteoporozde kemik fizyolojisi ve patolojisi

#### Osteoblast fonksiyonu

Normal kemik yapım-yıkım mekanizması kemik formasyonu ve rezorpsiyonu arasındaki dengeden oluşmaktadır. Osteoklastlar asidifikasyon ve proteolitik sindirimle rezorpsiyon yaparken, osteoblastlar rezorpsiyon kavitesine osteoid ( organik kemik matriksi) salgırlar. Kemik formasyonu remodeling sürecini etkiler.

Devam eden kemik formasyonu ve yenilenmesi, osteoblast hücrelerinin güçlendirilmesi , proliferasyonu ve diferansiyasyonunu gerektirir. Histolojik çalışmalara göre, osteoblastik hücreler kök hücrelerden osteoprojenitör hücrelere dönüşerek preosteoblastları oluştururlar. Preosteblastlar olgun osteoblastlara ve kemikte bulunan osteositlere farklılaşırlar. Platelet kaynaklı büyüme faktörü ve epidermal büyüme faktörünün bu farklılaşmada etkili oldukları gösterilmiştir. Bu büyüme faktörleri osteoblast hücreleri tarafından üretilerek ekstraselüler matrikse salınırlar.

Preosteblastların proliferasyonunun takibinde matür osteoblastların gelişimi için sinyal verilir. Osteoblastların primer fonksiyonu mineralizasyonla ekstraselüler matriks üretimidir. Kemik formasyon aktivitelerinin büyük bir kısmı insülin benzeri büyüme faktörü tarafından düzenlenir [10].

### Osteoklast Fonksiyonu

Monosit/makrofaj ailesinden olan osteoklastlar; kemik rezorpsiyonundan sorumlu çok çekirdekli hücrelerdir. Remodeling, osteoklastların ya da prekürsör osteoklastların trabeküler ya da endosteal kemik yüzeylerine tutunmasıyla başlar.

Osteoklast formasyonunda predominant teoriye göre, osteoklast ve progenitor hücreler rezorptif bölgelere tutunur ve tek çekirdekli prekürsör hücreler hareketsiz hücrelerle birleşerek çok çekirdekli hücre formuna dönüşür [51].

Osteoklast fonksiyonunu düzenleyen majör faktörlerin; monosit koloni stimüle edici faktör, osteoprotegerin, RANK reseptörü ve ligandı olduğu bilinmektedir. Paratiroid hormon kemik remodelinginin majör hızlandırıcısıdır. Remodeling prosesi osteoklastlar tarafından başlatıldığı için artmış paratiroid hormonu seviyesi rezorpsiyonla ilişkilidir. Vitamin D kemik rezorpsiyonunu inhibe eder [52].

Postmenopozal kadınlarda artmış kemik turnoverı, osteoblastların yaşam süresini kısaltır osteoklastların ömrünü uzatır ve ilerleyici kemik kaybına neden olur [53, 54].

### **2.5. Osteoporoz ve Periodontal Hastalık İlişkisi**

Periodontal hastalıkların birçok sistemik hastalıkla ilişkisi olduğu bilinmektedir. Osteoporoz ya da osteopenide azalmış kemik mineral yoğunluğunun alveoler kemik kaybı için bir risk faktörü olabileceği gösterilmiştir. Düzensiz kemik formasyonu ve remodeling çenelerde azalmış kemik kütlesi oluşumuna neden olur. Azalmış kemik kütlesi olan bölgelerde oral biyofilmden kaynaklanan enfeksiyon ve konağın immünolojik cevabı, dişi çevreleyen kemik dokunun zayıflamasına yol açar. Bu nedenle osteoporoz ve periodontitisin kemik kaybında benzer mekanizmalara sahip olduğu düşünülmektedir.

Yapılan çalışmalarda, periodontal yıkımın ve alveoler kemik yüksekliğinde kaybın artmasının düşük kemik mineral yoğunluğuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir [8, 55, 56].

Osteoporozun, periodontal kemik kaybı için bağımsız bir risk faktörü olabileceği ve osteoporozlu ve periodontal yıkım hikayesi olan kadınlarda agresif periodontitis için risk oluşturabileceği belirtilmiştir [57].

Bifosfonatlar postmenopozal osteoporoz tedavisinde en fazla reçete edilen antirezorptif ilaçlardır. Alendronat ve risedronatların osteopenili ya da osteoporozlu postmenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğunu artırdığı gösterilmiştir [58].

Yapılan çalışmalarda bifosfonat tedavisi gören ve periodontitis teşhisi konulan hastalarda faz 1 tedavi (diştaşı temizliği ve kök yüzeyi düzeltmesi) uygulandığında, klinik ve radyografik olarak iyileşme ve kemik yüksekliğinde özellikle alendronat grubunda artış olduğu bulgulanmıştır [11].

## **2.6. Osteoporoz Tedavisi**

Osteoporozun farmakolojik tedavisinde, kemik kalitesini artırmak ve fraktür riskini azaltmak amaçlanır. Bu nedenle anti-katabolik/antirezorptif ilaçlar (hormon replasmanı, östrojen agonist/antagonistleri, kalsitonin, bifosfonatlar, RANKL inhibitörü denosumab vs) ve anabolik terapiler (teriparatide ve strontium gibi) uygulanır [45, 59, 60].

### **2.6.1. Hormon replasmanı**

Anti-katabolik bir tedavi yöntemidir. Östrojen ve progesteron kombinasyonunun postmenopozal kadınlarda kemik mineral yoğunluğunu artırdığı gösterilmiştir [61]. Bu tedavi aynı zamanda menopozun, vajinal kuruluk ve sıcak basması gibi semptomlarını hafifletirken kolon kanseri riskini de azaltır. Ancak meme kanseri riskini artırdığı, venöz tromboembolizm, koroner arter hastalığı ve inme gibi yan etkileri de bilinmektedir [62].

### **2.6.2. Selektif östrojen reseptör agonistleri ve antagonistleri**

Raloksifen, kullanımı onaylanan selektif östrojen agonist ve antagonisti olan bir anti-katabolik ilaçtır. Osteoporozden korunmada ve osteoporoz tedavisinde kullanılır. Kemik mineral yoğunluğunu artırır [63].

### **2.6.3. Kalsitonin**

Osteoporoz tedavisinde kullanılan anti-katabolik biyolojik bir ajandır. Omurga ve kalçada kemik mineral yoğunluğunu artırır ve kırık riskini azaltır [64].

#### **2.6.4. Teriparatidler**

Paratiroid hormonun ilk 34 aminoasitinden oluşan biyolojik rekombinant hormondur ve anabolik bir terapidir [65].

Erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda görülen osteoporozun tedavisinde endikedir. Günlük olarak subkutanöz enjeksiyonla kullanılır. Yan etkileri nedeniyle kullanımı 24 ayla sınırlandırılmıştır [10].

#### **2.6.5. RANKL inhibitörleri**

İnsan monoklonal antikoru olan denosumab, RANKL'a bağlanarak osteoklast formasyonunu, fonksiyonunu ve sağkalımını inhibe ederek kemik mineral yoğunluğunu artırır. Genellikle 6 ayda bir subkutanöz olarak kullanılması önerilmektedir [66].

Bu ilacı kullananlarda bifosfonat tedavisi gören hastalarda görülen sıklıkta çenelerde osteonekroz görülmüştür [66, 67].

Denosumab multipl myelomda endike değildir. Bifosfonatların aksine, bu RANKL inhibitörleri (denosumab) kemiğe bağlanmaz ve kemik remodeling üzerine etkileri tedavi bittikten sonraki 6 ay içinde azalır [13].

#### **2.7. Bifosfonatlar**

Bifosfonatlar kemik minerallerine yüksek affinite gösterirler ve hidroksiapatitlere bağlanması hedef organda özellikle aktif kemik remodelingi olan bölgelerde konsantrasyonlarının artmasına neden olur. Osteoklast diferansiyasyonunu inhibe ederek osteoklastların aktivitelerini azaltırlar ve osteoklast apoptozisini indüklerler.

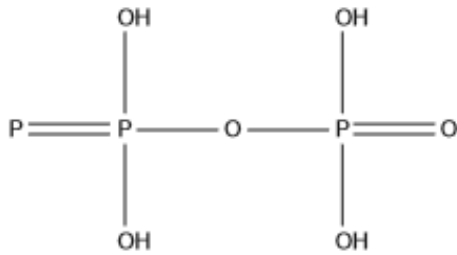
##### **2.7.1. Bifosfonatların kimyasal yapısı**

Bifosfonatlar; osteoporoz tedavisinde kullanılan ilaçların anti-katabolik sınıfında yer alan inorganik pirofosfat türevleridir ve kimyasal yapıları pirofosfatlara benzerlik gösterir. Pirofosfatlar endojen kemik mineralizasyonunu düzenlerler. Pirofosfatta 2 fosfatı bağlayan ajan oksijendir. Bifosfonatlarda farklı olarak iki fosfat grubu karbon atomuna bağlanmıştır.

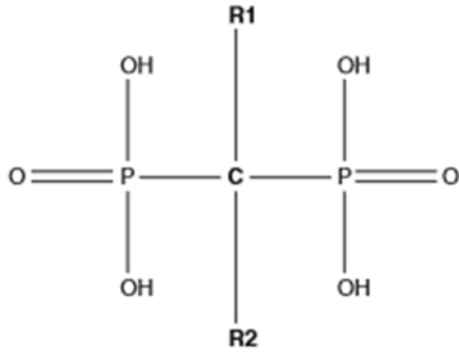


R1 ve R2 olmak üzere pirofosfatlarda bulunmayan iki grup bulunmaktadır. R1 grubu hidroksiapatitlere tutunarak kemiğe bağlanmayı sağlar. R2 grubu antirezorptif (kemik rezorpsiyonundan) etkiden sorumludur [68].

Bifosfonatlardaki merkezi karbon molekülünün varlığı, iki tane yan zincirin bağlanmasına olanak sağlar ve bu kimyasal farklılık sayesinde bifosfonatlar daha dirençli bir yapıya sahiptir, pirofosfatlar gibi asidik ortamda hidrolize olmazlar.



Şekil 2.1. Pirofosfatın yapısı



Şekil 2.2. Bifosfonatın yapısı

### 2.7.2. Bifosfonat türleri

Nitrojen içeren ve nitrojen içermeyen olmak üzere iki tip bifosfonat vardır [69]. Nitrojen içeren bifosfonatlar daha güçlüdürler, matriks ve osteoklastlara daha fazla bağlanan yapıdadırlar [70].

### Nitrojen içermeyenler

- Etidronat
- Tiludronat
- Klodronat
- Medronat

30 yıldan fazla süredir kullanılan nitrojen içermeyen bifosfonatlar 1. jenerasyon bifosfonatlar olarak da bilinmektedirler. Kimyasal yapılarında merkezi karbon atomuna bağlanan basit zincirlerden (medronat, klodronat, etidronat) veya klorofenil grubu içeren zincirlerden (tiludronat) oluşurlar ve etkinlikleri en düşük olan bifosfonatlardır [70].

Nitrojen içermeyen bifosfonatlar osteoklastlar tarafından adenozin trifosfatların (ATP) sitotoksik analoglarına metabolize edilirler. Hidrolize olmayan ATP analogları osteoklastlar için sitotoksiktir, ATP bağımlı hücresel süreçleri inhibe ederek osteoklast apoptozisine yol açarlar [71].

### Nitrojen içerenler (Aminobifosfonatlar)

- Alendronat
- Risedronat
- Zolendronat
- Ibandronate
- Pamidronate

Nitrojen içeren bifosfonatlardan alendronat ve pamidronat 2. jenerasyon bifosfonatlardır. Kimyasal yapılarında tek bir nitrojen atomu içeren basit alifatik zincirleri vardır.

Risedronat, ibandronat ve zolendronat ise daha potent olan 3. jenerasyon bifosfonatlar olarak tanımlanırlar. Risedronat heterosilik, zolendronat ise iki nitrojen atomu içeren beş üyeli imidazol halka yapısına sahiptir [70].

Nitrojen içeren bifosfonatlar, rezorpsiyon sırasında osteoklastlar tarafından alınır ve mevalonat yolağını bozarlar. Mevalonat yolağı Katsuki ve Bloch [72, 73] ve Lynen [72]

tarafından kolesterol sentezini sağlayan yolak olarak tanımlanmıştır. Kolesterol, diğer steroller ve isoprenoid lipidlerin üretiminde etken mevalonik asid yolağının anahtar enzimi farnesil pirofosfat sentaza bağlanır ve aktivitesini inhibe ederler. Proteinlerin taşıma sonrası modifikasyonunun inhibe edilmesi osteoklast apoptozisine neden olur [71].

Alendronat kemik turnoverını yavaşlatır bu da dokunun mineral içeriğini artırarak sekonder mineralizasyona neden olur. Sekonder mineralizasyon devam ederken kemiğin kolayca kırılmasına katkıda bulunan bir hipermineralizasyon gerçekleşir. Kemik turnoverının inhibisyonu kemikteki mikro hasarların tamirini olanaksız kılar [74].

### **2.7.3. Bifosfonatların Kullanımı**

Bifosfonatlar, osteoporoz, sistemik hastalıklarda gözlenen akut kemik kaybı, paget hastalığı, kemik metastazı görülen meme kanseri, prostat kanseri, multipl myelom ve renal hücreli karsinomun tedavisinde endikedir [67].

Bifosfonatlar oral ve intravenöz (IV) olmak üzere iki şekilde kullanılırlar. Oral bifosfonatların sadece %1'i gastrointestinal sistemde absorbe edilirken, IV bifosfonatların %50'si biyolojik olarak absorbe edilir ve bu nedenle oral kullanımdan daha potent etkileri gözlenir.

Alendronat (fosamax), risedronat (actonel), ibandronat (boniva), zoledronik asit osteoporozdan korunmada ve osteoporoz tedavisinde kullanımı onaylanan bifosfonatlardır.

Oral bifosfonatlardan alendronat (10 mg/gün veya 70 mg/hafta oral), risedronat (5 mg/gün, 35 mg/hafta, veya 75 mg/ayda iki kere oral) , ibandronat (150 mg/ayda bir oral veya 3 mg/her üç ayda bir İV) ve zoledronik asit ( 5 mg yılda bir intravenöz) tedavide etkilidir.

Bifosfonatların yarı ömrü aylardan yıllara değişebilir, alımından 10 yıl sonra bile kemikte bulunduğunu belirten raporlar bulunmaktadır. Ancak kemik katmanlarının üzerine yeni kemik oluştuğunda, bifosfonatların osteoklastlar üzerindeki etkinliğinin azaldığı belirtilmiştir [4].

#### 2.7.4. Konak modülasyonunda kullanılan ajanlar

Konak cevabı, periodontitiste ataşman ve kemik kaybına yol açabilir. Konak modülasyonu kronik enflamatuvar cevaptaki yıkımı azaltır ya da düzenler. Normal defans mekanizmasını ya da enflamasyonu durdurmaz bunun yerine yara iyileşmesi ve periodontal stabiliteyi sağlar.

Enzimlerin, sitokinlerin ve prostanooidlerin artmış seviyelerini azaltır. Osteoklastik ve osteoblastik aktiviteyi düzenler.

Periodontal tedavide yararlanılan sistemik konak modülatörlerinin (nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID)), bifosfonatlar, tetrasiklinler ) kullanımı artrit, kardiyovasküler hastalık, dermatolojik hastalıklar, diyabet, romatoid artrit ve osteoporoz gibi diğer enflamatuvar bozukluklarda da fayda sağlayabilir.

Çeşitli hayvan çalışmaları bifosfonatların topikal ya da sistemik kullanımının periodontitiste alveoler kemik kaybını önleme potansiyeli olduğunu göstermiştir. Periodontitisin sebep olduğu kemik kaybını önlemede uzun süre düşük ya da yüksek doz bifosfonat kullanımının zararlı etkilerinin bulunduğu ancak kemik rejenerasyonu için kullanımını öneren çalışmaların olduğu tespit edilmiştir [75, 76].

2-3 yıllık takiplerde etidronatla tedavi edilen periodontitisli kadın hastalarda etidronatın periodontal kemik kaybını önlediği gösterilmiştir [11].

#### Sistemik ajanlar

NSAID'ler, gram negatif bakterilerin hücre duvarının bir bileşeni olan lipopolisakkaritlerin (LPS) varlığına yanıt olarak nötrofiller, makrofajlar, fibroblastlar ve gingival epitelyal hücreler tarafından üretilen prostaglandinleri (PGE2) inhibe ettiği belirtilmiştir. PGE2'nin, immün yanıt üzerinde inhibitör ve modülatör etki göstererek kemik rezorpsiyonunu artırdığı ve fibroblast fonksiyonunu inhibe ettiği bildirilmiştir.

### Bifosfonatların konak modülasyonunda kullanımı

Araştırmalar bifosfonatların osteoblast metabolizmasını ve lizozomal enzimlerin salgılanmasını etkilediğini göstermiştir. Bifosfonatların osteoklast aktivitesini modüle etmesi periodontitis tedavisinde faydalı olabilir. Beagle köpeklerde doğal olarak meydana gelen periodontitisin, bifosfonatla tedavi edilmesinin, plasebo grubuna kıyasla kemik yoğunluğunu önemli ölçüde artırdığı bulgulanmıştır. Hayvan modellerinde deneysel olarak indüklenen periodontitiste, bifosfonatların alveolar kemik yıkımını azalttığı rapor edilmiştir. İnsan çalışmalarında da bu ajanların kullanımıyla alveolar kemik yoğunluğunda artış görüldüğü belirtilmiştir [75-79].

Özellikle intravenöz tedavi edilen hastalarda bifosfonatla ilişkili osteonekrozun (BRONJ) görüldüğüne ilişkin raporlar, periodontitiste bir konak modülasyon ajanı olarak bifosfonatların kullanımını engellemiştir.

NSAID'lerde olduğu gibi günümüzde periodontal hastalıkların tedavisi için onaylanmış uygun bir bifosfonat ilacının olmadığı bildirilmiştir. [2].

### Subantimikrobiyal doz doksisisiklin

Sub-antimikrobiyal-doz doksisisiklin (SDD), kronik periodontitis tedavisinde diştaşı temizliği ve kök yüzeyi düzeltmesine yardımcı olarak onaylanmış 20 mg doxycycline (Periostat) dozudur. Enzim, sitokin ve osteoklast inhibisyonu ile terapötik etkisini gösterir.

Günümüzde, SDD (Periostat), ABD Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan ve Amerikan Dişhekimliği Birliği (ADA) tarafından kabul edilen kronik periodontitisin tedavisi için spesifik olarak belirtilen tek sistemik konak modülatörüdür [80].

### Lokal ajanlar

#### Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar

Topikal NSAID'lerin periodontitisin tedavisinde yararlı olduğu gösterilmiştir.

Sadece yara iyileşmesinde değil aynı zamanda kemik kaybı, periodontal ligament ve sementin rejenerasyonunu sağlamak için lokal ajanlar kullanılmıştır. Bunlar arasında mine matriks proteinleri, kemik morfojenik proteinleri (BMP-2, BMP-7), büyüme faktörleri (trombosit kaynaklı büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü) ve tetrasiklinler bulunmaktadır.

Günümüze kadar yapılan literatür incelemelerinde periodontal terapi üzerinde tetrasiklinlerden daha etkili bir başka ajanın olmadığı tespit edilmiştir. Cerrahi olmayan periodontal tedavide altın standart olarak kabul edilen bu ajanın rezektif ve rejeneratif cerrahi prosedürlerinde başarıyla kullanıldığı bildirilmiştir [26].

### **2.7.5. Bifosfonatların Yan Etkileri**

Bifosfonatların majör yan etkileri;

- Gastrointestinal irritasyon
- Kas-iskelet ağrısı
- Çenelerde osteonekrozdur.

Osteonekroz özellikle metastatik neoplazmların tedavisinde kullanılan intravenöz bifosfonatlarla ilişkili bulunmuştur [81].

### **2.8. Bifosfonat Tedavisi Gören Hastalarda Görülen Komplikasyonlar (MRONJ)**

En yaygın komplikasyon çenelerde herhangi bir dental cerrahi işlemden sonra görülen osteonekrozdur. Spontan olarak oluştuğu vakalar bulunmakla birlikte hastaların yaklaşık %68'inde bir dental hastalık geçmişi olduğu ya da dental tedavi gördüğü bildirilmiştir [82].

Bifosfonatların birçok metabolik hastalıkta faydalı olmalarına rağmen, osteoklastlar üzerinden kemik iyileşmesini ve remodelingi bozduğu görülmüştür. Diş çekimi ve implant yerleştirilmesi gibi cerrahi dental uygulamaları takiben çenelerde osteonekroz oluşum riskini artırdığı gösterilmiştir [83].

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği, bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) teriminin medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) olarak

değiştirilmesini uygun bulmuştur. Bu değişimin, maksilla ve mandibulada görülen osteonekroz vakalarının antirezorptif bir ilaç olan denosumab ve antianjiojenik ajanlar sonrasında da görülmesinden kaynaklandığı bildirilmiştir.

MRONJ riski altında olan ya da MRONJ görülen hastalarda tedavi yöntemleri 2009 yılında yayınlanan bildiride belirtilmiş ancak modifikasyonların yapılması gerektiğine karar verilerek 2013'te toplanan özel komite tarafından son literatürler değerlendirilerek güncellenmiştir.

2009 tanımlamasına göre modifiye edilmiş MRONJ tanımı:

Çenelerde radyasyon tedavisi geçmişi olmayan, antirezorptif ya da antianjiojenik ajan kullanmış veya kullanmakta olan hastalarda, maksillofasiyal bölgede 8 haftadan daha fazla süren kemik ekspoze ve intraoral ya da ekstraoral fistül varlığı ile karakterize bir durumdur.

MRONJ genellikle alveoler osteoit, sinüzit, gingivitis ve periodontitis, çürük, periapikal patoloji, odontalji, atipik nöralji, fibrosesoz lezyonlar, sarkoma, kronik sklerozan osteomyelit ve temporomandibular eklem rahatsızlıkları ile karıştırılabilir.

Kemiğin avasküler nekrozu ya da osteokondritis dissekans olarak da bilinir. Ağrı, fonksiyon kaybı ve kan desteğinde bozulmaya yol açan kemik yıkımına neden olur. Genellikle lokal debridman ve antibiyotik tedavisine cevap vermeyen, yumuşak dokuda şişlik, süpürasyon varlığı ve dişlerin desteğini kaybetmesiyle karakterize ekspoze kemik olarak tanımlanır [84, 85].

Lezyon keskin kemik bölgelerinde görülebileceği gibi, diş çekimi, retrograd apikoektomi, periodontal cerrahi ve dental implant cerrahisi sonrasında da gelişebilir. Çenelerde uyuşma ya da hissizlik görülebilir. Ancak lezyon haftalarca hatta aylarca asemptomatik seyredebilir. Radyolojik görüntünün yanı sıra klinik olarak tek belirtisi ağrı olabilir. Lezyonu sekonder olarak aktinomiçesler enfekte edebilir [86].

### Osteoporozl hastalarda MRONJ riski

Yaa göre değerlendirildiğinde 2008 yılında 55 yaından büyük 5.1 milyon hastaya bifosfonat reçete edildiği bildirilmiştir. Osteoporoz tehisiyle bifosfonat reçete edilen 100 hastadan 7'sinde BRONJ grldğu belirtilmiştir.

Son verilere göre oral, IV bifosfonat ya da denosumab tedavisi gören osteoporozlu hastalarda osteonekroz görülme riski dk olsa da mevcuttur.

### ęenelerde bifosfonata bağlı osteonekroz oluşumunda etken risk faktörleri

#### 1. Bifosfonat ekspozürü

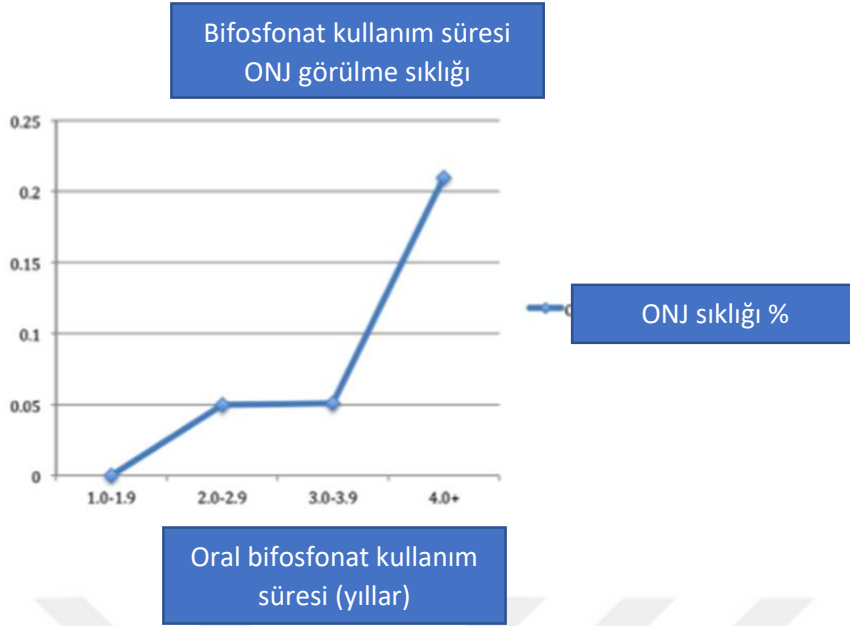
Osteonekroz gelişiminde risk, kullanılan bifosfonatın potensine, hangi yolla alındığına (intravenöz ya da oral), dozuna ve kullanım süresine bağlıdır [87].

İntravenöz bifosfonatlar oral uygulananlara göre daha potentirler. Zoledronat intravenöz bifosfonatlar içinde FFPS (farnesil pirofosfat sentaz) enzimini inhibe etme ve minerallere bağlanma gücü en yüksek olan en potent, Pamidronat ise en az potent olan bifosfonat grubu olarak bilinmektedir [88].

Etidronat, risedronat, tiludronat, alendronat gibi oral bifosfonat tedavisi gören hastalarda dünyada da en sık reçete edilen alendronik asit grubunun, osteonekroz görülen çoğu vakada kullanıldığı rapor edilmiştir. Uygulanan doz, hastanın bifosfonatı ne sıklıkla aldığı, tedavinin süresi ve ilacın yarı ömrü osteonekroz oluşumunda önemli etken faktörlerdir.

Osteoporoz tedavisi için oral bifosfonat kullanan hastalarda osteonekroz gelişme riski zamanla artar. Başlangıçta nerdeyse %0 olan bu riskin 4 yıllık kullanım sonucu %0.21'e yükseldiği tespit edilmiştir.





Şekil 2.3. Bifosfonat kullanım süresine göre ONJ (osteonecrosis of the jaw) görülme sıklığı [13]

## 2. Dental hastalık hikayesi

Dentoalveoler cerrahi MRONJ gelişiminde majör risk faktörü olarak düşünülmektedir. Dental hastalık geçmişi, invaziv dental girişimler, travma ve periodontal hastalıklar çenelerde bifosfonata bağlı osteonekroz gelişiminde önemli risk faktörleridir. Birçok çalışmada diş çekiminin en önemli risk faktörü olduğu belirtilmiştir [19].

Periodontitis görülen hastalarda diş çekiminden sonra nekroz gelişme riski çok fazladır. Nekroz görülen hastaların yaklaşık %84'ünde periodontitis olduğu bildirilmiştir. Protez kullanımı, periapikal patoloji, periodontal hastalıklar ve dental apseler gibi enflamasyonun görüldüğü durumlar ve zayıf oral hijyen risk faktörleri olarak tanımlanmıştır [89-91].

Klinik olarak osteonekroz görülmeden önce, iyileşmeyen mukozal ülserler, mobil dişler ve nedeni belli olmayan yumuşak doku enfeksiyonları görülmesi osteonekrozun semptomları olabilir [10].

## 3. Çenelerde görülme alanları

Osteonekroz mandibulada maksillaya göre iki kat daha fazla görülür. İnce mukozaya sahip torus mandibularis ve mylohyoid ridge bölgelerinde görülme sıklığı daha fazladır [19].

#### 4.Malign hastalıklar

Malign hastalıklarda kemik metastazı ve kanserin türü osteonekroz oluşumu riskiyle ilişkilidir. Meme kanseri, multipl myelom ve prostat kanserinde predominant olarak görüldüğü belirtilmiştir [92].

#### 5. Eşlik eden tedaviler

Bifosfonatlara ek olarak antianjiojenik ilaç tedavisi gören [93] ve kortikosteroid kullanan hastalar daha büyük risk altındadır [9].

#### 6. Yaş, cinsiyet ve ırk

Yaşlı ve kadın hastalar artmış risk grubundadırlar. Kafkasyalı hastaların da yüksek risk grubunda olabileceği belirtilmiştir [9].

