

# Osteoporoz ve Periodontitis

## *Osteoporosis and Periodontitis*

Güliz N. Güncü\*

### Özet

Osteoporoz ve periodontitis, yaşın ilerlemesiyle sıklıkla görülen ve çok sayıda erkek ve kadını etkileyen hastalıklardır. Osteoporoz sistemik, periodontitis ise lokal bir hastalıktır; ancak her ikisinde de en karakteristik bulgu kemik kaybıdır. Osteoporozun periodontal hastalıklar ve diş kayıplarıyla ilişkili olduğu düşünülmektedir. Pek çok faktör osteoporoz ve periodontal hastalıkların gelişimine katkıda bulunabilir. Bisfosfonatlar, kemik metastazları ve osteoporoz gibi kemik hastalığı olan bireylerde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır ve son yıllarda bisfosfonat ile ilişkili çene osteonekrozları sıklıkla rapor edilmektedir. Bu derlemenin amacı osteoporoz ve periodontitis arasındaki ilişkiyi incelemek, tedavi yaklaşımlarını değerlendirmek ve bisfosfonatlara bağlı olarak oluşan çene osteonekrozlarına dikkat çekmektir.

**Anahtar Kelimeler:** Osteoporoz, periodontitis, bisfosfonatlar.

### Abstract

Osteoporosis and periodontitis are diseases which affect a large number of women and men, with incidence is increasing with age. Osteoporosis is a systemic disease while periodontitis is a local one. However, these diseases are related as both damage bone tissue and share common risk factors. There is increasing evidence that osteoporosis, and the underlying loss of bone mass characteristic of this disease, is associated with periodontal disease and tooth loss. Many possible factors contribute to the development of osteoporosis and periodontal diseases. Bisphosphonates are very frequently used to relieve patients suffering from various bone diseases, mainly bone metastases and osteoporosis. They have been associated with numerous cases of maxillary and mandibular osteonecrosis. The objective of this article is to review and summarize the published literature on the associations between osteoporosis and periodontitis and also evaluate treatment options about bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw.

**Keywords:** Osteoporosis, periodontitis, bisphosphonates

\* Dr. Dt. Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Ankara

Osteoporoz kemiğin birim hacmindeki mineral yoğunluğunun azalması ve kemik dokusunun mikro yapısının bozulması ile ortaya çıkan ve kemiklerin kolayca kırılmasına yol açan bir hastalıktır.<sup>1</sup> İlerleyen yaş ile en sıklıkla ortaya çıkan kronik hastalıklardan biridir.<sup>2</sup> Osteoporoz fraktür veya omur cisimlerinde deformite gibi komplikasyonların ortaya çıkmadığı dönemde asemptomatiktir. Düşük kemik kitlesiyle karakterize bu dönem 'osteopeni' olarak adlandırılır. Dünya Sağlık Örgütü'nün kemik mineral yoğunluğu (KMY) veya kemik mineral içeriği (KMI) değerlerine ve kırık varlığına göre yaptığı sınıflama Tablo 1 de gösterilmiştir.<sup>3</sup>

Osteoporoz etiyolojisine göre primer ve sekonder olmak üzere ikiye ayrılır. Primer osteoporozun post-menopozal osteoporoz (Tip 1), senil osteoporoz (Tip2) ve juvenil osteoporoz olmak üzere üç alt grubu vardır. Sekonder osteoporoz çeşitli sistemik hastalıklar ve ilaçlara bağlı olarak oluşur. Sekonder osteoporoz etiyolojisinde yer alan etkenler Tablo 2'de gösterilmiştir. Etiyolojiye göre yapılan bu sınıflamada en büyük hasta grubunu post-menopozal (Tip1) ve senil osteoporotik (Tip 2) hastalar oluşturmaktadır.<sup>4-6</sup>

Osteoporozda sistemik hastalıkların ve kullanılan ilaçların yanı sıra bazı risk faktörleri de önemli rol oynar.

