



**METABOLİK SENDROMUN VE YAŞLILIĞIN ÇENE KEMİKLERİ
ÜZERİNDEKİ ETKİLERİNİN TİP 2 DİYABET-OBEZ SIÇAN VE YAŞLI
SIÇAN MODELLERİ ÜZERİNDE İNCELENMESİ**

Tolga KODAZ

**DOKTORA TEZİ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

KASIM 2020

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada 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.

Tolga KODAZ

05/11/2020

METABOLİK SENDROMUN VE YAŞLILIĞIN ÇENE KEMİKLERİ ÜZERİNDEKİ
ETKİLERİNİN TİP 2 DİYABET-OBEZ SIÇAN VE YAŞLI SIÇAN MODELLERİ
ÜZERİNDE İNCELENMESİ

(Doktora Tezi)

Tolga KODAZ

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Kasım 2020

ÖZET

Bu çalışmada genç kontrol, kontrollü koşullarda deneysel olarak yaşlandırılmış ve deneysel olarak metabolik sendrom (MetS) geliştirilmiş, Wistar cinsi erkek sıçanlarda osteoporozun ve MetS'in çene kemik dokusunda olası etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır. Kısıtsız standart sıçan yemi ve su ile beslenen kontrol grubu (6 ay), kısıtsız standart sıçan yemi ve su ile beslenen ve kontrollü olarak yaşlandırılan yaşlı grubu (22-24 ay), kısıtsız standart sıçan yemi ve %32 oranında sükröz içeren sulu çözelti ile beslenen deney grubundaki sıçanlarda, 22-24 hafta sonunda obezite, insülin direnci, açlık kan şekerinin yükselmesi ve glukoz toleransının bozulmasıyla karakterize edilmiş MetS'un gelişmesi sağlanmıştır. Çene kemiklerinin kondil, ramus ve korpus bölgeleri ayrı ayrı incelenerek, kemik mineral yoğunluğu ve trabekül ölçümleri yapılmıştır. Çalışma sonuçları, deney gruplarında kemik mineral yoğunluğunun kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu, kemik trabekül yapısında belirgin olmayan ancak anlamlı bir deformasyon olduğunu göstermiştir. Bu sonuçlar yaşlılık ve MetS'in çene kemik dokusunu olumsuz yönde etkilediği düşüncesini güçlendirmiştir. Teknolojinin gelişmesi sonucu son zamanlarda insan yaşam ömrünün uzamasıyla birlikte yaşlılığın ve toplumda görülme sıklığı gün geçtikçe artan MetS'in ağız ve çene yüz cerrahisi açısından incelenmesi bu hasta gruplarında yapılacak olan cerrahi işlemlerde başarı sağlanması açısından faydalı olacaktır.

Bilim Kodu : 1003
Anahtar Kelimeler : Metabolik sendrom, Yaşlılık, İnsülin direnci, Çene kemiği, Kemik mineral yoğunluğu
Sayfa Adedi : 74
Danışman : Prof. Dr. Ertan Ali DELİLBAŞI

INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF METABOLIC SYNDROME AND
GERIATRICS ON JAW BONES BY USING TYPE 2 DIABETIC-OBESSE RAT MODEL
AND GERIATRIC MODEL

(Ph.D. Thesis)

Tolga KODAZ

GAZİ UNIVERSITY

GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES

November 2020

ABSTRACT

This study aims to examine the potential impacts of osteoporosis and metabolic syndrome (MetS) on the jawbone tissue of male Wistar rats that are young controls, experimentally aged under controlled conditions and experimentally challenged with MetS. MetS characterized with obesity, insulin resistance, elevated fasting glucose and disrupted glucose tolerance developed in the control group fed with unrestricted standard rat feed and water, the group fed with unrestricted standard rat feed and water and aged in a controlled way and the experimental rats fed with unrestricted standard rat feed and an aqueous solution containing 32% sucrose at the end of 6 months, 22-24 months and 22-24 weeks, respectively. Condyle, ramus and corpus regions of jawbones were separately examined while bone mineral density and trabecular measurements were made. Results of the study show that bone mineral density is lower in experimental groups when compared to the control group and the bone's trabecular structure is significantly deformed although it is not very evident. These results substantiate the argument that old age and MetS negatively affect the tissue of jawbone. Longer human life as a result of recent technological developments results in a marked increase of old age and MetS the prevalence of which rises day by day. Therefore, the examination of MetS in terms of oral and maxillofacial surgery will prove useful for success in these patient groups.

Science Code : 1003
Key Words : Metabolic syndrome, Geriatrics, Insulin resistance, Jaw bone, Bone mineral density
Page Number : 74
Supervisor : Prof. Dr. Ertan Ali DELİLBAŞI

TEŞEKKÜR

Akademik hayatım boyunca bana desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, sonsuz sabrı ve hoş görüsü ile yol gösterici ve ilham verici olan saygı değer hocam ve danışmanım Prof. Dr. Ertan Ali DELİLBAŞI'na,

Tez çalışmam süresince laboratuvar imkânlarından yararlanmamı sağlayan aynı zamanda bilimsel desteği ve önerileri ile bana yol gösteren Lokman Hekim Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Belma TURAN'a, tez çalışmamdaki çeşitli deney ve ölçümlerde yardımlarını esirgemeyen Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. H. Hamdi ÇELİK'e, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyofizik Anabilim Dalı'ndan Dr. Yusuf OLGAR ve Dr. Ayşegül TOY DURAK'a, Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Ferhat GENEÇİ'ye ve Kars Kafkas Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Dr. Muhammet Bora UZUNER'e,

Doktora eğitimim boyunca her zaman yanımda olduklarını hissettiğim, Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.B.D.'nin değerli hocalarına ve Gazi Üniversitesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.B.D. Doktora öğrencilerine,

Hayatım boyunca bana her konuda destek olan, babam Ali KODAZ ve annem Nefise KODAZ'a, sonsuz hoşgörüsü ve sabrı ile hayatımı güzelleştiren eşim Özge KODAZ ve biricik oğlum Uzeyir Erdem KODAZ'a en içten teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
RESİMLERİN LİSTESİ	xii
KISALTMALAR LİSTESİ	xiii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1. Normal Kemik Dokusu.....	9
2.2. Kemik Dokusunun Fizyolojisi	10
2.2.1. Trabeküler ve kortikal kemik, havers (osteon) sistemi.....	11
2.2.2. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri.....	13
2.3. Yaşlanan Kemikte Remodeling	14
2.4. Metabolik Sendrom.....	15
2.4.1. Metabolik sendrom patofizyolojisi	15
2.4.2. Metabolik sendrom tanı kriterleri	16
2.4.3. Yaşlılık, metabolik sendrom ve obezite	18
2.4.4. Yaşlılık, metabolik sendrom ve hipertansiyon	18
2.4.5. Yaşlılık, metabolik sendrom ve Tip 2 diyabet.....	18
2.4.6. Yaşlılık, metabolik sendrom ve dislipidemi	19
2.5. Osteoporoz	19
2.5.1. Osteoporoz tanımı.....	20

	Sayfa
2.5.2. Osteoporoz sınıflaması	21
2.5.3. Osteoporoz ve risk faktörleri	22
2.5.4. Osteoporoz patofizyolojisi.....	23
2.5.5. Osteoporozda tanı yöntemleri.....	23
2.6. Diyabet ve osteoporoz ilişkisi.....	24
2.7. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümünde Kullanılan Yöntemler	25
2.7.1. Radyografik yöntemler ^[1] _[SEP]	26
2.7.2. Dansitometrik yöntemler	26
3. MATERYAL VE METOD.....	27
3.1. Kullanılan Deney Hayvanlarının Elde Edilmesi ve Deney Gruplarının Oluşturulması.....	27
3.2. Çene Kemiği Örneklerinin Toplanması ve Hazırlanması.....	27
3.3. Kemik Mineral Yoğunluğunun Analizi	28
4. BULGULAR	33
4.1. Yaşlı Deney Modelinin Doğrulanması	33
4.2. Metabolik Sendrom Deney Modelinin Doğrulanması.....	34
5. TARTIŞMA.....	47
6. SONUÇ.....	57
KAYNAKLAR	59
EKLER.....	71
EK-1. Etik Kurul Kararı.....	72
ÖZGEÇMİŞ	74

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Değişik açılardan yapılan osteoporoz sınıflaması	21
Çizelge 2.2. Tip I ve Tip II osteoporoz karşılaştırılması	22
Çizelge 2.3. Osteoporoz risk faktörleri	23
Çizelge 4.1. Dansitometri ölçüm sonuçlarına göre istatistiksel analiz sonuçları.....	36
Çizelge 4.2. Trabekül ölçüm sonuçlarına göre istatistiksel analiz sonuçları	39

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Kemik yapımındaki hücrelerin birbirleri ile etkileşimi	12
Şekil 4.1. Yaşlı ve Kontrol grubu deney hayvanları ile ilgili sistemik parametrelerin değerlendirilmesi. A) Gruplara ait vücut ağırlığı ve kalp ağırlığı/vücut ağırlığı ortalama ($\pm$ SEM) değerleri verilmiştir. B) Tail-cuff yöntemiyle elde edilen in-vivo sistolik ve diyastolik basınç değerleri ve ortalama arteriyel basınç değerleri yer almaktadır. C) 1 g/kg şeker yüklemesini takiben gözlenen zamansal kan şekeri değerleri gösterilmiştir. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak verilmiştir.	34
Şekil 4.2. Metabolik Sendromlu ve Kontrol grubu deney hayvanları ile ilgili sistemik parametrelerin değerlendirilmesi. A) Gruplara ait vücut ağırlığı ve kalp ağırlığı/vücut ağırlığı ortalama ($\pm$ SEM) değerleri verilmiştir. B) Tail-cuff yöntemiyle elde edilen in-vivo sistolik ve diyastolik basınç değerleri ve ortalama arteriyel basınç değerleri yer almaktadır. C) 1 g/kg şeker yüklemesini takiben gözlenen zamansal kan şekeri değerleri gösterilmiştir. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak verilmiştir.	35
Şekil 4.3. Mandibula kondil bölgesi kemik mineral yoğunluğu istatistiksel analizi	37
Şekil 4.4. Mandibula ramus bölgesi kemik mineral yoğunluğu istatistiksel analizi.....	38
Şekil 4.5. Mandibula korpus bölgesi kemik mineral yoğunluğu istatistiksel analizi....	38
Şekil 4.6. Mandibula kondil bölgesi trabeküler ölçüm sonucu kemik oranı istatistiksel analizi.....	40
Şekil 4.7. Mandibula ramus bölgesi trabeküler ölçüm sonucu kemik oranı istatistiksel analizi.....	40
Şekil 4.8. Mandibula korpus bölgesi trabeküler ölçüm sonucu kemik oranı istatistiksel analizi.....	41
Şekil 4.9. Mandibula kondil bölgesi trabeküler ölçüm sonucu trabekül kalınlığı istatistiksel analizi.....	42
Şekil 4.10. Mandibula ramus bölgesi trabeküler ölçüm sonucu trabekül kalınlığı istatistiksel analizi.....	42
Şekil 4.11. Mandibula korpus bölgesi trabeküler ölçüm sonucu trabekül kalınlığı istatistiksel analizi.....	43
Şekil 4.12. Mandibula kondil bölgesi trabeküler ölçüm sonucu trabekül sayısı istatistiksel analizi.....	44
Şekil 4.13. Mandibula ramus bölgesi trabeküler ölçüm sonucu trabekül sayısı istatistiksel analizi.....	44

Şekil**Sayfa**

Şekil 4.14. Mandibula korpus bölgesi trabeküler ölçüm sonucu trabekül sayısı istatistiksel analizi.....	45
--	----

RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. Trabeküler ve kortikal kemik, Havers (Osteon) sistemi	11
Resim 3.1. Sıçan modelin disseke edilmesi	28
Resim 3.2. Disseke edilmiş sıçan mandibulası	28
Resim 3.3. Skyscan 1174 mikro-CT (Skyscan, Kontich, Belçika) cihazı.....	29
Resim 3.4. Mikro CT’de taranan sıçan mandibulası.....	30
Resim 3.5. Kondil bölgesi trabekül yapısı	30
Resim 3.6. Ramus bölgesi trabekül yapısı	31
Resim 3.7. Korpus bölgesi trabekül yapısı.....	31

KISALTMALAR LİSTESİ

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

Kısaltmalar	Açıklamalar
BMD (KMY)	Kemik mineral yoğunluğu
BMP	Kemik morfojenik proteini
BMU	Temel Çok Hücreli Birim (Basic Multicellular Unit)
DEXA	Çift enerjili X ışını absorbsiyometrisi
FRAKTÜRK	Türkiye Kalça Kırığı İnsidansı ve Osteoporoz Prevalansı
GBD	Küresel hastalık yükü
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
IDF	Uluslararası Diyabet Federasyonu
IGF	İnsülin benzeri büyüme faktörleri
IL-6	İnterlökin-6
KMB	Kemik metabolizma birikim birimi
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
MetS	Metabolik sendrom
NCD-Risk	Bulaşıcı olmayan hastalıkların risk faktörü işbirliği
NCEP ATP III	ABD Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III
NHANES	Ulusal sağlık ve beslenme inceleme anketi
ODF	Osteoklast farklılaşma faktörü
OGTT	Oral glukoz tolerans testi
OPG	Osteoprotegerin
PGE2	Prostaglandin-E 2
PTH	Paratroid hormon
RANKL	Nükleer faktör kappa-b ligandının reseptör aktivatörü
SHBG	Seks hormonlarını bağlayıcı globulin (Sex Hormone Binding Globulin)
T2DM	Tip 2 diyabet
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı
TGF-β	Transforme edici büyüme faktörü-beta

Kısaltmalar	Açıklamalar
TNF-α	Tümör nekrozitan faktör-alfa
TOHTA	Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırması
TRAP	Tartrat-rezistan asit fosfataz
TURDEP	Türkiye diyabet ve epidemiyoloji programı
VKİ	Vücut kitle indeksi
WHO (DSÖ)	Dünya sağlık örgütü

1. GİRİŞ

Kemik dokusunun çevresel, genetik, hormonal, beslenme gibi nedenlere bağılı olarak kalitatif ve kantitatif değişimi ve bu değişimin etkisiyle gelişen fizyolojik ve patolojik durumun araştırıldığı çok sayıda bilimsel araştırma yapılmış ve günümüzde de hala yapılmaya devam edilmektedir. Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi'nin konusu olan ortognatik cerrahi, preprotetik cerrahi, kemik ogmentasyonu, implant cerrahisi, eklem cerrahisi, kist-tümör cerrahisi, kırık tedavisi, gömülü dişlerin çıkarılması, çene rezeksiyonları, diş çekimleri ve kök ucu rezeksiyonları gibi pek çok işlemin başarısında çene kemik dokusunun sağlıklı olması ve kemik dokusunun iyileşme potansiyeli en önemli faktörlerden birisidir. Çene kemiklerinin yapısı tüm kemiklerin yapısı gibi çok kompleks olup; insan vücudundaki diğer kemiklerde meydana gelen morfolojik ve histolojik değişimler çene kemiklerinde de görülür. Çene kemiklerinin yapısı sağlıklı, fonksiyonel ve estetik bir dental ark yapısı için temel oluşturur. Bu nedenle çene kemik yapısını ve metabolizmasını etkileyen faktörlerin iyi bilinmesi büyük önem taşır (1). Kemik metabolizması, kusurlu ve yaşlı kemiğin rezorpsiyonu ve yeni kemik oluşumunun birbirini dengeli bir şekilde takip ettiği bir süreç olarak hayat boyu devam eder. Fakat bu dengeyi, mekanizmanın farklı yönlerde kaymasına neden olacak şekilde etkileyen çok sayıda faktörün olması; her bir faktörün mekanizmayı tek başına nasıl etkilediğinin tam olarak anlaşılamamasına neden olmaktadır. Bu da ilgili konularda daha fazla araştırma ve çalışma ihtiyaı doğurmaktadır.

Kemik dokusunun yapısal bütünlüğünü koruyarak işlevini tam ve doğru yapabilmesini engelleyen en önemli faktörlerden birisi de metabolik sendromdur.

Günümüzde sedanter yaşam tarzının sürdürüldüğü, endüstrileşmiş ülkelerde MetS'un (Metabolic Syndrome; Metabolik Sendrom, MetS) görülme sıklığı hızla artmaktadır. MetS kentleşme, fazla enerji alımı, artan obezite ile birlikte hareketsizliğin öncelendiği yaşam alışkanlıklarının yol açtığı ve tüm dünyada önemli ölçüde artan bir halk sağlığı sorunudur. Metabolik sendromun sadece Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerde değil, nc dünya ülkelerinde de görülme oranları gün geçtikçe artmaktadır. Konuyla ilgili çalışmaların bir bölümünde ise metabolik sendromun kardiyovasküler hastalık riskini yaklaşık iki katına çıkardığı ve Tip 2 diyabet riskini de beş kat arttırdığı gösterilmiştir (2).

Metabolik sendromun dünya nüfusunun yaklaşık % 25'inde görüldüğü tahmin edilmektedir. ABD'de metabolik sendrom erkeklerde kadınlardan daha sık görülürken, Hispaniklerde daha yaygın olduğu ve görülme sıklığının yaşla birlikte arttığı bilinmektedir. Ayrıca fiziksel hareketsizlik ve obezite ile birlikte genetik olarak insülin direncine yatkın olan bireylerde metabolik sendrom oluşumunun daha sık gözlemlendiği de bilinmektedir (3).

2009 yılında Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği tarafından yayınlanan Metabolik Sendrom Kılavuzu'nda MetS; “insulin direnci ile başlayarak abdominal obezite (bel çevresi yağlanması) , glukoz intoleransı veya hipertansiyon, diabetes mellitus, , koroner arter hastalığı ve dislipidemi gibi sistemik bozuklukların birbirileri üzerine eklenerek oluşturduğu ölümcül bir endokrinopati” şeklinde tanımlanmıştır. Yine aynı kılavuzda MetS görülme sıklığı erişkin kişilerde ortalama olarak % 22 olduğu bildirilmektedir. İlgili oran yaşlılık ile artış göstererek 20-29 yaş grubu kişilerde %6.7 iken, 60-69 yaş grubu kişilerde %43.5'e kadar çıkmaktadır. 2000 yılında Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı Risk Faktörleri çalışmasında Türkiye'deki 30 yaş ve üzeri nüfusun 9.2 milyonunda MetS olduğu bildirilmiştir. Türkiye'de metabolik sendrom görülme sıklığı kadınlarda %40, erkeklerde %28'dir (4). Ek olarak hastalar yüksek LDL kolesterol, düşük HDL kolesterol, yüksek trigliserit ve diğer lipid parametrelerinin anormal seyretmesiyle birlikte hipertansiyon ve yüksek açlık kan şekeriyle sahiptir. Ayrıca fibrinolizin bozulmasının yanı sıra, trombotik olaylara karşı duyarlılığın artması ve enflamatuvar belirteçlerin yükselmesi de gözlenir.

Dünyada en fazla Tip 2 diyabet hastasının Hindistan'da olduğu göz önüne alındığında, bu ülkede metabolik sendromlu hasta sayısının da çok yüksek olduğu tahmin edilebilir (5). Epidemiyolojik çalışmalar toplumdaki yüksek prevalansı doğrular ve terapötik yaklaşım obezite ve visseral obezitenin kontrolü için terapötik yaşam tarzı yaklaşımlarını (diyet kontrolü ve artan fiziksel aktivite, farmakoterapi - anti-obezite ajanları) kullanarak bireysel risk faktörlerinin kontrolü için istenilen sonucu içerir.

Metabolik sendrom (MetS) insülin direnci, abdominal obezite, hipertansiyon ve dislipidemi ile birlikte Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskinde artışa yol açan risk faktörlerinin birleşkesidir. Geniş bir yelpazedeki çok önemli hastalıklarla birlikte anılan MetS, dünyada önde gelen ölüm nedenleri arasında yer alır. Ayrıca metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık ve Tip 2 diyabet risklerini sırasıyla üç ve beş kat arttırdığından, bu konu ile ilgili araştırmalar büyük öneme sahiptir. Ayrıca ilgi çekici olan bir diğer konuda;

metabolik sendrom ve kanser arasındaki ilişkidir. Metabolik sendrom meme, pankreas, kolon ve karaciğer kanseri dahil olmak üzere çok sayıda kanserle ilişkilendirilmiştir (6).

Bu ilişkiyle ilgili Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin 2019 yılında yayınlanan Diyabetes Mellitus Tanı ve Tedavi Kılavuzunda diyabet ile kanser birlikteliğine vurgu yapılmış, epidemiyolojik verilere göre obez ve diyabetli bireylerde bazı kanser çeşitlerinin belirgin derecede arttığı dile getirilmiştir(4). Ayrıca diyabet ve kanser arasındaki bağlantının, her iki hastalığın ortak risk oluşturan faktörleri (örn. yaşlanma, obezite, sedanter yaşam, sigara vb.) ile ilişkili olduğuna dikkat çeken araştırmalar da vardır (7).

Örneğin yaşlanma, diyabet ve kanser riskini artıran önemli bir faktördür. WHO (World Health Organization, WHO; Dünya Sağlık Örgütü, DSÖ) analizlerine göre 65 yaş üzerindeki erişkin bireylerin %25-30'u diyabet hastası olup bu kişilerin %60'ında kanser riski de yüksektir (8). Yapılan meta-analizler diyabeti olan hastalarda kanser görülme oranının diyabetli olmayanlara göre daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur (9). Diyabetli kişilerde diyabeti olmayan bireylere göre aynı yaş ve cinsiyetteki kişilere göre özellikle meme, karaciğer, endometriyum, mesane, kolon/rektum ve pankreas kanseri riskinin arttığı belirtilmiştir (6, 10). Gözlemsel veriler vücut kitle indeksi (VKİ) yükselmesi ile birçok kanser türleri arasında ciddi bağlantı olduğunu düşündürmekte ve VKİ artışı ve obezitenin, ikinci bir kanser oluşumu ile de ilişkili olduğuna da vurgu yapılmıştır (10). Yüksek vücut kitle indeksi (VKİ); endojen insülinin yükselmesi (hiperinsülinemi) ve insülin benzeri büyüme faktörleri (Insulin Like Growth Factor, IGF) ile enflamatuvar sitokinler ve diğer bir kısım faktörlerin artışı ile ilişkilidir (9). Bütün bu faktörler prekanseröz etki göstermektedir.

Obezite ise hemen hemen tüm toplumlarda giderek yaygınlaşan bir sağlık sorunudur. Tüm dünya ülkeleri için bulaşıcı olmayan hastalıklar için önemli risk faktörleri hakkında ayrıntılı ve zamanında veri sağlayan, dünya çapında bir sağlık bilimciler ağı olan NCD-RisC Grubu

(Non-Communicable Diseases Risk Factor Collaboration) tarafından yapılan tahminlere göre dünya genelinde 18 yaş ve üzeri yetişkin nüfusta yaşa göre standardize edilmiş obezite prevalansı 1975 yılında erkeklerde %3,2 ve kadınlarda %6,4 iken; bu oran 2014 yılında sırasıyla %10,8 ve %14,8'e yükselmiştir. Buna göre yetişkin erkeklerin %2,3'ü ve kadınların %5'inde obezitenin ciddi boyuta ($VKİ \geq 35 \text{ kg/m}^2$) ulaştığı ve erkeklerin %0,6'sı ve kadınların %1,6'sının morbid obez olduğu gösterilmiştir (11). Küresel Hastalık Yüğü,

Obezite İşbirliği Grubunun (Global Burden of Disease; GBD) 2015 yılında yayınlanan raporuna göre, dünya genelinde obez nüfus 711,4 milyona (107,7 milyon çocuk ve 603,7 milyon yetişkin) ulaşmıştır (12). Dünya Sağlık Örgütü tahminlerine göre 2016 yılında dünya genelinde, yetişkinlerin %39'u fazla kilolu ve %13'ü obezdir (13). Obezite, tüm sosyoekonomik seviyedeki kişileri olduğu gibi tüm etnik kökene mensup bireyleri de etkiler. Yukarıdaki bilgilerin yol göstericiliğinde denilebilir ki obezite metabolik sendromun ön koşuludur.

Ülkemizde de yaşayış şeklinin hızlı gelişimi sonucunda obezite, halk sağlığını ciddi anlamda tehdit eden ve gün geçtikçe yaygınlaşan bir problem haline gelmiştir. 1997-98 yılları arasında 540 merkezde gerçekleştirilen 20 yaş ve üzeri 24.788 kişinin incelendiği Türkiye Diyabet Epidemiyoloji (TURDEP-I) Çalışmasında, Türkiye'de obezite prevalansının %22,3 (kadınlarda %30, erkeklerde %13) olduğu saptanmıştır (4). Yaklaşık yirmi dört bin kişinin tarandığı Türkiye Obezite ve Hipertansiyon Araştırmasında (TOHTA) ise obezite prevalansının %25 (kadınlarda %36, erkeklerde %21,5) olduğu belirtilmiştir (14). Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı (TEKHARF) çalışmasında ise 2000 yılında obezite prevalansının, yetişkin kadınlarda %43 ve erkeklerde %21,1 olduğu; 2003 yılında ise bu oranların kadınlarda %44,2 ve erkeklerde %25,2'ye ulaştığı bildirilmiştir. 2000-2010 yılları arasında yapılan bölgesel (Trabzon, Afyonkarahisar, Bursa, Tokat, Adana, Sivas vb) çalışmalarda da Türkiye'de obezite prevalansının hızla arttığı gösterilmiştir (15, 16). Türkiye Diyabet, Obezite ve Hipertansiyon Epidemiyolojisi Araştırması (TURDEP-I) çalışmasından 12 yıl sonra, aynı merkezlerde yapılan TURDEP-II çalışmasında ise obezite sıklığının, genel toplumda %35'e ulaştığı (kadınlarda %44, erkeklerde %27) gözlenmiştir. Çalışma sonuçları, TURDEP-I popülasyonuna göre standardize edilerek, 1998 ile 2010 yılına ait veriler karşılaştırıldığında; Türkiye'de yetişkin toplumda obezite prevalansının %22,3'ten %31,2'ye yükseldiği görülmektedir. Bu veriler obezite prevalansının kadınlarda %34, erkeklerde ise %107 oranında arttığını göstermektedir. Çalışmanın sonuçları obezite prevalansının, 20'li yaşlardan itibaren artarak kadınlarda (45-74 yaş grubunda) %50'yi ve erkeklerde (45-64 yaş grubunda) %30'u aştığını, ileri yaşlarda ise azalma eğilimi gösterdiğini belgelemektedir (4, 16).