#### 7. Genetik faktörler

Cytochrome P450 CYP2C8 geninin tek çekirdekli nükleotid polimorfizminin multipl myelom teşhisi konan ve zoledronat ya da pamidronat tedavisi gören hastalarda risk faktörü olabileceği bildirilmiştir [94]. Matriks metalloproteinaz 2'nin de bifosfonata bağlı osteonekroz gelişiminde riski artırabileceği bulgulanmıştır [95].

#### 8. Sigara

Sigara kullanımının da olası bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir [90].

#### 9. Eşlik eden diğer faktörler

Düşük hemoglobin düzeyi, böbrek diyalizi [9, 96] serum kalsiyum seviyesinin düşük olması ve sekonder hiperparatiroidizm [97], diyabet [98] ve obezite [99] kanser hastalarında osteonekroz gelişiminde risk faktörü olabilir.

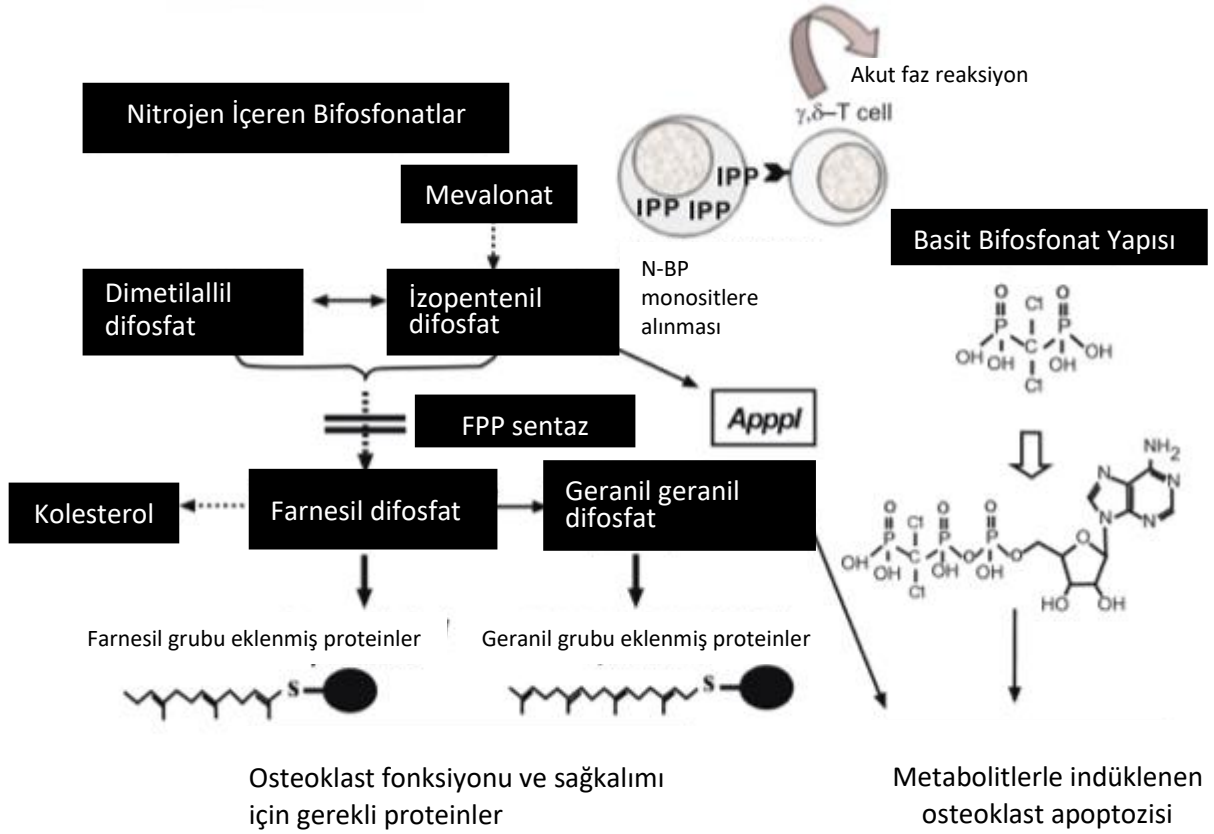
### 2.8.1. Osteonekrozun patofizyolojisi

Osteonekroz, bifosfonat tedavisi gören hastalarda görülen majör dental komplikasyon olarak bilinmektedir. Çeneler vücuttaki diğer kemiklerden daha fazla kan desteğine ve daha hızlı turnovera sahip olduğundan bifosfonatlar maksilla ve mandibulada yüksek konsantrasyonlarda bulunmaktadır [100].

Bifosfonatlar kemik minerallerine yüksek affinite gösterir ve hidroksiapatitlere bağlanmaları aktif kemik remodelingi olan bölgelerde yüksek konsantrasyonda bulunmalarına neden olur. Osteoklastik aktiviteyi inhibe ettikleri için nekrotik kemik normal iyileşme sürecinde osteoklastlar tarafından rezorbe edilemez, bölgeye kan akışı azalır ve nekroz oluşur [82].

Nitrojen içermeyen bifosfonatlar osteoklastlarda ATP ile etkileşirler ve osteoklast apoptozisini indükleyen ATP analogları üretirler.

Nitrojen içeren bifosfonatlar; mevalonik asit döngüsünde anahtar bir enzim olan farnesil pirofosfat sentazı (FPPS) osteoklastlarda inhibe ederler bu da osteoklastların yaşaması ve fonksiyonu için gereken temel proteinlerin üretimini durdurur. Bu enzimin inhibisyonu izopentil difosfatın ATP analoglarıyla birleşerek birikmesine ve osteoklast apoptozisini indüklemesine yol açar. Bu bifosfonatların etki mekanizması (mevalonat yolu) şekil 2.4.'te gösterilmiştir.



Şekil 2.4. Nitrojen içeren bifosfonatların etki mekanizması (Mevalonat Yolu) [70]

Osteonekroz patogeneğinde öne sürülen hipotezler şunlardır;

**1. Osteoklastik Kemik Rezorpsiyonunun ve Remodelingin İnhibisyonu:** Bifosfonatlar ve diğer antirezorptif ilaçlar (denosumab) osteoklast farklılaşmasını ve fonksiyonunu inhibe edip apoptozisi indükleyerek azalmış kemik rezorpsiyonuna ve remodelinge sebep olurlar [101]. Osteoklastların farklılaşması ve fonksiyonu, iskeletteki tüm kemiklerin iyileşmesinde çok önemli bir rol oynar ancak ONJ primer olarak alveoler kemikte görülür [102]. ONJ'un çenelerde daha fazla görülmesi, remodelingin bu alanlarda daha çok olmasından kaynaklanmaktadır [102].

**2. Enflamasyon ve Enfeksiyon:** Sistemik ve lokal risk faktörlerinin, dental hastalıklar ve bakteriyel enfeksiyonun patogeneğinde etkili olduğu belirtilmiştir. ONJ vakalarında en çok belirtilen sebep diş çekimidir ve bu dişlerin çoğunda periodontal ya da periapikal patoloji hikayesi olduğu bildirilmiştir [103]. Klinik çalışmalar, enflamasyonun, bakteriyel enfeksiyonun ve sistemik antirezorptif ilaçların ONJ riskini artırdığını göstermiştir [102].

3.Anjiogenezisin İnhibisyonu: Anjiogenezis, endotelial hücrelerin büyümesi, migrasyonu ve farklılaşması ile yeni kan damarlarına dönüşmesi sürecidir. Tümör büyümesini ve invazyonunu etkileyerek, tümör metastazı ile sonuçlanmasına neden olur. Vasküler endotelial growth faktör (VEGF) gibi sinyal molekülleri endotelial hücrelerdeki reseptörlerine bağlanır ve bu sinyaller yeni damar gelişimini indükler. Anjiogenezis inhibisyonunda damar desteğinin kesilmesi ve avasküler nekroz gelişiminde BRONJ görüldüğü bildirilmektedir [82].

Zoledronik asitle tedavi edilen kanser hastalarında dolaşımdaki VEGF seviyelerinin azalmış olduğu [100] gösterilmesine rağmen denosumab kullanan hastalarda anjiogenez inhibisyonunu gösteren bir çalışma rapor edilmemiştir.

4.Yumuşak Doku Toksisitesi: Öne sürülen diğer hipotezlerden biri yumuşak doku toksisitesidir. Bifosfonatlar primer olarak osteoklastları ve kemikteki hidroksiapatitleri hedeflese de yumuşak doku toksisitesine de neden olduğu rapor edilmiştir [84, 85]. Ancak denosumabın yumuşak doku toksisitesi yaptığına dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır.

5.İmmün disfonksiyon: Bifosfonatların steroidlerle kombine kullanıldığı hayvan modellerinde diş çekim defektinde BRONJ'u indüklediği gösterilmiştir [86].

## **2.8.2. Bifosfonat Tedavisi Gören ve/veya BRONJ görülen hastalara yaklaşım**

Bifosfonat tedavisi gören hastalarda koruyucu önlemler [19, 89, 90]

1.Tüm hastaların bifosfonatları hangi yoldan aldıkları öğrenilmelidir. Çünkü IV bifosfonatların yarılanma ömrü oral bifosfonatlardan daha uzundur ve IV bifosfonat kullanan hastalar ONJ açısından daha büyük risk altındadır.

2. Bifosfonat reçete edilen hastalar ilacı kullanmaya başlamadan önce diş hekimine konsülte edilmeli ve gereken dental cerrahi işlemler yapılmalıdır. Prognozu kötü tüm dişler çekilmeli, faz 1 tedavi yapılmalıdır. Yumuşak doku travmasından kaçınmak için uyumsuz dental restorasyonlar düzeltilmelidir.

3. İlacı kullanmakta olan hastalarda invaziv prosedürlerden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

4. Hastalar radyografik olarak rutin aralıklarla incelenmelidir.

5. Ayrıca çenelerde görülen bifosfonatla ilişkili osteonekroz gelişiminde teşhise yardımcı olabilecek kemik turnover markerları incelenmelidir. Bifosfonatların kollajen salınmasında rol alan CTx (C-Telopeptit) seviyesini düşürerek kemik turnover ve remodeling potansiyellerini azalttığı belirtilmektedir. Bu nedenle osteonekroz riskini önlemek amacıyla tüm medikal ve dental uygulamalar öncesi kemik rezorpsiyon biyobelirteç (CTx) seviyesinin değerlendirilmesi gerekmektedir. Çizelge 2.3.'te CTx değerlerine göre osteonekroz riski gösterilmektedir.

Çizelge 2.3. CTx değerlerine göre osteonekroz riski

CTx SERUM DEĞERLERİ (pg/ml)	OSTEONEKROZ RİSKİ
300-600 (normal)	Yok
150-299	Minimum
101-149	Orta
<100	Yüksek

6. Hastalar oral hijyenin önemi ve düzenli kontrollere gelmeleri konusunda bilgilendirilmelidir. Böylece ONJ gelişiminin semptomları erken dönemde tespit edilebilir.

7. İnvaziv uygulamaların gerektiği durumlarda konsültasyon yapılmalıdır. AAOMS'un 2009 bildirisinde sistemik durum izin veriyorsa, dental cerrahiden 3 ay önce ilacın kesilmesi ve işlemten sonra da 3 ay kullanılmaması tavsiye edilmiştir ancak ilaca ara verilmesinin diş çekiminden sonra ONJ görülme riskini azalttığına dair herhangi bir bulgu yoktur. 2011 yılında konsey, 2 yıldan daha az süre bifosfonat ya da denosumab kullanan hastaların invaziv dental işlemler sırasında da ilaca devam edebileceğini belirtmiştir. 4 yıldan uzun süredir bifosfonat kullanan ve romatoid artrit, glukokortikoid ekspozürü, diabet, sigara gibi komorbid faktörlerin bulunduğu ONJ gelişim riski yüksek hastalarda, ilacın cerrahi işlem yapılan bölge iyileşene kadar kesilmesi önerilmiştir [91].

Damm ve Jones 2013 yılında kemik fizyolojisi ve antirezorptif ilaçların farmakokinetiğini dikkate alarak, serumdaki bifosfonatların %50'sinin böbrekten atıldığını, majör kısmının ömrü 3 hafta olan osteoklastlarda depolandığını ve serumdaki serbest bifosfonat dozunun iki

ay sonra düşük seviyelere indiğini göz önünde bulundurarak, çekimden 2 ay önce ilacın kesilmesini önermişlerdir [92].

8. Gerektiği durumda atravmatik çekim yapmaya özen gösterilmelidir. Flep kaldırmaktan kaçınılmalıdır. Hastaya post operatif günde iki kere iki ay boyunca klorhekdisinle gargara önerilmelidir.

İntravenöz antirezorptif ilaç tedavisine başlayacak hastalarda dikkat edilmesi gereken konular,

- Sistemik durum izin veriyorsa dental işlemler tamamlanana kadar ilaca başlanması ertelenmelidir.
- Oral hijyen eğitimi konusunda hastalar titizlikle bilgilendirilmelidir.
- Restore edilemeyecek ve prognozu kötü olan dişler çekilmelidir.
- İleri cerrahi işlemler bu dönemde tamamlanmalıdır.
- İnvaziv uygulama yapılan alanda mukoza iyileşene kadar beklenmelidir (14-21 gün).
- Gerekli konservatif restoratif tedaviler tamamlanmalıdır.
- Mukoza travmasına neden olan tüm restorasyonlar elimine edilmelidir.
- IV antirezorptif ilaç tedavisi gören onkolojik hastalarda implant uygulamasından kaçınılmalıdır.
- Osteoporoz nedeniyle antirezorptif ilaç tedavisine başlayacak hastalar ilacın 4 yıldan uzun kullanımında görülebilecek potansiyel riskler hakkında bilgilendirilmeli ve optimal dental sağlığın önemi anlatılmalıdır.

Bifosfonat Kullanan Hastalarda Dental İnvaziv İşlemlerden Önce İlaç Kullanım Protokolü

- 4 yıldan az süredir bifosfonat tedavisi gören ve klinik olarak herhangi bir risk faktörü bulunmayan hastalarda, bifosfonat protokolünde herhangi bir değişikliğe gerek yoktur. Buna tüm oral ve maksillofasiyal cerrahileri, periodontal işlemleri ve diğer diş tedavileri dahildir. Ancak implant yerleştirilecekse ve bu hastalar ilaca devam edeceklerse uzun dönemde implantlarda kayıp görülebileceği ve ONJ gelişebileceği konusunda hasta bilgilendirilmelidir. Hastanın doktoruyla bifosfonat dozunun ayarlanması, ilaca ara verilmesi ya da bifosfonata alternatif başka bir tedavi uygulanması konusunda konsültasyon yapılmalıdır.

- 4 yıldan az süredir bifosfonat kullanan ancak ilave kortikosteroid ya da antianjiyotik herhangi bir ilaç kullanan hastalar, sistemik durum izin veriyorsa planlanan cerrahi işlemden en az 2 ay önce oral bifosfonatın kesilmesi hususunda konsülte edilmelidir. Kemik iyileşmesi tamamlanana kadar antirezorptif ilaç tedavisine devam edilmemelidir.
- 4 yıldan uzun süre oral bifosfonat tedavisi gören hastaların, herhangi bir ek tedavi alıp almadığına bakılmaksızın, planlanan cerrahi işlemden en az 2 ay önce ilacın kesilmesi hususunda doktoruna danışılmalıdır. Kemik iyileşmesi tamamlanana kadar ilaca devam edilmemelidir.

### Osteonekroz görülen hastalara yaklaşım

1. Osteonekrozdan şüpheleniliyorsa radyografik olarak nekrozun büyüklüğü ve osteomyelit ya da sekestrin pozisyonu incelenmelidir.
2. Yumuşak dokudaki ödem, pürülan akıntı, mikrobiyal tutulum, süperenfeksiyon antimikrobiyal tedavi açısından değerlendirilmelidir.
3. Yara iyileşmesini olumsuz etkileyeceğinden ilave bir dental travmadan kaçınılmalıdır.
4. Doğru tedavinin uygulanabilmesi için teşhisin dikkatlice konulması gerekmektedir.

### Osteonekroz tedavisi

Osteonekroz görülen hastalarda amaç, ağrının elimine edilmesi, sert ve yumuşak dokudaki enfeksiyonun kontrol altına alınması, kemik nekrozunun ilerlemesinin durdurulmasıdır. Bu dönemde yeni bir ekspoze nekrotik kemik alanı oluşturabilecek bir başka dentoalveoler cerrahiden kaçınılmalıdır.

Nekrotik kemik alanları yumuşak doku irritasyonuna neden olur. Yumuşak dokunun iyileşmesi için kemik sekestrlerinin uzaklaştırılması ve konturunun düzeltilmesi gerekir.

Hiperbarik oksijen tedavisinin, bu hastalarda cerrahi ya da cerrahi olmayan tedaviye ek olarak kullanılmasının yara iyileşmesinde faydalı olduğu, uzun dönem ağrı ve yaşam kalitesi skorlarını artırdığı gözlenmiştir [95].

Plateletten zengin plazma [104], düşük doz lazer [105], paratiroid hormon [106] ve kemik morfojenik protein kullanımı [107] gibi cerrahi olmayan tedavilerin uygulanmasıyla ilgili de



literatürler bulunmaktadır ancak bunların etkinlikleri hakkında ileri çalışmaların gerektiği vurgulanmaktadır.

Osteonekroz görülen hastalarda uygulanacak tedavi protokolünün evrelere göre belirlenmesi çizelge 2.4.'te gösterilmiştir.

Çizelge 2.4. Evrelere göre osteonekroz tedavi protokolü

Evre	Klinik Özellikler	Tedavi
Risk	Oral ya da intravenöz bifosfonat tedavisi gören hastada nekrotik kemik yok	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Tedavi endike değil</li> <li>✓ Hasta eğitimi</li> </ul>
Evre 0	Klinik olarak nekrotik kemik yok spesifik olmayan klinik bulgular, radyografik değişiklikler ve semptomlar	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Sistemik tedavi</li> <li>✓ Analjezik</li> <li>✓ Antibiyotik kullanımı</li> </ul>
Evre 1	Asemptomatik ya da enfeksiyon belirtisi olmayan hastada ekspoze ve nekrotik kemik ya da fistül varlığı	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Antibakteriyel gargara</li> <li>✓ 3 aylık periyotlarla kontrol</li> <li>✓ Hasta eğitimi</li> <li>✓ Bifosfonat tedavisine devamlılığın değerlendirilmesi</li> </ul>
Evre 2	Ekspoze ve nekrotik kemik ya da fistül varlığı, enfeksiyon, ağrı, ekspoze kemik bölgesinde eritem, pürülan drenaj olabilir ya da olmayabilir	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Antibiyotiklerle semptomatik tedavi</li> <li>✓ Antibakteriyel gargara</li> <li>✓ Ağrı kontrolü</li> <li>✓ Yumuşak doku irritasyonunu rahatlatmak için debridman</li> <li>✓ Enfeksiyon kontrolü</li> </ul>
Evre 3	Ekspoze ve nekrotik kemik ya da fistül varlığı, ağrı, enfeksiyon, 1 veya daha fazla alveoler kemik sınırlarını geçen bölgede ekspoze ve nekrotik kemik (ramus, maksiller sinüs, zigoma), patolojik fraktürle sonuçlanma, ekstraoral fistül, orontral ya da oronazal ilişki, mandibula alt sınırına ya da sinüs tabanına uzanan osteolit	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Antibakteriyel gargara</li> <li>✓ Antibiyotik tedavisi ve ağrı kontrolü</li> <li>✓ Cerrahi debridman ya da rezeksiyon</li> </ul>

### Osteonekroz evrelerinin, klinik özelliklerinin ve tedavi seçeneklerinin açıklanması

**Risk:** İntravenöz ya da oral antirezortif veya antianjiyogenik ilaç kullanan asemptomatik hastalarda görülür. Nekrotik kemik yoktur. Tedavi gerektirmez ancak osteonekroz riski ve hastalığın semptomları hakkında hastalar bilgilendirilmelidir.

**Evre 0:** Bu hastalarda klinik olarak görünen nekrotik kemik yoktur.

- ✓ Semptomlar: Odontojenik bir nedene bağlanamayan odontalji, çenelerde temporomandibular ekleme yayılan kemik ağrısı, enflamasyonla ve sinüs duvarı kalınlaşmasıyla ilgili olabilen sinüs ağrısı, nörolojik fonksiyonda değişiklik
- ✓ Klinik bulgular: Kronik periodontal hastalıkla açıklanamayan diş mobilitesi

Çürük, pulpa nekrozu, travma ya da restorasyonlarla ilişkili olmayan periapikal ya da periodontal fistül

- ✓ Radyografik bulgular:
  - Kronik periodontal hastalıkla ilişkili olmayan alveoler kemik kaybı ve rezorpsiyon
  - Trabeküler yapının değişmesi, yoğun kemik ve çekim soketinde yeni kemik oluşumu görülmemesi
  - Alveoler kemikteki osteoskleroz alanları
  - Periodontal ligamentte ve lamina durada kalınlaşma, sklerozis ve periodontal aralıkta daralma

Bu bulgular evre 1,2,3 hikayesi olan iyileşmiş ve klinik olarak ekspozite kemiği olmayan hastalarda da görülebilir.

- ✓ Tedavi: Semptomatik ve çürük, periodontal hastalıklar gibi lokal faktörlere yönelik konservatif tedavi uygulanmalıdır. Gerektiği durumlarda analjezikler ve enfeksiyonu durdurmak için uygun antibiyotikler verilebilir. Radyografik belirtileri olan hastalar yakın takibe alınmalıdır.

**Evre 1:** Ekspozite ve nekrotik kemik veya fistül görülebilir. Enfeksiyon bulguları yoktur, hasta asemptomatik olabilir. Radyografik bulguları alveoler kemik bölgesinde lokalize olan evre 0' a benzeyebilir.

✓ Tedavi: Antibakteriyel gargara (klorheksidin 0.12%) verilmelidir.

Evre 2: Enfeksiyonla beraber görülen ekspoze ve nekrotik kemik ya da fistül oluşumu görülür. Hasta semptomatiktir. Radyografik bulguları alveoler kemikte lokalize olmuş evre 0'a benzerlik gösterebilir.

✓ Tedavi: Antibiyotik terapisinin yanında antimikrobiyal gargaralar verilmelidir. Özellikle penisilin türevi antibiyotikler reçete edilir. Alerjisi olanlarda genellikle klindamisin önerilir [108, 109].

Evre 3: Ekspoze ve nekrotik kemik veya kemikten sondlanan fistül oluşumu, eşlik eden enfeksiyon ve aşağıdaki durumlardan en az birinin olması gerekir;

- Alveoler kemik sınırını geçen ekspoze nekrotik kemik ( mandibula alt sınırı, ramus, maksiller sinüs, zigoma)
- Patolojik kırık
- Ekstraoral fistül
- Oroantral ya da oronazal ilişki
- Mandibula alt sınırı ya da sinüs tabanına uzanan osteolizis

✓ Tedavi: Antibiyotikle kombine debridman ve rezeksiyon uygulanır. Evre 3'te olan semptomatik hastalara rezeksiyondan sonra obturator ya da damak protezi ile rekonstrüksiyon yapılmalıdır. Hastalığın evresine bakılmaksızın hareketli kemik sekestrları yumuşak doku iyileşmesine olanak sağlamak için uzaklaştırılmalıdır. Semptomatik dişin nekrotik kemik dokusuyla birlikte çekilmesine yeni nekrotik kemik oluşumunu indükleyebileceğinden dikkatle karar verilmelidir.

### **2.8.3. Dental implantlar ve bifosfonat tedavisi**

Bifosfonat tedavisi gören hastalarda implant uygulaması osteonekroz için predispozan bir faktördür. Bu nedenle bu hastalarda implant planlamadan önce bifosfonat kullanımının intravenöz mü oral mi olduğu titizlikle tespit edilmelidir.

Yapılan araştırmalarda [19, 94, 110] oral bifosfonat tedavisi gören hastalarda osteonekroz gelişiminin daha az sıklıkla görüldüğü, ilave önlemlerle implant uygulamalarının güvenle

yapılabileceği bildirilmektedir. Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği, yaşı uygunsa ve steroid kullanmıyorsa, 3 yıldan az süredir oral bifosfonat kullanan hastalarda implant yerleştirmenin kontrendike olmadığını belirtmiştir. 3 yıldan fazla bifosfonat tedavisi görüyorsa cerrahiden en az 3 ay önce ilacı kesmesi ve iyileşme tamamlandıktan sonra ilaca yeniden başlaması önerilmektedir.

İmplantların başarısı, güvenliği ve osteonekroz görülme insidansı ile ilgili 2006 yılında yapılan 3 yıllık longitudinal bir çalışmada 25'i bifosfonat (70 mg alendronat) kullanan 50 hasta ve 210 implant değerlendirilmiştir. Bifosfonat kullanan ve kullanmayan her iki grupta da osteonekroz görülmediği bildirilmiştir. Postoperatif iyileşme, osteointegrasyon ve 12-24 aylık sağkalım incelendiğinde implantların %99.2'sinin başarılı bir şekilde fonksiyon gördüğü belirtilmiştir. Sonuçta oral bifosfonat kullanımının dental implant yerleştirilen hastalarda osteonekrozla ilişkisi olmadığı tespit edilmiştir [9].

2008 yılında yapılan retrospektif bir çalışmada, çeşitli oral bifosfonat kullanan 115 hastada 468 implant incelenmiş, çenelerde implant başarısını etkileyen herhangi bir osteonekroz oluşumuna rastlanılmadığı bildirilmiştir [94].

2018 yılında yapılan sistematik derlemede, intraoral bifosfonat kullanan hastalarda implant başarısının %98.8 ( 423 implanttan 5'i başarısız), intravenöz tedavi görenlerde başarının %91 ( 68 implanttan 6'sı başarısız) ve herhangi bir bifosfonat kullanmayanlarda başarının %97 ( 842 implanttan 27'si başarısız) olduğu belirtilmiştir. Bu derlemede taranılan literatürlerde implant uygulamalarında intravenöz bifosfonat kullananların risk altında oldukları ancak intraoral tedavi gören bireylerde gerekli tedbirler alınarak daha başarılı sonuçların elde edilebileceği savunulmuştur [110] .

## **2.9. Biyobelirteçler**

Diagnostik yöntemler periodontal hastalığın aktivitesini değil doku yıkımının kümülatif etkisini yansıttığından periodontal hastalığın erken tespiti ve ilerleyişini tanımlamak için biyobelirteçlerden yararlanmak gerekir [111]. Hastalıkla ilişkili tükürük mediyatörlerinin çalışılması sitokinlerin biyoyararlanımının kontrol edilmesini amaçlayan etkili tedavi yöntemleridir [112].

Biyobelirteçler, biyolojik ve patojenik proseslerin ya da terapötik girişimlere farmakolojik cevapların objektif olarak ölçülüp değerlendirilebilen indikatörü olarak tanımlanmıştır [112]

Oral sıvılardaki birçok biyobelirteç enflamatuar mediyatörleri, kollajen degradasyonunu ve kemik turnoverıyla ilişkili molekülleri gösterir bu nedenle muhtemel hastalık aktivitesi hakkında bilgi verir. Bu biyobelirteçler kemik remodelingi ve yıkımı hakkında erken bir gösterge olabilir [113].

Tükürük analizi, dişeti oluğu sıvısı analizine benzerlik gösterir ve ağız içindeki lokal patolojik değişiklikleri serumdan daha iyi belirlenmesini sağlar. Dişeti oluğu sıvısına göre tükürüğün avantajları, kolay ulaşılabilmesi, daha yüksek hacimde ve basit yöntemlerle toplanabilmesidir [112].

## 2.10. Sitokinler

Sitokinler immün hücreler tarafından üretilen, hücreler arası iletişimde rol alan, aynı çevredeki başka hücreler üzerinde etkileri görülen çözünebilir faktörler olarak tanımlanır [114].

Sitokinlerin enflamasyonun rezolüsyonunda, yara iyileşmesi, tamir ve rejenerasyonda büyük rol oynadığı bilinmektedir. Makrofajlar, T lenfosit, B lenfosit, mast hücreleri, endotelial hücreler, fibroblastlar ve çeşitli stromal hücreler tarafından üretilir [38].

Sitokinler pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar olarak iki grupta incelenmektedir.