Genetik önemli bir faktördür. Beyaz ırk ve Asya orijinli kadınlar, sarışın mavi gözlü, ince ciltli minyon tipler ve ailesinde osteoporoz olan bireyler risk altındadır. Ayrıca geç ve/veya düzensiz menstruasyon ve erken menopoza da önemli risk faktörleridir. Yetersiz kalsiyum alımı, vejetaryen diyet, aşırı alkol, kahve - tuz tüketimi ve sigara kullanımı beslenme ile ilgili risk faktörlerini oluşturur. Aşırı hareketsizlik veya aşırı egzersiz de risk faktörleri arasındadır.<sup>7</sup>

Yaşın ilerlemesiyle artan sıklıkta görülen ve esas olarak alveoler kemik kaybıyla karakterize olan periodontitis de dünyada milyonlarca kişiyi etkileyen bir hastalıktır. Periodontitis; dişi destekleyen dokuların iltihabı olarak tanımlanabilir ve ilerleyen yıkıcı değişikliklerle kemik kaybına yol açar. Primer etiyolojik nedeni bakteri plağı olan periodontitis yetişkinlerde diş kaybı ve total dişsizliğin ana nedenidir.<sup>8,9</sup>

Osteoporoz sistemik, periodontitis ise lokal bir hastalıktır; ancak her ikisinde de en karakteristik bulgu kemik kaybıdır. Yaşlanma, sigara kullanımı, bazı sistemik hastalıklar, kortikosteroid kullanımı, düşük kalsiyum alımı, aşırı alkol her iki hastalık için ortak risk faktörleridir.<sup>7</sup> Bu iki hastalık arasındaki ilişkinin belirlenmesi ve risk faktörlerinin tespiti yaşlı bireylerde bu hastalıkların önlenmesi açısından çok önemlidir. Ayrıca osteoporoz

**Tablo 1** Dünya Sağlık Örgütü'nün osteoporoz sınıflaması

|                            |   |
|----------------------------|---|
| <b>NORMAL</b>              | KMY yetişkin genç kadınlardaki ortalamasının 1 SD' a kadar altında                              |
| <b>OSTEOPENİ</b>           | KMY yetişkin genç kadınlardaki ortalamasının 1 - 2,5 SD altında                                 |
| <b>OSTEOPOROZ</b>          | KMY yetişkin genç kadınlardaki ortalamasının 2,5 SD altında                                     |
| <b>ŞİDDETLİ OSTEOPOROZ</b> | KMY yetişkin genç kadınlardaki ortalamasının 2,5 SD altında + bir veya daha fazla kırık varlığı |

**Tablo 2** Sekonder osteoporoz etiyolojisinde yer alan sistemik hastalıklar

| Endokrin nedenlere bağlı olanlar | Malign hastalıklara bağlı olanlar:   | İlaçlar          | Kollajen Doku hastalıkları |   |                            |                         | Diğer nedenler |
|----------------------------------|--------------------------------------|------------------|----------------------------|---|----------------------------|-------------------------|----------------|
| Diabet                           | Malign melanoma                      | Heparin          | Oseogenezis imperfekte     | Karaciğer ve gastrointestinal sistem hastalıkları | Kronik böbrek hastalıkları | Romatolojik hastalıklar | İmmobilizasyon |
| Hipertiroidizm                   | Lenfoma                              | Steroid          | Ehler-Danlos sendromu      |   |                            |                         | Malnütrisyon   |
| Hiperparatiroidizm               | Lösemi                               | Kemoterapötikler |                            |   |                            |                         |                |
| Hiperglukokortikoid              | Diğerleri (metastazlar, radyoterapi) | Antikonvülzanlar |                            |   |                            |                         |                |
| Hipogonadizm                     |                                      |                  |                            |   |                            |                         |                |

zun periodontitis için bir risk faktörü olabilme olasılığı mevcuttur. Hayvan çalışmalarında osteoporozun periodontitisi başlatmadığı gösterilmişse de, osteoporoz sonucu kemik kitlesindeki azalmanın periodontal hastalığın ilerlemesini arttıracakları ileri sürülmüştür.<sup>10-12</sup> Bu konudaki insan çalışmaları çelişkilidir. Osteoporozlu kadınlarda daha fazla ataçman kaybı olduğunu ileri süren çalışmaların<sup>8, 13, 14</sup> yanı sıra osteoporoz olan ve olmayan kadınlarda cep derinliği, sondlamada kanama gibi periodontal parametreler arasında bir ilişki olmadığını savunan araştırmalar da mevcuttur.<sup>15-17</sup> Benzer şekilde, düşük KMY ile diş kaybı arasında ilişki olduğunu öne süren çalışmaların<sup>18-21</sup> yanı sıra böyle bir ilişki tespit edemeyen çalışmalar da bulunmaktadır.<sup>16, 17</sup> Osteoporozla bağlı sistemik kemik rezorpsiyonundaki artış ve dolayısıyla çene kemiklerinin mineral dansiteindeki azalma periodontal patojenlerin indüklediği alveoler kemik yıkımının daha da şiddetlenmesine zemin hazırlar. Osteoporozun periodontal hastalıkta gerçek bir risk faktörü olup olmadığının belirlenmesi için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Benzer şekilde periodontitis sonucu oluşan diş kaybı da alveoler kemikte osteoporoz gelişimine yol açabilir. Diş kaybı sonucu çene kemiklerinde 'fonksiyonsuzluk atrofi' denilen rezidüel kret rezorpsiyonu ve beraberinde osteoporoz gelişimi sıklıkla görülür.

