



T.C.

DICLE ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**POSTMENOPUZAL OSTEOPOROZ HASTALARINDA
BİFOSFONATLARIN MANDİBULAR RADYOMORFOMETRİK
İNDEKSLERE VE KEMİK YOĞUNLUĞUNA ETKİSİ**

DT. SİNAN ATEŞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. BELGİN GÜLSÜN

2018-DİYARBAKIR



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**POSTMENOPUZAL OSTEOPOROZ HASTALARINDA
BİFOSFONATLARIN MANDİBULAR RADYOMORFOMETRİK
İNDEKSLERE VE KEMİK YOĞUNLUĞUNA ETKİSİ**

DT. SİNAN ATEŞ

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

PROF. DR. BELGİN GÜLSÜN

2018-DİYARBAKIR

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından DİŞ.17.002 proje numarası ile desteklenmiştir.

T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

“POSTMENOPAZAL OSTEOPOROZ HASTALARINDA BİFOSFONATLARIN
MANDİBULAR RADYOMORFOMETRİK İNDEKSLERE VE KEMİK YOĞUNLUĞUNA
ETKİSİ” isimli Uzmanlık Tezi 07/05/2018 tarihinde tarafımızdan değerlendirilerek
BAŞARILI/BAŞARISIZ bulunmuştur.

Uzmanlık Öğrencisi : Dt. Sinan ATEŞ

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Belgin GÜLSÜN

	Ünvanı	Jüri Üyesinin Adı Soyadı	İmza
Başkan	Prof. Dr.	Belgin GÜLSÜN	
Üye	Prof. Dr.	Nergiz YILMAZ	
Üye	Doç. Dr.	K. Serkan AĞAÇAYAK	

Yukarıdaki imzalar tasdik olunur.

07/05/2018

Prof. Dr. Remzi NİGİZ

Dicle Üniversitesi

Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı V.

TEŞEKKÜR

Bu tezin her satırında emeği olan, uzmanlık eğitimim süresince gerek mesleki gerekse de hayat tecrübesinden faydalandığım, her konuda sorunlarımı rahatlıkla paylaşıp güler yüzlü çözümler aldığım, mesleğimin bundan sonraki döneminde de fikirlerinden istifade etmeyi umduğum değerli hocam Prof. Dr. Belgin Gülsün'e,

Çalışmamızın istatistiksel analizini yapan Doktor Öğretim Üyesi Ersin Uysal'a,

Konsülte ettiğimiz hastalarımızla yakından ilgilenen Dicle Üniversitesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı'nda çalışan raportör Sevgi Tektekin ve Prof. Dr. Remzi Çevik'e,

Hastaların DEXA kayıtlarını alan sağlık teknikeri Özlem Karakoyun'a ve radyoloji teknikeri Sevda Karadaşlı'ya, DEXA kayıtlarını analiz eden Doç. Dr. Veysi Akpolat'a,

Eğitimim boyunca, bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Dicle Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında görev yapan bütün hocalarıma,

Dicle Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında görev yapan kıymetli araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Bu tezi yazarken zaman zaman ihmal ettiğim, varlıklarından mutluluk ve güç aldığım sevgili eşim Elif'e ve oğlum Yusuf'a teşekkür ediyorum.

İÇİNDEKİLER

Teşekkür.....	iv
İçindekiler Dizini.....	v
Şekiller Dizini.....	vii
Tablolar Dizini.....	viii
Resimler Dizini.....	ix
Semboller ve Kısaltmalar Dizini.....	x
ÖZET.....	xi
SUMMARY.....	xiii
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. OSTEOPOROZ.....	3
2.1.1.Osteoporozun tanımı.....	3
2.1.2. Epidemiyolojisi.....	4
2.1.3. Osteoporozun sınıflandırılması.....	8
2.1.4. Normal kemik fizyolojisi ve postmenopozal osteoporozun etkisi.....	11
2.1.5. Osteoporozda Laboratuvar İncelemeleri.....	12
2.1.6. Kemik Mineral Yoğunluğunun Ölçülmesi ve Osteoporozda Tanı.....	14
2.1.7. Osteoporozda Tedavi.....	16
2.2. BİFOSFONATLAR.....	18
2.2.1. Genel bilgi.....	18
2.2.2. Bifosfonatların kimyasal özellikleri.....	18
2.2.3. Bifosfonatların etki mekanizması.....	21
2.2.4. Bifosfonatların farmakokinetiği.....	22
2.2.5. Postmenopozal osteoporoz tedavisinde bifosfonatların kullanılması....	22
2.2.6. Bifosfonat tedavisiyle ilişkili yan etkiler.....	23
2.3. OSTEOPOROZUN TANISINDA KULLANILAN MANDİBULAR RADYOMORFOMETRİK İNDEKSLER.....	26
3. MATERYAL VE METOD.....	27
3.1. Hasta seçimi ve grupların oluşturulması.....	27
3.1.1. Dahil etme kriterleri.....	28
3.1.2. Dahil etmeme kriterleri.....	28

3.2. Mandibular radyomorfometrik indekslerin ölçülmesi.....	28
3.2.1. Mental indeks (Mİ).....	29
3.2.2. Mandibular kortikal indeks (MKİ).....	30
3.3. Hastalarda kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesi.....	31
3.4. İstatiksel analiz.....	32
4. BULGULAR.....	33
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	63
7. KAYNAKLAR.....	67
8. ÖZGEÇMİŞ.....	83
9. ORJİNALLİK RAPORU.....	84

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil-1: Bifosfonatların yapısı

Şekil-2: Bifosfonatların yan zincirleri ve kullanım alanları

Şekil-3: Mental İndeks

Şekil-4: Mandibular kortikal indeks



TABLolar DİZİNİ

Tablo-1: DEXA sonuçlarına göre osteopeni ve osteoporoz tanımı

Tablo-2: Bifosfonatların osteoporozda kullanımı

Tablo-3: Bifosfonat ve kontrol gruplarındaki bireylerin yaş, menopoza girme yaşı ve menopozdan sonra geçen sürelerini tanımlayan istatistiksel değerlendirmeler

Tablo-4: Gruplar arasındaki mental indeks, mandibular kortikal indeks, mandibula T skoru ve lumbar T skorunun kıyaslanması

Tablo-5: Gruplar arasındaki mandibular kortikal indeks dağılımları

Tablo-6: Gruplar arasındaki lumbar T skoru, mandibula T skoru, mental indeks ve mandibular kortikal indeksin birbirileriyle korelasyonu

Tablo-7: Kayıp diş sayısının mandibula T skoru, mental indeks ve mandibular kortikal indeksle korelasyonu

Tablo-8: Hareketli protez varlığının mandibula parametreleriyle ilişkisi

Tablo-9: Yaşla mandibula T skoru, mental indeks, mandibular kortikal indeks ve lumbar T skoru ilişkisi

Tablo-10: Menopozdan sonra geçen süreyle mandibula T skoru, mental indeks, mandibular kortikal indeks ve lumbar T skoru arasındaki ilişki

Tablo-11: Bifosfonat grubunda ilacı oral ve paranteral alan hastaların ilaç kullanım süreleri

Tablo-12: Bifosfonat kullanım süresiyle lumbar T skoru, mandibula T skoru, mental indeks ve mandibular kortikal indeks arasındaki ilişki

Tablo-13: Bifosfonat grubunda ilacın oral ya da parenteral alınmasının mandibula T skoru, mental indeks ve mandibular kortikal indeksle ilişkisi

Tablo-14: Mental indekste eşik değer 3 mm olarak kabul edildiğinde osteoporoz tanı oranı

Tablo-15: Mental indekste eşik değer 4 mm olarak kabul edildiğinde osteoporoz tanı oranı

Tablo-16: Mandibular kortikal indeksin C2 ve C3 olduğu durumlarda osteoporozu destekleme oranları

RESİMLER DİZİNİ

Resim-1: Mandibular Radyomorfometrik İndeksler

Resim-2: Planmeca Promax Panoramik Cihazı

Resim-3: 4 mm'lik bilye kullanılarak mental indeksin gerçeğe yakın olarak ölçülmesi

Resim-4: Hologic discovery DEXA cihazı (Bedford, MA 01730, USA)



SEMBOLLER VE KISALTMALAR DİZİNİ

OP: Osteoporoz

BP: Bifosfonatlar

Mİ: Mental İndeks

MKİ: Mandibular Kortikal İndeks

DEXA: Dual Enerji X – ray Absorbsiyometri

KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu

ark: arkadaşları

SP: Standart Sapma

CTX: Tip I kolojen C-terminal Telopeptid

HRT: Hormon replasman tedavisi

SERM: Selective estrogen-receptor modulators

FDA: Food and Drug Administration

mg: miligram

IV: İntravenöz

BRONJ: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw

Kv: kilovolt

mA: miliamper

mm: milimetre

n: olgu sayısı

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

OPTG: ortopantogram

ÖZET

Osteoporoz, kemik kütlesinde azalma, mikro yapısında bozulma ve artmış kemik kırılabilirliği riskiyle karakterize, kemiğin yapısal bir yetmezliğidir. Sistemik iskeletsel bir hastalık olan osteoporoz, çene kemiklerinin de yoğunluğunu ve yapısını etkilemektedir. Özellikle mandibulada meydana gelen alveoler kemik rezorbsiyonları, dental protezlerin tutuculuğunu ve stabilizasyonunu azaltır. Bu durum, çiğneme fonksiyonunu olumsuz etkileyerek, diş hekimlerinin karşısına önemli bir sorun olarak çıkmaktadır. Diş hekimliğinde yapılacak tedavi planlaması ve prognoz açısından, çene kemiklerinin kalitesinin ve kemikteki yapısal değişikliklerin bilinmesi son derece önem taşımaktadır.

Bifosfonatlar, kemik metabolizma bozukluklarında sıklıkla kullanılan kemik rezorbsiyonunun güçlü inhibitörleridir. Uzun süredir multiple myelomada, paget hastalığında, kemik metastazlarında, maligniteyle ilişkili hiperkalsemi, çocuk kemik hastalıklarında ve osteoporozun medikal tedavisinde ilk seçenek olarak tercih edilmektedirler.

Birçok insanın yılda en az bir defa diş hekimine başvurduğu göz önüne alındığında, oral ve maksillofasiyal bölgenin vücudun diğer bölgelerine oranla, klinik ve radyolojik olarak daha fazla muayene edildiği ve bu nedenle bu bölgenin radyolojik muayenesinin, osteoporozun erken tanısında ya da tedavi takibinde fikir verebildiği öngörülmektedir.

Bizler de çalışmamızda Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Polikliniğimize başvuran postmenopozal osteoporoz tanısı konmuş, bifosfonat tedavisi alan ve almayan hastaların, mandibular radyomorfometrik indekslerini ve mandibular kemik yoğunluğunu inceleyerek bifosfonatların mandibuladaki etkileri hakkında fikir sahibi olmayı amaçladık. Bu sayede diş hekimlerinin osteoporoz hastalarına yaklaşımında daha fazla farkındalık oluşturmayı, osteoporoz tedavisini düzenleyen hekimlerle diş hekimleri arasında bilgi paylaşımını da hedefledik.

Çalışmamıza daha önce postmenopozal osteoporoz tanısı konmuş 45-70 yaş aralığında 60 bayan hasta dahil edildi. Hastalarda kemik metabolizmasını etkileyen hastalığın olmamasına dikkat edildi. Hastalardan iki grup oluşturuldu. Birinci grupta bifosfonat kullanan 30 hasta, ikinci grupta ise bifosfonat kullanmayan (kontrol

grubu) 30 hasta yer aldı. Hastalardan dijital panoramik radyografi alınarak, mandibular radyomorfometrik indekslerden mental indeks ve mandibular kortikal indeks bu radyografiler üzerinde ölçüldü. Hastaların omurga ve mandibula kemik mineral yoğunluklarını hesaplamak için bütün vücut DEXA kayıtları alındı.

Bifosfonat kullanan hastalarda, kullanmayan hastalara göre omurga kemik mineral yoğunluğunda istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p=0,043$). Bifosfonat kullanan hastalarla kullanmayan hastalar arasında mandibular kemik mineral yoğunluğunda, mental indekste ve mandibular kortikal indekste ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Mental indeksin osteoporoz riskini belirleme oranı % 76,7 iken mandibular kortikal indeksin osteoporoz riskini belirleme oranı ise 91,7 olarak hesaplandı.

Bifosfonatlar omurgada kemik mineral yoğunluğunu artırmıştır. Bifosfonat kullanımı mandibula parametrelerinde (mandibula kemik mineral yoğunluğu, mandibular kortikal indeks ve mental indeks) farklılık sağlamamıştır. Diş hekimleri, panoramik radyografilerde mental indeksi ve mandibular kortikal indeksi kullanarak osteoporozun erken tanısında rol oynayabilirler.

Anahtar kelimeler: Panoramik radyografi, Mandibula, Radyomorfometrik indeks, Postmenopozal osteoporoz, Bifosfonat, Dexa

SUMMARY

Osteoporosis is the structural failure of the bone, characterized by a reduction in bone mass, deterioration in microstructure and increased risk of bone fragility. Osteoporosis, a systemic skeletal disease, affects the density and structure of jaw bones. Alveolar bone resorption, especially in the mandible, is a major problem facing dentists by affecting the retention, stabilization, support and chewing function of dental prostheses. It is extremely important to know the quality of the jaw bone and the structural changes in the bone in terms of treatment planning and prognosis in dentistry.

Bisphosphonates are potent inhibitors of bone resorption frequently used in bone metabolism disorders. Bisphosphonates are used for multiple myeloma, Paget's disease, bone metastases, malignancy-related hypercalcemia and pediatric bone diseases. They are also preferred as the first choice in the medical treatment of osteoporosis.

Considering that many people visit the dentist at least once a year, it is foreseen that the oral and maxillofacial region is examined more clinically and radiologically than the other regions of the body, and therefore the radiological examination of this region can give an idea in the early diagnosis of osteoporosis or follow the treatment.

We aimed to have an idea about the effects of bisphosphonates on the mandibular bone by examining the mandibular radiomorphometric indices and mandibular bone density of patients who were diagnosed with postmenopausal osteoporosis referred to our Oral and Maxillofacial Surgery Polyclinic and who did or did not receive bisphosphonate treatment. In this respect, we also aimed to increase awareness of dentists' approach to osteoporosis patients and to share information between dentists and physicians who regulate osteoporosis treatment.

Sixty female patients were enrolled in the study between the ages of 45-70 who had previously been diagnosed with postmenopausal osteoporosis. There are no diseases affecting bone metabolism in the patients. Two groups were formed from the patients. In the first group, 30 patients using bisphosphonates and in the second group, 30 patients who did not use bisphosphonates (control group) were included.

Digital panoramic radiographs of the patients were taken and mental index and mandibular cortical indices, two of mandibular radiomorphometric indices, were measured on radiographs. All body DEXA records were taken to calculate the bone mineral density of the spine and mandible of the patients.

There was a statistically significant difference in spine bone mineral density in patients using bisphosphonates compared to patients who did not use them ($p=0,043$). There was no statistically significant difference between mandibular bone mineral density and mental indices and mandibular cortical indices between patients who use bisphosphonate and who did not use bisphosphonate. While the rate of mental indices to determine the risk of osteoporosis was 76.7%, the rate of mandibular cortical indices to determine the risk of osteoporosis was calculated as 91.7.

Bisphosphonates have increased bone mineral density in the spine. The use of bisphosphonates did not make any difference in mandibular parameters (mandibular bone mineral density, mandibular cortical indices and mental indices). Dentists may play a role in the early diagnosis of osteoporosis using mental indices and mandibular cortical indices on panoramic radiographs.

Key words: dental panoramic radiography, mandibula, radiomorphometric indices, postmenopausal osteoporosis, bisphosphonate, dexa

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Osteoporoz sık görülen, sakatlığa ve yaşam kalitesinin azalmasına yol açabilen maliyetli bir hastalıktır (1). Kırık oluşturuncaya kadar fark edilmesi güç olan osteoporoz, bu sebeple gizli hastalıklardan sayılmaktadır (2). Bu tür kemik bozuklarının insidansının artması, belki de dünya nüfusunun yaşlanmasıyla açıklanabilir. Osteoporoz yaşlı nüfus için ciddi bir halk sağlığı sorunudur. Postmenopozal osteoporoz hastaları, kırık riski açısından en yüksek grubu oluşturmaktadır (3). Kırık riski altındaki kadınların belirlenmesi, koruyucu osteoporoz programlarının temelini oluşturmaktadır. Erken müdahaleyle kemik kütlelerinin korunması ve artırılması sağlanarak, kırık riski azaltılabilmektedir (4). Osteoporoz tanısı, genellikle T skoruna göre kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçülmesiyle konulmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerine göre, kemik mineral yoğunluğu değerleri aşağıdaki tanısal yönerge gruplarına göre yapılmaktadır:

- Normal (T skoru > -1),
- Osteopeni (T skoru -1 ve - 2.5 arasında),
- Osteoporoz (T skoru<-2.5).