- Pro-enflamatuar etkili sitokinler:

TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 \*, IL-7, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, IL-19, IL-21, IL-23, IL-24, IL-33, IL-36, IFN-gamma, IFN- $\alpha$  \*, TGF- $\beta$  \*, Leukemia inhibitory factor (LIF) \*, IL-1F8, IL-1F6, IL-1F9

- Anti-enflamatuar etkili sitokinler:

IL-1Ra, IL-4, IL-10, IL-6 \*, IL-11, IL-13, IL-1F1, IL-1F5, IL-1F7, IL-1F10, IFN- $\alpha$  \*, TGF- $\beta$  \*, Leukemia inhibitory factor (LIF) \*

- Pro-enflamatuar ve anti-enflamatuar etkili sitokinler:

IL-6, IFN- $\alpha$ , TGF- $\beta$ , Leukemia inhibitory factor (LIF)

### **2.11. Periodontal Hastalıkta Kemik Biyobelirteçleri**

- Kemik formasyon biyobelirteçleri:

Total alkalen fosfataz, kemik spesifik alkalen fosfataz, osteokalsin, C-terminal propeptit tip 1 prokollajen, N-terminal propeptit tip 1 prokollajen

- Kemik rezorpsiyon biyobelirteçleri:

Hidroksiprolin, CTx, NTx, Kemik sialoprotein [113]

### **2.12. Oksidatif Stres Biyobelirteci**

- 8-OHdG [112]

### **2.13. Osteoporoz Patogenezinde Lokal Sitokinler**

Kemik kaybına neden olan mekanizma; östrojen eksikliği, rezorptif sitokinlerin (RANKL, TNF- $\alpha$ ) ve interlökinlerin (IL-1 $\beta$  and IL-6) aşırı salınımıdır [8, 56, 57].

Birçok sitokin kemik-hücre fonksiyonunu etkiler. Östrojen eksikliği olan kadınların kemik iliği kültürlerinde, östrojen replasmanı yapılmış kadınların kültürleri ile kıyaslandığında, anlamlı olarak daha fazla IL-1, IL-6, TNF- $\beta$  ve prostaglandin E2 yapımı saptanmıştır [115]

Birçok hayvan deneyinin sonuçlarına göre IL-1 ve TNF- $\alpha$  kemik yıkımının güçlü stimülatörleridir. Kemikteki asıl kaynakları, kemik iliği hücreleri, özellikle makrofajlardır. IL-1 kemik hücrelerinde, IL-6 osteoblastlar ve kemik iliğindeki diğer hücreler tarafından üretilir [10].

PTH, prostaglandin E2 (PGE2) ve IL-1 gibi kemik yıkımını stimüle eden mediyatörler, osteoblastik hücrelerden IL-6 yapımını artırır. IL-6 osteoklastogenezis ve kemik yıkımını

en çok prostaglandine bağımlı yoldan stimüle eder. Östrojen eksikliğinde kemik iliği kültürlerinde IL-6 yapımı artmıştır [10].

IL-18, granülosit monosit-koloni stimüle edici faktörü (GM-CSF) artırarak ve hücreleri osteoklast yolundan ayırarak osteoklastogenezisi azalttığı belirtilmektedir. Bu faktörlerin rolleri olabilir ancak direkt etkilerini gösteren çalışmalara rastlanılamamıştır [116].

Reaktif oksijen türlerinin osteoklastların ürettiği süperoksitlerle kemik degradasyonu ile kemik rezorpsiyonunda etkili olduğu gösterilmiştir [117]. Isomura ve arkadaşlarının yaptığı bir hayvan çalışmasında reaktif oksijen türlerinin osteoporozu neden olabileceği 8-OHdG gibi oksidatif stres markerlarının ve kemik rezorpsiyonu arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir [118].

#### **2.14. İnterlökin-1 beta (IL-1 $\beta$ )**

ELISA yönteminin geliştirilmesiyle IL-1 $\beta$  periodontal hastalığa sahip bireylerin gingival doku ve sıvısında ilk değerlendirilen sitokin olmuştur [119].

Periodontal hastalıklarda en çok çalışılan tükürük biyobelirteci olan IL-1 $\beta$ 'nin ; enfeksiyon sırasında nötrofillerin B ve T hücrelerinin aktivasyonuna, akut faz proteinlerin salınımına neden olan immünolojik fonksiyonları vardır. Bu şekilde bağ doku yıkımını ve kemik rezorpsiyonunu uyarır.

IL-1 $\beta$  lökosit ve endotelial hücrelerdeki adezyon moleküllerinin artışı indükler, lökositlerin enflamasyon bölgesine sirkülasyonunu sağlayan kemokinlerin üretimini stimüle eder. Ayrıca arasıdonik asit kaynaklı 20 karbonlu esansiyel yağ asidi prostoglandinler ve matriks metalloproteinazlar gibi enflamatuar cevabı güçlendiren diğer enflamatuar mediyatörlerin salınımını da artırır [120].

Yapılan birçok çalışmada periodontitis görülen hastalarda sağlıklı bireylere göre IL-1 $\beta$  seviyesinin yüksek olduğu ve periodontitisin klinik parametreleriyle korelasyon gösterdiği, periodontal tedaviden sonra IL-1 $\beta$  seviyesinin azaldığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır bildirilmiştir [121-128].

Tükürükteki IL-1 $\beta$  konsantrasyonu diyabet ve sigara gibi sistemik faktörlerden etkilenmez. Periodontal sağlık ve hastalık ayırımını yapmada yüksek spesifiteye ve hassasiyete sahiptir [127, 129].

IL-1 $\beta$ 'nın cep derinliği ve ataşman kaybıyla doğrudan ilişkisi olduğu gösterilmiştir [121, 122, 125, 130].

## **2.15. İnterlökin-17 (IL-17)**

IL-17 pro-enflamatuar bir sitokindir ve T-helper 17 (Th17) hücreleri ile nötrofiller tarafından üretilir [131]. IL-17 üretimi ilk olarak 2004 yılında periodontitis görülen hastaların gingival dokularında tespit edilmiştir [132].

Enflamatuar bölgeye nötrofillerin gelmesinde etkili olduğu gösterilmiştir [133]. Endotelyal, epitelyal hücreler, fibroblastlar olmak üzere birçok hücre tipini stimüle eder, IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , matriks metalloproteinazlar ve kemokinler gibi enflamatuar mediyatörleri üretir ve RANKL'ı indükleyerek osteoklastogenezde görev alır [134-136].

IL-17 sitokin ailesi mikrobiyal organizmalara karşı konak cevabında ve kronik enflamatuar hastalıkların patogenezinde oldukça önemli rolleri vardır. Solubl dokularda, serumda, tükürükte ve dişeti oluğu sıvısında seviyelerinin yükseldiği çeşitli çalışmalarla tespit edilmiştir.

Yapılan çalışmalarda kronik ve agresif periodontitiste IL-17 seviyesinin arttığı gösterilmiştir [137-139].

Araştırmalarda periodontitisli hastalarda P.gingivalisin dış membran proteinlerinin IL-17 sekresyonunu indüklediği bu nedenle anılan biyobelirtecine gingivitisten çok periodontitis hastalarında görüldüğü rapor edilmiştir [140].

Kronik periodontitiste cerrahi olmayan periodontal tedavinin IL-17 salınımını azaltabileceği belirtilmiştir [141].

Sonuç olarak iltihabi hastalıklarda IL-17'nin ve reseptörlerinin oldukça önemli terapötik bir mediyatör olduğu savunulmuştur [142, 143].



IL-17'nin farklı alt grupları incelendiğinde periodontitis görülen hastalarda yükseldiği bulunmuş ancak periodontitis için uygun bir biyobelirteç olduğu konusunda ileri çalışmalara gereksinim olduğu bildirilmiştir [143, 144].

### **2.16. Kemik Spesifik Alkalen Fosfataz (ALP)**

Alkalen fosfataz tüm dokularda özellikle akciğer, karaciğer ve kemikte bulunan spesifik olmayan bir hidrolaz enzimdir. Periodonsiyumda periodontal ligamentin normal turnoverının, kök sement yapımının devamlılığı ve kemik homeostazisinin önemli bir parçasıdır. Kalsifikasyonda rol alıp, aktif kemik remodelingin prosesinde ALP seviyesinde artış gözlenir.

Deneysel gingivitis modellerinde periodontal hastalıkta, ALP ve cep derinliği ile enflamasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulunduğu belirtilmiştir. ALP periodontal yıkımın endikasyonunda tedavi işlemlerinin planlanması için uygun bir indikatör olarak değerlendirilmektedir [113].

Periodontitis görülen hastalarda ataşman kaybı ile alkalen fosfatazın serumdaki seviyesinin azalışı arasında korelasyon olduğu tespit edilmiştir [145, 146].

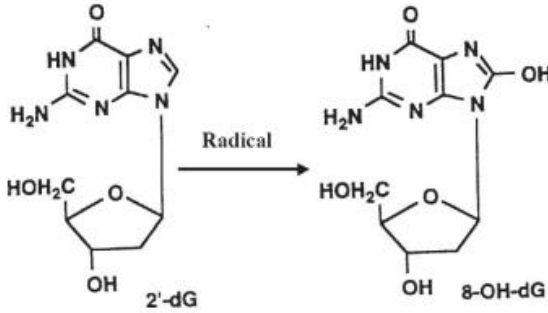
Konu ile ilgili yapılan çalışmalarda ALP seviyelerinin periodontal hastalıklı bireylerde yükseldiği ve konvansiyonel periodontal tedavi sonrasında anlamlı bir düşüşün olduğu gösterilmiştir [147].

### **2.17. 8-hidroksideoksi-guanozin (8-OHdG)**

Oksidatif stres canlı organizmalarda reaktif oksijen türleri ile antioksidan mekanizmaları arasında oluşan dengesizlik olarak tanımlanır. Reaktif oksijen türleri (ROT), fizyolojik ve patolojik olaylar neticesinde hücrelerden açığa çıkan tamamlayıcı reaksiyon ürünüdür. Bu ürünler süperoksit radikaller, hidrojen peroksit ve hidroksil radikallerdir. Oksidatif stresin oral durumları da içeren birçok sistemik hastalığı etkilediği gösterilmiştir [148]. Son araştırmalar reaktif oksijen türlerinin fibroblast ve osteoblast hücreleri direk etkileyebildiğini ve ekstraselüler matrikste kollajen üretimini azaltabileceğini ortaya koymuştur [149].

Tükürüğün oksidatif strese karşı defansın ilk aşaması olduğu düşünülmektedir. Tükürükteki anahtar antioksidan mekanizmalar ; ürik asit, albümin, askorbik asit ve glutatyondur. Çalışmalar kronik periodontitiste antioksidan seviyelerinin azaldığını, lipid peroksidasyonunun son ürünleri olan malondialdehitin ve DNA oksidasyon markerı 8-hidroksideoksi-2-guanozinin (8-OHdG) periodontitisli hastalarda önemli düzeyde yüksek olduğunu göstermektedir [150-152].

Tükürük 8-OHdG seviyelerinin kronik periodontitisli hastalarda sağlıklılara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Oksidatif stresle indüklenen DNA hasarını tespit etmek için en çok kullanılan markerın 8-OHdG olduğu bildirilmektedir [4]. 8-OHdG vücut sıvılarından salgılanan bir nükleosittir [153, 154].



Şekil 2.5. 8-OHdG molekülü [155]

Hücrede oksidatif stres ; membran lipid peroksidasyonu ile başlar, farklı sitozolik proteinler bunu takip eder ve DNA oksidasyonu ile sonlanır. Periodontitiste oksidatif stresin arttığı gösterilmiştir. Bunun sonucu olarak DNA hasarı görülebilir ve DNA hasarının belirteçlerinden biri 8-OHdG'dir. Birçok kronik enflamatuar hastalıkla ilişkisi gösterilmiştir [153, 154].

Oksidatif stres ve kemik rezorpsiyonu arasındaki ilişki ile ilgili literatürdeki çalışmalar sınırlıdır. Kronik periodontitis görülen hastalarda tükürüğün antioksidan defans sistemi ve tükürük kemik rezorpsiyon biyomarkerları arasındaki ilişkinin daha iyi anlaşılabilmesi için kapsamlı çalışmalar gerekmektedir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Hasta Seçimi

Çalışmamıza Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniğine Haziran 2018- Ocak 2019 tarihleri arasında çeşitli nedenlerden dolayı başvuran, periodontal muayeneyi ve biyolojik sıvı örneklerini vermeyi kabul eden hastalar dahil edildi. Çalışmada osteoporoz nedeniyle en az bir yıldır oral bifosfonat kullanan 25 ve yaş, cinsiyet ve eğitim durumu gibi benzer demografik özelliklere sahip sistemik açıdan sağlıklı 50 kişi olmak üzere 75 yetişkin birey yer aldı. Hastalara çalışma öncesinde araştırmanın amacı ve yöntemi anlatılıp, katılım için yazılı onamları (EK-1) alındıktan sonra çalışmamıza dahil edildi ve araştırmaya başlandı. Çalışmanın etik uygunluğu ‘ Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun’ ‘22.06.2018 tarih’ ve ‘26120’ sayılı kararı ve ‘ Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumunun’ ‘11.10.2018 tarih’ ve ‘ 93189304-514.11.01-/178531’ sayılı kararıyla onaylandı.

Dahil edilme kriterleri;

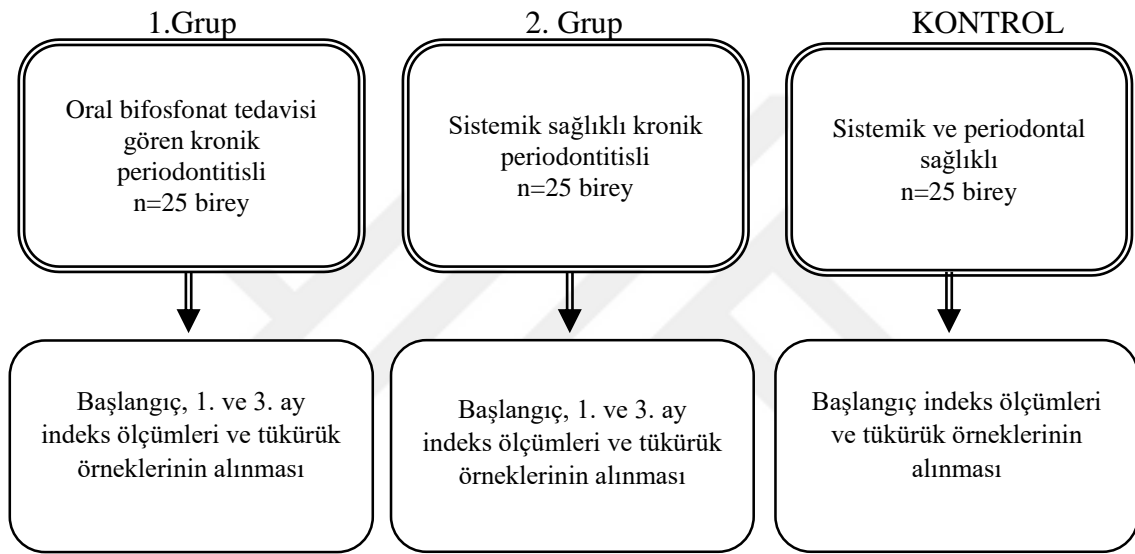
- 18 yaşından büyük olan,
- Kooperasyonu iyi olan,
- Sigara kullanmayan,
- En az 1 yıl süreyle oral bifosfonat ( haftada 1x1; 70 mg) alan ve kliniğimize başvurduğunda bifosfonat tedavisine devam eden,
- Osteoporoz nedeniyle hormon tedavisi almayan.

Dahil edilmeme kriterleri;

- Son 3 ayda periodontal tedavi ve/veya cerrahi tedavi gören,
- Son 6 ay içerisinde antibiyotik kullanmış olan,
- Gebelik ve laktasyon döneminde olan,
- Devamlı olarak antikonvülsan, immünsupressif, kalsiyum kanal blokerleri gibi ilaçlar kullanan,
- Akut ağrısı (Pulpitis, apikal apse, aft, perikoronitis v.s.) olan

### 3.2 Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

Çalışmamıza katılan hastaların dağılımı Şekil 3.1. de izlenmektedir. Bu çalışma protokolüne göre bireyler; klinik değerlendirme ve periodontal indeks ölçümlerini takiben sistemik ve periodontal açıdan sağlıklı, oral bifosfonat tedavisi gören kronik periodontitis, sistemik sağlıklı kronik periodontitis olarak üç gruba ayrılmıştır. Oral bifosfonat tedavisi gören kronik periodontitisli 25 birey 1.grubu oluşturmuştur. Sistemik sağlıklı kronik periodontitisli 25 birey 2. grubu, sistemik ve periodontal açıdan sağlıklı 25 birey 3.grubu oluşturmuştur.



Şekil 3.1. Çalışma grupları

### 3.3. Çalışma Planı

Çalışmaya katılacak tüm hastalar oral hijyen konusunda bilgilendirilip, tüm hastalara Roll fırçalama tekniği, diş ipi ve/veya ara yüz fırçası kullanımı gösterildi. Araştırmada, periodontitis görülen gruptaki bireylerden, başlangıç, 1. ve 3. ay klinik periodontal indeksler; Plak indeksi (PI), gingival indeks (GI), klinik ataşman seviyesi (KAS), cep derinliği (CD), sondlamada kanama indeksi (SKİ) değerleri elde edildi. KAS Mirrielees ve ark'nın sınıflamasına göre  $\leq 3$  mm (2-4 mm) arası olan hastalar dahil edildi. Biyobelirteçlerden; IL-1 $\beta$ , IL-17, 8-OHdG, ALP için başlangıçta, 1. ve 3. aylarda tükürük örnekleri toplandı. Periodontal açıdan sağlıklı olan bireylerden sadece başlangıç tükürük örneği alındı.

Periodontitis teşhisi konulan hastalara tükürük örnekleri toplandıktan sonra cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulandı.

Cerrahi olmayan periodontal tedavinin etkisinin belirlenmesi amacıyla tükürükteki belirtilen biyobelirteçler ELISA yöntemiyle değerlendirildi.

### **3.4. Klinik İndeksler ve Ölçümler**

Hastaların periodontal açıdan değerlendirilmesi için, tüm ağızdan her bir dişin 4 farklı yüzeyinden (mesial, bukkal, distal, lingual) PI ( Silness & Loe 1964) , GI (Loe & Silness 1963), SKİ (Ainamo & Bay 1975), CD ve KAS, Williams sondu kullanılarak kaydedildi. Kaydedilen ölçümler toplanıp 4 çarpı diş sayısına bölünerek her bir birey için ortalama değerler belirlendi. Kanamadan etkilenmemesi için tükürük örneklerinden sonra periodontal klinik ölçümler kaydedildi.

#### **3.4.1. Plak indeksi (Silness ve Loe 1964) [156]**

Bu indeks çalışmaya katılan kişilerin oral hijyen durumlarının belirlenmesi ve serbest dişeti kenarı boyunca uzanan plağın kalınlığını belirlemek amacıyla kullanıldı.

0: Diş yüzeyinin dişeti bölgesinde bakteri plağı yoktur.

1: Serbest dişeti kenarı ile komşu diş yüzeyine tutunmuş film şeklinde sond yardımı ile saptanabilen plak vardır.

2: Dişeti cebi içerisinde ve dişeti kenarına komşu diş yüzeyinde çıplak gözle görülebilen orta derecede yumuşak eklenti bulunmaktadır.

3: Dişeti kenarına komşu dişeti yüzeyinde ve cep içerisinde yumuşak eklenti fazladır.

### **3.4.2. Gingival İndeks (L e ve Silness 1963) [157]**

Bu indekste çalışmaya katılan kişilerin serbest dişeti kenarındaki enflamasyon değerlendirilmiştir.

0: Sağlıklı dişeti

1: Hafif enflamasyon, hafif renk değişikliği ve  dem bulunmaktadır ancak sondlamada kanama yoktur.

2: Orta derecede enflamasyon, hiperemi,  dem ve sondlamada kanama görülmektedir.

3: şiddetli enflamasyon, belirgin kırmızılık,  dem, spontan kanamaya eğilim ve ülserasyon bulunmaktadır.

### **3.4.3. Cep derinliği**

Periodontal sond dişin uzun aksına paralel, 25 g'lık kuvvet uygulanarak dişeti kenarından dişeti cebi tabanına kadar olan mesafenin ölçümü milimetrik olarak kaydedildi.

### **3.4.4. Sondlamada kanama indeksi (Ainamo ve Bay 1975)**

Periodontal cebin sondlanmasını takiben 10-15 saniye içinde dişeti cebi kenarında oluşan kanamaya göre var ya da yok olarak kaydedildi.

### **3.4.5. Klinik ataşman seviyesi**

Mine-sement sınırı ile sulkus tabanı arasındaki mesafe olarak ölçüldü. Tüm dişlerin KAS  l mleri bukkal, lingual, mesial, distal olmak üzere dört bölgeden yapıldı.

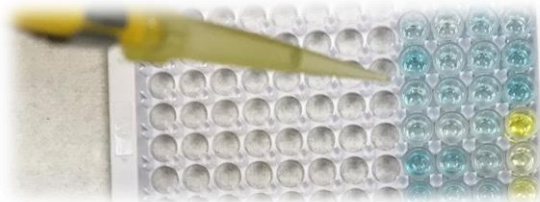
## **3.5. Tükürük  rneklerinin Toplanması**

Tükürük  rnekleri kanamadan etkilenmemesi için periodontal klinik ölçümlerden önce toplandı. Örneklemeden  nceki 2 saat içinde, herhangi bir besin maddesi ve sıvının t k tilmemesi, ağız gargarası kullanılmaması, sakız çiğnenmemesi ve ağız alkalanmaması

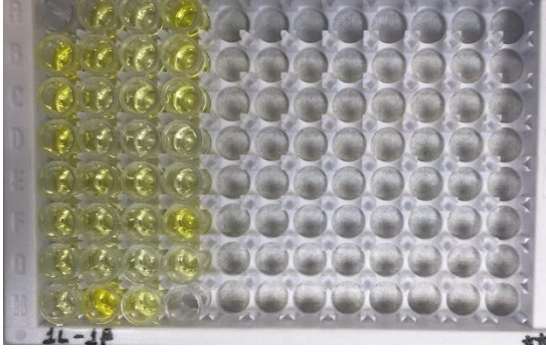
konusunda hastalar bilgilendirildi. Testin sonuçlarının etkilenmemesi için örneklemeden 2 saat önce atravmatik şekilde titizlikle diş fırçalamaları önerildi. Uyarılmamış tükürük örnekleri, hastalar ağızlarını su ile çalkalayıp tükürdükten sonra kapaklı polipropilen tüplere 5 dakika süreyle toplandı. Örnekler içinde yabancı madde ( kan, besin artığı vb.) tespit edildiğinde örnekleme tekrar edildi. Tükürük örnekleri analiz edilinceye kadar -80 C de saklandı.

### 3.5.1. Tükürük örneklerinin değerlendirilmesi

1. Tükürük örnekleri Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda 450 nm dalga boyunda ELISA cihazı kullanılarak çalışıldı.
2. 1217.7 g 'da 10 dakika santrifüj edilerek çalışılana kadar -80 derecede muhafaza edildi.
3. Örnekler 40 µl hacminde mikro kuyucuklara yerleştirildikten sonra her biyobelirtecin antikoruna 10 µl ve streptavidin-HRP (Streptavidin horseradish peroxidase) 50 µl olarak eklendi. Karışımı sağlandıktan sonra üstü yapışkan bir bantla ile kapatılarak 37°C'de 60 dakika inkübasyona bırakıldı.
4. Plate üstündeki bant kaldırıldıktan sonra 5 kez yıkama işlemi uygulandı.
5. Her bir mikro kuyucuğa 50 µl substrat A solüsyonu ile 50 µl substrat B solüsyonu eklendi. Plate'in üstü bantla kapatılarak 37°C'de karanlıkta 10 dakika süreli inkübasyona bırakıldı.
6. İnkübasyon sonrası mikro kuyucuklara 50 µl sonlandırıcı solüsyon eklendi ve örneklerin renginin maviden sarıya değiştiği gözlemlendi. Reaksiyonun sonlandırılmasından sonra 450 nm'de 10 dakika boyunca ELISA mikroplate okuyucu kullanarak örneklerin optikal densitesi belirlendi.



Resim 3.1. Sonlandırıcı Solüsyonla örneklerin renginin değişmesi



Resim 3.2. Reaksiyonun sonlandırılması

### 3.6. İstatistiksel Yöntemler

Araştırma öncesi gerekli olgu sayısını belirlemek amacıyla; faktöriyel düzende faktörlerden birinin tekrarlandığı “Tekrarlanan Ölçümler Varyans Analizi” yöntemi için yapılan güç analizleri sonucu örneklem genişliği her bir grupta en az 22 birey olmak üzere toplamda en az 66 birey olarak, belirlenmiştir. Bu durumda testin gücünün yaklaşık olarak % 80,57 olarak elde edilmesi beklenmektedir.

Verinin istatistiksel analizi için SPSS for Windows versiyon 23 kullanıldı. Öncelikle verilerin normallik (Kolmogorov-Smirnov) ve varyansların homojenliği (Levene Testi) varsayımlarını sağlayıp sağlanmadığı incelenmiştir. Değişkenlerin tanımlayıcı istatistikleri  $\text{ort} \pm \text{sdt.sapma}$  olarak verilmiştir. Gruplar arası ortalamalara ilişkin farkları belirlemek için tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) ve ikili karşılaştırma testlerinden (post-hoc) Tukey testi uygulandı. Gözlem süreleri boyunca grup içi farklılıkları test etmek için Tekrarlı ölçümler için ANOVA (Repeated Measures ANOVA) uygulandı ve ikili karşılaştırmaları için (post-hoc) Bonferroni testi uygulandı. Biyomarkerlar ve klinik parametreler arasındaki olası ilişkileri araştırmak için Pearson korelasyon analizi yapıldı. Tüm testler için  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi [183].



## 4. BULGULAR

### 4.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya, oral bifosfonat tedavisi gören kronik periodontitisli 25 birey (grup 1), sistemik sağlıklı kronik periodontitisli 25 birey (grup 2), sistemik ve periodontal açıdan sağlıklı 25 birey katılmıştır. Kontrol grubunda ortalama yaş 39.60; 1.grupta 57.04; 2.grupta 49.72 olarak elde edilmiştir (Çizelge 4.1.).

Çizelge 4.1. Hastalara ait yaş ortalaması

	Ortalama±standart sapma
Grup 1 (n=25)	57.04 ±7.54
Grup 2 (n=25)	49.72±49.72
Kontrol (n=25)	39.60±8.90

### 4.2. Klinik Verilerin Değerlendirilmesi

#### 4.2.1. Plak indeksi (Pİ)

Çizelge 4.2. Tüm gruplara ait plak indeksi değerlerinin başlangıç, 1. ve 3. aylardaki değişimleri

	Grup 1 (n=25)	Grup 2 (n=25)	Kontrol (n=25)	$p^{\#}$	$p^{\Sigma}$
Pİ 0	0.726±0.633Aa	0.528±0.342Aa	0.072±0.036B	<0.001***	0.177
Pİ 1	0.326±0.343Ab	0.157±0.161Bb			0.013*
Pİ 3	0.474±0.470Ac	0.138±0.145Bb			0.01**

A,B: Gruplararası karşılaştırmalar büyük harf ile gösterilmiştir. Aynı harfle gösterilen iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Farklı harfle gösterilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. a,b,c : Grup içi karşılaştırmalar küçük harfle gösterilmiştir.. Farklı harf ile gösterilen zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. $p^{\Sigma}$ : Bağımsız iki örneklem t testi(Independent Samples t Test),  $p^{\#}$ : Varyans Analizi (ANOVA), \* $p<0.05$  , \*\* $p<0.01$  , \*\*\* $p<0.001$

Gruplar arası ortalamalara ilişkin farkları belirlemek için tek yönlü varyans analizi (One-Way ANOVA) ve ikili karşılaştırma testlerinden (post-hoc) Tukey testi uygulandı. Gözlem süreleri boyunca grup içi farklılıkları test etmek için Tekrarlı ölçümler için ANOVA

(Repeated Measures ANOVA) uygulandı ve ikili karşılaştırmaları için (post-hoc) Bonferroni testi uygulanmıştır.