Osteoporoz toplumda sık görülen metabolik bir kemik hastalığıdır. Bu hastalığın dünya çapında her yıl yaklaşık olarak 9 milyon insanda osteoporotik kırığa neden olduğu tahmin edilmektedir (17).

Dünya Sağlık Örgütü'nün tanımına göre osteoporoz düşük kemik kütlesi, kemik dokunun mikromimari yapısı ve kalitesinde bozulma ve kırık riskinde artışa yol açan kemik gücünün azalması ile karakterize sistemik bir iskelet hastalığıdır.

Osteoporoz, kemikleri zayıflatarak kırığa yatkınlığı artırır ve en önemli bulgusu olan kırık, kafatası kemikleri hariç en çok omurga, el bileği ve kalça bölgesinde olmak üzere herhangi bir kemikte oluşabilir. Osteoporoz sık görülen metabolik bir kemik hastalığıdır ve insanlarda yaşam süresinin artmasıyla birlikte osteoporoza bağlı kırık oluşumu bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Osteoporotik kırıklar mortalite ve morbiditeyi arttırdığı gibi aynı zamanda osteoporotik kırık sonrası oluşan kronik ağrı, özürlülük hali ve yaşam kalitesinde ciddi manada bozulmaya neden olur (17).

Osteoporozun etiyolojisi konusunda yapılan çalışmalarda, osteoporozun genetik bir hastalık olduğuna ilişkin birçok veri saptanmıştır. Genetik çalışmalarda aile öyküsünde maternal kırık olan kadınlarda kırık riskinin arttığı gösterilmiştir. Kalıtımın, kemik mineral yoğunluğuna etkisinin %80 olabileceğini bildiren yayınlar da vardır. Ve sonuçta gen-çevre etkileşiminin, genetik faktörlerin yanında diyet, egzersiz ve güneş ışığına maruz kalma süresiyle de ilişkili olduğu bilinmektedir (18).

Günümüzde 200 milyondan fazla osteoporotik hasta olduğu tahmin ediliyor. Ülkemizde toplum gün geçtikçe yaşlanmakta ve bu sebeple osteoporozun toplum sağlığını etkileyen bir sorun olarak öne çıktığı görülmektedir. Ülkemizde 2010 yılında yapılan Türkiye Kalça Kırığı İnsidansı ve Osteoporoz Prevalansı (FRAKTÜRK) araştırmasında (19), 50 yaş üzerindeki kişilerin %25'inde osteoporoz ve %50'sinde osteopeni saptanmıştır. Kalça kırığı oluşumunun 2010 yılı verilerine göre, Türk toplumunda 50-64 yaşlarındaki bireylerin %73'ünün kadınlarda gerçekleştiği saptanmıştır. Türkiye'de 2010 yılı verilerine göre nüfus yaklaşık 75.7 milyon iken, hesaplamalara göre 2035 yılında ülke nüfusunun %23 artarak 93 milyona, 2050 yılında ise 100 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (20). Bu nüfus artışının ülkedeki yaşlı nüfusa yansımaları olarak 85 yaş ve üzerindeki kişilerin sayısının, her iki cinsten dokuz kattan daha fazla olacağı, 70 yaş ve üzeri bireylerin %13, 50 yaş ve üzerindeki kişilerin ise %38 oranında artmış olacağı hesaplanmaktadır (21).

Osteoporotik kalça kırıkları sonrasında, öncesinde kendi başlarına yürüyebilenler, osteoporotik kırık oluşumundan bir yıl sonra yürüyemeyebilir ve kalça kırığında mortalite,

kırık sonrası iki yıl içinde %12-20'dir. Erkeklerde ise mortalite oranlarının iki kat fazla olduğu, ayrıca hayatta kalanların %50'sinin bağımsız yaşama dönemediği ve birçoğunun uzun dönemler bakıma muhtaç kaldığı bilinir (22, 23).

Ciddi kalça kırıkları sonrasında daha önce kendi başına yürüyebilenler, kırıktan bir yıl sonra yürüyemeyebilir ve kalça kırığında mortalite, kırık sonrası iki yıl içinde %12-20'dir. Erkeklerde mortalite oranlarının iki kat fazla olduğu, ayrıca hayatta kalanların %50'sinin bağımsız yaşama dönemediği ve birçoğunun uzun süreli bakıma muhtaç kaldığı bilinir (22, 24).

Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği'nin 2019 klavuzunda, menapozun kadınlarda kemik kaybını arttırdığı için osteoporoz açısından daha riskli olduğu belirtilmiştir. Postmenapozal kadınların hastalığı olarak da görülen osteoporoz, aynı zamanda erkekler için de ciddi bir sağlık sorunudur ve günümüzde osteoporoz tanısı konan erkeklerin sayısı da gün geçtikçe artmaktadır. Osteoporozun 60 yaşındaki erkeklerin %25'inde kırığa neden olduğu bilinir (25). Ancak yukarıda da belirtildiği gibi osteoporoz çoğunlukla postmenapozal kadınların hastalığı olarak görüldüğü için, genellikle kişi genç bir erkeğe osteoporoz olabileceği ilk başta akla gelmez. Bu sebeple tanısı konulamayan hastaların sayısı gün geçtikçe artarken, erken tedavi yapılamadığı için bu hastalara ancak osteoporotik kırıkları olduğunda tanı konulabilmekte ve iyileşme süreçleri de uzamaktadır.

Son zamanlarda yapılan bazı epidemiyolojik çalışmalar, tüm kalça kırıklarının %30'unun erkeklerde meydana geldiğini göstermiştir. Yaşlı kadınlarda ise kalça kırıkları sonrası gözlenen mortalite erkeklerden en az iki kat daha fazladır (18).

ABD'de yapılan bir araştırma sonucuna göre 50 yaşındaki beyaz erkeklerde kalça kırığı riskinin % 6, vertebra kırığı riskinin ise % 5 olduğu bildirilmiştir (26).

Ayrıca, çok merkezli yeni bir Avrupa çalışmasında, vertebral deformite prevalansının her iki cinsten de benzer olduğu ve orta yaşlı erkeklerin (50-64 yaş) benzer yaştaki kadınlara göre daha yüksek deformite prevalansına sahip olduğu belirtilmiştir (27).

Aynı bulgular, 529 erkek ve 899 kadından oluşan bir kohortta 50'li yaşlardaki erkeklerde % 29 vertebral deformite prevalansı varken bu değer kadınlarda % 10 olarak tespit edilmiştir (28).

Bu veriler ışığında çalışmamızda, Wistar cinsi erkek sıçanlarda kontrollü şartlarda deneysel olarak metabolik sendrom (MetS) oluşturulan ve kontrollü olarak yaşlandırılan sıçanlarda insülin direncinin çene kemik dokusu üzerindeki etkilerine ışık tutacak bilgilerin ortaya konulması amaçlanmıştır. Kısıtsız standart sıçan yemi ve su ile beslenen kontrol grubu (6 ay), kısıtsız standart sıçan yemi ve su ile beslenen kontrollü olarak yaşlandırılan yaşlı grup (22-24 ay), kısıtsız standart sıçan yemi ve %32 oranında sükroz içeren sulu çözelti ile beslenen deney grubundaki sıçanlarda, 22-24 hafta sonunda obezite, insülin direnci, yüksek açlık kan şekeri ve bozulmuş glukoz toleransı ile karakterize edilmiş MetS'un gelişmesi sağlanmıştır. Alınan çene kemik dokuları bilgisayarlı mikro tomografi ile taranarak, kontrol, yaşlı ve MetS'lu hayvan denekleri arasındaki kemik mineral yoğunluğu ve kristal yapısında olası farklılıklar tespit edilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Normal Kemik Dokusu

Kemik, akciğer, beyin, kalp, omurilik gibi hayati önemi olan organları korumada, hareket fonksiyonunu yerine getirmede, kalsiyum ve fosfat başta olmak üzere çeşitli mineralleri depolamada, hematopoez ve immün sistem fonksiyonlarında rol oynayan özelleşmiş, canlı ve dinamik bir bağ dokusu türüdür (29).

Kemik, inorganik ve organik olarak iki kısımdan oluşur. Total ağırlığının %70'ini inorganik madde veya mineraller, %5-8'ini ise su, kalan kısmı da kollajen ve diğer proteinlerin oluşturduğu matriks ve kemik hücrelerini içeren organik bölümden meydana gelmiştir. Organik bölüm %98 matriks, %2 hücrelerden oluşur. Matriksin %95'ini deri ve tendonun esas yapısal proteini olan tip I kollajen, %5'ini ise diğer proteinler meydana getirir. Tip I kollajen osteoblastlardan salgınır ve süpersature ekstraselüler sıvıdan gelen hidroksiapatit kristallarının yerleşmesini sağlar. Kollajen dışındaki proteinler osteokalsin, osteonektin, kemik proteoglikanı, kemik siyaloproteini, kemik morfojenik proteini (Bone Morphogenetic Proteins; BMP), kemik proteolipidi ve kemik fosfoproteinidir. Kemiğin %70'ini oluşturan inorganik bölümün çoğunluğunu kalsiyum hidroksiapatit ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$) kristali oluşturur (30).

Kemik metabolizması mikroskobik düzeyde daima kemik yüzeyindeki kemik metabolizma birikim (KMB) veya kemik remodelasyon birimi olarak adlandırılan belirli bölgelerde gerçekleşir. Kemik metabolizmasının bütünü her bir KMB'nin toplam davranışını gösterir. Kemik oluşumunun organizasyonundaki defektler veya kemik rezorbsiyonundaki herhangi bir dengesizlik zamanla fonksiyonel bütünlükte önemli değişimlere yol açabilir (31).

Kemik dokusunda bulunan başlıca hücreler osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlardır.

Osteoblastlar

Osteoblastlar, kemik iliği stromal hücreleriyle, kas, yağ dokusu ve kondrositlerin de kaynağı olan (32, 33) multipotent mezenkimal kök hücrelerden köken alır ve kemik oluşumu ile mineralizasyonunda önemli rol oynar. Aktif osteoblastlar kemik dokusunu, inaktif

osteoblastlar kemik yüzeyini örten hücreleri meydana getirir. Osteoblastların ömrünün %80'i apoptoz ile sonuçlanır (34).

Osteositler

Osteoblastlar ile aynı mezenkimal kök hücreden köken alırlar. Osteoblastlar osteoid sentezleyip mineralizasyon tamamlandığında osteosite dönüşür. Osteositler mineralize matrikste yerleşiktir ve fonksiyonları tam olarak bilinmemekle birlikte mekanik uyarıların diğer hücrelere iletiminde görev aldıkları düşünülmektedir (34).

Osteoklastlar

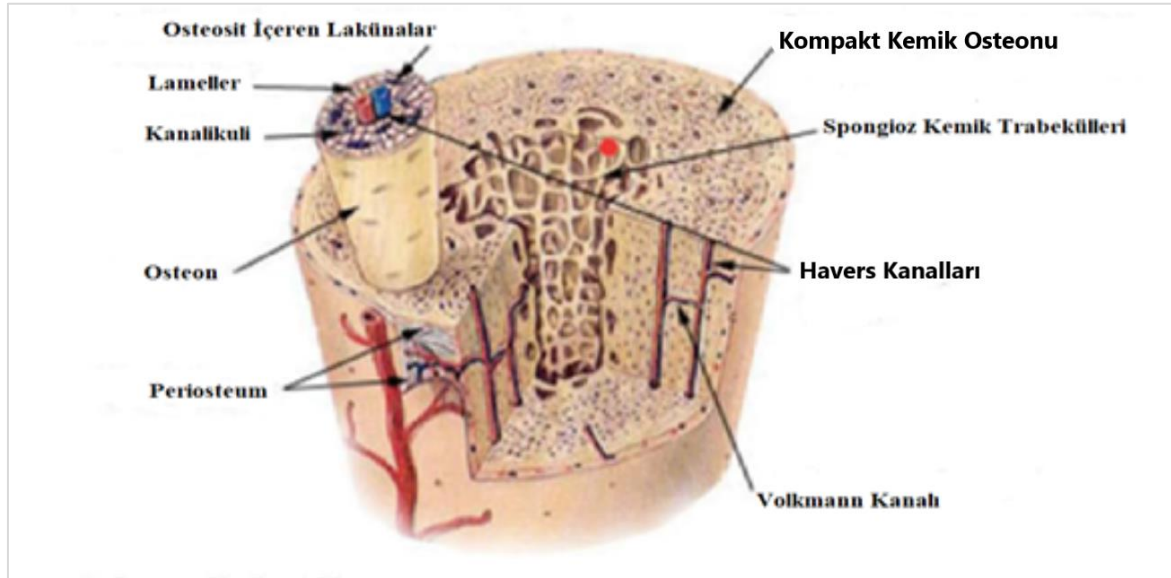
Osteoklastlar ise mononükleer fagositer sistemin elemanlarıdır. Makrofaj koloni stimülasyonu ve RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand) osteoklastların gelişimi, fonksiyonu ve hayatta kalması için esansiyel olan iki sitokindir (35). Osteoklastlar hematopoetik mononükleer hücre kökenli, multinükleuslu ve rezorbsiyon özelliğine sahip hücrelerdir ve kemik yüzeyine integrinler, osteopontin, kemik sialoprotein, trombospondin, osteonektin ve tip 1 kollajen aracılığıyla bağlanarak tartrat-rezistan asit fosfataz (Tartrate-Resistant Acid Phosphatase; TRAP), kollajenaz ve katepsinleri içeren lizozomal enzimler aracılığıyla kemik matriksini rezorbe ederler (34).

2.2. Kemik Dokusunun Fizyolojisi

Kemik insan vücudunda hareket ve lokomotor fonksiyonlarda kasların dayanak noktasıdır, hayati organları ve yapıları korur, mineral ve asit-baz dengesinin sağlanmasında depo işlevi görür ve hematopoezin düzenlenmesinde kemik iliği için bir yatak fonksiyonu sağlar (32).

Kemik kortikal ve trabeküler kemik olmak üzere iki farklı yapıya sahiptir. Kortikal kemik daha sert ve yoğun olup, hem kemik yüzeyinde periost altında bulunur hem de kemik iliğini çevreler. Kemik iliği kompartmanı ile iç içe bulunan ve bal peteği gibi bir yapıya sahip olan kemik ise trabeküler kemiktir. Hem trabeküler hem de kortikal kemik osteon adı verilen yapılardan oluşur. Normal bir kemik yapısı %80 kortikal ve %20 trabeküler kemik olarak dağılmakla birlikte vücudun çeşitli bölgelerinde bu oran farklılık gösterebilir (36).

2.2.1. Trabeküler ve kortikal kemik, havers (osteon) sistemi



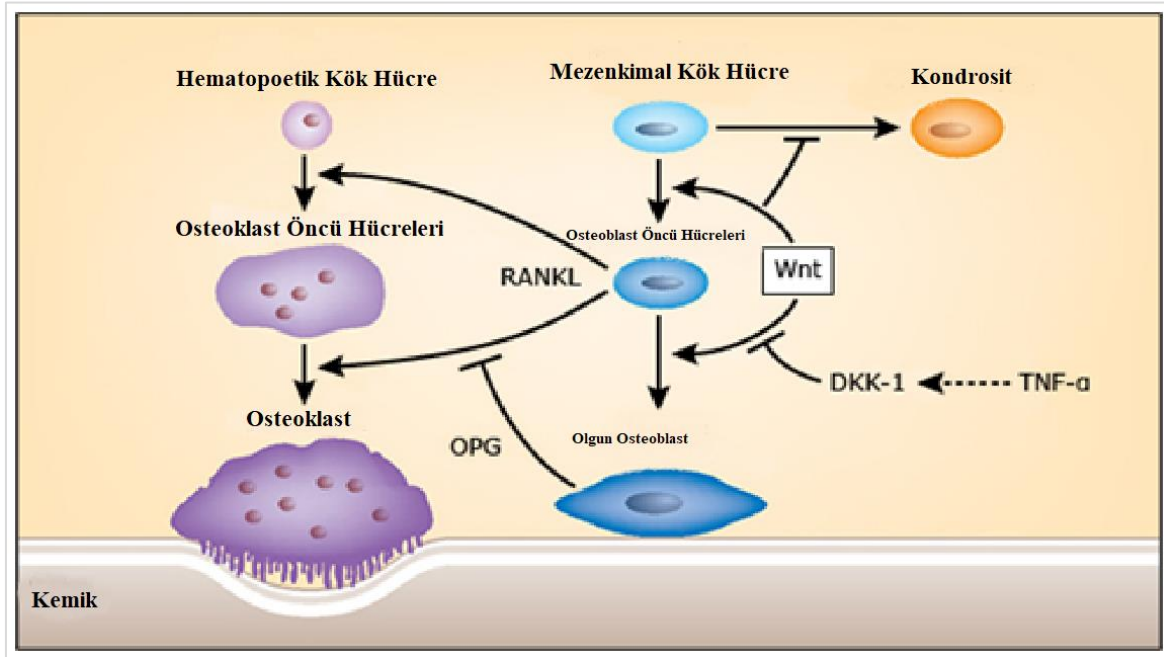
Resim 2.1. Trabeküler ve kortikal kemik, Havers (Osteon) sistemi (Kaynak: 2020 Encyclopædia Britannica, Inc'dan alınmıştır)

Kemik dokusunun başlıca yapı birimi olan osteon; birkaç mm. uzunluğunda, yaklaşık 0,2 mm. çapında sütun biçimli halkasal yapıdır. Bu yapıyla osteon (Havers sistemi olarak da bilinir) silindirik şekilde, birbirleri ile ilişki halinde dallanmış bir ağ yapısındadır. Osteositleri içeren bir laküna, lamellerle kanalikülleri içerir. Eş merkezli halkaların ortasında küçük kan damarları içeren silindirik bir kanal bulunur (Havers kanalı). Komşu osteonları birbirine bağlayan Havers kanalına benzeyen ve ona dik olan kanallara Volkmann kanalı denir. Kortikal kemiğin trabeküler kemiğe nazaran metabolizması daha düşüktür (Resim 2.1).

Periost, Sharpey lifleri ile kemiği dıştan saran, vasküler ve nöronal innervasyon bakımından zengin bir yapıdır. Endosteum ise kortikal kemiğin iç yüzünde trabeküler kemik, Volkman kanalları (vasküler yapılar), kemik iliği, osteoblast ve osteoklastlar ile ilişkili olan gevşek bağ dokusudur (32).

Kemik hem doğrusal (longitudinal) hem çembersel (radial) düzlemde yaşam boyu modeling ve remodeling halindedir. Çocukluk ve ergenlik döneminde devam eden kemik büyümesi sürecinde kemiğin uzaması büyüme plağındaki epifizyel ve metafizyel bölgenin kıkırdak proliferasyonu, sonrasında bu yapının mineralizasyonu ile primer yeni kemik yapılması ile gerçekleşir.

Remodeling eski kemik yapısının kaldırılarak, yerine yeni matriks sentezi ve mineralizasyonunun olduğu, sürekli devam eden bir döngüdür. Mikrotravmalarla tetiklenen remodeling süreci doğumdan başlayarak yaşam boyu devam eder (32, 37).



Şekil 2.1. Kemik yapımındaki hücrelerin birbirleri ile etkileşimi (38)

Östrojen; Transforme edici Büyüme Faktörü-Beta'yı (Transforming Growth Factor Beta; TGF- β) aktive ederek osteoklastların apoptozuna neden olur. Bu da sonuçta kemik rezorbsiyonunun azalmasına neden olur. Postmenapozal dönemde östrojen yetersizliğine bağlı olarak kemik dokusunun rezorbsiyon şiddeti ve miktarı da artar (Şekil 2.1).

Parathormon (Parathyroid Hormone; PTH) ise vücutta serum kalsiyum konsantrasyonuna etkisi olan ve osteositlerle osteoblastları hedef alan bir diğer etkin hormondur. Serum kalsiyum konsantrasyonlarında azalma olduğunda PTH sekresyonu artar. PTH reseptörü kemik dokuda sadece osteoblastlar üzerinde bulunur ve bu reseptörlere bağlanan PTH, RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa-B Ligand) üretimini artırıp, osteoprotegerin (OPG) üretimini azaltır. Sonuç olarak osteoklastik aktivitenin artması kemik rezorbsiyonunu tetikler (38).

2.2.2. Kemik döngüsünün biyokimyasal belirteçleri

Kemik döngüsü; osteoblastlar tarafından yeni kemiğin yapımı ve osteoklastlar tarafından eski kemiğin yıkımı ile karakterizedir. Kemik döngüsünün hızı ya alkali ve asit fosfataz gibi kemik yapım ve yıkım hücrelerinin enzimatik aktivitesinin ölçülmesi ile ya da yapım veya yıkım süresince dolaşıma katılan kemik matriks bileşenlerinin ölçülmesi ile değerlendirilebilir (39, 40).

Kemik döngüsünün belirteçleri kortikal kemik veya trabeküllerin spesifik iskelet bölgelerindeki değişiklikleri ayırmaz, fakat tüm vücuttaki net değişiklikleri gösterir. Kemik döngüsünün belirteçleri kemik kayıp hızına ek olarak osteoporotik kırık oluşumunu tahmin etmekte de kullanılabilir (40, 41).

Biyokimyasal belirteçler kemik döngüsü hakkında bilgi verse de diurnal ve mevsimsel değişikliklerden etkilenirler. Gece ve sabah saatlerinde yüksek iken, öğleden sonra azalırlar. Kış aylarında D vitamini düşüklüğüne bağlı olarak gelişen sekonder hiperparatiroidizm sonucunda da biyokimyasal belirteçlerde değişiklik gözlenebilir (40, 41).

Kemik yapım belirteçleri

1. Kemik spesifik Alkalen Fosfataz (BSAP)
2. Osteokalsin (OC)
3. Tip I kollajen amino-terminal propeptidi (PINP)
4. Tip I kollajen karboksi-terminal propeptidi (PICP)

Kemik yıkım belirteçleri

1. Tip I kollajen N-telopeptid çapraz bağları (NTx)
2. Tip I kollajen C-telopeptid çapraz bağları (CTx)
3. Tartarata dirençli asit fosfataz (TRAP)
4. Hidroksiprolin ve Hidroksilizin (Hyp, Hyl)
5. Serbest ve total Piridinolin (Pyr)
6. Serbest ve total Deoksipiridinolin (DPD)

2.3. Yaşlanan Kemikte Remodeling

Kemik mekanik ve homeostatik fonksiyonları olan dinamik bir organdır. Temel Çok Hücreli Birim (Basic Multicellular Unit; BMU), kemik kütlesini ve deformiteye karşı direnme gücünü korumak için hassas bir onarım yapar. Nitekim yaşamın yaklaşık ilk 30 yılından sonra kemik yapım-yıkım döngüsü tersine döner. Yaşlanma ile birlikte trabeküler kemikte, osteoblastlar tarafından üretilen yeni kemikle tam olarak doldurulmayan, trabeküllerin incelmeye ve bazen de trabekülün perforasyonuna yol açan normal veya daha derin rezorpsiyon boşlukları oluşur. Yaşla beraber periosteal kemik oluşumunda azalma görülür. Aynı zamanda, endosteal kemik içinde çok sayıda remodeling birimi vardır ve bu durum her iki cinsten de endosteal kemik rezorpsiyonunda lineer bir artışa neden olur.

Yaşa bağlı olarak değişikliklerin genel sonuçları:

1. Kortikal incelmeye^{[1][2][3]}
2. Kortikal porozite artışı
3. Trabekülün incelmeye^{[1][2][3]}
4. Trabeküler bağlantının kaybolmasıdır.

Bunların hepsi kemik kalitesini ve dolayısıyla kemik gücünü azaltır (42). Doruk kitle açısından farklılıklar olmasına rağmen, kadınlarda ve erkeklerde 15-30 yaş civarında doruk kemik kütlesi ve büyüklüğü elde edilmektedir. Seks steroidlerinin azalmasından bağımsız olarak kemik kütlesi zirveye ulaştıktan sonra, kemik yenilenmesi, yaşla birlikte daha yavaş bir hızla devam eder (43). Östrojen; osteoprotegerin (OPG) üretimini veya transforme edici büyüme faktörünün (TGF- β) sentezini artırarak anti-enflamatuar özellik gösterir. Osteoblastları koruyup, enflamasyonu azaltıcı etkisi nedeniyle kemik yapıyı destekler. Menapoz ile birlikte bu koruyucu etki ani olarak ortadan kalkacağı için osteoporoz riskinde belirgin artış olur (44).