T skorunun -2.5'ten küçük olması ya da T skorunun -2'den küçük olması ve osteoporozla herhangi bir risk faktörünün eşlik ediyor olması, farmakolojik tedaviyi gerektirmektedir (5). Dual-energy x-ray absorptiometry (DEXA), kemik mineral yoğunluğunun değerlendirilmesinde ve kırık riskinin tahmininde standart olarak kabul edilen bir ölçüm yöntemidir (6). Ancak kemik dansitometrisi pahalı ve ulaşılabilirliği sınırlı bir tarama yöntemidir (7).

Panoramik radyografiler ise 40 yılı aşkın bir süreden beri, dental radyolojik muayenenin önemli bir unsurudur. Yaşlı hastalarda protez planlaması ve implant tedavisi gibi işlemlerde rutin olarak panoramik radyografi kullanılması, bu hastaların mandibulalarının iskeletsel karakteri bakımından bir veri tabanı oluşturabilir. Ayrıca hem ulaşılabilirliklerinin fazla olması hem de radyasyon dozlarının düşük olması, dental panoramik radyografiler kullanılarak düşük kemik yoğunluğuna sahip kadınların belirlenmesi, son dekatta araştırmacıların oldukça ilgisini çeken bir konudur (8, 9). Çalışmaların çoğu, mandibula alt sınırının kalınlığı ve bütünlüğü üzerine yoğunlaşmıştır. Mandibula korteksinin pürüzlülüğünü gösteren mandibular kortikal

indeks ile mandibular korteksin mental foramen bölgesindeki genişliğini ölçen mental indeks, kemiğin kalitesini belirlemek ve osteoporozun belirtilerini gözlemlemek için kullanılmaktadır (10- 13).

Cummings ve arkadaşları (2002), menopoz sonrasında, yaşla birlikte osteoporozla bağlı olarak kemik kütlelerinde azalma ve kırık riskinde artış olduğunu gözlemlemiştir (14). Kemik kütlelerinde azalma, kırık açısından büyük risk teşkil etmektedir. Bu yüzden osteoporoz tedavisinde, kemik kaybının önlenmesine ve kemik kütlelerinin artırılmasına odaklanılmaktadır (2). Bifosfonatlar osteoklast kaynaklı rezorpsiyonu inhibe ederek kemik kütlelerinde artış sağlamaktadırlar (15).

Dual energy X-ray absorptiometri (DEXA) osteoporoz tanısı için yaygın olarak tercih edilmektedir. Günlük klinik pratiğinde DEXA ile vertebra, femur başı ve ön kolda kemik yoğunluğuna bakılmaktadır (16,17). DEXA ile çene kemiklerinin kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesi, ilk defa 1993 yılında tanıtılmıştır (18).

Bu çalışmanın amacı; postmenopozal osteoporoz hastalarında bifosfonat kullanımının, mandibuladaki kemik yoğunluğuna ve radyomorfometrik indekslere etkisinin incelenmesidir. Ayrıca mandibulada kemik yoğunluğu ile radyomorfometrik indeksler arasındaki bağlantının araştırılması da hedeflenmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. OSTEOPOROZ

2.1.1. Osteoporozun tanımı

Osteoporoz iskeletin zayıflamasına, kemiklerin hafif bir zorlanma veya olağan bir hareket sırasında kırılmasına yol açabilen bir hastalık olup, yaşam süresinin giderek uzadığı dünyamızda hekimlerin, hastaların ve toplumun ilgisini çeken bir konu haline gelmiştir. Bir kırık oluşuncaya kadar genellikle fark edilmeyen bu hastalık, morbiditesi hatta mortalitesi fazla olan, yaşam kalitesi üzerinde pek çok olumsuz etkisi bulunan ve ekonomik maliyeti yüksek bir durumdur (19).

Gukkberg ve arkadaşları (1997), yapılan araştırmalara göre 2050 yılına kadar dünya nüfusunun yaşlanmasına paralel olarak, dünya genelinde osteoporozla bağlı kalça kırığı insidansında % 310 oranında bir artış beklendiğini bildirmişlerdir (20). Son yıllarda Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa'da menopoz sonrası kadınların yaklaşık % 30'unda osteoporoz tanısı konması üzerine yoğunlaşan çalışmalarda, postmenopozal osteoporoz tedavisinde kırık riskinin azaltılmasının hedeflenmesi öngörülmüştür. Çünkü her 3 kadından birinin, osteoporozla bağlı kırık riskiyle karşı karşıya olduğu ve her 3 saniyede bir, bir osteoporotik kırığın olduğu tahmin edilmektedir (21). En fazla görülen kırık çeşitleri ise:

- ✓ Bilek (daha çok 65 yaş üstü kadınlarda görülür)
- ✓ Omurga (omurga kırıklarına bağlı olarak boy kaybı, sırt ağrısı ve bazen sakatlık gözlenebilir. Omurga kırıklarının % 10' ununda hastanede yatış gerekir)
- ✓ Kalça kırığı (dünya genelinde insidansı 1.7 milyon olan bu kırık çeşidi, cerrahi girişim gerektirir. Bu durum hastanın sakat kalmasına ya da ölmesine sebep olabilir. Gerçekte ölüm oranı, yaşa bağlı olarak % 10-20'den fazla olarak tahmin edilmektedir (22)).

Zayıflatıcı bir hastalık olan osteoporoz, sadece Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda 1.3 milyon kırığa sebep olmaktadır. Bu kırıkların tedavisinin yıllık maliyetinin 10 milyar dolardan fazla olduğu tahmin edilmektedir. Önleme ve tedavi ile ilgili

kapsamlı programlar hayata geçirilmediği müddetçe, önümüzdeki 50 yıl boyunca bu maliyetlerin 2 katından fazla olması beklenmektedir. Gerek farmakolojik gerekse farmakolojik olmayan (diyet, egzersiz) müdahaleler, osteoporozun insidansını önemli derecede etkilemektedir. Bu etki, tedavilerin uygulandıkları zamana bağlıdır. Ne yazık ki osteoporoz, genellikle kırık oluşmadan teşhis edilememektedir. Kırık oluşuktan sonra, tedavi için çok geç kalınmış olabilir. En iyi etki için, tedaviye ciddi kemik kaybı oluşmadan erken dönemde başlanmalıdır (23).

2.1.2. Epidemiyolojisi

Osteoporoz (OP), en sık görülen kemik hastalığıdır. Yaşam süresinin artması nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorununa dönüşen osteoporozun tanımı, çok değişik şekillerde yapılmaktadır (24).

İlk olarak osteoporoz 1829'da Jean Georges Lobstein tarafından 'porous bone' (gözenekli kemik) şeklinde tanımlanmıştır (25). Akabinde 19. yüzyılda yapılan tanımlamalar ise, tamamen tanımlayıcı terimlerden ziyade, bir sebebe veya mekanizmaya işaret etmiştir. Bu erken dönem çalışmalarında, başlıca 2 etkenin osteoporozu sebep olduğu vurgulanmıştır: İlki kemik dokusunda mutlak azalma, diğeri ise mineral tuzlarının anormal bir şekilde azalması etkenleridir. Bu etyolojik kavramlar, daha sonra osteomalazi ve osteoporoz arasındaki ayrımla desteklenmiştir (26). Osteoporozda kemik miktarında azalma olup, mineral yapısında değişim olmazken, osteomalazide ise mineral yapıda belirgin bir azalma söz konusudur.

Osteoporoz ile ilgili araştırmalar 20. yüzyılın ortalarına kadar durağan bir döneme girmiştir. Albright ve arkadaşlarının (1941), kemik kaybına östrojen eksikliğinin ve yaşlanmanın sebep olduğu fikri, bu konuya olan ilgiyi yeniden canlandırmıştır (27). Belki de osteoporoz teriminin evriminin en ilginç yönü, tanımın osteoporozun major olumsuz sonuçlarından yaşa bağlı kırıklarla ilişkilendirilmesidir. Omurga gövdesindeki sıkışma deformiteleri uzun yıllar önce tanımlanmış olmasına karşın, kemik yoğunluğundaki azalma ve bu kırıklar arasındaki bağlantı, ilk defa yılında Albright ve arkadaşları tarafından dile getirilmiştir (28).

Bilek kırıkları Abraham Colles tarafından 1814 yılında, kalça kırıklarının klinik özellikleri ise 1842'de Sir Astley Cooper tarafından, tanımlanmıştır (29, 30). Osteoporozla ilgili kırıkların klasik epidemiyolojik özelliklerini yine bu cerrahlar gözlemlemişlerdir. Bu özellikler ise;

- 1- osteoporoz insidansının oranları yaşla birlikte keskin bir artış göstermesi,
- 2- oranların kadınlarda erkeklere göre daha yüksek olması ve
- 3- iskeletin önemli miktarda trabeküler kemik içeren bölgelerinde daha fazla görülmesidir. Fakat bu kırıkların osteoporozla ilişkisi, bu yüzyılın ikinci yarısına kadar belgelenememiştir (31).

En son tanımlamaya göre osteoporoz, kemik kütlesinde azalma ve kemik dokusunda mikro bozulma sonucu kemik kırılabilirliğinde ve kırılma riskinde artışla seyreden kemiğin sistemik bir hastalığı olarak tarif edilmiştir. Klinik öncesi dönemde hastalık, kırık meydana getirmeden kemik kütlesinde düşüşe sebep olmaktadır. Asemptomatik bu dönem "osteopeni" olarak isimlendirilmektedir. Bu kavram kargaşasının önüne geçmek için, 1996 yılında Amsterdam'da Dünya Osteoporoz Kongresi toplanmıştır ve bu kongrede, osteoporozun tanımında yeni bir konsensus kabul edilmiştir. Bu konsensuse göre, tanıda Dual Enerji X-Ray Absorbsiyometre (DEXA) kullanılarak elde edilen değerler ve kırık varlığı osteoporoz tanısında belirleyici olmalıdır. Bu bilgilerden hareketle:

- a) **Normal:** Kemik mineral yoğunluğunun (KMY) veya kemik mineral içeriğinin (KMİ), genç yetişkin bireylerin ortalamasına göre 1 standart sapmanın (SP) altında olmasıdır.
- b) **Osteopeni (düşük kemik kütlesi):** Kemik mineral yoğunluğunun (KMY) genç yetişkin bireylerin kemik mineral yoğunluğu ortalamasına göre -1 standart sapma ile -2.5 standart sapma aralığında olmasıdır.
- c) **Osteoporoz:** Kemik mineral yoğunluğunun genç yetişkinlerin ortalamasına göre -2.5 standart sapmadan fazla olmasıdır.
- d) **Yerleşmiş Osteoporoz:** Kemik mineral yoğunluğunun genç yetişkine göre -2.5 standart sapmadan çok olması ve bu duruma bir ya da birden fazla kırığın eşlik etmesidir.

Bu son tanımlamada, osteoporozu tanımlamak için kırık varlığı şart değildir. Bu tanımlamaya göre, tanı koymada DEXA kullanımı gereklidir. Bu tanı yöntemini kullanmak mümkün olmadığında, bir önceki tanım geçerli sayılmaktadır (32).

Osteoporoz hakkındaki epidemiyolojik bilgilerimiz, günümüzde halen yetersiz kalmaktadır. Çünkü hastalığın tanı kriterleri kesin değildir ve kemik yoğunluğu ölçümlerinde, eksiksiz standardizasyonlar geliştirilememiştir. Osteoporozda en objektif bulgu kırıklar olduğundan, epidemiyolojik çalışmalarda kırıklar ön plana çıkmıştır (33).

Kalça kırıkları

Osteoporozla bağlı kırıklar içerisinde en şiddetli olan, kalça kırıklarıdır. Tipik olarak düşme sonucu oluşurlar, fakat kendiliğinden de meydana gelebilirler. Çoğunlukla ağrılı olan bu kırıklar, hemen hemen her zaman hastanede yatmayı gerektirirler. Bu yüzden insidans tahminleri, maliyet ve diğer konsensuslerin kayıtları diğer kırıklara göre daha iyi bilinmektedir.

İlk epidemiyolojik çalışmalar kalça kırıkları ile başlamıştır. Kalça kırığı olan hastalar, hemen hemen her zaman hastaneye yattıklarından bütün ülkelerin gerçeğe yakın sonuçları mevcuttur. İlk sırada İsveç, ABD ve İngiltere yer almaktadır. ABD’de her yıl ortalama 1.5 milyon kırık meydana gelmektedir. Bunlardan 250000’inin kalça kırığı, 250000’inin el bileği kırığı ve yarım milyondan fazlasının da vertebra kırıkları olduğu rapor edilmiştir (33,34).

Vertebra kırıkları

Vertebra kırıkları hakkındaki bilgilerimiz, kalça kırıkları kadar fazla ve kesin değildir. Bunun sebebi vertebra kırıklarının çoğunlukla aseptomatik olup, rastlantı sonucu fark edilmesidir. Vertebra kırıkları için çok sayıda tanım mevcuttur. Bu yüzden tam olarak standart ölçümü bulunmamaktadır. ABD’de 50 yaş üzerindeki beyaz kadınlarda yılda 1000 kişinin 18’inde omurga kırığı tespit edilmiştir. Bu

sonuç, kalça kırıklarının yaklaşık olarak üç katı kadardır. Omurga deformiteleri erkeklerden çok kadınlarda görülmekte ve yaşla birlikte sıklığı artmaktadır (33).

Distal ön kol kırıkları

Ön kol kırıklarının % 80'i radiusun distalinde yer alır ve genellikle colles kırığı şeklinde görülür. Sıklıkla bu kırık tipi, elin üzerine düşme sonucu meydana gelirler. Ön kol kırıkları diğer kırıklarla kıyaslandığında, daha az morbiditeye sebep olurlar. Colles kırıkları, 35-45 yaş aralığındaki bayanlarda artış gösterir. Yapılan araştırmalarda yılda 100.000 kişide 112 kadında ve 56 erkekte Colles kırığı görülürken, 60 yaş civarında ise her iki cinste de aynı düzeyde kırık insidansına rastlanmıştır. 80 yaş üzerinde ise 100.000 kişide 593 kadın ve 78 erkekte Colles kırığı saptandığı rapor edilmiştir (33,34).

Osteoporoz İçin Risk Faktörleri

Osteoporoz için risk faktörlerinin belirlenmesi, osteoporoza bağlı oluşabilecek kırık riskiyle karşı karşıya olan bireyleri tespit etmeye yardımcı olur. Bu risk faktörlerinin bilinmesiyle, değiştirilebilen risk faktörlerini düzenlemek kırık riskini azaltılabilir. Bu risk faktörlerini başlıca 4 grupta incelenir (32):

1. Yapısal ve genetik faktörler

Yaşlılık, kemik kütlelerinde düşüş, kadın olma, beyaz ırka mensup olma, maternal geçmiş, menopoza erken girmek, hasas yapı, genetik faktörler (ailede osteoporozlu bireylerin varlığı v.b.)

2. Yaşam şekli ve/veya beslenme

Sedanter yaşam, kalsiyum ve D vitamininden zengin olmayan diyet, yetersiz beslenme, protein ve fosfatça zengin diyet, kafein, alkol, sigara, K vitamini eksikliği, skorbüt, B6 ve B12 vitamin eksikliği, çinko ve bor eksikliği

3. Tıbbi koşullar

Bazı ilaçlar (glikokortikosteroid, tyroksine, antikonvulsanlar, heparin, lityum, siklosporin, diüretikler, antikoagülanlar), immobilizasyon, endokrin bozukluklar (östrojen yetmezliği, testesteron yetmezliği, cushing, tirotoksikoz, primer hiperparatiroidizm, diabetes mellitus), genetik hastalıklar (osteogenesis imperfekta, ehler danlos sendromu, homosistinüri, marfan sendromu, menkes sendromu, lizinürik protein intoleransı), barsak hastalığı (spru, enfeksiyonu), romatoid artrit, kronik obstruktif akciğer hastalığı, hematolojik malign hastalıklar, gebelik, idiopati

4. Düşme için risk faktörleri (kişiyeye özel, çevresel)

Dengede ve normal yürümede bozuklukların olması, sedatif ilaçların kullanılması, adalelerde zayıflık olması, algıda bozuklukların olması, görme bozukluğu, azalmış reaksiyon zamanı, serebrovasküler hastalıklar, parkinson hastalığı, senkop, hipoglisemi, postural hipotansiyon, epilepsi, kaygan yüzeyler, kötü aydınlatma

Bireyde kırık riskinin olması, yukarıda sayılan faktörlerin tamamının ortak neticesidir. Bu faktörler, iskeletteki bölgelere, kişinin içinde bulunduğu dönemlere bağlıdır ve kişiden kişiye farklı etkiler meydana getirmektedirler (33-35).