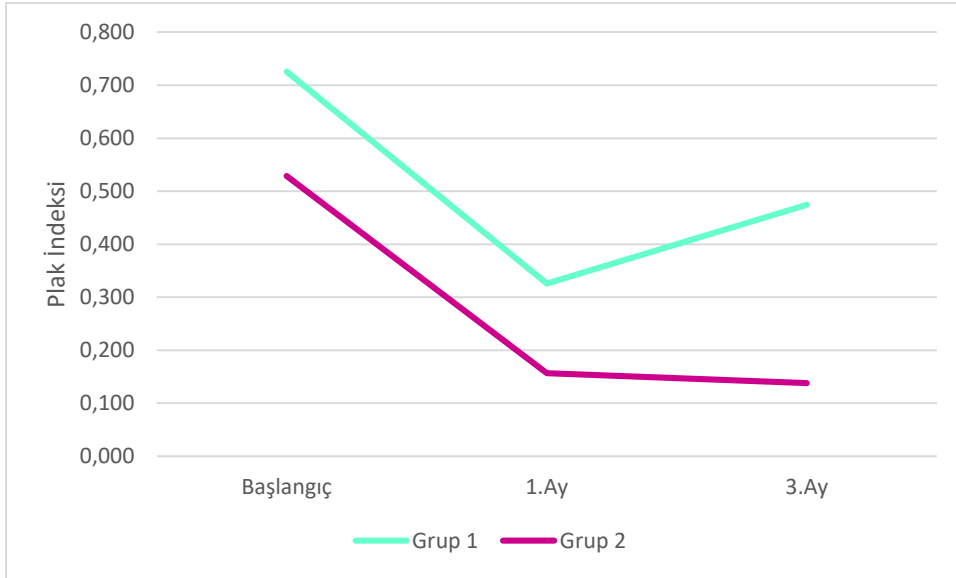
Plak indeksi bifosfonat kullanan grupta (1.grup) başlangıçta ortalama değer  $0.726 \pm 0.633$ ; sistemik sağlıklı periodontitisli grupta (2.grup)  $0.528 \pm 0.342$ ; kontrol grubunda  $0.072 \pm 0.036$  olarak elde edilmiştir. İkili grup karşılaştırmaları (Tukey testi) yapıldığında, kontrol grubunun ortalamasının, 1.grup ile 2.grup ortalamalarından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği ( $p < 0.001$ ) ancak 1 ve 2.grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur.

1.ayda 1.grupta ortalama değer  $0.326 \pm 0.343$ ; 2.grupta ortalama değer  $0.157 \pm 0.161$  olarak elde edilmiştir. Bu ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

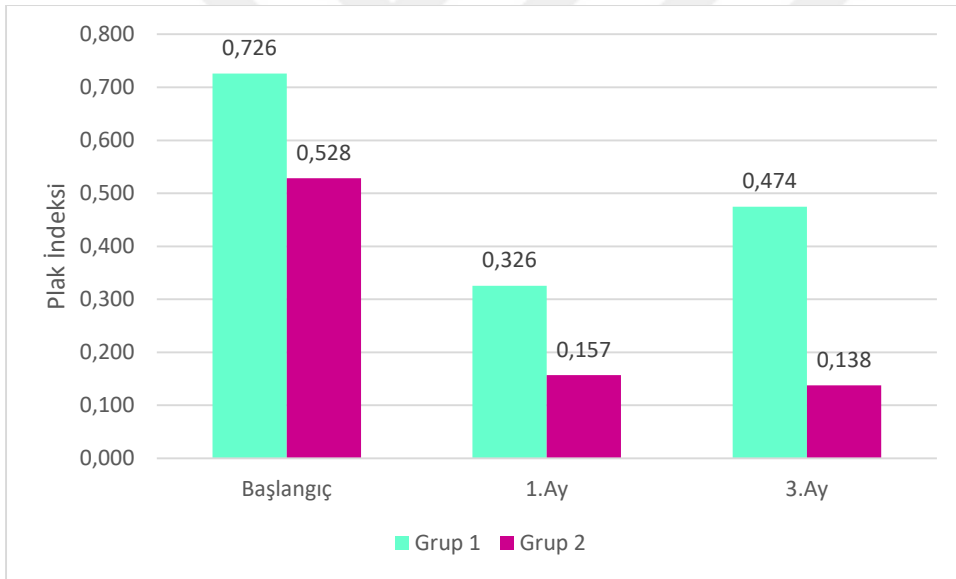
3.ayda 1.grupta ortalama değer  $0.474 \pm 0.470$ ; 2.grup ortalama değer  $0.138 \pm 0.145$  olarak elde edilmiştir. Bu ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur. ( $p < 0.01$ ).

1.grupta başlangıç ve 1.ay Pİ ortalama değerleri ( $p < 0.001$ ), 1.ay ve 3.ay Pİ ortalama değerleri ( $p = 0.002$ ) ve başlangıç ve 3.ay Pİ ortalama değerleri ( $p = 0.017$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur.

2.grupta başlangıç ve 1.ay Pİ ortalama değerleri ( $p < 0.001$ ) ile başlangıç ve 3.ay Pİ ortalama değerleri ( $p < 0.001$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. 1. ve 3.aylar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır.



Şekil 4.1. Plak indeksi değerlerinin zamana göre değişimi



Şekil 4.2. Plak indeksi değerlerinin zamana göre gruplar arasında dağılımı

#### 4.2.2. Gingival indeks (Gİ)

Çizelge 4.3. Tüm gruplara ait gingival indeks değerlerinin başlangıç, 1. ve 3. aylardaki değişimleri

	<b>Grup 1 (n=25)</b>	<b>Grup 2 (n=25)</b>	<b>Kontrol (n=25)</b>	<b>p<sup>#</sup></b>	<b>p<sup>Σ</sup></b>
<b>Gİ 0</b>	0.173±0.119Aa	0.332±0.202Ba	0.008±0.028C	<0.001***	0.001***
<b>Gİ 1</b>	0.101±0.101Ab	0.089±0.079Ab			0.626
<b>Gİ 3</b>	0.155±0.129Aab	0.088±0.066Bb			0.025*

A,B: Gruplararası karşılaştırmalar büyük harf ile gösterilmiştir. Aynı harfle gösterilen iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Farklı harfle gösterilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. a,b,c : Grup içi karşılaştırmalar küçük harfle gösterilmiştir. Farklı harf ile gösterilen zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. **p<sup>Σ</sup>**: Bağımsız iki örneklem t testi (Independent Samples t Test), **p<sup>#</sup>**: Varyans Analizi (ANOVA), \*p<0.05 , \*\*p<0.01 , \*\*\*p<0.001.

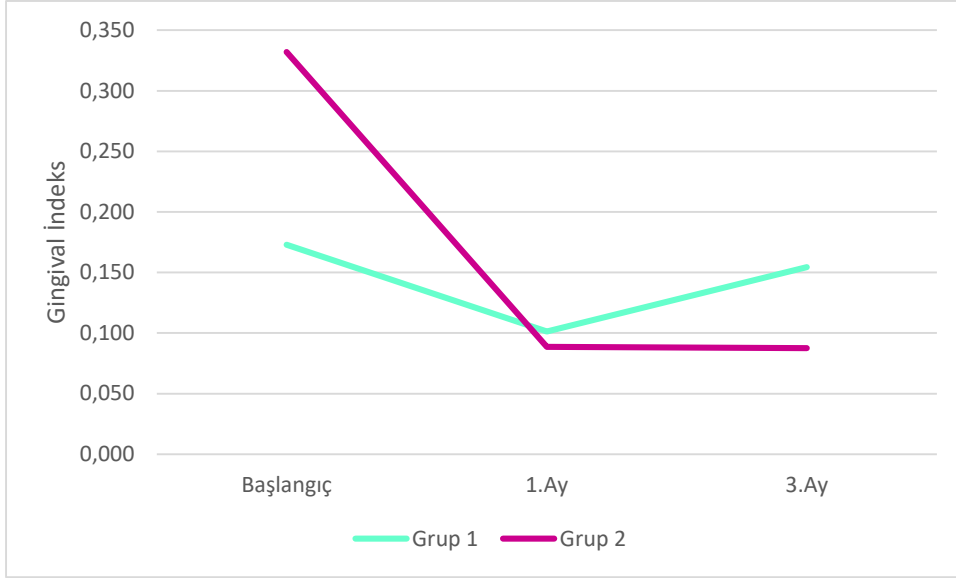
Gingival indeks bifosfonat kullanan grupta (1.grup) başlangıçta ortalama değer 0.173±0.119; sistemik sağlıklı periodontitisli grupta (2.grup) 0.332±0.202 ; kontrol grubunda 0.008±0.028 olarak elde edilmiştir. Başlangıçta üç grup ortalamalarına ilişkin farklar incelendiğinde, her üç grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p<0.001). 1.grup ile 2.grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark vardır (p<0.001).

1.ayda 1.grupta ortalama değer 0.101±0.101; 2.grupta ortalama değer 0.089±0.079 olarak elde edilmiştir. 1.grup ve 2.grup ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

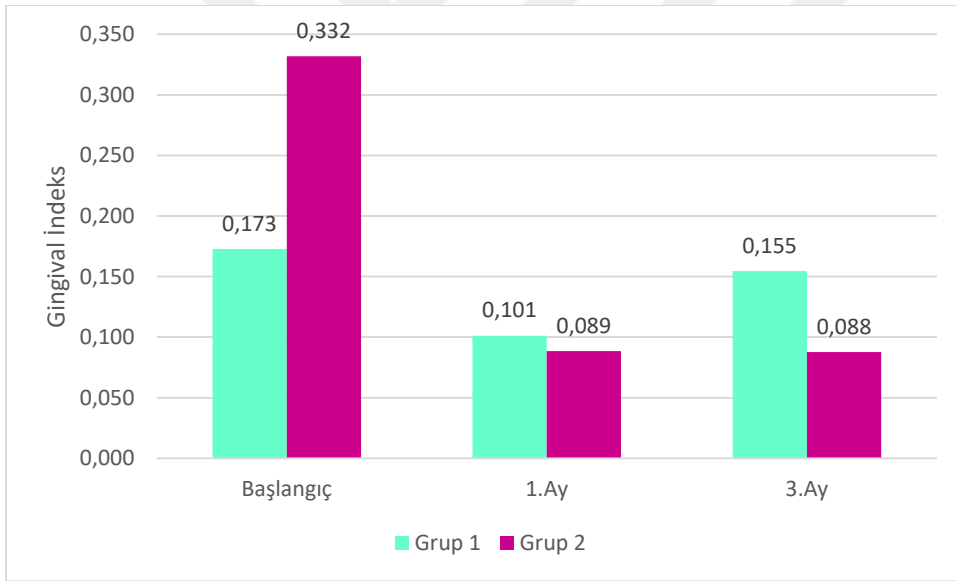
3.ayda 1.grupta ortalama değer 0.155±0.129; 2.grupta ortalama değer 0.088±0.066 olarak elde edilmiştir. 1.grup ve 2.grup ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p<0.05).

1.grupta başlangıç ve 1.ay Gİ ortalama değerleri (p=0.031) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. 1. ve 3.ay arasında istatistiksel olarak farklılık yoktur. Başlangıç ve 3.ay arasında fark yoktur.

2.grupta başlangıç ve 1.ay Gİ ortalama değerleri (p<0.001) ile başlangıç ve 3.ay Gİ ortalama değerleri (p<0.001) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. 1. ve 3.aylar arasında fark yoktur.



Şekil 4.3. Gingival indeks değerlerinin zamana göre değişimi



Şekil 4.4. Gingival indeks değerlerinin zamana göre gruplar arasında dağılımı

### 4.2.3. Cep derinliği (CD)

Çizelge 4.4. Tüm gruplara ait cep derinliği değerlerinin başlangıç, 1. ve 3. aylardaki değişimleri

	<b>Grup 1 (n=25)</b>	<b>Grup 2 (n=25)</b>	<b>Kontrol (n=25)</b>	<b>p<sup>#</sup></b>	<b>p<sup>Σ</sup></b>
<b>CD 0</b>	5.214±0.774Aa	4.262±0.822Ba	1.826±0.166C	<0.001***	0.000*
<b>CD 1</b>	2.564±0.391Ab	2.518±0.398Ab			0,671
<b>CD 3</b>	2.544±0.365Abc	2.482±0.477Abc			0,618

A,B: Gruplararası karşılaştırmalar büyük harf ile gösterilmiştir. Aynı harfle gösterilen iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Farklı harfle gösterilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. a,b,c : Grup içi karşılaştırmalar küçük harfle gösterilmiştir. Farklı harf ile gösterilen zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır.  $p^{\Sigma}$ : Bağımsız iki örneklem t testi (Independent Samples t Test),  $p^{\#}$ : Varyans Analizi (ANOVA), \*p<0.05 , \*\*p<0.01 , \*\*\*p<0.001.

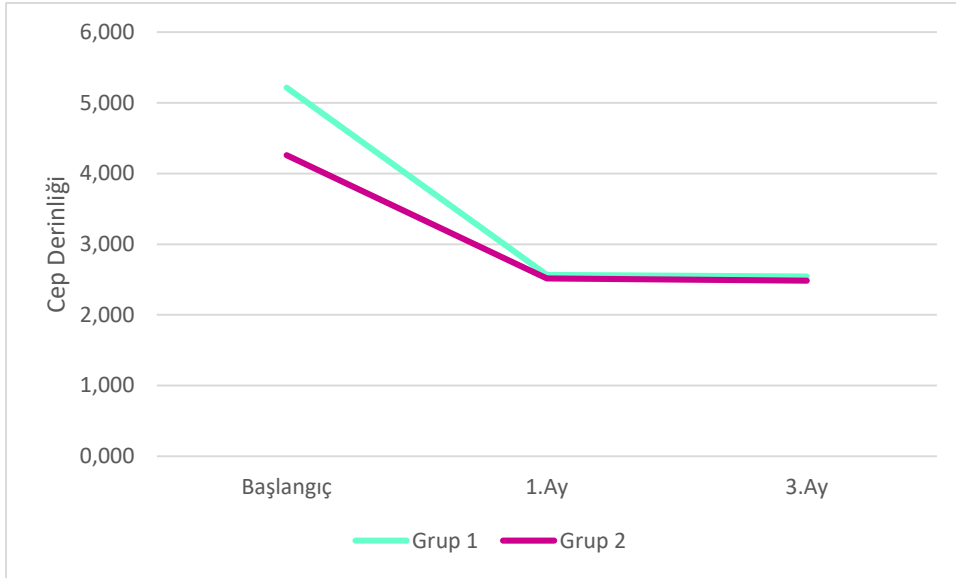
Cep derinliği bifosfonat kullanan grupta (1.grup) başlangıçta ortalama değer 5.214±0.774 ; sistemik sağlıklı periodontitisli grupta (2.grup) 4.262±0.822; kontrol grubunda 1.826±0.166 olarak elde edilmiştir. Başlangıçta üç grup ortalamalarına ilişkin farklar incelendiğinde, her üç grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p<0.001). 1.grup ile 2.grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark vardır (p<0.05).

1.ayda 1.grupta ortalama değer 2.564±0.391; 2.grupta ortalama değer 2.518±0.398 olarak elde edilmiştir. 1.grup ve 2.grup ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

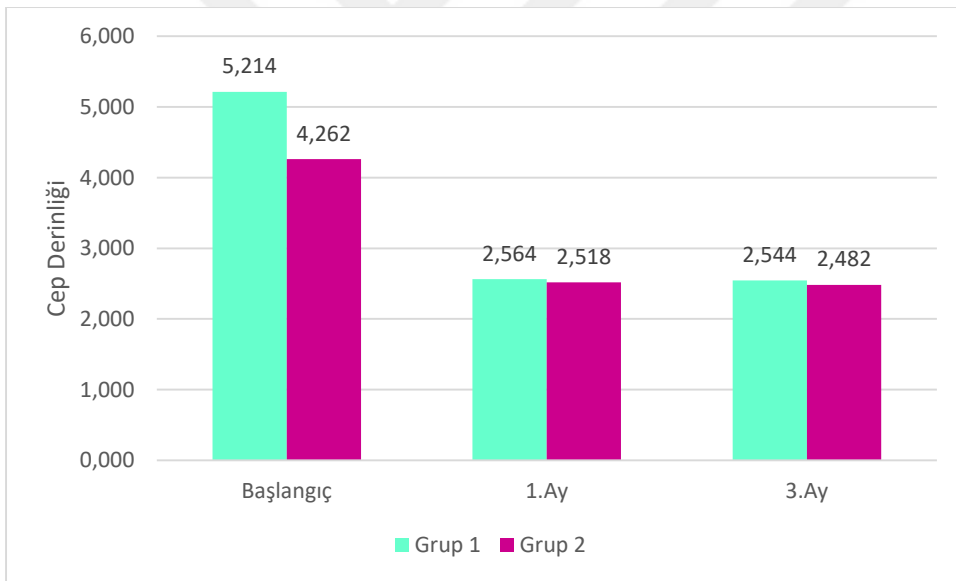
3.ayda 1.grupta ortalama değer 2.544±0.365; 2.grupta ortalama değer 2.482±0.477 olarak elde edilmiştir. 1.grup ve 2.grup ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

1.grupta başlangıç ve 1.ay (p<0.001) ile başlangıç ve 3.ay CD ortalama değerleri (p<0.001) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. 1. ve 3.aylar arasında fark yoktur.

2.grupta başlangıç ve 1.ay CD ortalama değerleri (p<0.001) ile başlangıç ve 3.ay CD ortalama değerleri (p<0.001) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. 1. ve 3.aylar arasında fark yoktur.



Şekil 4.5. Cep derinliği değerlerinin zamana göre değişimi



Şekil 4.6. Cep derinliği değerlerinin zamana göre gruplar arasında dağılımı

#### 4.2.4. Sondlamada kanama indeksi (SKİ)

Çizelge 4.5. Tüm gruplara ait sondlamada kanama değerlerinin başlangıç, 1. ve 3. aylardaki değişimleri

	<b>Grup 1 (n=25)</b>	<b>Grup 2 (n=25)</b>	<b>Kontrol (n=25)</b>	<b>p<sup>#</sup></b>	<b>p<sup>Σ</sup></b>
<b>SKİ 0</b>	33.963±20.737Aa	25.177±17.001Aa	0.025±0.009B	<0.001***	0.108
<b>SKİ 1</b>	15.247±8.803Ab	10.972±9.428Ab			0.104
<b>SKİ 3</b>	17.858±13.639Abc	9.901±7.843Abc			0.105

A,B: Gruplararası karşılaştırmalar büyük harf ile gösterilmiştir. Aynı harfle gösterilen iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Farklı harfle gösterilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. a,b,c : Grup içi karşılaştırmalar küçük harfle gösterilmiştir. Farklı harf ile gösterilen zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. **p<sup>Σ</sup>**: Bağımsız iki örneklem t testi (Independent Samples t Test), **p<sup>#</sup>**: Varyans Analizi (ANOVA), \*p<0.05 , \*\*p<0.01 , \*\*\*p<0.001.

Sondlamada kanama indeksi bifosfonat kullanan grupta (1.grup) başlangıçta ortalama değer 33.963±20.737; sistemik sağlıklı periodontitisli grupta (2.grup) 25.177±17.001; kontrol grubunda 0.025±0.009 olarak elde edilmiştir. Başlangıçta üç grup ortalamalarına ilişkin farklar incelendiğinde, ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p<0.001). İkili grup karşılaştırmaları (Tukey testi) yapıldığında 1 ve 2.grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

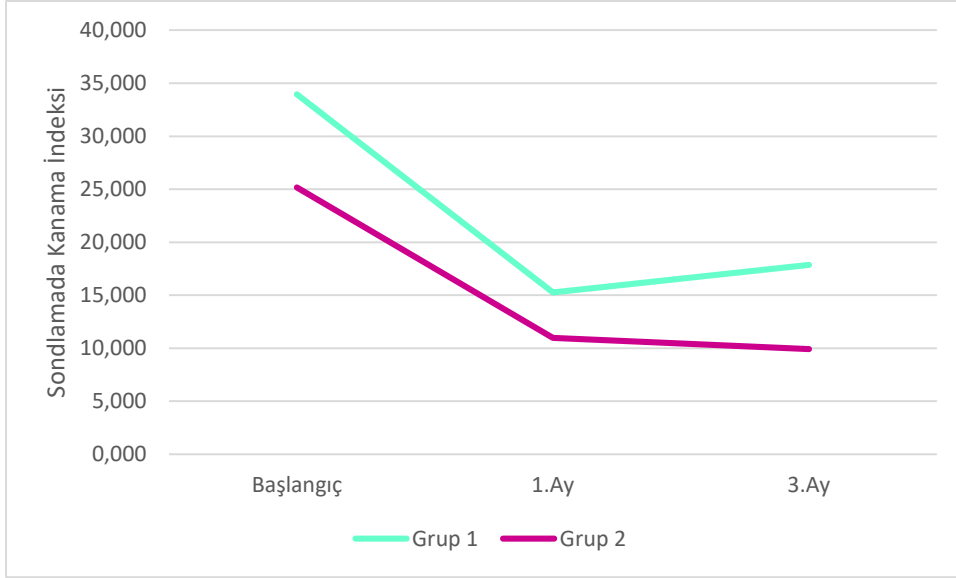
1.ayda 1.grupta ortalama değer 15.247±8.803; 2.grupta ortalama 10.972±9.428 değer olarak elde edilmiştir. 1.grup ve 2.grup ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

3.ayda 1.grupta ortalama değer 17.858±13.639; 2.grupta ortalama değer 9.901±7.843 olarak elde edilmiştir. 1.grup ve 2.grup ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

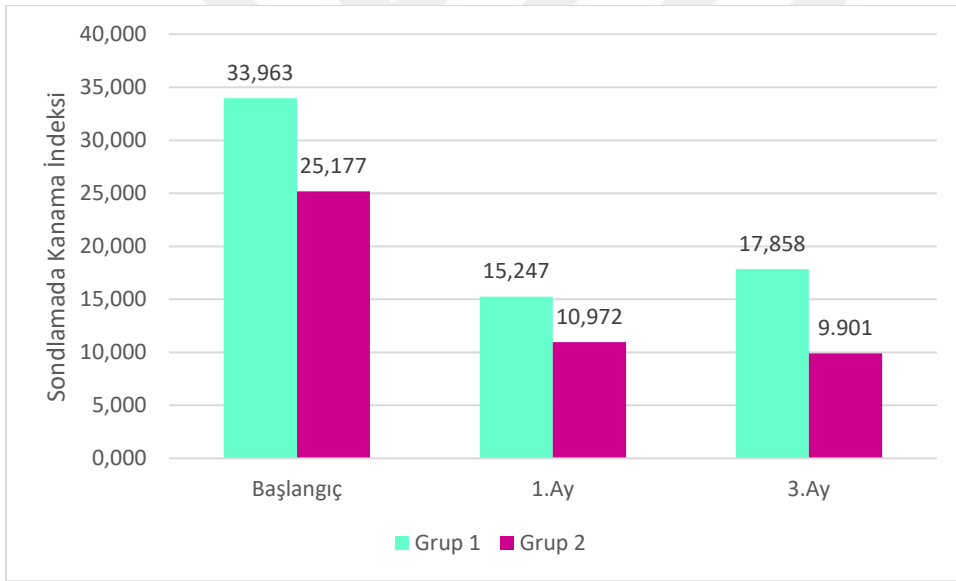
1.grupta başlangıç ve 1.ay (p<0.001) ile başlangıç ve 3.ay SKİ ortalama değerleri (p<0.001) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. 1. ve 3.aylarda fark yoktur.

2.grupta başlangıç ve 1.ay SKİ ortalama değerleri (p<0.001) ile başlangıç ve 3.ay SKİ ortalama değerleri (p<0.001) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. 1. ve 3.aylarda fark yoktur.





Şekil 4.7. Sondlamada kanama değerlerinin zamana göre değişimi



Şekil 4.8. Sondlamada kanama değerlerinin zamana göre gruplar arasında dağılımı

#### 4.2.5. Klinik ataşman seviyesi (KAS)

Çizelge 4.6. Tüm gruplara ait klinik ataşman değerlerinin başlangıç, 1. ve 3. aylardaki değişimleri

	<b>Grup 1 (n=25)</b>	<b>Grup 2 (n=25)</b>	<b>Kontrol (n=25)</b>	<b>p<sup>Σ</sup></b>
<b>KAS 0</b>	4.412±0.918Aa	3.195±0.627Ba	0.00±0.00C	0.000***
<b>KAS 1</b>	2.775±0.839Ab	0.850±0.706Bb		0.000***
<b>KAS 3</b>	3.027±0.985Abc	0.837±1.044Bbc		0.000***

A,B: Gruplararası karşılaştırmalar büyük harf ile gösterilmiştir. Aynı harfle gösterilen iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Farklı harfle gösterilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. a,b,c : Grup içi karşılaştırmalar küçük harfle gösterilmiştir. Farklı harf ile gösterilen zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. **p<sup>Σ</sup>**: Bağımsız iki örneklem t testi (Independent Samples t Test), **p<sup>#</sup>**: Varyans Analizi (ANOVA), \*p<0.05 , \*\*p<0.01 , \*\*\*p<0.001.

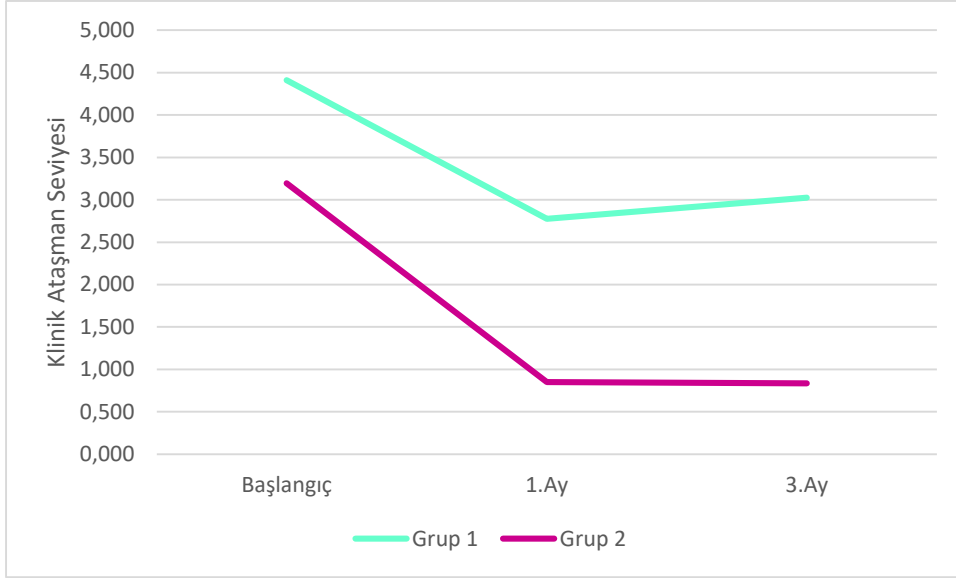
Klinik ataşman seviyesi bifosfonat kullanan grupta (1.grup) başlangıçta ortalama değer 4.412±0.918; sistemik sağlıklı periodontitisli grupta (2.grup) 3.195±0.627 olarak elde edilmiştir. Kontrol grubunda başlangıç düzeyinde KAS değeri sıfırdır. 1.grup ile 2.grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark vardır (p<0.001).

1.ayda 1.grupta ortalama değer 2.775±0.839; 2.grup ortalama değer 0.850±0.706 olarak elde edilmiştir. İki gruba ilişkin ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p<0.001).

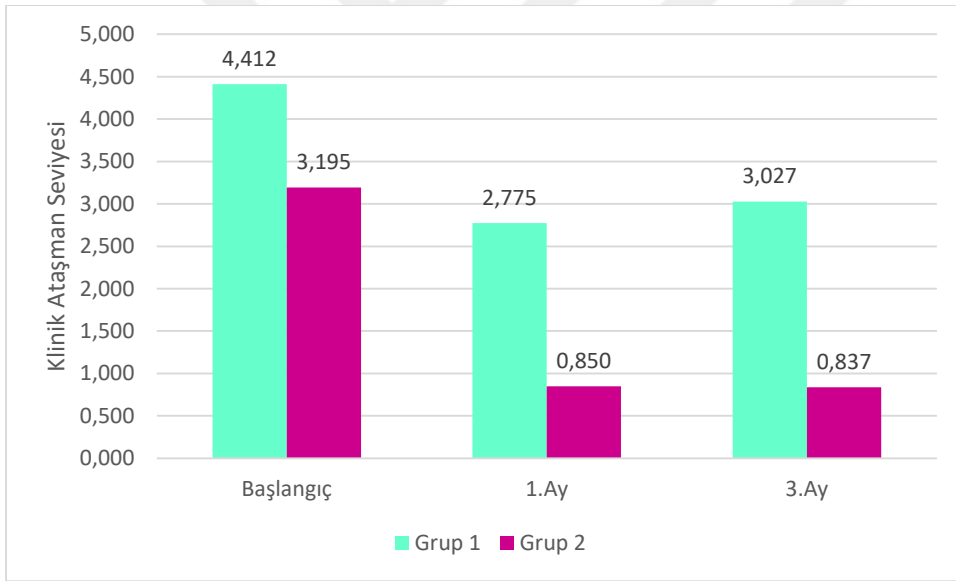
3.ayda 1.grupta ortalama değer 3.027±0.985; 2.grupta ortalama değer 0.837±1.044 olarak elde edilmiştir. İki gruba ilişkin ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur (p<0.001).