Osteoporoz ve çene kemikleri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar 1960' lı yıllara dayanmaktadır. Vücutta kemik yıkım hızına bakıldığında en hızlı yıkılan kemiğin alveol kemiği olduğu ve bunu sırasıyla kranial kemikler, vertebralalar ve uzun kemiklerin izlediği görülmektedir. Maksiller trabeküler yapı yaş ve cinsiyetten bağımsız olarak kişiler arasında değişiklik gösterdiğinden literatürdeki çalışmaların çoğu mandibular KMY ile sistemik KMY arasındaki ilişkiyi araştırmaya yöneliktir.<sup>22-24</sup> Osteoporozun çene kemikleri üzerine etkileri konusundaki çalışmaların sonuçları sistemik yıkımın alveoler kemikte de gözlenebileceğini kanıtlamıştır.<sup>8, 21, 25-27</sup>

Osteoporozda tanı yöntemleri; öykü ve fizik muayene, görüntüleme yöntemleri, laboratuvar testleri ve kemik biyopsisini içerir. Görüntüleme radyografik incelemeler kemik mineral yoğunluğu ölçümleri ve kemik sintigrafisi yapılabilir. Tüm tanı yöntemlerinden günümüzde en çok kullanılanı DEXA (Dual Enerji X-ray Absorbsiyometri)'dir. Diğer yöntemler SPA (Single Foton Absorpsiyometri), DPA (Dual Foton Absorpsiyometri), QCT (Kantitatif Komputere Tomografi), MRI (Magnetik Rezonans Görüntüleme) Radyogrametri ve Radyografik dansitometridir.<sup>28</sup>

Diğer iskelet bölgelerinde olduğu gibi çene kemiklerinde de osteoporoz tanısında KMY değerlerinin normal referans aralıklarında olması gerekmektedir. Dişsiz mandibulanın kemik kütlesi, iskelet kemiğinin kemik kütlesi ile korelasyon gösterir. Ancak farklı iskelet bölgeleri ve çene kemiğinin KMY değerleri arasındaki ilişkiyi belirleyebilmek için çenelerde incelenebilecek en standart bölge (anatomik boyut, şekil, kemik yapısı ve fonksiyonu açısından bireyler arasında en az değişkenlik gösteren) mandibulanın mental foramenin posteriora doğru olan bazal kısmıdır. Çene kemiklerinde osteoporoz tanısı için; panoramik radyografi, bite-wing radyografi, DEXA, pQCT gibi yöntemler kullanılmaktadır.<sup>21-23, 27, 29</sup>

Birçok çalışmada radyografik analizler kullanılmıştır. Ancak panoramik radyografinin kullanımı; ölçüm yapılan bölgedeki mandibular kortikal yapı/genişliği ve mental foramenin net şekilde görünmesini ve magnifikasyonların tüm vakalarda benzer olmasını gerektirir.<sup>30</sup> Tüm faktörler göz önüne alındığında, çene kemiklerinin KMY tespitinde en uygun yöntem pQCT'dir.<sup>31</sup> Çünkü bu yöntem ile kortikal ve spongios kısımlar ayrı ayrı analiz edilebilir ve anatomik kemik ölçümleri sağlanabilir.