2.1.3. Osteoporozun Sınıflandırılması

Osteoporoz primer ve sekonder olarak ikiye ayrılabilir. Primer osteoporozun ise, en önemli formları tip 1 ve tip 2 osteoporoz olup, bunlara "invölüsyonel osteoporoz" da denilmektedir. Aslında tip 1 ve tip 2 osteoporoz iç içe girmiştir. Postmenopozal osteoporoz olarak başlayan kemik kaybına, yaşın ilerlemesiyle birlikte senil osteoporoz da (tip 2) eklenmektedir (32-34).

A) Primer osteoporoz

1) Tip 1 osteoporoz (postmenopozal osteoporoz)

Doğal yoldan menopoza giren kadınlarda östrojen yetersizliğine bağlı oluşan kemik kaybı çeşidir. 50-75 yaş aralığındaki kadın hastalarda sık görülen tip 1 osteoporozda kompakt kemiğe oranla spongios kemikte daha dramatik bir kemik kaybı söz konusudur. Bunun yanısıra vertebrada çökme kırıkları (crush) ve distal radius kırıkları sıkça izlenmektedir. Bu hastalarda genellikle parathormon baskılanmıştır (32-34).

2) Tip 2 osteoporoz (senil osteoporoz)

Yaşlanma sonucu meydana gelen osteoporoz çeşididir. Genellikle 70 yaşından sonra görülür. Kadın ve erkekteki insidansı birbirine yakın seyrederek (kadın/erkek oranı: 2/1). Hem kortikal kemikte hem de trabeküler kemikte kayıp söz konusudur. Femur boynunda, proksimal femurda, proksimal tibiada ve pelviste kırıklar sık gözlenir. Multiple vertebra kırıkları da eşlik edebilir. (32-34).

3) Jüvenil osteoporoz

Ergenlik öncesindeki çocuklarda (8-14 yaş aralığında) nadiren görülen bir osteoporoz çeşididir. Etkeni belli olmamakla birlikte kemik döngüsünde artış söz konusudur. Vertebra kompresyon kırıkları, metafiz kırıkları görülebilir. Genellikle 2-6 yıl içinde kendiliğinden düzelir (32-34).

4) İdiopatik osteoporoz

Sık rastlanmayan bu osteoporoz formu genellikle 30-50 yaş aralığındaki erkeklerde görülür. Sıklıkla aksiyel iskeleti tutan idiyopatik osteoporozun sebebi tam olarak bilinmemektedir (32-34).

5) Refleks sempatik distrofi (sudeck atrofisi, bölgesel osteoporoz)

Kalçanın geçici osteoporozu, rejyonel migratuvar osteoporoz, osteolizis sendromları gibi durumlar bölgesel osteoporozu örnek olarak verilebilir (32-34).

B) Sekonder osteoporoz

Çeşitli ciddi hastalıkların seyri esnasında, osteoporozun ortaya çıkabileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Bu nedenle, özellikle erkek osteoporozunda ve premenoposal dönemdeki osteoporozlu kadınlarda sekonder osteoporoz nedenleri iyice araştırılmalıdır. Böylece osteoporozla müracet eden hastalarda bazen altta yatan çok önemli hastalıklar da ortaya çıkartılabilmektedir (32-34). Bu hastalıklar aşağıda sıralanmıştır:

1. Endokrin hastalıklar

- a) Östrojen eksikliği
- b) Testosteron eksikliği
- c) Cushing sendromu (endojen veya glukokortikoid kullanımına bağlı)
- d) Tirotoksikoz (endojen nedenler veya menopozda süpresif dozda L-tiroksin tedavisi)
- e) Primer hiperparatiroidizm
- f) Diabetes Mellitus
- g) Büyüme hormonu veya IGF-I (insülin benzeri büyüme faktörü) eksikliği

2. İmmobilizasyon veya yer çekiminin olmaması (astronotlarda)

3. Gastrointestinal hastalıklar

Subtotal gastrektomi, malabsorbsiyon sendromları, kronik obstrüktif sarılık, primer bilier siroz, laktaz eksikliği, karaciğer sirozu.

4. Genetik hastalıklar

Osteogenesis imperfekta, Ehler-Danlos sendromu, Homosistinüri, Marfan Sendromu, Menkes Sendromu, lizinürik protein intoleransı, hipofosfatazya, Riley Day sendromu (Familyal disotonomi), Gaucher hastalığı.

5. Kronik alkolizm, sigara ve nütrisyonel eksiklikler

Kalsiyum, C vitamini ile K vitamini eksikliği, ağır malnütrisyon.

6. İlaçlar

Glukokortikoidler, antikonvülsan tedavi, heparin, warfarin, metotreksat, siklosporin, uzun süreli antiasit kullanımı.

7. Hematolojik hastalıklar

Multiple myelom, makroglobulinemi, lösemi, lenfoma, talesemia major ve minör, orak hücreli anemi, sistemik mastositoz.

8. Diğerleri

Kronik böbrek yetmezliği, hamilelik ve emzirme, dissemine karsinom, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, idiopatik hiperkalsiüri (renal hiperkalsiüri), romatoid artrit (32-34).

2.1.4. Normal kemik fizyolojisi ve postmenoposal osteoporozün etkisi

Sağlıklı bir yetişkinde iskelet, trabeküler ve kompakt kemikten meydana gelir. Olgun bir insanda kemik miktarı ne artar ne de azalır. Bunun sebebi, kemiğin turnoverının (yapım-yıkım) kesintisiz olarak devam etmesidir. Bu süreçte kemiği rezorbe eden hücrelerin aktivitesiyle, kemik yapan hücrelerin aktivitesi eşittir. Yetişkin bireylerdeki bu faaliyet, kemik remodelingiyle açıklanmaktadır. Remodeling kemiğin yüzeyinde gerçekleşir. Spongios kemik yüzeyi kortikal kemik yüzeyine göre daha fazladır. Bu yüzden spongios kemikte remodeling fazı yoğun gerçekleşir. Remodelingin başlangıcında, osteoklastlar kemiğin yüzeyinde çukurlar oluştururlar. Rezorbsiyon fazı tamamlandıktan sonra, osteoklastlar ortadan kaybolur ve yerini daha önce kemik yüzeyinde oluşturmuş oldukları kavimleri yeni kemikle dolduracak olan osteoblastlara bırakırlar. Remodelingte kemiğin rezorbsiyonunu kemik formasyonu izler. Bu da kemiğe, strese karşı kendi kendini tamir edebilme özelliği sağlar (34, 36).

İskelet üzerinde birkaç milyon remodeling bölgesi bulunmaktadır. Fakat bu remodeling bölgeleri, iskelet yüzeyinin ancak % 15-20'sine tekabül etmektedir. Gonadal yetersizliğin (östrojen eksikliği) erken etkilerinden biri de, kemik döngüsünü hızlandırmasıdır. Kemik döngüsünün bütün aşamalarında (rezorbsiyon, formasyon ve mineralizasyon), kemik yüzeyinde yeni kemik remodeling ünitelerinin aktivasyonu ya da oluşumu için artış meydana gelmektedir. İlk olarak osteoklastların sayısında artış meydana gelir, çünkü remodelingte ilk safha rezorbsiyon safhasıdır. Östrojenin osteoklast metabolizmasını nasıl etkilediği ise, henüz tam olarak açıklanamamıştır. Östrojen reseptörleri düşük yoğunlukta osteoblastlarda tanımlanmıştır (35).

Kanis ve arkadaşları (2010), kemik döngüsünde beş katlık bir artışın spongioz kemiğin mineral içeriğinde % 20, kortikal kemiğin mineral içeriğinde % 3 ve bütün vücut mineral içeriğinde ise % 7'lik bir düşüğe sebep olduğunu ve menopozdan sonraki erken yıllarda meydana gelen hızlı kemik yıkımının, yeniden düzenli bir duruma gelmesinin ise uzun yıllar aldığını dile getirmişlerdir (34).

Postmenopozal osteoporozda kemik kaybındaki mineral ve matriks miktarları arasındaki dengesizlik, her remodeling gerçekleştiğinde kemik kütlelerinde kademeli olarak azalmaya sebep olur. Kemik döngüsü hızlandığında kemik kaybı oranı da artar. Bunun tersi durumda ise, yani kemik döngüsünde bir azalma söz konusu olduğunda da kemik yıkım oranında azalma sağlayacaktır. Östrojen eksikliği kemik döngüsünde artışa neden olarak, rezorpsiyon ve formasyon arasındaki dengeyi bozar ve kemik kaybını hızlandırır (34,36).

2.1.5. Osteoporozda Laboratuvar İncelemeleri

Osteoporoz hastalarını değerlendirirken ayrıntılı bir anamnez alınmalı, fiziksel muayene yapılmalı ve bazı temel biyokimyasal tetkikler istenmelidir. Kemik kaybını tetikleyebilecek olan alkol, sigara, fiziksel inaktivite ve beslenme bozuklukları sorgulanmalıdır. Hastanın vücut ağırlığı ve boyu ölçülmelidir (37).

Osteoporozda kemik yapımı ve yıkımı arasındaki denge bozulmuş olduğundan, tanı ve tedavi için kemik metabolizmasını etkileyebilecek faktörleri etraflıca incelemek yerinde olacaktır. Her hastada rutin laboratuvar tetkiklerinin yanısıra, ayırıcı tanı ve osteoporoz tanısında kullanılmak üzere belli laboratuvar tetkiklerinin de istenmesi gerekmektedir.

Primer osteoporozlu hastalarda rutin laboratuvar bulguları genellikle olağan sınırlar içinde kalırken, sekonder osteoporozda normalden sapsmış sonuçlar gözlenebilir. Bu iki durumu ayırt etmek için rutin laboratuvar değerleri iyi bilinmelidir.

Osteoporoz şüphesi olan hastalardan doğru tanı koyabilmek için aşağıdaki laboratuvar testlerini istemek gerekir (38):

- İdrar analizi
- Eritrosit sedimentasyon hızı
- Tam kan değerleri ve lökosit formülü

- Açlık kan şekeri
- Kreatinin
- Serumda kalsiyum, fosfor, albümin, alkalen fosfataz, karaciğer enzimleri ve protein elektroforezi
- 24 saatlik idrarda kalsiyum ve fosfor düzeyi
- Tiroid ve paratroid hormon düzeyleri
- Kanda kalsitonin ve D vitamini düzeyleri ve
- CTX değeri bilinmelidir.

CTX (Tip I kolojen C-terminal Telopektid): Tip I kollojen kemiğe dayanıklılığını veren kemiğin major organik bileşenidir (39, 40). Kemik rezorpsiyonun farklı belirteçleri mevcutsa da, tip I kollojenin yıkımıyla dolaşım sistemine salınan CTX, bunlar içerisinde sensitivitesi ve spesifitesi en yüksek olan kemik rezorpsiyon belirteçidir (41-46).

Sabah açlık serum CTX değeri aşağıda belirtilen durumlarda kullanılmaktadır (42, 46-49):

- Kemik kayıp hızının belirlenmesinde
- Kalça kırık riskinin hesaplanmasında
- Hızlı kemik kaybedenlerinin belirlenmesinde ve tedavilerinin düzenlenmesinde
- Hormon replasman tedavisi (HRT) ile bifosfonat tedavisinin takibinde ve etkinliğin izlenmesinde
- Metabolik kemik hastalıklarının tedavisinde kullanılan ilaçların dozlarının belirlenmesinde
- En uygun tedavi seçeneğinin belirlenmesinde
- Paget hastalığının tedavi takibinde
- Kemik metastazlarının tespiti ve takibinde önemli bir parametredir.

Rosenquist ve arkadaşları (1998), kemik turnover sırasında CTX değerinin yükseldiğini, buna karşın, kemik turnoverının bifosfonatlarla baskılanmasının, CTX değerini düşürdüğünü ve bifosfonatların bu etkisinin başlaması için, kullanılmaya başlandıktan sonra en az 3 ay geçmesi gerektiğini ifade etmişlerdir (50).

Normalde kemik turnover her 150 ile 180 gün arasında gerçekleşmekte olup, normal serum CTX değeri > 300 pg/ ml'dir (51).

Bifosfonat kullanan hastalarda açlık serum CTX değerinin preoperatif dönemde, bifosfonatlara bağlı oluşabilecek çene osteonekrozu riskini öngörmede kullanılabilirliğini bildiren çalışmalar olmakla birlikte, henüz bu konuda oluşmuş bir konsensus bulunmamaktadır (52, 53).

2.1.6. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü ve Osteoporozda Tanı

Günümüzde kemik mineral yoğunluğu ölçümleri, osteoporoz riski altındaki hastaların değerlendirilmesinde ve kırık önleyici tedavilerin planlanmasında önemli bir role sahiptir (54-56).

Vücutta osteoporozla bağlı kırıkların sık meydana geldiği yerler de dahil olmak üzere, kemik minerali yoğunluğunu değerlendirmek için birçok teknik mevcuttur. En fazla onaylanmış teknik, kalça, omurga ve ön kol gibi biyolojik önemi olan kısımların **Dual Energy X ray Absorptiometry (DEXA)** ile değerlendirilmesidir (57). Bu bölgelerin tercih edilmesinin sebebi ise; hem kırık riskinin öngörülmesi, hem de Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği konsensuse göre osteoporoz ve Osteopeniyi tanımlarken kullandığı T skoru, postmenopozal beyaz kadınlardaki omurga ve kalçadaki kemik mineral yoğunluğunu baz almasıdır..

DEXA muayenesinde 3 temel amaç bulunmaktadır:

- 1) Osteoporoz tanısı koymak,
- 2) Hastalardaki kırık riskini değerlendirmek ve
- 3) Tedaviye verilen yanıtı izlemektir (58-61).

DEXA'nın avantajları ise:

- Kemik mineral yoğunluğu sonuçları Dünya Sağlık Örgütü'nün konsensusüne göre yorumlanabilmesi,

- Kırılma riskinin öngörülebilmesi,
- Tedaviye verilen yanıtın izlenebilmesi
- Tarama süresinin kısa olması
- Hastayı hazırlama süresinin kısa olması,
- Radyasyon dozunun düşük olması ve
- Güvenilir referans aralıklarının mevcut olmasıdır (62).

DEXA dışında da kemik yoğunluğunu ölçen sistemler mevcuttur. Bunlar; kalça ve omurgada ölçüm yapılabilen kantitatif bilgisayarlı tomografi, el, önkol ve topukta ölçüm yapılabilen periferel DEXA, topuk ve diğer periferel bölgelerde ölçüm yapabilen kantitatif ultrasondur (6, 63-67).

Kemik mineral yoğunluğu değerlendirilirken 2 skor bulunmaktadır. Bunlar; T ve Z skorlarıdır.

T skoru, kişinin kemik mineral yoğunluğu ile aynı cinsiyetteki sağlıklı genç yetişkin bireylerin kemik mineral yoğunluğu değerlerinin karşılaştırılmasıyla hesaplanır.

Z Skoru, kişinin kemik mineral yoğunluğu ile aynı cinsiyet ve yaştaki bireylerin kemik mineral yoğunluğunun karşılaştırılmasıyla hesaplanır (62).

Postmenopozal kadınlarda ve 50 yaş üstü erkeklerde T skorları, tanısal amaçla kullanılmaktadır. Diğer teknolojilerle birlikte, diğer popülasyonlarda ölçüm yapılan bölgelerde veya tercihen kırık riski taşıyan bölgelerde ise Z skoru tercih edilmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü'nün postmenopozal beyaz kadınlarda omurga, kalça ve önkol DEXA sonuçlarına göre osteopeniyi ve osteoporozu tanımlaması aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo-1) (68, 54).

Tablo-3: DEXA sonuçlarına göre osteopeni ve osteoporoz tanımı

Terminoloji	T skoru
Normal	$T \geq -1$
Osteopeni	$-2,5 < T < -1$
Osteoporoz	$T \leq -2,5$
Yerleşmiş Osteoporoz	$T \leq -2,5$ ve bir frajilite kırığının varlığı

Menopoz sonrası kadınlarda, T skoruna göre osteoporozun tanısı için KMY’da, genç yetişkin kadınların (20-29 yaş) ortalamasından 2.5 standart sapma azalma olması beklenir. Osteopeniyi tanımlamak için ise kemik yoğunluğu T skoruna göre, genç yetişkin kızların ortalamasından 1 ile 2.5 standart sapmanın olması gerekmektedir (54).

Osteoporozun tanısında ve osteoporozla bağlı oluşabilecek kırık potansiyelini öngörmeye kemik mineral yoğunluğu testinin kullanılması temel bir gereksinim olmuştur. İskeletin farklı bölgelerindeki kırıkları öngörmeye ve farklı tekniklerin performansında önemli değişiklikler mevcuttur. Herhangi bir kırığın öngörülmesi için, vücudun biyolojik anlamda önemli olan bölgelerindeki kemik mineral yoğunluğunda 1.5 standart sapma olması gerekir. DEXA ile kırık tahmini, en iyi femur boynunda yapılmaktadır.

Kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümlerinin geçerliliği ve epidemiyolojik bilgilerdeki artış, osteoporoz için daha önce tanımlanmış tanı kriterlerinden daha kesin sonuçlar elde edilmesine izin vermektedir (57, 69).

