

Hiperlipidemi için kullanılan statin tedavisinin kemik etkilerini implantolojide basit bir yöntemle gözlemek mümkün müdür?

Is it possible to observe the bone effects of statin therapy used for hyperlipidemia by a simple method in implantology?

Dr. Öğr. Üyesi Volkan Çağrı Dağaşan

Yeditepe Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi A.D., İstanbul
Orcid ID: 0000-0001-5662-0186

Dr. Öğr. Üyesi Ayça Türer Cabbar

Yeditepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji A.D., İstanbul
Orcid ID: 0000-0002-3521-2666

Geliş tarihi: 17 Temmuz 2021

Kabul tarihi: 4 Ağustos 2021

doi: 10.5505/yeditepe.2021.38039

Yazışma adresi:

Dr. Öğr. Üyesi Volkan Çağrı Dağaşan
Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız
Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Bağdat Caddesi
No.238 Göztepe/ Kadıkoy/ İstanbul/ Türkiye
Tel: + 90535 933 05 93
E-posta: volkandagasan@gmail.com

ÖZET

Amaç: Oral ve maksillofasiyal cerrahide rutin işlemlerden biri olan dental implant uygulamalarında, osseointegrasyon sürecinde kemik yoğunluğu önemli olduğundan, bu çalışmada hiperlipidemi nedeniyle statin grubu ilaç kullanan ve hiç kullanmamış hastaların basit periapikal radyografilerinde kemik yoğunluğunun incelenmesi ve klinisyenler için faydalı olabilecek bir ilişkin varlığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Yaşları 55 ile 65 arasında değişen (59,72±3,21) 300 kadın hastanın 300 periapikal radyografisi değerlendirildi. Hastalar 2 gruba ayrıldı; en az 1 yıldır statin kullanan ilaç grubu (n: 200) ve statin kullanmayan kontrol grubu (n: 100). Hastaların yaşı, periapikal radyografi lokalizasyonu ve kemik yoğunluğu parametreleri, sigara içip içmediği kaydedildi. Osteoporotik ajan kullanan, metabolik kemik hastalığı, kemoterapi veya radyoterapi öyküsü olan, erkek ve American Anesthesiologist Association (ASA) III ve üzeri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Radyografilerin lokalizasyonuna göre sayı ve yüzdesi: Anterior mandibula (76; %25,33), anterior maksilla (77; %25,67), posterior maksilla (89; %29,67), posterior mandibula (58; %19,33) olarak izlendi. Atorvastatin (n:148) ve Rosuvastatin (n:52) kullanılan statin ilaçları olup, kemik yoğunluğu değerleri sırasıyla 111,33±22,46 ve 105,62±8,8, kontrol grubunda 109,97±26,60 olarak gözlemlendi. Gruplar arası ve ilaç grubu içerisinde Atorvastatin ve Rosuvastatin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Sonuç: Statinlerin etkileri literatürde iyi belirlenmiş olmasına rağmen, bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak, günlük klinik rutinde kullanılan periapikal radyografilerde anabolik etkiler gözlenmemiştir.

Anahtar kelimeler: statin, hiperlipidemi, kardiyovasküler hastalık, implant, osseointegrasyon

SUMMARY

Aim: Bone density is important in osseointegration process in dental implant surgery, which is one of the most routine procedures in oral and maxillofacial surgery. This study aimed to examine the bone density in periapical radiographs of patients who were in use and never used statin group medications for hyperlipidemia, and to evaluate the presence of a relationship that might be useful for clinicians.

Material and Method: 300 periapical radiographs from 300 female patients aged between 55 and 65 (59.72±3.21) were evaluated. Patients were divided into 2 groups; medication group (n: 200) using statins for at least 1 year and control group (n: 100) not using statins. Age of the patients, periapical radiograph localization and bone density parameters, presence of smoking were recorded. Patients using osteoporotic agents, metabolic bone disease, chemotherapy or radiotherapy history and American Anesthesiologist Association (ASA) III or higher were excluded from the study.