1.grupta başlangıç ve 1.ay (p<0.001) ile başlangıç ve 3.ay KAS ortalama değerleri (p<0.001) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. 1. ve 3.aylar arasında fark yoktur.

2.grupta başlangıç ve 1.ay KAS ortalama değerleri (p<0.001) ile başlangıç ve 3.ay KAS ortalama değerleri (p<0.001) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. 1. ve 3.aylar arasında fark yoktur.



Şekil 4.9. Klinik ataşman seviyesi değerlerinin zamana göre değişimi



Şekil 4.10. Klinik ataşman seviyesi değerlerinin zamana göre gruplar arasında dağılımı

### 4.3. Laboratuvar Verilerinin Değerlendirilmesi

#### 4.3.1. Kemik spesifik alkalen fosfataz (ALP)

Çizelge 4.7. Tüm gruplara ait kemik spesifik alkalen fosfataz değerlerinde başlangıç, 1. ve 3. aylardaki değişimler

	<b>Grup 1 (n=25)</b>	<b>Grup 2 (n=25)</b>	<b>Kontrol (n=25)</b>	<b>p<sup>#</sup></b>	<b>p<sup>Σ</sup></b>
<b>ALP 0</b>	514.880±163.524Aa	446.85±209.245Aa	30.539±20.896B	<0.001***	0.206
<b>ALP 1</b>	343.110±145.294Ab	267.925±174.058Ab			0.104
<b>ALP 3</b>	372.020±194.902Abc	254.295±120.905Abc			0.103

A,B: Gruplararası karşılaştırmalar büyük harf ile gösterilmiştir. Aynı harfle gösterilen iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Farklı harfle gösterilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. a,b,c : Grup içi karşılaştırmalar küçük harfle gösterilmiştir. Farklı harf ile gösterilen zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. **p<sup>Σ</sup>**: Bağımsız iki örneklem t testi (Independent Samples t Test), **p<sup>#</sup>**: Varyans Analizi (ANOVA), \*p<0.05 , \*\*p<0.01 , \*\*\*p<0.001.

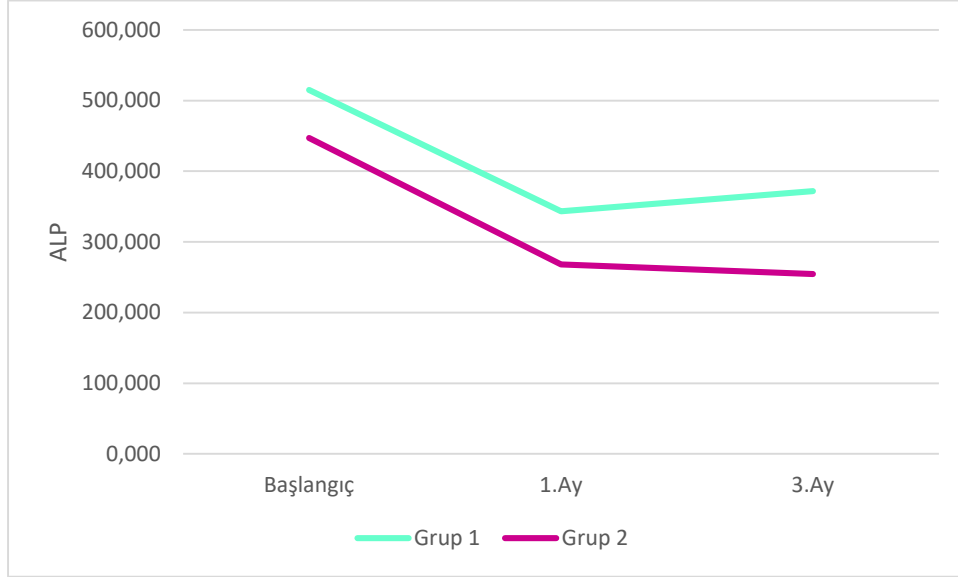
ALP seviyesi bifosfonat kullanan grupta (1.grup) başlangıçta ortalama değer 514.880±163.524; sistemik sağlıklı periodontitisli grupta (2.grup) 446.85±209.245; kontrol grubunda 30.539±20.896 olarak elde edilmiştir. Başlangıçta her üç grup ortalamalarına ilişkin farklar incelendiğinde, ortalama değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmuştur bu fark kontrol grubundan kaynaklanmaktadır (p<0.001). İkili grup karşılaştırmaları (Tukey testi) yapıldığında 1 ve 2.grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olmadığı bulunmuştur.

1.ayda 1.grupta ortalama değer 343.110±145.294; 2.grup ortalama değer 267.925±174.058 olarak elde edilmiştir. İki gruba ilişkin ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

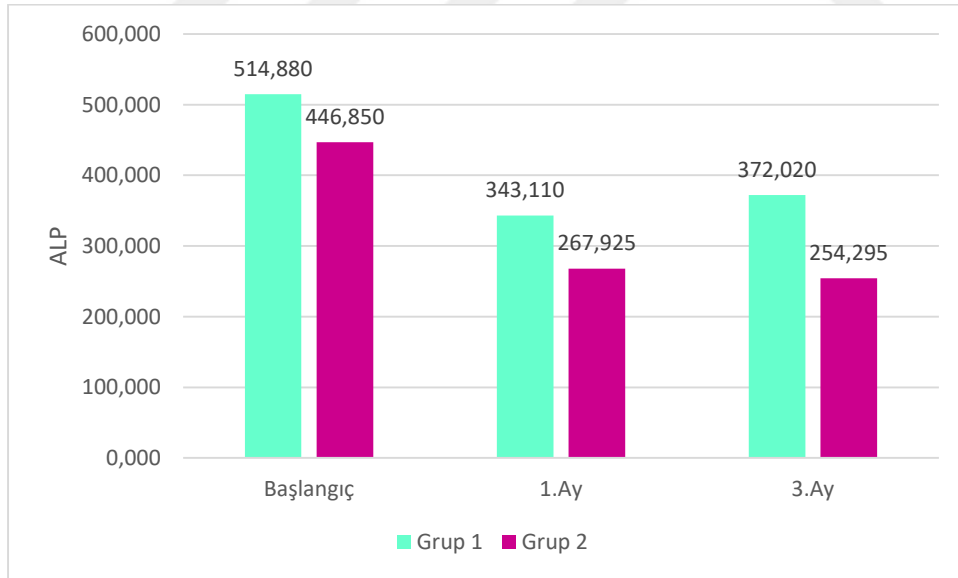
3.ayda 1.grupta ortalama değer 372.020±194.902; 2.grupta ortalama değer 254.295±120.905 olarak elde edilmiştir. İki gruba ilişkin ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

1.grupta başlangıç ve 1.ay (p<0.001) ile başlangıç ve 3.ay (p=0.001) ALP ortalama değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. 1. ve 3.aylarda fark yoktur.

2.grupta başlangıç ve 1.ay ALP ortalama değerleri ( $p<0.001$ ) ile başlangıç ve 3.ay ALP ortalama değerleri ( $p<0.001$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. 1. ve 3.aylarda fark yoktur.



Şekil 4.11. ALP seviyesi değerlerinin zamana göre değişimi



Şekil 4.12. ALP değerlerinin zamana göre gruplar arasında dağılımı

### 4.3.2 IL-1 $\beta$

Çizelge 4.8. Tüm gruplara ait IL-1 $\beta$  değerlerinde başlangıç, 1. ve 3. aylardaki değişimler

	<b>Grup 1 (n=25)</b>	<b>Grup 2 (n=25)</b>	<b>Kontrol (n=25)</b>	<b>p#</b>	<b>p<math>\Sigma</math></b>
<b>IL1<math>\beta</math> 0</b>	3741.80 $\pm$ 1118.668Aa	2872.60 $\pm$ 1499.146Ba	742.80 $\pm$ 276.888C	<0.001***	0.024*
<b>IL1<math>\beta</math> 1</b>	2806.40 $\pm$ 740.625Ab	1890.80 $\pm$ 1059.224Bb			0.001**
<b>IL1<math>\beta</math> 3</b>	2952.44 $\pm$ 1076.875Aabc	2359.40 $\pm$ 1288.334Aa			0.084

A,B: Gruplararası karşılaştırmalar büyük harf ile gösterilmiştir. Aynı harfle gösterilen iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Farklı harfle gösterilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. a,b,c : Grup içi karşılaştırmalar küçük harfle gösterilmiştir. Farklı harf ile gösterilen zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. p $\Sigma$ : Bağımsız iki örneklem t testi (Independent Samples t Test), p#: Varyans Analizi (ANOVA), \*p<0.05 , \*\*p<0.01 , \*\*\*p<0.001.

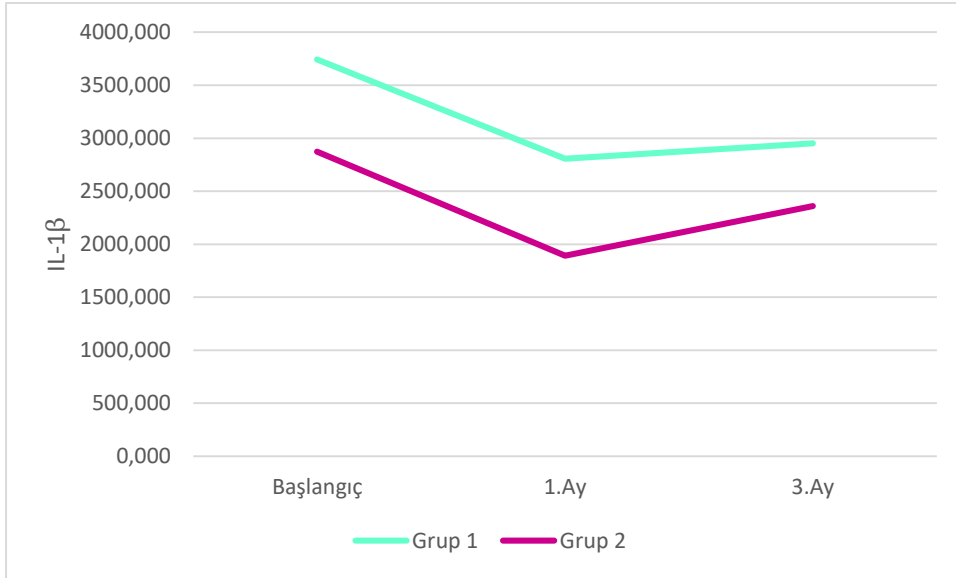
IL-1 $\beta$  seviyesi bifosfonat kullanan grupta (1.grup) başlangıçta ortalama değer 3741.80 $\pm$ 1118.668; sistemik sağlıklı periodontitisli grupta ortalama değer (2.grup) 2872.60 $\pm$ 1499.146 ; kontrol grubunda ortalama değer 742.80 $\pm$ 276.888 olarak elde edilmiştir. Başlangıçta üç grup ortalamalarına ilişkin farklar incelendiğinde, her üç grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p<0.001). 1.grup ile 2.grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark vardır (p<0.05).

1.ayda 1.grupta ortalama değer 2806.40 $\pm$ 740.625; 2.grup ortalama değer 1890.80 $\pm$ 1059.224 olarak elde edilmiştir. İki gruba ilişkin ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır (p<0.01).

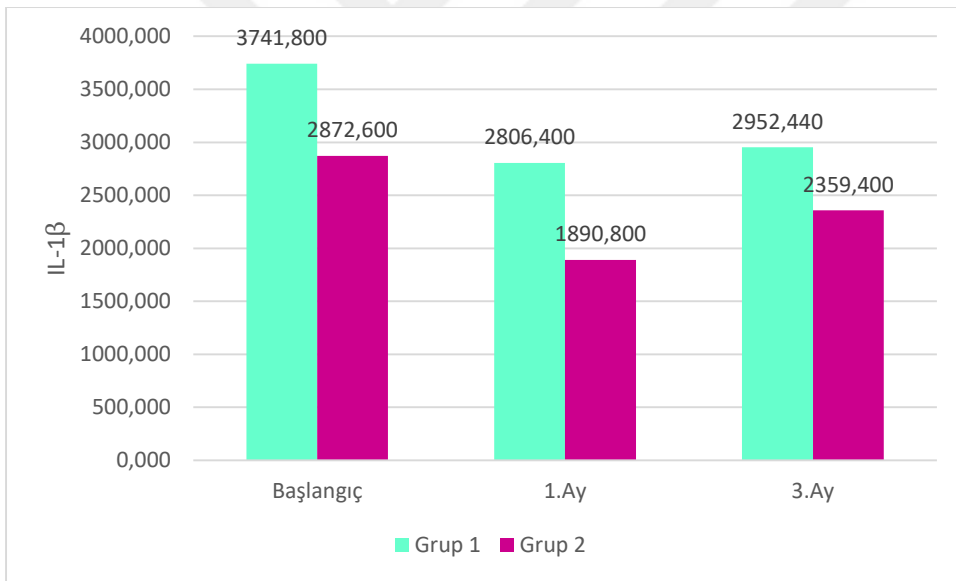
3.ayda 1.grupta ortalama değer 2952.44 $\pm$ 1076.875; 2.grupta ortalama değer 2359.40 $\pm$ 1288.334 olarak elde edilmiştir. İki gruba ilişkin ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

1.grupta başlangıç ve 1.ay (p<0.001) ile başlangıç ve 3.ay IL-1 $\beta$  ortalama değerleri (p=0.043) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. 1. ve 3.aylarda fark yoktur.

2.grupta başlangıç ve 1.ay (p<0.001) ile 1. ve 3.ay IL-1 $\beta$  ortalama değerleri (p=0.049) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Başlangıç ve 3.aylar fark yoktur.



Şekil 4.13. IL-1 $\beta$  seviyesi değerlerinin zamana göre değişimi



Şekil 4.14. IL-1 $\beta$  değerlerinin zamana göre gruplar arasında dağılımı

### 4.3.3. IL-17

Çizelge 4.9. Tüm gruplara ait IL-17 değerlerinde başlangıç, 1. ve 3. aylardaki değişimler

	<b>Grup 1 (n=25)</b>	<b>Grup 2 (n=25)</b>	<b>Kontrol (n=25)</b>	<b>p<sup>#</sup></b>	<b>p<sup>Σ</sup></b>
<b>IL17 0</b>	211.056±97.787Aa	151.776±98.581Ba	67.632±54.981C	<0.001***	0.038*
<b>IL17 1</b>	145.624±88.640Ab	76.512±79.009Bb			0.049*
<b>IL17 3</b>	149.176±108.562Aab	141.648±122.205Aa			0.819

A,B: Gruplararası karşılaştırmalar büyük harf ile gösterilmiştir. Aynı harfle gösterilen iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Farklı harfle gösterilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. a,b,c : Grup içi karşılaştırmalar küçük harfle gösterilmiştir. Farklı harf ile gösterilen zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır.  $p^{\Sigma}$ : Bağımsız iki örneklem t testi (Independent Samples t Test),  $p^{\#}$ : Varyans Analizi (ANOVA), \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$ .

IL-17 seviyesi bifosfonat kullanan grupta (1.grup) başlangıçta ortalama değer 211.056±97.787; sistemik sağlıklı periodontitisli grupta (2.grup) ortalama değer 151.776±98.581; kontrol grubunda ortalama değer 67.632±54.981 olarak elde edilmiştir. Başlangıçta üç grup ortalamalarına ilişkin farklar incelendiğinde, her üç grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $p<0.001$ ). 1.grup ile 2.grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark vardır ( $p<0.05$ ).

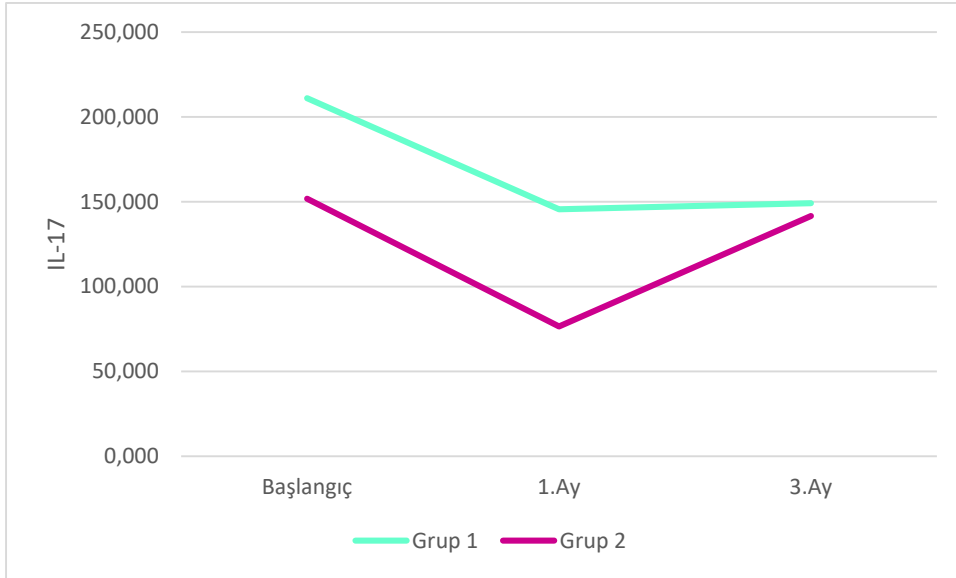
1.ayda 1.grupta ortalama değer 145.624±88.640; 2.grup ortalama değer 76.512±79.009 olarak elde edilmiştir. İki gruba ilişkin ortalamalar arasında sınırda istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $p<0.05$ ).

3.ayda 1.grupta ortalama değer 149.176±108.562; 2.grupta ortalama değer 141.648±122.205 olarak elde edilmiştir. İki gruba ilişkin ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

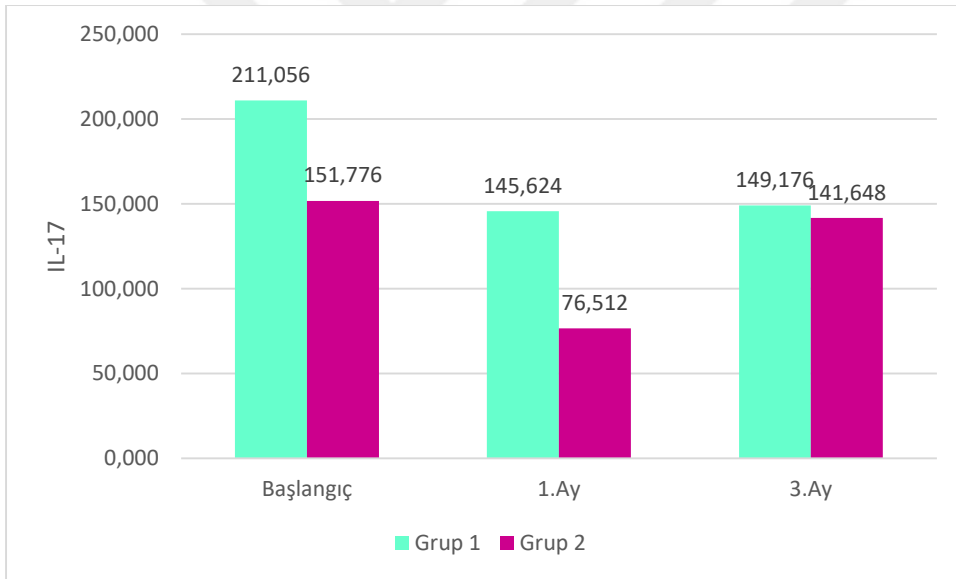
1.grupta başlangıç ve 1.ay IL-17 ortalama değerleri ( $p<0.001$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Başlangıç ve 3.ay arasında fark yoktur. 1. ve 3.ay arasında fark yoktur.

2.grupta başlangıç ve 1.ay IL-17 ortalama değerleri ( $p<0.001$ ) ile 1.ay ve 3.ay IL-17 ortalama değerleri ( $p=0.015$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Başlangıç ve 3.ay arasında fark yoktur.





Şekil 4.15. IL-17 seviyesi değerlerinin zamana göre değişimi



Şekil 4.16. IL-17 değerlerinin zamana göre gruplar arasında dağılımı

#### 4.3.4. 8-OHdG

Çizelge 4.10. Tüm gruplara ait 8-OHdG değerlerinde başlangıç, 1. ve 3. aylardaki değişimler

	<b>Grup 1 (n=25)</b>	<b>Grup 2 (n=25)</b>	<b>Kontrol (n=25)</b>	<b>p<sup>#</sup></b>	<b>p<sup>Σ</sup></b>
<b>8-OHdG 0</b>	74.523±22.996Aa	52.348±35.027Ba	74.523±22.996C	<0.001***	0.011*
<b>8-OHdG 1</b>	46.60±25.696Ab	39.468±27.072Ab			0.344
<b>8-OHdG 3</b>	57.868±26.914Ab	46.148±29.105Aab			0.146

A,B: Gruplararası karşılaştırmalar büyük harf ile gösterilmiştir. Aynı harfle gösterilen iki değer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Farklı harfle gösterilen gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır. a,b,c : Grup içi karşılaştırmalar küçük harfle gösterilmiştir. Farklı harf ile gösterilen zamanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık vardır.  $p^{\Sigma}$ : Bağımsız iki örneklem t testi (Independent Samples t Test),  $p^{\#}$ : Varyans Analizi (ANOVA)-One-way, \* $p<0.05$ , \*\* $p<0.01$ , \*\*\* $p<0.001$ .

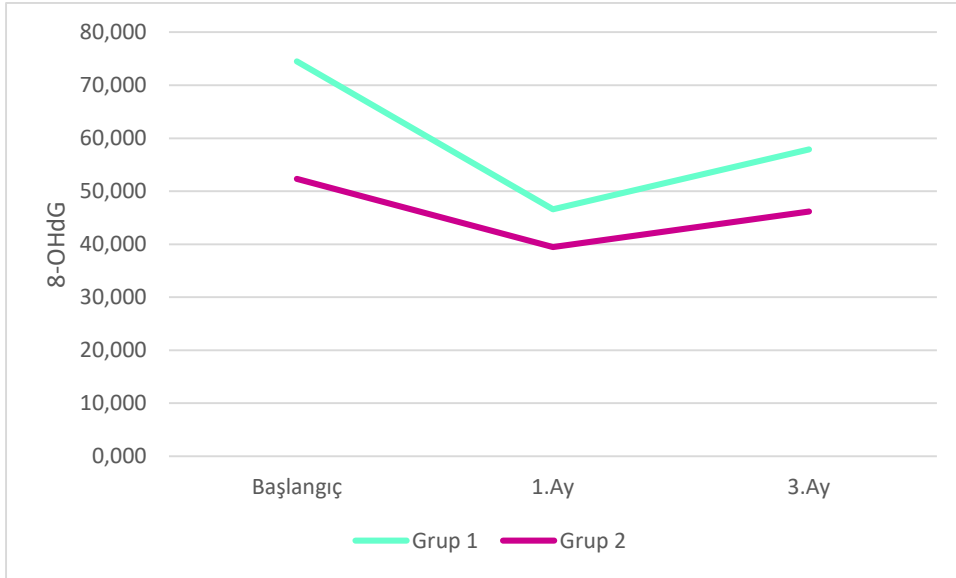
8-OHdG seviyesi bifosfonat kullanan grupta (1.grup) başlangıçta ortalama değer 74.523±22.996; sistemik sağlıklı periodontitisli grupta (2.grup) ortalama değer 52.348±35.027; kontrol grubunda ortalama değer 74.523±22.996 olarak elde edilmiştir. Başlangıç düzeyinde üç grup ortalamalarına ilişkin farklar incelendiğinde, her üç grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ( $p<0.001$ ). 1.grup ile 2.grup ortalamaları arasında istatistiksel olarak fark vardır ( $p<0.05$ ).

1.ayda 1.grupta ortalama değer 46.60±25.696; 2.grup ortalama değer 39.468±27.072 olarak elde edilmiştir. İki gruba ilişkin ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

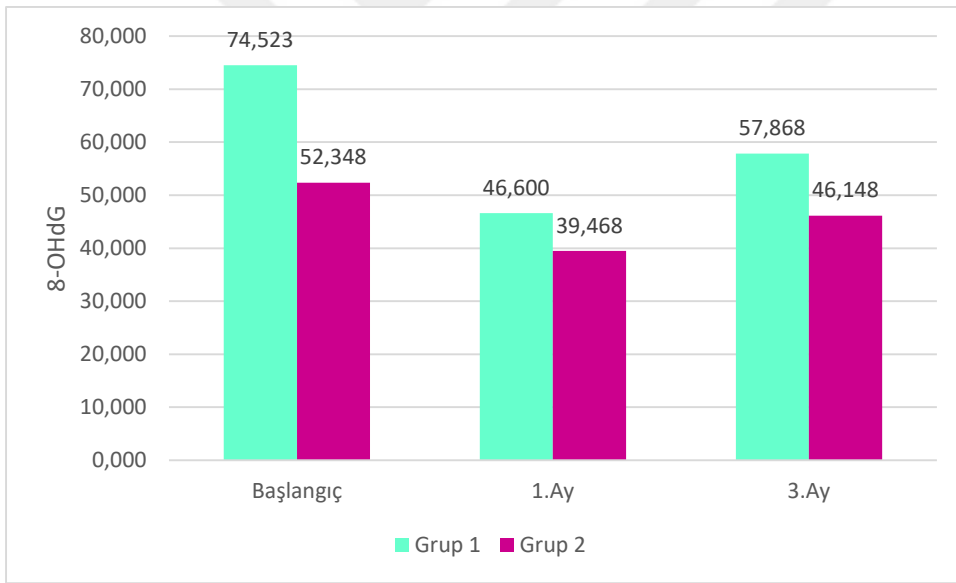
3.ayda 1.grupta ortalama değer 57.868±26.914; 2.grupta ortalama değer 46.148±29.105 olarak elde edilmiştir. İki gruba ilişkin ortalamalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

1.grupta başlangıç ve 1.ay ( $p<0.001$ ) ile başlangıç ve 3.ay 8-OHdG ortalama değerleri ( $p=0.011$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. 1. ve 3.ay arasında fark yoktur.

2.grupta ise, başlangıç ve 1.ay 8-OHdG ortalama değerleri ( $p<0.001$ ) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Başlangıç ve 3.ay arasında fark yoktur. 1. ve 3.ay arasında fark yoktur.



Şekil 4.17. 8-OHdG seviyesi değerlerinin zamana göre değişimi



Şekil 4.18. 8-OHdG değerlerinin zamana göre gruplar arasında dağılımı

#### 4.4. Klinik İndeksler ile Biyobelirteçler Arasındaki Korelasyonun Değerlendirilmesi

##### Klinik ve biyobelirteç parametreleri arasındaki korelasyon

Biyomarkerlar ve klinik parametreler arasındaki olası ilişkileri araştırmak için Pearson korelasyon analizi yapıldı. Tüm testler için  $p < 0,05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çizelge 4.11. 1.grupta başlangıç klinik indeksler ile biyobelirteçler arasındaki korelasyon

1.Grup	Başlangıç			
	ALP	IL-1 $\beta$	IL-17	8-OHdG
<b>PI</b>	-0.154	0.288	0.160	-0.044
<b>GI</b>	-0.003	0.659**	0.577**	0.168
<b>CD</b>	0.111	0.128	-0.139	0.097
<b>SKI</b>	0.071	0.150	0.331	0.122
<b>KAS</b>	0.046	0.204	0.067	-0.042

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$

Başlangıçta 1.grupta GI ile IL-1 $\beta$  arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). GI ile IL-17 arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur ( $p < 0.01$ ). Diğer değişkenler arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Çizelge 4.12. 1.grupta 1.ayda klinik indeksler ve biyobelirteçler arasındaki korelasyon

1.Grup	1. Ay			
	ALP	IL-1 $\beta$	IL-17	8-OHdG
<b>PI</b>	-0.007	0.283	0.047	-0.054
<b>GI</b>	-0.126	0.226	0.028	0.028
<b>CD</b>	-0.230	0.027	0.279	0.055
<b>SKI</b>	-0.309	-0.026	-0.159	0.074
<b>KAS</b>	-0.158	0.008	-0.165	-0.024

\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$

1.ayın sonunda 1.grupta değişkenler arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Çizelge 4.13. 1.grupta 3.ayda klinik indeksler ve biyobelirteçler arasındaki korelasyon

1.Grup	3. Ay			
	ALP	IL-1 $\beta$	IL-17	8-OHdG
<b>Pİ</b>	-0.117	0.036	-0.042	-0.230
<b>Gİ</b>	-0.295	-0.154	-0.206	-0.326
<b>CD</b>	-0.327	-0.176	-0.083	0.023
<b>SKİ</b>	-0.126	-0.251	-0.146	-0.094
<b>KAS</b>	-0.219	-0.229	-0.077	-0.208

\*p&lt;0.05, \*\*p&lt;0.01

3.ayın sonunda 1.grupta değişkenler arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Çizelge 4.14. 2.grupta başlangıçta klinik indeksler ve biyobelirteçler arasındaki korelasyon

2.Grup	Başlangıç			
	ALP	IL-1 $\beta$	IL-17	8-OHdG
<b>Pİ</b>	0.238	0.252	0.198	0.061
<b>Gİ</b>	0.029	0.148	0.249	0.120
<b>CD</b>	-0.205	-0.070	-0.215	-0.165
<b>SKİ</b>	0.103	0.229	-0.103	0.040
<b>KAS</b>	0.179	0.066	-0.064	0.343

\*p&lt;0.05, \*\*p&lt;0.01

Başlangıçta 2.Grupta değişkenler arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Çizelge 4.15. 2.grupta 1.ayda klinik indeksler ve biyobelirteçler arasındaki korelasyon

2.Grup	1.AY			
	ALP	IL-1 $\beta$	IL-17	8-OHdG
<b>Pİ</b>	-0.163	-0.184	0.096	-0.086
<b>Gİ</b>	-0.380	0.435*	-0.325	-0.230
<b>CD</b>	-0.279	-0.185	-0.144	0.453*
<b>SKİ</b>	0.301	0.288	0.159	0.301
<b>KAS</b>	0.301	0.234	0.454	0.504*

\*p&lt;0.05, \*\*p&lt;0.01

1.ayın sonunda 2.grupta Gİ ile IL-1 $\beta$  arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p<0.05). CD ile 8-OHdG arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p<0.05). KAS değerleri  $\leq 3$ mm olan hastalarda 8-OHdG ile arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki bulunmuştur (p<0.05). Diğer değişkenler arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

Çizelge 4.16. 2.grupta 3.ayda klinik indeksler ve biyobelirteçler arasındaki korelasyon

<b>2.Grup</b>	<b>3.AY</b>			
	ALP	IL-1 $\beta$	IL-17	8-OHdG
<b>PI</b>	-0.252	-0.196	-0.136	-0.172
<b>GI</b>	-0.357	-0.265	-0.352	-0.004
<b>CD</b>	-0.250	-0.031	-0.195	-0.039
<b>SKI</b>	-0.039	0.059	-0.066	0.124
<b>KAS</b>	-0.282	-0.239	-0.128	0.118

\*p<0.05, \*\*p<0.01

3.ayın sonunda 2.grupta değişkenler arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir.