2.1.7. Osteoporozda Tedavi

Heidrich ve arkadaşları (1987), osteoporozla ilgili oluşan kırıkların tedavisinin, gerek bireysel gerekse de toplumsal boyutta yüksek maliyetli bir tedavi olduğunu, bu yüzden osteoporozun önlenmesinin en etkili yol olarak görülmesi gerektiğini bildirmişlerdir (70).

Osteoporozun önlenmesi ya da geciktirilmesi için iki yol mevcuttur: 1) doruk kemik kütlesini artırmak, 2) kemik kaybı oranını önlemek ya da azaltılmak. Çünkü hastanın kemik kütlesindeki azalma, osteoporozla bağlı oluşabilecek kemik kırığı riskini artırmaktadır (71).

Yeterli kalsiyum içeren diyet, egzersiz, sigara, alkol ve kafein gibi negatif yaşam tarzı faktörlerinden kaçınmak, genel popülasyonun pik kemik kütlesinin artırılmasında anahtar olarak kabul edilmektedir. Bu faktörler, savunmada ilk seçenek olarak düşünülmeli ve yaşamın erken evrelerinde önemleri vurgulanmalıdır. İkinci amaç ise, osteoporozu önlemek ya da tedavi etmek için doruk kemik kütlesi oluştuktan sonra kemik yıkımını yavaşlatmaktır. Diyet, egzersiz ve yaşam biçiminin yanısıra ilaç tedavilerinin de postmenopozal kemik kaybının önlenmesinde veya azaltılmasında etkili olduğu gösterilmiştir (70).

Perez ve arkadaşları (2004), Avrupa'da en çok kullanılan medikal ajanlar raloksifen, bifosfonatlardan alendronat, ibandronat ve risedronat, paratroid hormonu ve stronsiyum ranelattan türetilen ajanlar olduğunu, yakın zamana kadar hormon replasman tedavisinin de yaygın olarak kullanıldığını belirtmişlerdir. Bütün bu ajanların vertebra kırığı riskini azalttıkları, bunlardan bazılarının aynı zamanda vertebra dışındaki kırık riskini de düşürdüklerini, hatta spesifik kalça kırıklarının insidansında azalma sağladıkları rapor edilmiştir (72).

Selective estrogen-receptor modulators (SERM), östrojen reseptörüne bağlanan steroid olmayan ajanlardır. Hedef dokuya bağlı olarak östrojen agonisti ya da antagonisti olarak etkilerini gösterirler. SERM kavramı, meme dokusundaki bir östrojen antagonisti olan tamoksifen üzerine kurulmuştur. Tamoksifenin, kemik dokusu üzerinde kısmi agonisti olup, postmenopozal kadınlarda kemik kaybı oranını azalttığı bildirilmiştir. Postmenopozal osteoporozun korunmasında ve tedavisinde raloksifen ise, ulaşılabilir tek SERM'dir. Raloksifenin düşük kemik kütlesine sahip postmenopozal kadınlarda, kemik kaybını önleyerek vertebra kırıklarının % 30-50 oranında azalttığı rapor edilmiştir (72).

2.2. BİFOSFONATLAR

2.2.1. Genel Bilgi

Bifosfonatlar, postmenopozal osteoporozun tedavisinde kullanılan en güçlü antirezorptif ilaçlardır. Bu ilaçlar kemiğin temel organik bileşeni olan hidroksilapatite karşı kuvvetli kimyasal afiniteleri sayesinde, kemik üzerinde spesifik aktiviteye sahip pirofosfatların yapısal analoglarıdır.

Bifosfonatlar, 1990'lı yılların başında 3 kuşak olarak sınıflandırılmıştır; etidronatın temsil ettiği alkil türevleri ilk nesil ilaçları oluşturmuştur. İkinci nesil ise, alendronat ve pamidronat gibi bir terminal amino bifosfonatlardan meydana gelmiştir. Üçüncü kuşak bifosfonatlar ise, risedronat gibi siklik bir yan zincire sahip olmakla karakterize edilmiştir. Günümüzde ise bifosfonatlar sınıflandırılırken, biyokimyasal etki mekanizmaları göz önünde bulundurulmaktadır. Buna göre bifosfonatlar; mevalonat biyokimyasal yolunu kullanarak etki eden nitrojenli bifosfonatlar ve aminobifosfonatlar ile ATPaz biyokimyasal yoluna etki eden nitrojen içermeyen bifosfonatlar olmak üzere iki gruba ayrılmaktadırlar (73).

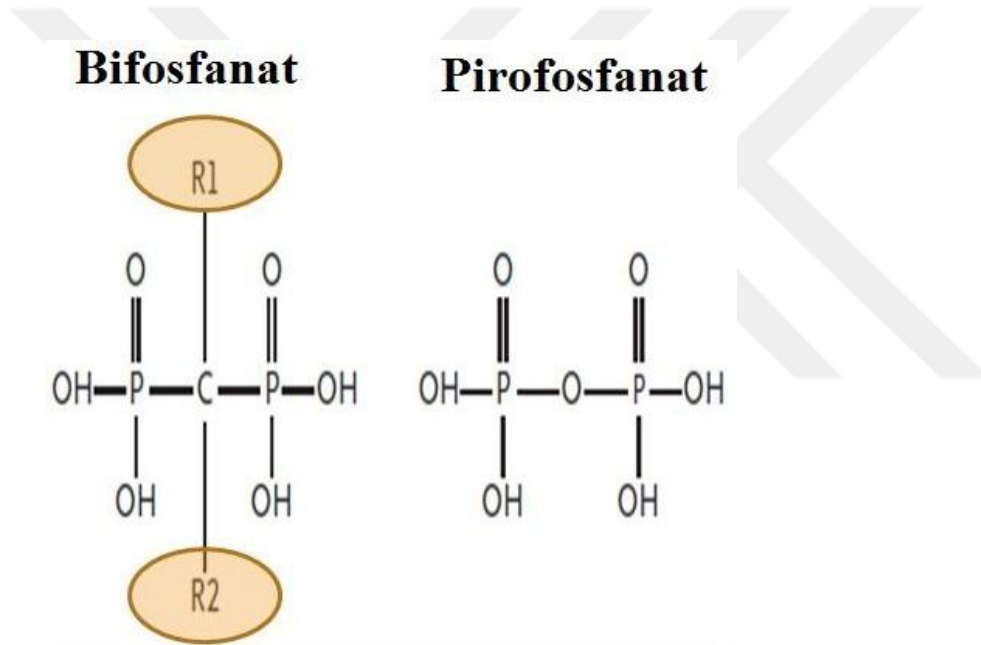
Bifosfonatlar, 1968 yılından beri klinik olarak kullanılmaktadırlar. 1995 yılında FDA'nın (Food and Drug Administration), alendronatın kullanılmasına izin vermesiyle kullanım prevalanslarında artış izlenmiştir (74).

Bifosfonatlar günümüzde osteoporoz, metastatik kemik hastalığı ve paget hastalığı gibi iskeletsel bozuklukların tedavisinde en çok kullanılan ajanlardır. Bifosfonatları, diğer terapilerden ayıran benzersiz farmakolojik özellikleri bulunmaktadır. Bunlar arasında kemik remodelinginin fazla olduğu yerlere seçici olarak bağlanma ve kemikten yavaş olarak salınma gibi özellikler yer almaktadır (75).

2.2.2. Bifosfonatların Kimyasal Özellikleri

Bifosfonatlar(BP), doğal olarak oluşan inorganik pirofosfatın kararlı analoglarıdır. Bu kararlılık, iki fosfatı birbirine bağlayan oksijen atomunu değiştiren

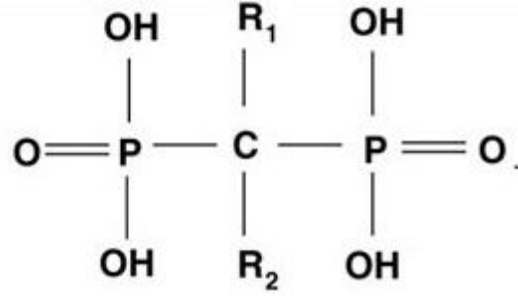
bir karbon atomu tarafından sağlanır. Böylece bifosfonat molekülleri, biyolojik bozunmaya karşı dirençli hale gelir. Klinik önemdeki BP'ların ortak bir karbon atomunu paylaşan iki fosfonat grubu vardır (P-C-P; Şekil-1). P-C-P grubu, sadece kimyasala değil, aynı zamanda enzimatik hidrolize de dirençlidir. Bu yüzden, bifosfonatlar vücuttaki metabolitlere dönüştürülemezler ve değiştirilmeden atılırlar. İki fosfonat grubu da çift fonksiyonludur. İki grup da hem kemik mineraline bağlanma, hem de hücre aracılı antirezorbtiif aktivite özelliğine sahiptir. Bir veya her iki fosfonat grubundaki değişiklikler, bifosfonatların kemik minerali için afinitesini ve biyokimyasal etkisini önemli ölçüde azaltabilir (76).



Şekil 3: Bifosfonatların yapısı (77)

Bifosfonatların mevcut pirofosfatlara ek olarak iki grubu bulunmaktadır. Bunlar merkezdeki karbon atomuna bağlanmış R1 ve R2 olarak adlandırılan yan zincirlerdir (Şekil-2). R1 grubu kemiğe bağlanmadan sorumluyken, R2 grubu ise antirezorbtiif etkiden sorumludur (78). Bu grupların varlığı, farklı özelliklere sahip çok sayıda bileşiğin sentezine olanak sağlamaktadır. Günümüzde klinik olarak kullanılan bifosfonatlar, aşağıdaki ortak farmakolojik özelliklere sahiptirler;

- ✓ Çoğu iskelet tarafından alınırlar ve hidroksilapatit kristallerine kuvvetli olarak bağlanırlar.
- ✓ Osteoklastlar tarafından meydana gelen kemik rezorbsiyonunu baskırlar.
- ✓ Uzun süre iskeletin yapısında kalırlar.
- ✓ Metabolize edilemeden idrarla vücuttan atılırlar (79).



Bisphosphonate	R1 side chain	R2 side chain
Etidronate*	OH	CH ₃
Clodronate**	Cl	Cl
Pamidronate**	OH	CH ₂ CH ₂ NH ₂
Alendronate*	OH	(CH ₂) ₃ NH ₂
Risedronate*	OH	CH ₂ -3-pyridine
Tiludronate*	H	CH ₂ -S-phenyl-Cl
Ibandronate**	OH	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)(pentyl)
Zoledronate**	OH	CH ₂ -imidazole

Şekil-4: Bifosfonatların yan zincirleri ve kullanım alanları (80)

*Malign olmayan durumlarda kullanılan bifosfonatlar

**Malign durumlarda ya da birden fazla endikasyonda kullanılan bifosfonatlar

2.2.3. Bifosfonatların Etki Mekanizması

Bifosfonatlarla yapılan erken dönem çalışmalarında, hidroksilapatitler üzerinde çoklu etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Bifosfonatlar arasındaki farklılıklar yıllar önce gösterilmişse de, hidroksilapatite bağlanmanın P-C-P grubu tarafından sağlandığı belirlenmiştir (81). Sato ve arkadaşları (1991), bifosfonatların ilk önce kalsifikasyonu ve in vitro koşullarda hidroksilapatitlerin erimesinin yanısıra, in vivo koşullarda ise kemik rezorpsiyonunu inhibe ettikleri bildirilmiştir (82).

Bifosfonatların farmakolojik etkileri, hem kemik minerallerine bağlanmalarına hem de hücreler (özellikle osteoklastlar) üzerindeki biyokimyasal etkilerine bağlıdır (83). Osteoklastlar, kemik rezorpsiyonu olarak adlandırılan bir süreçle kemikleri yıkarlar. Kemik dokularındaki birikimlerinden sonra bifosfonatlar, özel bir salınım mekanizmasıyla osteoklastlara verilir. Kemik ve osteoklastlar arasında yer alan rezorpsiyon bölgesinin asidik olması bifosfonatların bağlarının çözülmesini tetikleyerek, sıvı fazlı endositoz yoluyla alımlarını ve birikimlerini sağlar (83, 84). Bu asidik ortam, osteoklast membranında bulunan bir proton pompasıyla sağlanır ve kemik rezorpsiyonunda rol oynar (85, 86).

Osteoklastlar tarafından alınmalarıyla birlikte bifosfonatlar inhibe edici etkilerini, iki temel mekanizmayla gösterirler. Etidronat ve klodronat gibi birinci nesil bifosfonatlar yapılarında azot bulundurmazlar ve pirofosfatların analogları gibi faaliyet gösterirler. Bu gruptaki bifosfonatlar, ATP'nin sitotoksik bir analoguna metabolize edilirler. Bu sitotoksik analog, mitokondrial adenin nükleotid translokazı inhibe ederek apoptozu tetikler (87, 88).

Alendronat ve pamidronat gibi alkil zincirlerinde azot içeren ve birinci nesil bifosfonatlara oranla 10-100 kat daha güçlü bifosfonatlar, ise kemik rezorpsiyonunu mevalonat yolunu kullanarak inhibe ederler (89). Mevalonat yolu prenylatin için gereklidir. Prenylatin olmadan osteoklastların aktiviteleri azalır ve apoptozis gerçekleşir (90).

Bifosfonatlar ayrıca kemik iliği stromal hücrelerini çoğaltıp, osteoblastların proliferasyonunu başlatırlar (91). Bifosfonatların antirezorbtif özelliklerinin yanısıra antitümoral ve antianjiojenik etkileri de bulunmaktadır (92, 93).

2.2.4. Bifosfonatların Farmakokinetiği

Bifosfonatlar oral ya da intravenöz yolla uygulanabilirler. Oral bifosfonatlar bütün gastrointestinal sistemden emilebilse de, ortalama biyoyararlanımları % 1-3 oranındadır. Bifosfonatlar gastrointestinal boşlukta kalsiyumla şelatlar oluşturarak, emilimleri daha da zor bir bileşik meydana getirirler. Fakat daha yüksek dozlarda bifosfonatların düşük bir fraksiyonu, kalsiyumla kombinasyon halinde bulunur ve bu sayede biyoyararlanımı artar. Emilim, yiyecek ve içeceklerin yanısıra iki değerlikli kationlarla da azalmaktadır (94, 74).

Emilen dozun yaklaşık olarak % 50'si hızlı bir şekilde böbreklerden atılmaktadır. Geriye kalan ise büyük oranda kemiklere dağılmaktadır. Kemiklerdeki bifosfonatlar kemik yapımıyla daha da kemiğe gömülebilir ya da kemik rezorpsiyonu neticesinde serbest de kalabilirler. Bifosfonatların iskeletsel yarı ömürlerinin birkaç yıla kadar uzaması bu fenomenle açıklanmaktadır (95, 78).

Bifosfonatların, P-C-P yapısı hidrolize karşı dirençlidir. Aslında bifosfonatların sadece birkaçı metabolize olabilmektedir. Etidronat ve klodronat gibi azot içermeyen bifosfonatlar, ATP'nin sitotoksik bir analoguna metabolize edilebilmektedir (87).

Bifosfonatların kendileri esas olarak böbrekle itrah edilirler. Fakat, küçük bir miktarı ise safra ile atılmaktadır. Bu nedenle böbrek fonksiyonları bozulmuş hastalarda, bifosfonatlar dikkatli kullanılmalıdır (95, 78).

2.2.5. Postmenopozal Osteoporoz Tedavisinde Bifosfonatların Kullanılması

Osteoporozda bifosfonat endikasyonu, bifosfonatların en son oluşmuş endikasyonudur. Üstelik günümüzde osteoporozun major tedavisini, bifosfonatlar oluşturmaktadır. İlk defa etidronat, osteoporozun tedavisinde kullanılmıştır. Etidronatı sırasıyla alendronat, risedronat, ibandronat ve en son olarak da zolendronat izlemiştir. Bu bifosfonatlar, postmenopozal osteoporozlu kadınlarda kemik kütlelerinde artış, omurga kırık riskinde % 30-70, iskeletin diğer bölgelerinde de farklı oranlarda kırık riskinde düşüş sağlamıştır (96). Bifosfonatların osteoporozda kullanımını aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo-2).

Tablo- 4: Bifosfonatların osteoporozda kullanımı (97)

	Primer Endikasyonu	Azot içeriyormu	Dozu	Uygulama şekli
Alendronat (Fosamax)	Osteoporoz	Evet	10 mg/ gün 70 mg/ hafta	Oral
Risedronat (Actonel)	Osteoporoz	Evet	5 mg/ günde 35mg/haftada	Oral
İbandronat (Bonvia)	Osteoporoz	Evet	2.5 mg/ gün 150 mg/ ay 3 mg/ 3 ay	Oral IV
Pamidronat (Aredia)	Kemik metastazlarında	Evet	90mg/3 hafta	IV
Zolendronat (Zometa)	Kemik metastazlarında	Evet	3 mg/ 3 hafta	IV

2.2.6. Bifosfonatların Yan Etkileri

Tosteson ve arkadaşları (2003), bifosfonatlar, genel olarak güvenli ilaçlar olarak kabul edildiğini ve farklı hastalıklardan muzdarip birçok hastada yaygın olarak kullanıldıklarını, fakat bir takım yan etkilerinin de olduğunu vurgulamışlardır (98).