Ayrıca, literatürde osteopeni veya osteoporoz riski olan hastaların dental periapikal radyograflarının değerlendirilmesi ile erken teşhisin mümkün olabileceği belirtilmiştir.<sup>7</sup> 80 bayandan elde edilen periapikal radyografların değerlendirildiği bir çalışmada, iskeletsel KMY'nin ön görülmesinde alveolar kemiğin trabeküler yapısının değerlendirilmesinin, alveolar kemiğin densitometrik ölçümlerinin değerlendirilmesine göre daha faydalı olduğu bildirilmiştir.<sup>32</sup>

## Osteoporoz Ve Periodontitiste Tedavi Yaklaşımları

Kemik dokusu, kemik yapımı (osteoblastik aktivite) ve kemik yıkımının (osteoklastik aktivite) sürekli dönüşüm içinde olduğu aktif bir organdır. Tedavinin temeli bu dengenin korunmasıdır. Osteoporoz ve periodontitis her ne kadar birebir ilişkili olmasalar da, ortak risk faktörlerine sahip olmaları ve en önemli göstergelerinin kemik kaybı olması nedeniyle araştırmacılar son yıllarda her iki hastalık için benzer bir tedavi seçeneği aramaya yönelmişlerdir. Her iki hastalıkta da ilk hedef koruyucu tedbirlerle hastalığın oluşmasını önlemektir.<sup>33</sup> İki hastalığın temelinde de genetik gibi değiştirilemez bir risk faktörü olabilir. Ancak koruyucu önlemlerle hastalıkların en azından ilerlemesini engellemek mümkündür.<sup>7</sup>

- I) Koruyucu Önlemler: Fiziksel aktivite ve egzersiz, narin yapılı yaşlılarda kalça koruyucusu kullanma, düşmeyi engelleyecek önlemlerin alınması, vücut pozisyonunun doğru tutulması, yeterli ve dengeli bir beslenme rejimi, sigara ve kahve kullanımının sınırlandırılması gibi tedbirler osteoporozda koruyucu önlemlerdir. Yine bireylerin menopoz öncesi 1000 mg, menopoz sonrası 1500 mg kalsiyum alacak şekilde süt ürünleri tüketmeleri önerilir. D vitamini de kemikler açısından vazgeçilmez bir vitamindir. Kalsiyumun etkili olması için D vitamini gereklidir. D vitamini güneş ışınları ile ciltten sentezlenir ve besinler ile alınır.<sup>7</sup>

Periodontitiste de koruyucu önlemler çok önemlidir. İyi bir ağız hijyeni birincil etken olan bakteriyel plağı azaltmada en önemli faktördür. Erken diş kaybı nedeniyle oluşacak kret rezorpsiyonu ve neticesindeki osteoporozu önlemek için diş çürüklerinin tedavisi ihmal edilmemelidir. Sigara, sistemik hastalıklar gibi osteoporozla ortak risk faktörlerinin kaldırılması korunmada yine önemli bir yer tutar.

- II) Hormon replasman tedavisi (HRT): Östrojen yokluğu osteoporoz için önemli bir risk faktörüdür. Östrojenin osteoblast aktivitesi üzerine hem direkt etkisi vardır, hem de kalsiyum dengesi üzerinde etkisi olduğu düşünülmektedir. Günümüzde yapılan son çalışmalarda artık sadece osteoporozu önlemek veya tedavi etmek amacıyla HRT önerilmemektedir. Ancak menopozdan dolayı oluşabilecek diğer komplikasyonları önlemek için hormon tedavisi alanlarda osteoporoz açısından olumlu etkiler görülmektedir.<sup>7</sup> HRT'nin periodontal parametrelere de olumlu etkileri bildirilmiştir. 210 kadından oluşan bir çalışmada denekler iki eşit gruba ayrılmış, bir gruba HRT uygulanırken diğer gruba uygulanmamıştır.<sup>34</sup> HRT uygulanan grupta diş mobilitesi ve cep derinliğinde belirgin iyileşmeler saptanmıştır.<sup>34</sup>

- III) Bisfosfonat Tedavisi: Bisfosfonatlar çeşitli kemik rahatsızlıklarının tedavisinde kullanılan bir grup ilaç olup, kemik rezorpsiyonun selektif inhibitörleridir.<sup>35</sup> Günümüzde östrojen tedavisinin yan etkilerinden endişe edilen hastalarda, östrojen tedavisine etkili bir alternatif olarak tavsiye edilmektedir. Bisfosfonatlar hidroksiapatit kristallerini bağlar ve çözünmesini engeller. Bunun yanı sıra direkt olarak osteoklastların toplanmasını ve fonksiyonunu engelleyerek, osteoklastların yaptığı kemik rezorpsiyonunu azaltıp, baskılayarak etki ederler. İndirekt olarak osteoblastları stimüle edip, osteoklast formasyonunun inhibitörlerini sentezlediklerini ileri süren

