



**OSTEOPORÖZ HASTALARINDA ORAL VE İNTRAVENÖZ
BİFOSFONAT KULLANIMININ ÇENELERDEKİ KEMİK
YOĞUNLUĞUNA ETKİSİNİN FRAKTAL ANALİZ YÖNTEMİ
KULLANILARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

Ferhat MUSULLUOĞLU

AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Hilal ALAN**

Uzmanlık Tezi-2022

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**OSTEOPORÖZ HASTALARINDA ORAL VE İNTRAVENÖZ BİFOSFONAT
KULLANIMININ ÇENELERDEKİ KEMİK YOĞUNLUĞUNA ETKİSİNİN
FRAKTAL ANALİZ YÖNTEMİ KULLANILARAK KARŞILAŞTIRILMASI**

Ferhat MUSULLUOĞLU

**Ağız Diş Ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. Hilal ALAN**

**MALATYA
2022**

İÇİNDEKİLER

ÖZET	vi
ABSTRACT.....	vii
SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
TABLolar DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Osteoporoz	4
2.1.1. Osteoporoz Tanımı	4
2.1.2. Epidemiyoloji.....	6
2.1.2.1. Kalça Kırıkları	7
2.1.2.2. Vertebra Kırıkları.....	8
2.1.2.3. Distal Ön Kol Kırıkları	8
2.1.3. Osteoporoz Risk Faktörleri.....	8
2.1.4. Osteoporozun Sınıflandırılması	9
2.1.4.1. Primer Osteoporoz	10
2.1.4.2. Sekonder Osteoporoz.....	10
2.1.5. Osteoporozun Tanısı	11
2.1.5.1. Tıbbi Geçmiş ve Fiziksel Muayene	12
2.1.5.2. Görüntüleme Yöntemleri	12
2.1.5.2.1. Konvansiyonel Radyografiler	12
2.1.5.2.2. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümleri.....	13
2.1.5.2.2.1. Tek Foton Absorbsiyometre (TFA)	13
2.1.5.2.2.2. Çift Foton Absorbsiyometre (ÇFA).....	13
2.1.5.2.2.3. Single-Energy X-Işını Absorbsiyometresi (SEXA).....	13
2.1.5.2.2.4. Dual-Enerji X-Işın Absorbsiyometresi (DEXA)	14
2.1.5.2.2.5. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (KBT).....	15
2.1.5.2.2.6. Yüksek Rezolüsyonlu Periferik Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (HRpQCT)	16
2.1.5.2.2.7. Kantitatif Ultrason (QUS).....	16
2.1.5.2.2.8. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)	16

2.1.5.2.2.9. Kemik Biyopsisi	17
2.1.5.2.2.10. Kemik Sintigrafisi	17
2.1.5.3. Osteoporozde Biyokimyasal Markırlar	17
2.1.5.3.1. Laboratuvar Yöntemleri	17
2.1.5.3.2. Kemik Yapım Belirteçleri	18
2.1.5.3.3. Kemik Yıkım Belirteçleri	19
2.1.6. Osteoporozun Tedavisi	20
2.1.6.1. Non-Farmakolojik Tedavi	20
2.1.6.1.1. Beslenme	20
2.1.6.1.2. Fiziksel Aktivite ve Egzersiz	23
2.1.6.2. Farmakolojik Tedavi	23
2.1.6.2.1. Hormon Replasman Tedavisi (HRT)	23
2.1.6.2.2. Selektif Östrojen Reseptör Modölatörleri (SERM)	24
2.1.6.2.3. Bifosfonatlar (BP)	24
2.1.6.2.4. Denosumab	24
2.1.6.2.5. Kalsitonin	25
2.1.6.2.6. Stronsiyum Ranelat	25
2.1.6.2.7. Teriparatid ve Abaloparatid	26
2.2. Bifosfonat	26
2.2.1. Bifosfonatların Tarihçesi	26
2.2.2. Bifosfonatların Kimyasal Yapısı	27
2.2.2.1. Nitrojen İçermeyen Bifosfonatlar	29
2.2.2.2. Nitrojen İçeren Bifosfonatlar	30
2.2.3. Bifosfonatların Farmakolojisi ve Etki Mekanizmaları	30
2.2.3.1. Bifosfonatların Antitümoral Etkileri	32
2.2.3.2. Bifosfonatların Anti-Anjiyogenik Etkileri	32
2.2.3.3. Bifosfonatların Osteoblastlar Üzerine Etkileri	32
2.2.4. Bifosfonatların Endikasyonları ve Klinik Kullanımları	32
2.2.4.1. Postmenopozal Osteoporoz Tedavisinde Kullanılan Bifosfonatlar	33
2.2.4.1.1. Osteoporoz Tedavisinde Kullanılan Oral Bifosfonatlar	34
2.2.4.1.1.1. Alendronat	34
2.2.4.1.1.2. Risedronat	34
2.2.4.1.1.3. Etidronat	35
2.2.4.1.1.4. Ibandronat	35

2.2.4.1.2. Osteoporoz Tedavisinde Kullanılan Intravenöz Bifosfonatlar	36
2.2.4.1.2.1. Ibandronat	36
2.2.4.1.2.2. Zoledronat	36
2.2.4.1.2.3. Pamidronat	37
2.2.4.1.2.4. Klodronat	37
2.2.5. Bifosfonatların Yan Etkileri.....	38
2.2.5.1. Bifosfonat Kullanımının Sistemik Yan Etkileri.....	38
2.2.5.2. Bifosfonat Kullanımının Oral Kavitedeki Yan Etkileri	39
2.3. Diş Hekimliğinde Kemik Kalite ve Miktar Belirleme Yöntemleri.....	41
2.3.1. Mandibular Radyomorfometrik İndeksler	41
2.3.1.1. Panoramik Mandibular İndeks (PMI)	42
2.3.1.2. Mandibular Kortikal İndeks (MCI).....	43
2.3.1.3. Foramen Mentalenin Altındaki Kortikal Kalınlık (Mental indeks-MI).....	44
2.3.1.4. Gonial İndeks (GI)	45
2.3.1.5. Antegonial İndeks (AI)	46
2.3.2. Fraktal Analiz Yöntemi	47
3. MATERYAL METOT	52
3.1. Radyografik Ölçümler	54
3.2. Fraktal Boyut Analizi.....	56
3.3. Çalışmanın Güç Analizi.....	61
3.4. İstatistiksel Değerlendirme	61
4. BULGULAR.....	62
5. TARTIŞMA	75
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	92
KAYNAKLAR	95
EKLER.....	128
Ek-1. Etik Kurul Formu	128

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince çalışmalarında bana yardımcı olmak için hiçbir zaman desteğini ve emeğini esirgemeyen, her konuda sorunlarımı rahatlıkla paylaşıp güler yüzlü çözümler aldığım, bana sabır ve özveriyle yol gösteren çok değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Hilal ALAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca çok az beraber çalışma fırsatı bulmuş olsam da Gerek mesleki gerekse hayata dair bana öğrettiklerinden her zaman minnet duyacağım kıymetli hocam Sn. Doç. Dr. Ümit YOLCU'ya,

Eğitimim boyunca bilgilerinden yararlandığım ve her konuda desteklerini gördüğüm değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Bahadır SANCAR'a

Yoğun çalışma temposuna rağmen bu tezin planlanması, verilerin elde edilmesi ve yorumlanmasındaki emeklerinden ötürü Uzm. Dt. Serkan YILMAZ'a

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı'nda birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sevgili asistan arkadaşlarım ve tüm klinik bölüm personelimize,

Asistanlık zamanlarımı anlamlı ve keyifli geçirmeme vesile olan değerli arkadaşlarım Dt. Özlem ELVERİŞLİ ve Dr. Hande SÖZÜBATMAZ'a

Diş hekimliği eğitimine beraber başladığım ve her zaman desteklerini gördüğüm değerli arkadaşlarım Dr. Öğr. Üyesi Savaş SAĞMAK, Uzm. Dt. Mehmet Ozan TAŞ, Dt. Ömer Faruk İLHAN'a,

Hayatım boyunca her zaman yanımda olan, sevincim, huzurum ve başarımın mimarları olan, emeklerinin ve fedakarlıklarının karşılığını asla ödeyemeyeceğim annem Beyhan MUSULLUOĞLU, babam Abdullah MUSULLUOĞLU, abim Fatih MUSULLUOĞLU ve sevgili eşi Sedef MUSULLUOĞLU'na,

Uzmanlık eğitimim boyunca beni motive eden, bilgi ve tecrübeleriyle bana her zaman yol gösteren sevgili eşim Uzm. Dt. Suna MUSULLUOĞLU'na,

En içten sevgi ve saygılarımı sunar, teşekkür ederim.

ÖZET

Osteoporöz Hastalarında Oral Ve İntravenöz Bifosfonat Kullanımının Çenelerdeki Kemik Yoğunluğuna Etkisinin Fraktal Analiz Yöntemi Kullanılarak Karşılaştırılması

Amaç: Çalışmamızda; postmenopozal osteoporoz nedeniyle bifosfonat kullanan 50 yaş üzerindeki kadınlarda, bifosfonat kullanım süresi ve veriliş yolunun mandibular kortikal ve trabeküler kemik üzerine etkilerini öğrenmeyi ve dental panoramik radyogramların osteoporozun erken teşhisindeki yerini değerlendirmeyi hedefledik.

Materyal ve metot: Elli yaş üstü postmenopozal 90 birey çalışmamıza dahil edildi. I. Grup sağlıklı bireyler (n=30), II. Grup oral bifosfonat kullanan osteoporoz hastalar (n=30), III. Grup intravenöz (IV) bifosfonat kullanan osteoporoz hastalar (n=30) olacak şekilde gruplandırıldı. Her grup posterior bölgede molar diş varlığına göre 2 alt gruba ayrıldı. Panoramik radyogram üzerinde seçilen ilgili bölgelerde (Region of Interest-ROI) fraktal analiz yöntemi ile trabeküler kemik yoğunluğu sayısal olarak belirlendi. Mandibulanın mental foramen altında kalan kortikal kemik genişliği (MCW) ölçüldü. Elde edilen veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Elde edilen bulgulara göre oral veya intravenöz bifosfonat kullanan dişli ve dişsiz bireylerin fraktal boyut (FB) değerleri sağlıklı bireylere oranla ölçülen her bölgede daha düşük FB değerleri elde edilmiştir. Yine ilaç kullanım şekli fark etmeksizin hem oral hem IV bifosfonat kullanan hastaların mandibular kortikal kemik kalınlıkları sağlıklı bireylere oranla anlamlı oranda az olduğu görülmüştür. Oral bifosfonat kullanan dişli bireyler ile IV bifosfonat kullanan dişli bireylerin FB değerleri birbirine yakın olmakla birlikte seçilen iki ROI bölgesinde oral bifosfonat kullanan hastalarda anlamlı oranda düşük sonuçlar elde edilmiştir. Dişsiz hastalarda ise yine yakın değerler elde edilmiş olmasına karşın sadece bir bölgede oral bifosfonat kullanan hastaların IV bifosfonat kullanan hastalara oranla anlamlı oranda daha düşük değere sahip olduğunu gördük. Mandibular kortikal kalınlık ölçümlerinde ise anlamlı bir farklılık olmasa da oral bifosfonat kullanan bireylerin dişli veya dişsiz oluşu fark etmeksizin IV bifosfonat kullanan bireylere oranla daha düşük MCW değerlerine sahip olduğu görülmüştür. Bifosfonatların kullanım süreleri ile mandibulanın ilgili bölgelerinden elde ettiğimiz fraktal değerler arasında anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır.

Sonuçlar: Elde ettiğimiz sonuçlar bize intravenöz bifosfonat kullanımının mandibulanın trabeküler ve kortikal kemiklerinde daha iyi bir kemik kazanımı elde edilmesinde önemli bir rol aldığını düşündürmektedir. MCW değerlerinin ölçümünün ise osteoporoz hastalarında önemli bir belirteç olarak hastaların erken teşhisinde ve gerekli bölümlere yönlendirmesinde önemli bir tanı aracı olarak kullanılması gerektiğini savunuyoruz.

Anahtar kelimeler: osteoporoz, bifosfonat, fraktal

ABSTRACT

Comparison of the Effect of Oral and Intravenous Bisphosphonate Use on Bone Density in the Jaws in Osteoporosis Patients Using Fractal Analysis Method

Aim: In our study; we aimed to learn the effects of bisphosphonate use duration and route of administration on mandibular cortical and trabecular bone in women over 50 years of age using bisphosphonates for postmenopausal osteoporosis, and to evaluate the place of dental panoramic radiograms in the early diagnosis of osteoporosis.

Materials and Method: 90 postmenopausal individuals over the age of 50 were included in our study. Group I; healthy individuals (n=30), II. Group; osteoporosis patients using oral bisphosphonates (n=30), III. Group; Osteoporosis patients using intravenous (IV) bisphosphonates (n=30) were grouped as. Each group was divided into 2 subgroups according to the presence of molar teeth in the posterior region. Trabecular bone density was determined numerically by fractal analysis method in the relevant regions (ROI) selected on the panoramic radiogram. The width of the cortical bone (MCW) under the mental foramen of the mandible was measured. Obtained data were evaluated statistically.

Results: According to the findings, fractal dimension (FB) values of toothed and edentulous individuals using oral or intravenous bisphosphonates were lower in every region measured compared to healthy individuals. Again, regardless of the type of drug use, it was observed that the mandibular cortical bone thickness of the patients using both oral and IV bisphosphonates was significantly lower than the healthy individuals. Although the FB values of toothed individuals using oral bisphosphonates and toothed individuals using IV bisphosphonates were close to each other, significantly lower results were obtained in patients using oral bisphosphonates in the two selected ROI regions. Although similar values were obtained in edentulous patients, we found that patients using oral bisphosphonates in only one region had a significantly lower value than patients using IV bisphosphonates. Although there was no significant difference in mandibular cortical thickness measurements, it was observed that individuals using oral bisphosphonates had lower MCW values than individuals using IV bisphosphonates, regardless of whether they were toothed or edentulous. No significant correlation was found between the duration of use of bisphosphonates and the fractal values obtained from the relevant regions of the mandible.

Conclusions: Our results suggest that the use of intravenous bisphosphonates plays an important role in achieving a better bone gain in the trabecular and cortical bones of the mandible. We argue that the measurement of MCW values, as an important marker in osteoporosis patients, should be used as an important diagnostic tool in the early diagnosis of patients and directing them to the necessary departments.

Keywords: osteoporosis, bisphosphonate, fractal

SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

OP	: Osteoporoz
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization)
ISCD	: Uluslararası Klinik Dansitometri Derneği
DEXA	: Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometri
FRAX	: Kırılma Riski Değerlendirme Aracı
NOF	: Ulusal Osteoporoz Vakfı
IOF	: Uluslararası Osteoporoz Vakfı
KMİ	: Kemik Mineral İçeriği
HU	: Hounsfield Unit
CTX	: Tip I Kollojen C-terminal Telopektid
NTX	: Tip I Kollojen N-terminal Telopektid
PTH	: Parathormon
BP	: Bifosfonat
FDA	: Food and Drug Administration
IV	: İntravenöz
BRONJ	: Bifosfonatla İlişkili Çene Kemiği Nekrozu
AAOMS	: Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği
MRONJ	: İlaçla İlişkili Çene Kemiği Nekrozu
FB	: Fraktal Boyut
ROI	: Region of Interest
mg:	: Miligram
Kv	: Kilovolt
mA	: Miliamper
mm	: Milimetre

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1. Yaşa Göre Kemik Kütlesi Hacmi	21
Şekil 2.2. Pirofosfat (a) ve Bifosfonatların (b) Kimyasal Yapısı	28
Şekil 2.3. Farklı Bifosfonatların Molekül Yapıları.....	29
Şekil 2.4. Panoramik Mandibular İndeks	43
Şekil 2.5. Mandibular Kortikal İndeks, Klemetti Sınıflaması.	44
Şekil 2.6. Mental İndeks	45
Şekil 2.7. Gonial indeks (GI).....	46
Şekil 2.8. Antegonial indeks (AI)	47
Şekil 2.9. Düzgün şekiller ve fraktal boyutları	48
Şekil 3.1. Planmeca Proline XC Panoramik Cihazı.....	55
Şekil 3.2. Mental İndeks (MI), Mandibular Kortikal Genişlik (MCW)	56
Şekil 3.3. Posterior dişli bir yarım çenede seçilen ilgili alanlar (ROI).....	57
Şekil 3.4. Posterior dişsiz bir yarım çenede seçilen ilgili alanlar (ROI)	58
Şekil 3.5. Fraktal boyut analizinin aşamaları	59
Şekil 3.6. Fraktal analizde kutu sayma algoritması	60
Şekil 3.7. Değerlerin logaritmik ölçekte çizimi.....	60
Şekil 4.1. İV bifosfonat kullanan dişli bireyler ile sağlıklı dişli bireylerin ROI 4 değerleri arasındaki farklılık	63
Şekil 4.2. Oral bifosfonat kullanan dişli bireyler ile sağlıklı dişli bireylerin ROI 1, 2 ve 4 değerleri arasındaki farklılıklar	63
Şekil 4.3. Oral bifosfonat kullanan dişli bireyler ile IV bifosfonat kullanan dişli bireylerin ROI 1 ve 2 değerleri arasındaki farklılıklar	64
Şekil 4.4. İV bifosfonat kullanan dişsiz bireyler ile sağlıklı dişsiz bireylerin ROI 1 ve 4 değerleri arasındaki farklılıklar	65
Şekil 4.5. Oral bifosfonat kullanan dişsiz bireyler ile sağlıklı dişsiz bireylerin ROI 1, 2, 3 ve 4 değerleri arasındaki farklılıklar	66
Şekil 4.6. Oral bifosfonat kullanan dişsiz bireyler ile IV bifosfonat kullanan dişsiz bireylerin ROI 2 değerleri arasındaki farklılık	66
Şekil 4.7. Dişli bireylerde oral bifosfonat kullanım süresi ile ROI 2 değerleri arasındaki ilişki	68

Şekil 4.8. Dişli bireylerde İV bifosfonat kullanım süresi ile ROI 2 değerleri arasındaki ilişki	68
Şekil 4.9. İV bifosfonat kullanan dişli bireyler ile sağlıklı dişli bireylerin MCW değerleri arasındaki farklılık	70
Şekil 4.10. İV bifosfonat kullanan dişsiz bireyler ile sağlıklı dişsiz bireylerin MCW değerleri arasındaki farklılık	71
Şekil 4.11. Oral bifosfonat kullanan dişli bireyler ile sağlıklı dişli bireylerin MCW değerleri arasındaki farklılık	71
Şekil 4.12. Oral bifosfonat kullanan dişsiz bireyler ile sağlıklı dişsiz bireylerin MCW değerleri arasındaki farklılık	72
Şekil 4.13. Dişsiz Bireylerde tedavi grupları açısından ROI değerlerinin Roc curve testi ile incelenmesi	72
Şekil 4.14. Dişli Bireylerde tedavi grupları açısından ROI değerlerinin Roc curve testi ile incelenmesi	73

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1. Osteoporoz Risk Faktörleri	9
Tablo 2.2. Osteoporozun Sınıflandırılması	9
Tablo 2.3. Osteoporoz Neden Olan Sekonder Etkenler	11
Tablo 2.4. Dünya Sağlık Örgütü'nün Kemik Mineral Yoğunluğuna Göre Osteoporoz Tanımı	15
Tablo 2.5. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Göstergeleri	18
Tablo 2.6. Önerilen Günlük Kalsiyum Alım Miktarları	22
Tablo 2.7. Günümüzde kullanılan bifosfonatların endikasyonları, veriliş yolu, kullanım dozu ve nitrojen içerikleri	33
Tablo 4.1. İV-Oral bifosfonat kullanan dişli ve sağlıklı dişli bireylerin ROI'leri arasındaki farklılıkların karşılaştırılması	62
Tablo 4.2. İV-Oral bifosfonat kullanan dişsiz ve sağlıklı dişsiz bireylerin ROI'leri arasındaki farklılıkların karşılaştırılması	64
Tablo 4.3. Bifosfonat kullanım süreleri ile ROI değerleri arasındaki ilişki.....	67
Tablo 4.4. İV-Oral bifosfonat kullanan ve sağlıklı bireylerin MCW değerleri arasındaki farklılıkların karşılaştırılması	69
Tablo 4.5. Dişsiz bireylerin ROI değerlerinin tedavi grupları açısından tanısal test performansı	73
Tablo 4.6. Dişli bireylerin ROI değerlerinin tedavi grupları açısından tanısal test performansı	74

1. GİRİŞ

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve kemik dokunun mikro mimari yapısında meydana gelen bozulma ile karakterize yaygın bir iskelet sistemi hastalığıdır. Kemik mineral yoğunluğundaki azalma ve kemik yapısının değişmesi ile birlikte meydana gelen en büyük komplikasyon ise kemik kırıklarıdır. Bu hastalığın; dünya nüfusunun yaşlanması ile birlikte giderek artan insidansı, meydana getirdiği komplikasyonların yanı sıra ülkelerin sağlık harcamalarında önemli bir artışa neden olmaktadır (1). Dünya çapında 200 milyondan fazla kişinin osteoporoz olduğu tahmin edilmektedir (2). Osteoporoz sebebi ile meydana gelen kırıklar neticesinde; hastaneye yatış sürecindeki maliyetler, evde bakım ücretleri ve kayıp iş günlerinin meydana getirdiği ekonomik yükler hesaplandığında Amerika Birleşik Devletleri'ne yılda 18 milyar dolara, Avrupa'da ise yılda 36 milyar dolara mal olduğu tahmin edilmektedir (3). Ülkemizde ise 2010 yılında yapılmış Fraktürk araştırmasında 50 yaş üzerindeki bireylerin %50'sinde osteopeni ve %25'inde osteoporoz saptanmıştır (4).

Osteoporoz, etyolojisine göre primer osteoporoz ve sekonder osteoporoz olarak ikiye ayrılır. Primer osteoporoz; yaşlılığa veya bir aile hikayesine bağlı olarak görülürken sekonder osteoporoz herhangi bir hastalık sebebiyle veya çeşitli ilaçların kullanımına bağlı olarak görülen osteoporoz tipidir. Her yaş ve cinsiyette görülsede en sık postmenopozal kadınlarda ve yaşlılarda görülmektedir. 50-75 yaş aralığında kadınlarda ortaya çıkan ve östrojen eksikliği ile karakterize osteoporoz postmenopozal osteoporoz olarak kabul edilmektedir (5). Günümüzde osteoporoz teşhisinde "altın standart" olarak kabul edilen yöntem, çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) kullanılarak yapılan kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümlerine dayanmaktadır (6). Dünya Sağlık Örgütü bir hastanın kemik mineral yoğunluğu ile genç erişkin referans popülasyonun kemik mineral yoğunluğu arasındaki standart sapma farkına göre T-skoru olarak ifade edilen bir kemik mineral yoğunluğu sınıflaması yapmıştır. Bu sınıflamaya göre hastanın femur boynu KMY'si genç ve sağlıklı bir bireyin ortalamasının (T-skoru) 2.5 standart sapma (SS) altındaysa osteoporoz teşhisi konulur (7). Elde edilen değerdeki standart sapmanın miktarına göre dört sınıflama yapılmıştır.

Normal: KMY'deki standart sapmanın 1 veya 1'in altında olması (T değeri $\geq$ -1.0).

Osteopeni: KMY'deki standart sapmanın 1 ile 2.5 arasında olması ($-1.0 > T \text{ değeri} > -2.5$).

Osteoporoz: KMY'deki standart sapmanın 2.5'dan fazla olması ($T \text{ değeri} < -2.5$).

Şiddetli osteoporoz: KMY'deki standart sapmanın 2.5 veya 2.5'ten fazla olması ve bir veya daha fazla kırık mevcudiyeti (8,9).

Osteoporoz trabeküler kemiğin karmaşık ve dallanma gösteren mikroyapısında birtakım değişiklikler meydana getirir (10). Bu nedenle, karmaşık geometrik yapıların sayısal olarak değerlendirildiği fraktal boyut analizinin, kemiğin bu fraktal yapısından dolayı bir çok yazar tarafından osteoporoz gibi kemik hastalıklarının değerlendirilmesinde kullanımı önerilmiştir (11,12). Ayrıca, DEXA ile kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesi osteoporozun tanısında her ne kadar altın standart olarak kabul edilse de tek başına KMY, osteoporoz veya tedavilerin etkilerini izlemek ve kırık riskini tahmin etmek için optimal bir indeks olarak kabul edilemez (13). Dental radyogramların düşük maliyetli olması, kolay ulaşılabilir olması, düşük doz radyasyon kullanıyor olması osteoporozun erken tanısında kullanılabilmesini gündeme getirmiştir. Osteoporoz hastalarında mandibulanın KMY' si ile lomber omurga ve femur boynunun KMY' sinin korele olduğunun görülmesi de bu görüşü desteklemiştir (14). Bu nedenle panoramik radyogramlar üzerinde yapılan fraktal ölçümlerin ve radyomorfometrik indekslerin potansiyel osteoporoz göstergeleri olarak değerlendirilebileceği öne sürülmüştür (15,16).

Osteoporoz tedavisinde farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Non-farmakolojik tedavide, hastanın dengeli bir diyet programına tabii olması beklenirken, fiziksel aktivite ve egzersiz programları da önerilmektedir. Bunların yanı sıra hastanın sigara alkol gibi kötü alışkanlıklarından uzaklaşması hedeflenmektedir. Farmakolojik tedavide ise, antirezorptif ve anabolik ajanlar kullanılmaktadır (9). Osteoporoz tedavisinde en sık kullanılan antirezorptif ajan ise bifosfonatlardır. Bifosfonatlar, onkoloji başta olmak üzere birçok tıbbi alanda sıklıkla kullanılmaktadır. Oral ve intravenöz formları bulunan bu ilaçların oral formları genellikle osteopeni veya osteoporozlu hastalar için reçete edilirken, intravenöz formları ise öncelikle meme, prostat, akciğer gibi malignitelerin ve kemiğe metastaz yapanların tedavisinde kullanılır (17,18).

Literatürde, osteoporöz hastalarının bifosfonat kullanımına bağı olarak mandibulanın trabeküler ve kortikal kemiklerinde meydana gelen değışikleri ortaya koyan birçok çalışma mevcuttur. Ancak ilaç alım şeklinin (oral/ IV) mandibular kemikte yaptığı değışiklikleri kıyaslayan herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamız bu anlamda ilk çalışma olma özelliğini taşımaktadır. Çalışmamızda ilaç kullanım şeklinin ve süresinin mandibulanın kortikal ve trabeküler kemik üzerinde yaptığı değışiklikleri değerlendirmek ve bunun yanı sıra dental panoramik radyogramların osteoporozun tanısındaki yerinin varlığını araştırmayı hedefliyoruz.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Osteoporoz

2.1.1. Osteoporoz Tanımı

Osteoporoz (OP), kemik hacminin azalması ve kemik mikro mimarisinin bozulması ile kemik kırılabilirliğinin artmasına yol açan, kişinin yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen, multifaktöriyel ve görülme sıklığı yüksek bir iskelet sistemi hastalığıdır (19). Dünya çapında yetişkin bireyler arasında en yaygın görülen metabolik kemik hastalığıdır (20). Günümüzde yaşam süresinin artması ile daha önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir ve ülkelerin sağlık harcama giderlerinin önemli oranda artmasına neden olmaktadır. Dünya çapında yaklaşık 200 milyon kişi osteoporoz hastasıdır ve 50 yaşın üzerindeki her 3 kadından 1'i ve 5 erkekte 1'inin geri kalan yaşamlarında osteoporotik bir kırık yaşaması beklenmektedir (21). Amerikalılar üzerinde 2014 yılında yapılan bir araştırma, 10.2 milyon Amerika Birleşik Devleti (ABD) vatandaşının osteoporoz olduğunu ve diğer 43.4 milyonunun düşük kemik kütlelerine sahip olduğunu, yani toplam ABD yetişkin nüfusunun yarısından fazlasının etkilendiğini tahmin ediyor (22). Ülkemizde ise 2010 yılında Türkiye Osteoporoz Derneği'nin yapmış olduğu osteoporozun prevalansı ve kalça kırığı insidansını araştırdıkları Fraktürk çalışmasında, 50 yaş üzerindeki bireylerin %50'sinde osteopeni ve %25'inde osteoporoz saptamışlardır (23).

Osteoporozla ilgili gelişen kemik kırıkları en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Osteoporotik kırıklar, kişinin fiziksel hareketlerini kısıtlayan, kalıcı hasarlara yol açan hatta ölümle sonuçlanabilen komplikasyonlara neden olabilmektedir. Bu kırıklar, kişinin sağlık durumunun hızla bozulmasına ve yaşam kalitesinin düşmesine neden olur (24,25). Vücuttaki herhangi bir kemiğin gücü; kemiğin şekline, yoğunluğuna ve kalitesine bağlıdır. Kemik yoğunluğu kemik gücünün %60 ila %90'ından sorumludur. Osteoporotik kemikler dışarıdan normal kemik gibi görünebilir ve aynı boyuta sahip olabilirler fakat kemik korteksinin incilmesi veya trabeküler kemikte meydana gelen değişiklikler sonucunda kırılabilir bir hale gelirler (26). Dünya çapında her yıl yaklaşık dokuz milyon osteoporotik kırık meydana gelmektedir (27). Osteoporotik kemik kırıkları en çok omurga, kalça ve el bileklerinde görülmektedir. Menopoz sonrası kadınlarda osteoporoz ve osteoporoz kaynaklı kırık görülme olasılığı daha yüksek olsa da, erkeklerde hastalığın teşhis edilmesindeki gecikme, yetersiz tedavi

görme gibi sebeplerle osteoporotik kırıklardan ölme ihtimalleri daha yüksektir (28). Özellikle kalça kırıkları sonrası erkeklerde ölüm oranı %37 iken kadınlarda %17'dir (29,30). Osteoporotik kırıklar önemli bir ekonomik yüke neden olmaktadır. 2005 yılı itibariyle, kırıklar Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 14 ila 20 milyar dolara (3,31–33) ve Avrupa'da yılda 36 milyar Euro'ya mal oluyor (33). Bu yüzden hastalığın erken teşhisi ve kemiklerin kırılmadan önce güçlendirilmesi koruyucu tedavi kapsamında önem arz etmektedir.

1994 yılında, Dünya Sağlık Örgütü'nün bir Çalışma Grubu, kemik mineral yoğunluğuna (KMY) dayalı operasyonel bir osteoporoz tanımı oluşturdu. Osteoporozun tanısında günümüzde altın standart kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümüdür. KMY, Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından belirlenen kriterlere göre osteoporoz, osteopeni (düşük kemik kütlesi) veya normal olarak sınıflandırılır ve Uluslararası Klinik Dansitometri Derneği (ISCD) tarafından klinik uygulamada kullanım için sadeleştirilmiştir (34). Dünya Sağlık Örgütü bir hastanın kemik mineral yoğunluğu ile genç erişkin referans popülasyonun kemik mineral yoğunluğu arasındaki standart sapma farkına göre T-skoru olarak ifade edilen bir kemik mineral yoğunluğu sınıflaması yapmıştır. KMY değeri, birçok teknikle ölçülebilse de genellikle dual enerji X-ray absorpsiyometri (DEXA) ile ölçülmektedir. DEXA, lomber omurga, proksimal femur ve distal radius gibi klinik olarak ilgili bölgelerde kemik mineral yoğunluğunun (kalsiyum hidroksiapatit yoğunluğu) kesin ve doğru değerlendirilmesini sağlar (35). İskeletsel biyomekanik gücü ile DEXA tarafından ölçülen KMY arasında sağlam bir korelasyon vardır (36). KMY'deki her standart sapma düşüşü için, kırılma riskinde kabaca iki kat artış vardır (37). Elde edilen değerdeki standart sapmanın miktarına göre dört sınıflama yapılmıştır.

Normal: KMY'deki standart sapmanın 1 veya 1'in altında olması (T değeri ≥ -1.0).

Osteopeni: KMY'deki standart sapmanın 1 ile 2.5 arasında olması ($-1.0 > T$ değeri > -2.5).

Osteoporoz: KMY'deki standart sapmanın 2.5'dan fazla olması (T değeri < -2.5).

Şiddetli osteoporoz: KMY'deki standart sapmanın 2.5 veya 2.5'ten fazla olması ve bir veya daha fazla kırık mevcudiyeti (8,9).

Bu sınıflandırmalar, menopoz sonrası kadınlar ve 50 yaş ve üstü erkekler için geçerlidir. $\leq -2,5$ 'lik bir eşik T skoru, osteoporotik kırıklara maruz kalacak yetişkinleri belirlemek için %46'luk bir duyarlılığa ve %84'lük bir özgüllüğe sahiptir (38). DEXA ile elde edilen KMY değerleri gelecekteki kırık riskini öngörse de tek başına T skoru bu hastaları belirlemede yetersizdir. DEXA ölçümleri ile elde edilen T skoruna ilaveten; hastadan eksiksiz bir tıbbi anamnez alınması, klinik risk faktörlerinin belirlenmesi ve laboratuvar testlerinin değerlendirilmesi daha faydalı sonuçlar sağlayacaktır.

2.1.2. Epidemiyoloji

Osteoporoz, dünyada en çok görülen metabolik kemik hastalığıdır. Dünya nüfusunun yaşlanması nedeniyle osteoporozun sosyal ve ekonomik yükü giderek artmaktadır (39). Osteoporoz her yaşta ortaya çıkabilen ve hem erkekleri hem de kadınları etkileyen bir hastalıktır. Osteoporozda en objektif bulgu kırıklar olduğundan ve kemik mineral yoğunluğu ölçümlerinde tam bir standardizasyon sağlanamaması nedeniyle epidemiyolojik çalışmalar kırıklar üzerinden yapılmaktadır. 40 yaşından başlayarak, her iki cinsiyette de zamanla kemik kütlesi azalır, ancak kadınlarda özellikle 50 yaşından sonra menopozun başlaması nedeniyle kemik kütlesi daha hızlı kaybedilir ve kemiklerde kırılma riski daha fazla artar (20). Etnik köken ve ırk, osteoporoz insidansını etkileyen önemli faktörlerdir (40). Amerika Birleşik Devletleri'nde siyahi ve Asyalı-Amerikalı kadınlarda; beyaz, Hispanik veya Yerli Amerikalı kadınlara oranla daha düşük kırık oranları vardır (41,42). Kırık oranları ülkelere göre de önemli ölçüde değişmektedir. Svedbom ve ark. (43) yaptıkları çalışmada en yüksek kırık insidansının İskandinavya'da meydana geldiğini ortaya koymuşlardır. Özellikle kadınlar osteoporozla ilgili oluşan kemik kırıkları için risk altındadır ve birçok ülkede kadınlarda osteoporozla ilgili kırık görülme sıklığı erkeklerin iki katıdır (1). Bunun sebepleri arasında kadınlarda menopoz sonrası kemik yıkımının hızlanması, kadınların düşme olasılığının yüksek olması ve kadınların erkeklerden daha uzun yaşam sürelerine sahip olması gösterilebilir.

Osteoporoz başlangıçta asemptomatik olarak ortaya çıkabileceği için hastalar henüz DEXA taraması yaptırmadan osteoporotik kırık sonucu sağlık kuruluşuna başvurabilirler. Popülasyonun büyük bölümünde hastalığın teşhisi ancak bir kırık meydana geldiğinde konulur. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü tarafından hastalardaki kırık riskini değerlendirmek için Kırılma Riski Değerlendirme Aracını (FRAX)

geliştirilmiştir. FRAX hesaplamaları 10 yıllık kalça kırığı ve majör bir osteoporotik kırık geçirme olasılığını göstermektedir. Yalnızca KMY değerlendirmesi hastalarda kırık riskini tayin etmede yetersiz kalabilir bu yüzden KMY testinin FRAX ile kombinasyonu, risk altındaki hastaları belirlemenin en etkili yoludur. FRAX algoritmasına dahil edilen risk faktörleri: yaş, vücut kitle indeksi (VKİ), önceki kırık, ebeveyn kalça kırığı, mevcut sigara içimi, glukokortikoid kullanımı, romatoid artrit ve aşırı alkol tüketimi (44). Osteoporotik kırıklar en çok omurga, kalça ve bilekte görülür. Ancak kemik mineral yoğunluğunun çok azaldığı durumlarda tüm bölgeler kırık riski altındadır. Özellikle kalça kırıkları morbidite ve mortaliteyi önemli oranda etkilemektedir (45).

2.1.2.1. Kalça Kırıkları

Kalça kırıkları ağrı, yük taşıyamama gibi semptomlarla ortaya çıkan ve genellikle cerrahi fiksasyon gerektiren kırıklardır. Osteoporotik kırıklar içinde en fazla morbidite ve mortalite oranına sahiptir. Düşme sonucu veya spontan olarak gelişebilirler. Kalça kırıkları yaş ile birlikte görülme sıklığı artan, kadınlarda erkeklere oranla daha fazla görülen bir durumdur. Dünyanın çoğu ülkesinde kadınlarda erkeklere oranla iki kat daha fazla kalça kırığı görülür (1,46). Türkiye Osteoporoz Derneği'nin 2010 yılında yapmış olduğu Fraktürk araştırmasında kalça kırıklarının, Türk toplumunda 50-64 yaşlarındaki bireylerde toplam 24.000 / yıl olduğu ve bunların %73'ünün kadınlarda ve özellikle 75 yaşlarından sonra olduğu saptanmıştır (4). Kalça kırığı olan hastaların yaklaşık %20'si yaralanmadan sonraki bir yıl içinde ölmekte ve kalça kırığı olan hastaların sadece %60'ı kırık öncesi fonksiyonel seviyelerine geri dönmektedir.

Kalça kırığı hemen her zaman hastaneye yatmayı gerektirdiğinden insidans, mortalite oranları ve maliyet kayıtları daha iyi belgelendirilmiştir. Kalça kırıkları coğrafi bölge ve iklimsel değişikliklerden etkilenmektedir. Kentsel alanlarda, kırsal alanlara göre %20-60 daha yüksek kalça kırığı insidansı vardır (47). En yüksek kalça kırığı insidansına sahip ülkelerin ise kuzey Avrupa ülkeleri olduğu görülmüştür (48). İklim değişikliklerine bağlı olarak kış aylarında daha fazla görülmekte (49) ve büyük bir bölümü ev içi düşmeler sonucunda oluşmaktadır.

2.1.2.2. Vertebra Kırıkları

Vertebra kırıkları, semptom vermeyen yalnızca radyografik görüntüleme ile teşhis edilebilen kırıklardan, hastaneye yatış gerektiren şiddetli ağrıya neden olan kırıklara kadar çok değişken şekillerde görülebilirler. Kadınlarda vertebra kırığı prevalansı bölgeden bölgeye değişir; Avrupa'da en yüksek oran İskandinavya'da (%26) ve en düşük Doğu Avrupa'da (%18) görülmüştür. Asya'da ise en yüksek oran Japonya'da (%24) ve en düşük Endonezya'da (%9) görülmüştür (50). Vertebra kırıklarının çok az bir kısmı düşme sonucu meydana gelir. Genellikle ağır yük taşıma gibi bir nedene bağlı olarak meydana gelirler. Çoğu asemptomatiktir ve üçte ikisi ağrısızdır (51). Teşhis edilmezse, kemik yapısının daha fazla bozulması, vertebral yükseklik kaybı, omurga şekil bozuklukları gibi problemlere neden olabilir. Ayrıca vertebra kırığı meydana gelmiş kişilerde bir başka vertebra'nın kırılma riski yaklaşık dört kat artar (52). Osteoporoze bağlı vertebra kırığı görülen bireylerde mortalite oranının %15 daha fazla olduğu görülmüştür (53).

2.1.2.3. Distal Ön Kol Kırıkları

Diğer kırıklara oranla hastanın yaşam kalitesine en az etkisi olan kırık tipidir. Bununla birlikte önemli ölçüde morbidite nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastaların ancak %50'si kırıktan bir yıl sonra yeterli fonksiyonel iyileşme tanımlamaktadırlar. Distal önkol kırıklarının kadınlarda erkeklere oranla dört kat daha fazla görüldüğü saptanmıştır (54). Kalça kırıklarına benzer şekilde iklim şartlarından etkilenirler ve çoğu kırık kış aylarında düşme sonucu meydana gelir. Ön kol kırığına sahip hastaların %65'inden fazlasının osteoporoze sahip olduğu görülmüştür (55). Bu nedenle bu tip kırıklar osteoporozun en erken belirtilerinden biri olarak kabul edilmektedir.

2.1.3. Osteoporoz Risk Faktörleri

Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için bilinen birçok risk faktörü vardır. Bunlar; yaş, cinsiyet, ırk, coğrafik bölge, beslenme alışkanlıkları, yaşam tarzı alışkanlıkları, hormonal durum, kemik kalitesi, kemik dansitesi, vücut kitle indeksi (VKİ), eşlik eden diğer medikal durumlardır. Bu risk faktörleri değiştirilebilir risk faktörleri ve yaş, cinsiyet, ırk gibi değiştirilemez risk faktörleri olarak sınıflandırılabilir (Tablo 2.1). Değiştirilebilir risk faktörlerinin bilinmesi, osteoporotik kırıkların önlenmesi açısından büyük önem taşır.

Tablo 2.1. Osteoporoz Risk Faktörleri

Değiştirilebilir Risk Faktörleri	Değiştirilemez Risk Faktörleri
Beslenme Alışkanlıkları	Genetik
Fiziksel Aktivite Eksikliği ve Yaşam Tarzı	Yaşlanma
Düşme	Cinsiyet
Sigara Kullanımı	İrk
Alkol Kullanımı	Kırık öyküsü
Hava Kirliliği	Düşük kemik kütlesi
Stres	Genel sağlık durumu

Osteoporozun multifaktöriyel bir hastalık olması sebebiyle sadece KMY tespiti kırık riski hakkında yetersiz bilgi sağlar. KMY ile birlikte ya da KMY olmaksızın klinik risk faktörlerinden kırık riski tahminini sağlaması için FRAX geliştirilmiştir. FRAX'ın kullanımı, yüksek riskli hedef kişileri bulmada yardımcı olabilir. Ancak DEXA ölçümleri sonucu tespit edilen KMY değerleri klinik risk faktörleriyle birlikte değerlendirildiğinde daha doğru sonuçlara ulaşılabileceği bir gerçektir.

2.1.4. Osteoporozun Sınıflandırılması

Osteoporoz yaş, etyoloji, lokalizasyon, histolojik görünüm ve etkilenen kemik doku gibi birçok açıdan sınıflandırılmıştır. Ancak en yaygın olarak kullanılan sınıflama etyoloji ve lokalizasyona göre yapılan sınıflamalardır. Osteoporoz etyolojisine göre primer osteoporoz ve sekonder osteoporoz olarak ikiye ayrılır (Tablo 2.2).

Tablo 2.2. Osteoporozun Sınıflandırılması

Etyolojisine Göre	Primer Sekonder
Lokalizasyona Göre	Genel Bölgesel
Yaşa Göre	Jüvenil Erişkin Senil
Tutulan Kemik Dokuya Göre	Kortikal Trabeküler
Histolojik Görünüme Göre	Hızlı Turnoverlı Yavaş Turnoverlı

2.1.4.1. Primer Osteoporoz

Osteoporozun en yaygın görülen tipidir. Sebebi tam olarak bilinmemektedir. İnvolusyonel, idiyopatik ve juvenil osteoporoz olarak kendi içinde üç grupta incelenebilir. Riggs ve Melton bu sınıflamayı modifiye ederek involusyonel osteoporozu Tip I ve Tip II osteoporoz olarak iki ayrı grupta incelemiştir. Tip 1 ve Tip 2 OP fraktür tipi, hormonal değişiklikler, etyopatogenez ve bölgesel kemik mineral yoğunluğu değişiklikleri yönünden farklılıklar göstermektedir.