Oral bifosfonatların kullanımı, üst gastrointestinal sistemde yan etkiler meydana getirebilmektedir. Bu da, ilacın alımının hastalar tarafından bırakılmasına neden olmaktadır (99).

Klodronat ve etidronat gibi azot içermeyen bifosfonatların üst gastrointestinal sistemde yan etkileri azdır ve daha çok ishal tablosu ön plana çıkmaktadır (100).

Buna karşın azot içeren bifosfonatlarda ise, sıklıkla özofajit veya özofajal erozyon gibi üst gastrointestinal sistem hastalıklarına rastlanılmaktadır (101).

Parantral yolla alınan bifosfonatlarda ise ateş, kas ağrısı, tükenmişlik ve birçok durumda kemik ağrısının da eşlik ettiği grip benzeri akut faz reaksiyonları gözlenebilmektedir. Bu semptomlar kendiliğinden sınırlanmakta ve birkaç saatten birkaç güne kadar geçebilmektedir (102).

Bifosfonatların yan etkilerinden biri de uzun süreli tedavi alan hastalarda, görülme yerleri ve radyolojik görünümleri nedeniyle atipik olarak kabul edilen kırıklardır. Bu kırıklar osteoporozla bağlı oluşan kırıkların profilini yansıtmamaktadır. Remodeling sürecinin uzun süre inhibe edilmesinin bu yan etkinin fizyopatolojisinin temelini oluşturabileceği düşünülse de, bu ilişki daha tam olarak ortaya konmamıştır (96).

Bifosfonatların en ciddi yan etkilerinden biri çenelerde osteonekroz oluşturabilmesidir (103). Bifosfonatlara bağlı oluşan osteonekroz, kendi kendini sınırlayabilen hafif vakalardan rekonstrüktif cerrahiye ihtiyaç duyan şiddetli vakalara kadar değişik şekillerde karşımıza çıkabilmektedir (104).

Bifosfonat kullanımına bağlı çene kemiklerinde oluşan osteonekrozlar, ilk olarak 2003 yılında yayınlanmıştır. Bifosfonatların neden özellikle çene kemiklerinde osteonekroz oluşturdukları, henüz tam anlamıyla açıklanamamıştır. Bifosfonatların alveol kemikleri gibi remodeling oranı yüksek kemiklerde ve komşu yumuşak dokularda fazlaca birikmesi ve bunun sonucunda mukozanın bütünlüğünün bozulduğu durumlarda yara iyileşmesinin gerçekleşmediği, açıkta kalan çene kemiklerinde sekonder enfeksiyonların olduğu ve zamanla osteonekrozun meydana geldiği fikri ön plana çıkmaktadır (105).

Bifosfonatlara bağlı çene osteonekrozu (BRONJ), etkilenen hastalarda morbiditeye sebep olarak yaşam kalitesini olumsuz etkilemektedir. Hastada BRONJ teşhisi yapılmadan önce aşağıdaki kriterlerin sağlanıyor olmasına dikkat edilmelidir:

1. Şimdi ya da geçmişte bifosfonat tedavisi almış olmak
2. Maksillofasiyal bölgede 8 haftadan fazla süreyle etkilenmiş kemik varlığı

3. Çenelerde radyoterapi öyküsünün olmaması.

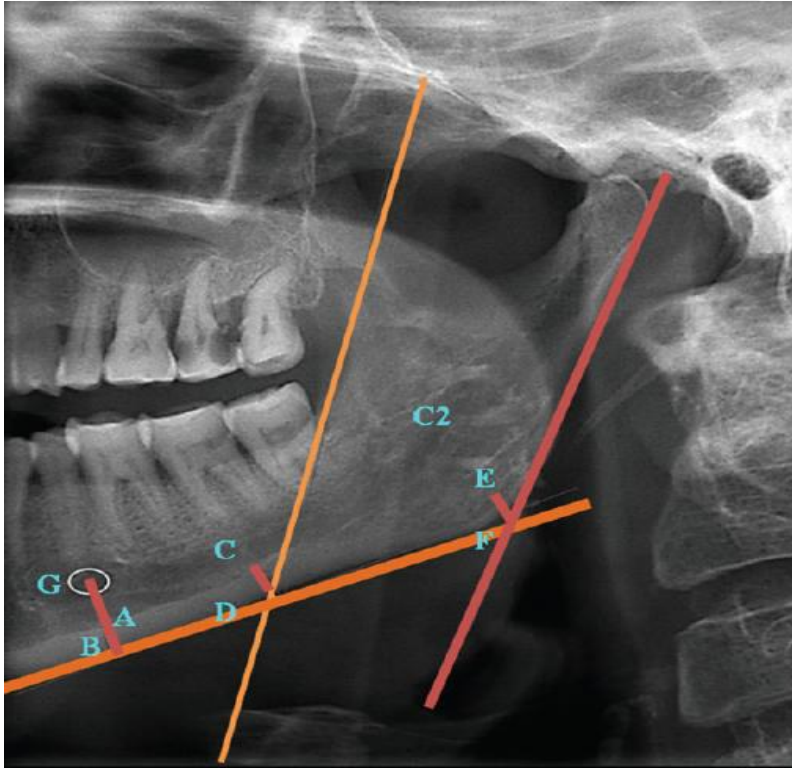
İntravenöz olarak uygulanan bifosfonatların, hiperkalsemi ve kemik metastazlarının tedavisindeki klinik etkinliği iyi bilinmektedir. Malign hastalıklarda kullanılan IV bifosfonatlar, BRONJ için major risk faktörüdür. Bu ilaçları kullanan hastalarda BRONJ insıdansı % 0.8-12 arasında değişmektedir (106).

Dünya çapında 190 milyon oral bifosfonatın reçete edilmesi sayesinde, oral bifosfonatların osteopeni ve osteoporoz tedavisindeki klinik etkinliği iyi bilinmektedir. Araştırmacılar, oral bifosfonatlarla ilişkili osteonekroz olgularını sunmuşlarsa da, IV bifosfonatlarla kıyaslandığında, oral bifosfonatların BRONJ oluşturma riskinin daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalarda, alendronata bağlı gelişen BRONJ insıdansı yılda 0.7/ 100 000 olarak rapor edilmiştir (106).

2.3. OSTEOPOROZUN TANISINDA KULLANILAN MANDİBULAR RADYOMORFOMETRİK İNDEKSLER

Dünya Sağlık Örgütü, osteoporozun tanısında kemik mineral yoğunluğunun (KMY) ölçülmesini önermektedir. DEXA, in vivo kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesinde en iyi teknik olarak kabul edilmektedir. DEXA omurga, femur başı ve ön kol gibi vücudun belirli yerlerinde kemik mineral yoğunluğunu ölçebildiği gibi, bütün vücutta bu ölçüm gerçekleştirilebilir (7). Fakat bu avantajlarına karşın, DEXA ulaşılması zor ve pahalı bir görüntüleme tekniğidir (107).

Dişhekimliği pratiğinde özellikle de yaşlı insanlarda, dişleri ve çene kemiklerini etkileyen hastalıkların tanısında, çok sayıda panoramik radyografiler alınmaktadır (8). Panoramik radyografilerde mandibuladaki kemik kütlesini değerlendirmek ve osteoporozun belirtilerini tespit etmek için niteliksel ve niceliksel bazı indeksler mevcuttur. Bu indekslerde, panoramik radyografiler üzerinde önemli anatomik oluşumlar arasındaki uzaklıklar esas alınır. Bu uzaklıklardan en çok kullanılanları ve ifade ettikleri Resim-2’de gösterilmiştir (108):



Resim-1: Mandibular Radyomorfometrik İndeksler (109)

3. MATERYAL VE METOD

3.1. Hasta seçimi ve grupların oluşturulması

Çalışmamız 60 postmenopozal osteoporoz hastasının dahil edileceği klinik bir çalışma olarak planlandı. Hastaların osteoporoz takibi için Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabim Dalıyla, DEXA görüntülerinin alınması için Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biofizik Anabim Dalıyla birlikte çalışma konusunda anlaşıldı.

Çalışmanın finansal desteği için 17.01.2017 tarihinde Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'ne başvuruldu. Projemiz Diş.17.002 proje numarasıyla 21.03.2017 tarihinde Dicle Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü'nden onay aldı.

Çalışmamız, 15.03.2017 tarihinde 2017/3 protokol numarasıyla Dicle Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan onay aldı.

Çalışmamıza dahil edilen hastalar çeşitli şikayetlerle Dicle Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Polikliniğine 01.05.2017-31.12.2017 tarihleri arasında başvurmuş, 45-70 yaş aralığındaki postmenopozal osteoporoz tanısı konmuş bayan hastalardan seçildi. 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. Dahil edilen 93 hastadan 13'ü kemik metabolizmasını etkileyen sistemik hastalıklar nedeniyle, 12'sinde radyografide mental foramenin tam tespit edilememesi, 8'inde ise mandibulada cerrahi öyküsünün olması sebebiyle çalışmadan çıkarıldı. Geriye kalan 60 hastadan 2 grup oluşturuldu:

1. grubu postmenopozal osteoporozla bağlı bifosfonat kullanan hastalar, 2. grubu ise postmenopozal osteoporoz tanısı konmuş fakat ilaç kullanmayan hastalar (kontrol grubu) oluşturdu.

1. Grup (bifosfonat kullanan hastalar): Bu grupta 30 hasta yer almaktadır.
2. Grup (bifosfonat kullanmayan hastalar): Bu grupta da 30 hasta yer almaktadır.

3.1.1. Dahil etme kriterleri

- ✓ 45-75 yaş aralığında olup doğal yoldan menopoza girmiş olmak,
- ✓ En az bir yıldır menstrüasyon görmemiş olmak,
- ✓ Postmenopozal osteoporoz tanısı konmuş olmak,
- ✓ Panoramik radyografilerde mandibulanın inferior korteksinin ve mental foramenin izlenebiliyor olması

3.1.2. Dahil etmeme kriterleri

- ✓ Radyografileri hatalı olan hastalar
- ✓ Maksillofasiyal bölgede travma ve rekonstrüksiyon öyküsü olan hastalar
- ✓ Mandibulada kistik veya tümoral lezyonların varlığı olan hastalar
- ✓ Mandibulada cerrahi öyküsü olan hastalar
- ✓ İskelet metabolizmasını etkileyen sistemik hastalık varlığı
- ✓ İskelet metabolizmasını etkileyen ilaç kullanımı

3.2. Mandibular radyomorfometrik indekslerin ölçülmesi

Bütün hastalardan panoramik radyografiler (Planmeca promax D-054SB2, Helsinki, Finland) 68 Kv, 9 Ma 16 saniye aralığındaki şutlama parametleriyle metapacs programı kullanılarak alındı (Resim-2). Panoramik radyografilerdeki distorsiyon miktarını hesaplayabilmek ve gerçeğe yakın ölçümler yapabilmek için, bütün hastalara mental bölgeye yakın olması sebebiyle premolar bölgede steril spanç içinde 4 mm çapında metal bilye ısırıldı (110).

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. Alınan panoramik radyogramlarda:

- Foramen mentalenin sınırlarının tam olarak izlenebildiği,
- Kortikal kemiğin alt ve üst sınırlarının net olarak görüldüğü,

- Ölçülecek sahalarda artefakt bulunmayan ve
- Mandibula sınırlarının takip edilebilir olduğu radyogramlar incelemeye alındı. Bu koşulları sağlamayan radyogramlar araştırma dışı bırakıldı. Çekilen uygun dijital panoramik radyogramlar üzerinde radyomorfometrik analizler yapıldı.

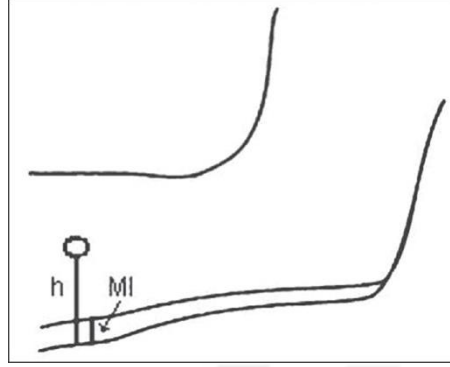


Resim-2: PlanmecaPromax Panoramik Cihazı

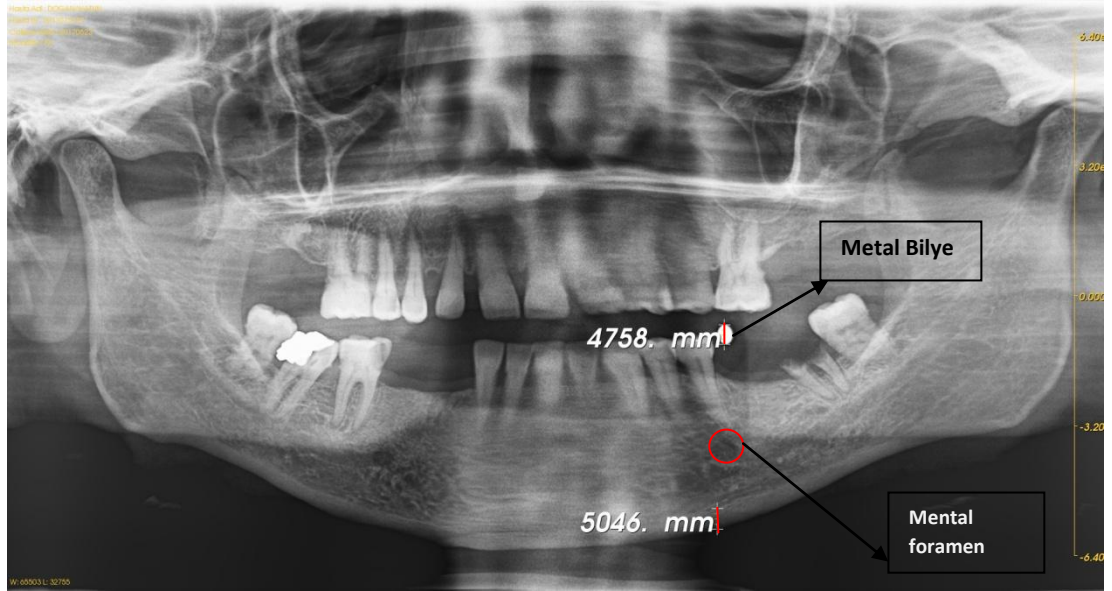
Bu analizlerden Mental İndeks (Mİ) ve Mandibular Kortikal İndeks (MKİ) seçilerek, panoramik radyografiler üzerinde ölçümler yapıldı.

3.2.1. Mental indeks: Bu yöntemde mandibulanın kortikal genişliği mental foramen bölgesinde ölçülmektedir (11). Mental foramen tespit edilir ve mandibulanın alt kenarını dik kesecek ve mental foramenin merkezinden geçen bir doğru çizilir. Kortikal genişlik bu noktada ölçülür (şekil-3). Mental indeks, daha önce hastaya ısırtığımız steril spancın içine yerleştirilmiş 4 mm çapındaki metal bilyenin gerçek çapının radyografideki çapına oranıyla, mental indeksin radyografide ölçülen

değeriyle gerçek değeri arasındaki oranın eşit olmasından faydalanarak gerçeğe yakın olarak ölçüldü (Resim-3).



Şekil-3: Mental İndeks (111)



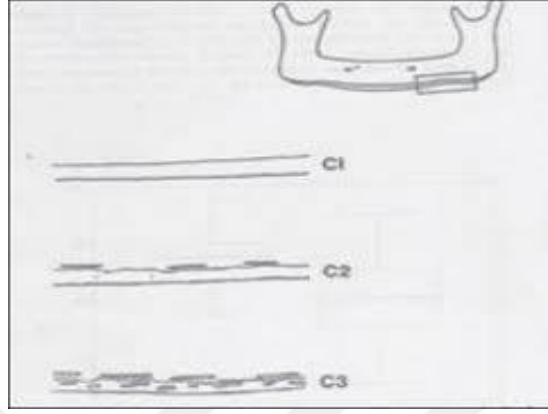
Resim-3: 4 mm'lik bilye kullanılarak mental indeksin gerçeğe yakın olarak ölçülmesi

3.2.2. Mandibular kortikal indeks (MKİ): Bu indekse göre mandibular korteksin mental foramenin distalindeki bölümü aşağıdaki kriterlere göre üç sınıfa ayrılır (Şekil-4) (11):

C1: Korteksin endosteal kenarı düzgündür.

C2: Uni/ bilateral olarak endosteal sınırdaki rezorpsiyon kavimleri ve tabakalaşma (1-3 adet) vardır.

C3: Endosteal kenar belirgin olarak porozdür.