## 5. TARTIŞMA

Periodontitis, enflamatuar sürecin dişin destek dokularını yıktığı böylece kemik kaybı ve periodontal cep oluşumuyla sonuçlanan kronik enflamatuar bir hastalıktır [29].

Bakteriyel faktörlerin yanı sıra, yaş, sigara, sistemik hastalıklar, stres ve genetik de periodontal hastalıklar için risk faktörü olarak gösterilmektedir. Sistemik durumların, immün ve enflamatuar mekanizmaları etkileyerek konak cevabında değişikliğe yol açtığı ve periodontal hastalığa yanıt olarak konak cevabını etkileyebildiği bilinmektedir [43].

Osteoporoz düşük kemik yoğunluğu, kemik dokusunun mikromimari yapısının bozulması, kemikte artmış fragilite ve kırılmaya yatkınlık ile karakterize sistemik iskeletsel bir hastalık olarak tanımlanmaktadır [44].

Bu hastalığın, periodontal kemik kaybı için bağımsız bir risk faktörü olabileceği, periodontal hastalıklarla ortak risk faktörleri ve kemik kaybı mekanizmasında benzer enflamatuar sitokinlere sahip olduğu belirtilmektedir [57].

Osteoporoz ve periodontal hastalıkların enflamatuar sürecinde sitokin seviyelerinde değişiklik olduğu, osteoporozun medikal tedavisinin sitokinlerin kontrolüyle alveoler kemik rezorpsiyonunu önleyebileceği tespit edilmiştir. Oksidatif stresin periodontal hastalıklarla ilişkili olduğu bilinmektedir ancak osteoporozla olan ilişkisi hakkında literatür taraması sonucu yeterli bilgi elde edilememiştir. Osteoporoz ve periodontal hastalıklar arasındaki çift yönlü etkileşim mekanizması hala belirsizdir.

Yapılan çalışmalarda bu mekanizmanın iyi anlaşılabilmesi için çeşitli biyobelirteçlerden yararlanıldığı saptanmıştır. Konuya ilişkin araştırılan biyobelirteçlerden IL-1 $\beta$ , IL-17 ve 8-OHdG'nin osteoporoz tanısıyla bifosfonat kullanan ve kronik periodontitisli hastalarda faz 1 tedavi sonrası değerlerinin incelendiği bir çalışmaya rastlanılamamıştır. Alkalin fosfatazın belirtilen grup hastalarında faz 1 tedavi sonrası seviyelerinin ölçüldüğü çalışmanın bulunduğu ancak osteoporoz teşhisi konulan hastaların çeşitli ilaçlar kullanmaları nedeniyle hasta gruplarının standardize edilemediği görülmüştür.

Ayrıca literatür incelemelerinde osteoporoz nedeniyle bifosfonat kullanan hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedavinin enflamatuar biyobelirteç seviyelerine etkisini tükürükte değerlendiren çalışmaya da rastlanılmamıştır.

Bu nedenlerle osteoporozle periodontal hastalıklar arasındaki çift yönlü etkileşim mekanizmasını araştırmak, tedavi öncesi ve sonrası tükürükteki Il-1 $\beta$ , Il-17, 8-OHdG ve ALP'nin seviyelerini değerlendirmek ve bu değerler ile klinik indeksler arasındaki ilişkiyi incelemek amacımızı oluşturmuştur.

Çalışmamızda cinsiyet (kadın hastalar seçildi) yaş, osteoporozlu tüm hastaların bifosfonat kullanıyor olması, sigara içen hastaların dahil edilmemesi sağlanarak faktörler standardize edilmiştir. Osteoporoz teşhisi konulmuş, en az 1 yıl süreyle oral bifosfonat ( haftada 1x1; 70 mg) alan ve kliniğimize başvurduğunda bifosfonat tedavisine devam eden kronik periodontitisli 25, sistemik olarak sağlıklı kronik periodontitisli 25, sistemik ve periodontal sağlıklı 25 birey araştırmamıza dahil edilmiştir.

Araştırmaya dahil edilen tüm bireylerin Pİ, Gİ, CD, SKİ, KAS değerleri Williams sondu kullanılarak ölçülmüş, ölçümlerimizde daha önceki çalışmalarda güvenilir sonuçlar verdiği için kullanılan Silness-Löe'nün [156] plak indeksi, Löe-Silness'ın [157] gingival indeksi, hastalık aktivitesini gösteren SKİ (Ainamo ve Bay, 1975) 'den yararlanılmıştır.

Cerrahi olmayan periodontal tedavinin sonuçlarını değerlendiren diğer çalışmalar [14, 18, 26, 122, 158-161] dikkate alınarak 1. ve 3. aylarda klinik indeks ölçümleri ve tükürük örnekleri tekrarlanmıştır.

Kanıtı dayalı verilerden periodontal hastalıkların aktivitesinin değerlendirilmesinde biyobelirteç seviyelerinin incelenmesinin önemi ortaya çıkmıştır. Bu konuda konak doku cevabını yorumlamak amacıyla DOS ve tükürüğün biyokimyasal ve immünolojik analizlerinin incelenmesinin faydalı olabileceği belirtilmiştir. Bu amaçla araştırmamızda mikrobiyal ve konak cevap mediyatörlerini içermesi, kolay toplanabilen bir materyal olması, oral ve sistemik hastalıkların tanısında ve patogenezi değerlendirilmede uygun bir sıvı olması nedeniyle tükürük seçilmiştir [4, 26, 144, 162].



Çalışmamızda tükürükten elde edilen biyobelirteç verilerinin analizinde güvenilir bir şekilde çalıştığı savunulan ELISA yöntemi kullanılmıştır [42].

Periodontal sağlığın elde edilebilmesi için minimal invaziv tedavi yöntemi uygulanarak en iyi sonuçların alınmasının ideal olduğu bildirilmektedir [163, 164]. Araştırmacılar faz 1 tedavi uygulamalarının hastalığın her evresinde ilerlemesini önleyerek, sağlığı ve fonksiyonu restore etmede temel bir tedavi yöntemi olduğunu belirtmişlerdir [165-168] .

Bireyi yalnızca cerrahi olmayan periodontal tedavi ve Modifiye Widman Flep cerrahisiyle tedavi edilebilmek için kritik cep derinliği sırasıyla 2.9 ve 4.2 mm olarak tanımlanmıştır [169]. Araştırmacılar bu prensibi kullanarak 2.9 ve 5.4 mm arasında cep derinliği görülen bireylere cerrahi olmayan periodontal tedavi uygulanmasını önermişlerdir [165]. Cerrahi olmayan periodontal tedavi ile sonuç alınmıyorsa sondlama derinliği  $\geq 5.4$  mm olan bölgelerde flep cerrahisinin endike olduğu,  $> 6$  mm ceplerde cerrahinin sondlama derinliğinin eliminasyonu ve klinik ataşman seviyesinin artmasında etkili olduğu gösterilmiştir [166, 170]. Düzenli olarak destekleyici periodontal tedavi seanslarına devam eden ve optimal bir oral hijyene sahip,  $> 6$  mm cep derinliğine sahip hastalarda flep cerrahisinin faydalı olduğu sonucuna varılmıştır [165].

Çalışmamıza dahil edilen bireylerden hiçbiri ortalama 6 mm'den derin cebe sahip olmadığından periodontal tedavi işlemlerimizde cerrahi olmayan yöntem seçilmiştir.

Araştırmamızda osteoporoz nedeniyle bifosfonat tedavisi gören kronik periodontitisli hastaların (1.grup) başlangıç Pİ değerleri, sistemik sağlıklı kronik periodontitisli (2.grup) ve sistemik ve periodontal sağlıklı (kontrol) hastalardan istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur. Faz 1 tedavi sonrası 1.ayda her iki grupta da Pİ değerlerinde düşüş görülmüş, bifosfonat kullanan grupta bu farkın 2.gruba göre istatistiksel olarak daha fazla olduğu gözlenmiştir.

Gingival indeks değerleri başlangıçta 2.grupta kontrol ve 1.gruba göre istatistiksel açıdan yüksek bulunmuştur. Faz 1 tedavi sonrası 1.ayda her iki grupta da Gİ değerleri azalmıştır.

Cep derinliği başlangıçta 1.grupta, kontrol ve 2.gruba göre daha yüksek bulunmuştur ve bu farklılık istatistiksel açıdan önemlidir. Faz 1 tedavi sonrası 1. ve 3.ayda kronik periodontitisli

gruplarda cep derinliğinin azaldığı, 1.grupta 2.gruba göre daha fazla azalma olduğu tespit edilmiştir.

Sondlamada kanama indeksinin başlangıçta 1.grupta, kontrol ve 2.gruba göre daha fazla olduğu saptanmıştır. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 1.ayda her iki grupta da azalma gözlenmiştir. 1.gruptaki azalma 2.gruba göre daha fazla bulunmuştur.

Klinik ataşman kaybının başlangıçta 1.grupta, 2.gruba göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulgulanmış, 1.ay ölçümlerinde her iki grupta da benzer düzeyde ataşman kaybının azaldığı görülmüştür.

Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası iki grupta da başlangıca göre 1. ve 3.ay klinik indekslerin tümünde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır.

Lane ve ark (2005) yaptığı randomize kontrollü klinik çalışmada, bir yıldır bifosfonat tedavisi gören hastalarda cerrahi olmayan periodontal tedavinin KAS, cep derinliği, sondlamada kanama değerleri ve alveoler kemik kaybı üzerine etkilerini incelemişlerdir. Bifosfonat tedavisi gören hastalarda, görmeyen gruba göre cep derinliği ve sondlamada kanama değerlerindeki azalmanın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu ifade etmişlerdir. Ancak ilk 6 ayda KAS, cep derinliği ve sondlamada kanama değerlerinde, bifosfonat tedavisi gören hasta grubu ve kontrol grubu arasında farklılık bulunmamıştır. Her iki gruba da uygulanan cerrahi olmayan periodontal tedavinin bifosfonatların klinik indeksler üzerine yararlı etkilerini maskeleydiğini belirtmişlerdir. 12. ayda bifosfonat tedavisi gören grupta, kontrol grubuna göre KAS'da daha fazla kazanç , cep derinliğinde daha fazla azalmanın görüldüğü bildirilmiştir. [18].

Isaac S. ve ark (2011) osteoporoz ve sistemik sağlıklı periodontitis görülen hastaların başlangıç, 1.ay ve 4.ay klinik parametrelerini değerlendirmiştir. Her iki grupta da ataşman kaybının başlangıca göre 1. ve 4.aylarda azaldığı belirtilmiştir. 4 mm ve daha fazla cep derinliği olması,  $\geq 3$  mm klinik ataşman kaybı ve sondlamada kanama görülmesi hastalığın rekürrensini göstermektedir. Periodontal tedavi sonrası 4.ayda periodontal hastalık rekürrens sıklığının osteoporozlu hastalarda, normal KMY görülen hastalara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir. Araştırmacılar, osteoporozun periodontal hastalık üzerine etkisi olabileceğini ve osteoporozlu bireylerde rekürrensin daha sık görüldüğünü rapor etmişlerdir [161].

Ravichandra ve ark (2015), osteoporozlu 50 ve sağlıklı 50 bireyden oluşan çift kör vaka kontrol çalışmalarında, klinik parametreleri değerlendirerek, periodontal hastalık ile KMY arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Cep derinliği ve alveoler kemik kaybı arasında iki grup arasında istatistiksel farklılık görülmemiştir ancak klinik ataşman kaybının osteoporozlu grupta, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak daha yüksek olduğu bulgulanmıştır [171].

Çalışmamızda osteoporozlu grupta faz 1 tedavi sonrası 3.ayda ataşman kaybının 1.aya göre artma eğiliminde olduğu ancak bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür. Elde ettiğimiz bulgularımız Isaac S. ve ark (2011) osteoporozlu hastalarda periodontitis rekürrensini fazla olduğunu belirttikleri çalışmalarıyla paralellik göstermektedir.

Özden ve ark (2017) bifosfonatların cerrahi olmayan periodontal tedavi üzerindeki etkinliğini değerlendirmek için yaptıkları çalışmada, osteoporozlu kronik periodontitisli grupta klinik parametrelerin faz 1 tedavi sonrası 1.ayda azaldığını, 6 ve 12.aylarda değişiklik olmadığını saptamışlardır. Osteoporozlu hastalarda bifosfonatların DOS'taki RANKL ve OPG seviyelerini kontrol ederek periodontal yıkımı azaltmada rol oynayabileceğini ve bu nedenle periodontal tedaviye yararlı katkısı olabileceğini belirtmişlerdir [14].

Jeyasree ve ark (2018) kronik periodontitisli hastalarda faz 1 tedavi sonrası 1.ayda Gİ, CD, KAS değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede azaldığını saptamışlardır [159].

Shirmohammadi ve ark (2013), enflamatuar mediyatörlerin periodontisteki etkilerini ve cerrahi olmayan periodontal tedavinin serum IL-17 ve IL-1 $\beta$  seviyeleri üzerine etkisini araştırdıkları çalışmalarında, sondlamada kanama, klinik ataşman kaybı ve cep derinliğinin periodontal tedavi sonrası azaldığı tespit edilmiştir [172].

Çalışmamızda Pİ,Gİ,CD,SKİ ve ataşman kaybı gibi klinik indekslerin faz 1 tedavi sonrası azalması, yukarıda belirtilen bilimsel çalışmaların sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir. Klinik parametrelerdeki bu azalmanın bifosfonatların antienflamatuar etkisinden kaynak olarak periodontal tedavi üzerine olumlu etkileri olduğu görüşündeyiz.

Caula ve ark (2015), kronik periodontitisli bireylerin serumdaki alkalen fosfataz seviyesinin sağlıklı bireylere göre yüksek olduğunu ve periodontal parametrelerle korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir [173].

Sophia ve ark (2017), kronik periodontitisli postmenopozal kadınlarda tükürükteki ALP seviyesinin sağlıklı periodonsiyuma sahip postmenopozal kadınlara göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir [174].

Saha ve ark (2017), osteoporozlu 30, osteopenili 30 ve sağlıklı 20 bireyin dahil edildiği prospektif karşılaştırmalı gözlemsel çalışmalarında, osteopeni ve osteoporozlu hastaların tükürüklerinde ALP seviyesinin sağlıklı gruba göre yüksek olduğunu göstermişlerdir [162].

Jeyasree ve ark (2018) kronik periodontitisli hastalarda ALP'nin yükseldiğini faz 1 tedavi sonrası 1.ayda hem serum hem de tükürükteki ALP seviyelerinin istatistiksel olarak anlamlı derecede düştüğünü saptamışlardır [159].

Araştırmamızda kemik rezorpsiyon biyobelirteci olan ALP seviyesinin başlangıçta 1.ve 2.grupta kontrol grubuna göre yüksek bulunması ve faz 1 tedavi sonrası enflamasyonun eliminasyonu ile 1. ve 3.ayda her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı bir düşüşün izlenmesi belirtilen çalışmalarla uyumluluk göstermektedir.

Tobon ve ark (2007) çalışmalarında kronik ve agresif periodontitis gruplarında periodontal sağlıklı gruba göre daha yüksek IL-1 $\beta$  seviyeleri olduğunu bulgulamışlardır. IL-1 $\beta$  düzeyleri ile tüm klinik indeksler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon olduğunu bildirmişlerdir [125].

Mirrieles ve ark (2010) romatoid artritli periodontitisli hastalarda, enflamasyon belirtilerinin ve sondlamada kanama değerleri ile tükürükteki IL-1 $\beta$  seviyelerinin, sağlıklı ve kronik periodontitisli bireylere kıyasla daha yüksek olduğunu rapor etmişlerdir [128].

Kaushik ve ark (2011) yaptıkları kronik periodontitisli vaka kontrol çalışmalarında, IL-1 $\beta$  seviyelerinin başlangıçta periodontitisli hastalarda sağlıklı olanlara göre daha yüksek olduğunu, faz 1 tedavi sonrası 1.ayda azaldığını ancak kontrol grubundan istatistiksel olarak yüksek olduğunu bulgulamışlardır. IL-1 $\beta$  ile ataşman kaybının > 2 mm olduğu alanlar hariç tüm klinik parametreler (Pİ, Gİ, CD, SKİ ve ataşman kaybı) arasında istatistiksel olarak

anamlı bir korelasyonun olduğunu belirtmişlerdir. IL-1 $\beta$  seviyesinin kronik periodontitiste tükürük seviyesinin yükselmesi ve faz 1 tedavi sonrası düşmesi ile periodontitis arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermişlerdir [122].

Rahnama ve ark (2012) hormon replasman tedavisi gören osteoporozlu hastalarda tükürük IL-1 $\beta$  seviyesinin yükseldiğini bulgulamışlardır [24].

Shirmohammadi ve ark (2013), kronik periodontitisli bireylerde serum IL-1  $\beta$  seviyesinin cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 2. ve 4. aylarda başlangıç değerlerine göre daha düşük olduğunu göstermişlerdir [172].

Çalışmamızda başlangıçta 1.grupta tespit edilen IL-1 $\beta$  değerleri, kontrol ve 2.gruba göre istatistiksel olarak yüksek bulunmuş, belirtilen çalışmalardan da izlendiği gibi faz 1 tedavi sonrası her iki grupta da IL-1 $\beta$  seviyelerinin düştüğü gözlemlenmiştir.

Miller ve ark (2006) tükürük IL-1 $\beta$  seviyeleri ile SKİ, CD ve ataşman kaybı arasında pozitif korelasyon olduğunu rapor etmişlerdir [175].

Rathnayake ve ark (2012) tükürük IL-1 $\beta$  seviyeleri ile Pİ, SKİ ve CD değerleri arasında pozitif bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir [176].

Yoon ve ark (2012) tükürük IL-1 $\beta$  seviyeleri ile CD ve SKİ değerleri arasında pozitif bir korelasyon bulgulamışlardır [126]

Bizim çalışmamızda başlangıçta 1.grupta IL-1 $\beta$  ile Gİ; 1.ayda 2.grupta IL-1 $\beta$  ile Gİ arasında pozitif bir korelasyon olduğu saptanmıştır. Çalışmamız Kaushik'in sonuçlarıyla paralellik göstermektedir.

Araştırmalardan da izlendiği gibi IL-1 $\beta$ 'nın periodontal hastalıkların teşhis ve tedavi etkinliğinin tespitinde ayrıca osteoporozun etiyopatogenezinden sorumlu enflamasyon ve kemik rezorpsiyon yolağında anahtar bir biyobelirteç olduğu konusunda otörler hemfikirdirler.

Özçaka ve ark (2011) tükürük IL-17 seviyesinin kronik periodontitisli grupta sağlıklı gruba göre daha düşük, plazma IL-17 seviyesinin her iki grupta da benzer olduğunu bulgulamışlardır [143].

Gümüş ve ark (2013) çalışmalarında, osteoporozlu ve periodontal hastalığı bulunan bireylerin serum ve DOS'taki IL-17 seviyeleri ile sistemik sağlıklı bireyler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadığını, IL-17 ailesinden sadece IL-17A'nın osteoporoz grubunda sağlıklı gruba göre yüksek olduğu bildirilmişlerdir [25].

Çifçibaşı ve ark (2015), generalize agresif periodontitis görülen hastalarda serum ve DOS IL-17 seviyelerinin periodontal açıdan sağlıklı bireylere göre yüksek olduğunu, cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 3.ay kontrolünde anlamlı derecede azaldığı ancak sağlıklı gruba göre yüksek olduğunu rapor etmişlerdir [160].

Yang ve ark (2016), 8-OHdG ve IL-17'nin tükürükteki seviyelerini başlangıç ve cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 1. ve 3.aylarda incelemişlerdir. Cerrahi olmayan periodontal tedavi sonrası 8-OHdG ile IL-17 değerlerinin başlangıca göre 1. ve 3.aylarda giderek azaldığını tespit etmişlerdir. Ayrıca 8-OHdG değerlerinin klinik parametrelerle, IL-17 seviyelerinin ise mikrobiyal parametrelerle korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir [158].

Araştırmamızda IL-17 seviyesinin başlangıçta 1.grupta, diğer iki gruba göre yüksek olduğu, tedavi sonrası 1.ayda periodontitisli her iki gruptaki azalmanın Çifçibaşı ve ark ile Yang ve ark'nın çalışmalarıyla uyumlu olduğu ancak Özçaka ve ark'nın çalışmalarıyla benzerlik göstermediği saptanmıştır.

Azman ve ark (2014) serum, tükürük ve DOS IL-17A seviyeleri ile ataşman kaybı, cep derinliği ve SKİ arasında pozitif bir korelasyon olduğunu belirtmişlerdir [177]

Çalışmamızda başlangıçta 1.grupta IL-17 ile Gİ arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.

Isomura ve ark (2004) ratlar üzerinde yaptıkları deneysel çalışmalarında reaktif oksijen türlerinin osteoporoze neden olabileceği 8-OHdG gibi oksidatif stres biyobelirteçleri ile kemik rezorpsiyonu arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir [118] .

Takane ve ark (2005) ile Sawamoto ve ark (2005), kronik periodontitisli bireylerin tükürük 8-OHdG seviyelerinin periodontal olarak sağlıklı bireylerden önemli düzeyde yüksek olduğunu ve periodontal tedaviden sonra seviyelerinin düştüğünü belirtmişlerdir [178, 179].

Baek ve ark (2010), invitro olarak insan kemik iliği hücre kültüründe serumdaki artmış 8-OHdG değerlerinin düşük kemik yoğunluğuyla ilişkili olduğunu, kemik rezorpsiyon biyobelirteçleriyle (RANKL VE M-CSF) pozitif korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir [28].

Öngöz tez çalışmasında (2011), periodontitisli bireylerin tükürük örneklerinde 8-OHdG seviyelerinin sağlıklı gruba kıyasla yüksek bulunduğu ancak istatistiksel olarak önemli olmadığını saptamıştır. Tükürük 8-OHdG seviyeleri ile Pİ,Gİ ve SKİ arasında anlamlı bir korelasyonun olmadığı, CD ve klinik ataşman kaybıyla anlamlı negatif bir ilişkinin olduğunu bulgulamıştır [180].

Sezer ve ark (2012), kronik periodontitisli hastalardaki tükürükteki 8-OHdG seviyesini, sağlıklı ve kronik gingivitisli bireylere göre anlamlı düzeyde yüksek bulmuşlardır. Kronik periodontitisli grupta tükürükteki 8-OHdG seviyeleri ile cep derinliği ve klinik ataşman kaybının  $\geq 3$ mm olan bireyler arasında korelasyon olduğunu belirtmişlerdir [181].

Miricescu ve ark (2013), kronik periodontitisli hastalarda oksidatif stres ve alvoler kemik kaybı arasındaki ilişkiyi inceledikleri çalışmalarında, tükürükteki 8-OHdG seviyelerinin kronik periodontitisli bireylerde sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişler ancak kemik rezorpsiyon biyobelirteçleriyle olan ilişkiyi saptayamamışlardır [182].

Çalışmamızda başlangıçta 8-OHdG seviyelerinin 1.grupta istatistiksel olarak farklı düzeyde yüksek olduğu belirlenmiştir. Faz 1 tedavi sonrası başlangıca göre 1. ve 3.aylarda bu biyobelirteç seviyelerinde her iki grupta da düşüş olduğu, ancak 1.grupta görülen önemli düzeydeki azalmanın bifosfonat ile periodontal tedavi uygulanımının olumlu etkilerinden kaynaklandığı görüşündeyiz.

Araştırmamızda sadece 1.ayda 2.grupta CD ve ataşman kaybı ile 8-OHdG arasında pozitif bir korelasyon olduğu bulgulanmıştır.

Araştırmaya dahil edilen tüm bireylerin klinik indekslerinin osteoporozlu hastalarda sistemik sağlıklı gruba göre daha fazla olması osteoporoz tablosunun periodontitiste enflamasyonun şiddetini artırdığını düşündürmektedir. Çalışmamızda periodontal tedavi sonrası 1. ve 3.ay klinik indekslerde başlangıç değerlerine göre azalma izlenmiş olup, bifosfonat kullanan grupta Pİ, CD ve SKİ'de önemli düzeyde düşüş görülmesinin nedeninin bifosfonatların antienflamatuar etkisinden kaynaklandığı görüşündeyiz. Bifosfonat kullanan hastalarda periodontal tedavinin klinik sonuçları olumlu yönde etkilediğini gösteren literatürlerle elde ettiğimiz bu bulgular paralellik göstermektedir. IL-1 $\beta$ , IL-17 ve 8-OHdG seviyelerinin osteoporozlu grupta sistemik sağlıklı periodontitisli hastalara göre daha yüksek olması, osteoporozun periodontitiste tükürük biyobelirteç seviyelerinin artmasında etkili olmasından kaynaklanmaktadır. Osteoporozlu hastalarda ALP seviyelerinin sistemik sağlıklı periodontitisli bireylere göre daha yüksek olduğu ancak bu bulgunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptadık. Faz 1 tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda yapılan ölçümlerde periodontitisli her iki grupta da başlangıca göre biyobelirteçlerin seviyesinin azaldığının görülmesi periodontal tedavinin enflamasyonu, kemik rezorpsiyonunu ve oksidatif stresi azaltmadaki rolünü kanıtlamaktadır. Mitokondriyal DNA hasarından sorumlu bir biyobelirteç olan 8-OHdG değerlerinin bifosfonat kullanan grupta daha fazla azalması enflamasyonun eliminasyonu ile periodontitisli dokularda oksidasyondan kaynaklanan DNA hasarını önleyebileceğini ortaya koymaktadır.

Periodontal hastalıkların reversibl karakterli olması, periyodik kontrollerin düzenli yapılmadığı takdirde geri dönebileceği ve osteoporozlu hasta grubunda periodontal hastalığın rekürrens riskinin daha yüksek olduğunu düşündürmektedir.

İndeksler ve biyobelirteçlerde tespit edilen düşüşün bifosfonat kullanan hastalarda sistemik olarak da pozitif etkilerinin olabileceği ortaya konmuştur. Birçok bilimsel çalışmada intravenöz bifosfonat kullanan hastalarda daha dramatik patolojik tablolar görüldüğü için bu olumlu sonuçların elde edilemeyeceği belirtilmiştir. Ancak bu hastalara koruyucu periodontal tedavileri uygulayarak yararlı katkılarımızın olabileceği, bu nedenle faz 1 ve periodontal destekleyici tedavinin önemini titizlikle vurgulanması gerektiği kanaatindeyiz.