Tip I osteoporoz (postmenopozal osteoporoz) 50-75 yaş arası postmenopozal kadınlarda ortaya çıkar ve östrojen eksikliği ile karakterize osteoporozu ifade eder. Genellikle omurga ve ön kolda kırıklarla ortaya çıkar. Postmenopozal kemik kaybı, başlıca artmış osteoklastik aktiviteden kaynaklanır ve trabeküler kemik kaybı kortikal kemik kaybından daha fazladır (56).

Tip II osteoporoz (senil osteoporoz) 75 yaş üzeri kadın ve erkekleri eşit oranda etkiler. Senil osteoporozun etiyolojisinde en önemli faktör, yaşa bağlı olarak kemik oluşumunda görülen azalmadır. Trabeküler ve kortikal kemik kaybı orantılıdır. Karakteristik kırıkları, genellikle 75 yaş ve üzeri yaşlı kadın ve erkeklerde proksimal femur, proksimal humerus, proksimal tibia, pubik rami ve sakral alae kırıklarını içerir (57).

İdiyopatik osteoporozda menopoza ve yaşlanma gibi bir durum söz konusu olmadan ortaya çıkan osteoporoz tipidir. Erişkin ve juvenil tipleri vardır. Nadir olarak görülür.

Juvenil osteoporoz ailesel hikayesi ve bilinen herhangi bir sebebi olmayan osteoporoz tipidir. Büyüme gelişim devam ettikçe kendi kendini sınırlayan bir çocukluk hastalığıdır (58). Tipik özelliği, dizlerin ve ayak bileklerinin yaralanmalarına neden olan metafizlerin kırılabilirliğinin artmasıdır. Uzun kemiklerde ve vertebralarda da kırık ve buna bağlı ağrı görülebilir.

2.1.4.2. Sekonder Osteoporoz

Etiyolojisinde endokrin, metabolik, hematolojik, romatizmal hastalıklar, kemik iliği hastalıkları ve çeşitli ilaç kullanımına bağlı sebepler yer almaktadır. Teşhis edilmesinde tam kan sayımı ve çeşitli laboratuvar testleri gibi tetkikler yardımcı

olmaktadır. Sekonder osteoporozun nedenlerinden bazıları tablo 2.3’de verilmiştir (Tablo 2.3).

Tablo 2.3. Osteoporoze Neden Olan Sekonder Etkenler

Endokrin hastalıklar
Gastrointestinal sistem hastalıkları
Bağ dokusu hastalıkları
Malign hastalıklar
İlaçlar
Yetersiz beslenme
Kronik alkolizm
Diğer nedenler

Sekonder nedenler, osteoporozlu erkeklerin yaklaşık %60’ında ve premenopozal kadınların %50’sinde görülür. Bu nedenle, düşük kemik kütlesi olan tüm erkeklerde ve premenopozal kadınlarda altta yatan bir hastalık araştırılmalıdır. Osteoporoze sebep olan bu sekonder durumların çoğu klinik olarak asemptomatik olabilir ve yalnızca laboratuvar testleri ile keşfedilebilir

Lokalizasyona göre yapılan Osteoporoz sınıflaması ise; generalize ve bölgesel olmak üzere iki tiptir. Generalize formunda vücudun tüm kemiklerinde kemik kütlesinde bir azalma söz konusudur. Bölgesel osteoporoz ise vücudun sadece bir bölgesinde görülür. Hemen her zaman immobilizasyona bağlı olarak ortaya çıkar (59). Bunun dışında kırıklar, osteomyelit, romatoid artrit, tümör gibi sebeplerle de ortaya çıkabilir.

2.1.5. Osteoporozun Tanısı

Osteoporozun tanısı kemik mineral yoğunluğunun (KMY) ölçülmesi veya düşük travma sonucu meydana gelmiş bir kemik kırığı gelişmesiyle konulabilir. Tek başına klinik bulgular veya görüntüleme teknikleri tanıyı güçleştirebilir. Tanı koymak için detaylı bir tıbbi anamnez, fizik muayene, KMY ölçümleri, görüntüleme yöntemleri ve gerektiğinde laboratuvar analizleri birlikte değerlendirilmelidir. Osteoporozun tanısı için birçok non-invaziv görüntüleme tekniği kullanılmaktadır. Bunlardan birisi olan dual enerji X-ray absorbsiyometri (DEXA) taraması, KMY’yi ölçmek ve osteoporoz teşhisi için evrensel olarak altın standart kabul edilmiştir (60).

2.1.5.1. Tıbbi Geçmiş ve Fiziksel Muayene

Ulusal osteoporoz vakfı (NOF), tüm postmenopozal kadınların ve 50 yaşın üzerindeki erkeklerin osteoporoz riski açısından değerlendirilmesini önermektedir. Hastanın medikal öyküsünde; yaşı, cinsiyeti, kişisel kırık öyküsü veya ailedeki osteoporoz hikayesi, beslenme alışkanlıkları, yaşam şekli, alışkanlıklar, fiziksel aktivite, kullanılan ilaçlar gibi osteoporoz için risk faktörü teşkil eden tüm bilgiler değerlendirilmelidir. Her ne kadar düşük KMY değerlerine sahip hastaların belirgin fiziksel özellikleri olmasa da vertebral kompresyon kırıklarının bir göstergesi olarak; kişinin boyunun kısalması, çıkıntılı bir karına sahip olması ve kifoz gibi belirli fiziksel özellikler osteoporozun tanısında önemli fiziksel belirteçler olabilir. Ayrıca sırt ve bel ağrısı, aşırı yorgunluk, özellikle geceleri istirahatte oluşan bacak ve ayak krampları, kırılğan tırnaklar, erken yaşta diş kayıpları, kemiklerde ağrı ve yaygın hassasiyet bu hastalarda gözlenen klinik bulgulardandır. Hastadan elde edilen tüm bu bilgiler ışığında ileri tanı yöntemlerine gerek olup olmadığına karar verilmelidir.

2.1.5.2. Görüntüleme Yöntemleri

2.1.5.2.1. Konvansiyonel Radyografiler

Osteoporozda, mineralize kemik hacminde meydana gelen azalma, toplam kemik kalsiyumunun azalmasına ve sonuç olarak X-ışını emiliminin azalmasına neden olur. Radyogramda bu alanlar radyolusent görünüme sahip olurlar. Aynı zamanda kemik kütlesi kaybı ile birlikte kemik yapısında ve şeklinde değişiklikler meydana gelir ve bunlar radyografik olarak gözlemlenebilir. 1950'lerden sonra standart el grafileri çekilerek kortikal kalınlık ölçülmüş ve kemik yoğunluğu tahmin edilmeye çalışılmıştır (61). Özellikle en önemli osteoporoz bulgusu olan vertebra kırıklarında direkt grafilerin değeri büyüktür. Ancak konvansiyonel radyogramlar osteoporoz tanısı koymak için yeterli hassasiyete sahip değildir. Konvansiyonel grafilerde kemik kaybındaki değişiklikleri fark edebilmek için kemik mineral yoğunluğunda %30-40 oranında bir düşüş olması gerekmektedir. Ayrıca radyografik teknikler, radyografiyi okuyan kişinin tecrübesi gibi birçok faktöre bağımlıdır. Tüm bunlar göz önüne alındığında da konvansiyonel radyogramların osteoporozu erken teşhis etmede yeterli hassasiyete sahip olmadığı ortaya çıkmaktadır. Ancak düşük maliyetleri, kolay ulaşılabilir olmaları gibi avantajları nedeniyle günümüzde hala kullanımları devam etmektedir. Kalça,

lumbar omurga, kalkaneus, önkol ve dental radyogramlar gibi ağırlık taşıyan kemik radyogramları kullanılabilir (62).

2.1.5.2.2. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümleri

2.1.5.2.2.1. Tek Foton Absorbsiyometre (TFA)

İlk olarak 1963 yılında Cameron ve Sorenson (63,64) tarafından tanımlanmıştır. Bu teknikte tek enerjili bir foton ışını kemik ve yumuşak dokudan geçirilir ve kalan ışın yoğunluğu bir dedektör ile ölçülerek ilk ışın yoğunluğundan çıkarılır. Bu ölçümün en önemli sınırlaması ışının geçtiği bölgede uniform yumuşak doku kalınlığı olması şartının aranmasıdır. Bu nedenle yumuşak doku kalınlığının az olmasından dolayı özellikle distal radius ve ulna bölgesinde bu ölçüm yöntemi kullanılmaktadır (65). Günümüzde hala epidemiyolojik çalışmalar ve geniş kitlelerin taranmasında kullanımı mevcuttur.

2.1.5.2.2.2. Çift Foton Absorbsiyometre (ÇFA)

Çift foton absorpsiyometri, TFA ile aynı temel ilkelere dayanır. Ancak ÇFA’da, kemiği yumuşak dokudan ayırmak için iki ayrı foton enerjisi kullanılır ve kaynak Gadaliniumdur. Böylece yumuşak dokunun ışını zayıflatmaya olan katkısı tespit edilerek TFA’daki uniform yumuşak doku kalınlığı sınırlandırılması ortadan kaldırılmış olur. Böylece, lomber omurga ve proksimal femur gibi iskelet alanlarındaki kemik yoğunluğunu ölçmek için kullanılabilir. Maliyetinin yüksek olması, tarama sürelerinin çok uzun olması, kesinliğinin nispeten zayıf olması gibi sebeplerle günümüzde ÇFA’nın da kullanımı sınırlıdır. TFA, gerekli foton enerjisini üretmek için bir X-ışını tüpünün kullanıldığı tek enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (SEXA) ile değiştirilmiştir. ÇFA, 1970’lerde ve 1980’lerde yaygın olarak kullanılmasına rağmen, hızla yerini DEXA’ya bırakmıştır (66).

2.1.5.2.2.3. Single-Energy X-Işını Absorbsiyometresi (SEXA)

TFA’ dan farkı gerekli foton enerjisini üretmek için radyoaktif madde yerine X ışını tüpünün kullanılmasıdır. TFA da olduğu gibi ölçülen bölgenin yumuşak doku kalınlığı, sonuçları etkilediği için ön kol ve kalkaneus gibi bölgelerde ölçüm yapılmaktadır.

2.1.5.2.2.4. Dual-Enerji X-Işın Absorbsiyometresi (DEXA)

1980'lerin ortalarında tanıtılan Çift enerjili X ışını absorbsiyometrisi; KMY'yi ve kemik kırığı riskini tahmin etmenin en hızlı ve güvenli yoludur (67). Günümüzde hala KMY'yi ölçmede altın standart olarak kabul edilmektedir (68). Dünya Sağlık Örgütü ve Uluslararası Osteoporoz Vakfı (IOF) tarafından osteoporoz tanısında bu tekniğin referans teknoloji olarak seçilmesi önerilmektedir (69). Çalışma prensibi ÇFA ya benzese de bu teknikte kaynak radyoaktif bir madde olan Gadalinium yerine X ışını tüpüdür. Radyasyon dozu minimumdur (1-3 μ Sv) ve hastalar tarafından iyi tolere edilir. Bu yöntemde ışın, DEXA makinesinin içerisindeki absorbe etme özelliğine sahip bir diskten geçerek hastanın ilgili bölgesine ulaşır. Dokudan elde edilen değerler absorbsiyon metalinden elde edilen değerlere oranlanarak elde edilen veriler kemik dokunun gram olarak ağırlığını ifade etmek için KMI (kemik mineral içeriği) ya da gr/cm^2 olarak kemik mineral yoğunluğunu ifade etmek için KMY (kemik mineral yoğunluğu) diye adlandırılmaktadır. Bu test vücuttaki herhangi bir bölgedeki kemik mineral içeriğini ölçebilir, ancak genellikle merkezi bölgelerde (lomber omurga ve proksimal femur) ve periferik bölgelerde kullanılır. Taramada kalça ve vertebranın DEXA ile ölçümü önerilir (70,71).

DEXA sonuçları osteoporoz açısından yorumlanırken KMY değerleri değil T ve Z skorları kullanılır.

T skoru; hastadan elde edilen değerlerin, aynı cinsiyetteki genç erişkinlerin KMY ölçüm ortalamasının kaç standart sapma altında veya üstünde olduğunu ifade eder. KMY'deki her standart sapma düşüşü için, kırılma riskinde kabaca iki kat artış vardır (37). T skorunun postmenopozal kadınlar ve 50 yaşın üzerindeki erkekler için kullanımı önerilir. Dünya sağlık örgütünün tanımlamasına göre; eğer bu standart sapma, aynı cinsteki genç erişkinlerin ortalama KMY'sinden 1 veya daha altında bir sapma ise yani T skoru -1 veya üzeri ise normal olarak sınıflandırılmıştır. T skoru -1 ile -2,5 arasında ise osteopeni, -2,5 veya altında ise osteoporoz olarak sınıflandırılır (Tablo 2.4). $\leq -2,5$ 'lik bir eşik T skorunun kullanılması, osteoporotik kırıklara maruz kalabilecek yetişkinleri belirlemek için %46'lık bir duyarlılığa ve %84'lük bir özgüllüğe sahiptir (38).

Z skoru; hastadan elde edilen değerlerin aynı cinsiyetteki ve aynı yaştaki bireylerin ortalama KMY değerlerinin kaç standart sapma altında veya üstünde

olduğunu bildirir. Z skorunun premenopozal kadınlar ve 50 yaş altındaki erkekler için kullanımı önerilir. Z-skoru ayrıca osteoporoz olmayan, ancak yaşlarına göre beklenen kemik yoğunluğunun altında olan ve daha yakından takip edilmesi gereken yüksek riskli hastaları belirlemek için kullanılır (72). Z skoru aynı cinsiyet ve yaştaki bireylerin ortalama KMY değerlerinin 2 standart sapma ve altında ise kronolojik yaşa göre beklenenden düşük kemik kütlesi; 2 standart sapmanın üzerinde ise kronolojik yaşa göre normal kemik kütlesinden bahsedilir.

Tablo 2.4. Dünya Sağlık Örgütü'nün Kemik Mineral Yoğunluğuna Göre Osteoporoz Tanımı

Sınıflama	KMY	T skoru
Normal	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 SD altında ya da üzerinde olmak	-1 ve üzeri
Osteopeni	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 ve 2,5 SD altında olmak	-1 ile -2,5 arası
Osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 ve 2,5 SD ya da daha fazla altında olmak	-2,5 ya da daha düşük
Yerleşmiş osteoporoz	Genç-erişkin referans popülasyon ortalamasının 1 ve 2,5 SD ya da daha fazla altında olmak ve eşlik eden fragilite kırığı	-2,5 ya da daha düşük ve bir veya birden fazla kırık

2.1.5.2.2.5. Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (KBT)

Bu tekniğin en önemli avantajlarından birisi trabeküler ve kortikal kemiklerin ayrı ayrı incelenebilmesidir (73,74). DEXA'nın alansal iki boyutlu ölçümünün aksine üç boyutlu hacimsel bir ölçüm yapma avantajına sahiptir. 8-10 mm kalınlığındaki kesitler alınarak ölçümler yapılır ve kesit sayısı artırıldıkça ölçümün doğruluğu artar. İnceleme süresi yaklaşık 20-25 dakikadır. Daha çok, omurga ve kalçadaki trabeküler kemik yoğunluğunu ölçmek için kullanılır. Dokular tarafından absorbe edilen X ışınının yoğunluğunun kaybı, bilinen ve standardize edilmiş bir yoğunluk değeri olan Hounsfield Unit (HU) biriminde verilir. Bu sayısal değerler aynı yaş grubundaki, aynı cinsiyetteki, aynı ırktaki sağlıklı bireylerle karşılaştırılarak osteoporoz varlığı belirlenmektedir. Oldukça pahalı bir yöntem olması ve diğer tekniklere oranla hastaların

daha fazla radyasyona (ortalama 60 μ Sv) maruz kalmaları sebebiyle çok tercih edilmemektedir.

2.1.5.2.2.6. Yüksek Rezolüsyonlu Periferel Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (HRpQCT)

Kantitatif bilgisayarlı tomografi ile aynı ilkeleri kullanarak tibia ve radius kemiğinde üç boyutlu olarak kemik mineral yoğunluğunu ölçmek için kullanılır. Kortikal ve trabeküler kemiklerin birbirinden daha net ayrılmasını sağlar. Kemik yoğunluğunun değerlendirilmesinden ziyade kemiklerin trabeküler durumlarının belirlenmesinde kullanılır. Pahalı olmaları, hareket artefaktları ve uzun tarama süreleri gibi dezavantajlarından dolayı yaygın kullanılmamaktadır (75).

2.1.5.2.2.7. Kantitatif Ultrason (QUS)

Ultrason dalgalarının kemikten geçerken zayıflaması ilkesine dayanan bir tekniktir. Bu teknikte ölçülen parametreler; ultrason zayıflaması (Broadband Ultrasound Attenuation-BUA) ve ses dalga hızındaki (speed of sound-SOS) değişimlerdir. Kemiğin atenuasyonda ve ses dalga hızında yaptığı değişim değerlendirilir. Birçok klinik çalışma, ultrason zayıflaması (BUA) ve ses hızı (SOS) gibi belirli QUS parametrelerinin kırık riski ile önemli ölçüde ilişkili olduğunu bulmuştur (76,77). Sağlıklı kemik sesi daha fazla zayıflatarak daha yüksek atenuasyon değerleri verir. Trabeküler kemik mimarisinin ölçümü için kullanılan kolay, düşük maliyetli, taşınabilir ve iyonize radyasyona maruz bırakmayan bir tekniktir. Topuk, tibia, patella ve başka periferik sahalarda, kemiklerin yüzeyel bulunduğu bölgelerde ölçüm yapılabilir. Sadece kemik yoğunluğu değil kemiğin iç yapısıyla alakalı fikir sahibi olmak açısından da önemli bilgiler verir (78).

2.1.5.2.2.8. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), artan metabolik aktivite alanlarını belirleyebildiği için klinik tıpta yaygın olarak kullanılan invaziv olmayan bir görüntüleme yöntemidir. Kemikte avasküler nekrozu belirlemek için en hassas tekniktir. Bunun yanında maligniteler, stres kırıkları ve kemik iliği ödeminin görüntülenmesinde fayda sağlar. Kemiğin trabekül yapısı ve yoğunluğu hakkında bilgi verir. Uzun tarama süresi ve hareket artefaktlarına karşı hassas olması tekniğin dezavantajlarındandır.

2.1.5.2.2.9. Kemik Biyopsisi

Günümüzde kemik mineral yoğunluğu ve içeriğini değerlendiren non-invaziv yöntemler ve bütün vücudun kemik yapısı hakkında bilgi veren biyokimyasal belirteçler yaygın olarak kullanılmaktadır. İnvaziv tanı yöntemlerinden olan kemik biyopsisi osteoporoz tanısında önemli bir yer tutmaktadır. Güvenli ve normatif referans verilere sahip olduğu için genellikle anterior iliak krestten yapılır (79). Ancak bu bölge ağırlık taşıyan bir bölge değildir ve sonuçlar vücudun diğer bölgelerindeki kemik yoğunluğunu yansıtmayabilir.

2.1.5.2.2.10. Kemik Sintigrafisi

Osteoporozun tanısında rutinde kullanılan bir metot değildir. Osteoporozda kemik sintigrafisi kemik mineral yoğunluğu azalmasına bağlı olarak kırıkların tespitinde kullanılabilir. Daha çok bölgesel osteoporoz tanısının teyidinde de kullanılır. Kemikte meydana gelen diğer patolojik değişikliklerin belirlenmesinde de kullanılan bir yöntemdir.

2.1.5.3. Osteoporozde Biyokimyasal Markırlar

2.1.5.3.1. Laboratuvar Yöntemleri

Dual-energy X-ray absorpsiyometri (DEXA) gibi radyografik yaklaşımlar, osteoporoz ve kırık riskini değerlendirmek için birincil tanı yöntemi olsa da radyografik yöntemlerin çeşitli sınırlamaları vardır. Radyografik yöntemler, kemik metabolizmasını etkileyen hastalık süreçlerini ve bunun için kullanılan ilaçların sonuçlarını değerlendirmek için nispeten yavaş yanıt verme eğilimindedir. Osteoporozda rutin laboratuvar bulguları genellikle normal sınırlardadır. Özellikle Z skorları normalin altında olan bireylerde sekonder osteoporoze neden olabilecek hastalıkları teşhis edebilmek için kan örnekleri incelenebilir. Bu amaçla tam kan sayımı, sedimantasyon hızı, lökosit formülü, açlık kan şekeri, kreatinin, kan kalsiyum ve fosfor, alkalin fosfataz (serum), karaciğer fonksiyon testleri ve tam idrar tetkiki gibi testler yapılabilir.

Osteoporozda kemik yapım ve yıkımı arasındaki denge bozulmuş olduğundan, hastalığın tanısı ve tedavisi için kemik metabolizmasını etkileyecek faktörlerin bilinmesi gerekmektedir. Kemik yapım ve yıkımı arasındaki bu döngü; osteoblast ve osteoklastların enzimatik aktiviteleri sonucunda kana geçen kemik matriks elemanlarının ölçülmesi ile değerlendirilebilir. Bu değerler iskelet metastazı veya paget

hastalığı gibi ilerleyici kemik hastalıklarının teşhisi ve izlenmesi için de önemlidir. Tek başına osteoporoz tanısı koymak için yeterli olmasalar da, gelecekte oluşabilecek kemik kayıp oranını tahmin edebilmek, kırık riskini tahmin etmek ve tedaviye verilen yanıtların değerlendirilmesi açısından önemli bir yere sahiptirler (80). Non-invaziv olmaları, pahalı olmamaları, tekrar edilebilir olmaları ve kemik hücre aktivitelerini gösteriyor olmaları diğer avantajlarından. Ancak spesifite ve sensitivitelerinin eşit olmaması dezavantajlarından. Kemik yapım ve yıkım belirteçleri Tablo 2.5’de gösterilmiştir (81–83).

Tablo 2.5. Kemik Döngüsünün Biyokimyasal Göstergeleri

Kemik yapım belirteçleri	Kemik yıkım belirteçleri
Serum	Serum
Total alkale fosfat (ALP)	Tip I kollojenlerin çapraz bağlı telopeptidleri (ICTP)
Kemik spesifik alkale fosfat (BSAP)	Tartrat rezistan asit fosfat (TRAP)
Osteokalsin (OC)	Kemik sialoprotein
Prokollajen Tip I C-terminal telopeptit (PICP)	
Prokollajen Tip I N-terminal telopeptit (PINP)	
	Üriner
	Tip I kollajenin karboksiterminal çapraz bağlı peptidi (CTX)
	Tip I kollajenin aminoterminal çapraz bağlı peptidi (NTX)
	Hidroksiprolin (Hyp)
	Total piridinolin (Pyr) - Total deoksipiridinolin (D-Pyr)
	Serbest piridinolin (F-Pyr) - Serbest deoksipiridinolin (F-dPyr)

2.1.5.3.2. Kemik Yapım Belirteçleri

Bunlar osteoblastlar tarafından salınırlar ve serumda ölçülürler. Bunlardan alkale fosfat karaciğer, böbrek gibi çeşitli organlar tarafından da salınır. Bu belirteçler içinde en yararlı ve en çok kullanılan belirteçler; spesifite ve yüksek duyarlılık nedeniyle osteokalsin ve kemiğe spesifik alkale fosfatdır. Prokollajen peptidler (PICP-PINP) dolaşımda bulunarak Tip I kollojenin vücuttaki sentez hızı hakkında bilgi verirler. Tip I kollojen osteoblastlar tarafından sentezlenen ve salınan ana ürün olmasına rağmen, diğer dokular tarafından da üretildikleri için spesifiteleri

düşüktür. Kemik yapım belirteçlerinden olan osteokalsin, puberte döneminde hızlı iskeletsel gelişime bağlı olarak artar. Hipoparatiroidizm, hipotiroidizm, multiple myelom gibi durumlarda serum osteokalsin seviyesi düşüktür (84).

2.1.5.3.3. Kemik Yıkım Belirteçleri

Deoksipiridinolin ve Tip I kollojen çapraz-bağ telopeptidleri, en sık değerlendirilen iki rezorpsiyon belirtecidir. Bu telopeptidler önce kana salınırlar daha sonra idrarla atılırlar. Tip I kollojenin karboksiterminal çapraz bağlı peptidi (CTX) ile aminoterminal çapraz bağlı peptidi (NTX) en sık değerlendirilen ve şu anda kemik rezorpsiyonunun en güvenilir parametreleri olarak kabul edilirler. NTX ayrıca kronik böbrek yetmezliğinde yükselir bu yüzden böbrek fonksiyonunun araştırılmasında da önem arz etmektedir. Tartrat rezistan asit fosfataz (TRAP) sadece osteoklastlar tarafından salınırlar ve kan dolaşımındaki değerleri kemik yıkım belirteci olarak kullanılabilir. Matriks yıkım ürünleri olan piridinolin, deoksipridinlin ve hidroksizilin kadar spesifik bir belirteç olmamasından dolayı rutin olarak kullanılmamaktadır. Kollojenin ana bileşenlerinden olan hidroksiprolinin serum ve idrardaki seviyesi kollojen yıkımı hakkında bilgi verir. Kemik yıkımı sonucunda açığa çıkan hidroksiprolinin %85-90'ı böbrekte parçalanarak karaciğer tarafından tekrar emilir. Geriye kalan %10-15'lik kısım idrarda bulunur. Hassasiyeti ve duyarlılığı düşük bir kemik yıkım parametresidir (85). Pridinolin ve deoksipridinolin ekstrasellüler matriksteki kollajeni stabilize eden indirgeyici olmayan çapraz bağlardır. Bunlar osteoklastlar tarafından kemik yıkımıyla beraber salınırlar. Vücutta metabolize edilemezler ve idrarla atılırlar. Özellikle idrardaki deoksipiridinolin seviyesi vertebral osteoporozlarda artış gösterir. Kemik yıkım belirteçlerinden en sık kullanılan ve en güvenilir olanları serum ve idrardaki CTX ve NTX değerleridir (86). Tip I kollojen molekülünün osteoklastlar tarafından yıkılmasıyla dolaşıma CTX ve NTX salınır. NTX vücuttaki tüm kollojen tip I bozunma ürünlerini ölçtüğü için kemiğe özgüllüğü hakkında bazı tartışmalar vardır (87). Tam bir uzlaşma bulunmamasına rağmen, bifosfonat kullanan hastalarda açlık serum CTX değerinin preoperatif dönemde, bifosfonatlara bağlı oluşabilecek çene osteonekrozu riskini öngörmede kullanılabileceği söylenmektedir (88,89).

2.1.6. Osteoporozun Tedavisi

Osteoporoz kemik kütlesindeki azalma ve kemik mikro mimarisindeki bozulma ile ortaya çıkan, spontan veya travmatik kemik kırıklarına neden olan metabolik bir hastalıktır. Günümüzde yaşam sürelerinin uzamasıyla birlikte önemli bir toplum sağlığı sorunu haline gelmiştir. Osteoporoz teşhisinde altın standart çift enerjili X-ışını absorpsiyometrisi (DEXA) ile kemik mineral yoğunluğu ölçümüdür. T skoru -2.5' den düşük olan bireyler osteoporoz olarak tanımlanırlar. Bununla birlikte, T skoru -2,5' den yüksek olan fakat osteoporotik kırığa sahip hastalar da mevcuttur. Bu yüzden osteoporoz için DEXA kriterini taşımayan ancak kırık riski yüksek bireylere de tedavi önerilebilir. Osteoporoz tedavisinde farmakolojik ve non-farmakolojik tedavi protokolleri uygulanmaktadır. Non-farmakolojik tedavide, hastaya dengeli bir diyet, egzersiz ve kötü alışkanlıklarından uzaklaşması önerilmektedir. Farmakolojik tedavide ise, antirezorptif ve anabolik ajanlar kullanılmaktadır (9).

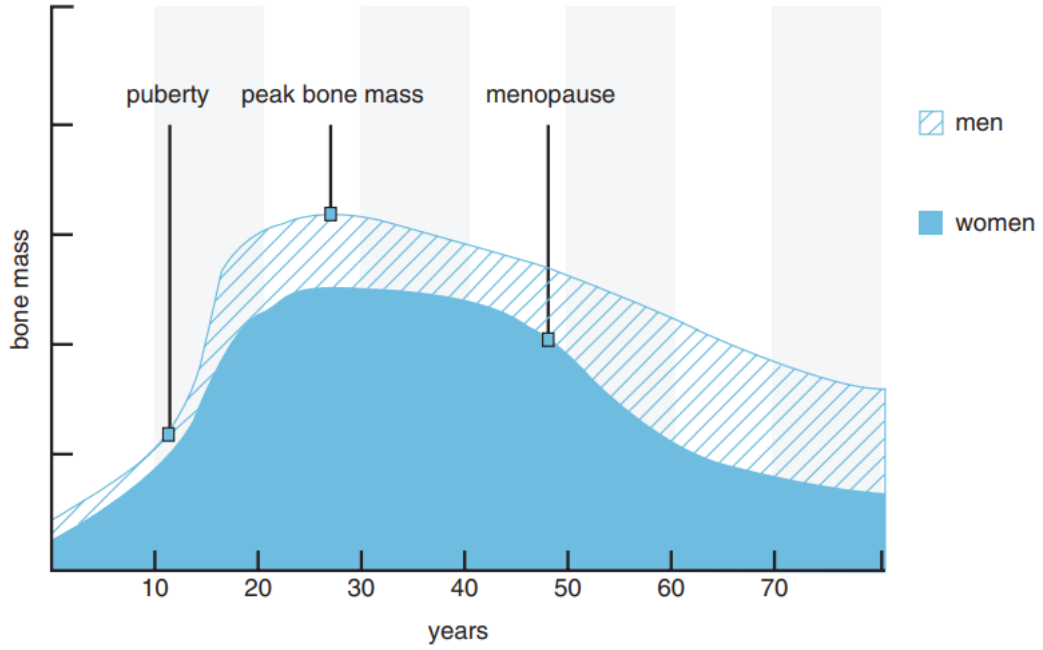
Osteoporoz; kemik yapım ve yıkımından sorumlu olan osteoblast ve osteoklast hücrelerinin aktivitesi arasındaki dengenin kaybıyla, kemik döngüsündeki fizyolojik sürecin bozulmasının sonucudur (90). Farmakolojik tedaviler, hücrelerin aktivitelerini ve kemiğin turnoverını (yapım-yıkım) düzenlemeyi amaçlar ve böylece kırık riskini azaltmayı hedefler (91). Antirezorptif ilaçlar, osteoklastların aktivitesini düzenleyerek kemik kaybını azaltmayı veya durdurmayı sağlayan ilaçlardır. Anabolik ajanlar ise, etkilerini osteoblastlar üzerinden gösterirler ve kemik oluşumunu artırmaya yönelik ajanlardır (92). Non-farmakolojik tedavi ilk seçenek olarak düşünülmeli ve yaşamın erken evrelerinde önemleri vurgulanmalıdır.

2.1.6.1. Non-Farmakolojik Tedavi

2.1.6.1.1. Beslenme

Beslenme osteoporozun önlenmesi, patogenezi ve tedavisinde önemli bir yer tutmaktadır. Kalsiyum, D vitamini, fosfor, protein, magnezyum, bakır, çinko, K vitamini, C vitamini osteoporozdan korunma ve tedavide önem arz etmektedirler. Özellikle kalsiyum ve D vitamini çocukluktan itibaren bilinçli bir şekilde tüketilmelidir. Günlük erişkinler için kalsiyum ihtiyacı 1000 mg ve D vitamini ihtiyacı ise 400 İÜ'dür. Adölesan, gebelik, yaşlılık gibi durumlarda bu ihtiyaç artmaktadır. 30'lu yaşlarda kemik kütlesi belirli bir dengeye ulaşır (Şekil 2.1). Yaşamın bu evresine kadar olan süreçte

elde edilen kemik kütlesi ne kadar büyükse ileride osteoporoz gelişme riski de o kadar düşük olur (93,94). Bu yüzden osteoporoz gelişimi üzerinde beslenmenin rolü büyüktür.



Şekil 2.1. Yaşa Göre Kemik Kütlesi Hacmi

Kalsiyum vücudumuzdaki en önemli mineraldir ve bir yetişkinde vücut ağırlığının %-1,5-2' sini oluşturur. Toplam kalsiyumun %99'u kemik ve dişlerde, geriye kalan %1'lik kısım serbest olarak kanda bulunur. Kalsiyum yemekle alınır, bağırsakta emilir, kana geçer ve kanla birlikte tüm vücuda, özellikle kemiğe gelir. Parathormon (PTH), kalsitonin ve D vitamini tarafından kanda belirli sınırlar içerisinde tutulur. Büyüme döneminde diyetle alınan kalsiyum depolanmakta, erişkinde ise fazlası idrar ile atılmaktadır. Kemikler kalsiyum rezervleridir. Plazma kalsiyum eksikliği devam ettiği sürece (örneğin yetersiz gıda alımı veya kötü bağırsak emilimi nedeniyle), kemikten kalsiyum çekilerek kana verilir. Bu, düzeltilmesi çok zor olan ilerleyici bir kemik dokusu kaybına neden olabilir. Bu yüzden çocukluk çağından itibaren günlük kalsiyum ihtiyacı karşılanmalı (Tablo 2.6) (95) ve ileride oluşabilecek osteoporoz gibi hastalıkların önüne geçilmelidir.

Tablo 2.6. Önerilen Günlük Kalsiyum Alım Miktarları

Çocukluk dönemi	Kalsiyum (mg/gün)
0-8 yaş	700-1000
8-18 yaş	1300
Kadınlar	
19-50 yaş	1000
Hamilelik ve laktasyon	1200-1500
Postmenopozal dönem (50+ yaş)	1200
Erkekler	
19-65 yaş	1000
65+ yaş	1200

D vitamini bağırsaklardan kalsiyumun emilmesi için kilit rol teşkil eder. Bunun yanı sıra eksikliğinde parathormon sekresyonunu artırarak osteoklastların aktivitesini dolaylı yoldan artırır. İki kaynaktan temin edilir; güneş ışını ve besinler. Yaşlılarda vitamin D sentezinin azalması, güneşe daha az çıkma ve yetersiz beslenme gibi sebeplerle meydana gelen D vitamini yetersizliği, kalsiyum emilimini de olumsuz etkileyerek kombine bir probleme neden olur ve kemiklerde kırık riski artar. Günlük D vitamini gereksinimi günde ortalama 400-600 İÜ'dür. Normal diyetle günde ancak 100-150 İÜ D vitamini alınmaktadır. Çünkü D vitamininin besin kaynakları sınırlıdır. Yetersizliğinde takviye olarak verilebilir ve fazlası yağ dokusunda depolanır (96).

Proteinler kemik yapısını korumak için gerekli olan aminoasit kaynağıdır. Ayrıca kemik oluşumunda önemli bir rol oynayan insülin benzeri büyüme faktörü I'nın (IGF-I) salınımını uyararak osteoblast aktivitesini artırır ve böylece kemik üretimi artar (97). K vitamini kollojenin ve kemik yapımında rol alan proteinlerden osteokalsinin sentezi için önemlidir. Diyetle K vitamininin artırılmasının yaşlılarda kırık riskini azalttığını öne süren çalışmalar mevcuttur (98). Günlük gereksinim 70-110 mg/gündür. Meyve, soya ve çilekte bulunur. Toplam vücut magnezyumunun yaklaşık yarısı iskelette depolanır (99). Magnezyum da osteoblast proliferasyonunu uyararak kemik yapımında önemli bir role sahiptir. Yaşla birlikte emilimi azalır ve eksiklikleri ortaya çıkabilir. Yetişkin insan vücudunda ortalama 25 mg bulunur. Tahıl, sebze, çikolata, et ve kahvede bulunur. Çinko kemik mineralizasyonunda ve yenilenmesinde görev alan bir diğer mineraldir ve özellikle vejetaryen diyetle beslenen kişilerde eksiklikleri görülebilir (100).

2.1.6.1.2. Fiziksel Aktivite ve Egzersiz

Büyüme gelişim döneminde egzersiz yapmak, kemiklerin şekillenmesine ve kemiğin gücü ve yoğunluğunda artışa sebep olurken; yetişkinlik döneminde egzersiz kemik gücünü korumaya yardımcı olur. İleri yaşlarda egzersiz kemik kütlesindeki fizyolojik (doğal) azalmayı hafifletebilir (101). Uluslararası Osteoporoz Vakfı (IOF), kemik kaybının önlenmesi ve kemik sağlığının korunması için fiziksel aktivite veya egzersizin önemini vurgulamaktadır (102). Kemik dinamik bir dokudur ve sürekli yük altında olmak kemiklerdeki yeniden şekillenmeyi stimüle eder. Uzun süreli yatak istirahati gibi durumlarda kemiklere gelen yükün azalması kemik kütlesinde genel bir azalmaya sebep olur (103). Egzersizlerin kemik yoğunluğuna olumlu katkı yaptığı görüşü hâkim olsa da aynı zamanda egzersizler sonucu kemiklerde kırık meydana gelme olasılığı da göz önünde bulundurulması gereken bir diğer faktördür. Egzersiz teşvik edilmelidir, ancak kırık riski yüksek olan bireyler için tek başına yeterli ve güvenli bir tedavi değildir. Son yıllarda, osteoporozda fiziksel aktivite konusundaki ortak kanı; egzersiz programının postmenopozal dönemde kemik kaybı hızını yavaşlattığı ve kemik dansitesinde bir artış sağlayabilmesi için ilaç tedavisi ve uygun diyetle kalsiyum alınmasının birlikte yapılması gerektiği yönündedir.

2.1.6.2. Farmakolojik Tedavi

2.1.6.2.1. Hormon Replasman Tedavisi (HRT)

Menopoz sırasında düşen östrojen seviyeleri osteoporozun oluşumunda önemli bir risk faktörüdür ve kadınları osteoporoze yatkın hale getirir (104). Östrojen eksikliği, osteoklastların yaşam sürelerindeki artış ve osteoblastların ömründeki azalma ile ilişkilidir. Östrojenin kemik mineral yoğunluğunu koruma ve artırmada, vertebra ve vertebra dışı kırıkların insidansının azalmasında etkili olduğu görülmüştür (105). Kardiyovasküler problemler oluşturma ihtimali bulunduğundan, menopozun üzerinden 10 yıldan fazla geçmiş kadınlarda önerilmemektedir. Ancak östrojen replasman tedavisine menopozun hemen sonrasında başlanırsa kardiyovasküler risk oluşturma ihtimalinin olmadığı öne sürülmüştür (106). Tek başına östrojen kullanımı endometrial hiperplaziye neden olduğu için progesteron ile kombinasyon şeklinde kullanılabilir. Hormon replasman tedavisinde bazı hastalarda yan etki olarak, meme, endometrial, over kanser riskinde artma olurken, venöz tromboembolizm ve kardiyovasküler hastalık riskinde de artma görülebilmektedir (107).

2.1.6.2.2. Selektif Östrojen Reseptör Modölatörleri (SERM)

Hormon replasman tedavisinde kullanılan tamoksifenin endometrial kanser riskini artırması sebebiyle sağlıklı postmenopozal kadınlarda kullanımı önerilmemektedir. Bunun yerine raloksifen gibi selektif östrojen reseptör molekülleri tercih edilmektedir. Postmenopozal osteoporozlu kadınlarda vertebra kırık riskini azalttığı ancak vertebra dışı veya kalça kırığında aynı etkiye sahip olmadığı görölmüştür (108). Meme kanseri riskinde önemli oranda bir azalma meydana getirir. Bu sebeple raloksifen, kalça kırığı olmayan, vertebra kırık riski taşıyan, meme kanseri riskinden endişe duyulan genç postmenopozal kadınlarda önerilen bir tedavi seçeneğidir. Östrojen tedavisinde olduğu gibi, venöz tromboz ve kardiyovasküler rahatsızlıklar için risk oluşturabilir.

2.1.6.2.3. Bifosfonatlar (BP)

Bifosfonatlar güçlü antirezorptif etkiye sahip en sık kullanılan osteoporoz ilaçlarıdır. Kemik yıkımını azaltma özelliğinin yanında, kemik yıkımından sorumlu olan osteoklastların sayı ve aktivitelerinin azalmasına sebep olurlar. Alendronat, ibandronat, risedronat ve zoledronik asit gibi türleri mevcuttur. Postmenopozal osteoporoz tedavisinde en sık tercih edilen bifosfonat türü ise alendronattır. Alendronat, risedronat ve zoledronik asit, vertebral, vertebra dışı ve kalça kırığı riskini etkili bir şekilde azaltır (109). Oral ve intavenöz kullanımları mevcuttur. Oral alımlarında üst gastrointestinal sistem ile ilgili şikayetler görülebilen (bulantı, disepsi, abdominal ağrı), intravenöz alımda birkaç gün grip benzeri semptomlar ve hafif ateş görülebilir. Bisfosfonatlar, önemli ölçüde böbrek fonksiyon bozukluğu veya hipokalsemisi olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. İnvaziv oral işlemler ve kötü ağız hijyeni, çene osteonekrozu için risk faktörleridir. Ağız hijyeninin ameliyat öncesi iyileştirilmesi ve topikal antimikrobiyal tedavi çene osteonekrozu riskini azaltabilir.

2.1.6.2.4. Denosumab

Denosumab, reseptör aktivator nükleer kappa B ligandına (RANKL) bağlanarak osteoklastogenezi inhibe eden monoklonal bir insan antikordur. Osteoporoz tedavisinde, her 6 ayda bir 60 mg subkutan uygulanır ve tedavinin ilk yılında vertebral, vertebra dışı ve kalça kırığı riskinde belirgin oranda azalmaya sebep olur. Böbrekler tarafından atılmadığı için böbrek yetmezliği olan hastalarda güvenle kullanılabilir. Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis Every 6 Months

(FREEDOM) deneyi, 3 yıl boyunca denosumab'ın etkinliğini değerlendirmiştir ve tedavi edilen grupta, vertebra kırığında %68, kalça kırığında %40 ve vertebra dışı kırıkta %20'lik bir azalma görülmüştür (110). Denosumab'ı bırakan hastalarda, ilk yıl KMY'de hızlı bir düşüş görülür. Bu, denosumabın tedavinin kesilmesinden sonra artık bir etki sağlamadığını göstermektedir (111). Denosumab tedavisinde bifosfonatların aksine ilaca ara verilmesi veya ilacın kesilmesi önerilmemektedir. Denosumab tedavisinin kesilmesinden 3-18 ay sonra çoklu vertebral kırıkların meydana geldiği bildirilmiştir (112). Bu sebeple ilacın düzenli kullanımı konusunda hasta ve yakınları bilgilendirilmeli ve ilacın kesilmesi durumunda başka bir antirezorptif ilaca başlanmalıdır.

2.1.6.2.5. Kalsitonin

Kalsitonin tiroidden salgılanan doğal bir hormondur. Osteoklastlar üzerinde doğrudan bir inhibisyon gerçekleştirerek antirezorptif olarak görev yaparlar. Deri altı enjeksiyon ve nazal sprey formları bulunmaktadır. En çok tercih edilen kullanım şekli nazal sprey formudur. Nazal formda kullanıldığında günlük uygulama dozu 200 IU dir. Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures (PROOF) çalışmasında vertebra kırık riskini %33 ila %36 oranında azalttığı görülse de vertebra dışı kırıklarda veya kalça kırığı insidansında her hangi bir etkinliği görülmemiştir (113). Nazal kullanımda rinit, nazal mukoza irritasyonu ve hafif burun kanaması şeklinde yan etkiler görülebilir fakat bu etkiler hafif-orta derecelidir.

2.1.6.2.6. Stronsiyum Ranelat

Hormonlara ve büyüme faktörlerine ek olarak, mineral ve eser elementler kemik oluşumunu ve rezorpsiyonu direkt ve dolaylı olarak etkilerler. Bu elementlerden biri olan stronsiyumun kemik rezorpsiyonunu önleyen ve aynı zamanda kemik formasyonunu uyaran iki etkiye sahip olduğu düşünülmektedir. Vertebra ve kalça kırık riskinde önemli oranda azalmaya neden olduğu görülmüştür. Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention (SOTI) çalışması, günde 2 g ile tedavinin ilk yılında kırık riskinde %49'luk ve 3 yıllık çalışma sırasında %41'lik bir kırık riskinde azalma olduğunu göstermiştir (114). En sık gözlenen yan etkiler bulantı ve diyare olup, genellikle tedavinin başlangıcında görülür ve tedavinin 3. ayından sonra kaybolur.