Şekil-4: Mandibular kortikal indeks (112)

3.3. Hastalarda kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesi: Hastaların mandibular kemik yoğunluğunu ölçmek için, hastalar Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Polikliniğine konsülte edildi. Kemik dansitometre ölçümlerinde, Hologic, Discovery QDR 4500 A model DEXA (Dual Energy X-ray Absorbtiometry) cihazı kullanıldı (Resim-4).

Hasta çekimlerinde hasta sırt üstü yatırılarak tüm vücut (total body) çekim protokolü uygulandı. Çekim yapıldıktan sonra, analizlerini yapmak istediğimiz sol mandibula simfizden angulusa uzan bölge seçilerek analizi yapılacak değerler elde edildi. Tüm çekimlerden önce, cihazın günlük kalibrasyonları, uygun fantom ile cihazdaki yüklü çekim prosedürleri uygulanarak aynı personel tarafından yapıldı.



Resim-4: Hologic discovery DEXA cihazı (Bedford, MA 01730, USA)

3.4. İstatiksel analiz

Çalışmamızda tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, standart sapma, standart hata, minimum ve maksimum değerler verilmiş olup, bağımsız gruplara ait ortalamalar arası farkların karşılaştırılmasında istatistiksel analiz yöntemlerinden Independent t-testi, betimsel istatistik (frekans, yüzde hesabı) için Ki-kare testi ve değişkenler arası ilişkilerin değerlendirilmesinde Korelasyon analizi testlerinden yararlanılmıştır.

Tanımlayıcı istatistikler ve analizler R version 3.2.3 (2015-12-10), Copyright (C) 2015 The R Foundation for Statistical Computing free software bilgisayar paket programı kullanılarak yapılmıştır. $p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma kapsamına alınan hastalara ait elde edilen veriler, istatistiksel olarak analiz edildi ve yapılan sıralama doğrultusunda değerlendirilerek yorumlandı.

1- Çalışma kapsamına dahil edilen bifosfonat ve kontrol grubundaki toplam 60 postmenopozal osteoporoz hastasının yaş, menopoza girme yaşı ve menopozdan sonra geçen süreler istatistiksel olarak değerlendirilmiş ve sonuçlar Tablo-3'te gösterilmiştir.

Gruplar		n	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. sapma
Kontrol Grubu (1. grup)	Yaş	30	50	70	61,90	6,266
	Menopoza girme yaşı	30	30	54	46,23	4,725
	Menopozdan sonra geçen süre	30	4	25	15,67	6,172
Bifosfonat Grubu (2. grup)	Yaş	30	53	70	64,57	6,061
	Menopoza girme yaşı	30	29	57	46,80	4,802
	Menopozdan sonra geçen süre	30	5	27	17,77	5,793

Tablo-3: Bifosfonat ve kontrol gruplarındaki bireylerin yaş, menopoza girme yaşı ve menopozdan sonra geçen süreleri tanımlayan istatistiksel değerlendirmeler (n: olgu sayısı)

Tablo-3'teki veriler değerlendirildiğinde,

1. grup olan kontrol grubundaki 30 hastanın yaş aralığının 50-70 arasında olduğu ve yaş ortalamasının 61.90 olarak saptandığı görülmüştür (SS=6.266). Bu grupta menopoza girme yaşlarının 30-54 yaş aralığında olduğu (ortalama: 46.23) ve

menopozdan sonra geçen sürenin ise 4-25 yıl aralığında yer aldığı (ortalama: 15.67) izlenmiştir (Tablo-3).

2. gruptaki bifosfonat grubunda yer alan 30 hastanın ise yaş aralığının 53-70 arasında olduğu ve yaş ortalamalarının 64.57 olduğu saptanmıştır (SS=6.061). Bu gruptaki hastaların menopoza girme yaşlarının 29-57 yaş aralığında olduğu (ortalama: 46.80) ve menopozdan sonra geçen sürenin ise 5-27 yıl (ortalama: 17.77) aralığında olduğu görülmüştür (Tablo-3).

Bu sonuçlar yorumlandığında, her 2 grupta yer alan hastaların gerek yaş aralıklarının, gerek menopoza giriş yaşlarının ve gerekse menopozdan sonra geçen sürenin hemen hemen benzer olduğu ve aralarında önemli bir farklılığın olmadığı görülmüştür.

2- Bifosfonat ve kontrol gruplarına ait mental indeks, mandibular kortikal indeks, mandibula T skoru ve lumbar T skorlarının değerleri Tablo- 4'te gösterilmiştir.

	Gruplar	n	ortalama	Std. sapma	Ortalama std hatta	p
Mental indeks	Kontrol	30	3,3500	0,61581	0,11243	0,357
	Bifosfonat	30	3,5347	0,89834	0,16401	
Mandibular kortikal indeks	Kontrol	30	2,43	0,728	0,133	0,844
	Bifosfonat	30	2,47	0,571	0,104	
Mandibula T skoru	Kontrol	30	1,5593	0,40635	0,07419	0,488
	Bifosfonat	30	1,6368	0,45111	0,08236	
Lumbar T skoru	Kontrol	30	-3,1533	0,48971	0,08941	0,043
	Bifosfonat	30	-2,9167	0,38871	0,07097	

Tablo-4: Gruplar arasındaki mental indeks, mandibular kortikal indeks, mandibula T skoru ve lumbar T skorunun kıyaslanması ($p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı)

Kontrol grubunda mental indeks ortalamasının 3.3500 mm, bifosfonat grubunda ise 3.5347 mm olduğu görülmüştür (standart sapma sırasıyla 0.61581, 0.89834).(Tablo-4).

Mandibular kortikal indeks ortalaması ise kontrol grubunda 2.43, bifosfonat grubunda ise 2.47 olarak tespit edilmiştir (standart sapma sırasıyla 0.728, 0.571). (Tablo-4).

Mandibula T skoru ortalaması kontrol grubunda 1.5593 iken, bifosfonat grubunda 1.6368 olarak saptanmıştır (standart sapma sırasıyla 0.40635, 0.45111). (Tablo-4).

Lumbar T skoru kontrol grubunda -3.1533, bifosfonat grubunda ise -2.9167 olarak görülmüştür (standart sapma sırasıyla 0.48971, 0.38871). (Tablo-4).

Bu parametrelerde, bifosfonat ve kontrol grupları arasında sadece lumbar T skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmiştir. Bifosfonat kullanan hasta grubunda lumbar kemik mineral yoğunluğunda, bifosfonat kullanmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlılık gösteren bir artışın söz konusu olduğu saptanmıştır ($p=0.043 < 0.05$). (Tablo-4).

Lumbar T skorunun -2.5'ten küçük olması iki gruptaki hastaların tamamının osteoporoz olduğunu göstermektedir. Mandibula, lumbar kemiğe göre daha kortikal bir yapıya sahiptir. Mandibulada mental indeks, mandibular kortikal indeks ve mandibula kemik yoğunluğunda kontrol ve bifosfonat gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken, lumbar kemik yoğunluğunun bifosfonat grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek çıkması bifosfonatların spongiöz kemikteki etkinliklerinin daha fazla olmasından kaynaklı olabilir.

3- Gruplar arasındaki mandibular kortikal indeks dağılımları tablo 5'te gösterilmiştir

			MANDİBULAR KORTİKAL İNDEKS			Toplam
			C1	C2	C3	
Gruplar	Kontrol	Kişi sayısı	4	9	17	30
		Grup içindeki yüzdesi	% 13,3	% 30,0	% 56,7	% 100,0
		Toplamdaki yüzdesi	% 6,7	% 15,0	% 28,3	% 50,0
	Bifosfonat	Kişi sayısı	1	14	15	30
		Grup içindeki yüzdesi	% 3,3	% 46,7	% 50,0	% 100,0
		Toplamdaki yüzdesi	% 1,7	% 23,3	% 25,0	% 50,0
Toplam		Kişi sayısı	5	23	32	60
		Toplamdaki yüzdesi	% 8,3	% 38,3	% 53,3	% 100,0

Tablo- 5: Gruplar arasındaki mandibular kortikal indeks dağılımları

Kontrol grubundaki hastaların mandibular kortikal indeks sınıflamasına göre 17'si C3, 9'u C2 ve 4'ü C1 tipi kemiğe sahipken, bifosfonat grubundaki hastalardan 15'i C3, 14'ü C2 ve 1'i C1 tipi kemiğe sahiptir. Mandibular kortikal indekste iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmazken, bütün hastaların % 91.7 'si C2 ve C3 tipi kemiğe sahiptir (mandibulada orta ve ileri derecede kortikal erozyon mevcut). (Tablo-5).

4- Gruplar arasındaki lumbar T skoru, mandibula T skoru, mental indeks ve mandibular kortikal indeksin birbirleriyle korelasyonu Tablo-6'da gösterilmiştir.

Gruplar			LUMBAR T SKORU	MANDİBULA T SKORU	MENTAL İNDEKS	MANDİBULAR KORTİKAL İNDEKS
Kontrol	LUMBAR T SKORU	Pearson Korelasyon	1	0,039	0,095	0,077
		p		0,836	0,617	0,687
		n	30	30	30	30
	MANDİBULA T SKORU	Pearson Korelasyon	0,039	1	0,148	0,366(*)
		p	0,836		0,434	0,047
		n	30	30	30	30
	MENTAL İNDEKS	Pearson Korelasyon	0,095	0,148	1	0,051
		p	0,617	0,434		0,790
		n	30	30	30	30
	MANDİBULAR KORTİKAL İNDEKS	Pearson Korelasyon	0,077	0,366(*)	0,051	1
		p	0,687	0,047	0,790	
		n	30	30	30	30
Bifosfonat	LUMBAR T SKORU	Pearson Korelasyon	1	-0,106	0,107	0,036
		p		0,579	0,574	0,849
		n	30	30	30	30
	MANDİBULA T SKORU	Pearson Korelasyon	-0,106	1	0,254	0,057
		p	0,579		0,175	0,766
		n	30	30	30	30
	MENTAL İNDEKS	Pearson Korelasyon	0,107	0,254	1	0,205
		p	0,574	0,175		0,278
		n	30	30	30	30
	MANDİBULAR KORTİKAL İNDEKS	Pearson Korelasyon	0,036	0,057	0,205	1
		p	0,849	0,766	0,278	
		n	30	30	30	30

Tablo- 6: Gruplar arasındaki lumbar T skoru, mandibula T skoru, mental indeks ve mandibular kortikal indeksin birbirleriyle korelasyonu

(p < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı, n: olgu sayısı)

Kontrol grubunda mandibula T skoru ile mandibular kortikal indeks arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (p=0.047). Bu durum, kontrol grubunda mandibulada kemik yoğunluğu arttığı halde, mandibulanın kortikal kısmında erozyonun da arttığı şeklinde yorumlanmıştır (Tablo-6).

5- Bifosfonat ve kontrol gruplarında kayıp diş sayısının mandibula T skoru, mental indeks ve mandibular kortikal indeksle korelasyonu Tablo-7’de gösterilmiştir.

Gruplar			Mandibula T skoru	Mental indeks	Mandibular kortikal indeks
Kontrol	Kayıp diş sayısı	Pearson Korelasyon	-0,145	-0,171	0,171
		p	0,443	0,365	0,366
		n	30	30	30
Bifosfonat	Kayıp diş sayısı	Pearson Korelasyon	-0,367(*)	-0,284	0,024
		p	0,046	0,129	0,902
		n	30	30	30

Tablo-7: Kayıp diş sayısının mandibula T skoru, mental indeks ve mandibular kortikal indeksle korelasyonu ($p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı, n: olgu sayısı)

Kontrol grubunda kayıp diş sayısı ile mandibula T skoru, mental indeks ve mandibular kortikal indeks arasında korelasyon bulunmazken, bifosfonat grubunda kayıp diş sayısı ile mandibula T skoru arasında negatif korelasyon görülmüştür ($p=0.046$). (Tablo-7).

Bifosfonat kullanan hastalarda, ağızdaki diş sayısı arttıkça, kemik mineral yoğunluğu da artmıştır. Bu durum, dişlerin fonksiyonda olması ve bifosfonat alımının, kemik üzerinde sinerjik bir etki oluşturarak kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı şeklinde yorumlanmıştır.

6-Hareketli protez varlığının mandibula parametreleriyle ilişkisi Tablo-8’de gösterilmiştir.

Hareketli protez varlığı		Gruplar	n	Ortalama	Std. sapma	Ortalama std. hatta	p
Yok	Mandibula T skoru	Kontrol	15	1,6047	0,48065	0,12410	0,424
		Bifosfonat	11	1,7514	0,41434	0,12493	
	Mental indeks	Kontrol	15	3,4580	0,71754	0,18527	0,167
		Bifosfonat	11	3,8764	0,76791	0,23153	
	Mandibular kortikal indeks	Kontrol	15	2,40	0,737	0,190	0,582
		Bifosfonat	11	2,55	0,522	0,157	
Var	Mandibula T skoru	Kontrol	15	1,5140	0,32652	0,08431	0,695
		Bifosfonat	19	1,5704	0,46885	0,10756	
	Mental indeks	Kontrol	15	3,2420	0,49567	0,12798	0,723
		Bifosfonat	19	3,3368	0,92732	0,21274	
	Mandibular kortikal indeks	Kontrol	15	2,47	0,743	0,192	0,845
		Bifosfonat	19	2,42	0,607	0,139	

Tablo-8: Hareketli protez varlığının mandibula parametreleriyle ilişkisi

($p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı, n: olgu sayısı)

Mandibulada hareketli protez varlığının, mandibula parametrelerine ait ortalama değerlerde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişime yol açmadığı tespit edilmiştir. Bunun sebebi, hastaların dişlerini kaybettikten uzun süre sonra hareketli protez kullanmaya başladığı şeklinde yorumlanmıştır (Tablo-8).

7-Yaşla mandibula T skoru, mental indeks, mandibular kortikal indeks ve lumbar T skoru ilişkisi Tablo-9’da gösterilmiştir.

Gruplar			Mandibula T skoru	Mental indeks	Mandibular kortikal indeks	Lumbar T skoru
Kontrol	Yaş	Pearson Korelasyon	-0,104	-0,384(*)	0,176	0,005
		p	0,586	0,036	0,352	0,979
		n	30	30	30	30
Bifosfonat	Yaş	Pearson Korelasyon	0,324	0,079	0,001	0,304
		p	0,081	0,680	0,997	0,102
		n	30	30	30	30

Tablo-9: Yaşla mandibula T skoru, mental indeks, mandibular kortikal indeks ve lumbar T skoru ilişkisi ($p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı, n: olgu sayısı)

Kontrol grubunda yaş ile mental indeks arasında negatif yönde bir korelasyon mevcut olup, bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=-0,384$; $p=0,036$) $r^2 = -0,384 \times -0,384=0,15$). Yani mental indeksteki değişimin yüzde 15’ i yaş değişkenine bağlıdır, yüzde 85 ’i ise hesaba alınmayan diğer faktörlerden kaynaklanmaktadır. Bu durum, kontrol grubunda yaş arttıkça mandibuladaki kortikal genişliğin (mental indeks) azaldığı şeklinde yorumlanabilir (Tablo-9).

8-Menopozdan sonra geçen süreyle mandibula T skoru, mental indeks, mandibular kortikal indeks ve lumbar T skoru arasındaki ilişki Tablo-10'da gösterilmiştir.

Gruplar			MANDİBULA T SKORU	MENTAL İNDEKS	MANDİBULAR KORTİKAL İNDEKS	LUMBAR T SKORU
Kontrol	Menopozdan sonra geçen süre	Pearson Korelasyon	-0,129	-0,310	0,210	-0,110
		p	0,498	0,095	0,266	0,563
		n	30	30	30	30
Bifosfonat	Menopozdan sonra geçen süre	Pearson Korelasyon	0,168	-0,144	0,076	0,161
		p	0,373	0,447	0,691	0,397
		n	30	30	30	30

Tablo-10: Menopozdan sonra geçen süreyle mandibula T skoru, mental indeks, mandibular kortikal indeks ve lumbar T skoru arasındaki ilişki ($p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı, n: olgu sayısı)

Menopozdan sonra geçen süreyle mandibula T skoru, mental indeks, mandibular kortikal indeks ve lumbar T skoru arasında, istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (Tablo-10).

9-Bifosfonat grubunda ilacı oral ve paranteral alan hastaların ilaç kullanım süreleri Tablo-11’de gösterilmiştir.

	İlaç alım yolu	n	ortalama	Std. sapma	Ortalamanın standart hatası
Bifosfonat kullanım süresi (yıl)	oral	26	5,88	2,903	0,569
	paranteral	4	6,00	3,162	1,581

Tablo-11: Bifosfonat grubunda ilacı oral ve paranteral alan hastaların ilaç kullanım süreleri (n: olgu sayısı)

Bifosfonatı oral olarak alan hastaların sayısı 26, paranteral alan hastaların sayısı ise 4’tür. Bifosfonatları oral olarak alanların ilacı kullanım süresi ortalama $5,88 \pm 2,903$ iken ilacı paranteral olarak alanların ilacı kullanım süresi $6 \pm 3,162$ ’dir (Tablo-11).