Results: According to localization of radiographs, number

and percentage were as follows: Anterior mandibula (76; 25,33%), anterior maxilla (77; 25,67%), posterior maxilla (89; 29,67%), posterior mandibula (58; 19,33%). Atorvastatin (n: 148) and Rosuvastatin (n: 52) were among the statin medications used and bone density values were respectively $111,33\pm 22,46$ and $105,62\pm 8,8$, which was $109,97\pm 26,60$ in control group. There was no statistically significant difference between both Atorvastatin and Rosuvastatin in medication and control group.

Conclusion: Effects of statins were well established in literature, based on the results of this study, the anabolic effects could not be observed in simple periapical radiographs by this measurement method, which is used in daily clinical routine.

Key words: statin, hiperlipidemia, cardiovascular disease, implant, osseointegration

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalık (KVH) ve osteoporoz ile ilişkili halk sağlığı sorununun boyutu, son yıllarda tıp literatüründe geniş çapta tartışılmakta ve aralarındaki ilişki belgelenmektedir.¹ Artan kanıtlar hem ateroskleroz hem de vasküler kalsifikasyon ile ilişkili olan osteoporoz gibi vasküler ve kemik hastalıklarını birbirine bağlamaktadır. Bu ilişki genellikle yaşlanmanın bir sonucu olarak göz ardı edilse de, tüm çalışmalarda olmasa da bazılarında yaş ayarlamasından sonra ilişki önemini korumaktadır.²⁻⁴ Osteoporotik postmenopozal kadınlar, aynı yaştaki kontrollere göre KVH açısından daha fazla risk altındadır.⁵ Daha düşük kemik yoğunluğu ve osteoporoz izlenen hastalarda daha yüksek lipid seviyeleriyle, daha şiddetli koroner ateroskleroz ve emboli sonucu ölümü riski daha yüksektir. Ateroskleroz ve dolayısıyla KVH batı ülkelerinde önde gelen ölüm nedenlerindedir.¹ Öte yandan osteoporoz ve buna bağlı gelişen komplikasyonlardan; kemiklerdeki kırıklar ayrı bir sorunu temsil etmektedir. Bu bağlamda kardiyovasküler risk faktörleri ve kemik metabolizması çeşitli araştırmacılar tarafından incelenmiştir.⁶⁻⁸

Statin ilaç ailesi, karaciğerde kolesterol biyosentezini azaltmak ve arteriyosklerotik kardiyovasküler hastalık ile ilişkili olan düşük yoğunluklu lipo-protein kolesterol (LDL-C) seviyelerini azaltmak için güvenli ve etkili terapötik ajanları temsil eder.⁹ Kolesterol düşürücü özelliklerine ek olarak çeşitli yararları nedeniyle statinler; lipid profilini normalleştirmek ve KVH'yi önlemekle doğrudan ilişkili olmayan çeşitli durumlar için yeni bir tedavi stratejisi olarak son zamanlarda büyük ilgi görmüştür. Statinler, kemik metabolizması üzerindeki olumlu etkileri ile başta sert doku iyileşmesi olmak üzere ağız sağlığı üzerinde olumlu etkiler göstermektedir.¹⁰⁻¹²

Oral ve maksillofasial cerrahide rutin işlemlerden biri olan dental implant uygulamalarında, osseointegrasyon sürecinde kemik yoğunluğu önemli olduğundan, bu ça-

lışmada hiperlipidemi nedeniyle statin grubu ilaç kullanan ve hiç kullanmamış hastaların basit periapikal radyografilerinde kemik yoğunluğunun incelenmesi ve klinisyenler için faydalı olabilecek bir ilişkin varlığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Helsinki Deklerasyonu'na uygun olarak Yeditepe Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (Araştırma no: 1933-1273). Ocak 2018 ile Ocak 2020 arasında, yaşları 55 ile 65 arasında değişen ($59,72\pm 3,21$) 300 kadın hastanın 300 periapikal radyografisi değerlendirildi. Hastalar 2 gruba ayrıldı; en az 1 yıldır statin kullanan ilaç grubu (n: 200) ve statin kullanmayan kontrol grubu (n: 100). Hastaların yaşı, periapikal radyografi lokalizasyonu ve kemik yoğunluğu parametreleri, sigara içip içmediği kaydedildi. Osteoporotik ajan kullanan, atorvastatin ve rosuvastatin dışında statin kullanan, metabolik kemik hastalığı, kemo-terapi veya radyoterapi öyküsü olan, erkek ve American Anesthesiologist Association (ASA) III ve üzeri olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Bu retrospektif çalışmaya dahil edilen tüm periapikal radyografiler hastanede X-550 Type EX-2 modeli (J. Morita MFG. CORP., Kyoto, Japonya) ile çekilmiştir. Kemik yoğunluğu parametrelerinin değerlendirilmesinde Digora yazılımı (KerrHawe SA, Bioggio, Switzerland) aracılığıyla 3 noktadan (apikal, mesial ve distal) ortalama değerler kullanıldı.

İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra Shapiro - Wilk normallik testi ile değişkenlerin dağılımına bakılmış, normal dağılım gösteren değişkenlerin gruplar arası karşılaştırmalarında tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi, değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede Pearson korelasyon testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Bu retrospektif çalışmaya toplam 300 periapikal radyografi dahil edildi. Radyografilerin lokalizasyonuna göre sayı ve yüzdesi: Anterior mandibula (76; %25,33), anterior maksilla (77; %25,67), posterior maksilla (89; %29,67), posterior mandibula (58; %19,33) olarak izlendi. Tüm gruplarda sigara içenler %28,67 olarak bulundu (Tablo 1). İlaç ve kontrol grupları arasında yaş ortalaması, kemik yoğunluğu değerleri ve sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi.

Atorvastatin (n:148) ve Rosuvastatin (n:52) kullanılan statin ilaçları olup, kemik yoğunluğu değerleri sırasıyla $111,33\pm 22,46$ ve $105,62\pm 8,8$ (Tablo 2), kontrol grubunda

109,97±26,60 (Tablo 1) olarak gözlemlendi.

Tablo 1. Kontrol ve ilaç grubu hastalarının dağılımı

	Kontrol Grubu		İlaç Grubu		p
	n:100		n:200		
Yaş	59,52±3,17		59,91±3,27		0,333*
Kemik Yoğunluğu	109,97±26,60		109,84±21,67		0,965*
Lokasyon	Anterior Mandibula	27 27,00%	49 24,50%		0,760+
	Anterior Maxilla	28 28,00%	49 24,50%		
	Posterior Maksilla	26 26,00%	63 31,50%		
	Posterior Mandibula	19 19,00%	39 19,50%		
Kötü	Sigara (-)	71 71,00%	143 71,50%		
Alışkanlık	Sigara (+)	29 29,00%	57 28,50%		0,928+

*Bağımsız t testi +Ki kare testi

Gruplar arası ve ilaç grubu içerisinde Atorvastatin ve Rosuvastatin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi (Tablo 2).

Tablo 2. İlaç grubu hastalarının dağılımı

	Atorvastatin		Rosuvastatin		p
	n:148		n:52		
Yaş	59,61±3,17		60,75±3,12		0,03*
Kemik Yoğunluğu	111,33±22,46		105,62±8,81		0,102*
Lokasyon	Anterior Mandibula	40 27,03%	9 17,31%		0,259+
	Anterior Maksilla	35 23,65%	14 26,92%		
	Posterior Maksilla	42 28,38%	21 40,38%		
	Posterior Mandibula	31 20,95%	8 15,38%		
Kötü	Sigara (-)	107 72,30%	36 69,23%		
Alışkanlık	Sigara (+)	41 27,70%	16 30,77%		0,673+

*Bağımsız t testi +Ki kare testi

Ortalama anterior mandibula kemik yoğunluğu değeri kontrol grubunda posterior maksillaya göre (p=0,017) ve ilaç grubunda anterior ve posterior maksilla, posterior mandibulaya göre (p=0,035, p=0,0001) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. İlaç grubunda posterior mandibula, posterior maksillaya göre anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,048). Diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi. (p>0,05) (Tablo 3).