2.1.6.2.7. Teriparatid ve Abaloparatid

Parathormon kemik ve kalsiyum homeostazının ana düzenleyicisi olarak görev yapmaktadır. Parathormonun 1–34 fragmanı osteoporozda anabolik bir ajan olarak değerlendirilmiştir. İnsan paratiroid hormonunun bir parçası olan teriparatid ve paratiroid hormon ile ilişkili bir protein olan abaloparatid anabolik özellikteki terapötiklerdir. Parathormonun (PTH) sürekli artışı kemik rezorpsiyonuna neden olurken aralıklı PTH salınımı osteoblastik aktiviteyi artırır ve kemik yapımı hızlanır. Teriparatidin subkutan günlük uygulamasında vertebra kırığında %65, vertebra dışı kırıklarda %54 lük bir azalma olduğu görülmüştür (115). Teriparatid, hiperkalsemi hastalarında, radyoterapi görmüş, iskelet maligniteleri veya kemik metastazları olan hastalarda kullanılmaz. Osteosarkom riskinin artmasıyla ilgili teorik endişeler nedeniyle kullanım 18-24 ay ile sınırlıdır.

Abaloparatid teriparatid benzeri etkilere sahiptir ve postmenopozal osteoporozlu hastalarda kullanılabilir. Günlük subkutan abaloparatid uygulaması sonucunda vertebra kırıklarında %86, vertebra dışı kırıklarda %43'lük bir azalma meydana geldiği görülmüştür (116).

2.2. Bifosfonat

2.2.1. Bifosfonatların Tarihçesi

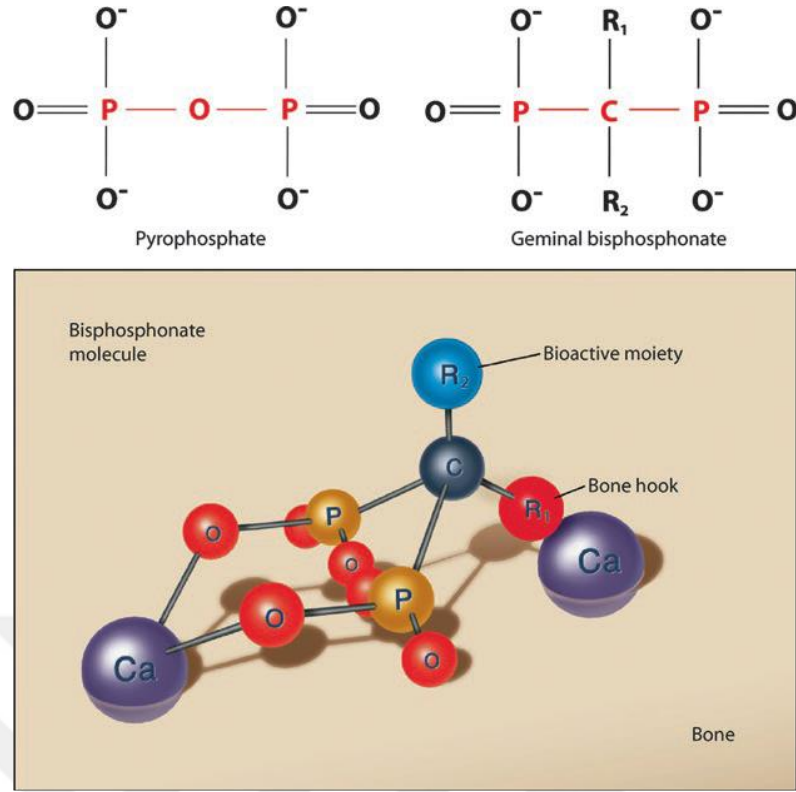
Bifosfonatlar ilk olarak petrol borularını kalsiyum tuzlarının kaplamasını engellemek için kullanılmıştır (117). Daha sonra sanayi, gıda, tekstil ve inşaat endüstrisi gibi çeşitli alanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Aynı zamanda günümüzde anti-plak ve anti-tartar özelliklerinden dolayı diş macunları içerisinde de kullanılmaktadır. Tıp alanında ilk olarak; kalsiyum fosfata olan afiniteleri nedeniyle kemiklerin radyografik olarak görüntülenmesi amacıyla radyoaktif maddelerin kemiğe taşınmasında kullanılmıştır.

1960'larda Fleisch ve arkadaşları (118), incelenen ilk bifosfonat olan etidronatın doza bağlı olarak sıçan kemiklerinde kemik rezorpsiyonunu inhibe ettiği sonucuna ulaşmalarından sonra tedavi amaçlı olarak tıpta kullanılmaya başlanmıştır. 1990'lı yılların başlarında malign kansere bağlı oluşan hiperkalseminin tedavisinde klinik olarak kullanılmaya başlanmıştır. 1995 yılında Food and Drug Administration (FDA) onayı alması ile birlikte hiperkalsemi, multiple myelom, osteolitik metastazlar gibi

hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Oral yolla alınan ve günümüzde yaygın olarak kullanılan risedronat 2001 yılında FDA onayı alarak kullanıma sunulmuştur. En güçlü bifosfonat olan ve intravenöz olarak kullanılan zoledronik asit yine aynı yıllarda FDA onayı alarak, malignansi hiperkalsemi, multiple myelom ve solid tümörlerin metastazlarında tedavi amacı ile uygulanmıştır (119). Bifosfonatlar günümüzde osteoporoz, metastatik kemik hastalığı ve paget hastalığı gibi iskeletsel bozuklukların tedavisinde en çok kullanılan ajanlardır. Kemik remodellinginin fazla olduğu yerlere seçici olarak bağlanma ve yavaş salınımı bifosfonatların en önemli farmakolojik özelliklerindendir (120).

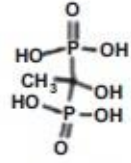
2.2.2. Bifosfonatların Kimyasal Yapısı

Bifosfonatlar kemik yapısında bulunan doğal bileşikler olan pirofosfatların (P-O-P) biyolojik analoglarıdır. Pirofosfatlar adenosin trifosfat (ATP) metabolizmasının yan ürünüdür. Pirofosfatazlar tarafından hızlı bir şekilde enzimatik degradasyona uğradıkları için biyolojik olarak aktif olmayan moleküllerdir. Pirofosfatlardaki oksijen (O) atomu karbon (C) atomu ile yer değiştirdiğinde kararlı bir molekül olan bifosfonatlar (P-C-P) meydana gelir. Bifosfonatların kemiğe afinitesi yüksektir ve metabolize edilemezler. Kemiğe bağlanmayan kısım idrarla vücuttan atılır. Bifosfonatların bu kimyasal yapısı Ca^{+2} gibi iyonlara olan afinitesini artırır ve özellikle kemik rezorpsiyonunun yoğun olduğu yerlerde yoğunlaşmasına neden olur (121). Pirofosfatlardan farklı olarak bifosfonatların C atomuna iki yan zincir (R1, R2) bağlanır (Şekil 2.2). Bunlardan birisi kemik dokusuna bağlanmayı sağlarken diğeri bifosfonatın potensi ve türünü belirleyerek antirezorptif mekanizmadan sorumludur (122–124). Bu yan zincirlerden R1 hidroksil grubudur ve kemiğe afinitesi yüksektir. R2 yan zincirinde nitrojen içeren bifosfonatlar (alendronat, risedronat, pamidronat, ibandronat ve zoledronik asit) nitrojen içermeyen bifosfonatlara oranla kemik rezorpsiyonunda daha potent özelliktedir.

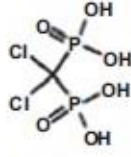


Şekil 2.2. Pirofosfat (a) ve Bifosfonatların (b) Kimyasal Yapısı

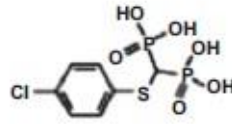
İlk kuşak bifosfonatlardan olan etidronat ve klodronatın R2 zincirlerinde nitrojen yoktur. Daha sonra sentezlenen ve R2 zincirinde nitrojen grubu bulunduran pamidronat ve alendronat ilk kuşak bifosfonatlara oranla 10-100 kat daha güçlüdür. Daha sonra sentezlenen ibandronat ve olpandronat gibi yapısında tersiyer bir amino – nitrojen grubu barındıran bifosfonatların kemik rezorpsiyonunun önlenmesinde çok daha potent ajanlar olduğu gösterilmiştir. En potent bifosfonatlar ise, R2 yan zincirinde heterosiklik bir halka içerisinde nitrojen atomu içeren risedronat ve zoledronik asittir (119,122) (Şekil 2.3).



Etidronat

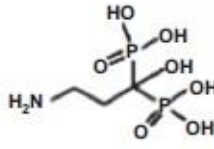


Klodronat

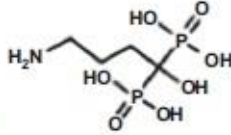


Tiludronat

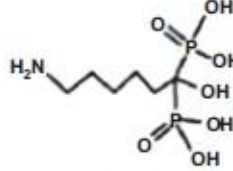
Nitrojen
İçermeyen BP



Pamidronat

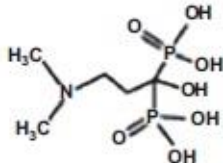


Alendronat

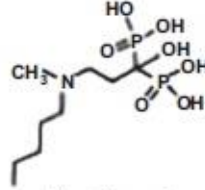


Neridronat

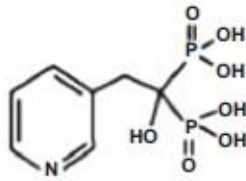
Nitrojen İçeren
BP



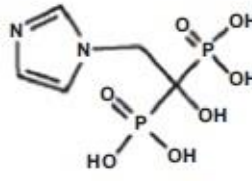
Olpadronat



Ibandronat



Risedronat



Zoledronat

Heterosiklin
Halkasında
Nitrojen İçeren BP

Şekil 2.3. Farklı Bifosfonatların Molekül Yapıları (125)

Bifosfonatlar merkezdeki karbon atomuna bağlanan yan zincirin nitrojen içerip içermemesine göre ikiye ayrılırlar:

- Nitrojen içeren bifosfonatlar (aminobifosfonatlar)
- Nitrojen içermeyen bifosfonatlar (alkalibifosfonatlar)

2.2.2.1. Nitrojen İçermeyen Bifosfonatlar

Birinci kuşak bifosfonatlar olarak adlandırılan bu grupta etidronat, klodronat ve tiludronat bulunmaktadır. Yan zincirlerinde nitrojen içermezler. Bu bifosfonatlar; adenozin trifosfatın (ATP) metabolik yolunu bozarak osteoklastların apoptozisine neden olur. Böylece kemik yıkımını azaltırlar (126).

2.2.2.2. Nitrojen İçeren Bifosfonatlar

Alendronat, risedronat, pamidronat, ibandronat ve zoledronik asit ise nitrojen içeren bifosfonat grubundadırlar. Bunlardan alendronat ve pamidronat ikinci kuşak bifosfonatlar olarak kabul edilirler. Kimyasal yapılarında tek bir nitrojen atomu içeren basit alifatik zincirlere sahiptirler (127). Risedronat, ibandronat ve zoledronat ise üçüncü kuşak bifosfonatlar olarak kabul edilirler. En potent bifosfonatlardır. Risedronat heterosilik halka yapısına ve zoledronat ise iki nitrojen atomu içeren beş üyeli imidazol halka yapısına sahiptir (127). Nitrojen içeren bifosfonatlar ise etkilerini FPPS (farnesil difosfat sentez) enzimini inhibe ederek gösterirler. Bu enzimin inhibisyonu, osteoklastların hayatta kalma ve fonksiyonlarını devam ettirebilmeleri için gerekli olan hücre içi proteinlerin üretiminin azalmasına neden olur. Sonuç olarak osteoklastların farklılaşması baskılanır ve osteoklast apoptozisi uyarılır. Ve böylece kemik yıkımı baskılanır (128).

2.2.3. Bifosfonatların Farmakolojisi ve Etki Mekanizmaları

Bifosfonatlarda bulunan P-C-P bağı enzimatik hidrolize karşı dirençlidir. Bu sayede bifosfonatlar yapısında herhangi bir değişiklik olmaksızın emilirler, kemikte birikirler ve daha sonra vücuttan atılırlar. Bifosfonatlar hem oral yolla hem de damar yolu ile uygulanabilen formlara sahip ilaçlardır. Oral yolla alındıklarında total bifosfonat dozunun yalnızca %1 kadarı emilir. Kalsiyum, magnezyum ve demir içeren besinlerle birlikte alındıklarında ilacın biyoyararlanımı daha da düşer. Bu yüzden, uzun süre açlık sonucunda bol su ile ilacın kullanılması önerilmektedir ve ilaç alımından bir saat sonrasına kadar hiçbir şey yenilip içilmemelidir. Emilen bifosfonatın %20 ila %50 kadarı kemikte birikir ve geriye kalan kısım idrar ile atılır (129). İlacın büyük kısmı (%80) böbreklerden atılırken küçük bir kısmı ise (%20) safra yolu ile atılır. Periferik kanda kalışının (1-15 saat yarılanma ömrü) aksine, bifosfonatların kemikteki yarı ömürleri ortalama olarak 10 yıldır (130,131). Kemikteki bu yarı ömürleri bifosfonatın kimyasal yapısına ve iskeletsel yapının turnover düzeyine göre değişkenlik gösterir.

İskelet yaşam boyunca sürekli yenilenir. Erişkinlerde, eski kemiğin yerini sürekli yeni kemiğin aldığı bir remodelasyon süreci mevcuttur. Bu süreç kemiğin yeniden şekillenmesi olarak adlandırılır. Kemiğin yeniden şekillenme sürecinde aktif olarak rol alan temel hücreler osteoblastlar ve osteoklastlardır. Bu hücrelerin belirli bir denge içerisinde bulunması yeniden şekillenme için oldukça önemlidir. Osteoporoz gibi kemik

hastalıklarında bu denge bozulur ve kemiğin yıkım miktarı yapım miktarından daha fazla olur. Bu nedenle, bu sürecin farmakolojik ajanlarla modülasyonu, kemik yapım ve yıkım arasındaki dengenin kurulması açısından oldukça önemlidir (132).

Bifosfonatların etki mekanizması, kemik hidroksiapatit kristallerine seçici olarak bağlanıp, kemik rezorpsiyonunu inhibe etmesine dayanmaktadır. Esas etkisini osteoklastların baskılanması ve apoptozu uyarması ile gösterirken son dönemlerde osteoblast ve osteosit gibi diğer kemik hücreleri üzerine olan etkileri de ilgi çekmektedir (133). Hücre düzeyinde temel hedef osteoklastlarken, doku düzeyinde olan etkilerine bakıldığında kemik yapım ve yıkım arasındaki döngüde azalmaya sebep olurlar. Yani kemik yıkım inhibisyonunun yanı sıra yeni kemik oluşum hızını da azaltırlar.

Bifosfonatlar yapısındaki karbon atomuna bağlı yan zincirdeki hidroksil (OH^-) iyonu sayesinde, kemik remodelasyonunun aktif olduğu bölgelerde hidroksiapatit kristallerine yüksek afinite göstererek bağlanırlar. Kemik yıkımı amacıyla, osteoklast hücrelerinin membranında bulunan proton pompası aracılığıyla ortamın asiditesi artar. Bu artan asidik ortam bifosfonatların tutunduğu yüzeyden ayrılmasına ve osteoklast hücrelerinin içine girmesine neden olur (117,134). Yapılarında nitrojen bulundurmayan birinci nesil bifosfonatlar, osteoklastlar içerisinde sitotoksik ATP analoglarına dönüşüp, hücre içinde birikerek osteoklastların apoptozunu tetikler (135). Nitrojen içeren ikinci ve üçüncü kuşak bifosfonatlar ise, kolesterol üreten mevalonat yolu anahtar enzimlerinden biri olan farnesil difosfat sentezaz (FPPS) enzimini inhibe ederek osteoklastların fonksiyonlarını bozarlar. Böylece osteoklastlar rezorpsiyon için gerekli asidik yüzeyi oluşturamazlar ve kemik yıkımı inhibe olur (136). Bifosfonatların, osteoklast öncül hücrelerin osteoklastlara dönüşümünü de engelledikleri bildirilmiştir. Ayrıca bifosfonatlar, osteoblastları osteoklast inhibe edici faktör salınımı yönünde stimüle ederek, osteoklast sayısını ve kemik rezorpsiyon kapasitesini önemli ölçüde azaltır. Kemik rezorpsiyonunun azalması eski ölü kemik hücrelerinin bölgeden uzaklaştırılamamasına neden olur ve kemiğin yeniden yapılanması bozulur. Bu da kemiğin mineralizasyonunun artmasına ve dolayısı ile osteositlerden yoksun elastikiyeti azalmış bir kemik oluşmasına neden olur (137).

Bifosfonatlar ayrıca kemik iliği stromal hücrelerini çoğaltıp, osteoblastların proliferasyonunu başlatırlar (138). Bifosfonatların antirezorptif özelliklerinin yanı sıra antitümoral ve antianjiyogenik etkileri de bulunmaktadır (139).

2.2.3.1. Bifosfonatların Antitümoral Etkileri

Bifosfonatların tümorosidal etkileri esas olarak antirezorptif özelliklerinden kaynaklanmaktadır (140). Kemik dokuda malign metastatik hücrelerin salgıladığı kemik rezorpsiyonuna neden olan ve kemik rezorpsiyonu sonucu açığa çıkıp tümoral gelişimi artıran bazı faktörlerin inhibe edilmesi, bifosfonatların antitümoral etkisinin temelini oluşturmaktadır. Tümör gelişiminde rol oynayan bazı büyüme faktörlerinin (ILGF-1, ILGF-2, BMP) bifosfonatlar tarafından inhibe edilmesi de bu ilaçların tümorosidal özelliklerinden biri olarak gösterilmektedir. Bifosfonatlar ayrıca protein prenilasyonu üzerindeki inhibitör etkileri sayesinde kanserli hücrelerin adezyon, proliferasyon ve invazyon gibi yeteneklerini sınırlarlar (141).

2.2.3.2. Bifosfonatların Anti-Anjiyojenik Etkileri

Yapılan in-vitro ve in-vivo çalışmalarda nitrojen içeren bifosfonatların anjiogenezi inhibe ettiği gösterilmiştir. Anjiogenezin temel aşamalarından biri olan endotelial hücrelerin migrasyonunu ve proliferasyonunu engelleyerek kapiller oluşumunu inhibe ederler. Özellikle nitrojen içerikli bifosfonat olan zoledronik asidin, dolaşımda var olması, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve anjiopoitein-1 (ANG-1) gibi pro-anjiyojenik faktörlerin konsantrasyonlarının azalmasına neden olduğu bildirilmiştir. Zoledronik asidin kemik iliği monositleri tarafından endositoz yolu ile hücre içerisine alınarak bazik-fibroblastik büyüme faktörü (bFGF) aracılığı ile anjiyogenezi inhibe ettikleri ve endotelial hücre apoptozuna neden oldukları gösterilmiştir (142).

2.2.3.3. Bifosfonatların Osteoblastlar Üzerine Etkileri

Bifosfonatların osteoblastlar üzerine olan etkileri osteoklastlar üzerine olan etkileri kadar iyi açıklanamamıştır. Bifosfonatların osteoblastlar üzerindeki etkisinin doza bağımlı olduğunu savunan görüşler mevcuttur. Düşük dozda osteoblastlar üzerinde stimüle edici etkileri olduğu, yüksek dozlarda ise osteoblastların apoptozuna neden olduğu düşünülmektedir (143).

2.2.4. Bifosfonatların Endikasyonları ve Klinik Kullanımları

Bifosfonatlar antirezorptif, tümorosidal ve antianjiyojenik özellikleri sayesinde birçok hastalığın tedavisi ve önlenmesinde tercih edilmektedir. Paget hastalığı, fibröz displazi, osteogenezis imperfekta gibi kemik ile ilişkili hastalıklarda kullanılırlar. Paget

hastalığında ağrı ve alkalen fosfataz seviyelerini normalize etmek için özellikle nitrojen içermeyen bifosfonatlardan olan etidronat ve tiludronattan yararlanılmaktadır (144). Fibröz displazide ise nitrojen içeren bifosfonatların kullanımı ile lezyonla ilişkili ağrının azaldığı, osteolitik lezyonların densitesinde artış meydana geldiği görülmüştür (145). Meme, prostat, akciğer gibi kemiğe metastaz özelliği bulunan kanserlerin tedavisinde bifosfonatların antitümoral ve antianjiyojenik etkisinden faydalanılır (146). Maligniteye bağlı hiperkalsemiye kan kalsiyum seviyesinin düzenlenmesi amacıyla (147), multiple myelomada osteoklastik aktiviteyi baskılayarak oluşabilecek komplikasyonların önlenmesinde kullanılırlar. Postmenopozal kadınlarda profilaktik olarak kırık riskini azaltmak ve teröpatik olarak kemik mineral yoğunluğunu artırmak amacıyla sıklıkla kullanılırlar. Günümüzde en sık kullanılan bifosfonatlar, piyasa isimleri, primer endikasyonları, veriliş yolu, dozları ve nitrojen içerikleri Tablo 2.7’de verilmiştir.

Tablo 2.7. Günümüzde kullanılan bifosfonatların endikasyonları, veriliş yolu, kullanım dozu ve nitrojen içerikleri

Bifosfonat türü ve ticari adı	Endikasyon	Veriliş yolu	Dozaj	Nitrojen içeriği
Etidronat (DIDRONEL)	Paget hastalığı	Oral	Günlük 300-750 mg	Yok
Klodronat (BONEFOS)	Kemik metastazı Osteoporoz	Oral İntravenöz	Günlük 60 mg 3 ayda bir 600 mg	Yok
Tiludronat (SKELID)	Paget hastalığı	Oral	Günlük 400 mg	Yok
Alendronat (FOSAMAX)	Osteoporoz	Oral	Günlük 10 mg Haftalık 70 mg	Var
Risedronat (ACTONEL)	Osteoporoz	Oral	Günlük 5 mg Haftalık 35 mg	Var
İbandronat (BONIVA)	Osteoporoz	Oral İntravenöz	Günlük 2,5 mg Aylık 150 mg 3 ayda bir 3 mg	Var
Pamidronat (AREDIA)	Kemik metastazı	İntravenöz	3 haftada bir 90 mg	Var
Zoledronat (ZOMETA)	Kemik metastazı Osteoporoz	İntravenöz	3 haftada bir 4 mg Yılda bir 5 mg	Var

2.2.4.1. Postmenopozal Osteoporoz Tedavisinde Kullanılan Bifosfonatlar

Bifosfonatların çeşitli uygulama yöntemleri mevcuttur. Oral tabletler halinde, intravenöz (IV), infüzyon veya enjeksiyon formunda kullanılırlar (148). Oral bifosfonat

rejimi genellikle günlük veya haftalık tek doz olarak uygulanır. Bu ilaçların gastrointestinal sistemde meydana getirebilecekleri olası yan etkileri en aza indirmek için genellikle haftalık kullanımları uygun görülmektedir (149). Gece boyunca aç kaldıktan sonra, bol su ile ilacın içilmesi ve ilaçtan sonra 30-60 dakika uzanılmaması bir şeyler yenilip içilmemesi önerilmektedir (150). Intravenöz bifosfonatlar ise genellikle aylık, üç aylık ya da yıllık aralıklarla uygulanır. Bu uygulamanın ana yan etkisi ise, uygulamadan sonra birkaç gün grip benzeri semptom ile birlikte hafif ateş ve kas ağrısı görülmesidir (150).

2.2.4.1.1. Osteoporoz Tedavisinde Kullanılan Oral Bifosfonatlar

2.2.4.1.1.1. Alendronat

Alendronat osteoporozun önlenmesi ve tedavisi için FDA tarafından onaylanan ilk bifosfonattır. Kadınlarda pre ve postmenopozal osteoporozun tedavisinde, erkeklerde osteoporoz tedavisinde, glukokortikoid kaynaklı osteoporozun tedavisinde kullanımı onaylanmıştır (151). Günümüzde osteoporoz tedavisinde en sık kullanılan bifosfonattır. Günlük 10 mg ve haftalık 70 mg tabletler şeklinde kullanılmaktadır. Haftalık 70 mg olarak alınan dozun günlük 10 mg alımla aynı etkinlikte olduğu görülmüştür. Haftalık kullanımın günlük kullanıma oranla özafagus mukozasında daha az irritasyona neden olduğu ve hastaların tedaviye olan uyumunu ve toleransını artırdığı görülmüştür (152). Prospektif, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü çalışmalarda kemik kaybını engellediği ve vertebra ve kalçada kemik mineral yoğunluğunu %5-10 oranında arttırdığı gösterilmiştir. Fracture Intervention Trial (FIT) çalışmasında, postmenopozal osteoporozlu vertebra kırığı olan kadınlarda yeni vertebra kırık riskinde %47 ve kalça kırık riskinde %51 oranında azalma olduğu görülmüştür. Buna ilaveten lomber vertebra KMY'de %6.2, femur boyun KMY'de %4.1 artış gösterilmiştir (153). Fosamax International Trial (FOSIT) çalışmasında, alendronatın vertebra dışı kemiklerde kırık riskini %47 oranında azalttığı rapor edilmiştir (154). Etidronata göre rölatif olarak yaklaşık 1000 kat daha güçlüdür ve oral bifosfonat ile ilişkili oluşan osteonekroz oluşturma riski en fazla olan bifosfonat türüdür (137).

2.2.4.1.1.2. Risedronat

Risedronat yan zincirinde nitrojen içeren bir aminobifosfonattır. Alendronattan sonra osteoporoz tedavisinde en sık kullanılan ikinci ilaçtır. Postmenopozal osteoporoz

tedavisinde, erkeklerde osteoporoz tedavisinde, glukokortikoid kaynaklı osteoporoz tedavisinde ve kemik kaybının engellenmesi amacıyla kullanımı için FDA tarafından onaylanmıştır. Günlük 5 mg veya haftalık 35 mg tabletler şeklinde oral alımı mevcuttur. Günlük ve haftalık alınan bu dozların etkinlikleri ve güvenlikleri benzerdir. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada ayda bir sefer 150 mg risedronat tablet formunun etkinlik olarak günlük doza benzer olduğu ve hastalar için iyi bir alternatif olduğu bildirilmiştir (155). Üç yıl süreyle günlük 5mg risedronat tedavisi alan vertebra kırığına sahip kadınlarla plasebo grubunun karşılaştırıldığı çalışmada, risedronatın yeni vertebra kırığı görülme riskini %41 azalttığı sonucuna ulaşılmıştır. Vertebra dışı kırıkların ise %39 oranında azaldığı görülmüştür. Vertebra, kalça ve radius KMY'si artmış ve kemik döngüsü belirleyicileri istatistiksel olarak azalmıştır (156). Benzer tasarıma sahip yine 3 yıllık bir diğer çalışmada ise; risedronatın vertebra kırığını %49, vertebra dışı kırıkları ise %33 oranında azalttığı öne sürülmüştür (157). Risedronat kullanan vakalarda oral bifosfonat kullanımına bağlı çene osteonekrozu oluşabildiği tespit edilmiştir (158).

2.2.4.1.1.3. Etidronat

İlk kez 1960 yılında kullanıma girmiştir. Paget hastalığının tedavisinde ve kemik kalsifikasyonlarının önlenmesi amacıyla kullanılan, en zayıf etkili bifosfonattır (119). Yan zincirinde nitrojen içermeyen birinci kuşak bifosfonattır. Her 3 ayda bir 2 hafta boyunca günlük 400 mg olarak aralıklı bir şekilde kullanılır. Vertebra kırıklarını azalttığı ancak vertebra dışı kırıklar üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (159). Etidronat osteoporoz için birinci seçenek ilaç olarak önerilmemektedir (83). Etidronat sebebiyle oluşmuş çene nekrozu vakası bildirilmemiştir (137).

2.2.4.1.1.4. Ibandronat

Ibandronat yan zincirinde nitrojen içeren bir aminobifosfonattır. Yan zincirinde üçüncü bir nitrojen grubu içermesi sebebiyle diğer bifosfonatlara oranla çok daha güçlü antirezorptif bir etkisi mevcuttur. Bu nedenle daha düşük dozlarda ve daha uzun aralıklarla kullanılır (83). Hem oral hem de intravenöz olarak kullanımı mevcuttur. Günlük 2,5 mg ve aylık 150 mg oral tablet şeklinde kullanılır. Ayrıca ibandronatın postmenopozal osteoporozun tedavisinde kullanılmak üzere onay almış ve 3 ayda bir 3 mg intavenöz şekilde kullanılan formu da bulunmaktadır (151). Günlük ve intermittant oral ibandronatın kırıklar üzerindeki etkinliği “*the iBandronate Osteoporosis vertebral fracture trial in North America and Europe*” (BONE) çalışmasında araştırılmıştır.

Çalışmanın sonuçlarına göre, günlük ve interminant ibandronat kullanımının vertebra kırıklarını sırasıyla %52 ve %50 oranında azalttığı görülmüştür. Non vertebral kırık riskinde ise anlamlı bir fark görülememiştir. Ancak femur boyun T skoru <-3 olan yüksek riskli bireylerde vertebra dışı kırık insidansının %69 oranında azaldığı rapor edilmiştir (160). “*Monthly Oral iBandronate In Ladies*” (MOBILE) çalışmasında, postmenopozal kadınlara farklı aralıklarla ve dozajlarla ibandronat verilmiştir. Günlük 2,5 mg oral tablet, aylık iki defa 50 mg tablet, aylık bir adet 100 mg tablet, aylık bir defa 150 mg tablet alımı olan hastalar karşılaştırılmış. Her dört rejimde de 1 yıl sonunda lomber vertebra KMY de benzer artışlar görülmüştür (%3,9, %4,3, %4,1, %4,9). Aylık 150 mg tablet kullanımının günlük 2,5 mg tablet kullanımına oranla kemik mineral yoğunluğunda daha fazla artışa neden olduğu sonucuna ulaşılmıştır (161). Zoledronik asitle kıyaslandığında daha az nefrotoksiktir (162).

2.2.4.1.2. Osteoporoz Tedavisinde Kullanılan Intravenöz Bifosfonatlar

2.2.4.1.2.1. Ibandronat

Daha önce de bahsettiğimiz üzere Ibandronatın postmenopozal osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde hem oral hem intravenöz kullanım formları mevcuttur. Dosing IntraVenous Administration (DIVA) çalışmasında, iki ayda bir 2 mg ve 3 ayda bir 3 mg uygulanan intravenöz rejimlerin, günlük 2,5 mg oral alımla etkinliği kıyaslanmıştır. 1 yıl sonra her iki enjeksiyon grubunda benzer KMY artışları görülmüştür ve bu değerler oral uygulama ile elde edilenden fazla olmuştur. Böylece her üç ayda bir 3 mg IV ibandronat uygulaması onay almıştır (163).

2.2.4.1.2.2. Zoledronat

Zoledronik asit (zoledronat), postmenopozal osteoporozun önlenmesi ve tedavisi amacıyla yılda bir defa uygulanan 5 mg intravenöz formu FDA tarafından onaylanmıştır. Ayrıca osteoporotik kalça kırığı sonrasında yeni gelişecek kırıkların engellenmesinde FDA onayı almış olan tek ajandır. En az 12 ay boyunca glukokortikoid tedavisi görecektir olan kadın ve erkeklerde osteoporozun önlenmesi amacıyla da kullanımı onaylanmıştır (151). Zoledronik asitin etkinliğinin araştırıldığı 3 yıllık gözleme dayanan “*The Health Outcomes and Reduced Incidence with Zoledronic Acid Once Yearly- Pivotal Fracture Trial*” (HORIZON-PFT) çalışmasında; hastalara, başlangıçta, 12. ayda ve 24. ayda olmak üzere 3 doz IV zoledronat uygulanmıştır. Bu

çalışmanın sonuçlarına göre, vertebra kırığı riskinin %70, kalça kırığı riskinin ise %41 oranında azaldığı görülmüştür. Vertebra dışı kırık insidansında ise %25 oranında bir azalma meydana gelmiştir (164). HORIZON-PFT çalışmasında ise son 3 ay içinde osteoporotik kalça kırığı geçirmiş postmenopozal kadın ve erkeklerde 5 mg IV zoledronik asit uygulamasının etkinliği değerlendirilmiştir. Herhangi bir yeni kırık görülme riski %35 oranında azalmıştır. Ayrıca zoledronik asit uygulaması bu hastalarda mortalite oranını %28 oranında azaltmıştır (165). Zoledronik asit kanser hastalarında adjuvan kemoteropatik olarak da kullanılmaktadır. Kemik metastazlarının tedavisinde 3 haftada bir 4 mg şeklinde intravenöz uygulanırlar. Direkt kanser ilaçları olmamalarına rağmen kemikte metastatik kanser birikimi olan hastaların yaşam süresini uzatmış ve hayat kalitesini iyileştirmiştir. Bu yüzden ilaca bağlı görülebilecek çene osteonekrozu dahil tüm yan etkilere rağmen hastalar üzerindeki olumlu etkilerinin daha önemli olduğu düşünülmektedir (137). İlaç alımını takiben bir iki gün grip benzeri reaksiyonlar, halsizlik, hafif ateş yükselmesi gibi geçici semptomlar görülebilmektedir.

2.2.4.1.2.3. Pamidronat

Pamidronat, yan zincirinde nitrojen içeren ve intravenöz olarak kullanılan ilk bifosfonattır. Özefagus toksisitesi sebebiyle oral olarak geliştirilmemiştir. Metastatik meme ve prostat kanserinde, multiple myelomada, malign hiperkalsemi tedavisinde kullanılır (88). 3 haftada bir 90 mg şeklinde kullanılmaktadır.

2.2.4.1.2.4. Klodronat

Klodronat nitrojen içermeyen bifosfonatlardandır. Kemik metastazlarının önlenmesinde, malign hiperkalsemi tedavisinde kullanılmaktadır. Amerika ve Kanada da postmenopozal osteoporoz tedavisi için onaylanmamış olsa da osteoporozdaki etkinliğini inceleyen çalışmalar mevcuttur. Oral ve intravenöz olarak kullanımı mevcuttur. Postmenopozal osteoporozda etkisini araştırmak üzere yapılan çalışmada, kalça kırığı insidansı azalmazken, herhangi bir klinik kırık riskinin %20 oranında azaldığı görülmüştür. Çalışmada vertebra kırık riski ise değerlendirilmemiştir (166).

2.2.5. Bifosfonatların Yan Etkileri

2.2.5.1. Bifosfonat Kullanımının Sistemik Yan Etkileri

Bifosfonatlar genellikle iyi tolere edilebilir ilaçlar olmasına rağmen yan etkileri bildirilmiştir. Bu yan etkiler; ilacın çeşidine, kullanım yoluna, dozuna, kullanım süresine ve sıklığına göre değişmektedir. Günlük kullanılan oral bifosfonatlar mide bulantısı, özefajit, özefagus kanseri ve mide ülseri gibi gastrointestinal yan etkilerle ilişkilendirilmiştir. Ancak bu ilaçların haftalık veya aylık rejimlerinin ortaya çıkmasıyla birlikte bu etkilerin azaldığı görüşü savunulmaktadır (167). Bu nedenle hastalar bu konuda bilgilendirilmeli ve ilaç kullanımında dikkat edilmesi gerekenler hastaya dikkatlice anlatılmalıdır. Oral bifosfonat ilaçları bol su ile içilmeli ve en az 30 dakika öncesinde ve sonrasında yeme-içme kesilmelidir. İlaç içimini takiben hastalar dik oturur pozisyonda durmalı ve en az 30 dakika boyunca yatmamalıdır. İntravenöz bifosfonatlarda ise böyle bir yan etki bildirilmemiştir (155).

Nitrojen içerikli ve parenteral olarak uygulanan bifosfonatlar ise; akut faz reaksiyonu, grip benzeri semptomlar, hafif ateş yükselmesi, yorgunluk, artralji, kas ağrısı gibi semptomlar ile ilişkilendirilmiştir (168). Tüm bifosfonat kullanımlarında kas ve iskelet sistemi ağrıları bildirilmiştir. Bu ağrılar ilacın kesilmesinden sonraki günler içinde kaybolur (169).

Zoledronik asitin etkinliğinin araştırıldığı 3 yıllık gözleme dayanan HORIZON-PFT çalışmasında, deneklerde atriyal fibrilasyon insidansında artışlar gözlenmiştir (164). Bu sonuçlardan sonra yapılan bir çok çalışmada, bifosfonat kullanımının atriyal fibrilasyonu artırdığına dair herhangi bir kanıt bulunamamıştır (165,170,171).

Bifosfonatlar metabolize edilmeden böbreklerden atıldıklarından dolayı özellikle intravenöz uygulamalarda kandaki yüksek bifosfonat konsantrasyonunun elimine edilmesi akut böbrek problemlerine neden olabilmektedir. Ancak oral alımda böyle bir etki bildirilmemiştir (148). FDA, glomerül filtrasyon hızı 30 veya 35 mL/dk'nın altında olan hastalarda bifosfonatların özellikle de zoledronik asitin kullanılmamasını önermektedir (125). Zoledronik asitin hızlı infüzyonu özellikle böbrek fonksiyonu kısıtlanmış bu hastalarda böbrek yetmezliğini tetikleyebilir. Bu nedenle 15 dakikadan daha kısa sürede uygulanmamalıdır (172).

Atipik femur kırıkları minimal veya hiç travma almadan meydana gelen kırıkları tanımlar. Bifosfonatların uzun süre kullanılmasıyla kemik döngüsünün aşırı baskılanacağı ve bunun kemiklerde kırılabilirliğe yol açarak atipik kırıklar meydana getirebileceğine dair görüşler mevcuttur. Yapılan retrospektif birkaç çalışmada atipik femur kırığı ile bifosfonat kullanımının ilişkili olduğu sonucuna varılmış olsa da (173–177), daha geniş gözlemsel araştırmalarda böyle bir ilişki tanımlanamamıştır (178,179). Amerikan Kemik ve Mineral Araştırma Derneği tarafından, atipik femoral kırıklar hakkında 2014 yılında yayınladığı güncellenmiş bildiriye göre, özellikle 3 yıldan daha uzun süre bifosfonat kullanımının atipik kırıklarla ilişkili olduğu ve ilacı bırakmanın bu riski azaltılabileceği bildirilmiştir (180).

İntravenöz bifosfonat kullanımının özellikle pamidronatın oküler komplikasyonlara (konjunktivit, irit, üveit, sklerit) yol açabileceği bildirilmiştir (181).

2.2.5.2. Bifosfonat Kullanımının Oral Kavitedeki Yan Etkileri

Oral yolla kullanılan bifosfonatların gastrointestinal sistem üzerindeki yumuşak doku irritasyonları göz önüne alınarak yapılan bir çalışmada, alendronat kullanımının hasta tarafından yanlış kullanılarak oral mukozayla direkt teması halinde oral mukozada irritasyon ve ülserlere sebep olabileceği bildirilmiştir (182). Bifosfonat kullanımının osteoklastik aktiviteyi baskılaması sonucunda daimî dişlerin sürmesi için gerekli kemik rezorpsiyonunun azalacağı ve dişlerin sürmesinde gecikmeye sebep olabileceği görüşünü savunan çalışmalar mevcuttur (183). Pediatrik hastalarda etik açıdan problem teşkil ettiği için bu konuda klinik çalışmalar sınırlıdır.

Bifosfonat kullanımının en büyük yan etkilerinden birisi de çenelerde görülen osteonekrozdur (184). Bifosfonatla ilişkili çene nekrozu (BRONJ) ilk olarak 2003 yılında Marx tarafından tanımlanmıştır. Marx kanser tedavisi için intravenöz bifosfonat kullanan ve ekspozite nekrotik çene kemiği mevcut 36 hasta içeren vaka serisini yayınlamıştır (185). Amerikan Oral ve Maksillofasial Cerrahlar Birliği (AAOMS) tarafından, 2009 yılında BRONJ'un tanımı yapılmıştır. Buna göre BRONJ;

- Daha önce bifosfonat tedavisi almış veya almakta olan
- Baş boyun bölgesine radyoterapi hikayesi olmayan

- Mandibula veya maksillada sekiz haftadan daha uzun süre kalıcı olan açık ekspozite kemik varlığı ile karakterize çene kemiği nekrozu olarak tanımlanmıştır (186).

2014 yılında AAOMS'un yaptığı güncellemede, sadece bifosfonatların değil diğer antirezortif ve antianjiyojenik ilaçların da bu duruma neden olabileceği belirtilerek BRONJ terimi MRONJ (Medication- Related Osteonecrosis of the Jaw) olarak güncellenmiştir (187). Bifosfonat tedavisi gören bireylerde osteonekroz görülme ihtimali %1-%21 arasındadır (188). Bunlardan %46,5'i multiple myelom, %38,8'i metastatik göğüs kanseri, %6,2'si prostat kanseri, %4,1'i osteoporoz, %3,5'i diğer metastatik kanserler ve %0,8'i paget hastalarıdır (147,189,190). Zoledronik asit gibi IV bifosfonat kullanımı sonrası BRONJ görülme sıklığı %0,8-%12 arasında değişmektedir (188,191,192). Oral yoldan bifosfonat kullanan osteoporoz hastalarında ise BRONJ gelişme oranı %0,01-%0,001 arasında olduğu tahmin edilmektedir (193). Vaskülarizasyon özelliklerinden dolayı olguların yaklaşık %60'ı mandibulada, %30'u maksillada ve kalan %10'u ise her iki kemikte birlikte görülmektedir (194).

BRONJ'un fizyopatolojisi hakkında birçok görüş ortaya çıksa da henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Çenelerin sürekli yük altında olmaları, maksilla ve mandibulanın kemik turnoverının yüksek olmasına neden olmaktadır. Bu da bifosfonatların bu bölgelerde daha fazla depolanmasına sebep olmaktadır (83). BRONJ'un, bifosfonatların antirezortif etkileri sebebiyle kemik turnoverının bozulması, antianjiyojenik etkiler nedeniyle kemiklerde vaskülarizasyonun bozulması, lokal travma, kanser tedavisi, diş çekimi gibi sebeplerle ortaya çıkan multifaktöriyel ve kümülatif bir klinik durum olduğu görüşü savunulmaktadır (195). AAOMS tarafından BRONJ gelişimine neden olan etyolojik faktörler ilaçla ilişkili, lokal, demografik, sistemik ve genetik risk faktörleri olarak sınıflandırılmıştır. Bu faktörlerin bilinmesi BRONJ' un tedavi prognozu için önemli bir etkidir (186).

BRONJ lezyonları genellikle ince mukoza ile örtülü kemik çıkıntılarının olduğu bölgelerde görülürler. Hastalık ilerledikçe tabloya enfeksiyonun da eşlik etmesi sebebiyle, mukozada şişlik, ödem, eritem, ülserasyon, fistül oluşumu, püy drenajı gibi bulgular da görülebilir (196). Erken dönemde belirgin radyografik değişiklikler görülmez. Lezyon ilerledikçe, trabeküler kemiğin genişliğinde ve dansitesinde değişiklikler, kortikal kemikte erozyon, geniş osteolitik alanlar, sekestr oluşumu ve

patolojik fraktürler izlenebilmektedir (197,198). Rutin dental değerlendirme için dental panoramik radyogramların kullanılması osteolitik lezyonların saptanabilmesi açısından önemlidir (197,199).