10- Bifosfonat grubunda (1. Grup), bifosfonat kullanım süresiyle lumbar T skoru, mandibula T skoru, mental indeks ve mandibular kortikal indeks arasındaki ilişki Tablo-12’de gösterilmiştir.

		Lumbar T skoru	Mandibula T skoru	Mental indeks	Mandibular kortikal indeks
Bifosfonat kullanım süresi (yıl)	Pearson korelasyon	-0,174	-0,384(*)	-0,133	-0,013
	p	0,358	0,036	0,484	0,947
	n	30	30	30	30

Tablo-12: Bifosfonat kullanım süresiyle lumbar T skoru, mandibula T skoru, mental indeks ve mandibular kortikal indeks arasındaki ilişki ($p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı, n: olgu sayısı)

Mandibula T skoru ve bifosfonat kullanım süresi arasında negatif bir korelasyon gözlenmiştir. Bu veriler bifosfonat kullanım süresi arttıkça, mandibulada kemik mineral yoğunlununun azaldığı şeklinde yorumlanabilir. Bu durum, bifosfonat grubundaki hastaların uzun süredir osteoporoz hastası olmasına bağlı olduğunu düşündürmüştür (Tablo-12).

11- Bifosfonat grubunda ilacın oral ya da parenteral alınmasının mandibula T skoru, mental indeks, mandibular kortikal indeksle ve lumbar T skoruyla ilişkisi Tablo-13’de gösterilmiştir.

	İlaç alım yolu	n	Ortalama	Std. sapma	Ortalama std. hatta	p
Mandibula T skoru	Oral	26	1,6168	0,46115	0,09044	0,546
	Parenteral	4	1,7665	0,41128	0,20564	
Mental indeks	Oral	26	3,5750	0,90948	0,17836	0,540
	Parenteral	4	3,2725	0,89582	0,44791	
Mandibular kortikal indeks	Oral	26	2,42	0,578	0,113	0,295
	Parenteral	4	2,75	0,500	0,250	
Lumbar T skoru	Oral	26	-2,9308	0,41257	0,08091	0,621
	Parenteral	4	-2,8250	0,17078	0,08539	

Tablo-13: Bifosfonat grubunda ilacın oral ya da parenteral alınmasının mandibula T skoru, mental indeks ve mandibular kortikal indeksle ilişkisi ($p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı, n: olgu sayısı)

İlacın oral ya da paranteral alınması mandibula T skoru, mental indeks, mandibular kortikal indeks ve lumbar T skoru üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır (Tablo-13).

12A- Mental indekste eşik değer Horner ve Davlin'nin önerdiği gibi 3 mm olarak kabul edildiğinde osteoporoz tanı oranı tablo-14'te gösterilmiştir (159).

	OSTEOPOROZ		
MENTAL İNDEKS < 3 mm	VAR	YOK	
VAR	18	0	18 (% 30,0)
YOK	42	0	42 (% 70,0)
	60 (% 100,0)	0 (% 0,0)	60

Tablo-14: Mental indekste eşik değer 3 mm olarak kabul edildiğinde osteoporoz tanı oranı

Mental indekste eşik değeri 3 mm olarak kabul edildiğinde tamamının osteoporoz hastası olduğunu bildiğimiz hastalardan sadece 18'i osteoporoz çıkmıştır. Gerçek durumla mevcut durum arasında % 70 oranında bir farklılık bulunmuştur (Farklılık=% 70 ; p<0,0001).

12B- Mental indekste eşik değer White ve arkadaşlarının önerdiği gibi 4 mm olarak kabul edildiğinde osteoporoz tanı oranı Tablo-15'te gösterilmiştir (9).

	OSTEOPOROZ		
MENTAL İNDEKS < 4 mm	VAR	YOK	
VAR	46	0	46 (% 76,7)
YOK	14	0	14 (% 23,3)
	60 (% 100,0)	0 (% 0,0)	60

Tablo-15: Mental indekste eşik değer 4 mm olarak kabul edildiğinde osteoporoz tanı oranı

Mental indekste eşik değeri 4 mm olarak kabul edildiğinde tamamının osteoporoz hastası olduğunu bildiğimiz hastalardan, 46'sı osteoporoz çıkmıştır. Gerçek durumla mevcut durum arasında % 23,3'lük farklılık bulunmuştur (Farklılık=% 23,3 ; p=0,0001). Mental indekste osteoporoz şüphesi için 4 mm eşik değerinin, gerçeğe daha yakın sonuçlar verdiği düşünülmüştür (Tablo-15).

13-Mandibular kortikal indeksin C2 ve C3 olduğu durumlarda osteoporozu destekleme oranları Tablo-16'te gösterilmiştir.

Mandibular kortikal indeks (C2, C3)	OSTEOPOROZ		
	VAR	YOK	
VAR	55	0	55 (% 91,7)
YOK	5	0	5 (% 8,3)
	60 (%100)	0 (% 0,0)	60

Tablo-16: Mandibular kortikal indeksin C2 ve C3 olduğu durumlarda osteoporozu destekleme oranları

Tamamının osteoporoz olduğunu bildiğimiz 60 hastamızda mandibular kortikal indeksi C2 ve C3 olan hastaların sayısı 55 olarak tespit edilmiştir. Mandibular kortikal indeks istatistiksel olarak % 91,7 oranında osteoporozu işaret etmiştir. Bu durum, mandibular kortikal indeksin gerçeğe oldukça yakın sonuçlar verdiği şeklinde yorumlanmıştır (Farklılık=%8,3; p=0,0625). (Tablo-16).

5. TARTIŞMA

Osteoporoz, kemiğin kırılabilirliğinde artışla karakterize, menopoz ve yaşlanma gibi çeşitli faktörlerle ilişkili olarak meydana gelen kemiğin en yaygın kronik hastalığıdır. Osteoporoz, bütün yaş gruplarında ve her iki cinsiyette görülse de yaşlılarda ve kadınlarda daha sık karşımıza çıkmaktadır. Yaşam süresinin artışına bağlı olarak nüfusun yaşlanması, osteoporozu küresel bir soruna dönüştürmektedir. Günümüzde 200 milyondan fazla insanın osteoporoz hastası olduğu tahmin edilmektedir. Uluslararası Osteoporoz Vakfı'nın istatistiklerine göre dünya genelinde 50 yaşın üstündeki her üç kadından birinin ve her beş erkekten de birinin yaşamları süresince osteoporozla ilgili kırıklara maruz kalması beklenmektedir (113).

Bütün dünyada olduğu gibi Türkiye'de de toplum giderek yaşlanmaktadır. Ülkemizde 2010 senesinde yapılan bir kırık araştırmasının sonucuna göre; 50 yaş ve üzeri bireylerin yarısında osteopeni, dörtte birinde ise osteoporoz tespit edilmiştir. 50 yaş ve üzeri kadınlarda osteoporoz oranı % 12.9 iken, erkeklerde bu oran % 7.5 olarak saptanmıştır. Türk toplumunda 50-64 yaş aralığındaki bireylerde ortalama yılda 24 000 kırık meydana gelmektedir. Bu kırıkların % 73'ü kadınlarda ve 75 yaşından sonra olduğu tespit edilmiştir. Türkiye'de 2050 senesinde nüfusun 100 milyona ulaşması, bu artışa paralel olarak 85 yaş ve üzerindeki bireylerin sayısında hem kadınlarda hem de erkeklerde 9 kattan fazla bir artış beklenmektedir. 70 yaşın üzerindeki bireylerin yaş oranının % 13, 50 yaş üzerindeki bireylerin oranının ise % 38 oranında artış sağlayacağı öngörülmektedir. Bu artışa paralel olarak, gerek osteopeni ve gerekse osteoporoz insidanslarında artış olacağı da kaçınılmaz bir sonuç olarak varsayılmaktadır (114-116).

Osteoporoz, kırık oluşturmadığı sürece klinik olarak semptom vermemektedir. Her kırık yaklaşmakta olan bir başka kırığın habercisi niteliğindedir. Kırıklar morbiditeye, sakatlığa ve başkasına bağımlı yaşamaya, yaşam kalitesinde azalmaya, sağlık hizmetlerine büyük mali yük oluşturmaya ve hatta mortaliteye sebep olmaktadır. Osteoporoz, erken tanı ve tedavi sayesinde kırık oluşturmadan engellenebilmektedir. Bu sebeple doktorların bu konudaki farkındalığının artırılması ve toplumun bilinçlendirilmesinin osteoporozu önlemede etkili olabileceği düşünülmektedir (113, 117, 118).

Menopoz sonrası dönemde, tip I osteoporoz (postmenopozal osteoporoz) bağı kırıkların insidansında, östrojen yetmezliğine bağı olarak artış gözlenmektedir (119). Kadınlarda, kemik kaybının menopoza bağı olarak daha fazla olması, osteoporoz yakalanma risklerini artırmaktadır. Bu sebeple osteoporozun toplumda daha çok bir kadın hastalığı olarak bilindiğı ve postmenopozal dönemde beyaz asyalı kadınların osteoporoz gelişimi açısından daha fazla risk altında olduğı da rapor edilmiştir (120, 121).

Gerek ülkemizde gerekse dünyada yaşlı nüfusun artması, diş hekimlerine çeşitli sebeplerle gelen yaşlı hastaların sayısında da artış sağlamıştır. Özellikle ilerleyen yaşla beraber dişlerin kaybedilmesi ve diş kayıplarının dental protezlerle düzeltilmesi için yaşlı hastalar diş hekimlerine sıklıkla başvurumaktadırlar. Diş hekimlerinin oral sağlığı vücudun genel sağlığından izole değerlendirilemeyeceğı gerçeğinden hareketle, hastalarının sistemik sorunları hakkında bilgi sahibi olması gerekmektedir.

Yaşlı hastalar tıp hekimlerinden çok diş hekimlerine başvurduklarından, diş hekimlerinin osteoporoz hakkındaki farkındalığının artması, osteoporozun diş hekimlerince erken teşhis edilmesini ve hastaların doğru yönlendirilmesini sağlayabilir.

Osteoporoz tanısı konmuş ya da osteoporoz riski taşıyan hastalarda tedaviye başlamadan önce; hastayı osteoporoz tedavisini düzenleyen tıp hekimlerine konsülte ettirmek, hastanın tedavi planlamasını gelen konsültasyonun sonucuna göre yapmak, tedavinin prognozunu olumlu etkileyecektir. Ayrıca bu sayede diş hekimleriyle osteoporoz tedavisini düzenleyen tıp hekimleri arasında, bilgi paylaşımı ve farkındalık artacaktır. Bizler de çalışmamıza dahil ettiğimiz bütün hastaları için Dicle Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Polikliniğinden konsültasyon yapılmasını talep ettik.

Osteoporoz, diş hekimliği pratiğini oldukça etkilemektedir. Protez planlanmasından, periodontal sağlığı ve oral cerrahi prosedürlerine kadar birçok işlemde osteoporoz, tedavinin prognozunda rol oynamaktadır.

Bizler de çalışmamıza dahil edilen bütün hastalarımızı, kemik kaybı riskinin en fazla olduğu postmenopozal osteoporozlu kadın hastalardan seçtik. Çalışmamıza katılan bifosfonat grubundaki hastaların yaş ortalaması 64,57±6,061 olup, omurga T skoru ortalaması ise -2,9167 ± 0,38871 olarak saptandı. Kontrol grubundaki hastaların ise yaş ortalaması 61,90 ± 6,266 olup omurga T skoru ortalamaları -3,1533 ± 0,48971 idi (Tablo-3).

Oral ya da intravenöz yolla alınan bifosfonatlar osteoporoz tedavisinde tercih edilen farmakolojik ajanlardır (122). Sadece 2003 yılında osteoporoz tedavisi için başvuran 6,3 milyon hastanın % 73'üne oral bifosfonatlar reçete edilmiştir. Yılda 190 milyondan fazla hastaya bifosfonat reçete edildiği tahmin edilmektedir (123). Bifosfonatlar, kemik mineral yoğunluğunu artırmada ve kırık riskini azaltmada etkili ilaçlardır (124, 125). Bu etkilerini, osteoklastlar tarafından yapılan kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek ve kemik döngüsünde azalma sağlayarak gerçekleştirirler (126).

1970'li yıllardan itibaren bifosfonatların osteoporoz tedavisinde kullanımı araştırılmaya başlandı (127). Storm ve arkadaşları 66 postmenopozal osteoporoz hastasında yaptıkları bir çalışmada (1990), yaklaşık üç yıllık bir sürenin sonunda postmenopozal osteoporoz için etidronat tedavisinin, vertebral kemik mineral içeriğinde anlamlı artışlar ile sonuçlandığı ve yaklaşık bir yıllık tedaviden sonra yeni vertebral kırık oranlarında anlamlı bir düşüş olduğu sonucuna varmışlardır (128).

Liberman ve arkadaşları (1995), 994 postmenopozal kadında alendronatın kemik mineral yoğunluğuna ve kırık oluşma insidansına etkisini araştırmışlardır. Alendronat ile günlük tedavinin omurga, kalça ve tüm vücuttaki kemik kütlelerini aşamalı olarak arttırdığını, omurga kırıklarının insidansını, vertebral deformitelerin ilerlemesini ve osteoporozlu postmenopozal kadınlarda boy kaybını azalttığını bildirmişlerdir (129).

Harris ve arkadaşları ise (1999), en az bir vertebra kırığının görüldüğü 2458 postmenopozal osteoporoz hastasında yaptıkları kontrollü randomize çalışmada, risedronat tedavisinin vertebra ve vertebra dışında kırıklardaki etkisini araştırmışlardır. Sonuçlara göre, risedronat tedavisinin yerleşmiş osteoporoz

tedavisinde etkili olduğunu ve hastalar tarafından iyi tolere edildiğini rapor etmişlerdir (130).

Reid ve arkadaşları (2002), düşük kemik yoğunluğuna sahip 351 postmenopozal kadın hastaya yılda bir verilen intravenöz zolendronik asit infüzyonlarının kırık önlemedeki etkisinin, günlük olarak alınan oral bifosfonatlardan farklı olmadığını belirtmişlerdir (131).

Chesnut ve arkadaşları (2004) yaygın vertebra kırığı olan 2946 osteoporotik kadında, ibandronatın günlük verilmesi ile 2 ayda bir verilmesinin kırık riski üzerine etkilerini incelemişlerdir. Araştırmacılar 3 yıllık prospektif çalışmanın sonucunda, vertebral kırık riskinde sırasıyla % 62 ve % 50 oranında anlamlı bir azalma olduğunu göstermişlerdir (132).

Black ve arkadaşları (2007), üç yıllık bir süre boyunca zoledronik asitin yıllık infüzyonlarının kırık riski üzerine etkilerini değerlendirmişlerdir. Üç yıllık çalışmalarının sonucunda, yıllık zoledronik asit infüzyonunun vertebral, kalça ve diğer bölgelerin kırık riskini önemli ölçüde azalttığını bildirmişlerdir (133).

Silverman ve arkadaşları ise (2007), haftada bir alınan risedronat ile alendronatın vertebra dışındaki kırıklar ve kalça kırıkları üzerine etkilerini karşılaştırmışlardır. Tedavinin ilk bir yılında risedronat kullanan hastalarda, vertebra dışı ve kalça kemiklerinde daha az kırık oluştuğunu rapor etmişlerdir (134).

Pazianes ve arkadaşları (2014) kemiğin iki katmandan oluştuğunu, dış tabakada yer alan kortikal kemiğin kompakt ve yoğun olduğu için hücre göçü ve vasküler formasyona çok az alan sağladığını, bununla birlikte trabeküler kemiğin kemik iliği, kan damarları ve hücre göçüne olanak sağlayan bir matris içerdiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar, kortikal kemiğin bütün iskeletin % 20'sini oluşturmasına rağmen, geçirgenliğinin ve metabolik aktivitesinin kortikal kemikten fazla olması sebebiyle bifosfonatların kortikal kemiğe daha fazla bağlandığını ileri sürmüşlerdir. Bu bilgilerin ışığında, vertebranın trabeküler kemik oranının fazla olmasına bağlı olarak bifosfonat kullanan hastalarda vertebra kırıklarının azalmış olabileceğini rapor etmişlerdir (135).

Oral veya intravenöz bifosfonatlarla tedavi edilen hastalarda, çene kemiklerinde bisfosfonat ile ilişkili osteonekroz (BRONJ: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw) halen göreceli olarak nadir, fakat potansiyel olarak ciddi bir komplikasyon olarak bildirilmeye devam etmektedir. BRONJ, kraniofasiyal bölgede radyasyon tedavisi almamış, geçmişinde ya da halen bifosfonat kullanım öyküsü olan hastalarda görülen, altı ile sekiz haftalık bir süre içinde iyileşmeyen, maksilla ya da mandibulada açıkta kalan kemikle karakterize klinik bir durumdur (136).