Erkeklerde testosteronunun serumdaki değerlerinin azalmasının yaşa bağlı kemik kaybından sorumlu olduğu varsayılmıştır. Bununla birlikte, östrojenin, kadınlara benzer şekilde erkeklerde de yaşa bağlı kemik kaybında etkili olduğu bulunmuştur (45). Östrojen ve testosteron arasındaki farklılıkları ve etki mekanizmalarını araştıran çalışmalar, yaşlı erkeklerdeki kemik kaybında östrojen eksikliğinin testosteron eksikliğinden daha önemli

olduğunu doğrulamıştır (46). Bununla birlikte, testosteron erkeklerde büyüme ve gelişme sırasında kemik boyutunun artması üzerindeki etkisi nedeniyle kırık riskinin azalmasına katkıda bulunur (47).

2.4. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom ortak genetik ve çevresel ortamlarda gelişen, abdominal obezite, dislipidemi, glukoz intoleransı ve kan basıncı yüksekliği gibi kardiyak ve metabolik risk faktörlerinin bir arada bulunmasıyla karakterize klinik bir tablodur (48, 49).

Reaven tarafından 1988’de tanımlanan bu sendrom aynı zamanda Sendrom X, İnsülin Rezistans Sendromu veya Reaven Sendromu olarak da adlandırılmıştır. İlk tanımlandığında hiperglisemi, hipertansiyon, dislipidemi gibi birkaç risk faktörünü içerdiği düşünülen bu hastalığın kardiyovasküler hastalık riskini arttırdığı ve temelde yatan problemin insülin direnci olduğu ve sonuçta birçok metabolik değişikliğe yol açığının anlaşılmasıyla “Metabolik Sendrom” tanımı kullanılmaya başlanmıştır (50).

Günümüzde ‘insülin direnci sendromu’ veya ‘metabolik sendrom’ olarak da anılan bu sendrom farklı organizasyonlar tarafından değişik şekilde tanımlansa da; bu tanımlamaların tümünde temel bileşenler abdominal obezite, insülin direnci, kan basıncı yüksekliği ve dislipidemidir.

İnsülin direnci, insülin aracılı hücrel etkilere karşı doku yanıtının azalması olarak tanımlanır. Genel olarak kullanılan insülin direnci terimi, fizyolojik insülin seviyelerine cevap olarak hücreye glukoz alımının azalması ve bu durumun glukoz ve insülin metabolizması üzerindeki etkilerini ifade eder (51). İnsülin direnci çoğunlukla obezite ile ilişkili olmakla birlikte, tüm obez hastalar insülin direncine sahip değildir veya insülin direnci saptanan hastaların tümü obez olmayabilir.

2.4.1. Metabolik sendrom patofizyolojisi

Metabolik sendromun patofizyolojik temeli henüz net olarak açıklanamamakla beraber, insülin direncinin genetik predispozisyonda önemli bir yere sahip olduğu gösterilmiştir. Obezite olgularında karaciğerde, yağ hücrelerinde, iskelet kası ve pankreasta serbest yağ asitlerinin birikmesinin insülin sinyalizasyonunun bozulmasına neden olarak insülin

direncine yol açtığı öne sürülmektedir (52). Metabolik sendromun bileşenlerini oluşturan dislipidemi, hipertansiyon, hiperglisemi ve obezitenin temelinde insülin direncinin rol oynadığı düşünülmektedir.

Birçok çalışmada metabolik sendromun oluşumunda esas etkenin insülin direnci olduğuna vurgu yapılmış ve bu bilgi klavuzlarda da yer almıştır. Başta insülin direnci olmak üzere obezite/yağ dokusu bozuklukları ve diğer bağımsız faktörler (vasküler, hepatik ve immünolojik kökenli moleküller gibi) MetS patogenezinde olası mekanizmalardır (53-55).

2.4.2. Metabolik sendrom tanı kriterleri

Çocukluk dönemi ve adolesan dönem için metabolik sendrom tanımları yetişkinler için kullanılan tanımlardan daha farklıdır. Çocuk popülasyonunda yapılan ilk araştırmalar adolesan yaş grubuna odaklanmıştır (56-59). Bugüne kadar, pediyatrik popülasyonlarda metabolik sendromun tanımlanıp tanımlanamayacağı ve tanımlanırsa hangi kriterlerin kullanılacağı konusunda açık bir fikir birliği yoktur.

Reaven tarafından 1988’de tanımlanan metabolik sendrom (50) 1998 yılında WHO ve 2001 yılında ABD Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Yetişkin Tedavi Paneli III (The US National Cholesterol Education Programme Adult Treatment Panel III; NCEP ATP III) tarafından yeniden değerlendirilmiştir. Son olarak Uluslararası Diyabet Federasyonu (International Diabetes Federation; IDF), 2007’de uluslararası bir uzman grubunu bir araya getirip, bir konsensus tanımı geliştirmiştir (49).

Dünya Sağlık Örgütü, insülin direncinin metabolik sendromun altta yatan başlıca risk faktörü olduğunu vurgulayarak, tanı için insülin direnci bulgusunu şart koşmuştur. DSÖ kriterlerine göre metabolik sendrom tanısı insülin direncine ilişkin bulguya ek olarak en az iki risk faktörünün varlığı ile koyulur. Tanı için kullanılan diğer risk faktörleri arasında obezite, hipertansiyon, dislipidemi ve mikroalbüminüri yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü, metabolik sendrom teriminin, sendrom tanı kriterlerini karşılayan Tip 2 diyabet (Type 2 Diabetes Mellitus; T2DM) tanılı hastalar için kullanılmasına izin vermiştir (60).

Dünya Sağlık Örgütü Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri-1999

Aşağıdakilerden en az biri:^[1]

- İnsülin direnci varlığı
- Glukoz toleransının bozulması
- Belirgin derecede diabetes mellitus ve

Aşağıdakilerden en az ikisi:

- Hipertansiyon (kan basıncının 140/90 mmHg.'den fazla olması veya antihipertansif kullanımı)
- Dislipidemi (trigliserid düzeyinin 150 mg/dl.'den yüksek olması veya HDL düzeyi erkekte 35 mg/dl.'den, kadınlarda 39 mg/dl.'den düşük olması)
- Abdominal obezite (VKİ değerinin 30 kg/m² fazla olması veya bel/kalça oranı erkeklerde 0.90'dan, kadınlarda 0.85'den yüksek olması. Mikroalbuminüri (idrar albumin atılımının 20 mcg/dakika'dan fazla olması veya albumin/kreatinin oranının ise 30 mg/g.'den yüksek olması) (60)

National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)-2001, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az üçü:

- Abdominal obezite (bel çevresinin erkeklerde 102 cm.'den, kadınlarda 88 cm.'den fazla olması)
- Hipertrigliseridemi 150 mg/dl.'den yüksek olması)
- Düşük HDL (erkeklerde 40 mg/dl.'den, kadınlarda 50 mg/dl.'den düşük olması)
- Hipertansiyon (kan basıncı 30/85 mmHg'den yüksek olması)
- Hiperglisemi (açlık kan şekerinin 110 mg/dl'den yüksek olması) (61)

International Diabetes Foundation (IDF)-2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

- Abdominal obezite (Bel çevresi Avrupalı erkeklerde 94 cm.'den, kadınlarda 80 cm.'den fazla olması)

ve

Aşağıdakilerden en az ikisi

- Trigliserid seviyesi 150 mg/dl'den yüksek olması
- HDL: erkeklerde 40 mg/dl'den, kadınlarda 50 mg/dl'den düşük olması
- Kan basıncının 130/85 mmHg'den yüksek olması
- Açlık kan şekeri ≥ 100 mg/dl veya Tip 2 diyabet(62)

2.4.3. Yaşlılık, metabolik sendrom ve obezite

Yaşla birlikte obezite fenotipi kas ve kemik dokusundaki azalma nedeniyle abdominal obezite yönünde değişim gösterir. Abdominal obezitenin dislipidemi, hiperglisemi, hipertansiyon ve buna bağlı olarak ortaya çıkan kardiyovasküler hastalıklar için zemin oluşturduğu ve visseral yağ hücrelerinden salgılanan leptin, rezistin, interlökin (IL)-6, tümör nekrozitan faktör-alfa (TNF- α) ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 gibi metabolik olarak aktif moleküllerin neden olduğu insülin direncindeki artışın bu süreçte en önemli patogenetik faktör olduğu kabul edilmektedir (63, 64).

2.4.4. Yaşlılık, metabolik sendrom ve hipertansiyon

Hipertansiyon yaşlı nüfusta en çok karşılaşılan metabolik sendrom parametresidir ve sık rastlanmasında insülin direnci ve obezite ile birlikte sempatik sinir sisteminde aktivite artışı, renin-anjiyotensin aldosteron sisteminin aktivasyonu, oksidatif stres, enflamatuvar mediyatörlerdeki artış, endotel disfonksiyonu ve obstrüktif uyku apnesi rol oynar (65). Metabolik sendromlu yaşlı hastalarda izole sistolik hipertansiyon daha ön plandadır ve bunun sebebinin büyük arterlerdeki sertlik ve elastikiyet kaybı olduğu düşünülmektedir (66). İzole sistolik hipertansiyonda kan basıncının etkin bir şekilde kontrol edilmesiyle inme, konjestif kalp yetmezliği, koroner ve serebrovasküler atakların büyük bir kısmının önlenebileceği gösterilmiştir (67).

2.4.5. Yaşlılık, metabolik sendrom ve Tip 2 diyabet

Yaş artışı ile birlikte Tip 2 diyabet sıklığında da artış görülür(4). Katabolik yetersizlik, replikatif yaşlanma (bir hücre ölümü olmayıp, irreversible olarak hücre döngüsünün

durması, apopitozise karşı direnç ile gen ekspresyon ve fonksiyonlarında değişikliklerin ortaya çıkmasıyla karakterize bir durumdur) ve oksidatif stres gibi faktörlerin neden olduğu mitokondriyal disfonksiyonun yaşlılarda Tip 2 diyabet, insülin direnci ve metabolik sendrom için önemli bir etyolojik faktör olduğu öne sürülmektedir (68, 69). Ayrıca, visseral yağ hücrelerinden salgılanan IL-6 ve TNF- α gibi proenflamatuvar sitokinlerin C-reaktif protein düzeylerini artırmasının da Tip 2 diyabet gelişimi için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (70). Metabolik sendromlu olgularda her iki cinsten de Tip 2 diyabet gelişme riski yaklaşık beş kat, diyabet gelişenlerde ise koroner arter hastalığı gelişme riski iki-üç kat artmaktadır (71, 72).

2.4.6. Yaşlılık, metabolik sendrom ve dislipidemi

Yaş artışı ile birlikte lipid profilinin değiştiği ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) partikül sayısında artma, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), trigliserid yüksekliği ve kolesterol düşüşü ile karakterize aterosklerotik dislipidemi fenomeninin yaşlılarda abdominal obezite ve insülin direnci ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (73). Ayrıca dislipidemi yaştan bağımsız bir kardiyovasküler risk faktörüdür ve özellikle erkeklerde kardiyovasküler hastalık riski kadınlara göre daha yüksektir. Öte yandan kadınlarda koroner arter hastalığı riskinin daha geç başlaması muhtemelen menapoz öncesi dönemde östrojene bağlıdır. Menapoz oluşumu ile serum LDL kolesterol seviyesi yükselmeye başlar, HDL kolesterol düzeyindeki artış durur veya düşmeye başlar. Bu durum kadınlarda menapoz sonrası aterosklerozun hızlanması için bir risk faktörü oluşturur (74).

2.5. Osteoporoz

Osteoporozun 1993 yılında Consensus Development Conference tarafından yapılan ve daha sonra Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) çalışma grubu tarafından onaylanan tanımı: “osteoporoz, düşük kemik kütlesi, kemik dokunun mikromimari yapısı ve kalitesinde bozulma ve kırık riskinde artışa yol açan kemik gücünün azalmasıyla karakterize, sistemik bir iskelet hastalığıdır” şeklindedir (75, 76).

Ve örgütün görüntüleme yöntemlerinden Dual-Energy X-Ray Absorptiometry (DEXA) verilerini kullanarak hazırladığı osteoporoz tanımı aşağıdaki gibidir (77, 78).

2.5.1. Osteoporoz tanımı

Dünya Sağlık Örgütü'ne göre osteoporoz tanımı

En sık görülen metabolik kemik hastalığı olan osteoporoz 'düşük kemik kütlesi, kemik mikro mimari yapısının bozulması sonucu kemik kırılabilirliğinin ve kırık olasılığının artması ile karakterize bir iskelet sistemi sorunu' olarak tanımlanmıştır.

Preklinik dönemde hastalık kırık olmadan düşük kemik mineral yoğunluğu ile karakterizedir. Osteoporozun tanısı Dual Enerji X Ray Absorbsiyometri (DEXA) yöntemi kullanılarak kırık varlığına ve elde edilen değerlere göre konulur. DEXA dünyada en yaygın olarak kullanılan ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından da osteoporoz tanısında altın standart olarak önerilen tekniktir. DEXA ile yapılan kemik mineral yoğunluğu ölçümünün amaçları tanısal kriterler sağlamak, gelecekteki kırık olasılığı hakkında prognostik bilgi edinmek ve tedavi edilen ve edilmeyen hastalarda hastalığın doğal seyrini izlemek amacı ile bir başlangıç değerlendirmesi yapmaktır. Ölçümler omurga, kalça, tüm vücut ve önkoldan yapılabilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü Tanımlaması ile DEXA sonuçlarının yorumlanması

- **NORMAL:** Genç erişkine göre kemik mineral yoğunluğunun veya kemik mineral içeriğinin 1 standart sapmanın altında olmasıdır (T skoru $>$ ya da eşit -1).
- **OSTEOPENİ (Düşük Kemik Kütlesi):** Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkine göre -1 ile -2.5 standart sapma arasında olmasıdır (T skoru $>$ -2.5 veya T skoru $<$ -1).
- **OSTEOPOROZ:** Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkine göre 2.5 standart sapma ya da daha düşük olmasıdır (T skoru -2.5 ya da daha düşük).
- **YERLEŞMİŞ OSTEOPOROZ:** Kemik mineral yoğunluğunun genç erişkine göre 2.5 standart sapma ya da daha altında olması ve ek olarak bir veya daha fazla fragilite kırığı saptanmasıdır.

Dünyada yaşlı nüfusun giderek artması osteoporoz ve sonuçlarının önemini artırmaktadır. Ancak pek çok insanda korunması ve tedavi edilmesi mümkün olan bu hastalığın tanısı konulamamaktadır. Hastalığın tek objektif bulgusu kırık olduğu için daha çok kırık sıklığı, belirleyicileri ve dağılımı araştırılmıştır. Kadınlarda daha sık ve özellikle ileri yaş grubunda

görülen osteoporoz, Avrupa Birliği ülkelerinde günde 1700, yılda 650.000 kırığa sebep olarak ciddi bir sorun haline gelmiştir (79).

Kemik yoğunluğunu etkileyen faktörleri bilmek ve bunu toplum eğitiminde kullanmak osteoporozun önlenmesi için ilk adım olmalıdır. Dengesiz beslenme, rafine karbonhidrat ve doymuş yağ asitlerinin fazla tüketilmesi, sedanter yaşam tarzı gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler hastalıkların artmasına neden olurken yaşa bağlı olarak gözlenen nörolojik hastalıklar, tümörler, osteoartroz ve osteoporoz gibi hastalıklar ise yaşam kalitesinin bozulmasında en önemli faktörlerdir. Tüm bu hastalıklarda erken tanı ve korunma kuşkusuz çok önemlidir ve erken tanıyla birlikte korunmanın süreklilik kazanması konusunda planlamalar yapılmaktadır (80, 81).

2.5.2. Osteoporoz sınıflaması

Osteoporoz için yaş, etiyoloji, lokalizasyon, tutulan kemik yapısı veya histolojik görünüm gibi farklı açılardan yaklaşılarak birçok sınıflama geliştirilmiştir (Çizelge 2.1).

Çizelge 2.1. Değişik açılardan yapılan osteoporoz sınıflaması

Yaşa göre	Juvenil Erişkin Senil
Etiyolojiye göre	Primer Sekonder
Yerleşime göre	Genel Bölgesel
Tutulmuş olan kemik yapısına göre	Kortikal Trabeküler
Histolojik görünüme göre	Hızlı yapım-yıkım döngülü Yavaş yapım-yıkım döngülü

Albright osteoporozu 3 gruba ayırmıştır:

1. 65 yaşa kadar kadınlarda görülen postmenapozal osteoporoz
2. 65 yaş üzerinde her iki cinste görülen senil osteoporoz
3. Menapoz, yaşlanma veya herhangi bir başka nedenin ortaya koyulamadığı idiyopatik osteoporoz (82).

Riggs ve Melton isimli araştırmacılar tarafından postmenapozal osteoporoz için Tip I osteoporoz, senil osteoporoz için ise Tip II osteoporoz terimlerinin kullanılması önerilmiştir (83, 84). Buna göre Tip I osteoporoz 75 yaşın altındaki kişilerde oluşur ve el-bilek ve vertebra kırıkları daha ön plandadır. Tip II osteoporoz ise 75 yaş üzerindeki kişilerde görülür ve kalça kırıkları ile karakterize bir tiptir (Çizelge 2.2).

Çizelge 2.2. Tip I ve Tip II osteoporoz karşılaştırılması

	Tip I Postmenapozal Osteoporoz	Tip II Senil Osteoporoz
Yaş	50-75	>75
Patogenez	Osteoklastik aktivitede artış Kemik rezorpsiyonunda artış	Osteoklastik aktivitenin azalması Kemik formasyonun azalması
Tutulan kemik	Trabeküler	Trabeküler + kortikal
Kırık bölgesi	El bileği, vertebra	Proksimal femur, humerusun üst ucu
Kemik kayıp hızı	Hızlı ve kısa sürede	Yavaş ve uzun sürede
Esas neden	Menapoz	Yaşlanma

2.5.3. Osteoporoz ve risk faktörleri

Osteoporoz multifaktöriyel bir hastalık olup, klinik olarak uzun süre sessiz seyredebildiği için risk faktörlerinin belirlenmesi önemlidir. Bu risk faktörleri ikiye ayrılır. Yüksek risk taşıyan kişiler belirlenerek ve bazı risk faktörlerini azaltarak kırığın meydana gelmesi önlenir (85, 86).

Çizelge 2.3. Osteoporoz risk faktörleri

Değiştirilebilen risk faktörleri	Değiştirilemeyen risk faktörleri
Sigara ^[1] Düşük vücut ağırlığı (vücut kütle indeksi <19) Endokrin bozukluklar ^[1] Prematür veya cerrahi menapoz Kronik kortikosteroid tedavisi Östrojen veya testosteron eksikliği Aşırı tiroid hormon replasmanı Kalsiyum ve D vitamin eksikliği Aşırı alkol alımı ^[1] Yetersiz fiziksel aktivite Yüksek kemik döngüsü Antikonvülsanlar ^[1] Beslenme bozuklukları Azalmış görme yeteneği Nörolojik hastalıklar ^[1] İyatrojenik nedenler	Ailede osteoporoz veya kırık öyküsü Beyaz veya Asya ırkı olmak İleri yaş (65 yaş üzeri) ^[1] Kadın cinsiyeti Osteoporotik kırık öyküsü

2.5.4. Osteoporoz patofizyolojisi

Becker'e göre, 1940 yılında Fuller Albright postmenapozal osteoporozu östrojen eksikliğine bağlı 'kemik yapımının bozulması' olarak tanımlanmıştır. Ancak günümüzde osteoporoz patogenezinin daha kompleks olduğu anlaşılmıştır: Genetik, sistemik hormonlar, enflamatuvar sitokinler, immün sistem, büyüme faktörleri, kollajen bozuklukları, nöral yollar ve henüz keşfedilmemiş birçok faktör buna dahildir (87, 88).

2.5.5. Osteoporozda tanı yöntemleri

Osteoporozun tanısında anamnez ile fizik muayene ayrıca kemik mineral yoğunluğu (KMY), kemik biyopsisi ve biyokimyasal tetkikler ayrı ayrı veya birlikte kullanılabilir. Bunlar arasında en çok görüntüleme yöntemleri tercih edilir çünkü tanı koymada diğerlerine göre daha avantajlıdır (89).

1. Biyokimyasal belirteçler^[1]
2. Görüntüleme yöntemleri^[1]
 - a) Konvansiyonel Radyografi
 - b) Foton absorpsiyometri teknikleri

- c) Dual x-ray absorpsiyometri (DXA)
- d) Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (QCT)
- e) Kantitatif Ultrasonografi (QUS)
- f) Dijital X ışını radyogrametri (DEXR)
- g) Radyografik Absorbsiyometri (RA):
- h) Manyetik Rezonans Görüntüleme (MR):

3. Kemik Biyopsisi

2.6. Diyabet ve osteoporoz ilişkisi

Diyabet ve osteoporoz arasındaki ilişki araştırmacıların her zaman dikkatini çekmiş ve bu konu yoğun bir biçimde araştırılmıştır. Araştırmaların çelişkili sonuçları ancak kemik yoğunluğunu net olarak saptayan metodların uygulamaya girmesiyle çözülebilmiş (90) ve böylece diyabette gelişen kemik kaybının nedenleri ve osteoporoza neden olabilecek faktörler ayrıntılı bir şekilde incelenebilmiştir. Konuya ilişkin in vivo ve in vitro çalışmaların sonuçlarına göre; diyabetli hastalarda nöropatik ve vasküler yolaklar, hiperglisemiye eşlik eden normal olmayan sitokin salınımı, insülin yetmezliği, adipokin üretimi, glikozilasyon ürünlerinin artışı, D vitamini metabolizması ve anormal kalsiyum, insülin ve IGF-I kemik formasyonunu etkilemekte ve sonuçta kemiğin mikro ve makro yapısının bozulduğu düşünülmektedir (90).

Tip 2 diyabet olgularında trabeküler ve kortikal kemik mineral yoğunluğu değerleri çelişkili olmakla beraber bu olgularda yüksek KMY saptanmıştır. Isaia ve ark. yapmış olduğu çalışmada postmenapozal diyabet gelişen kadınlarda KMY değerlerini kontrol grubuna göre lomber bölgede benzer fakat femoral bölgede yüksek bulmuşlar ve diyabet hastalarında kortikal kemiğin daha fazla muhafaza edildiği yorumunu yapmışlardır (91). Şahin ve ark. 161 postmenapozal diyabetli kadında, kontrol grubuna göre hem femoral hem de lomber bölgede daha yüksek KMY olduğunu saptamışlardır (92). Tip 2 diyabeti olan 185 kadın hastada yapılan bir diğer çalışmada ise lomber 2 ve 4'te KMY değerlerinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu ve bu sebeple menapoza bağlı kemik kaybının menapozdan önce başlayabileceği bildirilmiştir (93). Konuyla ilgili bir başka çalışmada postmenapozal diyabeti olan kadınlarda osteopeni ve osteoporoz prevalansı, yine kendi yaş grubunda diyabeti olmayan popülasyonla karşılaştırılması yapıldığında benzer sonuçlar bulunmuştur (94). Majima ve ark. Tip 2 diyabetli olgularda seçici kortikal kemik kaybı gözlemlendiğini, bu

nedenle özellikle radius KMY'nun belirlenmesinin büyük öneme sahip olduğuna vurgu yapmışlardır (95). Kalkaneal bölgeden yapılan ölçümlerde, diyabetli erkeklerde kontrol grubuna benzer KMY değerleri gözlenmiş, postmenapozal kadınlarda kontrol grubundakilere göre yüksek ancak erkek ve kadınlar arasında ise belirgin bir farklılık olmadığı saptanmıştır (96). Van Daele ve ark. Tip 2 diyabet olguları ile KMY ilişkisini araştırmışlar ve çalışma sonucunda hem kadın hem de erkek Tip 2 diyabetli hastalarda KMY'nun diyabetli olmayanlara oranla daha yüksek sonuçlarını açıklamışlardır (97). Yapılan diğer çalışmalarda da Tip 2 diyabetli hastalarda KMY değerleri sağlıklı bireylere göre yüksek bulunmuştur (98-101). Birkaç çalışmada ise Tip 2 diyabetli hastalarda bu değerlerin normal olduğuna dikkat çekilmiştir (102, 103). Tip 2 diyabet hastalarının büyük kısmı şişmandır. Şişmanlık aynı zamanda yağ dokusunda androstenedionun da estrona, testosteronun estradiole dönüşümünü hızlandırarak osteoporoza karşı önemli koruyucu bir rol oynar. Ayrıca Tip 2 diyabetlilerde insülin direncine karşı geliştiği bilinen ikincil hiperinsülinizmin kemiklerde anabolik ve mitojenik etkisi vardır. Hiperinsülinizmde seks hormonlarını bağlayıcı globulin (Sex Hormone Binding Globulin; SHBG) azalır. Sonuçta testosteronun ve serbest estradiol yükselmesi her iki cinsten de yaşa bağlı olarak gelişen kemik kaybını azaltır (90). Tip 2 diyabetli olguları konu alan bütün çalışmalarda, kemik mineral yoğunluğunun normal, hatta artmasına karşın kırık riskinde de artış söz konusudur (98-101, 104).

Diyabetli hastalarda mevcut kronik hiperglisemi hali ovaryen hasar meydana getirerek östradiol sentezini azaltır. Östradiolün osteoblastlar üzerine direkt stimulan etkisi nedeniyle kan konsantrasyonunun düşmesi osteoporoza katkıda bulunabilir.

2.7. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümünde Kullanılan Yöntemler

Osteoporozun tanısal yaklaşımında olgunun ayrıntılı öyküsü ve fizik muayene ile birlikte kemik mineral yoğunluğu değeri, kemik biyopsisi ve biokimyasal incelemeler önemli parametrelerdir (105). Osteoporozun tanı ve takibinde önemli bir yer tutan görüntüleme yöntemleri osteoporozun derecesini ve kırık riskini belirleme, kemik kayıp hızını takip etme ve uygulanan tedavinin etkinliğini izleme gibi genel amaçlara yönelik olarak kullanılmaktadır (106, 107).