2.3. Diş Hekimliğinde Kemik Kalite ve Miktar Belirleme Yöntemleri

Diş hekimliğinde kemik mineral yoğunluğunun belirlenmesi yapılacak dental işlemler için doğru tanı ve tedavi planlaması açısından yararlı olduğu kadar, osteoporoz gibi kemik hastalıklarının mandibula ve maksillada oluşturabileceği değişikliklerin tespiti ve bu hastaların daha ileri tetkiklere yönlendirilmesi açısından da oldukça faydalıdır (200). Osteoporozun tanısında, yüksek güvenilirliği ve düşük radyasyon dozu sebebiyle en yaygın kullanılan non invaziv görüntüleme yöntemi DEXA' dır. Ancak bu yöntemin, kemiğin yapısal özellikleri hakkında ve gelecekte oluşabilecek kemik kırıkları açısından bilgi veremeyeceği kabul edilmektedir (200). Ayrıca bu yöntemin ulaşılabilirliğinin zor olması ve pahalı olması gibi dezavantajları mevcuttur (201). Kişilerin herhangi bir semptom görülmeksizin osteoporozun erken tanısı için doktora başvurma ihtimalleri çürük veya periodontal sebeplerle bir diş hekimine başvurma ihtimallerinden daha düşüktür. Bu nedenle dental radyogramların osteoporozun tanısı ve oluşabilecek kırıkların öngörülebilmesi açısından önemi büyüktür (202,203). Panoramik radyogramlar diş hekimliğinde en yaygın kullanılan görüntüleme yöntemlerindendir. Mandibular indeksler, panoramik radyogramlarda mandibular morfolojik değişiklikleri ve kemik miktarını değerlendirme amacıyla kullanılırlar (204).

2.3.1. Mandibular Radyomorfometrik İndeksler

Osteoporoz hastalığında kemik yapım ve yıkım arasında değişen denge ile birlikte kortikal kemikte porozite meydana gelir ve kortikal kemik kütlesi azalır (205,206). Hastalığın kemiklerde meydana getirdiği bu değişimler dikkate alındığında; mandibular radyomorfometrik indekslerin, mandibular kemik kütlesi ve trabeküler-kortikal kemik yapısını değerlendirerek osteoporozun risk tayininde kullanılabilmesine olanak sağlamaktadır (207). Radyogramlarda kortikal kemiğin trabeküler kemikten daha net izlenebilmesi ve hastalığın kortikal kemikte yaptığı değişikliklerin daha kolay görülebilmesi açısından ölçümler daha çok kortikal kemik üzerinde yapılmaktadır (208). Osteoporozun mandibula üzerinde yaptığı değişikliklerin tespiti için kullanılan bu indeksler, önemli anatomik oluşumlar arasındaki uzaklıkların ölçülmesi ile elde

edilirler. Temel olarak beş ayrı ölçüm sistemine dayanmaktadır (200,209–211). Çalışmaların çoğunda standart inceleme bölgesi mandibulanın mental foramen bölgesidir. Bu bölgenin ana çiğneme kasları ile ilgisinin bulunmaması en çok çalışılan bölge olmasına neden olmaktadır. Mental foramen ile mandibular alt sınırı arasındaki mesafenin yaşam boyu aynı kaldığı ileri sürülmektedir (201,212,213).

Mandibular radyomorfometrik indeksler:

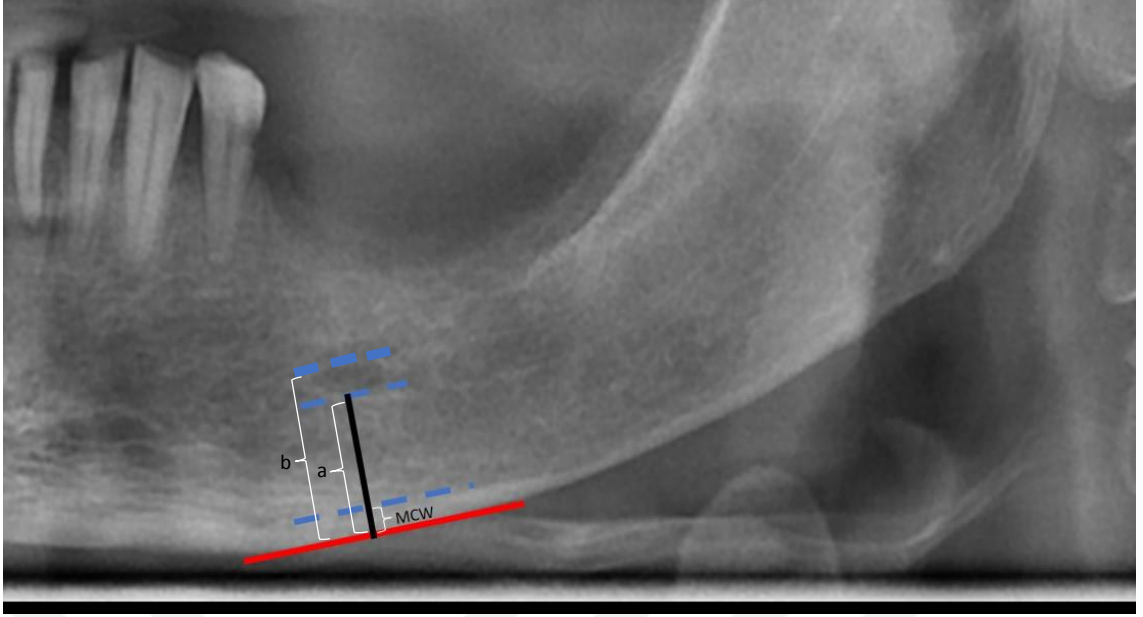
- Panoramik Mandibular İndeks (PMI)
- Mandibular Kortikal İndeks (MCI)
- Mental Foramenin Altındaki Kortikal Kalınlık (Mental İndeks-MI-MCW)
- Antegonial İndeks (AI)
- Gonial İndeks (GI)

2.3.1.1. Panoramik Mandibular İndeks (PMI)

Panoramik mandibular indeks ilk olarak Benson ve ark. (214) tarafından tanıtılmıştır. PMI, mental bölgede inferior mandibular korteks kalınlığının, mandibula alt kenarı ile mental foramenin inferior/superior kortikal sınırı arasındaki mesafeye oranıdır (Şekil 2.4). İki farklı şekilde ifade edilir;

- Mental foramenin inferior sınırı ile ilişkili ölçüleri temel alan inferior (PMII)
- Mental foramenin superior sınırı ile ilişkili ölçüleri temel alan superior (PMIS)

PMI, lokal kemik kaybının net bir göstergesi olarak belirtilmiştir (214,215). KMY'si düşük olan hastaların PMI değerleri 0,3'ün altındadır (214,216). Yapılan bir çalışmada osteoporozlu hastaların ortalama PMI değerleri 0,27 iken, osteoporozu olmayan sağlıklı hastalar için bu oran 0,32 olarak elde edilmiştir (213). 1863 hastanın panoramik görüntüleri üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise; PMI değerinin 0,3'ün altında olmasının osteoporoz için yüksek risk olduğu sonucuna varmışlardır (217).



Şekil 2.4. Panoramik Mandibular İndeks; PMİ superior (MCW/b), PMİ inferior (MCW/a)

2.3.1.2. Mandibular Kortikal İndeks (MCI)

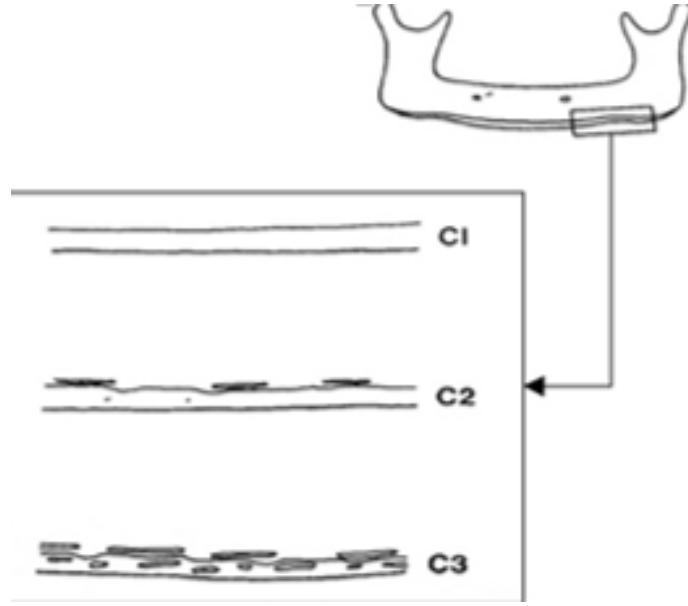
Mandibular kortikal indeks, Klemetti ve ark. (215) tarafından tanıtılan ve herhangi bir ölçme gerektirmeyen görsel değerlendirmeye dayanan bir indekstir. Kolay uygulanabilirliği nedeniyle mandibular kemiğin değerlendirilmesinde oldukça faydalı bir yöntemdir (207). Mental foramenin distalinde kalan mandibular kortikal kemiğin mevcut porozitesi üç farklı sınıfta kategorize edilmiştir (Şekil 2.5).

C1: Korteks endosteal kenarı sağ ve sol her iki tarafta da düzgün ve keskindir.

C2: Kortikal kemik sınırlarında yarım defektleri mevcuttur veya tek tarafta ya da her iki tarafta da 1 ila 3 katman kalınlığında tabakalaşma gözlenir.

C3: Endosteal kenar yoğun şekilde kortikal kalıntılar içerir ve belirgin biçimde porözdür.

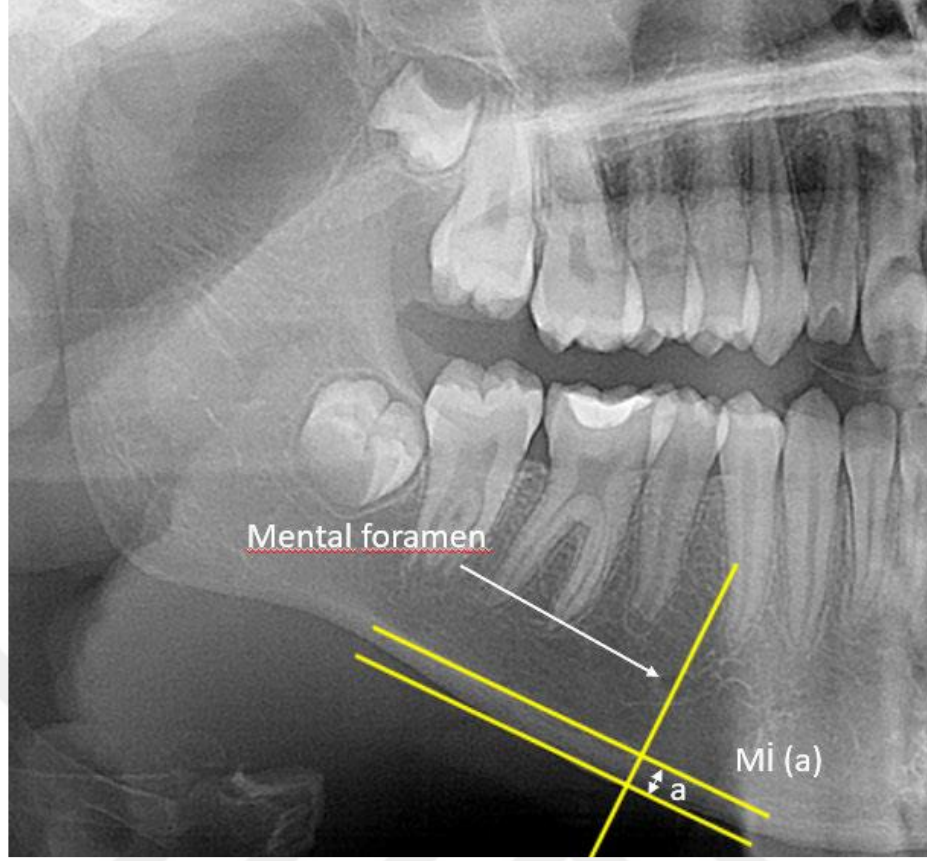
Yapılan çalışmalarda C3 kemiğin varlığı yüksek osteoporoz riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir (215,218,219).



Şekil 2.5. Mandibular Kortikal İndeks, Klemetti Sınıflaması.

2.3.1.3. Foramen Mentalenin Altındaki Kortikal Kalınlık (Mental indeks-MI)

Panoramik radyogramlar üzerinde, mental foramenin altında kalan mandibular korteksin kalınlığını ifade eder. Mandibula alt kenarından geçen teğete dik çizilen ve mental foramenden geçen doğru üzerinde ölçülür (Şekil 2.6). Mandibular kemikteki kortikal kemik ölçümleri, mandibular kemiğin yoğunluğunu ve iskelet sistemindeki diğer kemiklerin kütlesi hakkında bilgi sağlar. Etnik faktörlere bağlı olarak MCW değerinin değişkenlik gösterebileceği ileri sürülmüştür (202,220,221). Bu bölgedeki kalınlık kas ataçmanlarının etkisinden bağımsızdır. Yapılan çalışmalarda, iskelet kemik mineral dansitesi ile azalmış MI arasında pozitif bir korelasyon görülmüştür (222). Mandibulanın sağ ve sol tarafı farklı okluzal kuvvetlerden etkilenebileceği için, her iki taraftan da ölçüm yapılır (223). Hastaların osteoporoz teşhisi açısından DEXA taramasına yönlendirilmesi için 3mm'lik bir kortikal genişliğin eşik değeri olduğunu bildiren çalışmalar olmasına karşın (222), 4 mm'lik bir eşiğin optimal olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (224). Kadınlarda erkeklere oranla daha düşük bir değerdedir ve osteoporozlu kadınlarda sağlıklı kadınlara oranla daha düşüktür (16).

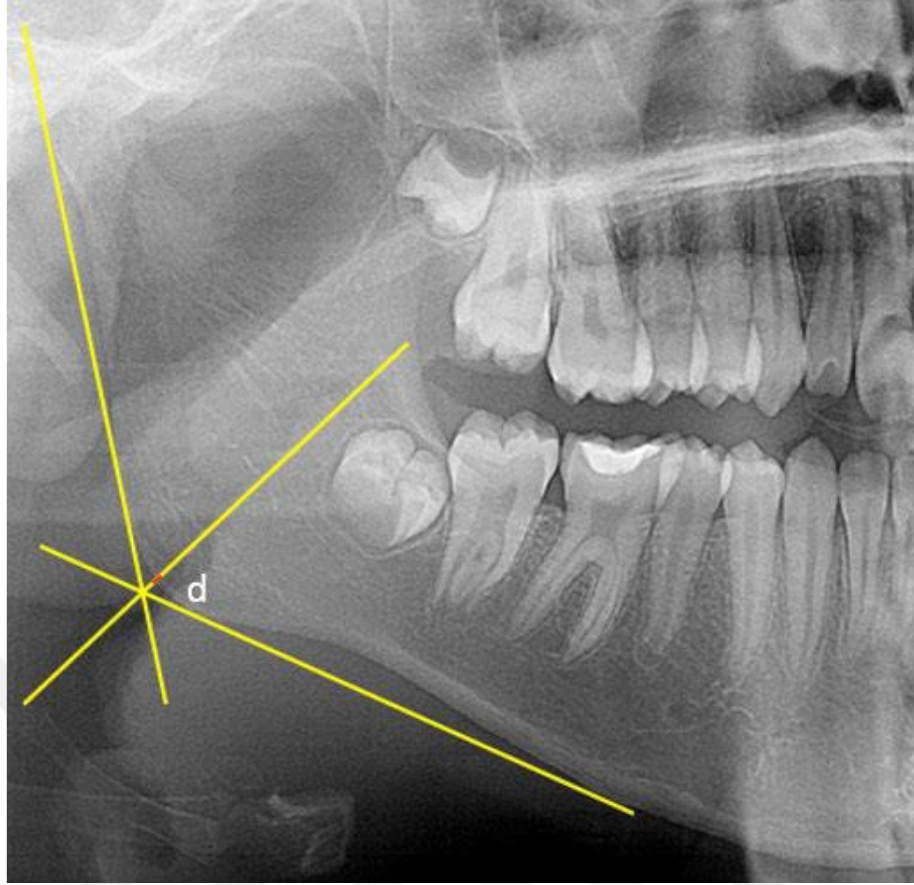


Şekil 2.6. Mental İndeks (MI, Mandibular Kortikal Kalınlık; MCW).

2.3.1.4. Gonial İndeks (GI)

Mandibular ramusun posterior sınırından geçen teğet ile mandibulanın alt sınırına teğet geçen doğrunun gonion bölgesinde oluşturdukları açının açıortayı üzerinde ölçülen angulus mandibuladaki kortikal kalınlıktır (Şekil 2.7). Ledgerton ve ark. (225) tarafından tanımlanmıştır. Normal değeri sağlıklı bireylerde ortalama 1,2 mm'den büyük olarak hesaplanmıştır (223). Gonial indeksin kullanılabilirliğinin az olması ve güvenli sonuçlar elde edilememesi bazı faktörlere bağlıdır. Bunlar;

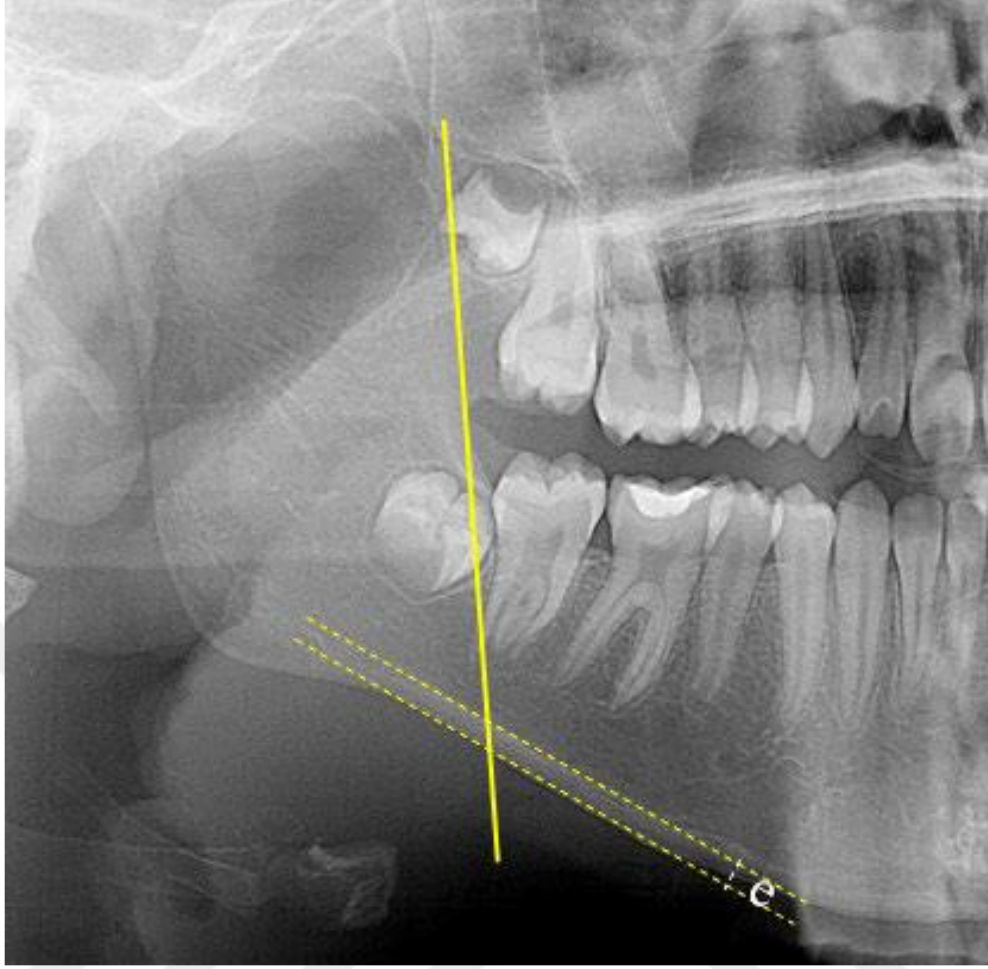
- Elde edilen değerler küçük olduğu için ölçüm hataları daha sık yaşanabilir
- Panoramik radyogramlardaki yatay yönde olan magnifikasyonlar sonucu etkilemektedir
- Ölçüm yeri tam olarak standardize edilememiştir ve net değildir
- Massater ve medial pterygoid kasların yapışma yerleri gonial bölge olduğundan dolayı okluzal fonksiyondaki değişiklikler GI ölçümünü etkileyebilir (226).



Şekil 2.7. Gonial indeks (GI)

2.3.1.5. Antegonial Indeks (AI)

Mandibular ramusun anterior sınırından geçen teğet ile mandibulanın alt sınırına teğet geçen hattı dik kesen bölgedeki kortikal kemik kalınlığıdır (Şekil 2.8). İlk olarak Ledgerton ve ark. (225) tarafından tanımlanmıştır. İleri yaşlı kadınlarda gonial bölgedeki korteks kalınlığının azalması, osteoporozun erken tanısı için önemli olduğu öne sürülmüştür (227,228). Tekrarlanabilirlik ve ölçümün hassasiyeti ile ilgili problemler nedeniyle kullanışlı değildir (226). Normal sağlıklı bireylerdeki değeri ortalama olarak 3,2 mm'den büyüktür (223).

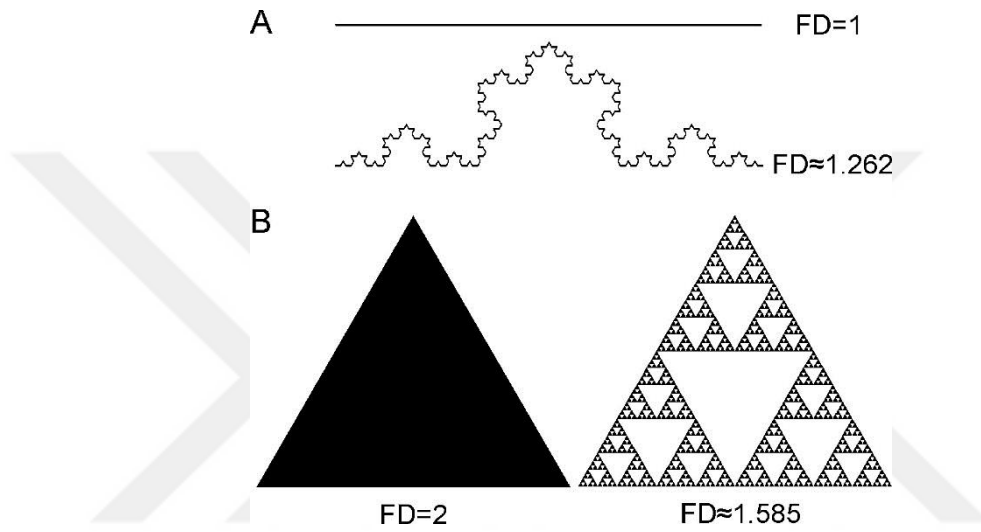


Şekil 2.8. Antegonial indeks (AI)

2.3.2. Fraktal Analiz Yöntemi

Fraktal terimi, Latince kırılmış ya da parçalanmış anlamına gelen ‘fractus’ kelimesinden türetilmiştir. İlk olarak 1975 de Benoit B. Mandelbrot tarafından tanımlanmıştır. Fraktal kavramı, geometrideki klasik kare, daire, üçgen gibi şekillerle tanımlanamayan, karmaşık geometriye sahip objeleri tanımlamak için kullanılmaktadır (229,230). Fraktal geometriye göre, şeklin her bir parçası cismin bütününe benzemektedir. Yani bir fraktal şekil kendi kendine benzer parçalardan meydana gelmiş karmaşık bir şekildir (231). Fraktal analiz ise, şekillerin veya yapıların karmaşıklık derecesini gösteren bir metottur ve değeri sayısal olarak fraktal boyut (FB) ile belirtilir (232,233). Fraktallar farklı ölçeklerden görüntülendiğinde yapıların uzunluk ve alanları değişmektedir. Ölçek büyüdükçe, şekil veya yapıların detayları daha belirginleşmekte ve fraktal boyutları artmaktadır. Örneğin; tek bir çizginin FB’sini hesaplırsak 1 değerini elde ederiz. Von Koch eğrisinin FB’sini hesaplırsak $\approx 1,26$ elde ederiz (Şekil 2.9). Bu değer bize Von Koch eğrisinin karmaşıklığı hakkında bilgi verir (234). Fraktalın

geometrideki klasik şekillerden bir diğer farkı da boyutunun tam bir değer almamasıdır. Örneğin düz bir çizgi bir boyutlu, dikdörtgen gibi düzlemsel bir şekil iki boyutlu, belirli bir hacme sahip küp gibi bir şekil üç boyutludur. Fraktallar tipik olarak kesirli sayılardır ancak tam sayı değerleri de alabilirler. Bu kesirli sayılar aynı zamanda şekillerin, nesnelerin karmaşıklıkları hakkında bilgi verirler. Trabeküler kemik ve akciğerler gibi pulmoner dallanma gösteren doğal ve biyolojik fraktallar, farklı yönlerden incelendiğinde farklı özelliklere sahip anizotropik yapılar olduğu görülür (230,234).



Şekil 2.9. Düzgün şekiller ve fraktal boyutları; A. Düz çizgi ve von Koch eğrisi, B. Üçgen ve Sierpinski üçgeni

Fraktal analiz, geometrik şekillerle ifade edilemeyen kompleks yapı ve şekillerin, niceliksel olarak tanımlanmasını mümkün kılan matematiksel bir metottur. Genel olarak FB'nin yüksek olması yapının daha karmaşık, düşük olması ise yapının daha basit bir düzene sahip olduğunu göstermektedir (235). Fraktal analiz başta borsa fiyatlarını hesaplamak, hücre dış sınırlarını belirlemek, pulmoner dallanmayı incelemek, kalp ve temporomandibular eklem (TME) seslerini dinlemek gibi amaçlarla bir çok farklı alanda kullanılmıştır (236–238). Medikal klinik çalışmalarda tümörleri analiz etmek amacıyla, arteriyel dallanma ve pulmoner sistem gibi biyolojik fenomenlerin ifade edilmesi, mevcut hastalığın şiddeti ve ilerleyişi hakkında bilgi edinmek amacıyla kullanılmaktadır. Medikal radyoloji çalışmalarında fraktal analizin, ışınlama geometrisi, açılandırma ve dansite değişikliklerinden etkilenmediği bildirilmiştir (239). Trabeküler kemiğin metabolizmasının kortikal kemikten sekiz kat daha fazla olması sebebiyle trabeküler kemikte meydana gelen değişimlerin daha belirleyici olduğu görüşü

hakimdir. Ayrıca trabeküler kemiğin, fraktal özellik sergileyen ve dallanmalar gösteren bir yapıda olması fraktal boyut ölçümü için ideal bir yapı olduğunu göstermektedir. Bu nedenlerden dolayı, radyogramlarda trabeküler kemik üzerinden tespit edilen FB'nin kemikteki mineral kaybını yansıttığı belirtilmektedir (240–243). Trabeküler kemik mimarisi ve FB arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (229,244).

Fraktal boyutun hesaplanmasında çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler başlıca iki ana grupta incelenir:

- FB'yi belirlenen iki nokta arasındaki mesafe ölçümüne bağlı olarak hesaplayan yöntemler
- FB'yi hacim ölçümüne bağlı olarak hesaplayan yöntemler.

Fraktal boyut hesaplaması için kullanılan başlıca yöntemler şunlardır;

1. Caliper Yöntemi
2. Tile Counting Yöntemi
3. Piksel Dilatasyon Yöntemi
4. Intersite Varyans Metodu
5. Hurst Metodu
6. Varyans Metodu
7. Blanket Metodu
8. Power Spectrum Metodu
9. Kutu Sayma Metodu (Box Counting Dimension)

Belirlenen iki nokta arasındaki mesafe ölçümüne bağlı olarak hesaplanan yöntemler kendi içerisinde Richardson, kutu sayma (box counting) metodu ve piksel dilatasyon yöntemleri olmak üzere üç başlığa ayrılabilir (245).

Richardson metodunda incelenecek olan yapının çevresi çeşitli uzunluktaki cetvellerle ölçülür. Yapının ölçülen çevresi ile her bir ölçümün yapıldığı cetvel uzunluğunun logaritmik ölçekte grafiği çizilir. Grafikteki noktalar birleştirildiğinde eğimi eksi olan ve fraktal boyutu veren düz bir çizgi elde edilir (245).

Piksel dilatasyon yöntemi ilk olarak Flook (246) tarafından geliştirilmiştir. Bu yöntemde incelenecek olan görüntünün bir piksel genişliğinde ana hatları oluşturulur. Daha sonra görüntü sınırları çeşitli çaptaki daireler kullanılarak genişletilir. Genişleme miktarı dairenin çapına bağlıdır. Kullanılan dairenin çapı ve ana hattın genişleme miktarının logaritmik ölçekte grafiği çizilir. Elde edilen noktalara uyan doğrunun eğimi fraktal boyutu verir (231,245).

Mesafe ölçümüne bağlı yöntemler arasında en sık kullanılanı ise kutu sayma (box counting) yöntemidir (235,245,247). Trabeküler kemik bu yöntemle değerlendirileceği zaman, kutular içeren bir kılavuz incelenecek olan trabeküler kemik üzerine yerleştirilir. Boyutları 2-64 piksel arasında değişen kutulardan oluşturulan kılavuzlarda trabeküler kemik içeren kutular sayılır. Trabeküler kemik içeren kutu sayısı ile kılavuzdaki toplam kutu boyutunun logaritmik ölçekte grafiği çizilir ve elde edilen doğrunun eğimi ile FB hesaplanır (248). Fraktal boyutun yüksek olması kemik mimarisinin daha karmaşık, kemiğin daha yoğun olduğunu gösterirken, düşük fraktal boyut kemiğin daha porozlu olduğunu göstermektedir (232,242,248,249).

Fraktal boyutu hacim ölçümüne bağlı olarak hesaplayan yöntemlerde, görüntü sınırına değişik çaptaki daireler yerleştirilir ve bu dairelerin içerdiği görüntü sınırına ait pikseller sayılır. Kutu sayma metodunun bir varyasyonu olup, kum havuzu (sandbox) yöntemi olarak da bilinmektedir. Dairenin çapı ve o çaptaki dairenin içerisindeki görüntü piksel sayısının logaritmik ölçekte grafiği çizilir. Elde edilen noktalara uyan doğrunun eğimi FB'yi verir (245).

Kemiğin morfolojik olarak değerlendirilmesi için, kemik biyopsisi ve bilgisayarlı tomografi gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Fakat tüm bu yöntemler içerisinde pratik, ucuz ve kolay ulaşılabilir olması sebebiyle son zamanlarda iki boyutlu görüntüler üzerinden kemik mimarisinin belirlenmesine yönelik çalışmalarda kullanımı artmıştır. Kemik mikro mimarisi incelendiğinde, kemiğin içindeki düzensiz şekilli trabeküler yapı ve arasındaki boşluklu yapı fraktal boyut analizi ile belirlenerek kemik yapısı değerlendirilir. Radyogramlar üzerinden belirlenen fraktal boyutun, kemik yoğunluğundaki değişimleri ve kemikteki mineral kaybını yansıttığı belirtilmiştir (241, 242, 248, 250). FB analizi, kemik yoğunluğunda değişime neden olan farklı kemik hastalıklarında kemikteki değişimlerin belirlenmesi ve osteoporoz gibi hastalıklarda olası kırık teşhisi için güvenle kullanılmaktadır (232,240,250). Periapikal

radyogramların panoramik radyogramlara oranla daha fazla detay içermesi ve daha yüksek çözünürlükte olması sebebiyle, aynı hastanın periapikal radyogramlarında ölçülen fraktal boyut değeri panoramik radyogramda ölçülen fraktal boyut değerine oranla daha yüksek olduğu görülmüştür. Buna rağmen panoramik radyogramlar üzerinden yapılan fraktal boyut ölçümlerinin trabeküler kemikteki osteoporotik değişikliklerin belirlenmesinde yeterli olduğu belirtilmiştir (242).

Diş hekimliğinde fraktal analiz, kemiği etkileyen osteoporoz (231,241,251–253), talasemi majör (254), orak hücreli anemi (248), kronik böbrek yetmezliği (255), gibi birçok hastalığın ve bifosfonat (256), aromataz inhibitörü (257), kortikosteroid (258) gibi ilaçların çene kemiklerine etkisinin değerlendirilmesinde kullanılmıştır. Ayrıca endodontik (259,260) ve cerrahi uygulamalar (261,262) sonrası kemik değişimlerinin değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır.

3. MATERYAL METOT

Bu çalışma, İnönü Üniversitesi Sağlık Bilimleri Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 11.01.2022 tarihinde 2022/2761 sayılı karar ile onaylanmıştır.

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Bu retrospektif araştırmada İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Polikliniğine 01.01.2018-01.01.2022 tarihleri arasında çeşitli şikayetlerle başvurmuş hastaların tıbbi anamnezleri incelendi. Postmenopozal osteoporoz tanısı sebebiyle bifosfonat kullanan 50 yaş üzerindeki kadın hastalar belirlendi. Çalışmamızda, bu hastaların İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı arşivinde bulunan, rutin muayene ve tedavi amacıyla alınmış olan panoramik radyografi görüntüleri kullanıldı. Bütün hastalara çalışmaya dahil edilmeden önce yapılacak çalışma hakkında bilgi verildi ve hastaların çalışmaya gönüllü olarak katılmak istediklerini belirten “Aydınlatılmış Onam Formu” imzalatılarak izinleri alındı. Hastaların detaylı tıbbi geçmişleri sorgulandı ve osteoporoz dışında herhangi bir metabolik kemik hastalığı olmayan (hiper veya hipoparatiroidizm, paget hastalığı, osteomalazi, renal osteodistrofi veya osteogenezis imperfekta) hastalar çalışmaya dahil edildi. Osteoporoz dışında herhangi bir sebeple bifosfonat kullanan hastalar çalışmadan dışlandı. Çalışmaya dahil edilecek hastalara, hastalık ve ilaç kullanım geçmişleri ile ilgili şu sorular soruldu:

1. Osteoporoz dışında herhangi bir sistemik hastalığınız var mı?
2. Kaç yıl önce osteoporoz tanısı aldınız?
3. Osteoporoz nedeniyle ilaç kullandınız mı, kullandıysanız hangi ilaçları kullandınız?
4. Osteoporoz nedeniyle kullandığınız ilaçları ağız yoluyla mı (oral) / damar yoluyla mı (parenteral) aldınız?
5. İlaç alım şekliniz değişti mi?

6. Şu an hangi ilacı kullanmaktasınız? Kullanmış olduğunuz bu ilacı ne kadar süredir kullanıyorsunuz?

Çalışmaya dahil edilen 90 hasta; sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu ve bifosfonat kullanım şekillerine göre (intravenöz- oral) ayrılan hastaların bulunduğu toplam 3 ana gruba ayrıldı. Her grup kendi içinde iki alt gruba ayrılarak posterior bölgede molar dişlerin bulunduğu grup posterior dişli çene, posterior bölgede molar dişlerin bulunmadığı grup ise posterior dişsiz çene olarak gruplandırılmıştır.

- I. Grup: toplam 30 hastadan oluşan sağlıklı bireylerin bulunduğu kontrol grubu
- II. Grup: postmenopozal osteoporoz sebebiyle oral yoldan bifosfonat kullanan 30 hastadan oluşan grup
- III. Grup: postmenopozal osteoporoz sebebiyle parenteral (intravenöz) yoldan bifosfonat kullanan 30 hastadan oluşan grup

Çiğneme sırasında oluşan okluzal kuvvetler dişler aracılığı ile çene kemiklerine iletilir. Kemiğe gelen bu kuvvetler kemikte mineral kaybını önleyen ve kemik metabolizmasını düzenleyen fonksiyonel gerilimler üretir. Dişler çekildikten sonra okluzal kuvvetlerin kaybolması kemik metabolizmasında önemli değişikliklere yol açar ve kemiğe iletilen fonksiyonel stres azalır. Bu nedenle çenelerin dişli veya dişsiz olması trabeküler kemik yoğunluğunu etkilemektedir. Bu durum göz önüne alındığında çalışmamızda çenelerin dişli veya dişsiz oluşunun kemiğin trabeküler yapısında meydana getireceği değişiklikleri elimine etmek amacıyla her grubu kendi içinde ikiye ayırdık. Mandibular posterior bölgede molar dişlerin bulunmadığı çeneler dişsiz yarım çene; mandibular posterior bölgede molar dişlerin bulunduğu çeneler ise dişli yarım çene olarak iki gruba ayrıldı. Buna göre; toplam 180 örnek yarım çenede; IV bifosfonat kullanan ve dişli yarım çeneye sahip 36 örnek, IV bifosfonat kullanan ve dişsiz yarım çeneye sahip 24 örnek; oral bifosfonat kullanan ve dişli yarım çeneye sahip 29 örnek, oral bifosfonat kullanan ve dişsiz yarım çeneye sahip 31 örnek; sağlıklı kontrol grubunda dişli yarım çeneye sahip 33 örnek, sağlıklı kontrol grubunda dişsiz yarım çeneye sahip 27 örnek bulunmaktadır.

3.1. Radyografik Ölçümler

Bütün hastalardan panoramik radyogramlar (Planmeca proline XC, 00880 HELSINKI, FINLAND) 66 Kv, 5.0 mA 18 saniye aralığındaki şutlama parametreleriyle planmeca programı kullanılarak alındı (Şekil 3.1). Panoramik radyogramlarda standardizasyon sağlanması amacıyla, üretici firmanın cihaz üzerinde belirlemiş olduğu referans noktalarına tam olarak uyuldu. Çekim esnasında hastaların Frankfurt düzlemi yere paralel ve sagittal düzlemi yere dik olacak şekilde ve servikal vertebraların mandibula ön gövdesine süperpoze olmasını önlemek için hastalar uygun olarak pozisyonlandırıldı. Görüntüler tek bir teknisyen tarafından alındı. Foramen mentalenin sınırlarının tam olarak izlenebildiği, kortikal kemiğin alt ve üst sınırlarının net olarak görüldüğü, mandibular kondil bölgesinin izlenebildiği, ölçülecek sahalarda artefakt bulunmayan, mandibula sınırlarının açıkça takip edilebilir olduğu radyogramlar incelemeye alındı. Bu koşulları sağlamayan radyogramlar araştırma dışı bırakıldı. Çekilen uygun dijital panoramik radyogramlar üzerinde fraktal analiz ve radyomorfometrik analizler yapıldı.

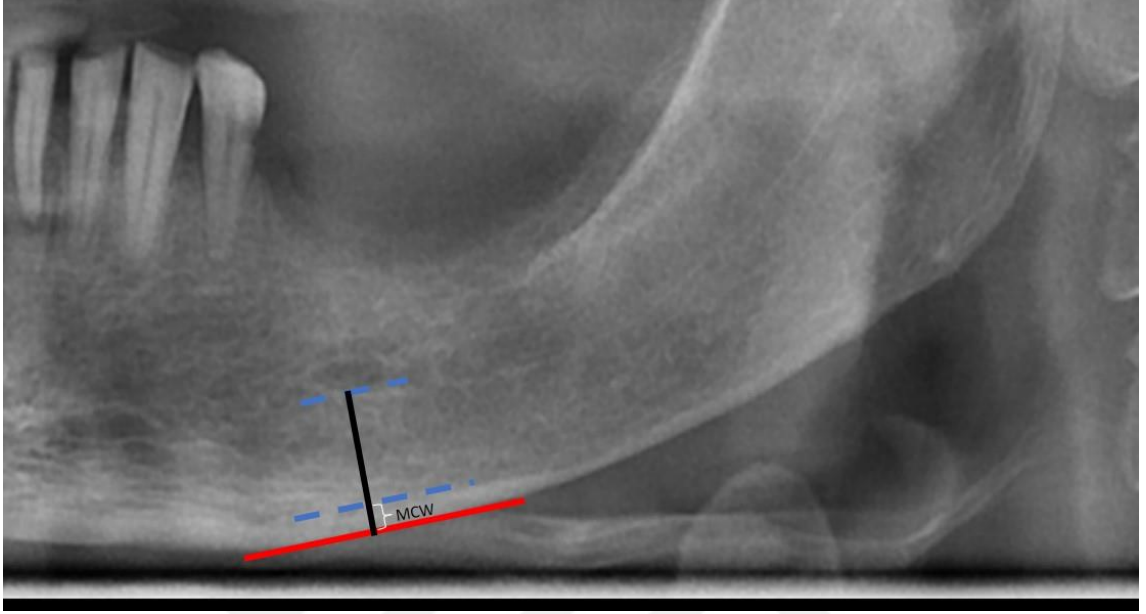


Şekil 3.1. Planmeca Proline XC Panoramik Cihazı

Mental bölgedeki mandibular kortikal genişlik (MCW, Mental İndeks-MI) dijital panoramik film üzerinde aynı Ağız Diş ve Çene Radyolojisi uzmanı tarafından değerlendirildi.

Mental indeks: Mental foramenin altında kalan mandibular korteksin kalınlığını ifade etmektedir (Şekil 3.2). Ledgerton ve ark. (263) tarafından tanımlanmış tekniğe göre tespit edildi. Mandibulanın alt sınırına teğet ve mandibular kortikal tabakanın üst sınırına paralel iki çizgi çizildi. Mental foramen merkezi ile mandibulanın alt sınırının teğeti dik bir çizgi ile birleştirildi. Bu çizgi üzerinde iki paralel çizginin arasında kalan

mesafe mandibular kortikal genişlik olarak ölçüldü. Mandibulanın sağ ve sol tarafı farklı okluzal kuvvetlerden etkilenebileceği için bilateral kortikal genişlik ölçüldü.