Tablo 3. Periapikal radyografi lokasyon dağılımları

Grup	Kemik		
	N	Yoğunluğu	p‡
Kontrol Grubu	Anterior Mandibula	27 121,15±41,55	0,021
	Posterior Mandibula	19 113,61±20,96	
	Anterior Maksilla	28 106,11±15,26	
	Posterior Maksilla	26 99,86±13,04	
İlaç Grubu	Anterior Mandibula	49 123,8±24,42	0,0001
	Posterior Mandibula	39 112,15±22,3	
	Anterior Maksilla	49 104,73±15,44	
	Posterior Maksilla	63 101,54±17,55	

‡Tek yönlü Varyans Analizi

TARTIŞMA

Statinlerin kemik metabolizması üzerinde farklı şekillerde anabolik etkiler gösterdiği belgelenmiştir. Statinler, kemik morfojenik protein-2'nin (BMP-2) gen ekspresyonunu artırarak osteoblastik kemik iliği kök hücrelerinin farklılaşmasını uyarır.¹³ Ayrıca osteoblastların apoptozunu inhibe ederek kemik oluşumunu artırırlar. Kemik sürekli olarak yeniden şekillenir ve statinler kemik döngüsü esnasında osteoklastik kemik aktivitesini baskılayarak kemik rezorpsiyonunu inhibe ederler. Statinlerin kemik modülasyon özellikleri de implantların osseointegrasyonunda umut verici etkilere sahip olduğu hayvan çalışmalarında belirtilmektedir.^{14,15}

Hayvan çalışmalarının histomorfometrik sonuçlarını özetleyen üç sistematik derleme, topikal ve sistemik statinlerin dental implantların osseointegrasyonunu iyileştirmek için pro-osteojenik bir ajan olarak işlev görme kapasitesini araştırmıştır. Seçilen çalışmaların sonuçları, statinlerin implantların çevresinde kemik oluşumunda istatistiksel olarak anlamlı bir artışa neden olduğunu göstermiştir. Statin uygulaması hem kemik oluşumunu hem de yoğunluğunu arttırmış ve implantlar çevresinde ve/veya kemik-implant temasında yeni kemik oluşumunu indüklemiştir.¹⁶⁻¹⁸

Çalışmalar, osteoporoz gibi sistemik hastalıkların osseointegrasyona zarar verdiğini ve bunun da implant stabilitesinde azalmaya yol açtığını göstermiştir. Bununla birlikte, statinlerin osteoporoz tedavisinde yararlı bir etkiye sahip olduğu, in vivo ve klinik pratikte doğrulanmıştır. Bununla birlikte, statin tipi, uygulama yolu ve dozaj gibi farklı faktörlerle ilişkili tartışmalı sonuçlar mevcuttur.¹⁹⁻²⁰

Bu çalışmada özellikle 55-65 yaş arası kadın hastalar seçildi. Statin grubu ilaçların potansiyel radyografik etkil-

erini ortadan kaldırmak için osteoporotik ajan kullanımı çalışma dışı bırakıldı. Statinlerin lokal ve sistemik kullanımının kemik metabolizması üzerine etkileri literatürde gösterildiğinden⁵⁻¹², bu çalışmada bu etkilerin radyografik sonuçlarının en basit ve en sık kullanılan periapikal radyografilerde değerlendirilmesi amaçlanmıştır. İlaç ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında kemik yoğunluğu değerlendirmesi için istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç izlenmemiştir.

Çalışmanın limitasyonları arasında, hastanın 1 yılı ne kadar aşan süreyle ilaç rejiminde olduğu ve ilaç doz ayarımının dikkate alınmamış olmasıdır. Hastalar, hiperlipidemi için kullanılan ilaçlar hakkında detaylı bilgi vermeyen rutin diş muayenesinde alınan tıbbi öyküler analiz edilerek seçildi.

SONUÇ

Sonuç olarak hem hayvan çalışmaları hem de klinik çalışmalar, özellikle osteoporotik hastalarda kemik oluşumunu iyileştirmek için statinlerin lokal veya sistemik kullanımının yeni, güvenli, ucuz ve erişilebilir bir terapötik ajan olarak düşünülmesi gerektiğini göstermektedir.^{9,10-12} Statinlerin etkileri literatürde iyi belirlenmiş olmasına rağmen, bu çalışmanın sonuçlarına dayanarak, günlük klinik rutinde kullanılan periapikal radyografilerde anabolik etkiler gözlenmemiştir.