çalışmalar da vardır. Kemik rezorpsiyonundaki bu baskılama nedeniyle Paget hastalığı, fibröz displazi ve metastatik kemik kanseri gibi hastalıklar etkin bir şekilde tedavi edilebilir ve ağrı semptomları rahatlatılabilir.<sup>36</sup>

Kandaki bisfosfonat yarı ömrü çok kısadır ve 30 dakika ile 2 saat arasında değişir. Ancak bu ilaçlar kemik dokusu tarafından absorbe edildikten sonra iskeletsel döngü zamanına (*turnover*) bağlı olarak 10 yıla kadar iskelet dokusunda bulunabilirler.<sup>37</sup> Bireysel osteoklast aktivitesini osteoklast prekürsörlerinin güçlenmesi ve farklılaşmasını inhibe ederek azaltırlar ve osteoklast apoptozisini hızlandırır.<sup>38</sup>

Son yıllarda diş hekimliği literatürüne giren konak cevabı modülasyonu (*host response modulation*) kavramı periodontal hastalıkta etkili olan mediyatörlerin farmakolojik ajanlarla baskılanmasıyla hastalığın yavaşlatılabileceği hipotezine dayanır. Bu amaçla submikrobiyal doz tetrasiklinler, antiinflamatuvar ilaçlar ve bisfosfonatlar üzerinde çalışılmaktadır.

Hayvan modellerinde gerçekleştirilen çalışmalar bisfosfonatların alveoler kemik rezorpsiyonunu azalttığını,<sup>39, 40</sup> insan çalışmaları ise bisfosfonatların alveoler kemik densitesini arttırdığını göstermiştir.<sup>41</sup> Periodontal hastalıklı bireylerde yapılan plasebo kontrollü klinik çalışmalarda bisfosfonatların kullanımın kemik yüksekliğinde ve dişleri destekleyen kemik oranlarında artışa neden olduğu belirtilmiştir.<sup>42, 43</sup> 335 hasta üzerinde gerçekleştirilen bir çalışmada ise alendronatın iki yıllık kullanımının alveoler kemik seviyesinde ve densitesinde kontrol grubuyla bir fark olmadığı tespit edilmiştir.<sup>44</sup> Görüldüğü gibi bu konudaki çalışmalar çelişkilidir ve halen diş hekimliğinde bu amaçla kullanımı söz konusu değildir.

Son yıllarda bisfosfonat ile ilişkili çene kemiklerinin osteonekrozları sıklıkla rapor edilmektedir.<sup>45-47</sup> Bu tip nekrozlar bisfosfonat terapisi uygulanan hastalarda oral kavitenin herhangi bir bölgesinde görülebilir. Bu konudaki raporlarda hastalar daha çok intravenöz zoledronik asit veya kemiğe metastaz yapmış kanserlerde verilen pamidronat kullanmaktadırlar.<sup>36,48</sup> Alendronate, risedronate, ibandronate ve clodronate gibi oral bisfosfanat kullanımı ile ilgili çene kemiklerinin osteonekrozu da çok az olmakla birlikte rapor edilmiştir.<sup>47, 49-51</sup> Ayrıca literatürde minör periodontal cerrahiyi (kemik cerrahisi içermeyen klinik kron yükseltme)<sup>52</sup> ve cerrahi olmayan periodontal tedaviyi<sup>53</sup> takiben de osteonekroz görüldüğünü belirten vaka raporları bulunmaktadır.

Bisfosfonat kullanan hastaların medikal hikayeleri diş hekimleri tarafından dikkatli bir şekilde sorgulanma-