Diş hekimliği alanında gözlenen bifosfonatların belirtilen patolojik bulgusundan dolayı bu hastaların tıp hekimleri ile diş hekimlerinin ortaklaşa gözetimi altında bulundurulmasının ve



belirli periyotlarda her iki hekim grubu tarafından dikkatlice takip edilmesinin toplum sağlığı açısından gerekli olduğunu savunmaktayız.





## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- Araştırmaya dahil edilen tüm bireylerde periodontal klinik indekslerin, osteoporozlu ve kronik periodontitisli hastalarda diğer gruplardan yüksek olmasının osteoporozun periodontitiste enflamasyonun şiddetini artırdığı,
- 2- Periodontal tedavi sonrası bifosfonat kullanan grupta 1. ve 3.ay klinik indekslerde başlangıç değerlerine göre önemli düzeyde düşüş görülmesinin nedeninin bifosfonatların antienflamatuar etkisi olduğu,
- 3- Osteoporozlu hastalarda IL-1 $\beta$ , IL-17 ve 8-OHdG seviyelerinin sistemik sağlıklı periodontitisli hastalara kıyasla daha yüksek olmasının osteoporozun periodontitiste tükürük biyobelirteç seviyelerinin artışı etkilemesinden kaynaklandığı,
- 4- Faz 1 tedavi sonrası 1. ve 3. aylarda periodontitisli her iki grupta da biyobelirteçlerin seviyesinin azalmasıyla enflamasyonun, kemik rezorpsiyonunun ve oksidatif stresin periodontal tedaviyle azaldığı ,
- 5- Mitokondriyal DNA hasarından sorumlu bir biyobelirteç olan 8-OHdG değerlerinin bifosfonat kullanan grupta daha fazla azalması ile enflamasyonun eliminasyonu ile periodontitisli dokularda oksidasyondan kaynaklanan DNA hasarının önlenebileceği,
- 6- Osteoporozlu hasta grubunda reversibl karakterli periodontal hastalığın rekürrens riskinin daha yüksek olduğu,
- 7- İntravenöz bifosfonat kullanan hastalarda daha dramatik patolojik durumların görüldüğü, koruyucu periodontal tedavi uygulayarak yararlı katkılarımızın olabileceği,
- 8- Bifosfonatların belirtilen patolojik bulgusundan dolayı bu hastaların tıp hekimleri ile diş hekimlerinin ortaklaşa gözetimi altında bulundurulmasının ve belirli periyotlarda her iki hekim grubu tarafından takip edilmesinin toplum sağlığı açısından gerekliliği ortaya konmuştur.

Araştırmamızda elde ettiğimiz bulguların daha geniş popülasyonda daha ileri diagnostik teknikler ile desteklenmesi gerektiği inancındayız.



## KAYNAKLAR

1. Ali, J., Pramod, K., Tahir, M.A., Ansari, S.H. (2011). Autoimmune responses in periodontal diseases. *Autoimmunity Reviews*, 10(7), p. 426-431
2. Newman Michael, G., Takei Henry, H., Klokkevold Perry, R., Carranza Fermin, A., (2014). *Carranza's Clinical Periodontology 12th Edition*
3. Linden, G.J., M.C. Herzberg, and E.F.P.A.A.P.w. Working group 4 of joint, Periodontitis and systemic diseases: a record of discussions of working group 4 of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Clin Periodontol*, 2013. 40 Suppl 14: p. S20-3
4. Ozmeric, N., Advances in periodontal disease markers. *Clin Chim Acta*, 2004. 343(1-2): p. 1-16.
5. Hernandez-Vigueras, S., et al., (2016). Oral Microbiota, Periodontal Status, and Osteoporosis in Postmenopausal Females. *J Periodontol*, 87(2): p. 124-33.
6. Von Wowern N, Klausen B, Kollerup G., (1994). Osteoporosis: a risk factor in periodontal disease. *J Periodontol*, 65(12): p. 1134-8.
7. Kribbs PJ, Chesnut CH 3rd, Ott SM, Kilcoyne RF., (1989). Relationships between mandibular and skeletal bone in an osteoporotic population. *J Prosthet* 62(6): p. 703-7.
8. Wactawski-Wende J, Hausmann E, Hovey K, Trevisan M, Grossi S, Genco RJ., (2005). The association between osteoporosis and alveolar crestal height in postmenopausal women. *J Periodontol*, 76(11 Suppl): p. 2116-24.
9. Jeffcoat MK, (2006). Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 21(3): p. 349-53.
10. Reddy MS, Morgan SL., (2013). Decreased bone mineral density and periodontal management. *Periodontol 2000*, 61(1): p. 195-218.
11. Takaishi Y, Miki T, Nishizawa Y, Morii H., (2001). Clinical effect of etidronate on alveolar pyorrhoea associated with chronic marginal periodontitis: report of four cases. *J Int Med Res*, 29(4): p. 355-65.
12. Licata, A.A., (2005). Discovery, clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates. *Ann Pharmacother*, 39(4): p. 668-77.
13. Ruggiero, S.L., et al., (2014). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*, 72(10): p. 1938-56.
14. Ozden, F.O., et al., (2017). Effect of bisphosphonate as an adjunct treatment for chronic periodontitis on gingival crevicular fluid levels of nuclear factor-kappaB ligand (RANKL) and osteoprotegerin in postmenopausal osteoporosis. *J Oral Sci*, 59(1): p. 147-155.

15. Patel, R.M., et al., (2016). Estimation and Comparison of Salivary Calcium, Phosphorous, Alkaline Phosphatase and pH Levels in Periodontal Health and Disease: A Cross-sectional Biochemical Study. *J Clin Diagn Res*, 10(7): p. ZC58-61.
16. Vahtsevanos, K., et al., (2009). Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol*, 27(32): p. 5356-62.
17. Fernandez Ayora, A., et al., (2015). Dramatic osteonecrosis of the jaw associated with oral bisphosphonates, periodontitis, and dental implant removal. *J Clin Periodontol*, 42(2): p. 190-5.
18. Lane N, Armitage GC, Loomer P, Hsieh S, Majumdar S, Wang HY, Jeffcoat M, Munoz T, (2005). Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study. *J Periodontol*, 76(7): p. 1113-22.
19. Marx, R.E., et al., (2005). Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*, 63(11): p. 1567-75.
20. Kalra, S. and V. Jain, (2013). Dental complications and management of patients on bisphosphonate therapy: A review article. *J Oral Biol Craniofac Res*, 3(1): p. 25-30.
21. Bagan, J., et al., (2013). Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a preliminary study of salivary interleukins. *J Oral Pathol Med*, 42(5): p. 405-8.
22. Bagan, J., et al., (2014). Interleukin-6 concentration changes in plasma and saliva in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Dis*, 20(5): p. 446-52.
23. Deng, X., et al., (2009). Alendronate augments interleukin-1beta release from macrophages infected with periodontal pathogenic bacteria through activation of caspase-1. *Toxicol Appl Pharmacol*, 235(1): p. 97-104.
24. Rahnema, M., et al., (2013). IL-1alpha and IL-1beta levels in blood serum and saliva of menopausal women. *Endocr Res*, 38(2): p. 69-76.
25. Gumus, P., et al., (2013). Gingival crevicular fluid, serum levels of receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand, osteoprotegerin, and interleukin-17 in patients with rheumatoid arthritis and osteoporosis and with periodontal disease. *J Periodontol*, 84(11): p. 1627-37.
26. Dede, F.O., F.O. Ozden, and B. Avci, (2013). 8-hydroxy-deoxyguanosine levels in gingival crevicular fluid and saliva in patients with chronic periodontitis after initial periodontal treatment. *J Periodontol*, 84(6): p. 821-8.
27. Ongoz Dede, F., et al., (2016). The effect of initial periodontal treatment on plasma, gingival crevicular fluid and salivary levels of 8-hydroxy-deoxyguanosine in obesity. *Arch Oral Biol*, 62: p. 80-5.

28. Baek, K.H., et al., (2010). Association of oxidative stress with postmenopausal osteoporosis and the effects of hydrogen peroxide on osteoclast formation in human bone marrow cell cultures. *Calcif Tissue Int*, 87(3): p. 226-35.
29. Hannigan E, O'Connell DP, Hannigan A, Buckley LA., (2004). Soluble cell adhesion molecules in gingival crevicular fluid in periodontal health and disease. *J Periodontol*, 75(4):546-50.
30. Kinane DF, Bartold PM., (2007). Clinical relevance of the host responses of periodontitis. *Periodontol 2000*, 43: p. 278-93.
31. Shapira L, Wilensky A, Kinane DF., (2005). Effect of genetic variability on the inflammatory response to periodontal infection. *J Clin Periodontol*, 32 Suppl 6: p. 72-86.
32. Jan Lindhe, Niklaus P. Lang, Thorkild Karring, (2009). *Clinical Periodontology and Implant Dentistry*.
33. Page RC, Schroeder HE., (1976). Pathogenesis of inflammatory periodontal disease. A summary of current work. *Lab Invest*, 34(3): p. 235-49.
34. van Winkelhoff AJ, Loos BG, van der Reijden WA, van der Velden U., (2002). Porphyromonas gingivalis, Bacteroides forsythus and other putative periodontal pathogens in subjects with and without periodontal destruction. *J Clin Periodontol* 29(11): p. 1023-8.
35. Humphrey SP, Williamson RT., (2001). A review of saliva: normal composition, flow, and function. *J Prosthet Dent.*, 85(2): p. 162-9.
36. Veerman EC, van den Keybus PA, Vissink A, Nieuw Amerongen AV., (1996). Human glandular salivas: their separate collection and analysis. *Eur J Oral Sci.*, 104(4 ( Pt 1)): p. 346-52.
37. Zhang L, Henson BS, Camargo PM, Wong DT., (2009). The clinical value of salivary biomarkers for periodontal disease. *Periodontol 2000*, 51: p. 25-37.
38. Jaedicke KM, Preshaw PM, Taylor JJ., (2016). Salivary cytokines as biomarkers of periodontal diseases. *Periodontol 2000*, 70(1): p. 164-83.
39. Williamson, S., et al., (2012). Comparison of biomarkers in blood and saliva in healthy adults. *Nurs Res Pract*, 2012: p. 246178.
40. Munro, C.L., et al., (2006). Oral health measurement in nursing research: state of the science. *Biol Res Nurs*, 8(1): p. 35-42.
41. Giannobile WV, Beikler T, Kinney JS, Ramseier CA, Morelli T, Wong DT., (2009). Saliva as a diagnostic tool for periodontal disease: current state and future directions. *Periodontol 2000.*, 50: p. 52-64.
42. Jaedicke, K.M., J.J. Taylor, and P.M. Preshaw, (2012). Validation and quality control of ELISAs for the use with human saliva samples. *J Immunol Methods*, 377(1-2): p. 62-5.

43. Kinane DF., (1999). Periodontitis modified by systemic factors. *Ann Periodontol.*, 4(1): p. 54-64.
44. (1993). Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.*, 94(6): p. 646-50.
45. Turner CH., (2002). Biomechanics of bone: determinants of skeletal fragility and bone quality. *Osteoporos Int.*, 13(2): p. 97-104.
46. Schousboe, J.T., et al., (2013). Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom*, 16(4): p. 455-66.
47. E. Michael Lewiecki, (2018). Osteoporosis: Clinical Evaluation. *Endotext* [Internet].
48. WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis ( : 2000 Geneva, Switzerland) ,(2003 .*Prevention and management of osteoporosis : report of a WHO scientific group.*
49. B. Lawrence Riggs, M.D., and L. Joseph Melton, III, M.D., (1992). The Prevention and Treatment of Osteoporosis. *N Engl J Med*, 327:p. 620-627
50. Sozen, T., L. Ozisik, and N.C. Basaran, (2017). An overview and management of osteoporosis. *Eur J Rheumatol*, 4(1): p. 46-56.
51. Nguyen, N.D., et al., (2007). Residual lifetime risk of fractures in women and men. *J Bone Miner Res*, 22(6): p. 781-8.
52. Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM., (1995). Risk factors for hip fracture in white women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med.*, 332(12): p. 767-73.
53. Manolagas SC, (2000). Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev*, 21(2): p. 115-37.
54. Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy MC, Delmas PD., (1996). Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res.*, 11(3): p. 337-49.
55. Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV, Patil KD., (1999). Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women. *Osteoporos Int.*, 10(1): p. 34-40.
56. Hildebolt CF, Pilgram TK, Yokoyama-Crothers N, Vannier MW, Dotson M, Muckerman J, Hauser J, Cohen S, Kardaris EE, Hanes P, Shrout MK, Civitelli R., (2000). Alveolar bone height and postcranial bone mineral density: negative effects of cigarette smoking and parity. *J Periodontol.*, 71(5): p. 683-9.
57. Brennan-Calanan RM, Genco RJ, Wilding GE, Hovey KM, Trevisan M, Wactawski-Wende J., (2008). Osteoporosis and oral infection: independent risk factors for oral bone loss. *J Dent Res.*, 87(4): p. 323-7.



58. Ensrud, K.E., et al., (2004). Randomized trial of effect of alendronate continuation versus discontinuation in women with low BMD: results from the Fracture Intervention Trial long-term extension. *J Bone Miner Res*, 19(8): p. 1259-69.
59. Bonnick SL., (2006). Osteoporosis in men and women. *Clin Cornerstone.*, 8(1): p. 28-39.
60. Shoback D., (2007). Update in osteoporosis and metabolic bone disorders. *J Clin Endocrinol Metab.*, 92(3): p. 747-53.
61. Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, LeBoff M, Lewis CE, McGowan J, Neuner J, Pettinger M, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Watts NB; Women's Health Initiative Investigators., (2003). Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA*, 290(13): p. 1729-38.
62. Force, U.S.P.S.T., et al., (2017). Hormone Therapy for the Primary Prevention of Chronic Conditions in Postmenopausal Women: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*, 318(22): p. 2224-2233.
63. De Vries, F., et al., (2007). Fracture risk with intermittent high-dose oral glucocorticoid therapy. *Arthritis Rheum*, 56(1): p. 208-14.
64. Chesnut CH 3rd, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, Kiel D, LeBoff M, Maricic M, Miller P, Moniz C, Peacock M, Richardson P, Watts N, Baylink D., (2000). A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med.*, 109(4): p. 267-76.
65. Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP., (2007). Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med.*, 357(9): p. 905-16.
66. Cummings SR., et al., (2009). Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.*, 361(8): p. 756-65.
67. Papapoulos, S., et al., (2012). Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res*, 27(3): p. 694-701.
68. Papapoulos, S.E., (2006). Bisphosphonate actions: physical chemistry revisited. *Bone*, 38(5): p. 613-6.
69. Ardine, M., et al., (2006). Could the long-term persistence of low serum calcium levels and high serum parathyroid hormone levels during bisphosphonate treatment predispose metastatic breast cancer patients to undergo osteonecrosis of the jaw? *Ann Oncol*, 17(8): p. 1336-7.
70. Russell, R.G., et al., (2008). Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int*, 19(6): p. 733-59.

71. Drake, M.T., B.L. Clarke, and S. Khosla, (2008). Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*, 83(9): p. 1032-45.
72. Katsuki H, Bloch K, (1967). Studies on the biosynthesis of ergosterol in yeast. Formation of methylated intermediates. *J Biol Chem.*, 242(2): p. 222-7.
73. Talaat RM, Sidek A, Mosalem A, Kholief A., (2015). Effect of bisphosphonates treatment on cytokine imbalance between TH17 and Treg in osteoporosis. *Inflammopharmacology*, 23(2-3): p. 119-25.
74. Odvina, C.V., et al., (2005). Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*, 90(3): p. 1294-301.
75. Goya JA, Paez HA, Mandalunis PM., (2006). Effect of topical administration of monosodium olpadronate on experimental periodontitis in rats. *J Periodontol*, 77(1): p. 1-6.
76. Cetinkaya, B.O., et al., (2008). Effects of risedronate on alveolar bone loss and angiogenesis: a stereologic study in rats. *J Periodontol*, 79(10): p. 1950-61.
77. Reddy MS., et al., (1995). Alendronate treatment of naturally-occurring periodontitis in beagle dogs. *J Periodontol.*, 66(3): p. 211-7.
78. El-Shinnawi UM, El-Tantawy SI., (2003). The effect of alendronate sodium on alveolar bone loss in periodontitis (clinical trial). *J Int Acad Periodontol.*, 5(1): p. 5-10.
79. Rocha M., et al., (2001). Clinical and radiological improvement of periodontal disease in patients with type 2 diabetes mellitus treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. *J Periodontol.*, 72(2): p. 204-9.
80. Preshaw, P.M., et al., (2008). Modified-release subantimicrobial dose doxycycline enhances scaling and root planing in subjects with periodontal disease. *J Periodontol*, 79(3): p. 440-52.
81. Rabenda, V., et al., (2008). Adherence to bisphosphonates therapy and hip fracture risk in osteoporotic women. *Osteoporos Int*, 19(6): p. 811-8.
82. Landesberg, R., et al., (2011). Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. *Ann N Y Acad Sci*, 1218: p. 62-79.
83. Aguirre, J.I., et al., (2012). Oncologic doses of zoledronic acid induce osteonecrosis of the jaw-like lesions in rice rats (*Oryzomys palustris*) with periodontitis. *J Bone Miner Res*, 27(10): p. 2130-43.
84. Reid, I.R., M.J. Bolland, and A.B. Grey, (2007). Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone*, 41(3): p. 318-20.
85. Lin JH., (1996). Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone*, 18(2): p. 75-85.

86. Sonis, S.T., et al., (2009). Bony changes in the jaws of rats treated with zoledronic acid and dexamethasone before dental extractions mimic bisphosphonate-related osteonecrosis in cancer patients. *Oral Oncol*, 45(2): p. 164-72.
87. Badros, A., et al., (2006). Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol*, 24(6): p. 945-52.
88. SB Woo., (2006). Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med.*, 144(10): p. 753-761.
89. Mehrotra B, Ruggiero S., (2006). Bisphosphonate complications including osteonecrosis of the jaw. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 356-60, 515.
90. Ruggiero S., et al., (2006). Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract.*, 2(1): p. 7-14.
91. Khan, A.A., et al., (2015). Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*, 30(1): p. 3-23.
92. Damm DD, Jones DM., (2013). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. *Gen Dent.*, 61(5): p. 33-8.
93. Saad, F., et al., (2012). Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol*, 23(5): p. 1341-7.
94. Grant, B.T., et al., (2008). Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg*, 66(2): p. 223-30.
95. Freiburger, J.J., et al., (2012). What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg*, 70(7): p. 1573-83.
96. Jadu, F., et al., (2007). A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol*, 18(12): p. 2015-9.
97. Gaffen, S.L. and G. Hajishengallis, (2008). A new inflammatory cytokine on the block: re-thinking periodontal disease and the Th1/Th2 paradigm in the context of Th17 cells and IL-17. *J Dent Res*, 87(9): p. 817-28.
98. Khamaisi, M., et al., (2007). Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab*, 92(3): p. 1172-5.
99. Wessel, J.H., T.B. Dodson, and A.I. Zavras, (2008). Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg*, 66(4): p. 625-31.

100. Santini D., et al., (2003). Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res.*, 9(8): p. 2893-7.
101. Baron, R., S. Ferrari, and R.G. Russell, (2011). Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone*, 48(4): p. 677-92.
102. Aghaloo, T.L., et al., (2011). Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. *J Bone Miner Res*, 26(8): p. 1871-82.
103. Ficarra, G., et al., (2005). Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol*, 32(11): p. 1123-8.
104. Lee CY., et al., (2007). Use of platelet-rich plasma in the management of oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a report of 2 cases. *J Oral Implantol.*, 33(6): p. 371-82.
105. Scoletta M., et al., (2010). Effect of low-level laser irradiation on bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: preliminary results of a prospective study. *Photomed Laser Surg.*, 28(2): p. 179-84.
106. Heath, V., (2011). Bone: Teriparatide improves outcomes of periodontal surgery. *Nat Rev Endocrinol*, 7(1): p. 4.
107. Gerard, D.A., et al., (2014). Early inhibitory effects of zoledronic acid in tooth extraction sockets in dogs are negated by recombinant human bone morphogenetic protein. *J Oral Maxillofac Surg*, 72(1): p. 61-6.
108. Bermudez-Bejarano, E.B., et al., (2017). Prophylaxis and antibiotic therapy in management protocols of patients treated with oral and intravenous bisphosphonates. *J Clin Exp Dent*, 9(1): p. e141-e149.
109. Hoefert, S. and H. Eufinger, (2011). Relevance of a prolonged preoperative antibiotic regime in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg*, 69(2): p. 362-80.
110. Rokas Gelazius, et al., (2018). Dental Implant Placement in Patients on Bisphosphonate Therapy: a Systematic Review. *J Oral Maxillofac Res.*, 9(3): e2.
111. Kinney, J.S., C.A. Ramseier, and W.V. Giannobile, (2007). Oral fluid-based biomarkers of alveolar bone loss in periodontitis. *Ann N Y Acad Sci*, 1098: p. 230-51.
112. Korte DL, Kinney J., (2016). Personalized medicine: an update of salivary biomarkers for periodontal diseases. *Periodontol 2000.*, 70(1): p. 26-37.
113. Ram, V.S., et al., (2015). Bonebiomarkers in periodontal disease: a review article. *J Clin Diagn Res*, 9(1): p. ZE07-10.
114. Dinarello, C.A., (2007). Historical insights into cytokines. *Eur J Immunol*, 37 Suppl 1: p. S34-45.

115. Tezal M., et al., (2000). The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol.*, 71(9): p. 1492-8.
116. N J Horwood., et al., (1998). Interleukin 18 inhibits osteoclast formation via T cell production of granulocyte macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Invest.*, 101(3): p. 595–603.
117. Yang, S., et al., (2001). A new superoxide-generating oxidase in murine osteoclasts. *J Biol Chem*, 276(8): p. 5452-8.
118. Isomura, H., et al., (2004). Bone metabolism and oxidative stress in postmenopausal rats with iron overload. *Toxicology*, 197(2): p. 93-100.
119. Figueredo CM., et al., (1999). Increased interleukin-1beta concentration in gingival crevicular fluid as a characteristic of periodontitis. *J Periodontol.*, 70(12): p. 1457-63.
120. Preshaw, P.M. and J.J. Taylor, (2011). How has research into cytokine interactions and their role in driving immune responses impacted our understanding of periodontitis? *J Clin Periodontol*, 38 Suppl 11: p. 60-84.
121. Scannapieco, F.A., et al., (2007). Salivary biomarkers associated with alveolar bone loss. *Ann N Y Acad Sci*, 1098: p. 496-7.
122. Kaushik, R., R.K. Yeltiwar, and K. Pushpanshu, (2011). Salivary interleukin-1beta levels in patients with chronic periodontitis before and after periodontal phase I therapy and healthy controls: a case-control study. *J Periodontol*, 82(9): p. 1353-9.
123. Kinney, J.S., et al., (2011). Saliva/pathogen biomarker signatures and periodontal disease progression. *J Dent Res*, 90(6): p. 752-8.
124. Ng, P.Y., et al., (2007). Candidate salivary biomarkers associated with alveolar bone loss: cross-sectional and in vitro studies. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 49(2): p. 252-60.
125. Tobon-Arroyave, S.I., P.E. Jaramillo-Gonzalez, and D.M. Isaza-Guzman, (2008). Correlation between salivary IL-1beta levels and periodontal clinical status. *Arch Oral Biol*, 53(4): p. 346-52.
126. Yoon, A.J., et al., (2012). Inflammatory biomarkers in saliva: assessing the strength of association of diabetes mellitus and periodontal status with the oral inflammatory burden. *J Clin Periodontol*, 39(5): p. 434-40.
127. Ebersole, J.L., et al., (2013). Patterns of salivary analytes provide diagnostic capacity for distinguishing chronic adult periodontitis from health. *J Clin Immunol*, 33(1): p. 271-9.
128. Mirrieles, J., et al., (2010). Rheumatoid arthritis and salivary biomarkers of periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 37(12): p. 1068-74.
129. Schulz, B.L., J. Cooper-White, and C.K. Punyadeera, (2013). Saliva proteome research: current status and future outlook. *Crit Rev Biotechnol*, 33(3): p. 246-59.

130. Hou LT., et al., (2003). Interleukin-1beta, clinical parameters and matched cellular-histopathologic changes of biopsied gingival tissue from periodontitis patients. *J Periodontal Res.*, 38(3):247-54.
131. Kramer, J.M. and S.L. Gaffen, (2007). Interleukin-17: a new paradigm in inflammation, autoimmunity, and therapy. *J Periodontol*, 78(6): p. 1083-93.
132. Johnson RB., et al., (2004). Interleukin-11 and IL-17 and the pathogenesis of periodontal disease. *J Periodontol.*, 75(1): p. 37-43.
133. Eskan, M.A., et al., (2012). The leukocyte integrin antagonist Del-1 inhibits IL-17-mediated inflammatory bone loss. *Nat Immunol*, 13(5): p. 465-73.
134. Takahashi, K., et al., (2005). The potential role of interleukin-17 in the immunopathology of periodontal disease. *J Clin Periodontol*, 32(4): p. 369-74.
135. Beklen A., et al., (2009). Toll-like receptors 2 and 5 in human gingival epithelial cells co-operate with T-cell cytokine interleukin-17. *Oral Microbiol Immunol.*, 24(1): p. 38-42.
136. Sato, K., et al., (2006). Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. *J Exp Med*, 203(12): p. 2673-82.
137. Steinman, L., (2007). A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage. *Nat Med*, 13(2): p. 139-45.
138. Lester, S.R., et al., (2007). Gingival concentrations of interleukin-23 and -17 at healthy sites and at sites of clinical attachment loss. *J Periodontol*, 78(8): p. 1545-50.
139. Duarte, P.M., et al., (2010). Serum levels of cytokines in subjects with generalized chronic and aggressive periodontitis before and after non-surgical periodontal therapy: a pilot study. *J Periodontol*, 81(7): p. 1056-63.
140. Oda T., et al., (2003). Porphyromonas gingivalis antigen preferentially stimulates T cells to express IL-17 but not receptor activator of NF-kappaB ligand in vitro. *Oral Microbiol Immunol.*, 18(1): p. 30-6.
141. Zhao, L., et al., (2011). Effect of non-surgical periodontal therapy on the levels of Th17/Th1/Th2 cytokines and their transcription factors in Chinese chronic periodontitis patients. *J Clin Periodontol*, 38(6): p. 509-16.
142. Yu, J.J., et al., (2007). An essential role for IL-17 in preventing pathogen-initiated bone destruction: recruitment of neutrophils to inflamed bone requires IL-17 receptor-dependent signals. *Blood*, 109(9): p. 3794-802.
143. Ozcaka, O., A. Nalbantsoy, and N. Buduneli, (2011). Interleukin-17 and interleukin-18 levels in saliva and plasma of patients with chronic periodontitis. *J Periodontal Res*, 46(5): p. 592-8.
144. Prakasam, S. and M. Srinivasan, (2014). Evaluation of salivary biomarker profiles following non-surgical management of chronic periodontitis. *Oral Dis*, 20(2): p. 171-7.

145. Gibert P., et al., (2003). Alkaline phosphatase isozyme activity in serum from patients with chronic periodontitis. *J Periodontal Res.*, 38(4): p. 362-5.
146. Masakazu Nakamura, Jorgen Slots., (1983). Salivary enzymes Origin and relationship to periodontal disease. *Journal of Periodontal Research*, 18: p. 559-569
147. Dabra, S., K. China, and A. Kaushik, (2012). Salivary enzymes as diagnostic markers for detection of gingival/periodontal disease and their correlation with the severity of the disease. *J Indian Soc Periodontol*, 16(3): p. 358-64.
148. Valko, M., et al., (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*, 39(1): p. 44-84.
149. Canakçi CF., et al., (2005). Reactive oxygen species and human inflammatory periodontal diseases. *Biochemistry (Mosc.)*, 70(6): p. 619-28.
150. Greabu M., et al., (2007). Could constitute saliva the first line of defence against oxidative stress? *Rom J Intern Med.*, 45(2): p. 209-13.
151. Sculley, D.V. and S.C. Langley-Evans, (2007). Salivary antioxidants and periodontal disease status. *Proceedings of the Nutrition Society*, 61(01): p. 137-143.
152. Konopka, T., et al., (2007). Total antioxidant status and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in gingival and peripheral blood of periodontitis patients. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 55(6): p. 417-22.
153. Su, H., et al., (2009). Salivary DNA, lipid, and protein oxidation in nonsmokers with periodontal disease. *Free Radical Biology and Medicine*, 46(7): p. 914-921.
154. Takane M., et al., (2005). A marker of oxidative stress in saliva: association with periodontally-involved teeth of a hopeless prognosis. *J Oral Sci.*, 47(1): p. 53-7.
155. P. Subash., et al., (2010). Urinary 8-OHdG: A marker of oxidative stress to DNA and total antioxidant status in essential hypertension with South Indian population. *Indian J Clin Biochem.*, 25(2): p. 127-132.
156. Silness J, Loe H., (1964). Periodontal Disease in pregnancy II correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand.*, 22:121-35.
157. Loe H, Silness J., (1963). Periodontal disease in pregnancy I prevalence and severity. *Acta Odontol Scand.*, 21:533-51.
158. Yang, X., C. Li, and Y. Pan, (2016). The Influences of Periodontal Status and Periodontal Pathogen Quantity on Salivary 8-Hydroxydeoxyguanosine and Interleukin-17 Levels. *J Periodontol*, 87(5): p. 591-600.
159. Jeyasree, R.M., et al., (2018). Evaluation of serum and salivary alkaline phosphatase levels in chronic periodontitis patients before and after nonsurgical periodontal therapy. *J Indian Soc Periodontol*, 22(6): p. 487-491.