2.7.1. Radyografik yöntemler^[11]

1. Konvansiyonel Radyografi:
2. Radyografik Morfometri (Radyogrametri):
3. Fotodansitometri – Radyografik Absorbsiyometri (RA):
4. Bilgisayarlı Mikrotomogrofiler (Mikro – BT):

2.7.2. Dansitometrik yöntemler

Kemik yoğunluğunu indirekt olarak ölçmek için geliştirilen ve radyasyon aracılığı ile çalışan cihazların yumuşak dokuların veya kemik cihazdan çıkan iyonize radyasyonu farklı derecede emmesi esasına dayanan dansitometrelerin klinik kullanımda olan dört tipi vardır (107).

1. Tekli Foton Absorbsiyometrisi (Single Photon Absorbtometry; SPA)
2. Çift Foton Absorbsiyometrisi (Dual Photon Absorbtometry; DPA)
3. Tek Enerjili X-Işını Absorbsiyometrisi (Single Energy X-Ray Absorbtometry; SXA)
4. Çift Enerjili X-Işını Absorbsiyometrisi (Dual Energy X-Ray Absorbtometry; DEXA)

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Kullanılan Deney Hayvanlarının Elde Edilmesi ve Deney Gruplarının Oluşturulması

Bu çalışma, Ankara Üniversitesi Hayvan Etik Kurulu'nun 28.11.2018 tarih ve 35204 No'lu onayı ile gerçekleştirilmiştir. Deney hayvanlarının temini, bakım ve beslenmeleri Ankara Üniversitesi Deney Hayvanları Üretim ve Araştırma Laboratuvarı tarafından sağlanmıştır. Deneyde 60 adet, başlangıç ağırlıkları 180-200 gr. arasında değişen, iki aylık Wistar türü erkek sıçan kullanılmıştır. Kısıtsız standart sıçan yemi ve su ile beslenen kontrol grubu (6 ay), kısıtsız standart sıçan yemi ve su ile beslenen ve kontrollü olarak yaşlandırılan yaşlı grubu (22-24 ay), kısıtsız standart sıçan yemi ve %32 oranında sükröz içeren sulu çözelti ile beslenen deney grubundaki sıçanlarda, 22-24 hafta sonunda obezite, insülin direnci, açlık kan şekerinin yükselmesi ve glukoz toleransının bozulmasıyla karakterize edilmiş MetS'un gelişmesi sağlanmıştır.

3.2. Çene kemiği örneklerinin toplanması ve hazırlanması

Etik kurul kararlarında belirtildiği gibi hayvanlar yüksek doz anestetik (30 mg/kg. sodyum pentobarbital, i.p) verilerek uyutulmuştur. Daha sonra cilt ya da parmak kısırtma yanıtlarına bakılarak hayvanın refleks cevapları düzenli aralıklarla kontrol edilmiştir. Ratların sakrifiye edilmesinin ardından sağ ve sol submandibular insizyon ile mandibula açığa çıkarılmış ve simfizis bölgesi bistüri ile ayrılarak sağ ve sol yarım mandibulaların serbeşleştirilmesinin ardından çevredeki kaslar disseke edilerek mandibuler kondilin artiküler fossadan ayrılması sağlanmıştır. Bu işlemler sırasında kondilin özellikle kartilaj kısmının zedelenmemesine dikkat edilmiş ve örnekler %10'luk formalin solüsyonunda saklanmıştır.



Resim 3.1. Sıçan modelin disseke edilmesi

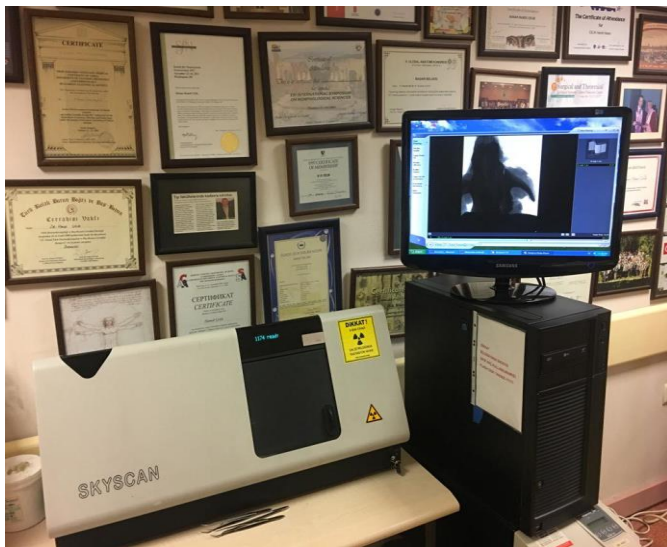


Resim 3.2. Disseke edilmiş sıçan mandibulası

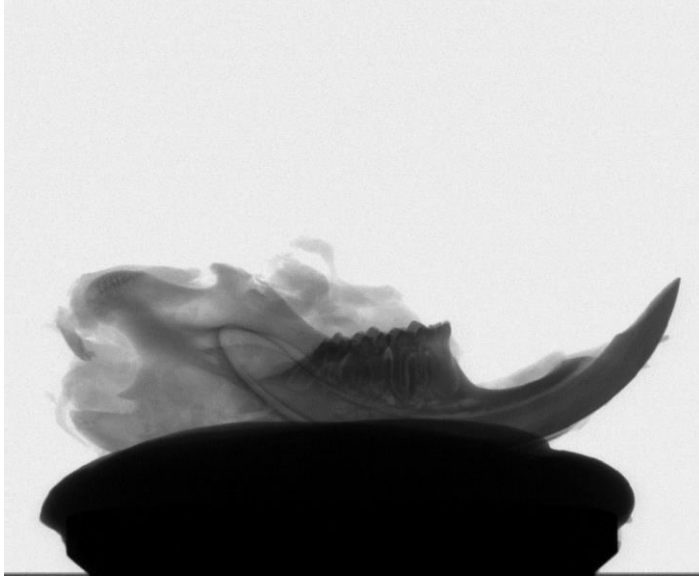
3.3. Kemik Mineral Yoğunluğunun Analizi

Kemik mineral yoğunluğunu belirlemek için örnekler Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Anatomi Anabilim Dalı'nda bulunan Skyscan 1174 mikro-CT (Skyscan, Kontich, Belçika) cihazı ile saklama solüsyonundan çıkarılmadan 33 μm . çözünürlükte, 0,7 rotasyon adımı ile 180 derece taranmıştır. X ışını maruziyet süresi 2.000 ms, X ışını kaynağı voltajı ve akımı sırasıyla 50 kV ve 800 μA olarak ayarlanmıştır. Mikro-CT yi kalibre etmek için 0.25 gHApcm^{-3} ve 0.75 gHApcm^{-3} mineral yoğunluğundaki iki kısımdan oluşan 6mm. çapında

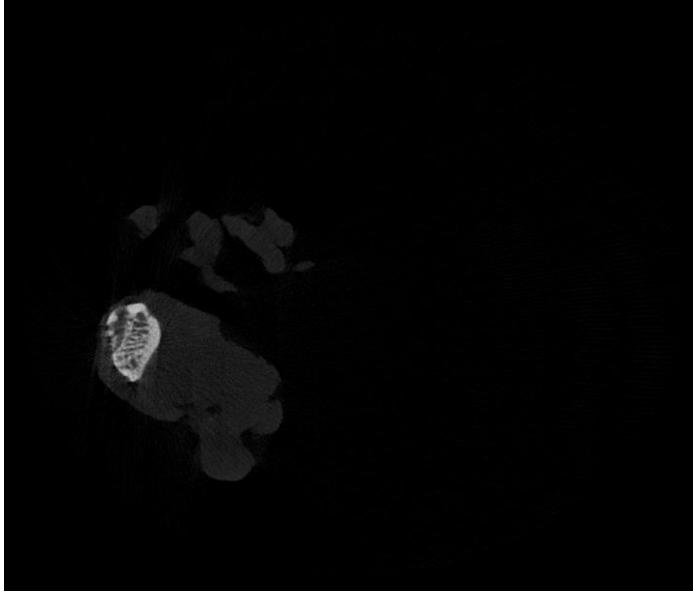
Hydroxyapatite (HAP) fantomları (Skyscan, Kontich, Belçika) kullanılmış ve fantomlar numuneler ile aynı saklama sıvısı içerisinde, test numuneleri için kullanılan ayarlar ile taranmıştır. Tarama verileri NRecon (SkyScan, Aartselaar, Belçika) isimli programla yeniden yapılandırılmış ve transvers kesitler alınarak CTan (SkyScan, Aartselaar, Belçika) programı ile mineral yoğunluğu, kemik hacmi, doku hacmi ve trabekül analizleri yapılmıştır. Mineral yoğunluğu analizi yapılırken HAP fantomlarının bilinen mineral yoğunlukları (%25 ve %75) referans olarak kullanılmıştır. Mandibulanın ilgili bölgesindeki(kondil, ramus, korpus) kemik mineral yoğunluğu, kemik birim cm^3 'e düşen gr. hidroksiapatit ortalama değerinin sonuçlarını ifade ederken, kemik hacmi Mikro CT analizi esnasında aynı alandaki toplam kemik hacmidir. Yüzdelik kemik hacmi (kemik hacmi/doku hacmi) ise seçilen alandaki kemik hacminin aynı alandaki tüm doku hacmine yüzdesini ifade eder. Bizim çalışmamızda mandibulanın ilgili bölgesinde analiz yapılan kısımdaki kemik hacminin, mandibulanın ilgili bölgesinde analiz yapılan kısımdaki toplam hacmine (toplam hacime yumuşak doku ve boşluklar vs. dahildir) oranına karşılık gelir. Trabeküler sayı trabekül yoğunluğu veya mm. başına trabekül sayısıdır. Mandibulanın ilgili bölgesinde 1 mm. yol aldığında ortalama olarak kaç adet trabekül ile karşılaşılacağını belirler. Örneğin kemik içerisine vida uygulandığında, vidanın 1 mm. yol alması durumunda kaç trabekül ile karşılaşılacağını saptamak için kullanılır. İmplant uygulamaları ve kemiğin yük taşıması yönünden önemlidir. Trabeküler kalınlık, mandibulanın her bir bölgesindeki trabeküllerin ortalama kalınlığıdır (108).



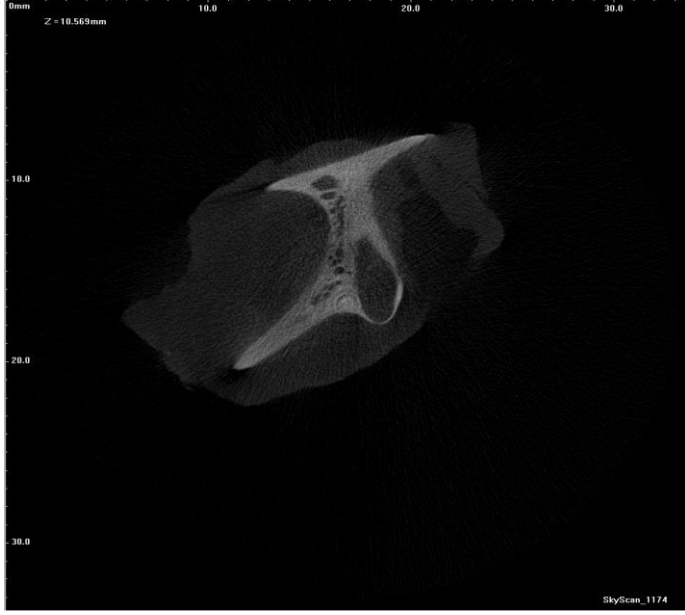
Resim 3.3. Skyscan 1174 mikro-CT (Skyscan, Kontich, Belçika) cihazı



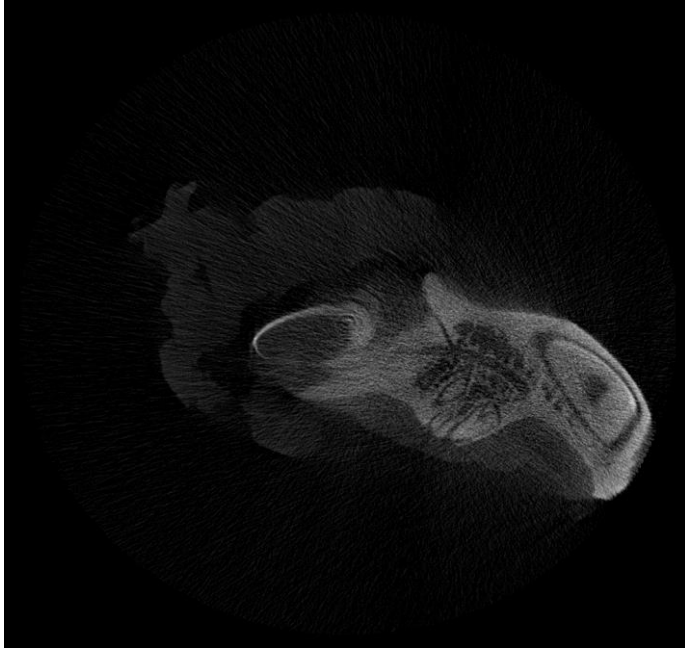
Resim 3.4. Mikro CT’de taranan sıçan mandibulası



Resim 3.5. Kondil bölgesi trabekül yapısı



Resim 3.6. Ramus bölgesi trabekül yapısı



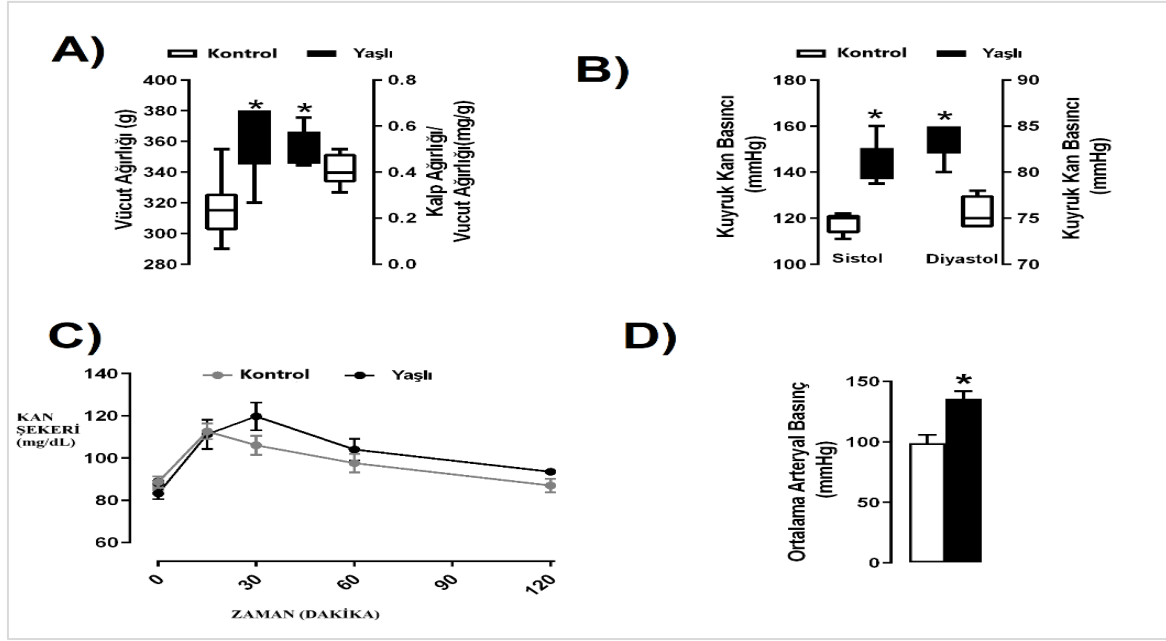
Resim 3.7. Korpus bölgesi trabekül yapısı

4. BULGULAR

Deneyleerde iki aylık Wistar türü erkek sıçanların başlangıç ağırlıkları 180-200 gr. arasında olup, rastgele üçerli gruplar halinde kafeslere yerleştirilmiştir. Deneyleer için 10 adet kontrol, 16 adet metabolik sendrom (MetS) grubu ve 12 adet yaşlı grubu olacak şekilde toplamda 38 adet sıçan kullanılmıştır.

4.1. Yaşlı Deney Modelinin Doğrulanması

Birinci grup 6-aylık (kontrol) sıçanlar ve ikinci grup ise 24-aylık (yaşlı) sıçanlardan oluşturulmuştur. Yaşlı sıçanlarda vücut ağırlığı ortalama olarak ($380,9 \pm 8,4$ g; hayvan sayısı, $n=30$) ve kontrolde ise ($331,3 \pm 8,4$ g; $n=30$) olarak ölçülmüştür. Yaşlı grupta kan şeker düzeyi yanında oral glukoz tolerans testi uygulanmış ve sonuçlarımız çizelgede verilmiştir. İnsülin direnç gelişiminin göstergesi olarak kabul edilen bu test sonucuna göre, sıçanlarda glukoz (1 g/kg) yüklemesini takiben 15. dakikada kan glukoz düzeyi, kontrol ve yaşlı gruplarda yaklaşık olarak aynı seviyeye yükselmesine karşın (Yaşlı: $112,4 \pm 3,9$ mg/dL, $n=15$ ve Kontrol: $112,1 \pm 3,17$ mg/dL, $n=15$) daha uzun sürelerde (60. dakika) yaşlı grubunda (Yaşlı: $109,8 \pm 2,59$ mg/dL, $n=15$ ve Kontrol: $97,3 \pm 2,3$ mg/dL, $n=15$) anlamlı olarak daha yüksek kan şekeri düzeyi ölçülmüştür.



Not: Grafik değerleri ortalama $\pm$ SEM *P<0,05 kontrole göre şeklinde verilmiştir.

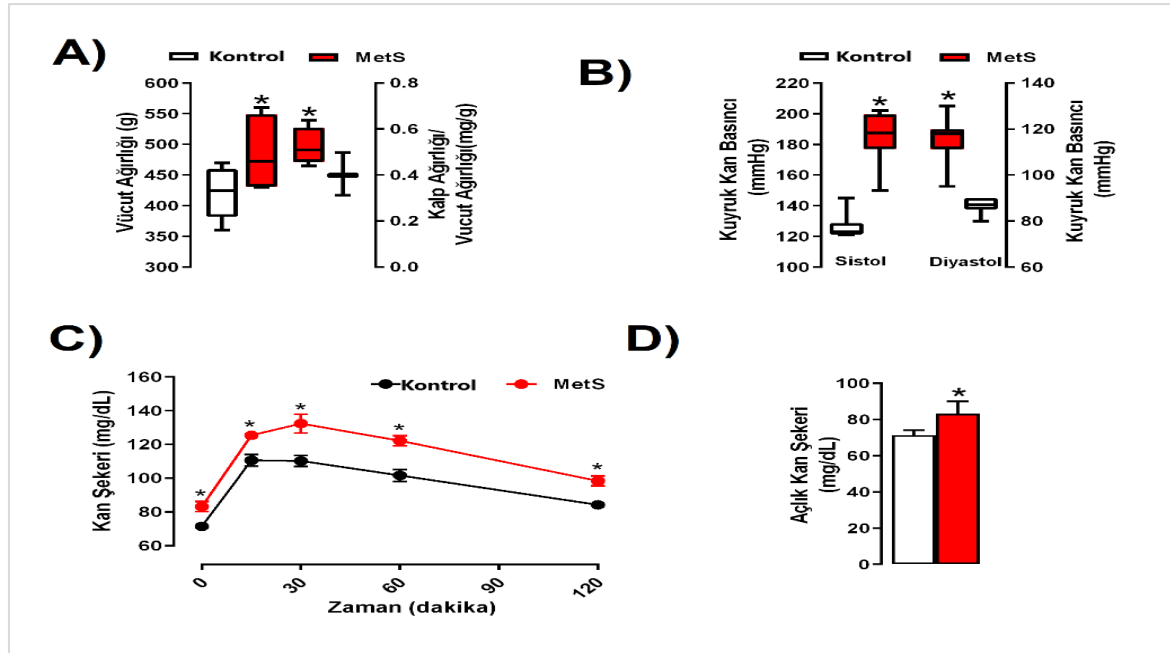
Şekil 4.1. Yaşlı ve Kontrol grubu deney hayvanları ile ilgili sistemik parametrelerin değerlendirilmesi. A) Gruplara ait vücut ağırlığı ve kalp ağırlığı/vücut ağırlığı ortalama ($\pm$ SEM) değerleri verilmiştir. B) Tail-cuff yöntemiyle elde edilen in-vivo sistolik ve diyastolik basınç değerleri ve ortalama arteriyel basınç değerleri yer almaktadır. C) 1 g/kg şeker yüklemesini takiben gözlenen zamansal kan şekeri değerleri gösterilmiştir. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak verilmiştir.

4.2. Metabolik Sendrom Deney Modelinin Doğrulanması

MetS oluşturmak amacıyla, sıçanlar 22-24 hafta süren normal beslenme rejimine ek olarak %32 oranında sükröz içeren suyla beslenmiştir. Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Diyabet Federasyonu'na göre bozulmuş glukoz toleransı ve insülin direnci, arteriyel kan basıncında artış, serum trigliserit ve insülin seviyesinde artış veya serum HDL düzeyindeki azalmalar insanlarda metabolik sendrom tanı kriterleri arasında gösterilmektedir.

Çalışmamızda MetS grubu sıçanlarda vücut ağırlığının ($490,1 \pm 11,3$ gr., n=16) kontrol grubuna ($414,0 \pm 12,6$ g, n=10) göre %18 oranında artış gösterdiği gözlenmiştir. Ayrıca açlık kan şekerinin MetS'lu hayvanlarda ($115,8 \pm 3,6$ mg/dL) kontrol grubuna ($85,2 \pm 3,0$ mg/dL) göre % 35 oranında yüksek bulunması bize MetS' lu hayvanlarda pre-diyabet geliştiğini düşündürmüştür. Bu hayvanlarda insülin direncinin gelişip gelişmediğini anlamak amacıyla, kan insülin düzeyleri ve oral glukoz tolerans testi (OGTT; şeker yükleme testi) ölçümleri yapılmıştır. Kan insülin seviyesinin MetS' lu hayvanlarda ($8,02 \pm 1,30$ ng/mL, n=7) ve kontrol grubunda ($3,69 \pm 0,67$ ng/mL, n=6) olduğu ve aralarındaki farkın (%12) istatistiksel

olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. İnsülin direncini ölçmek amacıyla oral glukoz tolerans testi yapıldığında kan glukoz seviyesi kontrol grubunda 30. dakikada azalmaya başlarken MetS grubunda artmaya devam ettiği ve 60. dakikadan sonra daha yavaş olarak azalmaya başladığı görülmüştür. MetS oluşumunun doğrulanmasında kullanılan parametrelerden bir diğeri de sistolik ve diyastolik kan basıncındaki değişikliklerdir. MetS'lu hayvanlarda sistolik kan basınç değerlerinin ($184,9 \pm 6,0$ mmHg) kontrol grubu değerlerine ($125,5 \pm 2,1$ mmHg) göre % 48 oranında yüksek olduğu gözlenmiştir. Diyastolik kan basıncının ise MetS grubunda ($113,9 \pm 12,6$ mmHg) kontrol grubuna göre ($85,1 \pm 11,3$ mmHg) %18 arttığı görülmüştür. Yapılan ölçümler sonucunda % 32 oranında sükröz içeren suyla beslenen grupta MetS deney modeli oluşumu doğrulanmıştır.



Not: Grafik değerleri ortalama $\pm$ SEM *P<0,05 kontrole göre şeklinde verilmiştir.

Şekil 4.2. Metabolik Sendromlu ve Kontrol grubu deney hayvanları ile ilgili sistemik parametrelerin değerlendirilmesi. A) Gruplara ait vücut ağırlığı ve kalp ağırlığı/vücut ağırlığı ortalama ($\pm$ SEM) değerleri verilmiştir. B) Tail-cuff yöntemiyle elde edilen in-vivo sistolik ve diyastolik basınç değerleri ve ortalama arteriyel basınç değerleri yer almaktadır. C) 1 g/kg şeker yüklemesini takiben gözlenen zamansal kan şekeri değerleri gösterilmiştir. Veriler ortalama $\pm$ SEM olarak verilmiştir.

Verilerin analizi IBM SPSS 15.0 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) paket programında yapılmıştır. Grupların normal dağılıma uygunluğu “Shapiro Wilk Testi” ile gruplardaki varyansların homojenliği “Levene Test” ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı istatistikler

dağılımı normal olan değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma, dağılımı normal olmayan değişkenler için Ortanca(min – maks)olarak belirtilmiştir.

Kontrol, metabolik sendromlu ve yaşlı gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın önemliliği, grupların varyansları homojen ise “Tek Yönlü (One-Way) Anova” testi ile varyanslar homojen değilse “Welch Anova” testi ile tekrar değerlendirilmiştir. Gruplar arasında ortalamalar yönünden farkın araştırıldığı bu analizlerde, anlamlı çıkan değişkenler için hangi grupların farklılık gösterdiğini saptamak amacıyla, gruplar arası ikili karşılaştırmalar gruplardaki varyanslar homojen ise “Scheffe” ikili karşılaştırma testi, grupların varyanslarının homojen olmaması durumunda ise “Games Howell” ikili karşılaştırma testi ile karşılaştırılmıştır.