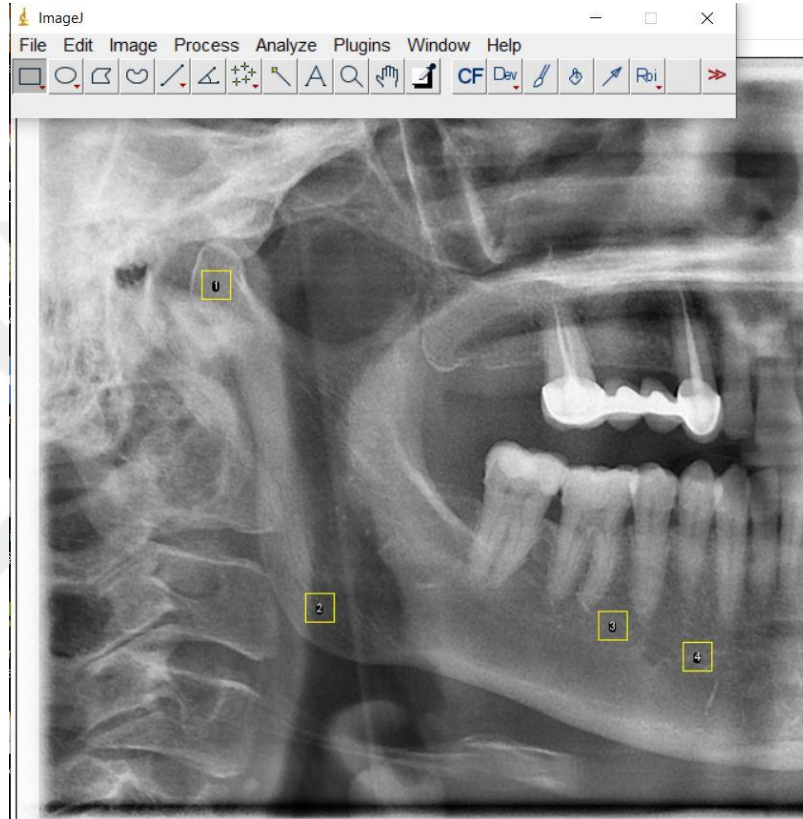


Şekil 3.2. Mental İmdeks (MI), Mandibular Kortikal Genişlik (MCW)

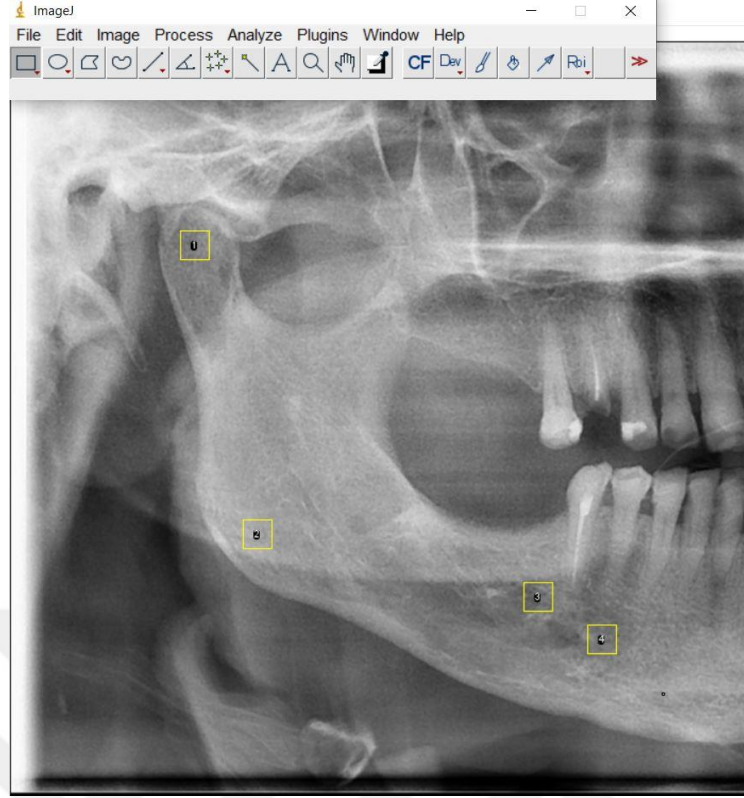
3.2. Fraktal Boyut Analizi

Çalışmamızda Fraktal boyut (FB) analizi, National Institute of Health Image`in bir versiyonu olan ve “<https://imagej.nih.gov>” adlı internet adresinden ücretsiz olarak indirilip kullanılabilen ImageJ 1.52v görüntü analiz programı üzerinde White and Rudoph’un (241) kutu sayma (box countig) metodu kullanılarak gerçekleştirildi. Tüm veriler anonimleştirildi ve hastalar hakkındaki tıbbi bilgiler açısından körlenmiş tek bir Ağız Diş ve Çene Radyoloji Uzmanı tarafından gerçekleştirildi. Panoramik görüntülerin işlenebilmesi için Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı’nın veri tabanından kontrol ve çalışma grubu hastalarının yüksek çözünürlüklü Tagged Image File Formatında (tiff) görüntü biçimleri alınmıştır. ImageJ 1.52v görüntü analiz programı ile “tiff” biçimindeki görüntüler açılarak hastaya ait görüntülerde ilgili bölgeler (ROI-Region of Interest) seçilmiştir (Şekil 3.3). Sağ ve sol tarafta simetrik ve her iki tarafta da 4’er tane ROI belirlendi. Mandibular kondil, angulus, premolar dişin distalindeki interdental bölge ve mental foramenin anteriorundan, 40X40 piksel boyutunda, her bir hastada toplam 8 tane ROI incelenmiştir.

- ROI 1: mandibular kondil
- ROI 2: mandibular angulus
- ROI 3: mandibular ikinci premolar dişin distalindeki interdental b3lge
- ROI 4: mental foramenin anterioru



şekil 3.3.1 Posterior dişli bir yarım çenede seçilen ilgili alanlar (ROI); mandibular kondil (1), mandibular angulus (2), interdental b3lge (3), mental foramenin anterioru (4)



Şekil 3.4. Posterior dişsiz bir yarım çenede seçilen ilgili alanlar (ROI); mandibular kondil (1), mandibular angulus (2), interdental bölge (3), mental foramenin anterioru (4)

Dört ayrı bölgeden elde edilen FB değerleri kaydedildi. İncelenecek olan ilgili bölgeler (ROI) seçilirken;

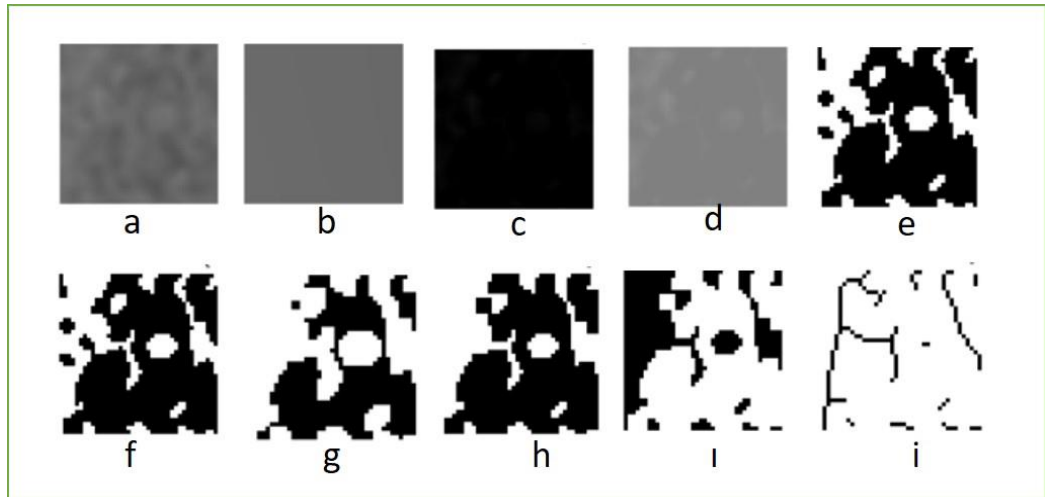
- Radyografik artefaktların görüntüyü bozmadığı
- Lamina dura, periodontal ligament, diş kökü gibi anatomik yapılardan uzak
- Hava yolu boşluğu, yumuşak damak, dil, hyoid kemik gibi anatomik yapıların süperpoze olmadığı
- Herhangi bir odontojenik enfeksiyon veya patolojik lezyondan uzak
- Standardizasyonun mümkün olabileceği yeterli trabeküler kemiğe sahip
- Tekrarlanabilir bölgeler olmasına dikkat edildi.

FB analizi için gerekli işlemler aşağıdaki sıraya göre yapılmıştır;

1. Kare şekilli ilgili bölge (ROI), “Gaussian Blur” filtresi ile işlenerek bulanıklaştırıldı. Bu işlemin amacı; kemik yüzeyini örten yumuşak doku ve kemiğin değişen kalınlığına bağlı oluşan görüntüdeki orta ve yüksek

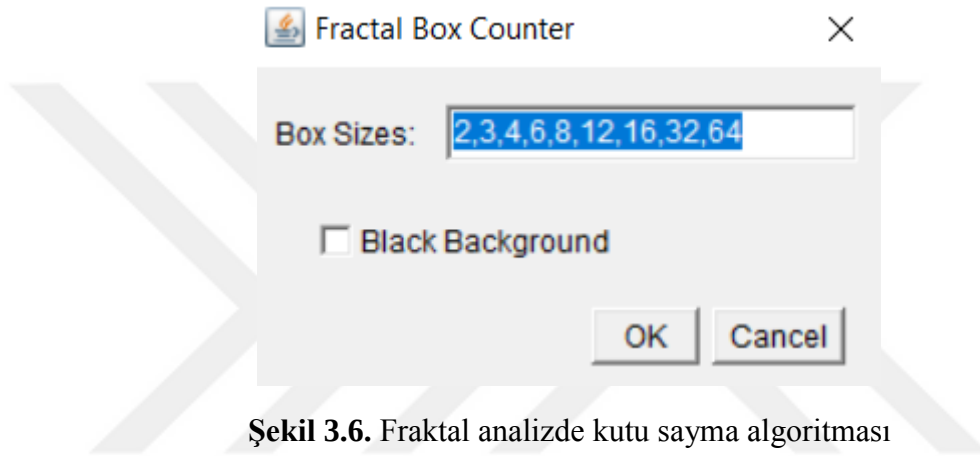
derecedeki detayların kaldırılıp ilgili bölge yoğunluğundaki büyük farklılıkların görüntüde ortaya çıkarılmasıdır.

2. Bulanık görüntü orijinal görüntüden çıkarılarak, her bir piksel için 128 gri tonu eklendi. Ortalama değeri 128 gri tonu olarak elde edilen görüntüdeki farklı parlaklıktaki alanlar, kemik iliği ile trabeküler yapının ayırt edilmesine yardımcı olur.
3. Daha sonra görüntüye “Binary” işlemi uygulanarak siyah ve beyaz hale getirildi, böylece iki renkli görüntü oluşturularak, trabeküler yapı ve kemik iliğinin ana hatları fark edilebilir duruma getirildi
4. Görüntü “Erode” seçeneği ile gürültünün azaltılması amacıyla aşındırıldı, sonra “Dilate” seçeneği ile mevcut alanlar genişletilerek daha belirgin duruma getirildi
5. Görüntüde “Invert” seçeneği ile beyaz alanlar siyaha ve siyah alanlar beyaza çevrilerek, trabeküler kemiğin ana hatları ortaya çıkartıldı.
6. “Skeletonize” işlemi ile trabeküler kemiğin ana hatları çizgilerle iskeletsel olarak belirlenip, fraktal analiz için hazır hale getirildi. (Şekil 3.4)

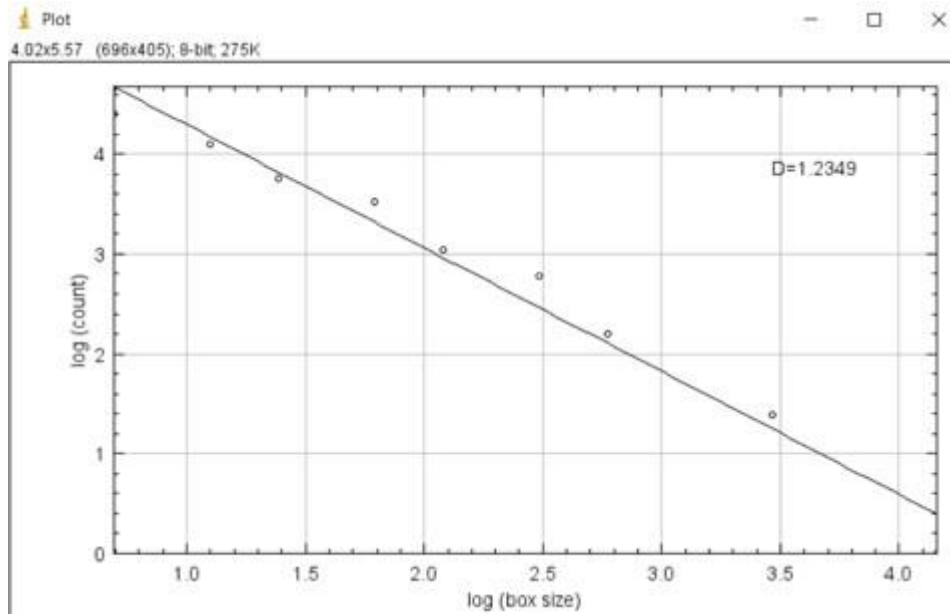


Şekil 3.5. Fraktal boyut analizinin aşamaları, (a) ilgili bölgenin kırılması, (b) kopyalanan ilgili bölgenin bulanık görüntüsü, (c) orijinal görüntüden bulanık görüntünün çıkarılması, (d) her piksele 128 gri değeri eklenmesi, (e) eşik, (f) iki renkli görüntüye çevirme, (g) aşındırma, (h) genişletme, (i) renkleri ters çevirme ve (i) iskeletleştirme

7. “Analyze” seçeneği ile trabeküllerin ana hatları için fraktal boyut hesaplandı. “Fractal Box Count” seçeneği ile görüntü boyutları 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 32, 64 piksel olan karelere bölündü (Şekil 3.5). Her farklı boyuttaki pikseller için, trabeküllerin bulunduğu kareler ve görüntüdeki toplam kare sayısı hesaplandı. Logaritmik ölçekte bu değerlerin grafiği çizildi. Grafikteki noktalara en iyi uyan doğru çizildi. Bu doğruyu eğimi, yapının karmaşıklık derecesi olarak bilinen fraktal boyut değerini oluşturdu (Şekil 3.6).



Şekil 3.6. Fraktal analizde kutu sayma algoritması



Şekil 3.7. Değerlerin logaritmik ölçekte çizimi. Doğrunun eğimi Fraktal boyut şeklinde ‘D’ ile gösterilmiştir.

3.3. Çalışmanın Güç Analizi

Bu çalışmanın örnekleme power analiz ile belirlendi. G*power 3.1 programı kullanılarak yapılan hesaplama göre; 0,80 etki büyüklüğünde, 0,05 yanılma payında, 0,95 güven düzeyinde, 0,90 evreni temsil gücüyle örneklem büyüklüğü 56 (her grup 28) olarak belirlendi. (Faul, Erdfelder, Burchner ve Lang, 2009). Cohen (1988) 0.90-0.99 arasında değişen güç değerlerinin hesaplandığı örneklem büyüklüğüne ulaşılması gerektiğini belirtmektedir (Cohen, 1988).

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen parametrelerde Mann whitney U testi kullanıldı. Sürekli ölçüm parametreleri arasındaki ilişkiyi belirlemede Spearman rho korelasyon testine başvuruldu. Gruplar arasındaki farklılıklarda anlamlı tespit edilen parametreler Box-plot grafiği ile; sürekli ölçümler arasındaki ilişkide anlamlı tespit edilen parametrelerde ise Scatter dot grafikleri kullanıldı. Çalışmada yer alan hastaların tedavi grup değişkenini baz alarak ROI 1, 2, 3 ve 4 değerlerinin sensitivite (duyarlılık) ve spesifite (özgüllük) değerleri hesaplandı, ayrıca ROC eğrisi altında kalan alan incelenerek, cut off değeri belirlendi. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

Tablo 4.1. İV-Oral bifosfonat kullanan dişli ve sağlıklı dişli bireylerin ROI'leri arasındaki farklılıkların karşılaştırılması

	ROI 1	ROI 2	ROI 3	ROI 4
POSTERİOR DİŞLİ ÇENE				
IV Bifosfonat Kullanan	1,21±0,1	1,20±0,1	1,25±0,1	1,24±0,1
Sağlıklı	1,24±0,08	1,23±0,09	1,28±0,06	1,29±0,05
p	0,486	0,568	0,220	0,018*
Oral Bifosfonat Kullanan	1,16±0,09	1,14±0,1	1,25±0,09	1,22±0,07
Sağlıklı	1,24±0,08	1,23±0,09	1,28±0,06	1,29±0,05
p	0,002**	0,005**	0,330	<0,001**
IV Bifosfonat Kullanan	1,21±0,1	1,20±0,1	1,25±0,1	1,24±0,1
Oral Bifosfonat Kullanan	1,16±0,09	1,14±0,1	1,25±0,09	1,22±0,07
p	0,021*	0,022*	0,953	0,248

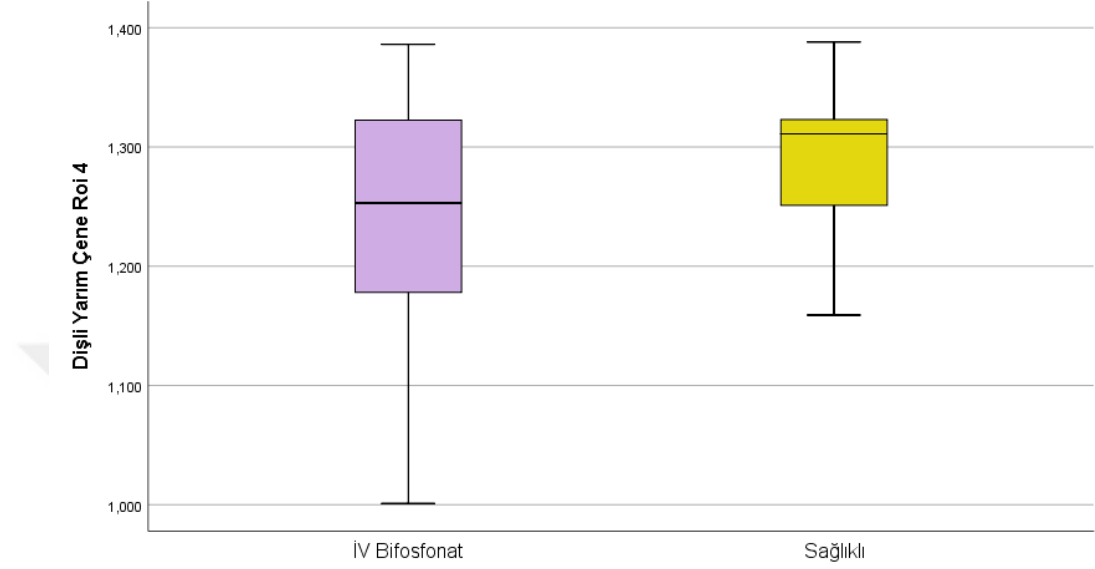
* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, Ort: Ortalama, ss: Standart sapma, p: Mann Whitney u test

İV bifosfonat kullanan dişli bireylerde ROI 4 değerlerinin, sağlıklı dişli grupta yer alan bireylerin ROI 4 değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edildi ($p=0,018$; $p < 0,05$) (Şekil 4.1; Tablo 4.1). Diğer ROI değerlerinde de IV bifosfonat kullanan dişli bireylerin sağlıklı dişli bireylere göre daha düşük değerler elde edilse de istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p > 0,05$; Tablo 4.1).

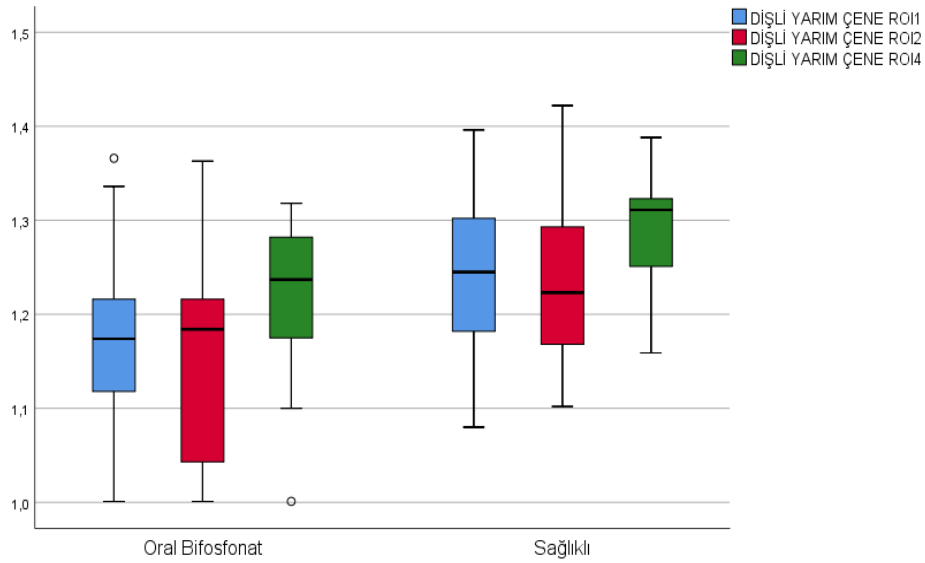
Oral bifosfonat kullanan dişli bireylerin ROI 1 ($p=0,002$), ROI 2 ($p=0,005$) ve ROI 4 ($p < 0,001$) değerlerinin sağlıklı grupta yer alan dişli bireylerin ROI değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edildi. ($p < 0,05$; Şekil 4.2; Tablo 4.1). ROI 3 değerleri sağlıklı dişli bireylerde daha fazla olmakla birlikte bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,330$; Tablo 4.1).

İV bifosfonat kullanan dişli bireylerin ROI 1 ($p=0,021$) ve ROI 2 ($p=0,022$) değerlerinin, oral bifosfonat kullanan dişli bireylerin ROI 1 ve ROI 2 değerlerine göre

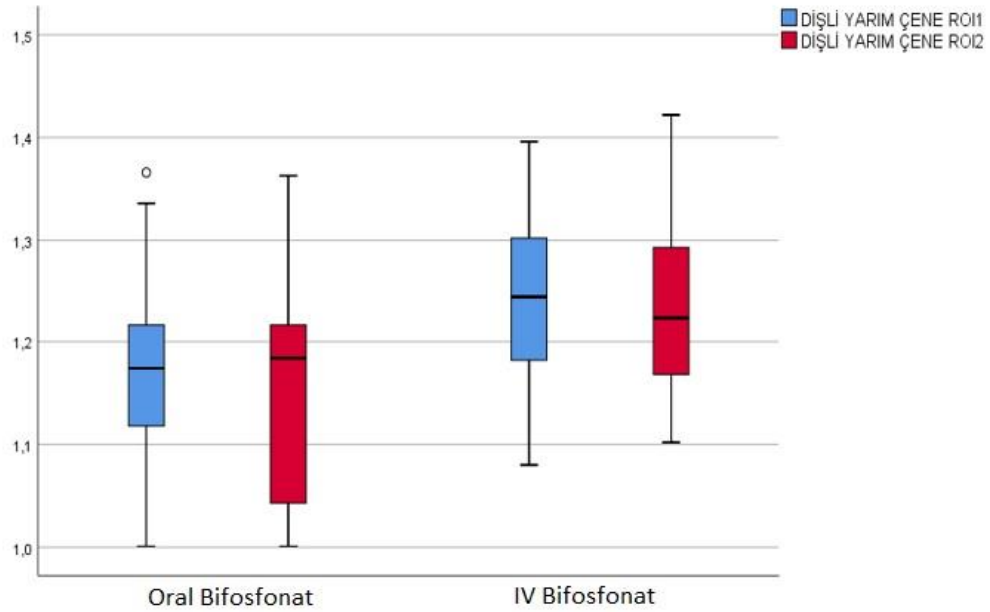
istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$; Şekil 4.3; Tablo 4.1). ROI 3 ($p=0,953$) ve ROI 4 ($p=0,248$) değerlerinde ise gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0,05$; Tablo 4.1).



Şekil 4.1. İV bifosfonat kullanan dişli bireyler ile sağlıklı dişli bireylerin ROI 4 değerleri arasındaki farklılık



Şekil 4.2. Oral bifosfonat kullanan dişli bireyler ile sağlıklı dişli bireylerin ROI 1, 2 ve 4 değerleri arasındaki farklılıklar



Şekil 4.3. Oral bifosfonat kullanan dişli bireyler ile IV bifosfonat kullanan dişli bireylerin ROI 1 ve 2 değerleri arasındaki farklılıklar

Tablo 4.2. IV-Oral bifosfonat kullanan dişsiz ve sağlıklı dişsiz bireylerin ROI'leri arasındaki farklılıkların karşılaştırılması

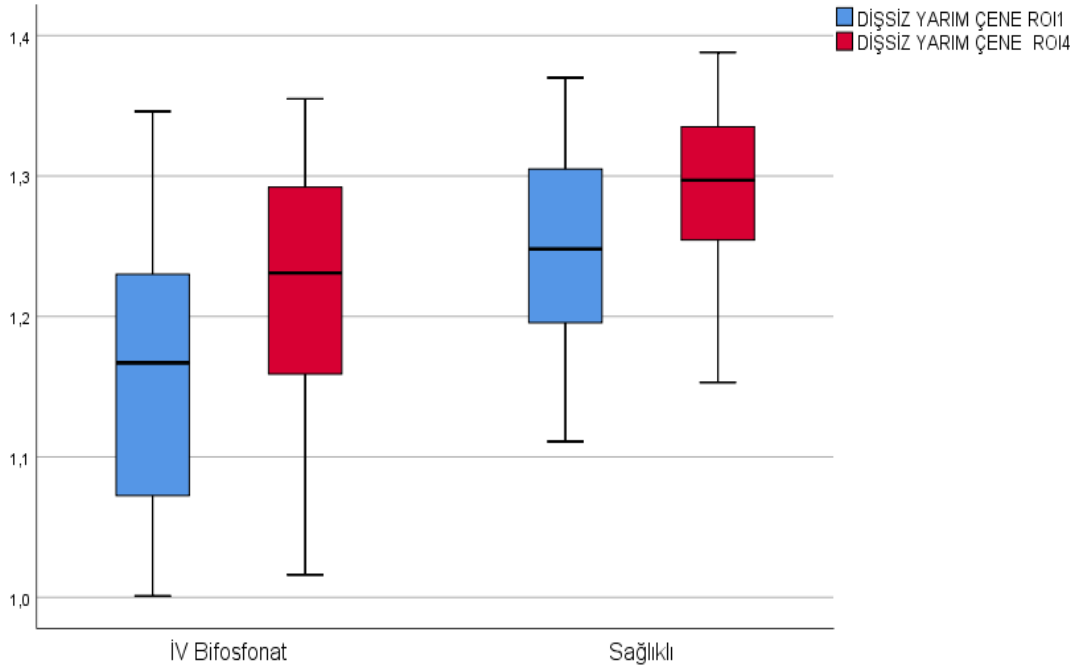
	ROI 1	ROI 2	ROI 3	ROI 4
POSTERİÖR DİŞSİZ ÇENE				
IV Bifosfonat Kullanan	1,16±0,1	1,21±0,1	1,25±0,07	1,21±0,08
Sağlıklı	1,24±0,07	1,22±0,09	1,29±0,07	1,28±0,06
p	0,007**	0,843	0,082	0,007**
Oral Bifosfonat Kullanan				
IV Bifosfonat Kullanan	1,19±0,09	1,16±0,09	1,22±0,09	1,23±0,07
Sağlıklı	1,24±0,07	1,22±0,09	1,29±0,07	1,28±0,06
p	0,040*	0,022*	0,005**	0,006**
IV Bifosfonat Kullanan	1,16±0,1	1,21±0,1	1,25±0,07	1,21±0,08
Oral Bifosfonat Kullanan	1,19±0,09	1,16±0,09	1,22±0,09	1,23±0,07
p	0,212	0,026*	0,164	0,659

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, Ort: Ortalama, ss: Standart sapma, z: Mann Whitney u test

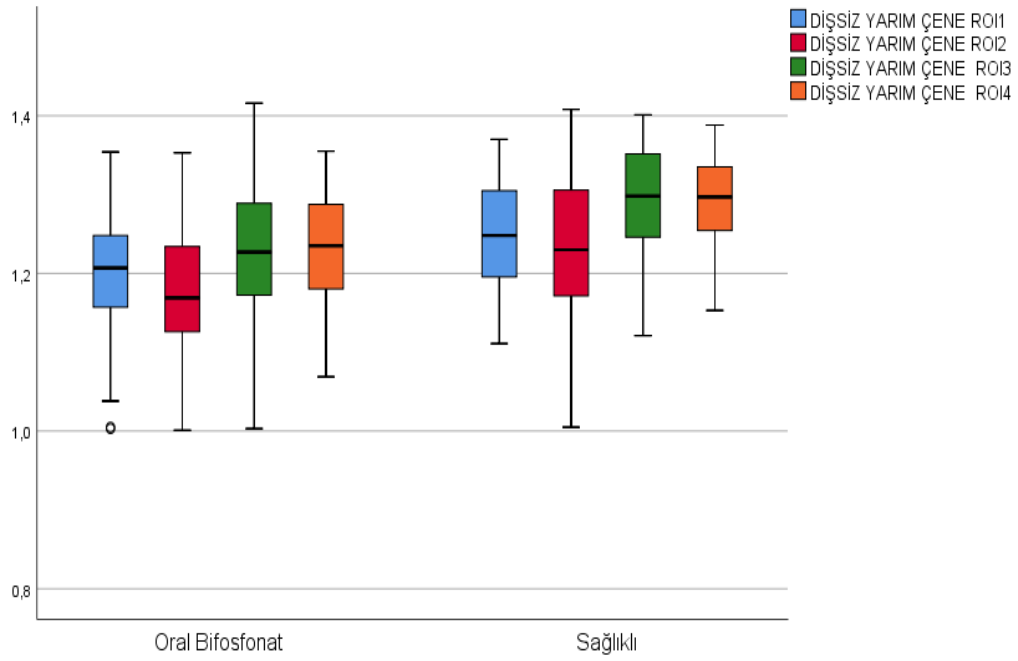
İV bifosfonat kullanan dişsiz bireylerin ROI 1 ($p=0,007$) ve ROI 4 ($p=0,007$) değerlerinin, sağlıklı dişsiz bireylerin ROI 1 ve ROI 4 değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edildi ($p<0,05$; Şekil 4.4; Tablo 4.2). ROI 2 ($p=0,843$) ve ROI 3 ($p=0,082$) değerleri IV bifosfonat kullanan grupta daha düşük olmakla birlikte bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlemlendi ($p>0,05$) (Tablo 4.2).

Oral bifosfonat kullanan dişsiz bireylerin ROI 1 ($p=0,040$), ROI 2 ($p=0,022$), ROI 3 ($p=0,005$) ve ROI 4 ($p=0,006$) değerlerinin, sağlıklı dişsiz bireylerin ROI değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edildi ($p<0,05$; Şekil 4.5; Tablo 4.2).

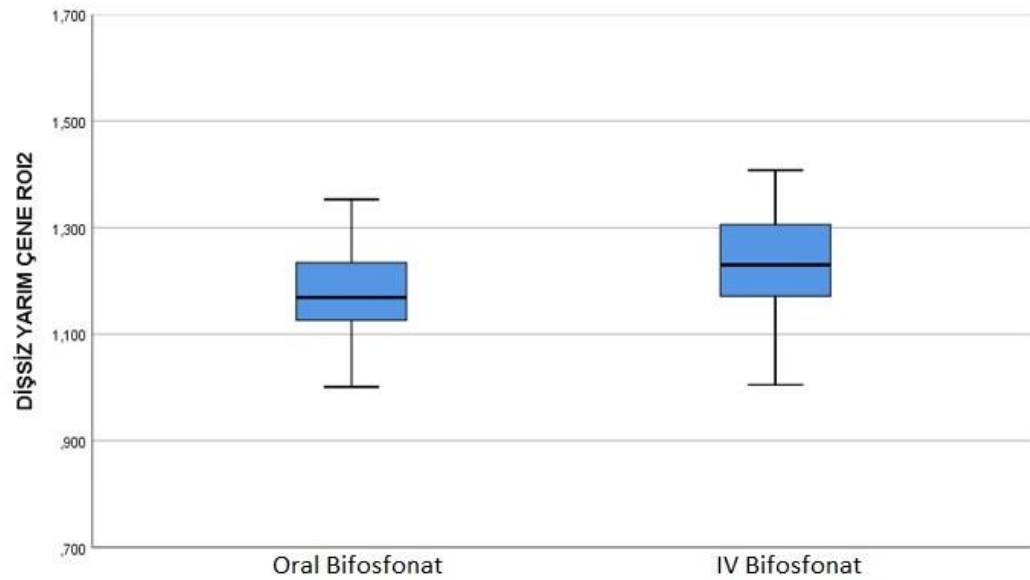
İV bifosfonat kullanan dişsiz bireylerin ROI 2 değerinin, oral bifosfonat kullanan dişsiz bireylerin ROI 2 değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi ($p=0,026$; $p<0,05$; Şekil 4.6; Tablo 4.2). Diğer ROI değerleri ile gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığa rastlanılmadı ($p>0,05$; Tablo 4.2).



Şekil 4.4. İV bifosfonat kullanan dişsiz bireyler ile sağlıklı dişsiz bireylerin ROI 1 ve 4 değerleri arasındaki farklılıklar



Şekil 4.5. Oral bifosfonat kullanan dişsiz bireyler ile sağlıklı dişsiz bireylerin ROI 1, 2, 3 ve 4 değerleri arasındaki farklılıklar



Şekil 4.6. Oral bifosfonat kullanan dişsiz bireyler ile IV bifosfonat kullanan dişsiz bireylerin ROI 2 değerleri arasındaki farklılık

Tablo 4.3. Bifosfonat kullanım süreleri ile ROI değerleri arasındaki ilişki

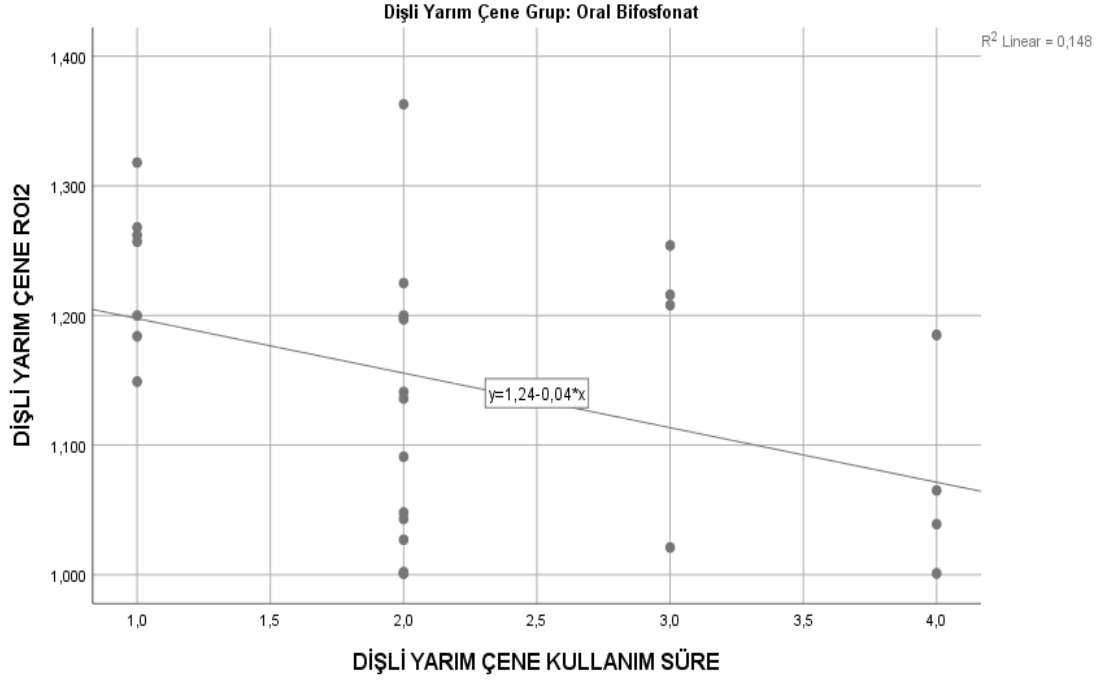
	POSTERİÖR DİŞLİ ÇENE				POSTERİÖR DİŞSİZ ÇENE			
	ROI 1	ROI 2	ROI 3	ROI 4	ROI 1	ROI 2	ROI 3	ROI 4
IV Bifosfonat Süresi								
r	-0,279	-0,390*	0,000	-0,106	0,122	0,067	0,106	0,008
p	0,142	0,037	0,999	0,583	0,571	0,757	0,624	0,971
Oral Bifosfonat								
Süresi	-0,162	-0,374*	-0,069	-0,274	0,152	0,019	-0,212	-0,012
r								
p	0,344	0,025	0,691	0,106	0,415	0,921	0,252	0,947

* $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, r: Spearman rho korelasyon

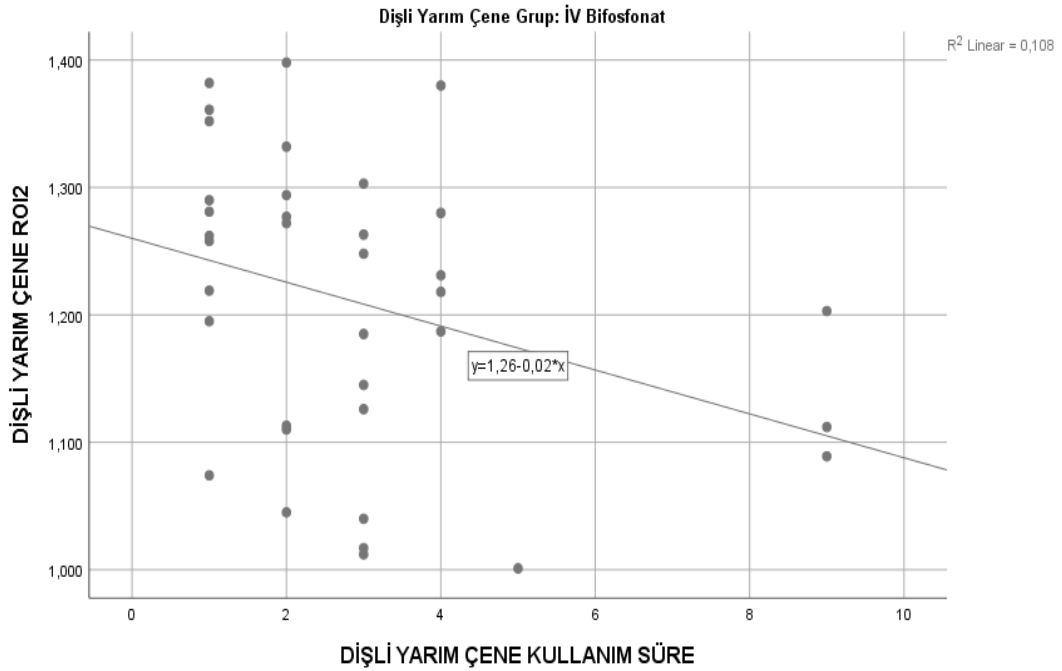
Dişsiz bireylerin oral bifosfonat ve IV bifosfonat kullanım süreleri ile ROI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4.3).

Dişli bireylerin oral bifosfonat kullanım süresi ile ROI 2 ($r = -0,374$) değeri arasında negatif (ters) yönlü orta düzey bir ilişki olduğu saptandı ($p = 0,025$; $p < 0,05$; Şekil 4.6). Dişli bireylerin oral bifosfonat kullanım süreleri ile diğer ROI değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p > 0,05$; Tablo 4.3).

Dişli bireylerin IV bifosfonat kullanım süresi ile ROI 2 ($r = -0,390$) değeri arasında negatif (ters) yönlü orta düzey bir ilişki olduğu tespit edildi ($p = 0,037$; $p < 0,05$; Şekil 4.7). Dişli bireylerin IV bifosfonat kullanım süreleri ile diğer ROI değerleri arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmedi ($p > 0,05$; Tablo 4.3).



Şekil 4.7. Dişli bireylerde oral bifosfonat kullanım süresi ile ROI 2 değerleri arasındaki ilişki



Şekil 4.8. Dişli bireylerde İV bifosfonat kullanım süresi ile ROI 2 değerleri arasındaki ilişki

Tablo 4.4. İV-Oral bifosfonat kullanan ve sağlıklı bireylerin MCW değerleri arasındaki farklılıkların karşılaştırılması

MCW DEĞERLERİ	POSTERİÖR DİŞLİ ÇENE ORT±SS	POSTERİÖR DİŞSİZ ÇENE ORT±SS
Sağlıklı	3,77±0,5 (n=33)	3,80±0,6 (n=27)
IV Bifosfonat Kullanan	3,32±0,7 (n=36)	2,83±0,8 (n=24)
	P=0,003**	P<0,001**
Oral Bifosfonat Kullanan	2,97±0,7 (n=29)	2,78±0,8 (n=31)
Sağlıklı	3,77±0,5 (n=33)	3,80±0,6 (n=27)
	P<0,001**	P<0,001**
IV Bifosfonat Kullanan	3,32±0,7 (n=36)	2,83±0,8 (n=24)
Oral Bifosfonat Kullanan	2,97±0,7 (n=29)	2,78±0,8 (n=31)
	P=0,089	P=0,892

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, Ort: Ortalama, ss: Standart sapma, z: Mann Whitney u test

İV bifosfonat kullanan dişli bireylerin MCW değerlerinin, sağlıklı dişli bireylerin MCW değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edildi ($p=0,003$; $p<0,05$; Şekil 4.8; Tablo 4.4).

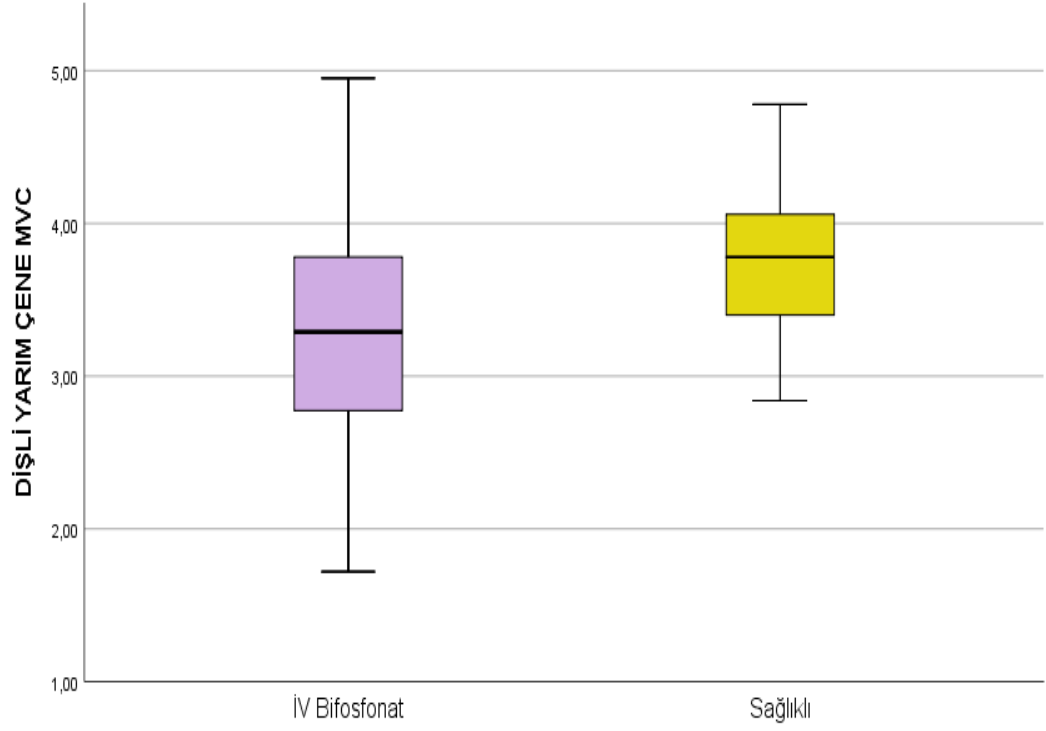
İV bifosfonat kullanan dişsiz bireylerin MCW değerlerinin, sağlıklı dişsiz bireylerin MCW değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edildi ($p<0,001$; $p<0,05$; Şekil 4.9; Tablo 4.4).

Oral bifosfonat kullanan dişli bireylerin MCW değerlerinin, sağlıklı dişli bireylerin MCW değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edildi ($p<0,001$; $p<0,05$; Şekil 4.10; Tablo 4.4).

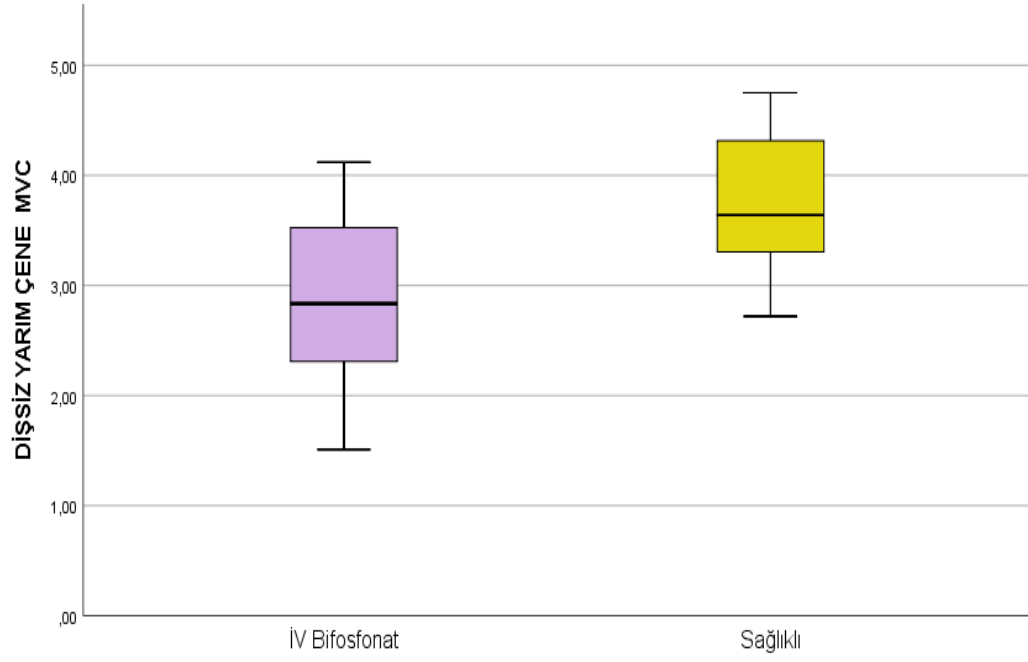
Oral bifosfonat kullanan dişsiz bireylerin MCW değerlerinin, sağlıklı dişsiz bireylerin MCW değerlerine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük olduğu tespit edildi ($p<0,001$; $p<0,05$; Şekil 4.11; Tablo 4.4).