160. Cifcibasi, E., et al., (2015). Evaluation of Local and Systemic Levels of Interleukin-17, Interleukin-23, and Myeloperoxidase in Response to Periodontal Therapy in Patients with Generalized Aggressive Periodontitis. *Inflammation*, 38(5): p. 1959-68.
161. Gomes-Filho, I.S., et al., (2013). Effect of osteoporosis on periodontal therapy among post-menopausal women. *Gerodontology*, 30(1): p. 40-8.
162. Saha, M.K., et al., (2017). Evaluation of Correlation between Salivary Calcium, Alkaline Phosphatase and Osteoporosis- A Prospective, Comparative and Observational Study. *J Clin Diagn Res*, 11(3): p. ZC63-ZC66.
163. Cobb CM., (1996). Non-surgical pocket therapy: mechanical. *Ann Periodontol.*, 1(1): p. 443-90.
164. Slots J., (2012). Low-cost periodontal therapy. *Periodontol 2000*. 60(1):110-37.
165. Heitz-Mayfield LJ, Lang NP., (2013). Surgical and nonsurgical periodontal therapy. Learned and unlearned concepts. *Periodontol 2000.*, 62(1): p. 218-31.
166. Heitz-Mayfield LJ., et al., (2002). A systematic review of the effect of surgical debridement vs non-surgical debridement for the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.*, 29 Suppl 3: p. 92-102; discussion 160-2.
167. Badersten A., et al., (1984). Effect of nonsurgical periodontal therapy. III. Single versus repeated instrumentation. *J Clin Periodontol.*, 11(2): p. 114-24.
168. Tunkel J., et al., (2002). A systematic review of efficacy of machine-driven and manual subgingival debridement in the treatment of chronic periodontitis. *J Clin Periodontol.*, 29 Suppl 3: p. 72-81; discussion 90-1.
169. Lindhe J., (1982). "Critical probing depths" in periodontal therapy. *J Clin Periodontol.*, 9(4): p. 323-36.
170. Jan Lindhe., et al., (1982). *Healing following surgical non-surgical treatment of periodontal disease*. 9(2): p. 115-128
171. Juluri R., et al., (2015). Association of Postmenopausal Osteoporosis and Periodontal Disease: A Double-Blind Case-Control Study. *J Int Oral Health.*, 7(9): p. 119-23.
172. Shirmohammadi A., et al., (2013). The Effects of One-Stage Full-Mouth Disinfection and Qua-drant-Wise Scaling and Root Planing on Serum Levels of IL-17 and IL-1 $\beta$  and Clinical Parameters (A randomized Controlled Trial Study). *J Dent (Tehran)*. 10(3): p. 248–255.
173. Caula, A.L., et al., (2015). Serum creatinine and alkaline phosphatase levels are associated with severe chronic periodontitis. *J Periodontal Res*, 50(6): p. 793-7.
174. Sophia, K., et al., (2017). Comparative Analysis of Salivary Alkaline Phosphatase in Post menopausal Women with and without Periodontitis. *J Clin Diagn Res*, 11(1): p. ZC122-ZC124.



175. Miller CS., et al., (2006). Salivary biomarkers of existing periodontal disease: a cross-sectional study. *J Am Dent Assoc.*, 137(3): p. 322-9.
176. Rathnayake, N., et al., (2013). Salivary biomarkers of oral health: a cross-sectional study. *J Clin Periodontol*, 40(2): p. 140-7.
177. Awang, R.A., et al., (2014). Clinical associations between IL-17 family cytokines and periodontitis and potential differential roles for IL-17A and IL-17E in periodontal immunity. *Inflamm Res*, 63(12): p. 1001-12.
178. Takane M., et al., (2005). A marker of oxidative stress in saliva: association with periodontally-involved teeth of a hopeless prognosis. *J Oral Sci.*, 47(1): p. 53-7.
179. Sawamoto Y., et al., (2005). Detection of periodontopathic bacteria and an oxidative stress marker in saliva from periodontitis patients. *Oral Microbiol Immunol.*, 20(4): p. 216-20.
180. Öngöz Dede F., (2011). *Kronik periodontitisli bireylerde periodontal tedavinin oksidatif stres üzerine olan etkisinin incelenmesi.*
181. Sezer, U., Y. Cicek, and C.F. Canakci, (2012). Increased salivary levels of 8-hydroxydeoxyguanosine may be a marker for disease activity for periodontitis. *Dis Markers*, 32(3): p. 165-72.
182. Miricescu, D., et al., (2014). Salivary biomarkers: relationship between oxidative stress and alveolar bone loss in chronic periodontitis. *Acta Odontol Scand*, 72(1): p. 42-7.
183. IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY:IBM Corp





**EKLER**

EK-1. Bilgilendirilmiş hasta onam formu

## **BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA ONAM FORMU**

**Araştırmanın Projesinin Adı:** “Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin Bifosfonat Tedavisi Gören Hastalardaki Tükürük Biyobelirteç Seviyelerine Etkisinin İncelenmesi”

**Sorumlu Araştırmacının Adı:** Prof. Dr. Gönen ÖZCAN

**Diğer Araştırmacıların Adı:** Dt. Başak Karasu , Dr. Dt. Sıla Çağrı İŞLER

G.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D.’da yürütülmekte olan “Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin Bifosfonat Tedavisi Gören Hastalardaki Tükürük Biyobelirteç Seviyelerine Etkisinin İncelenmesi” isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışma, **araştırma** amaçlı olarak yapılmaktadır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırmanın neden ve nasıl yapıldığını, sizinle ilgili bilgilerin nasıl kullanılacağını, çalışmanın neler içerdiğini, olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlıklarını bilmeniz önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırın ve bu bilgileri ailenizle ve/veya doktorunuzla tartışın. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir.

**Çalışmanın amaçları ve dayanağı nelerdir, benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?**

**Araştırmanın amacı:** Dişeti hastalıkları, diş ve dişeti kenarında biriken yiyecek artıklarının ve bakterilerin oluşturduğu mikrobiyal dental plak dediğimiz yapının sebep olduğu, diş destekleyen dokuların yıkımıyla sonuçlanan iltihabi hastalıklardır. Diş taşı temizliği; dişeti tedavisinin ilk aşamasıdır.

Bu tedavi ile diş etlerindeki iltihabı azaltmak veya ortadan kaldırmak ve dişeti iltihabına sebep olan etkenleri ortamdan uzaklaştırarak diş eti sağlığının düzeltilmesi amaçlanır. Diş yüzeyine adapte olan uygun aletler kullanılarak diş ve kök yüzeyinden, diş taşının ve plağın uzaklaştırılması işlemidir.

Bifosfonat grubu ilaçlar kemik erimesi teşhisi konulan hastalara en sık reçete edilen ve kemik yıkımını önleyen ilaçlardır. Bu çalışmada, diş taşı temizliğinin, günümüzde yaygın kullanılan bifosfonat grubu ilaçlarla tedavi edilen hastaların, tükürüklerinde hastalıkla ilişkili olabilecek biyolojik belirteçlerin seviyeleri üzerine olan etkisinin araştırılması amaçlanmaktadır.

EK-1. (devam) Bilgilendirilmiş hasta onam formu

**Araştırma konusu ile ilgili başka çalışmalar olup olmadığı:**

Uygulanması planlanan tedavi kliniğimizde rutin olarak uygulanan bir protokoldür. Konuyla ilgili yapılmış benzer çalışmalar bulunmaktadır. Çalışmamızda çalışmaya katılan kişi sayısı ve etkinliğinin değerlendirme yöntemleri literatürlere bakılarak karşılaştırılmıştır.

**Çalışmaya kaç kişinin alınmasının planlandığı (tek ya da çok merkezli ise belirtilmesi)**

Çalışmaya tek merkezde (Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Kliniği) 18 yaşından büyük hastaların alınması planlanmaktadır. Çalışmamızda yapılan istatistiksel analiz sonucunda 60 yetişkin bireyin tedavi edilmesi planlanmaktadır.

**Bu çalışmaya katılmamalı mıyım?**

Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Eğer katılmaya karar verirseniz bu yazılı bilgilendirilmiş olur formu imzalanmak için size verilecektir. Şu anda bu formu imzalarsanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemez iseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmeniz için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir; bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

**Bana önerilen araştırma yöntemi/ilacı dışında başka alternatif tedaviler var mı?**

Bu hastalığın teşhis edilmesiyle yapılabilecek rutin tedavi yöntemlerinin dışına çıkılmayacaktır. Hastalık rutin tedavilere ek olarak iyileşmeyi artıracak uygulamalar yapılmadan da iyileşmeye bırakılabilmektedir.

**Bu çalışmaya katılırsam beni neler bekliyor?**

Araştırmaya 3 aylık bir süreyle katılmanız öngörülmektedir. Çalışmaya toplamda 60 yetişkin birey dahil edilecektir. Araştırma 3 gruptan oluşmaktadır. Sistemik durum ve diş ve dişetlerinizin sağlık durumuna göre gruplara yerleştirileceksiniz.

Çalışmamızda dişlerinizin ve dişetlerinizin durumunu kayıt altına almak için periodontal sond dediğimiz aletle ağızınızda ölçümler yapılacaktır. Tükürüğünüz içerisindeki dişeti hastalığıyla ilişkili belirteçler araştırılacak olup 5 dakika boyunca sizlere verdiğimiz tüplere tükürmeniz istenecektir. Tükürük örnekleri Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda incelenecektir.

## EK-1. (devam) Bilgilendirilmiş hasta onam formu

Tüm gruplardaki hastalara küret denilen ucu diş yüzeyine adapte olabilen ince bir alet dişeti altına yerleştirilerek diş taşı temizliği yapılacak, plak ve diş taşı uzaklaştırılacaktır. İşlem öncesi alınan tükürük örnekleri ve periodontal sond ile yapılan klinik ölçümler 1. ve 3. aylarda da tekrarlanacaktır. Daha sonra verilerin istatistiksel analizleri yapılacaktır.

### **Ne yapmam gerekiyor, sorumluluklarım nelerdir?**

- Çalışma doktorunuzun size söylemiş olduğu vizit tarihlerine/kurallara uymaya istekli olmalısınız.
- Düzenli oral hijyen alışkanlığınızın olmuş olması ve bunu sürdürüyor olmanız gerekmektedir.
- Doktorunuza çalışma dışında kullandığınız ilaçları bildirmeniz gerekmektedir.
- Eğer kadınsanız çalışma boyunca gebe kalmamanız/gebelik planlamamış olmanız gerekmektedir. Gebelik durumunda çalışma doktorunuzu derhal bilgilendiriniz.

### **Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları nelerdir, göreceğim olası bir zarar durumunda ne yapılacak?**

Yapılan tedaviler sonrası oluşabilecek hafif ödem, ağrı, kanama, enfeksiyon gibi yan etkilerin görülmemesi açısından önerilere uyulması ve ağız hijyeninin optimal seviyede tutulması gönüllünün sorumluluğundadır.

Çalışmamızdan dolayı herhangi bir zarar görmeniz durumunda her türlü tıbbi müdahale yapılacaktır ve konu ile ilgili harcamalar tarafımızdan karşılanacaktır.

### **Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?**

Çalışmaya katılmanız durumunda tedaviyle birlikte; hastalıkta görülen ağrı ve kanama durumlarında azalma, iyileşmeyi hızlandırma planlanmaktadır. Yapılacak ölçümlerin analizi, hastalara reçete edilen bifosfonatların kemik metabolizması üzerindeki etkisi ve dişeti hastalığıyla ilişkisinin saptanması ayrıca bu ilaçların çene kemiklerinde sebep olabileceği risklere karşı diş ve dişin çevre dokularının durumlarının tesbiti ve tedavisinde önemlidir. Tedavinin klinik veriler ve tükürükteki hastalık belirteçleri üzerine olumlu etkileri olabilir. Bu hastaların düzenli olarak dişeti tedavisi görmelerinin, ilacın çenelerde görülebilecek yan etkisini ve dişin çevre dokularında ileri yıkım riskini azaltabileceği düşünülmektedir.

EK-1. (devam) Bilgilendirilmiş hasta onam formu

### **Çalışma hakkında yeni bilgiler elde edilirse ne olacak?**

Araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek, araştırma konusuyla ilgili yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya yasal temsilciniz zamanında bilgilendirilecektir.

### **Araştırmadan kendi isteğim dışında çıkmam gerekebilir mi?**

Seanslara düzenli geldiğiniz sürece ve ağız bakımınızı istenilen şekilde yaptığınız sürece kendi isteğiniz dışında araştırmadan çıkmanız gerekmemektedir.

### **Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir?**

Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

### **Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak?**

Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatistiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır. Çalışmanın sonunda, bu bilgiler hakkında bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

İzleyiciler, yoklama yapan kişiler, Etik Kurul, Sağlık Bakanlığı ve diğer ilgili sağlık otoriteleri orijinal tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişebilir. Bu yazılı bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalayarak yalnızca adı geçen kişi ve kurumlara erişim izni vermiş olacaksınız. Ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacak, kamuoyuna açıklanamayacak; araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimliğiniz gizli kalacaktır.

EK-1. (devam) Bilgilendirilmiş hasta onam formu

**Daha fazla bilgi, yardım ve iletişim için kime başvurabilirim?**

Çalışma yöntemi/ilacı ile ilgili bir sorunuz olduğunda ya da çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Başak KARASU

GÖREVİ : Araştırma Görevlisi

TELEFON : 0505 022 91 99

***(Katılımcının/Hastanın Beyanı)***

GÜDHF Periodontoloji Anabilim dalında, Dt.Başak KARASU tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya “katılımcı” olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkiye herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. *(Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağına bilincindeyim).* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.

Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Dt.Başak KARASU, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji A.D 8. cadde 82. sokak no :4 ve/veya 0505 022 91 99 nolu telefondan arayabileceğimi biliyorum.



**EK-1. (devam) Bilgilendirilmiş hasta onam formu**

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

**Katılımcı**

Adı, soyadı:

Tarih:

İmza:

**Görüşme tanığı**

Adı, soyadı:

Tarih:

İmza:

**Katılımcı ile görüşen hekim**

Adı soyadı, unvanı:

Tarih:

İmza:

## EK-2. Hasta anamnez formu

TARİH

Hastanın Adı Soyadı:

Cinsiyet:

Yaş:

Sigara Kullanımı:

Adres ve Tel:

Aşağıdakilerle ilgili bir sorunuz var mı?

Ağız kokusu   
hassasiyet Dişeti çekilmesi 

Termal uyarılara karşı

Dişetinde kanama Dişlerde sallanma Dişeti büyümesi Diş gıcırdatma   
birikimi Çene eklemlerinde problem 

Dişler arasında gıda

Medikal Hikaye:

Önemli bir hastalık ya da operasyon geçirdiniz mi?

Daha önce kan nakli yapıldı mı? Evet  Hayır  Tarih:(Bayanlar için) Hamile misiniz: Evet  Hayır  Emziriyor musunuz:Doğum kontrol hapı kullanıyor musunuz? Evet  Hayır 

Aşağıdakilerle ilgili bir sorunuz var mı ya da oldu mu?

 AIDS  
ateş Kortizon Tedavisi Hepatit Düzensiz Anemi  
darlığı Sürekli öksürük Yüksek tansiyon Nefes Romatoid Artrit Kan tükürme HIV pozitif Tonsilit Diabet  
kalp kapağı Eklem ağrısı Deri döküntüleri Yapay

## EK-2. (devam) Hasta anamnez formu

- Yapay eklem                      Epilepsi                      Böbrek hastalığı  
Tiroid problemleri  
Astım                      Bayılma                      Karaciğer hastalığı                      Ülser  
Kan hastalığı                      Glokom                      Mitral kapakta sorun                      Radyasyon tedavisi  
Kanser                      Baş ağrısı                      Nörolojik rahatsızlık  
Psikiyatrik Destek                      Kalp pili                      Hemofili  
Kemoterapi                      Tüberküloz                      Kalp problemleri  
Solunum Rahatsızlığı                      Dolaşım problemi                      Kalp ritm bozukluğu  
Kimyasal bağımlılık                      Alerji                      Ateşli romatizma

Kullanmakta olduğunuz ilaçlar:

- Aspirin                      Penisilin                      Barbitüratlar                      Sulfa  
Kodein                      Diğerleri                      Kullanılan ilacın firma adı:

Sorulara eksiksiz ve doğru yanıt verdiğimi, sağlığımda veya tedavimde herhangi bir değişiklik olduğunda bunu dış hekimime bildireceğimi temin ederim.

İMZA

## EK-3. Olgu Rapor Formları

**BAŞLANGIÇ**

**TARİH:**  
**KODU:**

**ÇALIŞMA GRUBU:**

**GÖNÜLLÜ**

**PLAK İNDEKSİ**


**GİNGİVAL İNDEKS**


**CEP DERİNLİĞİ**


**SONDLAMADA KANAMA**


**ATAŞMAN KAYBI**


- İlgili sistemik hastalık :
- Kullanılan bifosfonat türü :
- Kullanılan bifosfonatın veriliş yolu :
- Kullanılan bifosfonatın dozu :
- Bifosfonatın kullanım süresi :





## EK-4. Etik Kurul

Evrak Tarih ve Sayısı: 22/06/2018-E.26120



T.C.  
GAZİ ÜNİVERSİTESİ  
Diş Hekimliği Fakültesi  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 21071282-050.99-  
Konu : Etik Kurul İlk.

Sayın: Prof. Dr. Gönen ÖZCAN  
Periodontoloji Anabilim Dalı Başkanı'na

Fakültemiz Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna, etik açıdan değerlendirmek üzere göndermiş olduğunuz "Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin Bifosfonat Tedavisi Gören Hastalardaki Tükürük Biyobelirteç Seviyelerine Etkisinin İncelenmesi" konulu çalışma, Etik Kurulumuz tarafından incelenmiş ve araştırma etiği açısından uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

e-İmzalıdır  
Prof. Dr. Nur MOLLAOĞLU  
Kurul Başkanı

Ek:Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu (3 Sayfa)

Evrakı Doğrulamak İçin: <https://belgedogrulama.gazi.edu.tr>  
Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Bışkek Cad. No:4 kat 1 Emek/Ankara  
Tel:0 (312) 203 40 00 Faks:0 (312) 223 92 26

Pin: 22902  
Bilgi için :ŞARİNDE TEMİREL  
Birim Evrak Sorumlusu

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa (T.C. Madde 5) gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

## EK-5. Sağlık Bakanlığı Onayı



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

NORMAL

Sayı : 93189304-514.11.01-E.178531  
Konu : Klinik Araştırma [18-AKD-05]

11.10.2018

Sayın Prof. Dr. Gönen ÖZCAN  
Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi  
Periodontoloji Anabilim Dalı  
ANKARA

- İlgi : a) Kurum evrak kayıt 04.01.2018 tarihli ve E.3123 sayılı başvurunuz.  
b) Kurum evrak kayıt 19.01.2018 tarihli ve E.20254 sayılı başvurunuz.  
c) Kurum evrak kayıt 02.03.2018 tarihli ve E.66456 sayılı başvurunuz.  
ç) Kurum evrak kayıt 25.07.2018 tarihli ve E.209063 sayılı başvurunuz.  
d) Kurum evrak kayıt 18.09.2018 tarihli ve E.257838 sayılı başvurunuz.

Aşağıda bilgileri verilen klinik araştırma başvurunuz ilgili mevzuat gereğince incelenmiş olup;

Araştırmanın Adı:	Cerrahi olmayan periodontal tedavinin bifosfonat tedavisi gören hastalardaki tükürük biyobelirteç seviyelerine etkisinin incelenmesi.
Koordinatör:	Prof. Dr. Gönen ÖZCAN
Koordinatör Merkez:	Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı ANKARA
Onay Veren Etik Kurulumun Adı:	Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi KAEK

Araştırmanın güncel Helsinki Bildirgesi'ne, iyi klinik uygulamalar ilkelerine ve ilgili mevzuata uygun olarak yürütülmesi,

Araştırma ekibinde yer alan sorumlu araştırmacıların ilgili mevzuat hükümleri gereğince araştırma süresince tam zamanlı olarak araştırma merkezinde bulunması,

Araştırma sırasında kullanılan araştırma ürünlerinden, araştırmada uygulanan işlemlerden ya da rutin tedavilerinde klinik araştırma gereğince uygulanacak kısıtlamalardan dolayı araştırmaya katılan gönüllülerde oluşabilecek zararlar ile araştırmada protokol dâhilinde kullanılacak tüm ürünlerin ve tetkiklerin destekleyici, destekleyici yoksa araştırmacı tarafından karşılanması,

Güvenlilik bildirimlerinin ilgili mevzuat gereği belirtilen sürelerde Kurumumuz "Klinik Araştırmalar Dairesi Başkanlığı ve "Farmakovijilans ve Kontrole Tabi Maddeler Dairesi Başkanlığı"na ve ilgili etik kurula bildirilmesi,

Söğütözü Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA  
Tel: (0 312) 218 30 00- Fax : (0 312) 218 34 60

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.ticck.gov.tr/Basvuru/Elmza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza esli ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : Q3NRY0LyM0FyS11Y3ZW56ZmzXM0Fy



## EK-5. (devam) Sağlık Bakanlığı Onayı



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

Araştırmada kullanılan ürünlere ait Türkçe etiket örneğinin hazırlanması ve araştırma ürünlerinin üretiminin İyi İmalat Uygulamaları Kılavuzuna uygun olarak yapılması,

Gönüllülerden alınacak numuneler ülke dışına çıkarılacaksa, biyolojik materyal transfer formunda belirtilenlerin yerine getirilmesi,

Kişisel verilerin gizliliğine riayet edilmek kaydıyla, izin verilen bu araştırmanın kamuya açık bir veri tabanına kaydedilmesi,

Araştırma ürünü ithal edilecek ise Kurumumuza ilgili başvuru formu ve ekleri ile müracaat edilmesi,

Araştırma sonunda artan araştırma ürünü olması halinde araştırma ürünü imha işlemlerinin ilgili mevzuata göre yapılması,

Araştırmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula bildirilmesi ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

Çalışmanın başlamaması, iptali, durdurulması veya sonlandırılması halinde Kurumumuza ve ilgili etik kurula ilgili mevzuata uygun şekilde ve belirtilen süreler dâhilinde bilgi verilmesi,

İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik Md. 21 ile ilgili olarak; Danıştay 15. Dairesi'nin 13/12/2017 tarihli ve E.2014/9560- K.2017/7507 sayılı kararı ile 25.06.2014 tarih ve 29041 sayılı Resmi Gazete 'de yayımlanan Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelikte Değişiklik Yapılmasına Dair Yönetmeliğin 13 üncü maddesine yönelik olarak iptal kararı verilmiştir. Buna göre araştırma ile ilgili kayıtların tamamının araştırmanın bütün merkezlerde tamamlanmasından sonra en az 14 yıl süre ile saklanması,

Araştırma konusu ile ilgili ödemelerin, araştırma boyunca yapılacak olan eş zamanlı tedavi ve kurtarma tedavilerinin gönüllü ve Sosyal Güvenlik Kurumuna ödetilmeyeceği hususuna dikkat edilmesi gerekmektedir.

Uygun bulunan dokümanların listesi aşağıdaki tabloda verilmiştir. Bu dokümanların herhangi birinde değişiklik olduğu takdirde ilgili mevzuat hükümleri doğrultusunda başvuru yapılması gerekmektedir.

Dokümanın Adı	Tarih	Versiyon No
Protokol	02.03.2018	2
Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	02.03.2018	2
Olgu Rapor Formu	02.03.2018	2
Bütçe	02.03.2018	
Etik Kurul Kararı	21.06.2018	2/1

İlgi a yazı ekindeki başvuru formunda belirtilen merkezlerde araştırmanın başlaması uygun bulunmuştur. Araştırma sürecinde yukarıda belirtilen hususların yerine getirilmesi gerekmektedir.

Sığılıoğlu Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA  
Tel: (0 312) 218 30 00— Fax : (0 312) 218 34 60 [www.ticck.gov.tr](http://www.ticck.gov.tr)

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://sbs.ticck.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza aslı ile aynıdır. Dokümanın doğrulama kodu : Q3NRY0UyM0FySHY3Zw56ZmxXM0Fy

## EK-5. (devam) Sağlık Bakanlığı Onayı



T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu

İlgili araştırma onayı, sunulan klinik araştırma tasarımının güncel Klinik Araştırma mevzuatına ve etik ilkelere uygun olduğunu belirlemekte olup, ruhsata esas teşkil edecek verilerin elde edilmesi için yeterli ve uygun tasarımda planlandığı anlamını taşımamaktadır.

Yazımızın bir örneğinin ilgili cük kurula iletilmesi hususunda bilginizi ve gereğini rica ederim.

Dr. Ecz. Nihan BURUL BOZKURT  
Kurum Başkanı a.  
Daire Başkanı

Sıhhiye Mahallesi, 2176.Sokak No:5 06520 Çankaya/ANKARA  
Tel: (0 312) 218 30 00- Fax : (0 312) 218 34 60 e-posta: [iletisim@t.tic.gov.tr](mailto:iletisim@t.tic.gov.tr)

Bu belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu uyarınca elektronik olarak imzalanmıştır. Doküman <http://ebs.tic.gov.tr/Basvuru/EImza/Kontrol> adresinden kontrol edilebilir. Güvenli elektronik imza esli ile öyündür. Dokümanın doğrulama kodu : Q5NRYnCyM0FySHY3ZW56Z:mxXM0Fy

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : KARASU, Başak  
 Uyruğu : T.C.  
 Doğum tarihi ve yeri : 02.05.1991, Ankara  
 Medeni hali : Bekar  
 Telefon : 0505 022 91 99  
 e-mail : b\_karasu@hotmail.com



### Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Uzmanlık	Gazi Üniversitesi	2019- Devam ediyor
Lisans	Ankara Üniversitesi	2014
Lise	Yıldırım Beyazıt Anadolu Lisesi	2009

### Yabancı Dil

İngilizce  
 Korece

### Bilimsel Toplantı ve Kongrelerde Sunulan Sözlü ve Yazılı Bildiriler

- 1) Dinç, M., **Karasu**, B., Özcan, G. (2017, 17-18 Kasım). *Sert ve Yumuşak Doku Augmentasyonu, Diş Çekimini Takiben İmplantın Yerleştirilmesi- Vaka Raporu*, Türk Periodontoloji Derneği 47. Uluslararası Bilimsel Kongresi
- 2) **Karasu**, B., Ozcan, G., Isler, S.C., Dinc, M. (2018, 20-23 June). *Effects of Nonsurgical Periodontal Treatment on Patients Undergoing Bisphosphonate Therapy*, EuroPerio Amsterdam, The Netherlands
- 3) Dinc, M., Isler, S.C., Ozcan, G., **Karasu**, B. (2018, 20-23 June). *Regenerative Treatment of Peri-implantitis Bone Defects With a Combination of Demineralized Xenogenic Bone Graft and Resorbable Barrier Membrane: A Case Report*, EuroPerio Amsterdam, The Netherlands
- 4) Özcan, G., Dinç, M., **Karasu**, B. (2018, 26-29 Ekim). *Periapikal lezyonlu üst lateral dişin kombine endodontik ve cerrahi tedavisi: olgu sunumu*, Türk Periodontoloji Derneği 48. Uluslararası Bilimsel Kongresi

**Yer Alınan Bilimsel Projeler**

- 1) 03/2018-08 Cerrahi Olmayan Periodontal Tedavinin Bifosfonat Tedavisi Gören Hastalardaki Tükürük Biyobelirteç Seviyelerine Etkisinin İncelenmesi, G.Ü. Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projesi, Araştırmacı





*GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..*