Kontrol, metabolik sendromlu ve yaşlı gruplar arasında ortanca değerler yönünden farkın önemliliği Kruskal Wallis testi ile, grup farklılıkları ise “Dunn Testi” ile değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda incelenen değişkenlerin grafiksel gösterimleri ise, bu değişkenlerin gruplardaki dağılımlarının normal olması durumunda ortalamaya ilişkin “hata çubukları grafiği” ile, normallik varsayımının sağlanmaması durumunda ise “Kutu-Çizgi” grafiği ile sunulmuş ve sonuçlar, $p<0,05$ için istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çizelge 4.1. Dansitometri ölçüm sonuçlarına göre istatistiksel analiz sonuçları

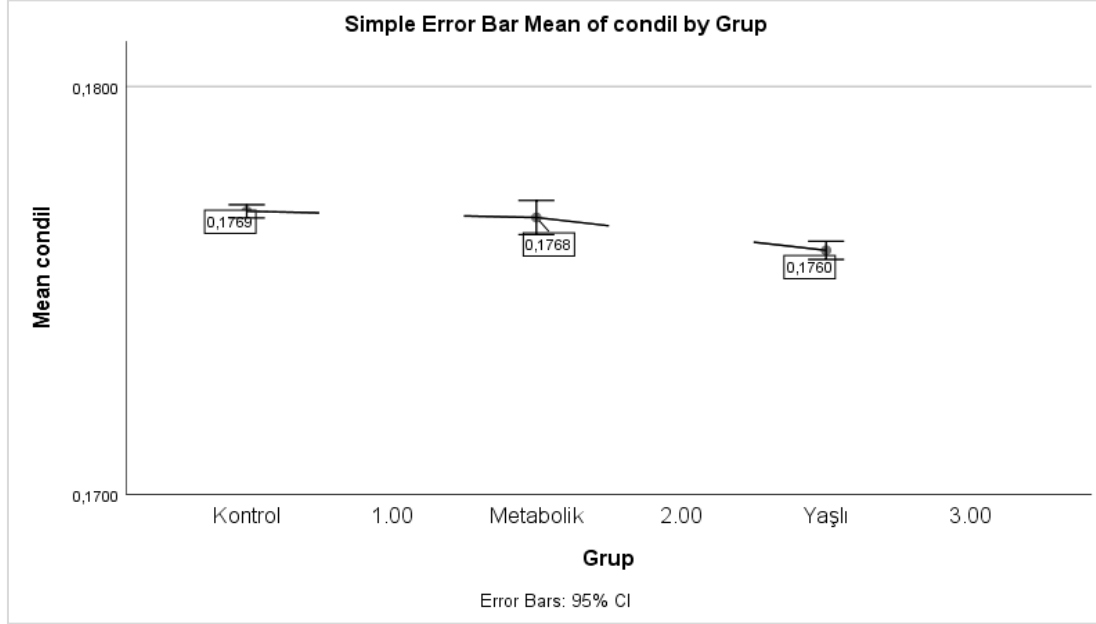
	Değişkenler	Kontrol grubu (n=10)	Metabolik sendromlu grup (n=16)	Yaşlı grup (n=12)	P Değeri
Dansitometri	Kondil	0.1769 $\pm$ 0.002	0.1767 $\pm$ 0.008	0.1759 $\pm$ 0.003 ^a	$p<0.001^*$
	Ramus	0.1778 $\pm$ 0.0008	0.1779 $\pm$ 0.004	0.1770 $\pm$ 0.0005 ^a	$p=0.001^*$
	Korpus	0.1802 $\pm$ 0.001 ^a	0.1781 $\pm$ 0.004	0.1784 $\pm$ 0.004	$p=0.004^*$

* : 0,05 düzeyinde anlamlı p değerlerini gösterir.

^{a,b} : Aynı harfle işaretlenen gruplar istatistiksel olarak benzer olup farklı harfe sahip gruplar arasında 0,05 düzeyinde istatistiksel anlamlı farklılık vardır.

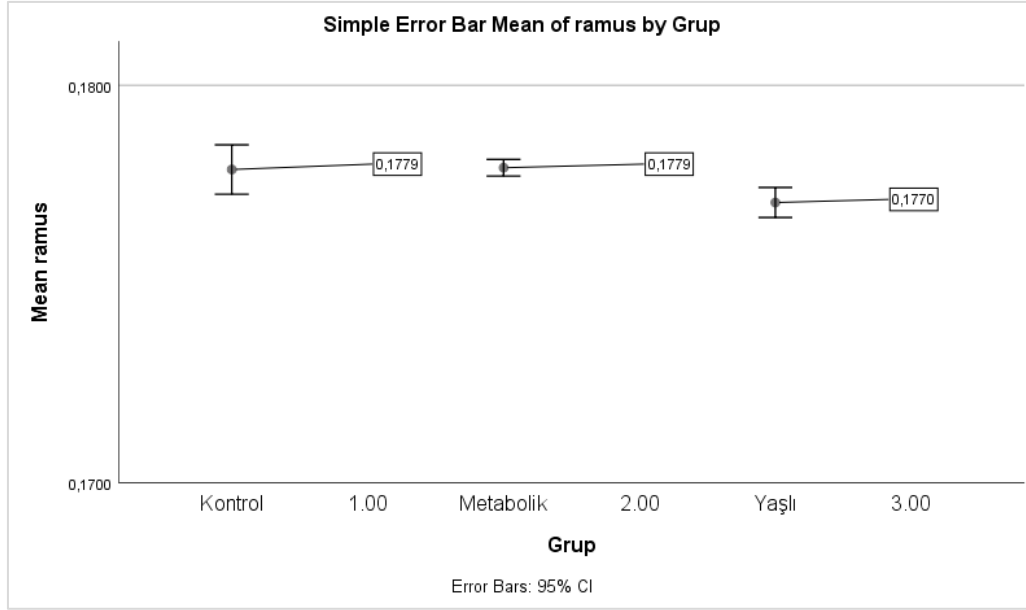
Dansitometri ölçüm sonuçlarına göre kondil bölgesindeki kemik mineral yoğunluğunda gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Sonrasında yapılan ikili karşılaştırmalar Welch Anova testi ile değerlendirilmiştir. Buna göre; yaşlı grupta (0.1759 $\pm$ 0.003) sırasıyla, kontrol (0.1769 $\pm$ 0.002) ve metabolik sendromlu

(0.1767 ± 0.008) gruplarına göre kemik mineral yoğunluğu istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktür.



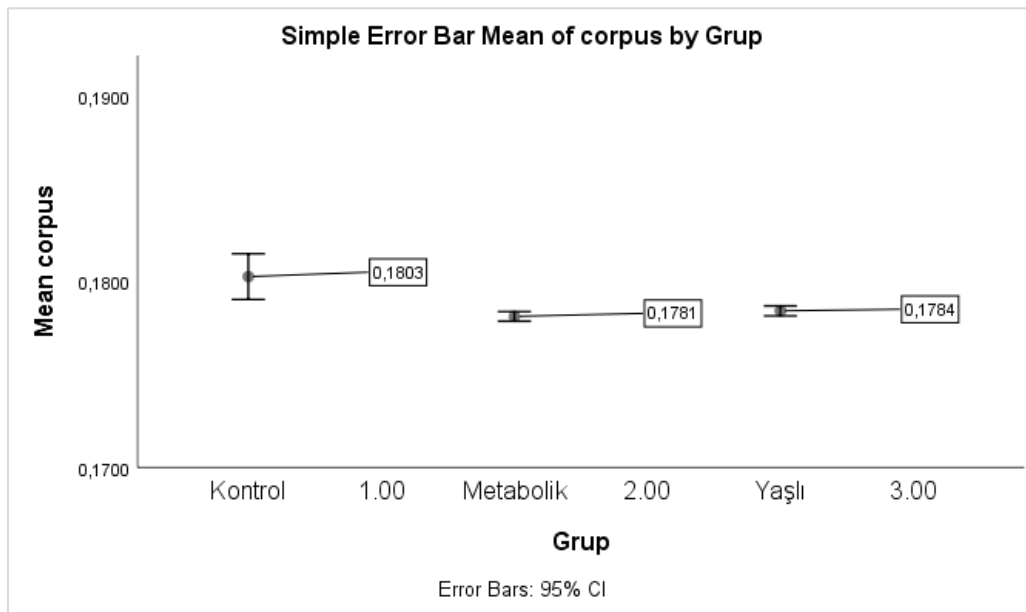
Şekil 4.3. Mandibula kondil bölgesi kemik mineral yoğunluğu istatistiksel analizi

Dansitometri ölçüm sonuçlarına göre ramus bölgesindeki kemik birim cm^3 'e düşen gr. hidroksiapatit ortalama değerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.001$). Daha sonra yapılan ikili karşılaştırmalar da Scheffe testi ile değerlendirilmiştir. Buna göre; yaşlı grupta (0.1770 ± 0.0005) sırasıyla, kontrol (0.1778 ± 0.0008) ve metabolik sendromlu (0.1779 ± 0.004) gruplara göre ramus bölgesindeki kemik mineral yoğunluğu istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktür.



Şekil 4.4. Mandibula ramus bölgesi kemik mineral yoğunluğu istatistiksel analizi

Dansitometri ölçüm sonuçlarına göre korpus bölgesindeki kemik mineral yoğunluğunda gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.004$). Sonrasında yapılan ikili karşılaştırmalar da Welch Anova testi ile değerlendirilmiştir. Buna göre; korpus bölgesindeki kemik mineral yoğunluğu, metabolik sendromlu (0.1781 ± 0.004) ve yaşlı (0.1784 ± 0.004) gruplarda, kontrol grubundan (0.1802 ± 0.001) (sırasıyla), istatistiksel olarak anlamlı ölçüde daha düşüktür.



Şekil 4.5. Mandibula korpus bölgesi kemik mineral yoğunluğu istatistiksel analizi

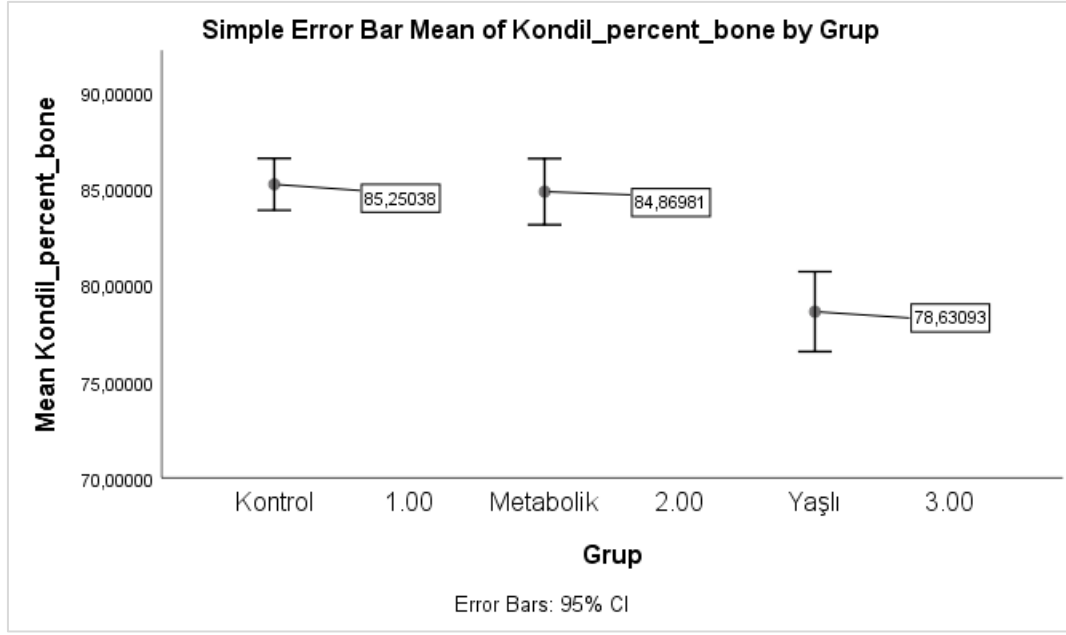
Çizelge 4.2. Trabekül ölçüm sonuçlarına göre istatistiksel analiz sonuçları

	Değişkenler	Kontrol Grubu (n=10)	Metabolik Sendrom Grubu (n=16)	Yaşlı Grup (n=12)	P Değeri
Kemik Oranı (Percent Bone)	Kondil	85.25±1.885	84.869±3.233	78.631±3.271 ^a	p<0.001*
	Ramus	85.9±2.397	84.238±4.01	78.81±5.39 ^a	P=0.001*
	Korpus	84.79±3.59	82.96±3.51	76.09±3.61 ^a	p<0.001*
Trabekül Kalınlığı (Trabecul Thickness)	Kondil	0.24±0.049 ^a	0.36±0.037 ^b	0.30±0.057	p<0.001*
	Ramus	0.27(0.17-0.31)	0.19(0.09-0.45)	0.14(0.11-0.36)	P=0.051
	Korpus	0.16(0.11-0.21)	0.15(0.1-0.3)	0.17(0.11-0.38)	P=0.626
Trabekül Sayısı (Trabeküler Number)	Kondil	3.88(3.34-4.4) ^a	2.49(2.18-3.57)	2.63(1.75-3.48)	p<0.001*
	Ramus	4.01±0.74	4.95±2.01	4.79±1.6	P=0.145
	Korpus	4.04±1.53 ^a	5.59±1 ^b	4.88±1.65 ^{ab}	P<0.05

* : 0,05 düzeyinde anlamlı p değerlerini gösterir.

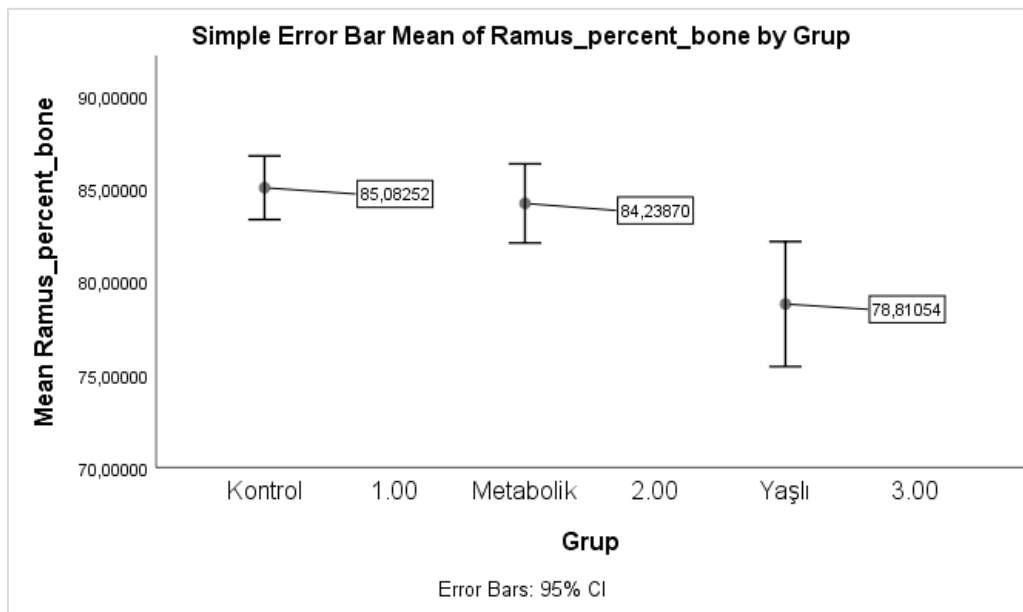
^{a,b} : Aynı harfle işaretlenen gruplar istatistiksel olarak benzer olup farklı harfe sahip gruplar arasında 0,05 düzeyinde istatistiksel anlamlı farklılık vardır.

Trabekül ölçüm sonuçlarına göre kondil bölgesindeki kemik oranında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0.001). Sonrasında yapılan ikili karşılaştırmalar da Scheffe testi ile değerlendirilmiştir. Buna göre; yaşlı grupta sırasıyla (78.631±3.271), metabolik sendrom (84.869±3.233) ve kontrol (85.25±1.885) gruplarına göre kondil bölgesindeki kemik oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktür.



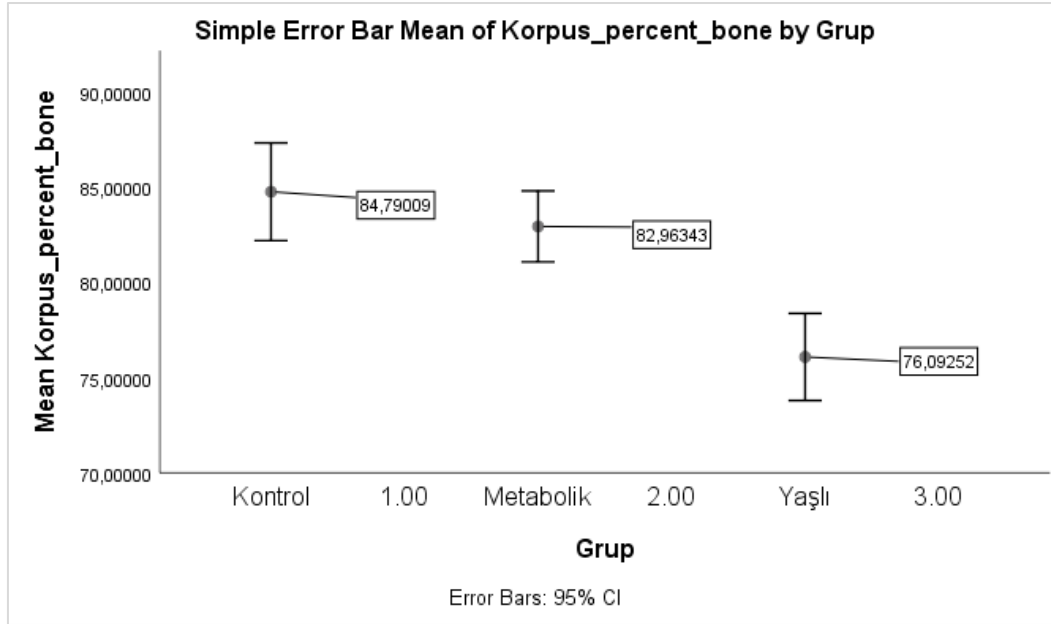
Şekil 4.6. Mandibula kondil bölgesi trabeküler ölçüm sonucu kemik oranı istatistiksel analizi

Trabekül ölçüm sonuçlarına göre ramus bölgesindeki kemik oranında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.001$). Sonrasında yapılan ikili karşılaştırmalar da Scheffe testi ile değerlendirilmiştir. Buna göre; yaşlı grup (78.81 ± 5.39) sırasıyla, metabolik sendrom (84.238 ± 4.01) ve kontrol (85.9 ± 2.397) gruplarına göre ramus bölgesindeki kemik oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşüktür.



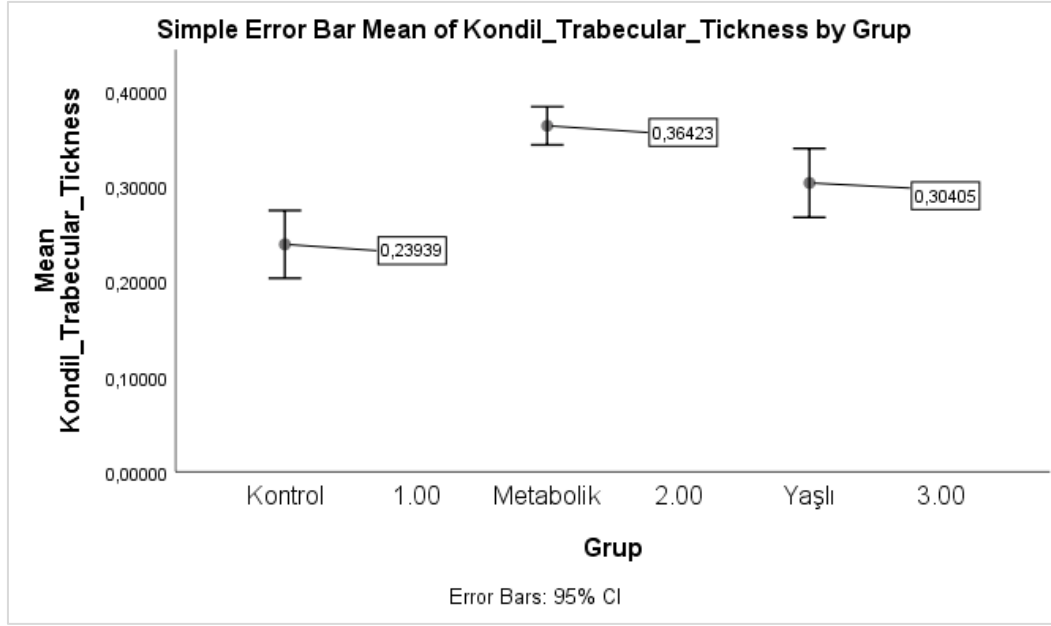
Şekil 4.7. Mandibula ramus bölgesi trabeküler ölçüm sonucu kemik oranı istatistiksel analizi

Trabekül ölçüm sonuçlarına göre korpus bölgesindeki kemik oranında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.001$). Sonrasında yapılan ikili karşılaştırmalar da Scheffe testi ile değerlendirilmiştir. Buna göre; yaşlı grupta (76.09 ± 3.61) sırasıyla, metabolik sendromlu (82.96 ± 3.51) ve kontrol (84.79 ± 3.59) gruplarına göre korpus bölgesindeki kemik oranı istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşüktür.



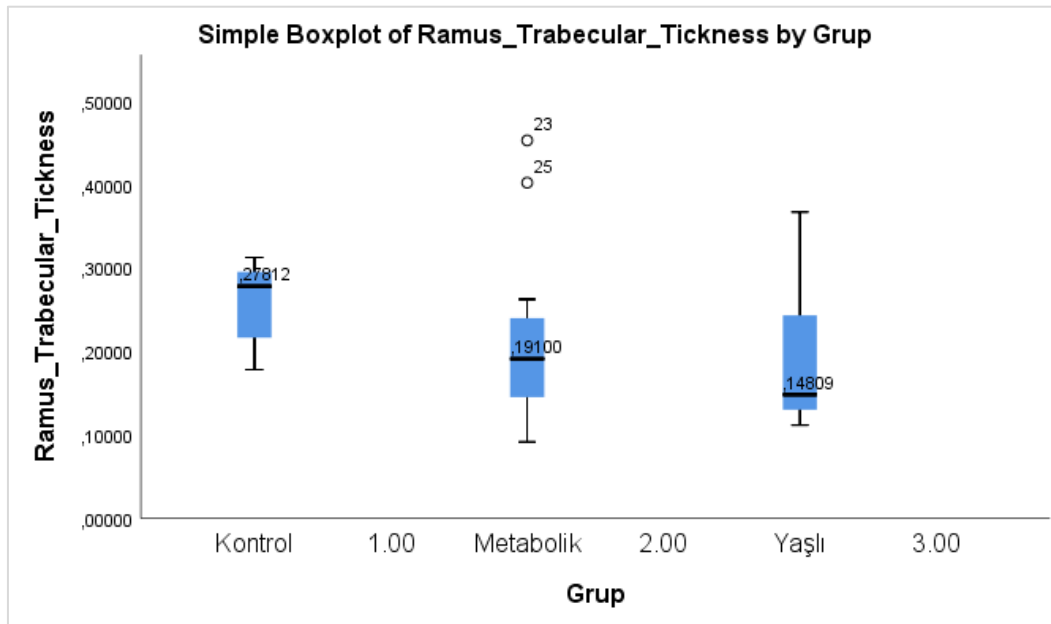
Şekil 4.8. Mandibula korpus bölgesi trabeküler ölçüm sonucu kemik oranı istatistiksel analizi

Trabekül ölçüm sonuçlarına göre kondil bölgesindeki trabekül kalınlığında gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Sonrasında yapılan ikili karşılaştırmalar da Scheffe testi ile değerlendirilmiştir. Buna göre; kondil bölgesindeki trabekül kalınlığı, metabolik sendromlu (0.36 ± 0.037) grupta, yaşlı gruptan (0.30 ± 0.057); yaşlı grupta da kontrol grubundan (0.24 ± 0.049), istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksektir.



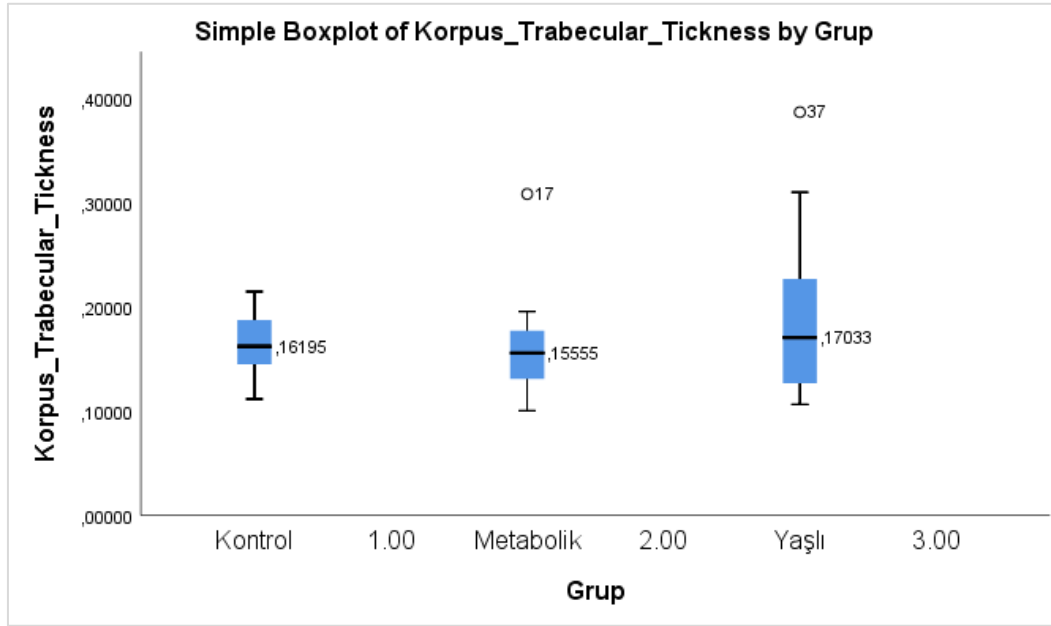
Şekil 4.9. Mandibula kondil bölgesi trabeküler ölçüm sonucu trabekül kalınlığı istatistiksel analizi

Trabekül ölçüm sonuçlarına göre ramus bölgesindeki trabekül kalınlığında gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.051$). İstatistiksel değerler ise; yaşlı grupta (0.14(0.11-0.36)), metabolik sendromlu grupta (0.19(0.09-0.45)) ve kontrol grubunda (0.27(0.17-0.31)) olarak tespit edilmiştir.