Teşekkür

Katkıları için Yeditepe Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Zehra Semanur Dölekoğlu'na teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Yezerska I, Hernández Hernández JL, Olmos Martínez JM, González Macías J. Dyslipidemia and bone metabolism. A common bond of the osteoporosis and atherosclerosis? *Rev Osteoporos Metab Miner* 2011;3:41-50.
2. Ouchi Y, Akishita M, de Souza AC, Nakamura T, Orimo H. Age-related loss of bone mass and aortic/aortic valve calcification: reevaluation of recommended dietary allowance of calcium in the elderly. *Ann New York Acad Sci* 1993;676:297-307.
3. Banks LM, Lees B, MacSweeney JE, Stevenson JC. Effect of degenerative spinal and aortic calcification on bone density measurements in post-menopausal women: links between osteoporosis and cardiovascular disease? *Euro J Clin Invest* 1994;12:813-817.
4. Dent CE, Engelbrecht HE, Godfrey RC. Osteoporosis of lumbar vertebrae and calcification of abdominal aorta in women living in Durban. *BMJ* 1968;4:76-79.
5. von der Recke P, Hansen MA, Hassager C. The association between low bone mass at the menopause and cardiovascular mortality. *Am J Med* 1999;106:273-278.
6. Callister TQ, Raggi P, Cooil B, Lippolis NJ, Russo DJ. Effect of HMG-CoA reductase inhibitors on coronary artery

disease as assessed by electron-beam computed tomography. *N Engl J Med* 1998;339:1972-1978.

7. Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, Boyce B, Zhao M, Gutierrez G. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999;286:1946-1949.
8. Edwards CJ, Hart DJ, Spector TD. Oral statins and increased bone-mineral density in postmenopausal women. *Lancet* 2000;355:2218-2219.
9. Witztum JL, Steinberg D. Role of oxidized low density lipoprotein in atherogenesis. *J Clin Invest* 1991;88:1785-1791.
10. Ide M, Papapanou PN. Epidemiology of association between maternal periodontal disease and adverse pregnancy outcomes-systematic review. *J Periodontol* 2013;84:181-194.
11. Martinez-Herrera M, Silvestre-Rangil J, Silvestre FJ. Association between obesity and periodontal disease. A systematic review of epidemiological studies and controlled clinical trials. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2017;22:708-715.
12. Peng J, Song J, Han J, Chen Z, Yin X, Zhu J, Song J. The relationship between tooth loss and mortality from all causes, cardiovascular diseases, and coronary heart disease in the general population: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Biosci Rep* 2019. 39 (1) <https://doi.org/10.1042/BSR20181773>.
13. Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, Schlegel B, Jick H. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* 2000;283:3205-3210.
14. Vortkamp A, Lee K, Lanske B, Segre GV, Kronenberg HM, Tabin CJ. Regulation of rate of cartilage differentiation by Indian hedgehog and PTH-related protein. *Science* 1996;273:613-621.
15. Porter JA, Young KE, Beachy PA. Cholesterol modification of hedgehog signaling proteins in animal development. *Science* 1996;274:255-259.
16. Kellesarian SV, Al Amri MD, Al-Kheraif AA, Ghanem A, Malmstrom H, Javed F. Efficacy of local and systemic statin delivery on the osseointegration of implants: a systematic review. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2017;32:497-506.
17. Fu JH, Bashutski JD, Al-Hezaimi K, Wang HL. Statins, glucocorticoids, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: their influence on implant healing. *Implant Dent* 2012;21:362-367.
18. Moraschini V, Almeida DCF, Calasans-Maia JA, Diuana Calasans-Maia M. The ability of topical and systemic statins to increase osteogenesis around dental implants: a systematic review of histomorphometric outcomes in animal studies. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2018;47:1070-1078.

19. Moriyama Y, Ayukawa Y, Ogino Y, Atsuta I, Koyano K. Topical application of statin affects bone healing around implants. *Clin Oral Implants Res* 2008;19:600-605.

20. Moriyama Y, Ayukawa Y, Ogino Y, Atsuta I, Todo M, Takao Y, Koyano K. Local application of fluvastatin improves peri-implant bone quantity and mechanical properties: a rodent study. *Acta Biomater* 2010;6:1610-1618.