İV bifosfonat kullanan dişli bireylerin MCW değerleri, oral bifosfonat kullanan dişli bireylerin MCW değerlerine göre daha yüksek olmakla birlikte bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı tespit edildi ($p>0,05$; Tablo 4.4).

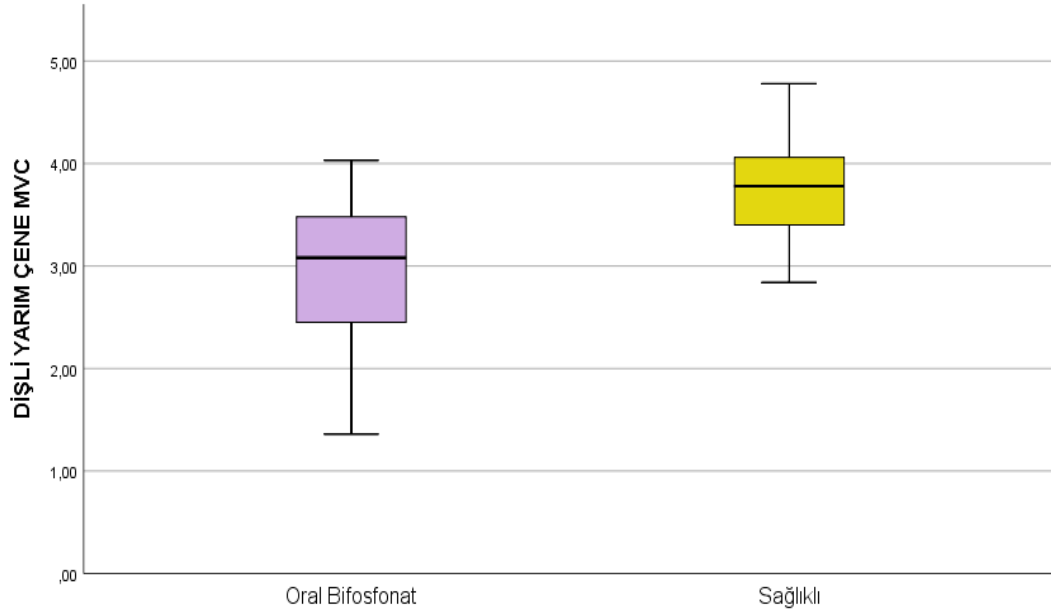
İV Bifosfonat kullanan dişsiz bireylerin MCW değerleri ile oral bifosfonat kullanan dişsiz bireylerin MCW değerlerinin benzerlik gösterdiği gözlemlendi ($p=0,892$; Tablo 4.4).



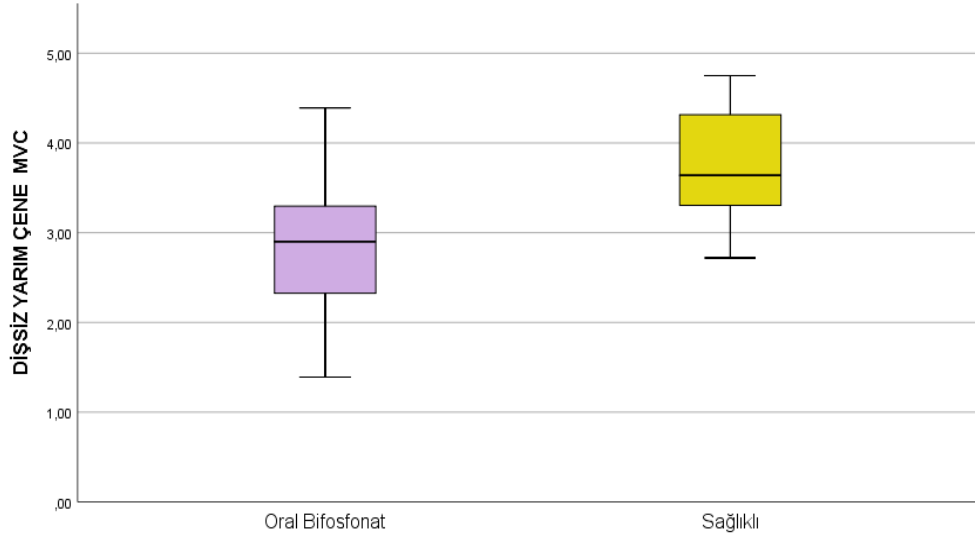
Şekil 4.9. İV bifosfonat kullanan dişli bireyler ile sağlıklı dişli bireylerin MCW değerleri arasındaki farklılık



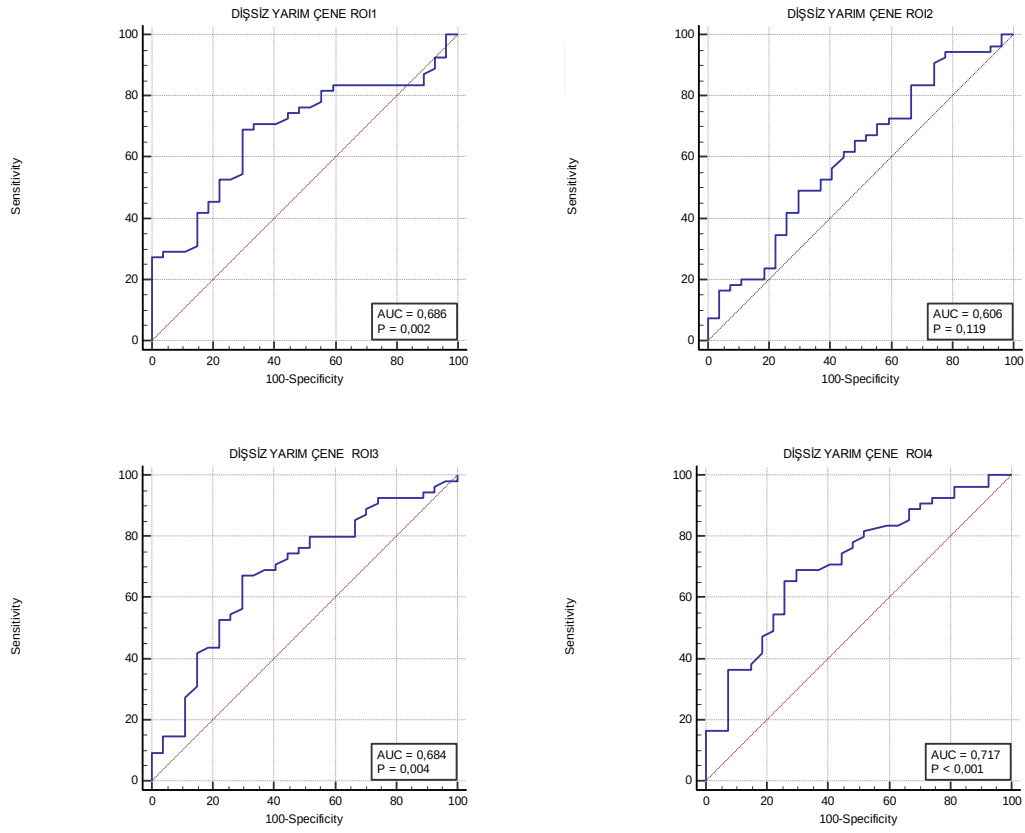
Şekil 4.10. İV bifosfonat kullanan dişsiz bireyler ile sağlıklı dişsiz bireylerin MCW değerleri arasındaki farklılık



Şekil 4.11. Oral bifosfonat kullanan dişli bireyler ile sağlıklı dişli bireylerin MCW değerleri arasındaki farklılık



Şekil 4.12. Oral bifosfonat kullanan dişsiz bireyler ile sağlıklı dişsiz bireylerin MCW değerleri arasındaki farklılık

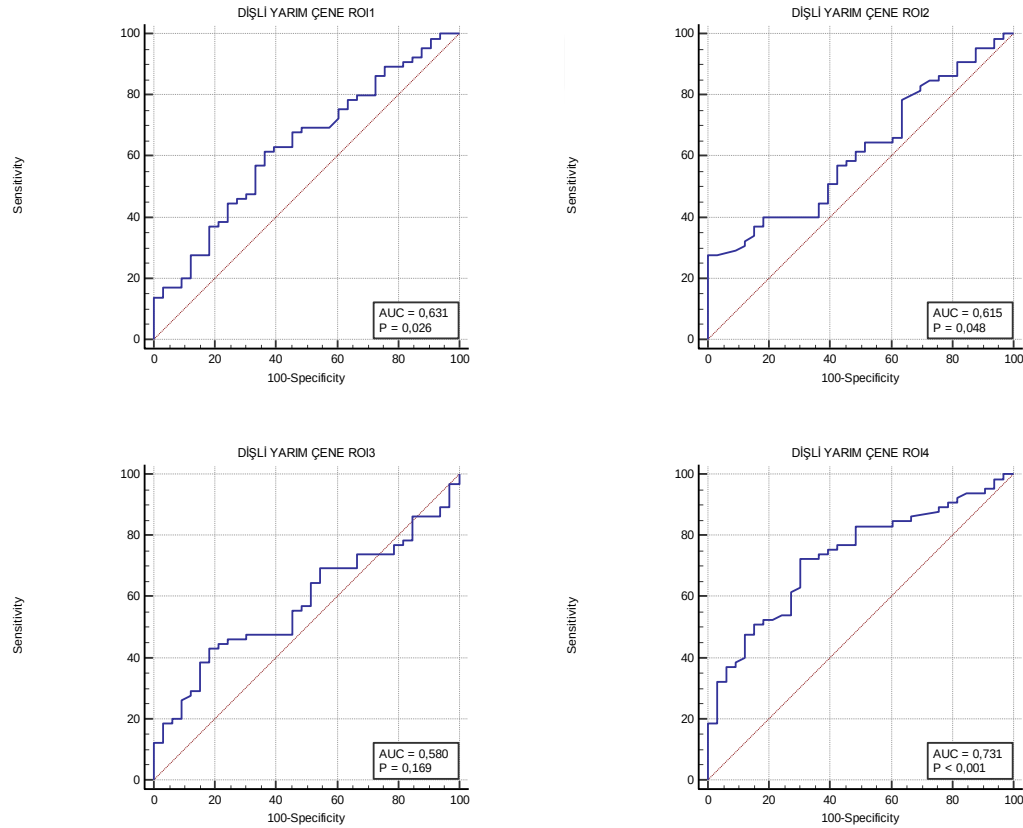


Şekil 4.13. Dişsiz bireylerde tedavi grupları açısından ROI değerlerinin Roc curve testi ile incelenmesi

ROI değerleri çalışmada yer alan tedavi grupları açısından Tablo 4.5’de incelendi. Yapılan incelemeye göre dişsiz bireylerde en iyi tanısal test performansının % 69,1 sensitive, % 70,4 spesitive değeri ile ROI 1 değerinin olduğu tespit edildi ($p=0,002$; $p<0,05$).

Tablo 4.5. Dişsiz bireylerin ROI değerlerinin tedavi grupları açısından tanısal test performansı

	Cut-off	AUC	Sensitive	Spesitive	PPV	NPV	p
Dişsiz							
Yarım ene							
ROI 1	$\leq 1,217$	0,686	69,1	70,4	82,6	52,8	0,002**
ROI 2	$\leq 1,192$	0,606	49,1	70,4	77,1	40,4	0,119
ROI 3	$\leq 1,275$	0,684	67,3	70,4	82,2	51,4	0,004**
ROI 4	$\leq 1,267$	0,717	65,5	74,1	83,7	51,3	<0,001**



şekil 4.14. Dişli bireylerde tedavi grupları açısından ROI değerlerinin Roc curve testi ile incelenmesi

ROI değerleri çalışmada yer alan tedavi grupları açısından Tablo 4.6'da incelendi. Yapılan incelemeye göre dişli bireylerde en iyi tanısal test performansın % 72,3 sensitive, % 69,7 spesitive değeri ile ROI 4 değerinin olduğu tespit edildi ($p<0,001$; $p<0,05$).

Tablo 4.6. Dişli bireylerin ROI değerlerinin tedavi grupları açısından tanısal test performansı

	Cut-off	AUC	Sensitive	Spesitive	PPV	NPV	p
Dişli Yarım Çene							
ROI 1	$\leq 1,218$	0,631	61,5	63,6	76,9	45,7	0,026*
ROI 2	$\leq 1,091$	0,615	27,7	100,0	100	41,2	0,048*
ROI 3	$\leq 1,236$	0,580	43,1	81,8	82,4	42,2	0,169
ROI 4	$\leq 1,288$	0,731	72,3	69,7	82,5	56,1	<0,001**

* $p<0,05$, ** $p<0,001$, Roc curve test

5. TARTIŞMA

Osteoporoz, düşük kemik kütlesi ve artmış kemik kırılabilirliği ile karakterize multifaktöriyel bir iskelet sistemi hastalığıdır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 1990 yılında yapılan bir konsensüs toplantısında osteoporozu; “düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikro mimarisinin bozulması sonucunda kemik kırılabilirliği ve kırılma yatkınlığında artış ile karakterize bir sistemik iskelet bozukluğu” şeklinde tanımlamıştır (83). Etiyolojisine göre sınıflandırıldığında; osteoporoz, primer ve sekonder olarak ikiye ayrılmaktadır. En sık rastlanan formu ise primer osteoporozdur. Sekonder osteoporoz ise bazı hastalıkların varlığı veya çeşitli ilaçların kullanımına bağlı olarak ortaya çıkan osteoporozdur. Sekonder osteoporoz prevalansı erkeklerde daha yüksektir. Primer osteoporoz ise Riggs ve Melton tarafından tip 1 osteoporoz (postmenopozal osteoporoz) ve tip 2 osteoporoz (senil osteoporoz) olarak iki gruba ayrılmıştır (264). Her yaş grubunda ve her cinsiyette görülse de en çok yaşlılarda ve postmenopozal kadınlarda görülmektedir. Postmenopozal osteoporoz; 50-75 yaş arası bireylerde ve genellikle kadınlarda görülüp vertebra ve el bileği kırıkları ile karakterize iken, senil osteoporoz 75 yaş üzerinde görülür ve daha çok kalça kırıkları şeklinde bulgu verir. Bu hastalıkta; yaş, cinsiyet, genetik faktörler, beslenme, sigara ve alkol kullanımı, fiziksel inaktivite, hormonal durum, yaşam tarzı, çeşitli ilaçlar ve hastalıklar gibi birçok değiştirilebilir ve değiştirilemez risk faktörleri mevcuttur. Osteoporoz için zemin hazırlayan bu risk faktörleri kemik mineral yoğunluğunda azalmaya neden olarak veya düşme olasılığını artırarak kırık oluşumuna neden olabilir. Osteoporoz ve osteoporotik kırıklar için risk faktörlerinin tanımlanması ile risk altındaki hastalar belirlenebilmekte ve kırık başta olmak üzere oluşacak diğer komplikasyonlar önlenmektedir. Kadınlarda perimenopozal dönemde ve postmenopozal dönemdeki hormonal değişiklikler kemik kaybının hızlanmasına yol açar. Son adet döneminden 3-5 yıl önce başlayan ve son adet döneminden 3-5 yıl sonrasına kadar devam eden bu perimenopozal dönemde; yıllık kemik kaybı %1, menopoza geçiş döneminin tümünde %10 civarındadır (265).

Osteoporoz, günümüzde insanların yaşam sürelerinin artması ile birlikte önemli sağlık problemlerinden biri haline gelmiş olup, ülkelerin sağlık harcamalarında önemli bir yer tutmaktadır. Günümüzde 200 milyondan fazla kişinin osteoporotik olduğu tahmin edilmektedir (266). Avrupa’da ve Amerika Birleşik Devletleri’nde postmenopozal kadınların ortalama %30’unda osteoporoz olduğu ve bu kadınların

%40'ında ve osteoporotik erkeklerin %30'unda geri kalan yaşamlarında bir veya daha fazla fragilite kırığı olacağı tahmin edilmektedir (267). Başka bir epidemiyolojik çalışmada ise , Avrupa'da ve Kuzey Amerika'da 50-84 yaş arasındaki erkeklerin %6'sı, bu yaş aralığındaki kadınların ise %21'i osteoporoz olduğu rapor edilmiştir (268). Ülkemizde ise 2010 yılında yapılmış Fraktürk araştırmasında 50 yaş üzerindeki bireylerin %50'sinde osteopeni ve %25'inde osteoporoz saptanmıştır. Bu oran, 50 yaş üstündeki kadınlarda %12.9 ve erkeklerde %7.5'tir (4).

Osteoporoz çoğu zaman kırık oluşuncaya kadar fark edilmeyen ve sessiz ilerleyen bir hastalıktır. Bu kırıklar minimal travma veya atravmatik olarak meydana gelebilmekte ve mortalite oranını önemli oranda yükseltebilmektedir. Osteoporoza bağlı kırıklar en çok vertebrada, el bileğinde ve kalçada görülmektedir. Hastalık fark edilmez veya tedavi edilmezse kemik mineral yoğunluğunda meydana gelen azalma ile tüm bölgeler kırık riskine açık hale gelmektedir. Kalça kırıkları hospitalizasyon, cerrahi işlem ve rehabilitasyon gerektirdiğinden kayıtlı veriler daha gerçekçidir ve diğer osteoporotik kırıklara oranla daha fazla ekonomik yük, sakatlık ve ölüme neden olmaktadır. Dünya sağlık örgütü verilerine göre sadece Avrupa, Japonya ve ABD'de 75 milyondan fazla kişiyi etkileyen osteoporoz hastalığının yıllık 2,3 milyon kırık vakasına neden olduğu bildirilmiştir. Kalça, vertebra, ön kol kırıklarının yaşam boyu riskinin, koroner kalp hastalığına benzer şekilde yaklaşık olarak %40 olduğu tahmin edilmektedir (269). Yapılan bir çalışmada; 2000 yılında tüm dünyada 9 milyon osteoporotik kırık olduğu ve bunların 1.6 milyonunun kalça, 1.4 milyonunun vertebra kırığı olduğu tespit edilmiştir (27). Kalça kırığının yıllık mutlak insidansının, giderek artan yaşlı nüfusla birlikte 2025 yılına kadar 2,6 milyona ve 2050 yılına kadar 4,5 milyona çıkması beklenmektedir (270). Kalça kırıkları sonrası mortalite oranlarının araştırıldığı bir çalışmada; osteoporoz sebebiyle meydana gelen kalça kırığı sonrası ilk 12 ay içerisinde mortalite oranının %33 olduğu sonucuna varılmıştır (271). Türkiye'de 2010 yılında yapılmış Fraktürk araştırmasında kalça kırıklarının, 50 yaş üzeri bireylerde 24.000'den fazla olduğu ve bunların %73'ünün kadınlarda özellikle 75 yaşlarından sonra görüldüğü saptanmıştır (4). Yine aynı çalışmada Türkiye'deki nüfus artışının dağılımı dikkate alındığında, 2035 yılında ülkemizdeki kalça kırığı sayısının yıllık 63.000'in üzerinde olacağı tahmin edilmektedir.

Osteoporozun en büyük komplikasyonu olan kırıklar giderek daha önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. Osteoporoz farmakolojik veya

farmakolojik olmayan çeşitli yöntemlerle tedavi edilebilse de önemli olan bu tedavilerin hastalığın hangi aşamasında uygulandığıdır. Kırık oluşuktan sonra tedavi için geç kalınmış olabilir. Bu nedenle, hastalığın erken dönemde teşhisi ve ciddi kemik kayıpları oluşmadan başlanacak tedavi daha çok önem kazanmaktadır. Kemik kütlesini tahmin etmek için Dual X-ray absorpsiyometri (DEXA) yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu kemik mineral ölçüm yöntemi osteoporoz tanısında her ne kadar altın standart olarak kabul edilse de pahalıdır ve popülasyon taramasında sınırlı miktarda kullanılabilirliği vardır. Tek başına KMY değerlendirmesi osteoporotik kırıkları öngörmeye izin vermez. Vücut kitle indeksi (VKI) ve trabeküler kemiğin mikro mimarisi gibi diğer klinik parametreler de KMY ile ilişkilendirilmiştir ve bu parametrelerin osteoporotik değişikliklerin teşhisi ve kemik kırıklarının tahmini için faydalı bilgiler sağlayabileceği savunulmuştur (272).

Kemiklerdeki osteoporotik değişikliklerin erken dönemde belirlenmesinin bir diğer yolu da panoramik radyogramlar üzerinde yapılan radyomorfometrik ölçümler ve trabekül kemik mimarisinin değerlendirilmesidir. Panoramik radyogram görüntüleri üzerinde ölçülen mandibular radyomorfometrik indekslerin, potansiyel osteoporoz göstergeleri olarak değerlendirilebileceğini savunan bir çok çalışma mevcuttur (16,213,273). Panoramik radyografik bulguların hem osteopeni hem de osteoporozun göstergesi olabileceğine dair bir çok çalışma yapılmıştır (14,215,274–276). Literatürde panoramik radyogramlar üzerinden belirlenen mandibulanın kemik mineral yoğunluğunun aynı zamanda genel iskelet kemik mineral yoğunluğu ile korele olduğunu kanıtlayan yeterli sayıda çalışma da mevcuttur (201,225,277–279). Panoramik radyogramın rutin diş hekimi muayenelerinde sıklıkla kullanılıyor olmasının yanı sıra düşük maliyetli oluşu, kolay ulaşılabilir olması, düşük doz radyasyon kullanıyor olması gibi avantajları sayesinde ön plana çıkmaktadır. Carmo ve ark. (280) postmenopozal kadınlarda yaptıkları bir çalışmada, mandibular panoramik radyogram ile lomber omurga ve femur boynundaki DEXA bulguları arasında KMY açısından uyumluluk olduğunu göstermişlerdir. Postmenopozal kadınlarda mandibular kortikal kemik değişikliklerini erken teşhis etmenin hastaları osteoporozun tanısı ve tedavisi için bir uzmana yönlendirme bakımından önem arz edeceğini vurgulamışlardır.

Osteoporozun iskelet sistemindeki diğer kemiklerde olduğu gibi mandibular kemiğin de mineral yoğunluğunda azalmaya neden olduğu bilinmektedir (281,282). Mandibular kemik yoğunluğunun sistemik kemik mineral yoğunluğunun göstergesi

olabileceği uzun süredir kabul edilmektedir. Fraktal boyut (FB) analizi, fraktal matematiğe dayalı istatistiksel bir doku analizidir ve karmaşık şekilleri ve yapıları tanımlamak için kullanılır. Fraktal analiz yöntemi diş hekimliğinin birçok alanında kullanılmaktadır. Çene kemiğine uygulanan augmentasyonlardan sonra kemiğin rejenerasyonunun değerlendirilmesi (283), dental implantların yerleştirilmesinden sonra trabeküler kemikteki değişikliklerin değerlendirilmesi (284), kök kanal tedavisinden sonra endodontik lezyonların iyileşme sürecinin değerlendirilmesi (259,285), epitelyal veya bağ dokusuna ait premalign ve malign lezyonların teşhis edilmesi (234), ve özellikle osteoporoz gibi birçok sistemik hastalığın çene kemikleri üzerine etkisini değerlendirmek (254,286,287) için kullanılmıştır.

Osteoporozlu hastalarda spongios kemik alanlarındaki trabekül sayılarında ve kalınlığında azalma vardır. Trabeküler kemiğin bu karmaşık ve dallanma gösteren yapısından dolayı araştırmacılar osteoporoz gibi kemik hastalıklarını fraktal boyut analizi ile değerlendirmeye yönelmişlerdir (11,250,288). Alman ve ark. (289) panoramik radyogramlar üzerinden ölçülen fraktal boyut değerlerinin ve mandibular kortikal kalınlığın düşük KMY'li hastaları belirlemedeki tanısallık kapasitesini değerlendiren bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmanın sonucunda, mandibulanın panoramik radyogramlarında ölçülen FB'nin hem erkeklerde hem de kadınlarda iskelet KMY'sinin iyi bir alternatif ölçümü olduğunu göstermiştir. Bachtler ve ark. (290)'nın yaptığı çalışmada, KIBT görüntülerinde MRONJ'lu ve sağlıklı hastaların FB değerlerini araştırmışlardır. MRONJ grubunda daha düşük değerler bularak ve FB'nin MRONJ için iyi bir tanımlayıcı olduğunu rapor etmişlerdir. Non-invaziv ve hızlı uygulanabilir bir yöntem olması bu tekniğin avantajlarından biridir. Dijital panoramik radyogramlar üzerinden yapılan fraktal boyut analizinin, osteoporozun teşhisinde hastaları kemik dansitometrisine sevk etmek için bir tarama aracı olarak kabul edilebileceğini öne süren çalışmalar mevcuttur (15,241,291–293).

Osteoporotik hastalarla sağlıklı hastaların FB değerlerinin kıyaslandığı çalışmalarda farklı sonuçlar elde edilmiştir. Alam ve ark. (294) sağlıklı ve osteoporotik hastaların dental radyogramları üzerinde mandibular premolar bölgede FB değerlerini ölçmüş ve sağlıklı bireylerin ortalama FB değerlerinin 1.64, osteoporotik bireylerin ortalama FB değerlerinin ise 1.65 olduğu sonucuna ulaşmışlardır. İki grup arasında anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Güngör ve ark. (295) KIBT üzerine yaptıkları çalışmada normal KMY'ye sahip bireyler ve osteoporoz hastalarının maksilla ve kondil

bölgesini FB değerleri açısından kıyaslamışlardır. Yalnızca sol maksiller bölgede kontrol grubu lehine pozitif anlamlı bir fark bulmuşlardır. Hwang ve ark. (296) sağlıklı bireyler ve osteoporotik hastaların dental panoramik radyogramları üzerinde mandibulanın kondil, ramus ve interdental bölgeleri olmak üzere 3 farklı bölgede trabeküler kemik değerlendirmesi için fraktal analiz gerçekleştirmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre her iki grup arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. Kavitha ve ark. (274) toplam 141 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada lumbar omurga ve femur boynunda osteoporoz teşhis edilen bireylerle sağlıklı bireylerin mandibulalarından elde ettikleri FB değerlerini kıyaslamışlardır. Normal bireylerin osteoporotik bireylere oranla anlamlı oranda daha yüksek FB değerlerine sahip olduklarını rapor etmişlerdir. Koh ve ark. (297) 31 postmenopozal osteoporotik kadın ve 25 sağlıklı postmenopozal kadının panoramik radyogramları üzerinde yaptıkları fraktal analiz çalışmasında, mandibular premolar ve molar bölgeden elde ettikleri FB değerleri açısından sağlıklı bireylerin lehine anlamlı oranda daha büyük FB değerlerine ulaşmışlardır. Yaşar ve ark. (251) sağlıklı ve osteoporotik bireyleri karşılaştırdıkları çalışmalarında her iki grup arasında FB değerleri açısından anlamlı bir farklılık olmadığı sonucuna varmışlardır. Franciotti ve ark. (7) yapmış oldukları sistematik incelemeye göre, sağlıklı ve osteoporotik bireylerin FB değerlerinin kıyaslandığı çalışmalarda %51 oranında iki grup arasında anlamlı fark bulunurken, %49 oranında her iki grup arasındaki farkın anlamsız olduğunu rapor etmişlerdir. Sağlıklı bireyleri osteoporotik hastalardan ayırt etmede FB'nin umut verici olduğu görülse de literatürdeki çalışmalarda FB sonuçlarının çelişkili olduğu gözlenmektedir. Bazı çalışmalar osteoporotik hastaların FB değerlerinin sağlıklı hastalara göre daha yüksek olduğunu gösterirken (251,252,294,298,299), bazı çalışmalar ise sağlıklı hastaların FB değerlerinin osteoporotik bireylere oranla daha yüksek sonuçlar verdiğini ortaya koymaktadır (274,287,296,297,300).

Genel olarak, daha yüksek Fraktal boyut değerleri daha karmaşık yapıyı gösterebilir. Ancak bugüne kadar yapılan fraktal çalışmalarda, hastalıklarda ortaya çıkan kemik yapısındaki değişikliklerin trabeküler kemiğin yapısını nasıl etkilediği konusunda bir fikir birliği sağlanamamıştır. Dolayısıyla çalışmalarda elde edilen FB değerleri çelişkilidir.

Bu çalışmaların yanısıra, Southard ve ark. (249) yaptıkları in vitro çalışmada, insan maksillar alveol kemiğinin dekalsifiye edilmesiyle osteoporoz simüle edilmiştir. Elde edilen kemiklerden alınan radyogramlar üzerinden yapılan fraktal boyut

ölçümlerinde dekalsifiye edilmiş kemiklerde fraktal boyut değerlerinin düştüğünü gözlemlemişlerdir. Majumdar ve ark. (301) normal ve osteoporotik trans iliyak krest biyopsilerinin fotomikrograflarını karşılaştırdıkları bir çalışmada, normal yapıya sahip kemik biyopsilerinde fraktal değeri 1.62 bulurken osteoporotik bireylerde ise 1.20 olarak bulmuşlardır. Weinstein ve Majumdarın yapmış oldukları bir diğer çalışmada ise 12 sağlıklı birey ile osteoporoz nedeniyle vertebral kırık oluşmuş 12 hastanın trans iliyak kretlerinde fraktal analiz ölçümü gerçekleştirmişlerdir. Osteoporotik grupta ölçülen fraktal boyut değerleri sağlıklı bireylere oranla daha düşük sonuçlar verdiğini gözlemlemişlerdir.

Berry ve ark. (302) ve Ruttimann ve ark. (303) yaptıkları çalışmalarda ise, dekalsifiye edilmiş insan vertebra kemiği üzerinde yaptıkları fraktal ölçümlerinde, dekalsifikasyon sonrası fraktal boyut değerlerinin arttığını gözlemlemişlerdir. Hua ve ark. (304) 'nın yaptıkları in-vitro çalışmada da benzer sonuçlara ulaşmışlardır. Yine Law ve ark. (298) dental radyogramlarda mandibula üzerinde yaptıkları fraktal ölçümlerde, osteoporotik bireylerin mandibulasından elde edilen fraktal boyut değerlerinin 3.24, sağlıklı bireylerin ise mandibulalarından elde edilen fraktal boyut değerlerinin 3.19 olduğunu rapor etmişlerdir. Pothaud ve ark. (11) postmenopozal 39 kadın üzerinde yaptıkları çalışmada osteoporotik kadınların sağlıklı kadınlara oranla daha yüksek fraktal değerler verdiklerini tespit etmişlerdir.

Fraktal değerlerdeki bu değişimlerin çelişkili sonuçlarını incelemek adına Southard ve ark. (305) yaptıkları çalışmada, kendi çalışmalarının sonuçlarını Ruttiman ve ark. (303) 'nın yaptığı çalışmayla kıyaslamışlardır. Sonuçlardaki farklılığın kullanılan analiz yöntemlerinin farklılığından kaynaklanmış olabileceğini öne sürmüşlerdir.

Geraets ve Van der Stelt (306), dekalsifiye olmuş osteoporotik kemiklerde ölçülen bu fraktal boyut değerleri arasındaki farklılığın çeşitli faktörlere bağlı olarak meydana gelebileceğini öne sürmüşlerdir. Sonuçların çeşitliliği, anatomik farklılıkların herhangi biri veya tümü, 3 boyutlu kemiğin 2 boyutlu görüntülerini elde etmek için kullanılan yöntemlerdeki farklılıklar ve fraktal boyutu ölçme tekniklerindeki farklılıklar ile açıklanabilir.

Son yıllarda mental foramenin altında kalan bölgede mandibular kortikal genişlik (MCW) ölçümünün, iskelet KMY'si hakkında bilgi verdiği ve osteoporotik hastaları

teşhis etmede verimli ve pratik alternatif bir yol olabileceği görüşü hakimdir. OSTEODENT projesi, dental panoramik radyogramlarda mandibular kortikal genişliğin (MCW) KMY ile arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir (210,281,307,308). Devlin ve Horner, mandibular kortikal genişlik için tanısıl bir eşik olduğunu bildirmiştir. Kadınlarda kemik dansitometrisine sevk için en uygun eşiğin 3 mm (veya daha az) olduğunu önermişlerdir (222). Khatoonabad ve ark. (309) 140 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaları normal KMY' ye sahip, osteopenik ve osteoporotik olarak üç gruba ayırmışlardır. DEXA ile ölçülen kalça KMY' si ile panoramik radyogram üzerinde değerlendirilen indekslerin korelasyonunu karşılaştırdıkları çalışmada, her üç grupta da mandibular kortikal kalınlık arasında anlamlı farklılıklar bulmuşlardır. Elde ettikleri sonuçlara göre MCW'deki 1 mm'lik bir azalmanın, bireylerin osteopeni veya osteoporoz olasılığını %40 artırdığını öne sürmüşlerdir. Taguchi ve ark. (310) ile Vlasidis ve ark. (311) postmenopozal kadınlar üzerinde yaptıkları çalışmalarda benzer sonuçlara ulaşmışlardır. Vlasidis ve ark.'nın yaptığı çalışmada MCW'deki 1 mm'lik bir azalmanın osteopeni veya osteoporoz olasılığını %43 artırdığını öne sürmüşlerdir. Vlasidis ve ark. (312)'nin 2008 de yaptıkları bir başka çalışmada ise bu oranın %47 olduğunu rapor etmişlerdir.

Bifosfonatlar, osteoklastik aktivitenin artmış olduğu hastalıklar dahil olmak üzere, başta osteoporoz, paget hastalığı ve kanser ile ilişkili kemik hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Bifosfonatlar, kemik kaybını azalttığı ve kemik birikimini arttırdığı gösterilen osteoaktif ilaçlardır (313). Postmenopozal osteoporozun tedavisi amacıyla ilk defa 1976 da oral etidronat kullanılmaya başlanmış olup kalsiyum dengesinde önemli iyileşmeler olduğu gözlenmiştir (314). Daha sonra bir çok bifosfonat türü (alendronat, risedronat, ibandronat ve zoledronik asit) osteoporoz tedavisi için ruhsatlandırılmıştır. Osteopeni ve osteoporoz gibi hastalıkların tedavisinde daha çok oral bifosfonatlar tercih edilmektedir. Intravenöz bifosfonatlar daha çok malignensi sebebiyle kullanılsa da osteoporoz tedavisinde de hastalar tarafından tedaviye uyumun daha fazla olması ve tolere edilebilirliğinin fazla olması sebebiyle kullanımı yaygınlaşmıştır.

Black ve ark. (164) intravenöz olarak yılda tek doz zoledronik asit uygulanan postmenopozal hastalar ile plasebo grubunu karşılaştırdıkları çalışmada hastaları 3 yıl boyunca takip etmişleridir. Çalışmalarının sonucunda, yıllık zoledronik asit infüzyonunun vertebral kırık riskini %70 oranında azalttığını, kalça ve diğer bölgelerin

kırık riskini de önemli ölçüde azalttığını bildirmişlerdir. Harris ve ark. (156) ‘nın oral risedronat kullanan postmenopozal osteoporoz hastaları ile oral placebo tedavisi gören hastaları kıyasladıkları yine 3 yıllık bir gözlem çalışmasında; oral risedronat ile tedavi edilen hastaların placebo grubuna göre %41 oranında vertebral kırık riskinde azalma olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Reginster ve ark. (157) ise postmenopozal kadınlarda 3 yıllık risedronat kullanımının placebo grubuna kıyasla vertebra kırık riskini %49 oranında azalttığı sonucuna ulaşmışlardır.

Chesnut ve ark. (160) oral ibandronat kullanan osteoporoz hastaları ile placebo grubunu karşılaştırdıkları 3 yıllık bir çalışmada; ibandronat kullanımının vertebra kırık riskini %49 oranında azalttığı ve kalça, lomber omurga KMY’sinde önemli oranda artışa neden olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Liberman ve ark. (315) postmenopozal osteoporozlu 994 kadında oral alendronatın kemik mineral yoğunluğu, kırık insidansı ve boy kaybı üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Alendronat kullanan kadınlarda tüm iskelet bölgelerinde kemik mineral yoğunluğunda önemli oranda artışlar görülürken, yeni vertebra kırığı görülme riskini %48 oranında azalttığı görülmüştür. Orwoll ve ark. (316)’ı osteoporoz erkek hastalarda günlük kullanılan alendronatın etkinliğini araştırdıkları çalışmada osteoporozlu erkeklerde alendronatın, omurga, kalça ve tüm vücut kemik mineral yoğunluğunu önemli ölçüde artırdığını ve vertebra kırıklarını önemli ölçüde azalttığını öne sürmüşlerdir. Bone ve ark. postmenopozal osteoporoze sahip ve 10 yıl alendronat kullanan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmada, günde 10 mg oral alendronat kullanan hastaların kemik mineral yoğunluğunda lomber omurgada ortalama %13,7, femur boynunda %5,4, trokanterde ise ortalama %10,3 oranında artış olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Alendronatın kesilmesiyle etkilerinin kademeli olarak azalacağını öne sürmüşlerdir.

Reid ve ark. (317) düşük kemik yoğunluğuna sahip postmenopozal osteoporozlu 351 kadın hasta üzerinde yaptıkları 1 yıllık çalışmada intravenöz zoledronik asitin kemik döngüsü ve yoğunluğu üzerindeki etkilerini incelemişlerdir. Yılda bir verilen intravenöz zoledronik asit infüzyonlarının kırık önlemedeki etkisinin, günlük olarak alınan oral bifosfonatlar kadar etkili olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Orwoll ve ark. (318) 302 tane osteoporozlu erkek hastada, yılda bir kez uygulanan intravenöz zoledronik asit ile haftalık 70 mg oral kullanılan alendronatın

kemik mineral yoğunluğu üzerine etkilerini kıyaslamışlardır. Yıllık 5 mg zoledronik asit IV infüzyonu, haftalık oral Alendronat'a göre KMY'yi artırmada ve kemik döngüsü belirteçlerini baskılamada benzer şekilde etkili olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte, infüzyondan sonraki 12 ay boyunca tam biyoyararlanım ve hastanın tedaviye uyumunu sağlayarak, hasta tercihiyle birleştiğinde, yılda bir kez 5 mg zoledronik asit rejiminin, osteoporozlu birçok erkek hasta için çekici bir terapötik seçenek olduğu sonucuna varmışlardır.

Literatürde bifosfonat kullanan postmenopozal osteoporozlu hastaların, ilaç kullanım şekillerinin mandibulanın trabeküler ve kortikal kemiğini nasıl etkilediğini karşılaştıran herhangi bir çalışma görülmemiştir. Bu anlamda çalışmamız bir ilk oluşturmaktadır. Çalışmamızda hastalar hangi ilacı kullandığına bakılmaksızın kullanım şekillerine göre oral ve intravenöz bifosfonat kullanan hastalar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Trabeküler kemiğin fraktal analiz yöntemiyle değerlendirilmesi sonucunda IV bifosfonat kullanan dişli bireylerde oral bifosfonat kullanan bireylere oranla tüm ROI bölgelerinde daha yüksek sonuçlar elde edilmekle birlikte ROI 1 ve ROI 2 de anlamlı oranda daha yüksek değerler elde edilmiştir. Dişsiz bireyler ilaç kullanım şekline göre kıyaslandığında ise; IV bifosfonat kullanan bireylerin oral bifosfonat kullananlara oranla sadece ROI 2 de anlamlı oranda daha yüksek olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu iki grup arasında MCW değerleri kıyaslandığında ise; anlamlı bir farklılık görülme de IV bifosfonat kullanımında daha büyük kortikal kemik genişlikleri tespit edilmiştir.

Demiralp ve ark. (256) çeşitli kanser türleri sebebiyle bifosfonat kullanan 33 hastanın panoramik radyogram kullanılarak elde edilen fraktal değerlerini, yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 33 sağlıklı hastanın fraktal değerleriyle kıyaslamışlardır. Çalışma grubunda elde edilen ortalama FB değerleri (1.39 ± 0.14) kontrol grubuna (1.38 ± 0.07) oranla daha yüksek çıksa da istatistiksel olarak anlamlı olmadığını rapor etmişlerdir. Bifosfonatların kullanma süreleri ile FB değerleri arasında bir korelasyon bulunmadığını belirtmişlerdir. Çalışmamızda ise; oral bifosfonat kullanan dişli bireylerin FB değerleri, sağlıklı dişli bireylere oranla ROI 1-ROI 2- ve ROI 4 de anlamlı oranda düşükken, oral bifosfonat kullanan dişsiz bireylerin FB değerleri sağlıklı dişsiz bireylerin FB değerlerine göre tüm ROI'lerde anlamlı oranda düşük bulunmuştur. IV bifosfonat kullanan dişsiz bireylerin ortalama FB değerleri, sağlıklı dişsiz bireylerin ortalama FB değerlerine göre daha düşük bulunsada sadece ROI 1 ve ROI 4 de anlamlı

olduğu gözlemlendi. IV bifosfonat kullanan dişli bireylerin ortalama FB değerleri, sağlıklı dişli bireylerin ortalama FB değerlerine göre daha düşük bulunsada sadece ROI 4 de anlamlı oranda düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada, çalışmamızla aynı ROI bölgeleri kullanılmış olsa da çalışma sonuçları benzerlik göstermemektedir. Çalışmamızda, dişsiz bireylerin hem oral bifosfonat hem de IV bifosfonat kullanım süreleri ile FB değerleri arasında bir korelasyon bulunmamıştır. Bu anlamda Demiralp ve ark. (256)'nın çalışması ile benzerlik gösterse de; dişli bireylerde bifosfonatların her iki yolla kullanımında da ROI 2 de süre ile anlamlı bir korelasyon göstermiştir. Demiralp ve ark. (256)'nın çalışması ile çalışmamızdaki temel fark bifosfonat kullanım şekillerinin çalışmamızda ayrı ayrı değerlendirilmiş olması ve çenelerin dişli veya dişsizlik durumunun trabeküler kemiğe olan etkisinin çalışmamızda dışlanmış olmasıdır.

Torres ve ark. (319) BRONJ gelişmiş 9 hasta ve çalışma grubundaki her hastaya cinsiyet ve yaş olarak uyumlu 3 hasta seçerek toplam 36 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada KIBT kullanarak gruplar arasındaki FB değerlerini kıyaslamışlardır. Çalışma grubunda (1.67–1.72) kontrol grubuna (1.65–1.67) göre daha yüksek FB değerleri bulmuşlardır ve sadece mandibular kanalın üzerindeki trabeküler kemikte anlamlı bir fark olduğunu tespit etmişlerdir. KIBT, diş hekimine başvuran hastalarda rutin olarak kullanılan bir yöntem olmaması ve çok daha fazla radyasyon yayması nedeniyle çalışmamızda seçilmemiştir. Çalışmamızda BRONJ gelişmemiş hastalar değerlendirmeye alınırken, bu hastaların hepsinin postmenopozal osteoporoz sebebiyle bifosfonat kullanıyor olması çalışmamızın Torres ve ark. (319)'nın çalışmasından ayrılan yönüdür.

Barngkgei ve ark. (320) 4.3-5 yıllık süre boyunca antirezorptif ilaçlarla tedavi gören osteoporotik hastaların alveolar ve trabeküler kemiğinde önemli bir değişiklik olmadığı ve FB değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı farklılık düzeyine ulaşmadığı sonucuna varmışlardır. Ancak bazal kemiğin kortikal genişliğinde bir artış bulsalar da anlamlı olarak farklı olmadığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda ise MCW değerleri hem oral bifosfonat hem de IV bifosfonat kullanan hastalarda sağlıklı bireylere oranla istatistiksel olarak anlamlı oranda düşük bulunmuştur. Barngkgei ve ark. bifosfonat kullanan ve kullanmayan hastaların panoramik filmleri üzerinde seçtikleri ROI'ler üzerinde yaptıkları fraktal analiz sonuçlarını karşılaştırdıklarında anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Bu anlamda çalışmamızla çelişmektedir. Çalışmamızda hem IV hem

de oral yolla bifosfonat kullanımı olan hastaların sağlıklı bireylerle kıyaslandığında en az bir ROI bölgesinde anlamlı oranda bir azalma meydana geldiği görülmüştür.