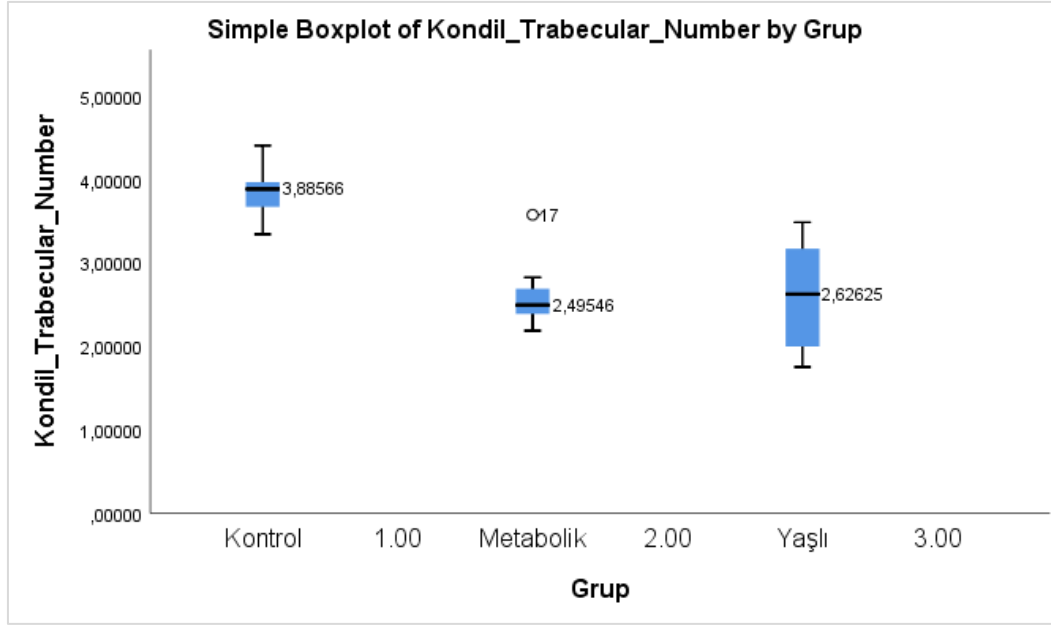
Şekil 4.10. Mandibula ramus bölgesi trabeküler ölçüm sonucu trabekül kalınlığı istatistiksel analizi

Trabekül ölçüm sonuçlarına göre korpus bölgesindeki trabekül kalınlığı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p=0.626$). İstatistiksel değerler ise; yaşlı grupta (0.17(0.11-0.38)), metabolik sendromlu grup (0.15(0.1-0.3)) ve kontrol grubunda (0.16(0.11-0.21)), olarak saptanmıştır.



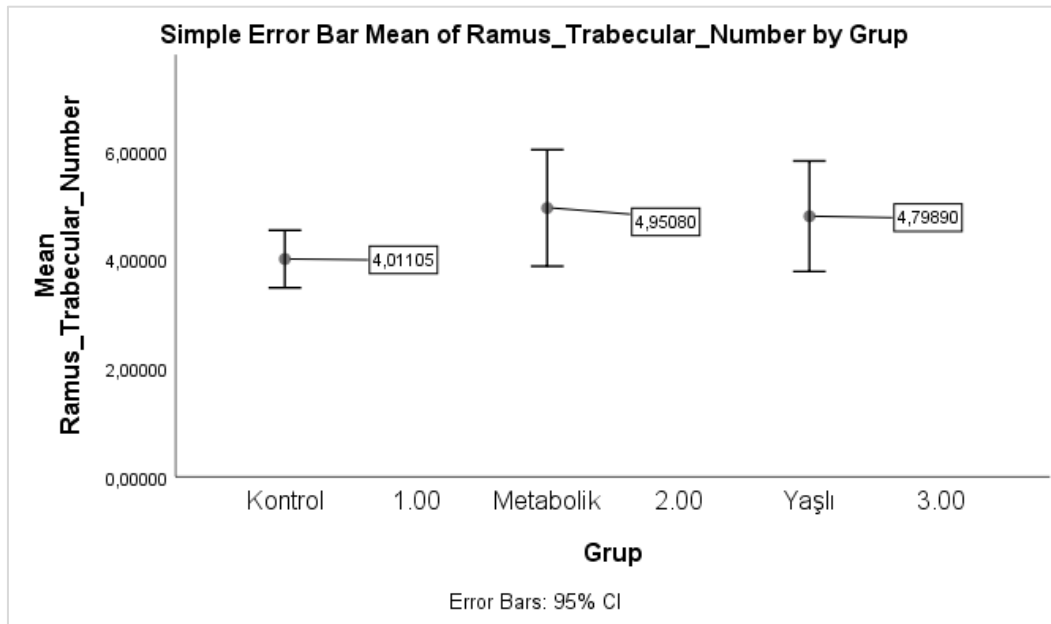
Şekil 4.11. Mandibula korpus bölgesi trabeküler ölçüm sonucu trabekül kalınlığı istatistiksel analizi

Trabekül ölçüm sonuçlarına göre kondil bölgesindeki trabekül sayısında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$). Sonrasında yapılan ikili karşılaştırmalar da Kruskal-Wallis testi ile değerlendirilmiştir. Buna göre; yaşlı (2.63(1.75-3.48)) ve metabolik sendromlu (2.49(2.18-3.57)) grupta kondil bölgesindeki trabekül sayısı, kontrol grubuna (3.88(3.34-4.4)) (sırasıyla), göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşüktür.



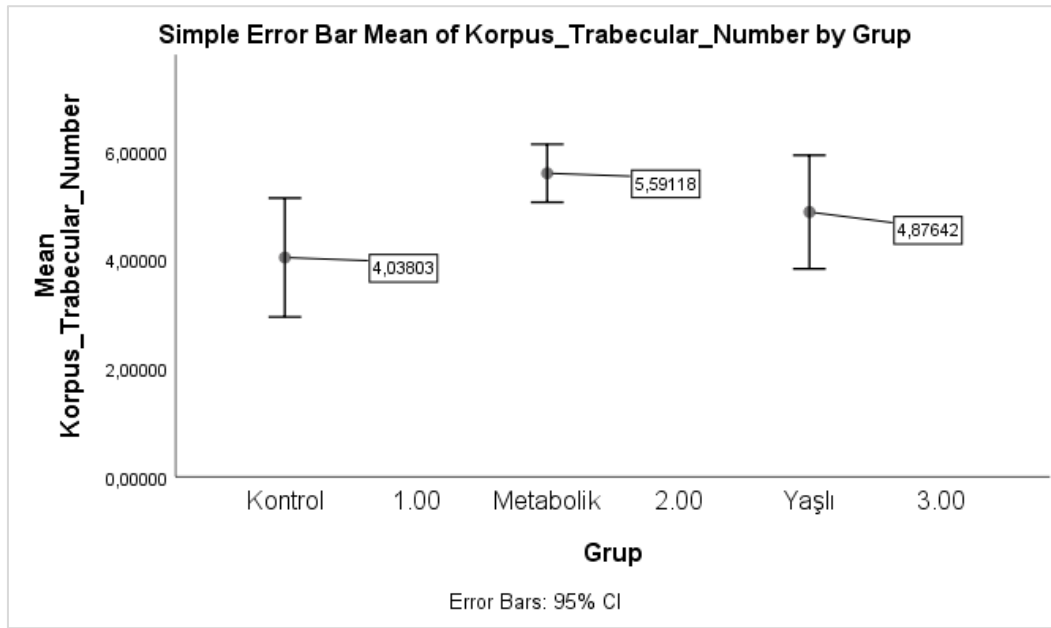
Şekil 4.12. Mandibula kondil bölgesi trabeküler ölçüm sonucu trabekül sayısı istatistiksel analizi

Trabekül ölçüm sonuçlarına göre ramus bölgesindeki trabekül sayısında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0.145$). İstatistiksel değerler ise; yaşlı grupta (4.79 ± 1.6), metabolik sendromlu grupta (4.95 ± 2.01) ve kontrol grubunda (4.01 ± 0.74) olarak tespit edilmiştir.



Şekil 4.13. Mandibula ramus bölgesi trabeküler ölçüm sonucu trabekül sayısı istatistiksel analizi

Trabekül ölçüm sonuçlarına göre korpus bölgesindeki trabekül sayısında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p<0.005$). Sonrasında yapılan ikili karşılaştırmalar da Games-Howell testi ile değerlendirilmiştir. Buna göre; korpustaki trabekül sayısı metabolik sendromlu (5.59 ± 1) grupta, kontrol grubundan (4.04 ± 1.53), istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksektir. Yaşlı grupla (4.88 ± 1.65) diğer iki grup arasında farklılık tespit edilememiştir.



Şekil 4.14. Mandibula korpus bölgesi trabeküler ölçüm sonucu trabekül sayısı istatistiksel analizi

5. TARTIŞMA

Fiziksel aktivitenin düzensiz olduğu ya da hiç olmadığı bir yaşam tarzı olan ‘sedanter yaşam’ tarzının sürdürüldüğü dünyada, endüstrileşmenin de artmasıyla gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde metabolik sendrom (MetS) günden güne artan bir yoğunlukta görülmektedir. Hernandez T.L. ve ark.’nın yaptığı bir araştırmada metabolik sendromun Amerika Birleşik Devletleri gibi gelişmiş ülkelerde yaygın olmakla birlikte gelişmekte olan ülkelerde de gün geçtikçe arttığı tespit edilmiştir (109).

2007 yılında Arizona Üniversitesi’nde yapılan bir araştırmada dünya nüfusunun yaklaşık % 25’inin metabolik sendromlu olduğu tahmin edilirken; Amerika Birleşik Devletleri’nde metabolik sendromun erkeklerde kadınlardan daha fazla görüldüğü vurgulanmıştır. Ayrıca fiziksel hareketsizlik ve obezite ile birlikte genetik olarak insülin direncine yatkınlığın da metabolik sendrom oluşumuna neden olduğu belirtilmiştir (3).

Metabolik Sendromun sadece gelişmiş ülkelerde görülmediğinin en büyük göstergesi Hindistan’da yapılan çalışmaların bulgularıdır. Bu çalışmalara göre en fazla Tip 2 diyabet hastasının Hindistan’da olduğu göz önüne alındığında, bu ülkenin en fazla metabolik sendromlu sayıda hastaya sahip olduğu tahmin edilebilir. Bu konuda yapılan epidemiyolojik çalışmalar da yüksek prevalansı doğrulamaktadır (110).

MetS bileşenlerinden biri olan obezite ise 2015 yılı verilerine göre dünya çapında 1.4 milyar kişiyi etkilemiş ve her yıl bir önceki yıla göre yükselen bir trendle yaygınlaşmaya devam etmektedir. Obezite tüm sosyoekonomik sınıflarda, etnik köken ayırt etmeksizin insanlığı etkileyen bir sorundur ve ayrıca metabolik sendrom için de bir ön koşuldur. Metabolik sendrom, abdominal obezite, insülin direnci, dislipidemi ve hipertansiyon ile birlikte Tip 2 diyabet ve kardiyovasküler hastalık riskinde artışa yol açan risk faktörlerinin tamamıdır. Ayrıca çoğu çalışmada metabolik sendromun kardiyovasküler hastalık riskini yaklaşık iki katına çıkardığı ve Tip 2 diyabet riskini de beş kat arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle metabolik sendrom ile ilgili araştırmalar büyük öneme sahiptir. Ayrıca özellikle ilgi çekici olan, metabolik sendrom ve kanser arasındaki ilişkidir. Metabolik sendrom meme, pankreas, kolon ve karaciğer kanseri dahil olmak üzere çok sayıda kanserle ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, metabolik sendrom için her bir bireysel risk faktörünün de kanserle bir ilişkisi vardır (6).

Yüksek sükröz diyetleri hayvanlarda olduğu gibi insanlarda da mineral metabolizmasını değiştirir. Bu konuda yapılan bir çalışmada büyüyen sıçanlarda yüksek sükröz diyetinin kemik büyümesi, kompozisyonu ve mekanik gücü üzerine etkisi incelenmiştir. Araştırmada Wistar cinsi sıçanlara yüksek sükrözlu diyet (43 g / 100 g) (9 erkek, 11 dişi), kontrol diyetinde (8 erkek, 8 dişi) ise sükröz, eşit enerji değeri sağlayan patates nişastası ile değiştirilmiştir. Çalışma planlamasına göre kemiğin kopma mukavemeti ve Ca ve P konsantrasyon değerleri ve kemik kütle ağırlığı ölçülmüş ve her iki cinste de sükröz ile beslenen gruplarda değerler önemli ölçüde düşük çıkmıştır (111). Bizim çalışmamız da bu verileri desteklemektedir. Çalışmamızda dansitometri ölçüm sonuçlarına göre korpus bölgesindeki kemik mineral yoğunluğu sükröz ağırlıklı beslenen metabolik sendromlu (0.1781 ± 0.004) grupta kontrol grubuna (0.1802 ± 0.001) göre daha düşük çıkmıştır.

Metabolik sendrom, fiziksel aktivitenin azalması ve diyabet insidansının artması ile de ilişkilidir, ayrıca kemik mineral yoğunluğunun (KMY) da fiziksel aktivite ile pozitif ilişkili olduğu bilinir. Düşük KMY değerlerinin kemik kırıkları için bir risk faktörü olması da çalışmalara konu olmuştur. Konuya ilişkin bir çalışmada, erkek deneklerde kesitsel bir çalışmada 3458 diyabetik olmayan erkek hasta ve 735 Tip 2 diyabetli erkek hasta, kemik mineral yoğunluğu açısından karşılaştırılmıştır. Kalça KMY'u diyabetik deneklerde yaş ve vücut kitle indeksi (VKİ) eşleşmesi diyabetik olmayan deneklere göre anlamlı derecede düşük ve osteoporoz insidansı daha yüksek çıkmıştır. Deneklerin omurgasının kemik mineral yoğunluğunun diyabetik kişilerde diyabetik olmayanlara göre anlamlı olarak daha yüksek olduğu tespit edilmiş ve deneklerin vücut kitle indeksi ile eşleştirildiğinde benzer sonuçların olduğu ortaya konulmuştur. Sonuç olarak kalça kemik mineral yoğunluğunun diyabetiklerde yaş ve vücut kitle indeksi ile uyumlu diyabetik olmayan erkeklere göre daha düşük olduğu saptanmış ve yaş ve vücut kitle indeksi uyumlu diyabetliler ve diyabetik olmayan metabolik sendromlu erkeklerde ise benzer sonuçlar tespit edilmiş (112). Çalışmamızda obez ve MetS'lu deney grubunda kontrol grubuna oranla, trabekül sayı ve kalınlığının artmış olması, bu deney grubu hayvanlarının VKİ'ndeki artış ile ilişkilendirilebilir.

Metabolik sendrom (MetS), kardiyovasküler hastalıklar, abdominal obezite, yüksek glukoz, trigliseritler, hipertansiyon ve düşük HDL seviyeleri gibi birçok risk faktörü kümesinden oluşmaktadır. Bu konuyla ilgili bir çalışmada yaşlı erkek ve kadınlarda metabolik sendromun, osteoporoz ve osteoporotik kırıklarla ilişkisi incelenmiştir. Osteoporotik

vertebra dışı kırık insidansının metabolik sendromlu katılımcılarda daha yüksek çıkması metabolik sendromun, osteoporotik kırıklar için başka bir risk faktörü olabileceğini düşündürmüştür. Kemik mineral yoğunluğunun metabolik sendromlu kişilerde daha yüksek çıkması, metabolik sendromlu hastalarda vücut kitle indeksinin artmış olmasına bağlanmıştır (113). Bizim çalışmamızda deney grubunda trabekül sayı ve kalınlığının kontrol grubuna göre artması, bu hayvanlarda (deney grubu) artmış olan VKİ'ine bağlanabilir.

Yüksek karbonhidrat diyetinin, alveoler kemik ve femur mikro mimarisi üzerine etkilerinin incelendiği başka bir çalışmada, yüksek karbonhidratlı diyet ile beslenen hayvanlarda, yağ dokusu birikiminin, sistemik ve lokal enflamasyonun ve ayrıca yüksek karbonhidrat diyetinin, kemiğin remodeling sürecini bozarak kemik kaybını arttırdığı açıklanmıştır (114). Bizim çalışmamızda mandibuler korpusta kemik birim cm^3 'üne düşen gr. hidroksiapatit ortalama değerinde yani kemik mineral dansitesinin MetSlu grupta, kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gözlenmiştir.

Tükel ve ark.'nın bir çalışmasında, metabolik sendromun (MetS) kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve çene kemiklerinin mikro-mimari yapısı ve dolaşımdaki kemik metabolik belirteçleri üzerindeki etkileri araştırılmıştır. Çalışmada deney hayvanlarının mandibulalarının üç farklı bölgesi incelenmiş ve MetS grubunun KMY'sinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük çıktığına vurgu yapılmıştır(115). Yaptığımız çalışmada, Wistar cinsi erkek sıçanlarda kontrollü şartlarda deneysel olarak metabolik sendrom (MetS) oluşturulan deneklerde insülin direncinin ve kontrollü olarak yaşlandırılan sıçanlarda yaşlanmanın çene kemikleri üzerine olası etkilerini incelemek için mandibular kemiğin üç bölgesinin (kondil, ramus, korpus) dansitometrik analizi ve trabekül ölçümlerini takiben kontrol grubu ile karşılaştırılmaları yapılmıştır. Bu sonuçlara göre KMY mandibulanın her üç bölgesinde de yaşlı grupta anlamlı şekilde düşük çıkmıştır. Ayrıca korpus bölgesi KMY sonuçlarında MetS'li grup kontrole göre daha düşük bulunmuştur.

Felice ve ark., fruktozun da MetS etkeni olarak, kemiğin mikromimarisini bozduğunu açıklamışlardır (116). Biz de çalışmamızda fruktoz yerine sükroz kullanarak benzer sonuçlar elde ettik.

Obez bireyler genellikle osteoporoz gelişimine karşı korunmuş gibi gözükseler de komorbidite gösterirler. Greco ve ark.'nın yapmış olduğu bir çalışmada deneklerin %

37'sinde beklenenden daha düşük lomber kemik mineral yoğunluğu gözlenmiştir. Popülasyon farklı vücut kitle indeksine dayalı alt gruplara ayrıldığında, aşırı kilonun ($VKİ > 25$ <29.9) kemik mineral yoğunluğu için nötr veya koruyucu olduğu, obezitenin ($VKİ > 30$) ise osteoporoz tanısı ile uyumlu düşük kemik kütlesi ile ilişkili olduğu kaydedilmiştir (117). Çalışma, obez bireylerde iskelet sistemi ve kemik metabolizması üzerine yapılacak çalışmaların, bu bireylerin daha sonraki yaşamlarında oluşabilecek osteoporoz kırıklarını önlemek için yararlı olabileceğini göstermektedir.

Metabolik sendrom ve kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiyi irdeleyen bir diğer çalışmada, araştırmacılar 10 yıl takip edilen 762 yaşlı erkek hastada MetS ve kemik yapısı arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. MetS'lu erkeklerde kalça, tüm vücut ve distal ön kolda kemik mineral yoğunluğunun daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir (118). Biz de çalışmamızda erkek Wistar türü sıçanlarda benzer sonuçlar elde ettik.

Koreli denekler üzerinde yapılan metabolik sendrom ve kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkinin araştırıldığı bir çalışmada, kemik mineral yoğunluğu 40 yaş ve üzeri Koreli erkekler ve postmenapozal kadınlarda femur boynu çift enerjili X-ışını absorbsiyometrisi kullanılarak ölçülmüştür. Femur boynunda kemik mineral yoğunluğunun metabolik sendromlu hastalarda anlamlı derecede düşük olduğu tespit edilerek, metabolik sendrom bileşenleri arasında bel çevresi genişliğinin bu negatif ilişkide en belirleyici faktör olduğu açıklanmıştır. Bu çalışmada erkek ve kadın denekler arasındaki fark ise bel çevresi yağ kitlesi ve kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkidir, bel çevresi yağ kitlesi düşük olan erkeklerde kemik mineral yoğunluğu daha yüksek iken, bel çevresi yağ kitlesi düşük olan kadınlarda kemik mineral yoğunluğunun daha düşük olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak metabolik sendrom, Koreli erkeklerde ve postmenapozal kadınlarda daha düşük bir kemik mineral yoğunluğu ile ilişkili olduğu saptanmış ve bu da visseral yağın özellikle erkeklerde kemik kaybına yol açabileceğini düşündürmektedir (119).

Klinik çalışmalar, metabolik sendromun ayrıca periodontitis gelişme riskini arttırdığını da göstermiştir. Bununla birlikte, altta yatan mekanizmalar büyük ölçüde bilinmemektedir. MetS'un lipopolisakkaritin (LPS) neden olduğu periodontal enflamasyonu ve alveoler kemik kaybını arttırdığını varsayarak hayvan modeliyle yapılan bir çalışmada, MetS'un lipopolisakkarit (LPS) kaynaklı bir periodontitiste periodontal enflamasyonu ve alveoler kemik kaybını arttırdığı sonucuna varılmıştır (120).

Yaşlı erkek ve kadınlarda metabolik sendrom ve kemik sağlığı arasındaki ilişkilerin araştırıldığı diğer bir çalışmada ise 417 erkek ve 671 kadında metabolik sendromun, kemik mineral yoğunluğu, osteoporoz ve osteoporotik kırıklarla ilişkileri incelenmiştir. Vücut kitle indeksi (VKİ) eşitlendikten sonra kemik mineral yoğunluğunun düşük olmasıyla metabolik sendrom arasında bir ilişkili olduğu gözlenmiştir. Ayrıca MetS hastalarında osteoporotik vertebra dışı kırık insidansının daha yüksek olduğu saptanmıştır (113). Bu veriler ışığında MetS'un osteoporotik kırıklar için başka bir risk faktörü olabileceği düşünülmektedir. Mevcut veriler VKİ eşitlenmeden yorumlandığında ise MetS yüksek kemik mineral yoğunluğu ile ilişkilidir.

Yüksek oranda karbonhidrat (high-carbohydrate; HC) diyetinin alveoler kemik ve femur parametrelerindeki etkilerini araştırmak için yapılan bir çalışmada, farelere 12 hafta boyunca geleneksel diyet ve yüksek karbonhidrat diyeti verilmiştir. Maksiller kemiğin mikrotomografisinde yüksek karbonhidrat diyetiyle beslenen farelerde yatay alveoler kemik kaybı ve trabeküler kemikte bozulmalar saptanmıştır. Araştırmacılar mevcut durumdan, bölgedeki yağ dokusu birikimini ve ayrıca sistemik ve lokal enflamasyonu sorumlu tutmuşlardır (114). Bizim çalışmamızda lokal ve sistemik enflamasyonun kemik mikromimarisi üzerine etkilerinin takibi yapılmamıştır.

Birçok çalışma düşmeye bağlı kırık oluşum öyküsünün kemik mineral yoğunluğundan bağımsız olarak kırık oluşumu için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (121, 122). Daha önceki bir kırık varlığında kırık riskinin iki katına çıktığını gösteren bir çalışma da vardır (123).

Hem doğal hem de cerrahi olarak indüklenen erken menapoz (45 yaşından önce) mortalite ve düşme kırığı riskinde artışa yol açar (124), çünkü bu kadınlar çok daha uzun süre hipogonadal bir duruma maruz kalmaktadır (125). Osteoporoz, kemik kütlesi kaybına ve kemik mikromimarisinin bozulmasına neden olur, bunun sonucunda kemik sertliği ve direnci azalır, böylece kırılabilirlik ve kırık oluşum riski artar. Çalışmamızda çene kemiklerinin üç noktalı kırılma testleri (3 points bending) planlanmamıştır ancak ileriki çalışmalarda MetS'li ve yaşlı deneklerde bu testin de yapılması çene kemiklerinin sertliği ve direnci ile ilgili detaylı bilgiler vereceği düşüncesindeyiz.