lıdır. Çünkü bu hastalar ilaçlarını haftalık veya aylık olarak aldıkları için çoğu zaman dişhekimine bildirmeyi unutabilirler. Çene kemiklerinin osteonekroz gelişimiyle ilgili predispozan faktörler periodontal hastalık, sigara, diabetes mellitus, glukokortikoid kullanımı ve uzun süreli bisfosfanat kullanımıdır. Bu tip hastalarda dentoalveolar yaklaşımları olabildiğince azaltmak için diş hekimliği açısından koruyucu önlemler alınmalıdır. Kemik osteonekrozu olan bireylerin tedavisi konusunda çok çeşitli yaklaşımlar geliştirilmiştir.<sup>54, 55</sup> Bu tedavi yaklaşımlarında amaç, onkolojik veya osteoporotik tedaviye devam edilirken, hayat kalitesini korumak, ağrıyı ve ikincil enfeksiyonları önlemek ve nekroz alanlarının genişlemesini ve yeni nekroz alanlarının oluşumunu önlemektir.<sup>55</sup> Cerrahi tedavi hastalığın ilerleyen evrelerinde (ağrılı, enfeksiyonlu nekrotik alanların veya patolojik fraktürlerin, ekstraoral fistüllerin varlığında) veya kemik sekerterlerinin açığa çıkmaya başladığı durumlarda uygulanır. Bu dereceye gelene kadar antibiyotikli oral gargaralar ve sistemik antibiyotik kullanımı önerilmektedir.<sup>55</sup> "İlaç tatili" yani ilacın kullanımına bir süre ara verilmesi, sistemik antibiyotik kullanımı, oral hijyenin geliştirilmesi, nekrotik bölgenin lokal debridmanı veya hospitalizasyon ile birlikte geniş çaplı cerrahi uygulanabilecek tedavi yaklaşımlarıdır. Tedavi sonucu tamamen iyileşme olabileceği gibi bazen kısmi iyileşme hatta hiç iyileşmeme de olabilir. Bu nedenlerle oral veya I.V bisfosfanat tedavisi başlanması düşünülen hastaların

önce bir diş hekimine konsülte edilmesi uygun olur.

Osteoporozu olan hastalarda implant tedavisi kontrendike değildir ancak tedavi sırasında çözülmesi gereken problemler ortaya çıkabilir. Kemik yapımı ve yıkımı arasındaki dengesizlik, implantın osseointegrasyonunu ve dolayısıyla mekanik stabilitesini azaltabilir. Yapılan çalışmalar 50 yaş üstü postmenopozal kadınlardaki başarısızlık oranlarının diğer hastalarla benzer olduğunu ve HRT'nin başarısızlık oranını etkilemediğini göstermiştir.<sup>56, 57</sup> Ayrıca daha önceden de belirtildiği gibi bu hastaların tedavisinde bisfosfonatlar kullanılmaktadır ve bu durum çeşitli cerrahi komplikasyonlara sebep olabilir. Bu nedenle bu konuda diş hekiminin ve hastanın doktorunun dental tedaviler sırasında sıkı işbirliği yapmaları gerekmektedir. Böylece komplikasyonlar ve istenmeyen etkiler en aza indirgenmiş olur.

Sonuç olarak, osteoporozun periodontal hastalık üzerine, minör bir alveoler kemik kaybıyla, dolaylı bir sistemik etkisinin olduğu ve sistemik kemik kaybının periodontal yıkım açısından bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Klinik yaklaşım olarak osteoporoz ve periodontal hastalık ilişkisi toplum sağlığını çift yönlü ilgilendiren bir konudur. Bu yüzden, diş hekimleri de osteoporozun oral bulguları konusunda eğitilmelidir. Ayrıca osteoporoz hastalarının tedavisini üstlenen hekimler bu hastaları, periodontal muayene için yönlendirmelidir.

## Kaynaklar

1. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med.* 94:646-650, 1993.
2. Drozdowska B, Pluskiewicz W, Michno M. Tooth count in elderly women in relation to their skeletal status. *Matritas.* 55:126-131, 2006.
3. World Health Organization. Assesment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO study group. *World Health Organ series,* 843, 1994.
4. Inaba M. Secondary osteoporosis: thyrotoxicosis, rheumatoid arthritis, and diabetes mellitus. *J Bone Miner Metab.* 22:287-292, 2004.
5. Cooper C, Coupland C, Mitchell M. Rheumatoid arthritis, corticosteroid therapy and hip fracture. *Ann Rheum Dis.* 54:49-52, 1995.
6. Doga M, Mazziotti G, Bonadonna S, et al. Prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Endocrinol Invest.* 31:53-58, 2008.
7. Geurs NC. Osteoporosis and periodontal disease. *Periodontol* 2000. 44:29-43, 2007.
8. von Wowern N, Klausen B, Kollerup G. Osteoporosis: a risk factor in periodontal disease. *J Periodontol.* 65:1134-1138, 1994.
9. Carranza FA. Bone Loss and Patterns of Bone Destruction. Carranza FA, Newman MGC. *Clinical Periodontology,* 8th ed Philadelphia: WB Saunders Company. 297-313, 1996.
10. Yoshinari N, Kawase H, Noguchi T. [The relationship between periodontal disease and osteoporosis in animals]. *Clin Calcium.* 16:279-286, 2006.
11. Cao T, Shirota T, Yamazaki M, et al. Bone mineral density in mandibles of ovariectomized rabbits. *Clin Oral Implants Res.* 12:604-608, 2001.
12. Yang J, Pham SM, Crabbe DL. Effects of oestrogen deficiency on rat mandibular and tibial microarchitecture. *Dentomaxillofac Radiol.* 32:247-251, 2003.
13. Yoshihara A, Seida Y, Hanada N, Miyazaki H. A longitudinal study of the relationship between periodontal disease and bone mineral density in community-dwelling older adults. *J Clin Periodontol.* 31:680-684, 2004.



14. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, et al. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol.* 71:1492-1498, 2000.
15. Wactawski-Wende J, Grossi SG, Trevisan M, et al. The role of osteopenia in oral bone loss and periodontal disease. *J Periodontol.* 67:1076-1084, 1996.
16. Hildebolt CF, Pilgram TK, Dotson M, et al. Attachment loss with postmenopausal age and smoking. *J Periodontal Res.* 32:619-625, 1997.
17. Mohammad AR, Bauer RL, Yeh CK. Spinal bone density and tooth loss in a cohort of postmenopausal women. *Int J Prosthodont.* 10:381-385, 1997.
18. Krall EA, Dawson-Hughes B, Papas A, Garcia RI. Tooth loss and skeletal bone density in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 4:104-109, 1994.
19. Krall EA, Garcia RI, Dawson-Hughes B. Increased risk of tooth loss is related to bone loss at the whole body, hip, and spine. *Calcif Tissue Int.* 59:433-437, 1996.
20. Taguchi A, Fujiwara S, Masunari N, Suzuki G. Self-reported number of remaining teeth is associated with bone mineral density of the femoral neck, but not of the spine, in Japanese men and women. *Osteoporos Int.* 15:842-846, 2004.
21. Kribbs PJ. Comparison of mandibular bone in normal and osteoporotic women. *J Prosthet Dent.* 63:218-222, 1990.
22. Horner K, Devlin H. The relationships between two indices of mandibular bone quality and bone mineral density measured by dual energy X-ray absorptiometry. *Dentomaxillofac Radiol.* 27:17-21, 1998.
23. Klemetti E, Vainio P, Lassila V, Alhava E. Cortical bone mineral density in the mandible and osteoporosis status in postmenopausal women. *Scand J Dent Res.* 101:219-223, 1993.
24. Klemetti E, Vainio P, Lassila V, Alhava E. Trabecular bone mineral density of mandible and alveolar height in postmenopausal women. *Scand J Dent Res.* 101:166-170, 1993.
25. Southard KA, Southard TE, Schlechte JA, Meis PA. The relationship between the density of the alveolar processes and that of post-cranial bone. *J Dent Res.* 79:964-969, 2000.
26. Jeffcoat MK, Lewis CE, Reddy MS, et al. Post-menopausal bone loss and its relationship to oral bone loss. *Periodontol* 2000. 23:94-102, 2000.
27. Kribbs PJ, Chesnut CH, 3rd, Ott SM, Kilcoyne RF. Relationships between mandibular and skeletal bone in a population of normal women. *J Prosthet Dent.* 63:86-89, 1990.
28. Kutsal YG. Osteoporoz. Osteoporoz Tanısında Görüntüleme Yöntemleri ve Histomorfometri. 81-103, 1998.
29. Taguchi A, Tanimoto K, Akagawa Y, et al. Trabecular bone pattern of the mandible. Comparison of panoramic radiography with computed tomography. *Dentomaxillofac Radiol.* 26:85-89, 1997.
30. Klemetti E, Kolmakov S, Heiskanen P, et al. Panoramic mandibular index and bone mineral densities in postmenopausal women. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 75:774-779, 1993.
31. Bodur A. Osteoporoz: Çene Kemikleri ve Periodontitis İlişkisi. *GÜ Dişhek Fak Derg* 21:53-60, 2004.
32. Jonasson G, Bankvall G, Kiliaridis S. Estimation of skeletal bone mineral density by means of the trabecular pattern of the alveolar bone, its interdental thickness, and the bone mass of the mandible. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 92:346-352, 2001.
33. Mattson JS, Cerutis DR, Parrish LC. Osteoporosis: a review and its dental implications. *Compend Contin Educ Dent.* 23:1001-1004, 2002.
34. Lopez-Marcos JF, Garcia-Valle S, Garcia-Iglesias AA. Periodontal aspects in menopausal women undergoing hormone replacement therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 10:132-141, 2005.
35. Reszka AA, Rodan GA. Bisphosphonate mechanism of action. *Curr Rheumatol Rep.* 5:65-74, 2005.
36. Khosa AD, Nayyar MS, Beirne JC. Osteochemonecrosis of jaws and bisphosphonates. *Ir Med J.* 100:410-411, 2007.
37. Kimmel DB. Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Dent Res.* 86:1022-1033, 2007.
38. Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone.* 18:75-85, 1996.
39. Shoji K, Horiuchi H, Shinoda H. Inhibitory effects of a bisphosphonate (risedronate) on experimental periodontitis in rats. *J Periodontal Res.* 30:277-284, 1995.
40. Weinreb M, Quartuccio H, Seedor JG, et al. Histomorphometrical analysis of the effects of the bisphosphonate alendronate on bone loss caused by experimental periodontitis in monkeys. *J Periodontal Res.* 29:35-40, 1994.
41. El-Shinnawi UM, El-Tantawy SI. The effect of alendronate sodium on alveolar bone loss in periodontitis (clinical trial). *J Int Acad Periodontol.* 5:5-10, 2003.
42. Rocha M, Nava LE, Vazquez de la Torre C, et al. Clinical and radiological improvement of periodontal disease in patients with type 2 diabetes mellitus treated with alendronate: a randomized, placebo-controlled trial. *J Periodontol.* 72:204-209, 2001.
43. Reddy MS, Geurs NC, Gunsolley JC. Periodontal host modulation with antiproteinase, anti-inflammatory, and bone-sparing agents. A systematic review. *Ann Periodontol.* 8:12-37, 2003.
44. Jeffcoat MK, Cizza G, Shih WJ, et al. Efficacy of bisphosphonates for the control of alveolar bone loss in periodontitis. *J Int Acad Periodontol.* 9:70-76, 2007.
45. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 63:1567-1575, 2005.