İspekter ve ark. (321)'nın yaptığı çalışmada ise; çeşitli malignensi sebepleriyle bifosfonat kullanan 81 hastanın panoramik radyogramı üzerinden yapılan fraktal analiz sonuçları kontrol grubundaki 81 hasta ile kıyaslamışlardır. 3 farklı ROI bölgesinden elde ettikleri değerler sonucunda mandibular foramenin üzerindeki ramus bölgesinde ve mandibular angulus bölgesindeki fraktal değerler sağlıklı bireylere oranla anlamlı oranda yüksek olduğu sonucuna varmışlardır. Çalışmamızda belirlediğimiz ROI bölgeleriyle kıyaslandığında yalnızca mandibula angulus bölgesindeki ilgili alan seçimi benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda angulus bölgesinin fraktal analiz değerlerinin oral bifosfonat kullanan hastalarda sağlıklı hastalara oranla anlamlı oranda düşük çıktığı sonucuna ulaştık. Bu anlamda İspekter ve ark. (321) 'nın çalışması ile çelişmektedir. Bu farklılığın; çalışmamızda bifosfonat kullanan osteoporoz hastalarının incelenmesi sebebiyle meydana gelmiş olabileceğini düşünüyoruz. Ayrıca oral ve IV bifosfonat kullanan hastaların mandibula anguluslarından yaptığımız fraktal analiz sonuçlarına göre oral bifosfonat kullanan hastaların IV bifosfonat kullanan hastalara oranla anlamlı oranda daha düşük fraktal değerlere sahip olduğu görülmüştür.

Mostafa ve ark. (299) postmenopozal kadınlarda osteoporozu teşhis edebilmek için KIBT de mandibular radyomorfometrik indekslerin ve fraktal analizin diagnostik kapasitesini değerlendirmişlerdir. 25 osteoporoz (T skoru <-2.5) ve 25 sağlıklı (T skoru >-1.0) kontrol grubunda oluşan toplam 50 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; KIBT de ölçülen mandibular kortikal genişlik, osteoporotik grupta normal KMY'ye sahip bireylerin oluşturduğu gruba göre anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur. DEXA ile ölçülen lumbar omurga KMY'si ile mandibular kortikal genişlik arasında pozitif bir korelasyon bulmuşlardır. FB değerlerinde ise kontrol grubunda osteoporotik gruba oranla daha düşük değerler elde etseler de anlamlı olarak farklılık bulunmamıştır. Çalışmamızda ise Mostafa ark. (299) çalışmasına benzer şekilde bifosfonat kullanan hastaların mandibular kortikal genişliklerinin sağlıklı kontrol grubuna oranla daha düşük olduğu sonucuna ulaşılmıştır.

Sindeaux ve ark. (287) 133 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada mandibular kortikal kalınlık ve fraktal boyut ölçümlerinin normal kemik mineral yoğunluğuna sahip bireyler (KMY) ve osteoporozu olan hastalar arasında farklılık gösterip göstermediğini

değerlendirmişlerdir. Elde ettikleri sonuçlara göre çalışmamızla benzer şekilde, osteoporotik kadınlarda MCW değerlerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı orada düşük olduğunu rapor etmişlerdir. Osteoporotik hastaların trabeküler kemikteki fraktal boyut değerlerinin sağlıklı bireylere oranla daha düşük olduğu sonucuna ulaşırsalar da anlamlı bir fark bulamamışlardır. Çalışmamızda bu farkın anlamlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bu sonuçlar ışığında Sindeaux ve ark. (287) mandibular trabeküler kemiğe ait FB değerlerinin osteoporozün erken teşhisinde kullanılamayacağını fakat mandibular kortikal genişlik ölçümlerinin hastaların DEXA muayenesine sevk edilmesinde önemli bir araç olabileceği görüşünü savunmuşlardır. Hastaların bifosfonat kullanıp kullanmadıkları, kullanıyorlar ise hangi yolla ve ne kadar süredir kullanıyor oldukları gibi bilgilerin bu çalışmada belirtilmemesi bizim çalışmamızla Sindeaux ve ark. (287) 'nın yaptıkları çalışmanın arasındaki en büyük farkı oluşturmaktadır.

Vijayalakshmi ve ark. (322) 25-60 yaş aralığındaki sağlıklı ve osteoporoz olduğu bilinen kadın hastaların mandibular trabeküler kemik yoğunluğunu karşılaştırmak için fraktal analiz yöntemini kullanmışlardır. Toplam 60 hasta üzerinde yapılan bu çalışmada periapikal radyogramlar üzerinden üç adet ROI seçilmiştir. Kutu sayma metodu kullanılarak elde edilen fraktal boyut analizine göre osteoporotik grup ile kontrol grubu arasında her üç ROI bölgesinde de anlamlı bir farklılığa ulaşılamamıştır. Tosoni ve ark. (252) normal, osteopenik ve osteoporotik olmak üzere 3 gruba ayırdıkları toplam 54 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, panoramik radyogram üzerinde mandibulada belirledikleri 3 farklı ROI bölgesinde fraktal analiz ölçümü yapmışlardır. Bu üç gruba ait fraktal analiz ölçümlerinde anlamlı bir farklılık bulamamışlardır.

Law ve ark. (298) osteoporozun teşhisinde dental radyogramların kullanıldığı dört farklı yöntemi kıyasladıkları çalışmada, 64'ü osteoporoz ve 47'si sağlıklı bireylerden oluşan toplam 111 hastanın verilerini değerlendirmişlerdir. Mandibular premolar ve molar diş kökleri arasından yapılan fraktal analiz sonuçlarına göre; osteoporotik hastaların fraktal değerlerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı oranda daha yüksek olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Kemik kütlelerinin kaybolması neticesinde kemik iliği boşluklarının arttığını ve böylece kemiğin daha düzensiz ve karmaşık bir hal alarak fraktal boyutunun arttığını tahmin etmektedirler. Bollen ve ark. (242)'nin yaptığı çalışmada da osteoporotik fraktür geçirmiş hastaların panoramik radyogramda ölçülen fraktal boyut değerlerinin sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı oranda daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır.

Khojastehpour ve ark. (275) nın 119 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların KMY ve mandibular kortikal genişlikleri ölçülerek korele olup olmadıkları değerlendirmişlerdir. Vertebra ve femur KMY ile mandibular kortikal genişlik arasında anlamlı bir ilişki bulmuşlardır. Osteopenik/osteoporotik grupların ortalama kortikal genişlikleri normal gruba göre daha düşük olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Taguchi ve ark. (291)'nın panoramik mandibular radyogramda mandibular kortikal genişliğin postmenopozal osteoporozun teşhisinde kullanılıp kullanılamayacağını değerlendirdikleri bir çalışmada da benzer sonuçlara ulaşılmış ve panoramik radyogramın osteoporoz taramasında güvenilir olabileceğini öne sürmüşlerdir. Sonuçlarımız da bu çalışmaları destekler nitelikte bifosfonat kullanan osteoporotik hastaların mandibular kortikal genişliklerinin sağlıklı bireylere oranla anlamlı oranda düşük olduğu göstermektedir. Bu nedenle mandibular kortikal genişlik ölçümünün postmenopozal osteoporozun teşhisinde kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Şener ve ark. (286) 'nın 20 adet oral bifosfonat tedavisi gören osteoporoz hastası ile 20 adet sağlıklı kontrol grubu olma üzere toplam 40 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, panoramik radyogramlar üzerinde kortikal kalınlık, FB ölçümlerini değerlendirmişlerdir. İki gruba ait mental foramenin önünde kalan interdental kemik ve korpus mandibulada belirlenen ROI'lerde anlamlı oranda farklılık gösterdiği sonucuna varmışlardır. Bu yönüyle bakıldığında çalışmamızda da oral bifosfonat kullanan dişli bireylerin sağlıklı bireylere oranla mandibular kondil, mandibular angulus ve mental foramenin anteriorunda seçilen ROI'lerde anlamlı oranda düşük olduğu sonucuna varmış olmamız Şener ve ark. (286)'nın çalışması ile uyumlu olduğunu göstermektedir. Yine çalışmamızda oral bifosfonat kullanan dişsiz bireylerin sağlıklı bireylere kıyasla tüm ROI lerde anlamlı oranda düşük fraktal değerlere sahip olduğunu gözlemledik. Buna karşın Şener ve ark. (286) mandibular kortikal genişlikte her iki grup arasında anlamlı bir fark bulamamışken çalışmamızda bifosfonat kullanan bireylerin kullanım şekli fark etmeksizin sağlıklı bireylere oranla daha düşük MCW değerlerine sahip olduğu sonucuna ulaştık.

Tanrıkol ve ark. (323) yaptıkları çalışmada, çeşitli sebeplerle bifosfonat kullanan 50 hasta ile sağlıklı 50 hastanın panoramik radyogramları üzerinde mandibular radyomorfometrik indeksleri karşılaştırmışlardır. Her iki grup arasında mandibular kortikal genişlik (MCW) değerleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Çalışmada hastaların bifosfonatları hangi yolla kullandıkları ve ne kadar süre

kullandıkları hakkında ise herhangi bir bilgi verilmemiştir. Çalışmamız bu anlamda Tanrikol ve ark. (323)'nın yaptıkları çalışmadan ayrılmaktadır. Çalışmamızda sadece postmenopozal osteoporoz sebebiyle bifosfonat kullanan hastaların çalışmaya dahil edilmiş olması da önemli bir farklılık olarak göze çarpmaktadır. Tüm bunlar göz önüne alındığında bifosfonat kullanan ve kullanmayan hastaların mandibular kortikal kalınlıktaki anlamlı farklılığı anlaşılabilmektedir.

Diniz-Freitas ve ark. (324)'nın yaptığı çalışmada 55 yaş üzerinde olan 46 adet oral bifosfonat kullanan postmenopozal osteoporoz hastası ile 46 adet sağlıklı kadın hastanın mandibular kortikal kalınlıkları KIBT üzerinde değerlendirilerek karşılaştırılmıştır. Osteoporotik bireylerden oluşan grupta hastaların %52,1'i 3 yıldan fazladır oral bifosfonat tedavisi görmekte olduğu belirtilmiştir. Osteoporotik grupta yer alan hastaların MCW değerlerinin kontrol grubuna oranla anlamlı oranda yüksek olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Bunun sebebinin ise; bifosfonat türevi ilaçların osteoklastlar üzerindeki inhibitör etkilerinin yanı sıra osteoblast proliferasyonunu stimüle etmeleri ve osteosit/osteoblast apoptozunu inhibe etme etkilerine dayandırmışlardır. Çalışmamızda ise, bireylerin dişli veya dişsiz olması fark etmeksizin hem oral hem de IV bifosfonat kullanan postmenopozal osteoporoz hastalarının MCW değerlerinin sağlıklı bireylere oranla anlamlı oranda düşük olduğu sonucuna varılmıştır. Çalışmamızın sonuçları literatürdeki bir çok çalışma ile bu anlamda benzerlik göstermektedir (14–16,325).

Şahin ve ark. (326)'nın, toplam 66 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, erken evre MRONJ ve ileri evre MRONJ'a sahip ve bifosfonat kullanan bireyler karşılaştırılmıştır. İki gruba ayrılan hastalardan 28 tanesi erken evre, 38 tanesi ileri evre olarak gruplandırılmıştır. Bu hastaların panoramik radyogramları üzerinde belirlenen 4 farklı ROI bölgesinde fraktal analiz gerçekleştirilmiştir. Çalışma sonuçlarına göre, iki grup arasında ilaç türleri ve ilaç kullanım şekilleri arasında anlamlı oranda farklılığın olduğu rapor edilmiştir. Erken evre MRONJ'a sahip hastalarda daha çok alendronat kullanımı yaygınken, ileri evre MRONJ'a sahip hastalarda zoledronik asitin kullanımının daha yaygın olduğu görülmüştür. Grup 1 de ilaç kullanım süresi ortalama 21 ayken, 2. grupta ortalama 48 ay olarak belirlenmiştir. Gruplar arasında fraktal boyut değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamazken yalnızca mental foramenin distalinde kalan bölgede anlamlı oranda grup 2'de daha yüksek FB değerlerine ulaşmışlardır. Çalışmamızda ise, sadece osteoporoz sebebi ile bifosfonat kullanımı olan ve MRONJ gelişmemiş hastalar değerlendirilmiştir. Çalışmamızın sonuçlarının Şahin ve ark.

(326)'nın çalışması arasındaki diğer farklar ise; hastaların dişli ve dişsiz oluşlarının, ilaç kullanım şekillerinin ve sürelerinin çalışmamızda gruplandırılmış olması, fraktal analizi için seçilen ROI bölgeleri ve boyutlarıdır.

Bifosfonat kullanımının çenelerde meydana getirdiği en büyük yan etkisi çene osteonekrozlarıdır. BRONJ görülme sıklığının araştırıldığı çalışmalarda IV bifosfonat kullanan hastalarda %1 ila %10 arasında bir görülme oranı olduğu belirtilmiştir (327). Mavrokokki ve ark. (328) yaptıkları çalışmada, IV bifosfonat kullanan hastaların yaklaşık %3'ünde BRONJ geliştiğini, ancak oral bifosfonat kullanan hastalar arasındaki tahmini prevalans oranının %0.01 ila %0.04 olduğunu göstermiştir. Başka bir çalışmada ise, intravenöz zoledronik asit uygulanan hastalarda BRONJ görülme oranının %8-%12 arasında değiştiği savunulmaktadır (186). Sedghizadeh ve ark. (329) osteoporoz nedeniyle oral yoldan alendronat kullanan 208 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada hastaların %4'ünde BRONJ geliştiğini tespit etmişlerdir. Oral bifosfonat kullanımının BRONJ gelişimi üzerine literatürde belirtildiğinden çok daha fazla risk teşkil ettiğini ve oral alendronatın kısa süreli kullanımının bile, diş çekimi gibi prosedürlerden sonra BRONJ'a yol açabileceğini savunmuşlardır (329). Khosla ve ark. (193) yaptığı sistematik derlemede ise osteoporoz nedeniyle oral bifosfonat tedavisi gören hastalarda BRONJ görülme ihtimalinin çok düşük olduğunu ve bu oranın tahminen 1/10.000 olduğunu öne sürmüşlerdir. Yine yapılan başka birkaç çalışmada, BRONJ riskinin intravenöz BP'ler için %2-%3 ve oral BP'ler için %0.02-%0.4 olduğu tahmin edilmektedir (330,331). BRONJ gelişme olasılığında görülen tüm bu farklılığın bifosfonatların kullanım dozunun, süresinin, bağlı gücünün etkili olduğu görüşü hakimdir (332).

Jung ve ark. (333) oral bifosfonatın neden olduğu bisfosfonatla ilişkili çene osteonekrozunun nadir görülmesine ilişkin yaptıkları çalışmada, oral ve intravenöz bifosfonatların çeşitli hücreler üzerindeki etkilerini karşılaştırmışlardır. Çalışmada oral (alendronat) ve intravenöz bifosfonatların (zoledronat, ibandronat, klodronat), kemiğin remodellingi ve yara iyileşmesi üzerindeki etkileri nedeniyle, fibroblast, osteoblast ve umbilikal ven endotel hücrelerinin canlılığı, migrasyonu ve apoptozu üzerine etkileri incelenmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre alendronatın insan somatik hücrelerine etkisi zoledronattan daha düşük olmasına rağmen en az ibandronat kadar güçlü olduğu rapor edilmiştir. Alendronat tedavisindeki düşük BRONJ insidansının, gücünden kaynaklanmadığını, ancak alendronatın düşük biyoyararlanımından, günlük bazda daha

düşük doz alınmasından ve ek tedavi olmamasından kaynaklanabileceğini öne sürmüşlerdir.

Aslan ve ark. (334) yaptıkları çalışmada postmenopozal osteoporoz sebebiyle oral bifosfonat kullanan 72 hasta ile parenteral yolla bifosfonat kullanan 52 hastanın T-skorlarını ve KMY değerlerini kıyaslamışlardır. Tedavilerini düzenli alan ve en az 2 yıl takibi yapılabilen 124 hastanın, tedavinin 2. yıldaki sonuçlarını değerlendirilerek karşılaştırmışlardır. Her iki grupta tedavi öncesine göre; vertebra ve femur kemik mineral yoğunluğu (KMY) ve T-skorlarında anlamlı düzelme olduğunu gözlemlemişlerdir. Çalışmanın sonuçlarına göre, vertebra ve femur T-skorlarında ve femur KMY ortalama düzelme bakımından parenteral bifosfonatların daha etkili olduğu sonucuna ulaşmışlardır.

Kim ve ark. (335) yakın tarihli yaptıkları bir çalışmada, osteoporoz sebebiyle oral bifosfonat kullanımı olan 10 hasta ile IV bifosfonat kullanım öyküsü olan 10 adet evre 3 MRONJ hastasını karşılaştırmışlardır. İlaç uygulama yolunun MRONJ'un gelişimi üzerine etkisini değerlendirmek amacıyla evre 3 MRONJ teşhisi koyulan 20 hasta ameliyat edilmiş ve alınan kemik örnekleri üzerinde hücresel bazda incelemeler gerçekleştirilmiştir. Benzer dozlarda farklı bifosfonat uygulama yollarıyla indüklenen MRONJ lezyonları arasında TRAP aktivitesi, RANKL, OPG ve Kcnn4 immüno-tespitinde farklılıklar olduğunu göstermişlerdir. IV BP kullanan MRONJ hastalarının kemiklerinde tespit edilen yüksek Osteoprotegrin ve düşük tartrat rezistan asit fosfataz (TRAP), RANKL ve Kcnn4 ekspresyon seviyeleri, osteoklastik aktivitenin baskılanması ve ardından osteonekroz gelişmesiyle ilişkilendirilebilir. Bu nedenle, bifosfonatların intravenöz verilmesinin dozajdan ve veriliş endikasyonundan bağımsız olarak durumun ilerlemesini şiddetlendirdiğini ortaya koymuşlardır. IV bifosfonat kullanan bireylerin kemik örneklerinde daha büyük osteoklastlara rastlanmasını, IV veriliş yolunun osteoklastların bireysel aktivitelerini daha şiddetli inhibe etmesine bağlamışlardır.

Hamada ve ark. (336) çeşitli sebeplerle bifosfonat kullanan, BRONJ gelişen veya geliştiğinden şüphelenilen 20 hasta ile BP kullanma öyküsü olmayan ve sağlıklı 20 hastadan oluşan kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada; mandibulanın trabeküler ve kortikal kemiklerini KIBT üzerinde değerlendirerek BRONJ un erken tanısında faydalı olup olamayacağını değerlendirmişlerdir. Bifosfonatların uygulanma yolu ve kullanım

süreleri açısından değerlendirildiğinde, mandibulanın trabeküler kemiğinde anlamlı bir fark meydana getirmediğini savunmuşlardır. Fraktal analiz yöntemi kullanarak trabeküler kemiğin karmaşıklığını değerlendirdiğimiz bu çalışmada, Hamada ve ark. (336)'nın çalışmasına benzer şekilde BP kullanım süresi ile mandibulanın trabeküler kemiğinde meydana gelen değişimlerin anlamlı bir farklılık oluşturmadığı sonucuna varılmıştır. Ancak Hamada ve ark. (336)'nın aksine ilaç kullanım yolunun trabeküler kemik üzerinde yaptığı değişiklikleri kıyasladığımızda, oral bifosfonat kullanımının mandibular trabeküler kemiğe anlamlı oranda daha fazla etki ettiği sonucuna ulaşılmıştır.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda; bifosfonat kullanan postmenopozal osteoporozu sahip 50 yaş üzeri kadınlarda, ilaç kullanım süresi ve veriliş yolunun mandibular kortikal ve trabeküler kemik üzerine etkilerini ve dental panoramik radyogramların osteoporozun erken teşhisindeki yerini değerlendirmeyi hedefledik.

- Postmenopozal osteoporoz nedeniyle; IV bifosfonat kullanan dişli bireyler ve oral bifosfonat kullanan dişli bireyler kontrol grubundaki sağlıklı dişli bireylere kıyasla tüm ROI bölgelerinde düşük fraktal boyut değerleri göstermiştir. Fraktal boyut değerlerindeki bu farklılık IV bifosfonat kullanan dişli bireylerde sağlıklı bireylere kıyasla sadece mental foramenin önündeki ROI de anlamlı olsa da; oral bifosfonat kullanan dişli bireylerin sağlıklı dişli bireylere kıyasla üç ROI bölgesinde de (ROI 1-ROI 2-ROI 4) anlamlı olduğu tespit edilmiştir. IV bifosfonat kullanan dişsiz bireyler ve oral bifosfonat kullanan dişsiz bireyler kontrol grubundaki sağlıklı dişsiz bireylere göre yine tüm ROI bölgelerinde düşük fraktal değerler göstermişlerdir. IV bifosfonat kullanan dişsiz bireylerde bu farklılıklar mandibular kondil ve mental foramenin anteriorundaki ROI bölgelerinde anlamlı olmasına karşın oral bifosfonat kullanan dişsiz bireylerde tüm ROI bölgelerinde anlamlı farklılık görülmüştür.
- Hastaların posterior dişli veya dişsiz oluşları fark etmeksizin hem IV hem de oral bifosfonat kullanan postmenopozal osteoporozlu hastaların mandibular kortikal genişlikleri sağlıklı bireylere kıyasla anlamlı oranda düşük bulunmuştur.
- Elde ettiğimiz sonuçlar; hem IV bifosfonat hem de oral bifosfonat kullanan osteoporoz hastalarında mandibular trabeküler kemikte rezorpsiyon meydana geldiği ve sağlıklı bireylere oranla daha az yoğun kemiğe sahip olduklarını bize göstermiştir. Ayrıca mandibular kortikal kemik genişliğinde de anlamlı oranda azalma meydana gelmiş olması bu hastaların erken teşhis edilmesinde dental panoramik radyogramlardan elde edilen bu parametrelerin önemli olduğu kanaatini bize düşündürmektedir.

- Çalışmamızın temelini oluşturan ve bu konuyla ilgili literatürdeki tüm çalışmalardan ayıran yanı ise IV ve oral bifosfonat kullanan hastaların fraktal boyut değerleri ve kortikal kemik genişliklerinin kıyaslanmasıdır. Postmenopozal osteoporoz nedeniyle oral bifosfonat kullanan dişli hastalar IV bifosfonat kullanan dişli hastalara kıyasla tüm ROI bölgelerinde düşük fraktal değerler sergilemişlerdir. Fraktal boyut değerleri arasındaki bu farklılığın mandibular kondil ve mandibular angulus bölgesinde anlamlı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Dişsiz bireylerde ise oral bifosfonat kullanan hastaların IV bifosfonat kullanan hastalara göre yalnızca mandibular angulus bölgesinde anlamlı oranda düşük değerlere sahip oldukları görülmüştür.
- Oral bifosfonat kullanan hastalar ile IV bifosfonat kullanan hastaların mandibular kortikal genişlikleri kıyaslandığında ise; hastaların dişli veya dişsiz olmaları fark etmeksizin oral bifosfonat kullanan bireylerin IV bifosfonat kullanan bireylere oranla daha düşük kortikal genişliklere sahip olduğu ancak bu farkın anlamlı olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.
- Elde ettiğimiz sonuçlar bize; postmenopozal osteoporozun tedavisinde IV bifosfonat kullanımının mandibuladaki trabeküler ve kortikal kemik kalınlıklarına daha fazla katkıda bulunduğu ve oral bifosfonat kullanımına oranla rezorpsiyonu daha da yavaşlattığını düşündürebilir. Bu bağlamda çalışmamızın en büyük kısıtlaması ise ilaç kullanım şekli farklı olan bu hastaların osteoporozunun şiddetinin ne ölçüde olduğu ve T skorlarının ne olduğunun bilinmemesidir.
- İlaç kullanım şekli fark etmeksizin dişsiz hastaların ilaç kullanım süresi ile belirlenen ROI bölgelerindeki trabeküler kemik kaybı arasında herhangi bir korelasyon görülmemiştir. Dişli hastalarda ise hem oral bifosfonat hem de IV bifosfonat kullanımında mandibular angulus bölgesinde ilaç kullanım süresi ile fraktal değer arasında negatif yönlü bir korelasyon görülmüştür. Yani ilaç kullanım süresi arttıkça mandibular angulus bölgesindeki fraktal değer düşmektedir.
- IV ve oral bifosfonat kullanan hastaların mandibular kortikal genişlikleri kıyaslandığında, hem dişli hem de dişsiz hastalarda IV bifosfonat kullanan

hastaların oral bifosfonat kullanan hastalara oranla anlamlı olmasa da daha yüksek değerlere sahip olduğu görülmüştür. Tek başına bu farklılık IV bifosfonat kullanımının oral bifosfonat kullanıma oranla daha fazla kemik rezorpsiyonunu önlediği sonucuna varmasa da ilaç kullanım şeklinin kemik miktarı ve yoğunluğu hakkında fikir verebilmesi açısından önemlidir.

- Sonuç olarak, günümüzde giderek daha büyük bir sağlık problemi olan osteoporoz hastalığının dental panoramik radyogramlar kullanılarak basit ve ucuz bir yöntemle teşhisi ya da en azından hastaların kemik taraması için ilgili uzmana yönlendirilmesi açısından oldukça önemli olduğunu ortaya koymaktayız. Çalışmamızda IV bifosfonat kullanımının oral bifosfonat kullanımına göre trabeküler ve kortikal kemiklerde yaptığı değişiklikler ön plana çıkarılmıştır. Ancak IV bifosfonat kullanımının oral bifosfonat kullanımına göre kemik yoğunluğuna ve miktarına etkisinin daha iyi anlaşılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002, 18;359(9319):1761–7.
2. Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1999, 9 Suppl 2:2-8
3. Compston J. Osteoporosis: Social and economic impact. *Radiol Clin North Am.* 2010, 48(3):477–82.
4. Tuzun S, Eskiurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: The FRACTURK study. *Osteoporos Int.* 2012, 23(3):949–55.
5. Üstündağ N, Korkmaz M, Öksüz kaya A, Balbaloglu Ö, Eray İ. Osteoporozun sınıflandırılması, risk faktörlerinin belirlenmesi ve bir dakikalık osteoporoz risk testi. *Euros J Fam Med.* 2013, 2(3):107–14.
6. Camargo AJ, Cortes ARG, Aoki EM, Baladi MG, Arita ES, Watanabe PCA. Diagnostic performance of fractal dimension and radiomorphometric indices from digital panoramic radiographs for screening low bone mineral density. *Brazilian J Oral Sci.* 2016, 15(2):131–6.
7. Franciotti R, Moharrami M, Quaranta A, Bizzoca ME, Piattelli A, Aprile G, et al. Use of fractal analysis in dental images for osteoporosis detection: a systematic review and meta-analysis. *Osteoporos Int* 2021, 32(6):1041–52.
8. *Organization PAH, Organization WH, Guidelines For Preclinical Evaluation And Clinical Trials In Osteoporosis*, Geneva: WHO, 1998.
9. Brown JP, Josse RG, Canada TSAC of the OS of. 2002 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *C Can Med Assoc J* 2002, 167(10):s1.
10. Eckstein F, Matsuura M, Kuhn V, Priemel M, Müller R, Link TM, et al. Sex differences of human trabecular bone microstructure in aging are site-dependent. *J Bone Miner Res* 2007, 22(6):817–24.

11. Pothuaud L, Lespessailles E, Harba R, Jennane R, Royant V, Eynard E, et al. Fractal analysis of trabecular bone texture on radiographs: discriminant value in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 1998, 8(6):618–25.
12. Le Corroller T, Halgrin J, Pithioux M, Guenoun D, Chabrand P, Champsaur P. Combination of texture analysis and bone mineral density improves the prediction of fracture load in human femurs. *Osteoporos Int* 2012, 23(1):163–9.
13. Miki T, Naka H. Bisphosphonates and bone quality. *Bonekey Rep* 2014, 3(6):1020–5.
14. Alonso MBCC, Cortes ARG, Camargo AJ, Arita ES, Haiter-Neto F, Watanabe PCA. Assessment of panoramic radiomorphometric indices of the mandible in a brazilian population. *ISRN Rheumatol* 2011, 2011:1–5.
15. Leite AF, De Souza Figueiredo PT, Ramos Barra F, Santos De Melo N, De Paula AP. Relationships between mandibular cortical indexes, bone mineral density, and osteoporotic fractures in Brazilian men over 60 years old. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2011, 112(5):648–56.
16. Dagistan S, Bilge OM. Comparison of antegonial index, mental index, panoramic mandibular index and mandibular cortical index values in the panoramic radiographs of normal males and male patients with osteoporosis. *Dentomaxillofacial Radiol* 2010, 39(5):290.
17. Gutta R, Louis PJ. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: Science and rationale. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2007 Aug 1;104(2):186–93.
18. Hird A, Chow E, Yip D, Ross M, Hadi S, Flynn C, et al. A primer of bone metastases management in breast cancer patients. *Curr Oncol*. 2008, 15(Suppl 1):S50.
19. Baim S, Leslie WD. Assessment of fracture risk. *Current Osteoporosis Reports* 2012. 10(1):28-41
20. Oleson CV. Osteoporosis Rehabilitation: A Practical Approach. 1st ed. Cham, Switzerland, Springer, 2017: 1–498.

21. About Osteoporosis | International Osteoporosis Foundation <https://www.osteoporosis.foundation/patients/about-osteoporosis> Son Erişim Tarihi 9 Şubat 2022
22. Wright NC, Looker AC, Saag KG, Curtis JR, Delzell ES, Randall S, et al. The recent prevalence of osteoporosis and low bone mass in the united states based on bone mineral density at the femoral neck or lumbar spine. *J Bone Miner Res* 2014, 29(11):2520–6.
23. Tuzun S, Eskiuyurt N, Akarirmak U, Saridogan M, Senocak M, Johansson H, et al. Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int* 2012, 23(3):949–55.
24. Roux C, Wyman A, Hooven FH, Gehlbach SH, Adachi JD, Chapurlat RD, et al. Burden of non-hip, non-vertebral fractures on quality of life in postmenopausal women: the Global Longitudinal study of Osteoporosis in Women (GLOW). *Osteoporos Int* 2012, 23(12):2863–71.
25. Pisani P, Renna MD, Conversano F, Casciaro E, Di Paola M, Quarta E, et al. Major osteoporotic fragility fractures: Risk factor updates and societal impact. *World J Orthop.* 2016, 7(3):171–81.
26. Bartl R, Frisch B. Osteoporosis: Diagnosis, prevention, therapy, 1st ed. Berlin, Heidelberg, Springer, 2004:24-32
27. Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006, 17(12):1726–33.
28. Ebeling PR. Clinical practice. Osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2008, 358(14):1474–82.
29. Forsén L, Sogaard AJ, Meyer HE, Edna T, Kopjar B. Survival after Hip Fracture: Short-and Long-Term Excess Mortality According to Age and Gender. *Osteoporosis Int.* 1999, 10(1):73-78
30. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Borgstrom F, Johansson H, De Laet C, et al. Intervention thresholds for osteoporosis in men and women: A study based on data from Sweden. *Osteoporos Int.* 2005, 16(1):6–14.

31. M. Pahor, Manini and MC. 基因的改变 NIH Public Access. *Bone*. 2008;23(1):1–7.
32. King E, Li G. The social and financial costs of osteoporosis. *Curr Top Osteoporos* 2005, 17–25.
33. Burge R, Dawson-Hughes B, Solomon DH, Wong JB, King A, Tosteson A. Incidence and economic burden of osteoporosis-related fractures in the United States, 2005–2025. *J Bone Miner Res*. 2007, 22(3):465–75.
34. Shepherd JA, Schousboe JT, Broy SB, Engelke K, Leslie WD. Executive summary of the 2015 iscd position development conference on advanced measures from dxa and qct: fracture prediction beyond bmd. *J Clin Densitom* 2015, 18(3):274–86.
35. Mazess R, Chesnut CH, McClung M, Genant H. Enhanced precision with dual-energy x-ray absorptiometry. *Calcif Tissue Int*. 1992, 51(1):14–7.
36. Lotz JC, Cheal EJ, Hayes WC. Fracture prediction for the proximal femur using finite element models: Part I-linear analysis. *J Biomech Eng*. 1991, 113(4):353–60.
37. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996, 312(7041):1254–9.
38. Wainwright SA, Marshall LM, Ensrud KE, Cauley JA, Black DM, Hillier TA, et al. Hip fracture in women without osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90(5):2787–93.
39. Ross PD, Santora A, Yates AJ. Epidemiology and consequences of osteoporotic fractures. *Aging Skelet*. 1999, 359:339–47.
40. Cauley JA. Defining ethnic and racial differences in osteoporosis and fragility fractures. *Clin Orthop Realt Res*. 2011, 469(7):1891–9
41. Leslie WD. Ethnic Differences in Bone Mass—Clinical Implications. *J Clin Endocrinol Metab* 2012, 97(12):4329–40.
42. Wright NC, Saag KG, Curtis JR, Smith WK, Kilgore ML, Morrissey MA, et al. Recent trends in hip fracture rates by race/ethnicity among older US adults. *J Bone Miner Res*. 2012, 27(11):2325–32.

43. Svedbom A, Hernlund E, Ivergård M, Compston J, Cooper C, Stenmark J, et al. Osteoporosis in the European Union: a compendium of country-specific reports. *Arch Osteoporos*. 2013, 8(1).
44. Zhang J, Dennison E, Prieto-Alhambra D. Osteoporosis epidemiology using international cohorts. *Curr Opin Rheumatol*. 2020, 32(4):387–93.
45. Jergas M, Gluer CC. Assessment of fracture risk by bone density measurements. *Semin Nucl Med*. 1997, 27(3):261–75.
46. Kanis JA, Borgström F, Compston J, Dreinhöfer K, Nolte E, Jonsson L, et al. SCOPE: A scorecard for osteoporosis in Europe. *Arch Osteoporos*. 2013, 8(1–2).
47. Brennan SL, Pasco JA, Urquhart DM, Oldenburg B, Hanna FS, Wluka AE. The association between urban or rural locality and hip fracture in community-based adults: a systematic review. *J Epidemiol Community Health*. 2010, 64(8):656–665
48. Kanis JA, Odén A, McCloskey E V., Johansson H, Wahl DA, Cooper C. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int*. 2012, 23(9):2239–56.
49. Román Ortiz C, Tenías JM, Estarlich M, Ballester F. Systematic review of the association between climate and hip fractures. *Int J Biometeorol*. 2015, 26;59(10):1511–22.
50. Ballane G, Cauley JA, Luckey MM, El-Hajj Fuleihan G. Worldwide prevalence and incidence of osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int*. 2017, 28(5):1531–42.
51. Longo UG, Loppini M, Denaro L, Maffulli N, Denaro V. Conservative management of patients with an osteoporotic vertebral fracture: a review of the literature. *J Bone Joint Surg Br*. 2012, 94 B(2):152–7.
52. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: A summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res*. 2000, 15(4):721–39.
53. Cooper C, Atkinson EJ, Jacobsen SJ, Michael O’fallon W, Melton LJ 3rd. Population-based study of survival after osteoporotic fractures. *Am J Epidemiol*. 1993, 137(9):1001–6.

54. Sarıdoğan ME. Osteoporoz Epidemiyolojisi. Y Gökçe Kutsal, editör. Osteoporoz. 2.Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005, 17(4):5–36.
55. Jantzen C, Cieslak LK, Barzanji AF, Johansen PB, Rasmussen SW, Schmidt TA. Colles' fractures and osteoporosis—A new role for the Emergency Department. *Injury*. 2016, 47(4):930–3.
56. Üstündağ N, Korkmaz M, Öksüzkaya A, Balbaloglu Ö, Karataş Eray İ. Osteoporozun Sınıflandırılması, Risk Faktörlerinin Belirlenmesi ve Bir Dakikalık Osteoporoz Risk Testi. *Euras J Fam Med* 2013, 2(3):101-114
57. Griffith JF, Genant HK. Imaging of osteoporosis. In: eds; Robert Marcus, David Feldman, David W. Dempster, Marjorie Luckey, Jane A. Cauley. *Osteoporosis, 4th Ed*. Academic Press, 2013: 1505–34.
58. Smith R. Idiopathic juvenile osteoporosis: experience of twenty-one patients. *Rheumatology* 1995, 34(1):68–77.
59. B. Jenny Kiratli. Immobilization Osteopenia. In: eds; Robert Marcus, David Feldman, Jennifer Kelsey. *Osteoporosis, 2nd Ed*. Academic Press, 2001: 207-227
60. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019, 30(1):3–44.
61. Garn SM. The course of bone gain and the phases of bone loss. *Orthop Clin North Am* 1972, 3(3):503–20.
62. Areeckal AS, Kocher M, David S. Current and emerging diagnostic imaging-based techniques for assessment of osteoporosis and fracture risk. *IEEE Rev Biomed Eng* 2019, 12:254–68.
63. Cameron JR, Sorenson J. Measurement of bone mineral in vivo: an improved method. *Science* 1963, 142(3589):230–2.
64. Mack PB, O'Brien AT, Smith JM, Bauman AW. A method for estimating the degree of mineralization of bones from tracings of roentgenograms. *Science* 1939, 89(2316):467.
65. Akpolat V. A. Osteoporoz tanısında kullanılan kemik mineral yoğunluğu ölçüm yöntemleri. *Dicle Tıp Dergisi*. 2008, 35(3):216-220

66. Bonnicksen S, Lou, Miller P. Clinical Use of Bone Densitometry. 2013;1551–71.
67. Sartoris DJ, Resnick D. Dual-energy radiographic absorptiometry for bone densitometry: current status and perspective. *AJR Am J Roentgenol* 1989, 152(2):241–6.
68. Lochmüller EM, Müller R, Kuhn V, Lill CA, Eckstein F. Can novel clinical densitometric techniques replace or improve DXA in predicting bone strength in osteoporosis at the hip and other skeletal sites? *J Bone Miner Res* 2003, 18(5):906–12.
69. Kanis J a. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. *World Health* 2007;339.
70. Black DM, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, Palermo L, Browner W. Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. *J Bone Miner Res* [1992 , 7(6):633–8.
71. Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, et al. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment. *JAMA* 2001, 286(22):2815–22.
72. Adult Official Positions of the ISCD 2019. Psychol Appl to Work An Introd to Ind Organ Psychol Tenth Ed Paul 2019;1–34.
73. Glüer CC. The use of bone densitometry in clinical practice. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2000, 14(2):195–211.
74. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002, 359(9321):1929–36.
75. Bonaretti S, Vilayphiou N, Chan CM, Yu A, Nishiyama K, Liu D, et al. Operator variability in scan positioning is a major component of HR-pQCT precision error and is reduced by standardized training. *Osteoporos Int* 2017, 28(1):245–57.
76. Moayyeri A, Adams JE, Adler RA, Krieg MA, Hans D, Compston J, et al. Quantitative ultrasound of the heel and fracture risk assessment: an updated meta-analysis. *Osteoporos Int* 2012, 23(1):143–53.

77. Chan MY, Nguyen ND, Center JR, Eisman JA, Nguyen T V. Absolute fracture-risk prediction by a combination of calcaneal quantitative ultrasound and bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 2012, 90(2):128–36.
78. Morii H, Genant HK. Statement on the diagnosis and management of osteoporosis from the Consensus Development Conference at the Second International Conference on Osteoporosis, Osaka 1997. *J Bone Miner Metab* 1998, 16(4):206–14.
79. Dempster DW, Compston JE, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, et al. Standardized nomenclature, symbols, and units for bone histomorphometry: a 2012 update of the report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res* 2013, 28(1):2–17.
80. Bartl R, Frisch B. Osteoporosis: Diagnosis, prevention, therapy, 2nd ed. Berlin, Heidelberg, Springer, 2009, 321.
81. Ebeling PR, Åkesson K. Role of biochemical markers in the management of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2001, 15(3):385–400.
82. Bikle DD. Biochemical markers in the assessment of bone disease. *Am J Med* 1997, 103(5):427–36.
83. Bartl R, Bartl C. The Osteoporosis Manual. 1st ed. Berlin, Springer, 2019
84. Garnero P, Delmas PD. New developments in biochemical markers for osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1996, 59
85. Swaminathan R. Biochemical markers of bone turnover. *Clin Chim Acta*. 2001, 313(1–2):95–105.
86. Watts NB. Clinical Utility of Biochemical Markers of Bone Remodeling. *Clin Chem* 1999, 45(8):1359–68.
87. Robins SP. Collagen crosslinks in metabolic bone disease. *Acta Orthop*. 1995, 66(S266):171–5.
88. Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007, 65(12):2397–410.

89. Lee CYS, Suzuki JB. CTX biochemical marker of bone metabolism. Is it a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws after surgery? Part II: a prospective clinical study. *Implant Dent* 2010, 19(1):29–38.
90. Migliaccio S, Brama M, Spera G. The differential effects of bisphosphonates, SERMS (selective estrogen receptor modulators), and parathyroid hormone on bone remodeling in osteoporosis. *Clin Interv Aging* 2007, 2(1):55.
91. Adami S, Bertoldo F, Brandi ML, Cepollaro C, Filippini P, Fiore E, et al. [Guidelines for the diagnosis, prevention and treatment of osteoporosis]. *Reumatismo* 2009, 61(4).
92. Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 2005, 26(5):688–703.
93. Bonjour JP, Ammann P, Chevalley T, Rizzoli R. Protein Intake and Bone Growth. *Can J Appl Physiol*. 2001, 26 Suppl:S153-166
94. Cooper C, Harvey N, Cole Z, Hanson M, Dennison E. Developmental origins of osteoporosis: the role of maternal nutrition. *Adv Exp Med Biol* 2009, 646:31–9.
95. Institute of Medicine (US) Committee to Review Dietary Reference Intakes for Vitamin D and Calcium, Ross AC, Taylor CL, Yaktine AL, Del Valle HB, eds. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011.
96. Fidan F, Alkan BM, Tosun a. Pandemic era: vitamin d deficiency and insufficiency. *Türk Osteoporoz Derg* 2014, 20(2):71–4.
97. Heaney RP. Dairy and bone health. *J Am Coll Nutr* 2009, 28 Suppl 1:82S-90S.
98. Feskanich D, Weber P, Willett WC, Rockett H, Booth SL, Colditz GA. Vitamin K intake and hip fractures in women: a prospective study. *Am J Clin Nutr* 1999, 69(1):74–9.
99. de Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev*. 2015, 95(1):1–46.
100. Özcan T. , Baysal S. Vejetaryen beslenme ve sağlık üzerine etkileri. *Uludag Üniv. Ziraat Fak. Derg.*. 2016, 30(2): 101-116.

101. Nikander R, Sievänen H, Heinonen A, Daly RM, Uusi-Rasi K, Kannus P. Targeted exercise against osteoporosis: A systematic review and meta-analysis for optimising bone strength throughout life. *BMC Med* 2010, 8.
102. Exercise | International Osteoporosis Foundation. <https://www.osteoporosis.foundation/patients/prevention/exercise> Son Erişim Tarihi 9 Şubat 2022
103. Lupsa BC, Insogna K. Bone Health and Osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2015, 44(3):517–30.
104. Levin VA, Jiang X, Kagan R. Estrogen therapy for osteoporosis in the modern era. *Osteoporos Int* 2018, 29(5):1049–55.
105. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002, 23(4):529–39.
106. Hodis HN, Mack WJ, Henderson VW, Shoupe D, Budoff MJ, Hwang-Levine J, et al. Vascular effects of early versus late postmenopausal treatment with estradiol. *N Engl J Med* 2016, 374(13):1221–31.
107. SO S, D B, G S, A G, A P, F A-A, et al. Climacteric medicine: European Menopause and Andropause Society (EMAS) statements on postmenopausal hormonal therapy. *Maturitas* [Internet]. 2004 May 28 [cited 2022 Feb 26];48(1):19–25. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15223104/>
108. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators [published correction appears in JAMA 1999 Dec 8;282(22):2124]. *JAMA*. 1999;282(7):637-645
109. McClung M, Harris ST, Miller PD, Bauer DC, Davison KS, Dian L, et al. Bisphosphonate therapy for osteoporosis: benefits, risks, and drug holiday. *Am J Med* 2013, 126(1):13–20.
110. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *NEJM* 2009 Dec 10 [cited 2022 Feb 26];, 361(8):756–65.

111. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang YC, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 2011, 96(4):972–80.
112. Cummings SR, Ferrari S, Eastell R, Gilchrist N, Jensen JEB, McClung M, et al. Vertebral fractures after discontinuation of denosumab: a post hoc analysis of the randomized placebo-controlled freedom trial and its extension. *J Bone Miner Res* 2018 , 33(2):190–8.
113. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000, 109(4):267–76.
114. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *NEJM* 2009, 350(5):459–68.
115. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster J-Y, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *NEJM* 2009, 344(19):1434–41. 4
116. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, Williams GC, Lau E, Russo LA, et al. Effect of abaloparatide vs placebo on new vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016 , 316(7):722–33.
117. Gómez Font R, Martínez García ML, Olmos Martínez JM. Osteochemonecrosis of the jaws due to bisphosphonate treatments. Update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008, 13(5):E318-E324.
118. Fleisch H, Russell RGG, Francis MD. Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science* 1969 Sep 19 , 165(3899):1262–4.
119. Russell RGG. Bisphosphonates: The first 40 years. *Bone*. 2011, 49(1):2–19.
120. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: Similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int*. 2008, 19(6):733–59.

121. Shannon J, Shannon J, Modelevsky S, Grippo AA. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *J Am Geriatr Soc* 2011, 59(12):2350–5.
122. Papapoulos SE. Bisphosphonate actions: Physical chemistry revisited. *Bone*. 2006, 38(5):613–6.
123. Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB, Migliaretti G, Mozzati M. Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007 , 104(2):249–58.
124. Shinoda H, Adamek G, Felix R, Fleisch H, Schenk R, Hagan P. Structure-activity relationships of various bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 1983, 35(1):87–99.
125. Dima L, Diab, Nelson B, Watts, Paul D, Miller. Bisphosphonates: Pharmacology and Use in the Treatment of Osteoporosis. In: eds; Robert Marcus, David Feldman, David W. Dempster, Marjorie Luckey, Jane A. Cauley. Osteoporosis, 4th Ed. Academic Press, 2013: 1859-72.
126. Frith JC, Mönkkönen J, Blackburn GM, Russell RGG, Rogers MJ. Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5'-(β,γ -dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro. *J Bone Miner Res*. 1997, 12(9):1358–67.
127. Leite AF, Figueiredo PT, Melo NS, Acevedo AC, Cavalcanti MGP, Paula LM, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Report of a case and literature review. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006 , 102(1):14–21.
128. Dunford JE, Rogers MJ, Ebetino FH, Phipps RJ, Coxon FP. Inhibition of protein prenylation by bisphosphonates causes sustained activation of rac, cdc42, and rho gtpases. *J Bone Miner Res* 2006 , 21(5):684–94.
129. Leu CT, Luegmayr E, Freedman LP, Rodan GA, Reszka AA. Relative binding affinities of bisphosphonates for human bone and relationship to antiresorptive efficacy. *Bone*. 2006 , 38(5):628–36.
130. Sivri D, Atak S, Çetiner S, Öztürk K, Okur B ilaç kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozu: tanımı, önlenmesi, tedavisi ve güncel yaklaşımlar. *Türkiye Klinikleri Dış Hekimliği Bilimleri Dergisi*. 2020; 26(3): 462 - 471.

131. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998, 19(1):80–100.
132. Parfitt AM, Mundy GR, Roodman GD, Hughes DE, Boyce BF. A new model for the regulation of bone resorption, with particular reference to the effects of bisphosphonates. *J Bone Miner Res.* 1996, 11(2):150-159.
133. Kuźnik A, Październiok-Holewa A, Jewula P, Kuźnik N. Bisphosphonates—much more than only drugs for bone diseases. *Eur J Pharmacol.* 2020, 866:172773.
134. Blair HC, Teitelbaum SL, Ghiselli R, Gluck S. Osteoclastic bone resorption by a polarized vacuolar proton pump. *Science* 1989, 245(4920):855–7.
135. Lehenkari PP, Kellinsalmi M, Näpänkangas JP, Ylitalo K V., Mönkkönen J, Rogers MJ, et al. Further Insight into Mechanism of Action of Clodronate: Inhibition of Mitochondrial ADP/ATP Translocase by a Nonhydrolyzable, Adenine-Containing Metabolite. *Mol Pharmacol* 2002 , 61(5):1255–62.
136. Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone.* 2011, 49(1):42–9.
137. Lowry J. Oral & intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: history, etiology, prevention, and treatment. *Ann R Coll Surg Engl* 2009, 91(5):446.
138. Stresing V, Daubiné F, Benzaid I, Mönkkönen H, Clézardin P. Bisphosphonates in cancer therapy. *Cancer Lett.* 2007, 257(1):16–35.
139. Stresing V, Fournier PG, Bellahcène A, Benzaid I, Mönkkönen H, Colombel M, et al. Nitrogen-containing bisphosphonates can inhibit angiogenesis in vivo without the involvement of farnesyl pyrophosphate synthase. *Bone.* 2011, 48(2):259–66.
140. Polascik TJ. Bisphosphonates in oncology: evidence for the prevention of skeletal events in patients with bone metastases. *Drug Des Devel Ther* 2009, 3(3):27.
141. Gnant M, Clézardin P. Direct and indirect anticancer activity of bisphosphonates: A brief review of published literature. *Cancer Treat Rev* 2012, 38(5):407–15.
142. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcène A, Devy L, Foidart JM, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther* 2002 , 302(3):1055–61.

143. Naidu A, Dechow PC, Spears R, Wright JM, Kessler HP, Opperman LA. The effects of bisphosphonates on osteoblasts in vitro. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008, 106(1):5–13.
144. Reid IR, Hosking DJ. Bisphosphonates in Paget's disease. *Bone*. 2011, 49(1):89–94.
145. Orcel P, Beaudreuil J. Bisphosphonates in bone diseases other than osteoporosis. *Jt bone spine* 2002, 69(1):19–27.
146. Russell RGG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone*. 1999, 25(1):97–106.
147. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004, 62(5):527–34.
148. Licata AA. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates. *Ann Pharmacother* 2005, 39(4):668–77.
149. Okur B. Bifosfonat grubu ilaç kullanan hastalarda demografik, klinik veriler ve radyolojik bulgular arasındaki ilişkinin retrospektif olarak değerlendirilmesi. Gazi Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı. Doktora Tezi, Ankara: Gazi Üniversitesi, 2016
150. Lenzi A, Migliaccio S. Multidisciplinary approach to osteoporosis: From assessment to treatment. *Multidiscip Approach to Osteoporos From Assess to Treat*. 2018, 1–324.
151. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S, et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014 , 25(10):2359–81.
152. Schnitzer T, Bone HG, Crepaldi G, Adami S, McClung M, Kiel D, et al. Therapeutic equivalence of alendronate 70 mg once weekly and alendronate 10 mg daily in the treatment of osteoporosis. *Aging Clin Exp Res* 2014, 12(1):1–12.
153. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996, 348(9041):1535–41.

154. Pols HAP, Felsenberg D, Hanley DA, Štěpán J, Muñoz-Torres M, Wilkin TJ, et al. Multinational, placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: Results of the FOSIT study. *Osteoporos Int*. 1999, 9(5):461–8.
155. Vrahnas C, Sims NA. Basic Aspects of Osteoblast Function. *Contemporary Endocrinology*. 2020, 1–16 p.
156. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999 , 282(14):1344–52.
157. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2000, 11(1):83–91.
158. Nomura T, Shibahara T, Uchiyama T, Yamamoto N, Shibui T, Yakushiji T, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (bronj) in japanese population: a case series of 13 patients at our clinic. *Bull Tokyo Dent Coll*. 2013, 54(2):117–25.
159. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V, et al. Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 , (1):CD003376–CD003376.
160. Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, et al. Effects of Oral Ibandronate Administered Daily or Intermittently on Fracture Risk in Postmenopausal Osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004 , 19(8):1241–9.
161. Reginster JY, Adami S, Lakatos P, Greenwald M, Stepan JJ, Silverman SL, et al. Efficacy and tolerability of once- monthly oral ibandronate in postmenopausal osteoporosis: 2 year results from the MOBILE study. *Ann Rheum Dis* 2006, 65(5):654.
162. Geng CJ, Liang Q, Zhong JH, Zhu M, Meng FY, Wu N, et al. Ibandronate to treat skeletal-related events and bone pain in metastatic bone disease or multiple myeloma: a meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ Open* 2015, 5(6):7258.

163. Eisman JA, Civitelli R, Adami S, et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol*. 2008, 35(3):488-497.
164. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *NEJM* 2009 Oct 9 [cited 2022 , 356(18):1809–22.
165. Lyles KW, Colón-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med* 2007 , 357(18):1799–809.
166. McCloskey EV, Beneton M, Charlesworth D, et al. Clodronate reduces the incidence of fractures in community-dwelling elderly women unselected for osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled randomized study. *J Bone Miner Res*. 2007;22(1):135-141.
167. Adami S, Zamberlan N. Adverse effects of bisphosphonates. *Drug Saf* 2012 Oct 14 , 14(3):158–70.
168. Baron R, Ferrari S, Russell RGG. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. *Bone*. 2011, 48(4):677–92.
169. Wysowski DK, Chang JT. Alendronate and Risedronate: Reports of Severe Bone, Joint, and Muscle Pain. *Arch Intern Med* 2005 , 165(3):346–7.
170. de Nijs RNJ, Westgeest AAA. Yearly zoledronic acid in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007, 357(7):711; author reply 714-5.
171. Cummings SR, Schwartz A V., Black DM. Alendronate and Atrial Fibrillation. *NEJM* 2009, 356(18):1895–6.
172. Miller PD. The kidney and bisphosphonates. *Bone*. 2011, 49(1):77–81.
173. Lenart BA, Lorch DG, Lane JM. Atypical fractures of the femoral diaphysis in postmenopausal women taking alendronate. *NEJM* 2009, 358(12):1304–6.
174. Lenart BA, Neviaser AS, Lyman S, Chang CC, Edobor-Osula F, Steele B, et al. Association of low-energy femoral fractures with prolonged bisphosphonate use: A case control study. *Osteoporos Int* 2009, 20(8):1353–62.

175. Kwek EBK, Goh SK, Koh JSB, Png MA, Howe T Sen. An emerging pattern of subtrochanteric stress fractures: A long-term complication of alendronate therapy? *Injury*. 2008, 39(2):224–31.
176. Lee P, van der Wall H, Seibel MJ. Looking beyond low bone mineral density: multiple insufficiency fractures in a woman with post-menopausal osteoporosis on alendronate therapy. *J Endocrinol Invest* 2007, 30(7):590–7.
177. Lee P, Seibel MJ. More on atypical fractures of the femoral diaphysis. *N Engl J Med*. 2008;359(3):317-318. 2009 , 359(3):316–8.
178. Abrahamsen B, Eiken P, Eastell R. Subtrochanteric and diaphyseal femur fractures in patients treated with alendronate: a register-based national cohort study. *J Bone Miner Res* 2009, 24(6):1095–102.
179. Park-Wyllie LY, Mamdani MM, Juurlink DN, Hawker GA, Gunraj N, Austin PC, et al. Bisphosphonate use and the risk of subtrochanteric or femoral shaft fractures in older women. *JAMA* 2011, 305(8):783–9.
180. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the american society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res* 2014, 29(1):1–23.
181. Fraunfelder FW, Fraunfelder FT. Bisphosphonates and Ocular Inflammation. *NEJM* 2009, 348(12):1187–8.
182. Jinbu Y, Demitsu T. Oral ulcerations due to drug medications. *Jpn Dent Sci Rev*. 2014, 50(2):40–6.
183. Bhatt R, Hibbert SA, Munns CF. The use of bisphosphonates in children: review of the literature and guidelines for dental management. *Aust Dent J* 2014 , 59(1):9–19.
184. Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol* 2006, 17(6):897–907.
185. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003, 61(9):1115–7.

186. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009, 67(5):2–12.
187. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw - 2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014, 72(10):1938–56.
188. Bamias A, Kastiris E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *J Clin Oncol*. 2005, 23(34):8580–7.
189. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2005, 63(11):1567–75.
190. Carter G, Goss AN, Doecke C. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw: a possible association. *Med J Aust* 2005 , 182(8):413–5.
191. Zavras AI, Zhu S. Bisphosphonates are associated with increased risk for jaw surgery in medical claims data: is it osteonecrosis? *J Oral Maxillofac Surg* 2006 , 64(6):917–23.
192. Dimopoulos MA, Kastiris E, Anagnostopoulos A, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica*. 2006, 91(7):968-971.
193. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the american society for bone and mineral research. *J Bone Miner Res* 2007, 22(10):1479–91.
194. Lehrer S, Montazem A, Ramanathan L, Pessin-Minsley M, Pfail J, Stock RG, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, bone markers, and a hypothesized candidate gene. *J Oral Maxillofac Surg* 2009, 67(1):159–61.

195. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsem PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: An American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2005 , 136(12):1658–68.
196. Ruggiero SL, Mehrotra B. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: diagnosis, prevention, and management. *Annu Rev Med.* 2009, 60:85–96.
197. Treister N, Sheehy N, Bae EH, Friedland B, Lerman M, Woo S. Dental panoramic radiographic evaluation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Dis* 2009 , 15(1):88–92.
198. Rocha GCMA, Jaguar GC, Moreira CR, Neves EG, Fonseca FP, Pedreira EN. Radiographic evaluation of maxillofacial region in oncology patients treated with bisphosphonates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012, 114(5):S19–25.
199. Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova MA, Di Lenarda R. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol.* 2006, 35(4):236-243
200. Yeler DY, Koraltan M, Hocaoglu TP, Arslan C, Erselcan T, Yeler H. Bone quality and quantity measurement techniques in dentistry. *Cumhur Dent J.* 2016, 19(1):73–86.
201. Morita I, Nakagaki H, Taguchi A, Kato K, Murakami T, Tsuboi S, et al. Relationships between mandibular cortical bone measures and biochemical markers of bone turnover in elderly Japanese men and women. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009, 108(5):777–83.
202. Lee K, Taguchi A, Ishii K, Suei Y, Fujita M, Nakamoto T, et al. Visual assessment of the mandibular cortex on panoramic radiographs to identify postmenopausal women with low bone mineral densities. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 2005, 100(2):226–31.
203. Taguchi A, Suei Y, Sanada M, Ohtsuka M, Nakamoto T, Sumida H, et al. Validation of dental panoramic radiography measures for identifying postmenopausal women with spinal osteoporosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(6):1755-1760.

204. Muramatsu C, Horiba K, Hayashi T, Fukui T, Hara T, Katsumata A, et al. Quantitative assessment of mandibular cortical erosion on dental panoramic radiographs for screening osteoporosis. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2016 , 11(11):2021–32.
205. Kato CNAO, Barra SG, Pereira MJC, Gomes LTF, Amaral TMP, Abreu LG, et al. Mandibular radiomorphometric parameters of women with cemento-osseous dysplasia. *Dentomaxillofac Radiol*. 2020, 49(4).
206. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008, 3(Supplement 3):S131–9.
207. Yaşar F, Akgünlü F. The differences in panoramic mandibular indices and fractal dimension between patients with and without spinal osteoporosis. *Dentomaxillofac Radiol*. 2006;35(1):1-9.
208. Barnett E, Nordin BEC. The radiological diagnosis of osteoporosis: a new approach. *Clin Radiol* 1960, 11(3):166–74.
209. Akshita D, Asha V. Reliability of panoramic radiographic indices in identifying osteoporosis among postmenopausal women. *J Oral Maxillofac Radiol* 2017 , 5(2):35.
210. Karayianni K, Horner K, Mitsea A, Berkas L, Mastoris M, Jacobs R, et al. Accuracy in osteoporosis diagnosis of a combination of mandibular cortical width measurement on dental panoramic radiographs and a clinical risk index (OSIRIS): The OSTEODENT project. *Bone*. 2007, 40(1):223–9.
211. Morfodigital E, Trabeculado D, Mandibular Ó, Panorámicas R, Christopher P, watanabe a, et al. Morphodigital study of the mandibular trabecular bone in panoramic radiographs. *Int J Morphol*. 2007, 25(4):875–80.
212. Erdogan Ö, Incki KK, Benlidayi ME, Şeydaoglu G, Kelekci S. Dental and radiographic findings as predictors of osteoporosis in postmenopausal women. *Geriatr Gerontol Int* 2009, 9(2):155–64.
213. Hastar E, Yilmaz HH, Orhan H. Evaluation of Mental Index, Mandibular cortical index and panoramic mandibular index on dental panoramic radiographs in the elderly. *Eur J Dent* 2011, 5(1):60

214. Benson BW, Prihoda TJ, Glass BJ. Variations in adult cortical bone mass as measured by a panoramic mandibular index. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1991, 71(3):349–56.
215. Klemetti E, Kolmakov S, Kröger H. Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. *Scand J Dent Res* 1994, 102(1):68–72.
216. Barra SG, Gomes IP, Amaral TMP, Brasileiro CB, Abreu LG, Mesquita RA. New mandibular indices in cone beam computed tomography to identify low bone mineral density in postmenopausal women. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2021 , 131(3):347–55.
217. Gulsahi A, Yüzügüllü B, Imirzalıoğlu P, Genç Y. Assessment of panoramic radiomorphometric indices in Turkish patients of different age groups, gender and dental status. *Dentomaxillofac Radiol*. 2008, 37(5):288-292
218. Nakamoto T, Taguchi A, Ohtsuka M, Suei Y, Fujita M, Tanimoto K, et al. Dental panoramic radiograph as a tool to detect postmenopausal women with low bone mineral density: Untrained general dental practitioners' diagnostic performance. *Osteoporos Int* 2003, 14(8):659–64.
219. Taguchi A, Suei Y, Sanada M, Ohtsuka M, Nakamoto T, Sumida H, et al. Validation of dental panoramic radiography measures for identifying postmenopausal women with spinal osteoporosis. *Am J Roentgenol*. 2004, 183(6):1755–60.
220. Roberts M, Yuan J, Graham J, Jacobs R, Devlin H. Changes in mandibular cortical width measurements with age in men and women. *Osteoporos Int* 2011, 22(6):1915–25.
221. Leite AF, Figueiredo PT de S, Guia CM, Melo NS, de Paula AP. Correlations between seven panoramic radiomorphometric indices and bone mineral density in postmenopausal women. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2010, 109(3):449–56.
222. Devlin H, Horner K. Mandibular radiomorphometric indices in the diagnosis of reduced skeletal bone mineral density. *Osteoporos Int*. 2002, 13(5):373–8.

223. Govindraju P, Mahesh Kumar TS, Chandra P, Balaji P, Sowbhagya MB. Panoramic Radiomorphometric Indices of Mandible: Biomarker for Osteoporosis. In: Patel, V., Preedy, V. (eds) *Biomarkers in Bone Disease. Biomarkers in Disease: Methods, Discoveries and Applications*. Springer, Dordrecht, 2015.
224. Klemetti E, Kolmakow S. Morphology of the mandibular cortex on panoramic radiographs as an indicator of bone quality. *Dentomaxillofacial Radiology* 2014, 26(1):22-5
225. Ledgerton D, Homer K, Devlin H, Worthington H. Radiomorphometric indices of the mandible in a British female population. *Dentomaxillofacial Radiology* 2014, 28(3):173–81.
226. Taguchi A. Triage screening for osteoporosis in dental clinics using panoramic radiographs. *Oral Dis* 2010, 16(4):316–27.
227. Knezović-Zlatarić D, Čelebić A. Comparison of mandibular bone density and radiomorphometric indices in wearers of complete or removable partial dentures. *Oral Radiol.* 2005, 21(2):51–5.
228. Knezović Zlatarić D, Celebić A, Lazić B, et al. Influence of age and gender on radiomorphometric indices of the mandible in removable denture wearers. *Coll Antropol.* 2002, 26(1):259-266.
229. Sansare K, Singh D, Karjodkar F. Changes in the fractal dimension on pre- and post-implant panoramic radiographs. *Oral Radiol.* 2012, 28(1):15–23.
230. Lopes R, Betrouni N. Fractal and multifractal analysis: A review. *Med Image Anal.* 2009, 13(4):634–49.
231. Geraets WGM, Van der Stelt PF. Fractal properties of bone. *Dentomaxillofacial Radiology* 2014, 29(3):144–53.
232. Sanchez-Molina D, Velazquez-Ameijide J, Quintana V, Arregui-Dalmases C, Crandall JR, Subit D, et al. Fractal dimension and mechanical properties of human cortical bone. *Med Eng Phys.* 2013, 35(5):576–82.
233. Bollen AM, Taguchi A, Hujoel PP, Hollender LG. Fractal dimension on dental radiographs. *Dentomaxillofac Radiol.* 2001, 30(5):270-275.
234. Sánchez I, Uzcátegui G. Fractals in dentistry. *J Dent.* 2011, 39(4):273–92.

235. Güleç M, Taşşöker M, Özcan S Tıpta ve Diş Hekimliğinde Fraktal Analiz. Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi. 2019; 40(1): 17 - 31.
236. Buckland-Wright JC, Lynch JA, Rymer J, Fogelman I. Fractal signature analysis of macroradiographs measures trabecular organization in lumbar vertebrae of postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1994, 54(2):106–12.
237. Buckland-Wright JC, Lynch JA, Bird C. Microfocal Techniques in Quantitative Radiography: Measurement of Cancellous Bone Organization. *Rheumatology* 1996 , 35(suppl_3):18–22.
238. Lynch JA, Hawkes DJ, Buckland-Wright JC. Analysis of texture in macroradiographs of osteoarthritic knees, using the fractal signature. *Phys Med Biol* 1991, 36(6):709.
239. Sumer AP, Sumer M, Celenk P, Danaci M, Gunhan Ö. Anatomical variations of trabecular bone structure in intraoral radiographs using fractal and particles count analyses. *Imaging Sci Dent* 2012, 42(1):5.
240. Jolley L, Majumdar S, Kapila S. Technical factors in fractal analysis of periapical radiographs. *Dentomaxillofac Radiol.* 2014, 35(6):393–7.
241. White SC, Rudolph DJ. Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology.* 1999, 88(5):628–35.
242. Bollen AM, Taguchi A, Hujoel PP, Hollender LG. Fractal dimension on dental radiographs. *Dentomaxillofac Radiol.* 2014, 30(5):270–5.
243. Huh KH, Baik JS, Yi WJ, Heo MS, Lee SS, Choi SC, et al. Fractal analysis of mandibular trabecular bone: optimal tile sizes for the tile counting method. *Imaging Sci Dent* 2011, 41(2):71.
244. Pothuaud L, Benhamou CL, Porion P, Lespessailles E, Harba R, Levitz P. Fractal dimension of trabecular bone projection texture is related to three-dimensional microarchitecture. *J Bone Miner Res* 2000, 15(4):691–9.
245. Smith TG, Lange GD, Marks WB. Fractal methods and results in cellular morphology — dimensions, lacunarity and multifractals. *J Neurosci Methods.* 1996 , 69(2):123–36.

246. Flook AG. The use of dilation logic on the quantimet to achieve fractal dimension characterisation of textured and structured profiles. *Powder Technol.* 1978, 21(2):295–8.
247. Sansare K, Singh D, Karjodkar F. Changes in the fractal dimension on pre- and post-implant panoramic radiographs. *Oral Radiol* 2011, 28(1):15–23.
248. Demirbaş AK, Ergün S, Güneri P, Aktener BO, Boyacıoğlu H. Mandibular bone changes in sickle cell anemia: fractal analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008, 106(1).
249. Southard TE, Southard KA, Jakobsen JR, Hillis SL, Najim CA. Fractal dimension in radiographic analysis of alveolar process bone. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1996, 82(5):569–76.
250. Ergün S, Saraçoğlu A, Güneri P, Özpınar B. Application of fractal analysis in hyperparathyroidism. *Dentomaxillofac Radiol.* 2014 , 38(5):281–8.
251. Yaşar F, Akgünlü F. The differences in panoramic mandibular indices and fractal dimension between patients with and without spinal osteoporosis. *Dentomaxillofacial Radiol.* 2006, 35(1):1–9.
252. Tosoni GM, Lurie AG, Cowan AE, Burleson JA. Pixel intensity and fractal analyses: detecting osteoporosis in perimenopausal and postmenopausal women by using digital panoramic images. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006, 102(2):235–41.
253. Bollen AM, Taguchi A, Hujoel PP, Hollender LG. Case-control study on self-reported osteoporotic fractures and mandibular cortical bone. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000, 90(4):518–24.
254. Bayrak S, Göller Bulut D, Orhan K, Sinanoğlu EA, Kurşun Çakmak EŞ, Mısırlı M, et al. Evaluation of osseous changes in dental panoramic radiography of thalassemia patients using mandibular indexes and fractal size analysis. *Oral Radiol.* 2020, 36(1):18–24.
255. Gumussoy I, Miloglu O, Cankaya E, Bayrakdar IS. Fractal properties of the trabecular pattern of the mandible in chronic renal failure. *Dentomaxillofacial Radiol.* 2016, 45(5).

256. Demiralp KÖ, Kurşun-Çakmak EŞ, Bayrak S, Akbulut N, Atakan C, Orhan K. Trabecular structure designation using fractal analysis technique on panoramic radiographs of patients with bisphosphonate intake: a preliminary study. *Oral Radiol* 2019, 35(1):23–8.
257. Bulut DG, Bayrak S, Uyeturk U, Ankarali H. Mandibular indexes and fractal properties on the panoramic radiographs of the patients using aromatase inhibitors. *Br J Radiol* 2018, 91(1091).
258. Aktuna Belgin C, Serindere G. Evaluation of trabecular bone changes in patients with periodontitis using fractal analysis: A periapical radiography study. *J Periodontol* 2020 , 91(7):933–7.
259. Yu YY, Chen H, Lin CH, Chen CM, Oviir T, Chen SK, et al. Fractal dimension analysis of periapical reactive bone in response to root canal treatment. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009, 107(2):283–8.
260. Chen SK, Oviir T, Lin CH, Leu LJ, Cho BH, Hollender L. Digital imaging analysis with mathematical morphology and fractal dimension for evaluation of periapical lesions following endodontic treatment. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2005, 100(4):467–72.
261. Wilding RJC, Slabbert JCG, Kathree H, Owen CP, Crombie K, Delport P. The use of fractal analysis to reveal remodelling in human alveolar bone following the placement of dental implants. *Arch Oral Biol.* 1995, 40(1):61–72.
262. Heo MS, Park KS, Lee SS, Choi SC, Koak JY, Heo SJ, et al. Fractal analysis of mandibular bony healing after orthognathic surgery. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002, 94(6):763–7.
263. Ledgerton D, Horner K, Devlin H, Worthington H. Panoramic mandibular index as a radiomorphometric tool: an assessment of precision. *Dentomaxillofac Radiol.* 1997, 26(2):95–100.
264. Osteoporoz Sempozyumu. (1999). Osteoporozun tanımı, sınıflaması ve epidemiyolojisi. *Epidemiology*, (Tablo 1), 9–15

265. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, et al. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Pract* 2010, 16(Suppl 3):1.
266. Cooper C, Campion G, Melton LJ. Hip fractures in the elderly: A world-wide projection. *Osteoporos Int* 1992, 2(6):285–9.
267. Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: A still increasing prevalence. *Bone*. 2006, 38(2):4–9.
268. Schmitt NM, Schmitt J, Dören M. The role of physical activity in the prevention of osteoporosis in postmenopausal women—An update. *Maturitas* 2009, 63(1):34–8.
269. WHO Technical Report Series 921 WHO Scientific Group on the Prevention and Management of Osteoporosis (2000 : Geneva, Switzerland). (2003).
270. Gullberg B, Johnell O, Kanis JA. World-wide Projections for Hip Fracture. *Osteoporos Int* 1997, 7(5):407–13.
271. Guzon-Illescas O, Perez Fernandez E, Crespí Villarias N, Quirós Donate FJ, Peña M, Alonso-Blas C, et al. Mortality after osteoporotic hip fracture: Incidence, trends, and associated factors. *J Orthop Surg Res* 2019,14(1):1–9.
272. Friedman AW. Important Determinants of Bone Strength. *JCR J Clin Rheumatol* 2006 Apr [cited 2022 May 7];12(2):70–7.
273. Yüzügüllü B, Gulsahi A, Imirzalioglu P. Radiomorphometric indices and their relation to alveolar bone loss in completely edentulous Turkish patients: a retrospective study. *J Prosthet Dent* 2009, 101(3):160–5.
274. Kavitha MS, An SY, An CH, Huh KH, Yi WJ, Heo MS, et al. Texture analysis of mandibular cortical bone on digital dental panoramic radiographs for the diagnosis of osteoporosis in Korean women. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2015 , 119(3):346–56.
275. Khojastehpour L, Mogharrabi S, Dabbaghmanesh MH, Nasrabadi NI, Khojastehpour L. Comparison of the Mandibular Bone Densitometry Measurement Between Normal, Osteopenic and Osteoporotic Postmenopausal Women. *J Dent (Tehran)* 2013, 10(3):203.

276. Calciolari E, Donos N, Park JC, Petrie A, Mardas N. Panoramic Measures for Oral Bone Mass in Detecting Osteoporosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Dent Res* 2015, 94(3 Suppl):17S.
277. Klemetti E, Vainio P, Lassila V, Alhava E. Cortical bone mineral density in the mandible and osteoporosis status in postmenopausal women. *Scand J Dent Res* 1993 , 101(4):219–23.
278. Horner K, Devlin H, Alsop CW, Hodgkinson IM, Adams JE. Mandibular bone mineral density as a predictor of skeletal osteoporosis. *Br J Radiol* 1996 , 69(827):1019–25.
279. Jagelaviciene E, Kubilius R, Krasauskiene A. The relationship between panoramic radiomorphometric indices of the mandible and calcaneus bone mineral density. *Medicina (Kaunas)*. 2010, 46(2):95–103.
280. Carmo J, Medeiros S. Mandibular Inferior Cortex Erosion on Dental Panoramic Radiograph as a Sign of Low Bone Mineral Density in Postmenopausal Women. *Rev Bras Ginecol e Obs / RBGO Gynecol Obstet*. 2017, 39(12):663–9.
281. Lindh C, Horner K, Jonasson G, Olsson P, Rohlin M, Jacobs R, et al. The use of visual assessment of dental radiographs for identifying women at risk of having osteoporosis: the OSTEODENT project. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2008, 106(2):285–93.
282. Lane N, Armitage GC, Loomer P, et al. Bisphosphonate therapy improves the outcome of conventional periodontal treatment: results of a 12-month, randomized, placebo-controlled study. *J Periodontol*. 2005, 76(7):1113-1122.
283. Jurczyszyn K, Kubasiewicz-Ross P, Nawrot-Hadzik I, Gedrange T, Dominiak M, Hadzik J. Fractal dimension analysis a supplementary mathematical method for bone defect regeneration measurement. *Ann Anat - Anat Anzeiger*. 2018, 219:83–8.
284. Mu TJ, Lee DW, Park KH, Moon IS. Changes in the fractal dimension of peri-implant trabecular bone after loading: a retrospective study. *J Periodontal Implant Sci* 2013 , 43(5):209–14.
285. Huang CC, Chen JC, Chang YC, Jeng JH, Chen CM. A fractal dimensional approach to successful evaluation of apical healing. *Int Endod J* 2013,46(6):523–9.

286. Sener E BB. Sağlıklı Ve Osteoporoz tanılı hastalarda fraktal boyut ve mandibular kortikal indeks değerlendirilmesi fractal dimension and mandibular cortical bone index evaluations in normal and osteoporotic patients. *Journal of Ege University School of Dentistry* 2016, 37(3):159-167.
287. Sindeaux R, Figueiredo PTDS, De Melo NS, Guimarães ATB, Lazarte L, Pereira FB, et al. Fractal dimension and mandibular cortical width in normal and osteoporotic men and women. *Maturitas* 2014, 77(2):142–8.
288. Lespessailles E, Gadois C, Kousignian I, Neveu JP, Fardellone P, Kolta S, et al. Clinical interest of bone texture analysis in osteoporosis: a case control multicenter study. *Osteoporos Int* 2008, 19(7):1019–28.
289. Alman AC, Johnson LR, Calverley DC, Grunwald GK, Lezotte DC, Hokanson JE. Diagnostic capabilities of fractal dimension and mandibular cortical width to identify men and women with decreased bone mineral density. *Osteoporos Int*. 2012, 23(5):1631–6.
290. Bachtler R, Walter C, Schulze R KW. Fractal dimension in CBCT images as predictor for MRONJ: a retrospective cohort study. *Clin Oral Investig*. 2021, 25(4):2113–8.
291. Taguchi A, Suei Y, Ohtsuka M, Otani K, Tanimoto K, Ohtaki M. Usefulness of panoramic radiography in the diagnosis of postmenopausal osteoporosis in women. Width and morphology of inferior cortex of the mandible. *Dentomaxillofac Radiol* 1996, 25(5):263–7.
292. Devlin H, Allen P, Graham J, Jacobs R, Nicopoulou-Karayianni K, Lindh C, et al. The role of the dental surgeon in detecting osteoporosis: the OSTEODENT study. *Br Dent J* 2008, 204(10):E16–E16.
293. Klemetti E, Kolmakov S, Heiskanen P, Vainio P, Lassila V. Panoramic mandibular index and bone mineral densities in postmenopausal women. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1993, 75(6):774–9.
294. Alam T, Alshahrani I, Assiri KI, Almoammar S, Togoo RA, Luqman M. Evaluation of Clinical and Radiographic Parameters as Dental Indicators for Postmenopausal Osteoporosis. *Oral Health Prev Dent* 2020, 18(1).

295. Güngör E, Yildirim D, Çevik R. Evaluation of osteoporosis in jaw bones using cone beam CT and dual-energy X-ray absorptiometry. *J Oral Sci.* 2016 Jun 1;58(2):185–94.
296. Hwang JJ, Lee JH, Han SS, Kim YH, Jeong HG, Choi YJ, et al. Strut analysis for osteoporosis detection model using dental panoramic radiography. *Dentomaxillofac Radiol* 2017, 46(7).
297. Koh KJ, Park HN, Kim KA. Prediction of age-related osteoporosis using fractal analysis on panoramic radiographs. *Imaging Sci Dent* 2012 , 42(4):231–5.
298. Law AN, Bollen AM, Chen SK. Detecting osteoporosis using dental radiographs: A comparison of four methods. *J Am Dent Assoc.* 1996, 127(12):1734–42.
299. Mostafa RA, Arnout EA, El-Fotouh MMA. Feasibility of cone beam computed tomography radiomorphometric analysis and fractal dimension in assessment of postmenopausal osteoporosis in correlation with dual X-ray absorptiometry. *Dentomaxillofacial Radiol* 2016, 45(7):45.
300. Oliveira ML, Pedrosa EFNC, Cruz AD, Haiter-Neto F, Paula FJA, Watanabe PCA. Relationship between bone mineral density and trabecular bone pattern in postmenopausal osteoporotic Brazilian women. *Clin Oral Investig.* 2013, 17(8):1847–53.
301. Majumdar S, Weinstein RS, Prasad RR. Application of fractal geometry techniques to the study of trabecular bone. [published correction appears in *Med Phys* 1994 Mar;21(3):491]. *Med Phys.* 1993;20(6):1611-1619. 2002;1611(1993):1611–9.
302. Joel L. Berry, Jeffrey D. Towers, Richard L. Webber, Thomas L. Pope, Giora Davidai, Mark Zimmerman, Change in trabecular architecture as measured by fractal dimension. *Journal of Biomechanics* 1996, 29(6):819–22.
303. Ruttimann UE, Webber RL, Hazelrig JB. Fractal dimension from radiographs of peridental alveolar bone. A possible diagnostic indicator of osteoporosis. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol.* 1992, 74(1):98–110.
304. Hua Y, Nackaerts O, Duyck J, Maes F, Jacobs R. Bone quality assessment based on cone beam computed tomography imaging. *Clin Oral Implants Res* 2009, 20(8):767–71.

305. Southard TE, Southard KA, Lee A. Alveolar process fractal dimension and postcranial bone density. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2001, 91(4):486–91.
306. Geraets WGM, Van der Stelt PF. Fractal properties of bone. *Dentomaxillofacial Radiol*. 2000, 29(3):144–53.
307. Horner K, Allen P, Graham J, Jacobs R, Boonen S, Pavitt S, et al. The relationship between the OSTEODENT index and hip fracture risk assessment using FRAX. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010, 110(2):243–9.
308. Horner K, Karayianni K, Mitsea A, Berkas L, Mastoris M, Jacobs R, et al. The Mandibular cortex on radiographs as a tool for osteoporosis risk assessment: the OSTEODENT Project. *J Clin Densitom*. 2007, 10(2):138–46.
309. Khatoonabad MJ, Aghamohammadzade N, Taghilu H, Esmaeili F, Khamnei HJ. Relationship Among Panoramic Radiography Findings, Biochemical Markers of Bone Turnover and Hip BMD in the Diagnosis of Postmenopausal Osteoporosis. *Iran J Radiol* 2011, 8(1):23.
310. Taguchi A, Sanada M, Krall E, Nakamoto T, Ohtsuka M, Suei Y, et al. Relationship Between Dental Panoramic Radiographic Findings and Biochemical Markers of Bone Turnover. *J Bone Miner Res* 2003, 18(9):1689–94.
311. Vlasidis KZ, Skouteris CA, Velegrakis GA, Fragouli I, Neratzoulakis JM, Damilakis J, et al. Mandibular radiomorphometric measurements as indicators of possible osteoporosis in postmenopausal women. *Maturitas*. 2007, 58(3):226–35.
312. Vlasidis KZ, Damilakis J, Velegrakis GA, Skouteris CA, Fragouli I, Goumenou A, et al. Relationship between BMD, dental panoramic radiographic findings and biochemical markers of bone turnover in diagnosis of osteoporosis. *Maturitas*. 2008, 59(3):226–33.
313. Devogelaer JP, Broll H, Correa-Rotter R, Cumming DC, De Deuxchaisnes CN, Geusens P, et al. Oral alendronate induces progressive increases in bone mass of the spine, hip, and total body over 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone*. 1996, 18(2):141–50.
314. Heaney RP, Saville PD. Etidronate disodium in postmenopausal osteoporosis. *Clin Pharmacol Ther* 1976, 20(5):593–604.

315. Ri U, Iberman AL, Tuart S, Eiss RW, Ohann J, Röhl B, et al. Effect of Oral Alendronate on Bone Mineral Density and the Incidence of Fractures in Postmenopausal Osteoporosis. *NEJM* 1995, 333(22):1437–44.
316. Rwooll RO, Ark M, Ttinger E, Tuart S, Eiss W, Ohn J, et al. Alendronate for the Treatment of Osteoporosis in Men. *NEJM* 2000, 343(9):604–10.
317. Bone HG, Hosking D, Devogelaer J-P, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP, et al. Ten Years' Experience with Alendronate for Osteoporosis in Postmenopausal Women. *NEJM* 2004, 350(12):1189–99.
318. Orwoll ES, Miller PD, Adachi JD, Brown J, Adler RA, Kendler D, et al. Efficacy and safety of a once-yearly i.v. Infusion of zoledronic acid 5 mg versus a once-weekly 70-mg oral alendronate in the treatment of male osteoporosis: A randomized, multicenter, double-blind, active-controlled study. *J Bone Miner Res* 2010 , 25(10):2239–50.
319. Torres SR, Chen CSK, Leroux BG, Lee PP, Hollender LG, Schubert MM. Fractal dimension evaluation of cone beam computed tomography in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. *Dentomaxillofacial Radiol.* 2011, 40(8):501–5.
320. Barngkgei I, Halboub E, Almashraqi A. Effect of bisphosphonate treatment on the jawbone: an exploratory study using periapical and panoramic radiographic evaluation. *Oral Radiol* 2019, 35(2):159–70.
321. İspekter N, Coşgunarslan A. Bifosfonat kullanan hastaların mandibular kemik yapısının fraktal analiz ile incelenmesi. 2019;200–4.
322. Vijayalakshmi K, Krithika CL, Raghuram PH, Kannan A. Fractal analysis of trabecular bone pattern in the mandible as an indicator of osteoporosis in women - a clinical study. *Asian J Pharm Clin Res* 2018, 11(2):157–60.
323. Busra T, Guldane M. Evaluation of Mandibular Morphometry in the Bisphosphonate Users. 2019;37(2):654–63.
324. Diniz-Freitas M, Fernández-Montenegro P, Fernández-Feijoo J, Limeres-Posse J, González-Mosquera A, Vázquez-García E, et al. Mandibular cortical indices on cone-beam computed tomography images in osteoporotic women on treatment with oral bisphosphonates. *Gerodontology*. 2016, 33(2):155–60.

325. Southard TE, Southard KA, Krizan KE, Hillis SL, Haller JW, Keller J, et al. Mandibular bone density and fractal dimension in rabbits with induced osteoporosis. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2000, 89(2):244–9.
326. Şahin O, Odabaşı O, Demiralp KÖ, Kurşun-Çakmak EŞ, Aliyev T. Comparison of findings of radiographic and fractal dimension analyses on panoramic radiographs of patients with early-stage and advanced-stage medication-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2019, 128(1):78–86.
327. Abu-ıd MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Acil Y, et al. “Bisphossy jaws” - High and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2008, 36(2):95–103.
328. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and Frequency of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007, 65(3):415–23.
329. Sedghizadeh PP, Stanley K, Caligluri M, Hofkes S, Lowry B, Shuler CF. Oral bisphosphonate use and the prevalence of osteonecrosis of the jaw: An institutional inquiry. *J Am Dent Assoc*. 2009, 140(1):61–6.
330. Tennis P, Rothman KJ, Bohn RL, Tan H, Zavras A, Laskarides C, et al. Incidence of osteonecrosis of the jaw among users of bisphosphonates with selected cancers or osteoporosis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2012, 21(8):810–7.
331. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *J Bone Miner Res* 2015, 30(1):3–23.
332. Assael LA. Oral Bisphosphonates as a Cause of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: Clinical Findings, Assessment of Risks, and Preventive Strategies. *J Oral Maxillofac Surg* 2009, 67(5 SUPPL.):35–43.
333. Jung J, Park JS, Righesso L, Pabst AM, Al-Nawas B, Kwon YD, et al. Effects of an oral bisphosphonate and three intravenous bisphosphonates on several cell types in vitro. *Clin Oral Investig*. 2018, 22(7):2527–34.

334. Aslan A, Gülcü A, Özmeriç A. Yaşlı postmenapozal osteoporozlu hastalarda tedavi sonuçlarımız: oral ve parenteral bifosfonatların karşılaştırılması outcomes of treatment in patients with elderly postmenopausal osteoporosis: comparision of oral and parenteral bisphosphonates. *Turk J Osteoporos*. 2018, 24:53–61.
335. Kim HW, Lee MW, Lee JH, Kim MY. Comparison of the effect of oral versus intravenous bisphosphonate administration on osteoclastogenesis in advanced-stage medication-related osteonecrosis of the jaw patients. *J Clin Med*. 2021, 10(13).
336. Hamada H, Matsuo A, Koizumi T, Satomi T, Chikazu D. A simple evaluation method for early detection of bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible using computed tomography. *J Cranio-Maxillofacial Surg*. 2014, 42(6):924–9.



EKLER

Ek-1. Etik Kurul Formu