Japonya Niigata Üniversitesi'nde dişi sıçanlarla yapılan bir hayvan çalışmasında, bir grup sadece yaşlandırılmış diğer gruba yaşlanmayla birlikte overektomi uygulanarak menapoz oluşturulmuştur. Sıçanlarda okluzal kuvvetler kondil bölgesinin en çok ön tarafında yoğunlaştığı için kondilin ön ve arka bölümünde oluşan değişimlerin histomorfometrik analizi gerçekleştirilmiştir. Her iki grupta da kondil bölgesinde kemik hacminde kayıp meydana gelirken özellikle overektomi uygulanan grupta kondilin arka bölgesinde ön bölgesine göre daha fazla kemik kaybı meydana geldiği tespit edilmiştir (126). Bizim çalışmamızda dansitometri ölçüm sonuçlarına göre; kondil bölgesindeki kemik mineral yoğunluğunun yaşlı grupta, metabolik sendromlu ve kontrol gruplarına göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Trabekül ölçüm sonuçları yaşlı grubun kondil bölgesindeki kemik oranının metabolik sendromlu ve kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak daha düşük olduğunu göstermiştir. Kondil bölgesi trabekül kalınlığına bakıldığında ise araştırmasını yaptığımız üç grubun da birbirinden anlamlı şekilde farklı olduğunu belirledik. Trabekül kalınlığı en düşük olan kontrol grubu iken, onu yaşlı grubu takip etmiş ve bu parametrenin metabolik sendromlu grupta en yüksek değerde olduğu gözlenmiştir. Trabekül sayısına bakıldığında ise yaşlı ve metabolik sendromlu gruplarda, kondil bölgesindeki trabekül sayısının kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğu tespit edilmiştir. Mevcut çalışmalar yaşlı grupta kondil bölgesinde diğer gruplara göre daha belirgin kemik kaybı meydana geldiğini göstermiş olsa da (127-129); özellikle kondilin ön ve arka kısmının ayrı ayrı değerlendirilmesinin yapıldığı ileri çalışmalar kondil bölgesinde meydana gelecek farklılıkları ortaya koyması adına daha açıklayıcı olacaktır.

Bazı çalışmalar, erkeklerde osteoporozla bağlı kırık riskinin kemik mineral yoğunluğunun azalmasıyla ters orantılı olarak arttığını, ancak kırık olan veya olmayan hastalar arasında kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinde benzerlik olduğunu göstermiştir. Ayrıca, trabeküler kemiğin biyomekanik yeterliliğinin sadece var olan mutlak kemik miktarına değil, aynı zamanda trabeküler mikromimariye de bağlı olduğu ileri sürülmüştür (130-132). Bir başka çalışmada, lomber osteopenisi olan 108 erkek (ortalama yaş 52.1 yıl) çalışmaya dahil edilerek kırık hikayesi olan ve olmayan hasta gruplarında çeşitli parametreler incelenmiştir. Kemik mineral yoğunluğu ölçümü ile birlikte, histomorfometrik çalışmalar bir görüntü analizörü üzerinde yapılmış ve trabeküler kemik hacmi, trabeküler kalınlık ve trabekül sayısı saptanmış ve yapılan analizler sonucunda trabekül kalınlık ve sayısında bir farklılık bulunmamasına rağmen, kemik mineral yoğunluğu ve trabeküler kemik hacminde anlamlı bir fark olduğu tespit edilmiştir. Buna göre bozulmuş olan kemik trabeküler mikromimari

yapının, vertebral kırıkların önemli bir belirleyicisi olduğu sonucuna varılmıştır (133). Bizim çalışmamızda da benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Konuyla ilgili çalışmalarda, osteoporozun ağız içi etkileri arasında ilerlemiş periodontal hastalıklar (134), alveoler kemikte kayıp (135), mandibulada kortikal kemiğin azalması (136) ve diş kayıpları (137) gibi belirtilerin olduğu gösterilmiştir.

Osteoporozun da dahil olduğu metabolik kemik hastalıklarının mandibuladaki etkilerinden biri olarak düşünülen goniondaki kortikal kemik kalınlığının azalması çeşitli çalışmalarda incelenmiştir (136, 138-141). Bras ve ark. gonionda 1 mm.'den az olan kortikal kalınlığı metabolik kemik hastalığının bir belirtisi olarak kabul etmişlerdir (140).

Bras ve ark. başka bir çalışmada cerrahi olarak kemik düzeltilmesi yapılan şiddetli mandibular rezorbsiyonlu 22 dişsiz kadında, daha önce metabolik kemik hastalığının belirtisi olarak buldukları gonionda 1 mm.'den az kortikal kalınlığa sahip olanlarda (11 dişsiz kadın) daha hızlı bir rezorbsiyon gözlemlemişlerdir (141). Wowern ve Stoltze her iki cinste de 50 yaşından sonra mandibuler kortikal kemiğin azaldığını belirtmişlerdir (142).

Leong ve ark.'nın çalışmasında herhangi bir metabolik kemik hastalığı olmayan dişsiz 29 erkek ve 53 kadında, goniondaki kortikal kemik kalınlığı panoromik radyografiler üzerinde saptanmış, alveoler kretdeki rezorbsiyon oranları panoromik radyografiler üzerinde foramen mentalenin lokalizasyonu kullanılarak hesaplanmış ve sonuçta; alveoler kret rezorbsiyonu ve goniondaki kortikal kalınlık arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bu nedenle alveol kemiği rezorbsiyonu tespitinde mandibuler kortikal kalınlığın kullanılamayacağını belirtmişlerdir (143).

Habets ve ark., şiddetli mandibuler rezorbsiyonu olan 74 hastanın iliak kemik biyopsilerini histomorfometrik olarak incelemişlerdir. Radyolojik olarak gonial kortikal kalınlığı 1mm.'den az olan bireylerde, histomorfometrik bulguların daha fazla olduğunu saptamışlardır. Kalsiyum eksikliği ve paratiroid bezlerinin hiperfonksiyonu sonucu ortaya çıkan metabolik kemik kaybının, mandibuladaki rezorbsiyon etiolojisinde rol oynadığını ve bunun Ca ve vitamin D takviyesi ile önlenilebileceğini belirtmişlerdir (144).

Çoğu çalışmada kullanılan yöntemler yüzünden, kortikal ve trabeküler kemiğin mineral yoğunluklarını birbirinden ayırt etmek zor olmuştur. Genelde sonuçlar mandibuler kemik kütlesinin ve kortikal kemik kalınlığının iskeletsel kemik kütlesiyle ilişkili olduğunu göstermiştir (145). Bizim çalışmamızda kullanılan analiz yönteminde de trabeküler ve kortikal kemik ayırımı yapılmamıştır.

Horner ve Devlin yapmış oldukları çalışmada osteoporoz varlığını tespit etmek için foramen mentale çevresindeki alanda bulunan kemik mineral yoğunluğunu ölçmüşlerdir. Normal ve osteoporotik gruplar arasında mandibuler yoğunlukta anlamlı farklılıklar olduğuna vurgu yaparak kadınlarda erkeklere göre daha düşük değerler elde etmişlerdir (146).

Klemetti çalışmasında, mandibulanın bazal kısmında yapılan kemik yoğunluğu ölçümlerinin iskeletsel ölçümler ile ilişkili çıkmasını şu şekilde açıklamaktadır; mandibulanın rezorbsiyondan etkilenmeyen bazal bölgesi, kas fonksiyonundan etkilenmektedir ve bu bölgedeki mineral azalmasına, osteoporozun etkisinden ziyade, kas fonksiyonunun azalması neden olmaktadır. Bu nedenle, kas fonksiyonu azalınca kadar alveol rezorbsiyonunun olmayacağını, okluzal kuvvetlerin alveol rezorbsiyonunun esas nedeni olduğunu ve bu kuvvetlerin sistemik kemik kaybı olmadan bile rezorbsiyona neden olabileceğini savunmaktadır (147). Bizim çalışmamızda, dansitometri ölçüm sonuçlarına göre korpus bölgesindeki kemik mineral yoğunluğu, metabolik sendromlu (0.1781 ± 0.004) ve yaşlı (0.1784 ± 0.004) gruplarda kontrol grubuna (0.1802 ± 0.001) göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Trabekül ölçüm sonuçlarına göre korpus bölgesindeki kemik oranında, yaşlı grup (76.09 ± 3.61) sırasıyla, metabolik sendromlu grup (82.96 ± 3.51) ve kontrol (84.79 ± 3.59) grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşüktür. Korpus bölgesindeki trabekül kalınlığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamış olup, korpus bölgesindeki trabekül sayısında ise metabolik sendromlu grup (5.59 ± 1), kontrol grubundan (4.04 ± 1.53) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksek çıkmıştır. Yaşlı grupla metabolik sendromlu ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Mikro-BT yöntemi ilk olarak 1980’de Feldkamp ve arkadaşları tarafından geliştirilmiş bir tekniktir (148). Bu yöntem ayrıca kemik morfolojisi ve mikromimarisini belirlemek amacıyla kullanılan bir altın standarttır. Günümüzdeki Mikro-BT cihazları çözünürlüğü birkaç mikrometreye kadar düşebilen izotropik voksel boyutları elde eder(149). Mikro-BT

yöntemi kemik mikromimarisini ve morfolojisini incelemek için en güvenilir ve etkili yöntem olduğu için çalışmamızda elde edilen kemik yapıları Mikro-BT yöntemi kullanılarak analiz edilmiştir (149).

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi alanında sıklıkla uygulanan implant tedavisinde de en önemli belirteç kemik kalitesinin iyi olmasıdır. Kemik kalitesi, implant tedavisinin başarılı olmasını etkileyen kemik entegrasyonu için önemli bir belirleyicidir. Yapılan bazı çalışmalarda kemik kalitesi ve implant başarı oranı arasında ilişki görülmüştür (150, 151). Kemik kalitesini belirleyen etkenler arasında kemik mineral yoğunluğu, kemik kütlesi, makro ve mikro seviyedeki mimari ve matriks özelliklerini sayabiliriz. Kemik sertliğinde önemli olan yapı kortikal kemiktir ve sağlamlığı etkileyen birincil etmendir. Süngerimsi kemik ise kemik-implant arayüzünün bir parçasıdır ve fonksiyonel yükün taşıyıcısıdır. Trabeküler kemik yapısının incelenmesi, implant tedavisi sonuçlarında ve daha ileri implant yüzey topografisi değerlendirmelerinde önem arz etmektedir (152).

Oral implantlar için osteoporozun bir risk faktörü olmadığını belirten çalışmalar olmasına rağmen; Blomqvist ve ark. nın çalışmasına göre kemik mineral yoğunluğunun, implant osseointegrasyonu için önemli bir faktör olduğu belirtilmektedir (153).

Bu nedenle implant uygulaması esnasında menapoz ve osteoporoz durumlarının göz önünde bulundurulması mutlak gereklilik haline gelmiştir (154).

6. SONUÇ

Oral ve maksillofasiyal cerrahinin konusu olan pek çok işlemin başarısında çene kemik dokusunun sağlıklı olması ve kemik dokusunun iyileşme potansiyeli önemli bir faktördür. Sağlık ve iyileşme potansiyelini etkileyen bir diğer önemli faktör ise günümüzün popüler konusu metabolik sendromdur. Özellikle sedanter yaşam tarzı bu sendromun tüm ülkelerde ulusal bir sağlık sorunu olarak kabul edilmesine neden olmuştur. Ayrıca bu sendromun kanser ve kardiyovasküler hastalıklar ve Tip 2 diyabet riskini artırdığı bilinmektedir.

Obezite ise metabolik sendromun en önemli bileşenidir ve giderek artan bir sağlık sorunu halini almıştır. Metabolik sendromun ön koşulu da olan bu problem etnik köken ayrımı olmaksızın dünya genelinde yetişkin ve çocukların önemli bir kısmını etkilemektedir.

Düşük kemik kütlesi, kemik dokunun mikromimari yapısıyla kalitesinin bozulması ve kırık riskinin artışına yol açan ve kemik gücünün azalmasıyla karakterize sistemik bir iskelet hastalığı olan osteoporoz ise genetik, sistemik hormonlar, enflamatuvar stokinler, immün sistem, büyüme faktörleri, kollajen bozuklukları ve diğer bir çok faktör veya faktörlerce oluşturulan kompleks bir hastalık olup, in vivo ve invitro çalışmalarda diyabet hastalarında ve yaşlılarda gözlemlenen ve kemik formasyonunu etkileyen kemik mineral yoğunluğunun azalması ve yaygın osteopeniye neden olan bir sistemik durumdur. Yapılan çalışmalarda Tip 2 diyabet olgularında da benzer bulguların ortaya çıkıp çıkmadığı halen araştırma konusudur.

Bu verilerin ışığında Wistar cinsi erkek sıçanlarda 6 aylık kontrol, yaşlandırılmış kontrol ve şükrozla beslenerek metabolik sendrom oluşturulan gruplarda çene kemiklerinin kondil, ramus ve korpus bölgelerinin mikrotomografi yöntemiyle kemik mineral yoğunluğu ve kristal yapıdaki olası farklılıklar tespit edilmeye çalışılmıştır.

Çalışmanın sonuçlarına göre özellikle kondil, ramus ve korpus bölgelerinde kemik oranları yaşlandırılmış kontrol ve metabolik sendromlu gruplarda kontrole oranla önemli derecede daha düşük bulunmuştur.

Bu verilerin ışığında mandibulanın çeşitli bölgelerinde yaşlanmayla birlikte ortaya çıkan kemik oranı, trabekül kalınlığı ve sayısının metabolik sendromlu grupta da etkilendiği

sonucuna varılmış olup özellikle implant cerrahisi gibi kemiğin nicel ve niteliksel özelliğinin önemli olduğu vakalarda metabolik sendromun tedavi planlaması ve prognozunu etkileyen bir parametre olabileceği sonucuna varılmıştır.

Yapmış olduğumuz çalışmada dansitometrik ölçüm sonuçlarına göre mandibulanın kondil ve ramus bölgesinde kemik mineral yoğunluğunun yaşlı grupta, MetS’li ve kontrol grubuna göre belirgin derecede düşük olduğu ancak korpus bölgesinde ise yaşlı ve MetS’li deney gruplarının kontrol grubuna göre daha düşük kemik mineral yoğunluğuna sahip olduğu tespit edilmiştir.

Trabekül ölçümü kemik oranı sonuçlarına göre, mandibulanın çalışmaya dahil edilen üç bölgesinde de yaşlı grubu diğer gruplara göre daha düşük bulunmuştur.

Trabekül kalınlığı sonuçlarına göre sadece kondil bölgesinde diğer iki grubun kontrol grubuna göre daha kalın trabekül yapısına sahip olduğu anlaşılmıştır.

Trabekül sayısı ölçümünde kondil bölgesinde MetS’li ve yaşlı grupta kontrol grubuna göre daha az sayıda trabekül olduğu tespit edilmiş olup bu sonuçlar kemik kalınlığı ölçümlerini desteklemektedir. Aynı testte korpus bölgesinde de MetS’li grupta kontrol grubuna göre daha fazla sayıda trabekül olduğu gözlemlenmiştir.

Çalışmamızda genel olarak yaşlı ve MetS’li gruplarda kontrol grubuna göre, çene kemik mineral yoğunluğu düşük çıkması ayrıca trabekül ölçüm analizlerine göre kemik yapıda oluşan değişimler ve deformiteler göz önüne alındığında, çene kemiklerinin metabolik sendrom ve yaşlılıktan olumsuz yönde etkilendiği söylenebilir. Ancak daha fazla hayvan kullanılarak ve hücresel düzeyde yapılacak daha ileri çalışmalar, bu konu hakkında daha kesin sonuçlara ulaşılmasını sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Matsunaga, S., Takano, N., Tamatsu, Y., Abe, S., and Ide, Y. (2011). Biomechanics of jaw bone considering structural properties of trabecular bone. *Journal of Oral Biosciences*, 53(2), 143-7.
2. Kaur, J. (2014). A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiology Research and Practice*, 2014, 943162.
3. İnternet: Peters, C. (2007). Metabolic syndrome-A literature review. *A Report*. Web: <https://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.503.728&rep=rep1&type=pdf>, Son Erişim Tarihi: 17.11.2020.
4. Satman, I., Yilmaz, T., Sengül, A., Salman, S., Salman, F., Uygur, S., and Karsidag, K. (2002). Population-based study of diabetes and risk characteristics in Turkey: results of the turkish diabetes epidemiology study (TURDEP). *Diabetes Care*, 25(9), 1551-1556.
5. Gupta, R., Deedwania, P.C., Gupta, A., Rastogi, S., Panwar, R.B., and Kothari, K. (2004). Prevalence of metabolic syndrome in an Indian urban population. *International Journal of Cardiology*, 97(2), 257-261.
6. O'Neill, S., and O'Driscoll, L. (2015). Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obesity Reviews*, 16(1), 1-12.
7. Suh, S., Kim, K. W. (2011). Diabetes and cancer: is diabetes causally related to cancer? *Diabetes & Metabolism Journal*, 35(3), 193-8.
8. Aggarwal, G., Kamada, P., Chari, S.T. (2013). Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers. *Pancreas*, 42(2), 198.
9. Giovannucci, E., Harlan, D. M., Archer, M. C., Bergenstal, R. M., Gapstur, S. M., Habel, L. A., and Yee, D. (2010). Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes care*, 33(7), 1674-1685.
10. Handelsman, Y., LeRoith, D., Bloomgarden, Z., Dagogo-Jack, S., Einhorn, D., Garber, A, et al. (2013). Diabetes and cancer—an AACE/ACE consensus statement. *Endocrine Practice*, 19(4), 675-693.
11. Collaboration, N. R. F. (2016). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19· 2 million participants. *The Lancet*, 387(10026), 1377-1396.
12. Collaborators, G. O. (2017). Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *New England Journal of Medicine*, 377(1), 13-27.
13. İnternet: Organization WH. Obesity and overweight 1 April 2020 Web: <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>, adresinden 1 Nisan 2020 tarihinde alınmıştır.

14. Hatemi, H., Turan, N., Arık, N., Yumuk, V. (2002). Türkiye obezite ve hipertansiyon taraması sonuçları (TOHTA). *Endokrinolojide Yönelişler Dergisi*. 11(1):1-16.
15. Arslan, S. A., Daşkapan, A., Çakır, B. (2016). Üniversite öğrencilerinin beslenme ve fiziksel aktivite alışkanlıklarının belirlenmesi. *TAF Preventive Medicine Bulletin*, 15(3), 171-80.
16. Satman, İ. (2016). Türkiye'de obezite sorunu. *Türkiye Klinikleri Gastroenterohepatoloji-Özel Konular*, 9(2), 1-11.
17. Gündüz, B.E.B. (2006). Postmenopozal Osteoporotik Kadınlarda Fraktürün Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi-Orijinal Araştırma. *Turk Journal Osteoporos*, 12.
18. Tüzün, Ş. (2003). Doruk Kemik Kütlesi, Osteoporoz ve Kemik Kalitesi. *Lilly*, 69, 82.
19. Tuzun, S., Eskiuyurt, N., Akarirmak, U., Saridogan, M., Senocak, M., Johansson, H., and Kanis, J. A. (2012). Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporosis International*, 23(3), 949-955.
20. Arasıl, T. (2009). Epidemiyolojisi O. Türkiye Verileri. *Türkiye Klinikleri JPM & R Special Topics*, 2(1), 1-8.
21. İnternet: Foundation IO. Middle East & Africa Audit October 22, 2011: Web: <https://www.iofbonehealth.org/data-publications/regional-audits/middle-east-africa-audit>. web adresinden 28 Kasım 2019 tarihinde alınmıştır.
22. Melton, L. 3., Achenbach, S. J., Atkinson, E. J., Therneau, T. M., and Amin, S. (2013). Long-term mortality following fractures at different skeletal sites: a population-based cohort study. *Osteoporosis International*, 24(5), 1689-1696.
23. Abrahamsen, B., Van Staa, T., Ariely, R., Olson, M., and Cooper, C. (2009). Excess mortality following hip fracture: a systematic epidemiological review. *Osteoporosis International*, 20(10), 1633-1650.
24. Bliuc, D., Nguyen, N. D., Milch, V. E., Nguyen, T. V., and Eisman, J. A. (2009). Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *The Journal of American Medical Association*, 301(5), 513-521.
25. İnternet: Kurumu Tİ. İstatistiklerle Yaşlılar, 2017: Web: http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=27595&utm_source=feedburner&utm_medium=feed&utm_campaign=Feed%3A+tuikbulten+%28T%C3%9C%C4%B0K-Haber+B%C3%BCltenleri+%28Son+1+Ay%29%29, adresinden 15 Mart 2018 tarihinde alınmıştır.
26. Melton, III, L. J., Chrischilles, E. A., Cooper, C., Lane, A. W., and Riggs, B. L. (2005). Perspective how many women have osteoporosis?. *Journal of Bone and Mineral Research*, 7(9), 1005-1010.

27. O'Neill, T. W., Felsenberg, D., Varlow, J., Cooper, C., Kanis, J. A., Silman, A. J., and European Vertebral Osteoporosis Study Group. (1996). The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 11(7), 1010-1018.
28. Davies, K. M., Stegman, M. R., Heaney, R. P., and Recker, R. R. (1996). Prevalence and severity of vertebral fracture: the Saunders County Bone Quality Study. *Osteoporosis International*, 6(2), 160-165.
29. Beyazova, M., Kutsal, Y. G. (2016). *Fiziksel tıp ve rehabilitasyon*. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri, 177-188.
30. Kutlu, M., Odabaşı, E. (2004). Kemik doku ve fizyolojisi. *Türkiye Klinikleri Endokrinoloji Dergisi*, 2(2), 73-89.
31. Bostancı, N. B. K. (1992). *Metabolik kemik hastalıkları*. 1. C, Editor: Bayda Basımevi.
32. Clarke, B. (2008). Normal bone anatomy and physiology. *Clinical Journal of The American Society of Nephrology : CJASN*. 3 Suppl 3(Suppl 3), 131-139.
33. İnternet: Upto Date. Normal skeletal development and regulation of bone formation and resorption 2018. Web: https://www.uptodate.com/contents/normal-skeletal-development-and-regulation-of-bone-formation-and-resorption?source=see_link, adresinden 18 Mart 2019 tarihinde alınmıştır.
34. Hadjidakis, D. J., and Androulakis, I. I. (2006). Bone remodeling. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1092(1), 385-396.
35. Takayanagi, H., Kim, S., Koga, T., Nishina, H., Isshiki, M., Yoshida, H., and Wagner, E. F. (2002). Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts. *Developmental Cell*, 3(6), 889-901.
36. Britannica, I. E. (2020). *Compact bone*. The Editors of Encyclopaedia Britannica.
37. Raisz, L. G. (1999). Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clinical Chemistry*, 45(8), 1353-1358.
38. Shimizu, T., Tanaka, T., Iso, T., Matsui, H., Ooyama, Y., Kawai-Kowase, K., and Kurabayashi, M. (2011). Notch signaling pathway enhances bone morphogenetic protein 2 (BMP2) responsiveness of Msx2 gene to induce osteogenic differentiation and mineralization of vascular smooth muscle cells. *Journal of Biological Chemistry*, 286(21), 19138-19148.
39. Sepici, V. (2001). Osteoporoz tanı ve takibinde laboratuvar yöntemleri. *Osteoporoz*, 104-118.
40. Demir, H. (2012). Osteoporoz Tanı ve Tedavisinde Biyokimyasal Markerler. *Türkiye Klinikleri Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon-Özel Konular*, 5(3), 29-33.

41. Tekin, Y., Bozdemir, A. E., Banutcuoglu, B. (2005). Biochemical markers and their effecting factors in assessing osteoporosis. *Turk Klinik Biyokimya Dergisi*, 3(2), 73-83.
42. Demontiero O, Vidal C, Duque G. (2012). Aging and bone loss: new insights for the clinician. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 4(2), 61-76.
43. Raisz LG, Seeman E. (2001). Causes of age-related bone loss and bone fragility: an alternative view. *Journal of bone and mineral research: The Official Journal of the American Society For Bone and Mineral Research*, 16(11), 1948-1952.
44. Cawthon, P. M. (2011). Gender differences in osteoporosis and fractures. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 469(7), 1900-1905.
45. Manolagas, S. C. (2010). From estrogen-centric to aging and oxidative stress: a revised perspective of the pathogenesis of osteoporosis. *Endocrine Reviews*, 31(3), 266-300.
46. Falahati-Nini, A., Riggs, B. L., Atkinson, E. J., O'Fallon, W. M., Eastell, R., and Khosla, S. (2000). Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone resorption and formation in normal elderly men. *The Journal of Clinical Investigation*, 106(12), 1553-1560.
47. Clarke, B. L., and Khosla, S. (2010). Physiology of bone loss. *Radiologic Clinics*, 48(3), 483-495.
48. Higgins, V., and Adeli, K. (2017). Pediatric metabolic syndrome: Pathophysiology and laboratory assessment. *Ejifcc*, 28(1), 5.
49. Zimmet, P., Alberti, K. G. M., Kaufman, F., Tajima, N., Silink, M., Arslanian, S., and IDF Consensus Group. (2007). The metabolic syndrome in children and adolescents—an IDF consensus report. *Pediatric Diabetes*, 8(5), 299-306.
50. Reaven, G. (2005). Insulin resistance, the insulin resistance syndrome, and cardiovascular disease. *Panminerva Medica*. 47(4), 201-210.
51. Levy-Marchal, C., Arslanian, S., Cutfield, W., Sinaiko, A., Druet, C., Marcovecchio, M. L., and ESPE-LWPES-ISPAD-APPES-APEG-SLEP-JSPE, and the Insulin Resistance in Children Consensus Conference Group. (2010). Insulin resistance in children: consensus, perspective, and future directions. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 95(12), 5189-5198.
52. D'Adamo, E., Santoro, N., and Caprio, S. (2009). Metabolic syndrome in pediatrics: old concepts revised, new concepts discussed. *Endocrinology and Metabolism Clinics*, 38(3), 549-63.
53. Brown, A.E., and Walker, M. (2016). Genetics of insulin resistance and the metabolic syndrome. *Current Cardiology Reports*, 18(8), 75.
54. McCracken, E., Monaghan, M., and Sreenivasan, S. (2018). Pathophysiology of the metabolic syndrome. *Clinics in Dermatology*, 36(1), 14-20.