46. Merigo E, Manfredi M, Meleti M, et al. Bone necrosis of the jaws associated with bisphosphonate treatment: a report of twenty-nine cases. *Acta Biomed.* 77:109-117, 2006.
47. Wang HL, Weber D, McCauley LK. Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: literature review and a case report. *J Periodontol.* 78:584-594, 2007.
48. Eckert AW, Maurer P, Meyer L, et al. Bisphosphonate-related jaw necrosis--severe complication in maxillofacial surgery. *Cancer Treat Rev.* 33:58-63, 2007.
49. Brooks JK, Gilson AJ, Sindler AJ, et al. Osteonecrosis of the jaws associated with use of risedronate: report of 2 new cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 103:780-786, 2007.
50. Marx RE, Cillo JE, Jr., Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 65:2397-2410, 2007.
51. Malden NJ, Pai AY. Oral bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws: three case reports. *Br Dent J.* 203:93-7, 2007.
52. Nase JB, Suzuki JB. Osteonecrosis of the jaw and oral bisphosphonate treatment. *J Am Dent Assoc.* 137:1115-1119, 2006.
53. Braun E, Iacono VJ. Bisphosphonates: case report of nonsurgical periodontal therapy and osteonecrosis. *Int J Periodontics Restorative Dent.* 26:315-319, 2006.
54. Ruggiero SL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): initial discovery and subsequent development. *J Oral Maxillofac Surg.* 67:13-18, 2009.
55. Ruggiero SL, Mehrotra B. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Annu Rev Med.* 60:85-96, 2009.
56. Baxter JC, Fattore L. Osteoporosis and osseointegration of implants. *J Prosthodont.* 2:120-125, 1993.
57. Minsk L, Polson AM. Dental implant outcomes in postmenopausal women undergoing hormone replacement. *Compend Contin Educ Dent.* 19:859-862, 1998.

#### Yazışma Adresi:

Dr. Güliz N. Güncü  
Adres: Hacettepe Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı, Sıhhiye ANKARA  
Tel: 0 312 3052237  
Fax: 0 312 3104440  
e-mail: guliz@hacettepe.edu.tr