55. Gluvic, Z., Zaric, B., Resanovic, I., Obradovic, M., Mitrovic, A., Radak, D., and R Isenovic, E. (2017). Link between metabolic syndrome and insulin resistance. *Current Vascular Pharmacology*, 15(1), 30-39.
56. Ford, E. S., Giles, W. H., and Dietz, W. H. (2002). Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *The Journal of American Medical Association*, 287(3), 356-359.
57. Cook, S., Weitzman, M., Auinger, P., Nguyen, M., and Dietz, W. H. (2003). Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*, 157(8), 821-827.
58. de Ferranti, S. D., Gauvreau, K., Ludwig, D. S., Neufeld, E. J., Newburger, J. W., and Rifai, N. (2004). Prevalence of the metabolic syndrome in American adolescents: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*, 110(16), 2494-2497.
59. Goodman, E., Daniels, S. R., Morrison, J. A., Huang, B., and Dolan, L. M. (2004). Contrasting prevalence of and demographic disparities in the World Health Organization and National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III definitions of metabolic syndrome among adolescents. *The Journal of Pediatrics*, 145(4), 445-451.
60. Internet: World Health Organization. (1999). Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: Report of a WHO consultation. *Part 1, Diagnosis and classification of diabetes mellitus*. World Health Organization. Web: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/66040/WHO_NCD_NCS_99.2.pdf?sequence=1&isAllowed=y, Son Erişim Tarihi: 17.11.2020.
61. Expert Panel on Detection, E. (2001). Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *The Journal of American Medical Association*, 285(19), 2486.
62. Athyros, V. G., Ganotakis, E. S., Elisaf, M., and Mikhailidis, D. P. (2005). The prevalence of the metabolic syndrome using the National Cholesterol Educational Program and International Diabetes Federation definitions. *Current Medical Research and Opinion*, 21(8), 1157-1159.
63. Liu, K. H., Chan, Y. L., Chan, W. B., Chan, J. C. N., and Chu, C. W. W. (2006). Mesenteric fat thickness is an independent determinant of metabolic syndrome and identifies subjects with increased carotid intima-media thickness. *Diabetes Care*, 29(2), 379-384.
64. Matsuzawa, Y. (2006). The metabolic syndrome and adipocytokines. *Federation of European Biochemical Societies (FEBS) Letters*, 580(12), 2917-2921.
65. Yanai, H., Tomono, Y., Ito, K., Furutani, N., Yoshida, H., and Tada, N. (2008). The underlying mechanisms for development of hypertension in the metabolic syndrome. *Nutrition Journal*, 7(1), 1-6.

66. Franklin, S. S., Barboza, M. G., Pio, J. R., and Wong, N. D. (2006). Blood pressure categories, hypertensive subtypes, and the metabolic syndrome. *Journal of Hypertension*, 24(10), 2009-2016.
67. Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G., and Narkiewicz, K. (2007). 2007 ESH-ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Blood Pressure*, 16(3), 135-232.
68. Frisard, M., and Ravussin, E. (2006). Energy metabolism and oxidative stress. *Endocrine*, 29(1), 27-32.
69. Lowell, B. B., and Shulman, G. I. (2005). Mitochondrial dysfunction and type 2 diabetes. *Science*, 307(5708), 384-387.
70. Bechtold, M., Palmer, J., Valtos, J., Iasiello, C., and Sowers, J. (2006). Metabolic syndrome in the elderly. *Current Diabetes Reports*, 6(1), 64-71.
71. Grundy, S. M., Hansen, B., Smith Jr, S. C., Cleeman, J. I., Kahn, R. A., and Conference Participants. (2004). Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*, 109(4), 551-556.
72. Grundy, S. M. (2004). Obesity, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 89(6), 2595-2600.
73. Vinik, A. I. (2005) The metabolic basis of atherogenic dyslipidemia. *Clinical Cornerstone*, 7(2-3), 27-35.
74. Walsh, B. W., Schiff, I., Rosner, B., Greenberg, L., Ravnika, V., and Sacks, F. M. (1991). Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *New England Journal of Medicine*, 325(17), 1196-1204.
75. Consensus, A. (1993). Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *American Journal Medicine*, 94(6), 646-650.
76. İnternet: World Health Organization. (1994). *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: Report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992]*. World Health Organization. Web: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39142>, Son Erişim Tarihi: 13.11.2020.
77. Kanis, J. A., and Glüer, C. C. (2000). An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporosis International*, 11(3), 192-202.
78. Kans, J. A. (1994). World Health Organization study group: Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal steoporosis. A Synopsis of the WHO report. *Osteoporos Int*, 4, 368-381.

79. İnternet: Johnell, O. H. P. What evidence is there for the prevention and screening of osteoporosis? Copenhagen 2007 [cited 20.8.2007 20.8.2007]. Web: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0009/74475/E88668.pdf, adresinden 25 Şubat 2019 tarihinde alınmıştır.
80. Khalifa, F. B. (1999). Strong bones in later life: luxury or necessity? The view from Tunisia: need for an inclusive approach. *Bulletin of the World Health Organization*, 77(5), 427.
81. Skelton, D., & Todd, C. (2004). What are the main risk factors for falls amongst older people and what are the most effective interventions to prevent these falls. *How should Interventions to Prevent Falls Be Implemented*, 1-28.
82. Albright, F., Smith, P. H., and Richardson, A. M. (1941). Postmenopausal osteoporosis: its clinical features. *Journal of the American Medical Association*, 116(22), 2465-2474.
83. Riggs, B. L., and Melton, L. J. (1983). Evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis. *The American Journal of Medicine*, 75(6), 899-901.
84. Riggs, B. L., and Melton III, L. J. (1986). Involutional osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 314(26), 1676-1686.
85. Dinçer, G., ve Kars, E. Y. (2008). Osteoporozun kliniği ve risk faktörleri. *Türkiye Klinikleri Ortopedi Travmatoloji-Özel Konular*, 1(3), 27-31.
86. Cauley, J. A., Hochberg, M. C., Lui, L. Y., Palermo, L., Ensrud, K. E., Hillier, T. A., and Cummings, S. R. (2007). Long-term risk of incident vertebral fractures. *The Journal of American Medical Association*, 298(23), 2761-2767.
87. Becker, C. (2006). Pathophysiology and clinical manifestations of osteoporosis. *Clinical Cornerstone*, 8(1), 19-27.
88. Albright, F. (1940). Postmenopausal osteoporosis. *Trans A Amer Phys*. 55, 298-305.
89. Rossini, M., Adami, S., Bertoldo, F., Diacinti, D., Gatti, D., Giannini, S., and Pedrazzoni, M. (2016). Guidelines for the diagnosis, prevention and management of osteoporosis. *Reumatismo*, 1-39.
90. Hofbauer, L. C., Brueck, C. C., Singh, S. K., and Dobnig, H. (2007). Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *Journal of Bone and Mineral Research*, 22(9), 1317-1328.
91. Isaia, G. C., Ardisson, P., Di Stefano, M., Ferrari, D., Martina, V., Porta, M., and Molinatti, G. M. (1999). Bone metabolism in type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetologica*, 36(1-2), 35-38.
92. Şahin, G., Bagis, S., Cimen, O. B., Ozisik, S., Guler, H., and Erdogan, C. (2001). Lumbar and femoral bone mineral density in type 2 Turkish diabetic patients. *Acta Medica-Hradec Kralove*, 44(4), 141-144.

93. Kwon, D. J., Kim, J. H., Chung, K. W., Kim, J. H., Lee, J. W., Kim, S. P., and Lee, H. Y. (1996). Bone mineral density of the spine using dual energy X-ray absorptiometry in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 22(2), 157-162.
94. Bartos, V., Jirkovska, A., Kasalický, P., Smahelova, A., Vondra, K., and Skibova, J. (2001). Osteopenia and osteoporosis in diabetic women over 40 years of age. *Casopis Lekarů Ceských*, 140(10), 299-301.
95. Majima, T., Komatsu, Y., Yamada, T., Koike, Y., Shigemoto, M., Takagi, C., and Nakao, K. (2005). Decreased bone mineral density at the distal radius, but not at the lumbar spine or the femoral neck, in Japanese type 2 diabetic patients. *Osteoporosis International*, 16(8), 907-913.
96. Pérez-Castrillón, J. L., De Luis, D., Martín-Escudero, J. C., Asensio, T., del Amo, R., and Izaola, O. (2004). Non-insulin-dependent diabetes, bone mineral density, and cardiovascular risk factors. *Journal of Diabetes and its Complications*, 18(6), 317-321.
97. Van Daele, P. L., Stolk, R. P., Burger, H., Algra, D., Grobbee, D. E., Hofman, A., and Pols, H. A. (1995). Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Annals of Internal Medicine*, 122(6), 409-414.
98. Kao, W. L., Kammerer, C. M., Schneider, J. L., Bauer, R. L., and Mitchell, B. D. (2003). Type 2 diabetes is associated with increased bone mineral density in Mexican-American women. *Archives of Medical Research*, 34(5), 399-406.
99. Strotmeyer, E. S., Cauley, J. A., Schwartz, A. V., Nevitt, M. C., Resnick, H. E., Zmuda, J. M., and Newman, A. B. (2004). Diabetes is associated independently of body composition with BMD and bone volume in older white and black men and women: The Health, Aging, and Body Composition Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 19(7), 1084-1091.
100. Sert, M., Tetiker, T., Kirim, S., Soyupak, S., Canataroğlu, A., and Kocak, M. (2003). Type 2 diabetes mellitus and osteopenia: is there an association?. *Acta Diabetologica*, 40(2), 105-108.
101. Al-Maatouq, M. A., El-Desouki, M. I., Othman, S. A., Mattar, E. H., Babay, Z. A., and Addar, M. (2004). Prevalence of osteoporosis among postmenopausal females with diabetes mellitus. *Saudi Medical Journal*, 25(10), 1423-1427.
102. Barrett-Connor, E., and Holbrook, T. L. (1992). Sex differences in osteoporosis in older adults with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *The Journal of American Medical Association*, 268(23), 3333-3337.
103. Sosa, M., Dominguez, M., Navarro, M. C., Segarra, M. C., Hernandez, D., De Pablos, P., and Betancor, P. (1996). Bone mineral metabolism is normal in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*, 10(4), 201-205.
104. Van Daele, P. L., Stolk, R. P., Burger, H., Algra, D., Grobbee, D. E., Hofman, A., and Pols, H. A. (1995). Bone density in non-insulin-dependent diabetes mellitus: the Rotterdam Study. *Annals of Internal Medicine*, 122(6), 409-414.

105. Kanis, J. (1994). *Osteoporosis and its consequences*. Osteoporosis Blackwell Science, Cambridge, MA, USA. 1-6.
106. Altun, O., ve Bilge, O. M. (2008). Osteoporoz tanısında dijital radyomorfometrik analizlerin tanısal güvenilirliği ve dexta ile karşılaştırılması. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Erzurum.
107. Gökçe Kutsal, Y. (2005). Osteoporoz tanısında görüntüleme yöntemleri ve histomorfometri. *Osteoporoz*. Ankara: Güneş Kitabevi, 103-124.
108. İnternet: Morphometric parameters measured by Skyscann CT analyzer software. Skyscan Micro BT kullanım kılavuzu; 2003, 3-36. Web: https://www.microphotonics.com/wp-content/uploads/2016/01/CTAn_parameters.pdf, Son Erişim Tarihi: 12.11.2020.
109. Cornier, M. A., Dabelea, D., Hernandez, T. L., Lindstrom, R. C., Steig, A. J., Stob, N. R., and Eckel, R. H. (2008). The metabolic syndrome. *Endocrine Reviews*, 29(7), 777-822.
110. Deedwania, P., and Gupta, R. (2006). Management issues in the metabolic syndrome. *Journal of the Association of Physicians of India*, 54, 797-810.
111. Tjäderhane, L., and Larmas, M. (1998). A high sucrose diet decreases the mechanical strength of bones in growing rats. *The Journal of Nutrition*, 128(10), 1807-1810.
112. Yaturu, S., Humphrey, S., Jain, S. K., and Landry, C. (2008). Decreased bone mineral density in men with metabolic syndrome alone and with type 2 diabetes. *Medical Science Monitor*, 15(1), CR5-CR9.
113. Von Muhlen, D., Safii, S., Jassal, S. K., Svartberg, J., and Barrett-Connor, E. (2007). Associations between the metabolic syndrome and bone health in older men and women: The Rancho Bernardo Study. *Osteoporosis International*, 18(10), 1337-1344.
114. Montalvany-Antonucci, C. C., Zicker, M. C., Macari, S., Pereira, T. S. F., Diniz, I. M. A., Andrade Jr, I., and Silva, T. A. (2018). High-refined carbohydrate diet promotes detrimental effects on alveolar bone and femur microarchitecture. *Archives of Oral Biology*, 86, 101-107.
115. Tükel, H.C., and Delilbaşı, E. (2019). Effects of metabolic syndrome on jawbones and bone metabolic markers in sucrose-fed rats. *Odontology*, 107(4), 457-64.
116. Felice, J. I., Gangaiti, M. V., Molinuevo, M. S., McCarthy, A. D., and Cortizo, A. M. (2014). Effects of a metabolic syndrome induced by a fructose-rich diet on bone metabolism in rats. *Metabolism*, 63(2), 296-305.
117. Greco, E. A., Fornari, R., Rossi, F., Santiemma, V., Prossomariti, G., Annoscia, C., and Spera, G. (2010). Is obesity protective for osteoporosis? Evaluation of bone mineral density in individuals with high body mass index. *International Journal of Clinical Practice*, 64(6), 817-820.

118. Szulc, P., Varennes, A., Delmas, P. D., Goudable, J., and Chapurlat, R. (2010). Men with metabolic syndrome have lower bone mineral density but lower fracture risk—the MINOS study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 25(6), 1446-1454.
119. Kim, H. Y., Choe, J. W., Kim, H. K., Bae, S. J., Kim, B. J., Lee, S. H., and Kim, G. S. (2010). Negative association between metabolic syndrome and bone mineral density in Koreans, especially in men. *Calcified Tissue International*, 86(5), 350-358.
120. Li, Y., Lu, Z., Zhang, X., Yu, H., Kirkwood, K. L., Lopes-Virella, M. F., and Huang, Y. (2015). Metabolic syndrome exacerbates inflammation and bone loss in periodontitis. *Journal of Dental Research*, 94(2), 362-370.
121. Kanis, J. A., McCloskey, E. V., Johansson, H., Cooper, C., Rizzoli, R., and Reginster, J. Y. (2013). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis International*, 24(1), 23-57.
122. Klotzbuecher, C. M., Ross, P. D., Landsman, P. B., Abbott III, T. A., and Berger, M. (2000). Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 15(4), 721-739.
123. Kanis, J., McCloskey, E., Johansson, H., Cooper, C., Rizzoli, R., Reginster, J. (2013). Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int*, 24(1), 23-57.
124. Svejme, O., Ahlberg, H. G., Nilsson, J. Å., and Karlsson, M. K. (2013). Low BMD is an independent predictor of fracture and early menopause of mortality in postmenopausal women—a 34-year prospective study. *Maturitas*, 74(4), 341-345.
125. Internet: World Health Organization. (1994). *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992]*: World Health Organization. Web: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39142>, Son Erişim Tarihi: 15.11.2020.
126. Tanaka, M., Ejiri, S., Kohno, S., and Ozawa, H. (2000). Region-specific bone mass changes in rat mandibular condyle following ovariectomy. *Journal of Dental Research*, 79(11), 1907-1913.
127. Tanaka, M., Ejiri, S., Nakajima, M., Kohno, S., and Ozawa, H. (1999). Changes of cancellous bone mass in rat mandibular condyle following ovariectomy. *Bone*, 25(3), 339-347.
128. Tanaka, M., Ejiri, S., Kohno, S., and Ozawa, H. (1998). The effect of aging and ovariectomy on mandibular condyle in rats. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 79(6), 685-690.
129. Ferri, J., Nicot, R., Maes, J. M., Raoul, G., and Lauwers, L. (2016). Condylar resorptions and orthodontic-surgical treatment: State of the art. *International Orthodontics*, 14(4), 503-527.

130. Seeman, E. (2002). Pathogenesis of bone fragility in women and men. *The Lancet*, 359(9320), 1841-1850.
131. Wehrli, F. W., Gomberg, B. R., Saha, P. K., Song, H. K., Hwang, S. N., and Snyder, P. J. (2001). Digital topological analysis of in vivo magnetic resonance microimages of trabecular bone reveals structural implications of osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 16(8), 1520-1531.
132. Wehrli, F. W., Saha, P. K., Gomberg, B. R., Song, H. K., Snyder, P. J., Benito, M., and Weening, R. (2002). Role of magnetic resonance for assessing structure and function of trabecular bone. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, 13(5), 335-355.
133. Legrand, E., Chappard, D., Pascaretti, C., Duquenne, M., Krebs, S., Rohmer, V., and Audran, M. (2000). Trabecular bone microarchitecture, bone mineral density, and vertebral fractures in male osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 15(1), 13-19.
134. Çelenligil Nazlıel, H. (1999). Yaşlıda ağız ve diş sağlığı. *Turkish Journal of Geriatrics*. 2(1), 14-21.
135. Hirai, T., Ishijima, T., Hashikawa, Y., and Yajima, T. (1993). Osteoporosis and reduction of residual ridge in edentulous patients. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 69(1), 49-56.
136. Kribbs, P. J., Chesnut III, C. H., Ott, S. M., and Kilcoyne, R. F. (1990). Relationships between mandibular and skeletal bone in a population of normal women. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 63(1), 86-89.
137. Taguchi, A., Tanimoto, K., Suei, Y., and Wada, T. (1995). Tooth loss and mandibular osteopenia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 79(1), 127-132.
138. Klemetti, E., Kolmakov, S., and Kröger, H. (1994). Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. *European Journal of Oral Sciences*, 102(1), 68-72.
139. Devlin, H., and Ferguson, M. W. (1991). Alveolar ridge resorption and mandibular atrophy. A review of the role of local and systemic factors. *British Dental Journal*, 170(3), 101-104.
140. Bras, J., Van Ooij, C. P., Abraham-Inpijn, L., Kusen, G. J., and Wilmlink, J. M. (1982). Radiographic interpretation of the mandibular angular cortex: A diagnostic tool in metabolic bone loss: Part I. Normal state. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 53(5), 541-545.
141. Bras, J., Van Ooij, C. P., and Van den Akker, H. P. (1985). Mandibular atrophy and metabolic bone loss: Mandibular ridge augmentation by combined sandwich-visor osteotomy and resorption related to metabolic bone state. *International Journal of Oral Surgery*, 14(1), 16-21.
142. Von Wowern, N., and Stoltze, K. (1980). Pattern of age related bone loss in mandibles. *European Journal of Oral Sciences*, 88(2), 134-146.

143. Leong, I. T., Slabbert, J. C. G., and Becker, P. J. (1992). The value of radiographic predictors of the rate of mandibular residual ridge resorption. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 68(1), 69-73.
144. Habets, L. L. M. H., Bras, J., and Van Merkesteyn, J. P. R. (1988). Mandibular atrophy and metabolic bone loss: Histomorphometry of iliac crest biopsies in 74 patients. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 17(5), 325-329.
145. Klemetti, E., Vainio, P., Lassila, V., and Alhava, E. (1993). Cortical bone mineral density in the mandible and osteoporosis status in postmenopausal women. *European Journal of Oral Sciences*, 101(4), 219-223.
146. Horner, K., and Devlin, H. (1992). Clinical bone densitometric study of mandibular atrophy using dental panoramic tomography. *Journal of Dentistry*, 20(1), 33-37.
147. Klemetti, E. (1996). A review of residual ridge resorption and bone density. *The Journal of Prosthetic Dentistry*, 75(5), 512-514.
148. Feldkamp, L. A., Goldstein, S. A., Parfitt, M. A., Jasion, G., and Kleerekoper, M. (1989). The direct examination of three-dimensional bone architecture in vitro by computed tomography. *Journal of Bone and Mineral Research*, 4(1), 3-11.
149. Bouxsein, M. L., Boyd, S. K., Christiansen, B. A., Guldberg, R. E., Jepsen, K. J., and Müller, R. (2010). Guidelines for assessment of bone microstructure in rodents using micro-computed tomography. *Journal of Bone and Mineral Research*, 25(7), 1468-1486.
150. Jemt, T., and Lekholm, U. (1993). Oral implant treatment in posterior partially edentulous jaws: a 5-year follow-up report. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants*, 8(6).
151. Drago, C. J. (1992). Rates of osseointegration of dental implants with regard to anatomical location. *Journal of Prosthodontics*, 1(1), 29-31.
152. Lee, J. H., Kim, H. J., and Yun, J. H. (2017). Three-dimensional microstructure of human alveolar trabecular bone: a micro-computed tomography study. *Journal of Periodontal & Implant Science*, 47(1), 20-29.
153. Blomqvist, J. E., Alberius, P., Isaksson, S., Linde, A., and Hansson, B. G. (1996). Factors in implant integration failure after bone grafting: an osteometric and endocrinologic matched analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 25(1), 63-68.
154. Baxter, J. C., and Fattore, L. (1993). Osteoporosis and osseointegration of implants. *Journal of Prosthodontics*, 2(2), 120-125.

EKLER

EK-1. Etik Kurul Kararı



T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU KARARI

TOPLANTI TARİHİ : 28/11/2018
TOPLANTI NO : 2018-23
DOSYA NO : 2018-116
KARAR NO : 2018-23-149

Yürütücülüğünü Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Ertan Ali DELİLBAŞI'nın yaptığı; araştırmacı olarak Araş. Gör. Tolga KODAZ'ın katıldığı "Metabolik Sendromun ve Yaşlılığın Çene Kemikleri Üzerinde Etkilerinin Tip 2 Diabet-Obez Sıçan ve Yaşlı Sıçan Modelleri Üzerinde İncelenmesi" başlıklı araştırma projesinin içeriği Kurulumuzca incelenmiştir.

Prof. Dr. Ertan Ali DELİLBAŞI'nın Kurulumuza verdiği 20.11.2018 tarih ve 35204 sayılı dilekçede, söz konusu çalışmada daha önceden Prof. Dr. Belma TURAN'ın Kurulumuzdan izin almış olduğu 2016-120 ve 2015-97 dosya numaralı projelerindeki sıçanlara ait çene kemiklerinin kullanılması yönünde talepte bulunulmuş ve Prof. Dr. Belma TURAN'dan alınan izin yazısı dilekçe ekinde sunulmuştur.

Söz konusu çalışma, Üniversite Senatosunun 12/2/2016 tarihli toplantısında 430/3642 sayılı karar ile kabul edilen ve Hayvan Deneyleri Merkezi Etik Kurulu'nun 19/2/2016 tarih ve 42 sayılı kararı ile onaylanan "Ankara Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi"nin 7-h maddesi kapsamında değerlendirilmiş ve izne tabi olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.

ETİK KURUL ÜYELERİ				
Unvanı / Adı / Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İmza
Prof. Dr. M. Taner KARAOĞLU (Başkan)	Viroloji Anabilim Dalı	Veteriner Fakültesi	E	
Prof. Dr. Tanju ÖZÇELİKAY (Başkan Vekili)	Farmakoloji Anabilim Dalı	Eczacılık Fakültesi	E	
Prof. Dr. Nuri YİĞİT (Üye)	Zooloji Anabilim Dalı	Fen Fakültesi	E	
Prof. Dr. Fatin CEDDEN (Üye)	Hayvan Yetiştirme Anabilim Dalı	Ziraat Fakültesi	E	
Prof. Dr. Mine KIRKAĞAÇ (Üye)	Su Ürünleri Mühendisliği Bölümü	Ziraat Fakültesi	K	
Prof. Dr. Emine DEMİREL YILMAZ (Üye)	Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Tıp Fakültesi	K	

EK-1. Etik Kurul Kararı

Doç. Dr. Gülnur GÖLLÜ BAHADIR (Üye)	Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı	Tıp Fakültesi	K	
Doç. Dr. Mehmet SAĞLAM (Üye)	Cerrahi Anabilim Dalı	Veteriner Fakültesi	E	
Dr. Öğr. Üyesi Atilla ÖZGÜR (Üye)	Veteriner Hekimliği Tarihi ve Deontoloji Anabilim Dalı	Veteriner Fakültesi	E	
Uzm. Vet. Hek. Atilla IŞGÖREN (Üye)	Deney Hayvanları Yetiştirme ve Araştırma Laboratuvarı	Tıp Fakültesi	E	
Dr. Vet. Hek. Gürbüz ERTÜRK (Üye)	Active Veteriner Sağlık Merkezi	Serbest	E	
Uzm. Vet. Hek. Hüseyin DEDE (Üye)	Veteriner Hekimler Derneği	Serbest	E	
Fatma Aysun COŞKUN (Üye)	İktisat	Serbest	K	

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : KODAZ, Tolga
 Uyuğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 10/10/1983, Malatya
 Medeni hali : Evli
 Telefon : 0530 690 72 92
 e-mail : tolgakodaz@gmail.com



Eğitim Derecesi	Okul/Program	Mezuniyet Yılı
Doktora	Gazi Üniversitesi / Diş Hekimliği Fakültesi / Ağız ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı	Devam Ediyor
Yüksek Lisans	Gazi Üniversitesi / Diş Hekimliği Fakültesi	2006
Lise	Malatya Turgut Özal Anadolu Lisesi	2001

İş Deneyimi, Yıl	Yer	Görev
2016-devam ediyor	Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Doktora Programı	Diş Hekimi

Yabancı Dil

İngilizce

Yayınlar

- Öztürk, K., Delilbaşı, E., Kahraman, S. ve Kodaz, T. (2019). Büyük Kompleks Odontoma ve Tedavisi. *Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences*, 25(1), 113-116.



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..