Marx (2003), 36 hastada maksillada ve mandibulada ya da her iki çenede birden görülebilen ağrılı, açıkta kalan kemikle karakterize, cerrahi ya da medikal tedaviye yanıt vermeyen klinik bir durumu rapor etmiştir. Araştırmacı 36 hastanın 24'ünün pamidronat kullandığını (Aredia 90 mg IV/ay), 6'sının daha önce aynı dozda pamidronat sonradan da zolendronik asit kullandığını (Zometa 4 mg IV/ay) ve geriye kalan 6 hastanın ise sadece zolendronik asit kullandığını (Zometa 4 mg IV/ay) bildirmiş, şimdiye kadar tanımlanmamış ve bildirilmemiş bu durumun bifosfonatların ciddi bir yan etkisi olduğunu göz önünde bulundurarak bu ilaç grubunun reçete edilirken dikkatli olunması gerektiğini ileri sürmüştür (137).

Ruggero ve arkadaşları ise (2004), BRONJ görülen 63 hastanın 56'sının IV bifosfonat, 7'sinin ise oral bifosfonat kullandığını tespit etmişlerdir. Araştırmacılar bifosfonatların daha önce tanımlanmamış bu potansiyel komplikasyonuna karşı dikkatli olunması gerektiğini rapor etmişlerdir (138).

Yapılan araştırmalarda zolendronatın (Zometa) pamidronattan (Aredia), pamidronatın da oral bifosfonatlardan daha fazla BRONJ oluşturma riski olduğu bildirilmiştir (139-142). Bifosfonatların uzun süre kullanılmasının da BRONJ gelişimi riskini artırdığı görüşleri, literatürlerde de daha sık yer almaktadır (140, 141).

Ayrıca diş çekimi, dental implant cerrahisi, periapikal cerrahi, kemiği içeren periodontal cerrahi gibi dentoalveolar cerrahi öyküsü olmayan hastalara oranla, dentoalveolar cerrahi geçmişi olan hastalarda 7 kat fazla BRONJ varlığı rapor edilmiştir (141, 142).

BRONJ lezyonları maksilladan çok mandibulada görülür (maksilla/mandibula: 1/2) . Özellikle de ince mukozayla örtülü torus, ekzostoz ve mylohyoid çıkıntının olduğu yerlerde daha sık oluşurlar (138, 143, 144).

Bifosfonatlar osteoporoz tedavisinde en fazla tercih edilen farmakolojik ajanlardır. Kemik mineral yoğunluğunu artırarak kırık riskini azaltmaları tercih edilmelerinde önemli rol oynar. İstenen bu etkilerinin yanısıra, çene kemiklerinde osteonekroz meydana getirmeleri gibi yan etkileri de mevcuttur.

Çene kemiklerinde bifosfonatlara bağlı osteonekroz (BRONJ) gelişebilmesi, diş hekimlerinin ilgisini bu ilaç grubuna yöneltmiştir. Yapılan klinik ve deneysel çalışmaların çoğu BRONJ üzerine yoğunlaşmıştır. Bifosfonatların çene kemikleri üzerinde olumlu etkileri olup olmadığı, çok az araştırmaya konu olmuştur. Bu nedenle çalışmamızda özellikle kırık riski fazla olan kemiklerde olduğu gibi, çene kemiklerinde de bifosfonatların kemik mineral yoğunluğunu artırıp artırmadığını araştırmayı hedefledik.

Araştırmamızdaki bifosfonat grubundaki 30 hastanın 26'sı bifosfonatları oral yolla, 4'ü ise paranteral yolla almaktadır. Hastaların bifosfonatları alım süreleri oral olanlarda $5,88 \pm 2,903$ yıl, paranteral alanlarda $6,00 \pm 3,162$ yıldır. 60 hastamızın hiçbirinde kırık öyküsü bulunmamaktadır. Ayrıca bifosfonat kullanan hastaların hiçbirinde BRONJ ya da BRONJ öyküsüne rastlanılmamıştır. Bunun sebebi hastaların büyük çoğunluğunun (26 hasta) bifosfonatları oral yolla alması olabilir. Çünkü oral bifosfonatların osteonekroz oluşturma insidansı intavenöz formlarına göre oldukça azdır (Tablo-11).

Osteoporozu değerlendirmek için geliştirilmiş olan farklı teknikler arasında kemik mineral yoğunluğunu ve kemik mineral içeriğini saptamada, teknik gelişimi ve biyolojik geçerliliği en fazla olan DEXA, günümüzde altın standart olarak kabul edilmiştir (145).

1994 yılında Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), osteopeni ve osteoporoz tanısı için DEXA'nın kemik mineral yoğunluğunun eşik değerlerini tanımlamıştır. DSÖ konsensusuna göre, DEXA ölçümleri osteoporozun klinik tanısı için referans kabul edilmektedir (146).

Diş hekimliğinde yaptığımız tedavilerin başarısı, çene kemiklerinin kalitesiyle yakından ilişkilidir. Çene kemiklerinin kemik mineral yoğunluğu, kemiğin kalitesini etkilemektedir. Bu yüzden çalışmamızda, hastalarımızın sol mandibula simfizten angulusa kadar uzanan bölgelerinde kemik mineral yoğunluğunu inceledik. Gruplarımızdaki tüm hastalarımızın hem mandibuladaki kemik mineral yoğunluğunu ölçmek, hem de vücudun diğer bölgelerindeki kemik mineral yoğunluğunu değerlendirmek için, bütün vücut DEXA ölçümleri yapılmıştır.

Mandibula posterior bölge, çene kemiklerinde kemik rezorpsiyonun en fazla olduğu yerlerden biridir. Bu bölge, implant cerrahisinden hareketli protezlerin tutuculuğuna kadar diş hekimlerinin karşısına zorluklar çıkardığından, bizler de çalışmamızda bu bölgedeki kemiğin kalitesini değerlendirmeyi hedefledik.

Drage ve arkadaşları (2007), çene kemiklerinin kemik mineral yoğunluğu ile vücudun başka bölgelerindeki kemiklerin mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. 9'u erkek, 9'u bayan 18 dişsiz hastada (ortalama yaşları 67.1) DEXA ile, omurga kalça ve mandibulanın ramus, korpus, simfiz bölgeleri ile maksillanın anteriorunda kemik mineral yoğunluğunu araştırmışlardır. Çalışmada ramustaki kemik mineral yoğunluğu, vücudun diğer bölgeleriyle (kalça, omurga) korelasyon göstermiş, fakat implant yapılan diğer bölgelerle (mandibula simfiz, korpus ve maksilla anterior) korelasyon göstermemiştir. Bu yüzden araştırmacılar, kalça ve omurga kemik mineral yoğunluklarının, çenelerin kemik mineral yoğunluklarını yansıtmadığını bildirmişlerdir (147).

Çakur ve arkadaşları (2009) osteoporoz hastası 80 kadında yaptıkları çalışmada, bütün vücut DEXA kayıtlarından omurga, kalça ve mandibula kemik mineral yoğunluklarını hesaplamışlar, panoramik radyografilerde mandibular kortikal indeksi ölçmüşler ve ölçülen bu değerler arasındaki korelasyonları değerlendirmişlerdir. Omurga ve kalça kemik mineral yoğunluklarıyla mandibuladaki ölçümler (mandibula kemik mineral yoğunluğu, mandibular kortikal indeks) arasında korelasyon bulunmazken, kalça ve omurga kemik mineral yoğunlukları arasında korelasyon bulunduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca araştırmacılar osteoporozlu kadınlarda mandibuladaki ölçümlerle, mandibula dışındaki ölçümler arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadığını da rapor etmişlerdir (148).

Leite ve arkadaşları (2010), 351 postmenopozal kadın hastada panoramik radyomorfometrik indekslerin, omurga ve kalça kemik mineral yoğunluklarıyla korelasyonunu araştırmışlardır. Araştırmacılar gonial açı ve antegonial indekslerin osteoporozun belirteci olarak kullanılamayacağını, mental indeksle mandibular kortikal indekslerin ise bu amaçla kullanılabileceğini rapor etmişlerdir (149).

Esfahanizadeh ve arkadaşları (2013), 110 hastada çene kemiklerinin mineral yoğunluğuyla vücudun diğer bölgelerindeki kemiklerin mineral yoğunlukları arasındaki korelasyonu araştırmışlar, femur, omurga ve çene kemiklerinin mineral yoğunlukları arasında pozitif korelasyon bulunduğunu ileri sürmüşlerdir. Araştırmacılar maksilla ve mandibuladaki kemik mineral yoğunluğunun ve bu kemiklerdeki osteopeni ile osteoporoz varlığının, vücudun diğer bölgelerindeki problemleri yansıtıyor olabileceğini bildirmişlerdir (150).

Gaur ve arkadaşları ise (2013), radyomorfometrik ölçümlerini kemik mineral yoğunluklarıyla kıyaslayarak, bu ölçümlerin osteopeni ya da osteoporoz tanısı koymadaki etkinliklerini değerlendirmek için 40-69 yaş aralığındaki 40 postmenopozal kadını rastgele seçmişlerdir. Seçtikleri hastalardan panoramik radyografi çektiler ve bu radyografiler üzerinde mental indeks, panoramik mandibular indeks, gonial indeks, mandibular kortikal indeks ve antegonial indeks değerlerini ölçmüşlerdir. Araştırmacılar postmenopozal kadınlarda panoramik radyografi kullanan diş hekimlerinin, osteoporoz hastalarının tespit edilmesinde önemli rol oynayabileceklerini dile getirmişlerdir (151).

Valerio ve arkadaşları ise (2013), postmenopozal kadınlarda düşük kemik mineral yoğunluklu hastaları belirlemek için dijital panoramik radyografiler kullanılarak ölçülen radyomorfometrik indekslerin kemik mineral yoğunluklarıyla ilişkilimini gözlemlemek için yaptıkları çalışmada, 64 hastayı DEXA sonuçlarına göre 21'i osteopeni, 20'si osteoporoz ve 23'ü ise normal olacak şekilde üç gruba ayırmışlardır. Mandibular kortikal indekste normal gruba düşük kemik yoğunluklu gruplar (osteopeni, osteoporoz) arasında anlamlı bir farklılık bulmuşlardır ($p < 0,01$). Mental indekste, osteoporoz grubu ile osteopeni ve normal gruplar arasında anlamlı farklılıklar tespit edilmiştir ($p < 0,05$). Bu sonuçlardan hareketle araştırmacılar radyomorfometrik indekslerin, düşük kemik yoğunluğuna sahip postmenopozal

bireylerin belirlenmesinde ve bu bireylerin gerekli tıbbi tedaviye yönlendirilmesinde kullanılabileceğini rapor etmişlerdir (152).

Savic Pavicin ve arkadaşları (2014), iskeletin kemik mineral yoğunluğuyla, mandibular kemik yoğunluğu ve mandibular radyomorfometrik indeksler arasındaki korelasyonu belirlemek için 45 yaşından büyük 112 bayan hastada bir çalışma yapmışlardır. Hastaların dijital panoramik radyografileri çekilmiş ve kalça ile omurga kemik mineral yoğunluklarını ölçmek için DEXA kayıtlarını almışlardır. Radyografiler üzerinde mental indeks, mandibular kortikal indeks, gonial indeks, antegonial indeks, panoramik mandibular indeks ve alveolar kret rezorbsiyon derecelerini ölçmüşler ve mandibular kemik yoğunluğu ile mandibular kortikal indeksin, kalça ve omurga kemik yoğunluklarının anlamlı belirteçleri olduğunu bildirmişlerdir. Kalça kemik mineral yoğunluğuyla mental indeks, antegonial indeks ve panoramik mandibular indeks arasında anlamlı bir korelasyon bulunurken, bu indekslerle omurga kemik mineral yoğunlukları arasında ise korelasyon bulunamamıştır. Gonial indeksle alveolar kret rezorbsiyon derecelerinin ise, ne kalça ne de omurga kemik mineral yoğunluklarıyla anlamlı korelasyonu bulunamamıştır. Bu sonuçların ışığında, araştırmacılar mandibular kemik yoğunluğu ve mandibular radyomorfometrik indekslerin düşük kemik mineral yoğunluklu hastaların tespitinde kullanışlı bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir (153).

Bajora ve arkadaşları (2015), mandibular radyomorfometrik indekslerin yaş ve cinsiyetle ilişkisini belirlemek için yaptıkları çalışmada, mandibular kortikal indeks, panoramik mandibular indeks, antegonial indeks ve mental indeksin osteoporozun tanısı için bir tarama yöntemi olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca araştırmacılar, bütün indekslerle yaş arasında negatif korelasyon bulunduğunu, indekslerde genç ve yaşlı bireyler arasında anlamlı bir farklılık olduğunu ve indekslerde erkeklere oranla kadınlarda anlamlı derecede düşüş olduğunu da rapor etmişlerdir (154).

Araştırma gruplarımızdaki tüm hastalarda lumbar T skorunun -2.5'ten küçük olması iki gruptaki hastaların tamamının osteoporoz olduğunu göstermektedir. Bu osteoporoz hastalarının yer aldığı bifosfonat ve kontrol grupları arasında mental indeks, mandibular kortikal indeks, mandibula T skoru ve lumbar T skoru istatistiksel

olarak değerlendirilmiş ve sonuçta bifosfonat grubundaki lumbar kemik mineral yoğunluğunun kontrol grubuna kıyasla anlamlı bir fark gösterdiği saptanmıştır ($p=0.043 < 0.05$) (Tablo-4). Lumbar kemik yoğunluğunun bifosfonat grubunda daha yüksek çıkması, bifosfonatların kullanımına ve spongios kemikteki etkinliklerinin daha fazla olmasına bağlı olabilir. Gerek bifosfonat grubunda gerekse kontrol grubunda lumbar kemik mineral yoğunluğu ile mandibula kemik mineral yoğunluğu arasında korelasyon bulunamamıştır (Tablo-6).

Gruplar arasında lumbar T skoru, mandibula T skoru, mental indeks ve mandibular kortikal indeksin birbiriyle korelasyonu istatistiksel olarak incelenmiş ve kontrol grubunda mandibula T skoru ile mandibular kortikal indeks arasında pozitif bir korelasyon bulunmuştur ($p=0.047$). Bu veri kontrol grubunda mandibulada kemik yoğunluğu arttığı halde, mandibulanın kortikal kısmındaki erozyonun arttığını göstermiştir. Kontrol grubundaki hastalarda bu pozitif korelasyon, hastaların uzun süredir osteoporozlu olmasına ve hiçbir tedavi almamalarına bağlı olduğu şeklinde yorumlanmıştır (Tablo-6).

Bifosfonat ve kontrol gruplarında kayıp diş sayısının mandibula T skoru, mental indeks ve mandibular kortikal indeksle korelasyonu istatistiksel olarak değerlendirilmiş, kontrol grubunda kayıp diş sayısı ile mandibula T skoru, mental indeks ve mandibular kortikal indeks arasında korelasyon bulunmazken, bifosfonat grubunda kayıp diş sayısı ile mandibula T skoru arasında negatif korelasyon görülmüştür ($p=0.046$). Bifosfonat kullanan hastalarda, ağızdaki diş sayısı arttıkça, kemik mineral yoğunluğu da artmıştır. Bu durum, dişlerin fonksiyonda olması ve bifosfonat alımının, kemik üzerinde sinerjik bir etki oluşturarak kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı şeklinde yorumlanmıştır (Tablo-7).

Hareketli protez varlığının mandibula parametreleriyle ilişkisi istatistiksel olarak incelenmiş, mandibulada hareketli protez varlığının, mandibula parametrelerine ait ortalama değerlerde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişime yol açmadığı tespit edilmiştir. Bunun sebebi hastaların dişlerini kaybettikten uzun süre sonra hareketli protez kullanmaya başladığı şeklinde yorumlanmıştır (Tablo-8).

Gruplar arasında yaşla mandibula T skoru, mental indeks, mandibular kortikal indeks ve lumbar T skoru ilişkisi istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmelere göre; kontrol grubunda yaş ile mental indeks arasında negatif yönde bir korelasyon mevcut olup, bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlıdır. Bu durum, kontrol grubunda yaş artıkça mandibuladaki kortikal genişliğin (mental indeksin) azaldığı şeklinde yorumlanabilir (Tablo-9).

Menopozdan sonra geçen süreyle mandibula T skoru, mental indeks, mandibular kortikal indeks ve lumbar T skoru arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilmiş, menopozdan sonra geçen süreyle mandibula T skoru, mental indeks, mandibular kortikal indeks ve lumbar T skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (Tablo-10).

Bifosfonat grubunda, bifosfonat kullanım süresiyle lumbar T skoru, mandibula T skoru, mental indeks ve mandibular kortikal indeks arasındaki ilişki istatistiksel olarak değerlendirilmiş, mandibula T skoru ve bifosfonat kullanım süresi arasında negatif bir korelasyon gözlenmiştir (p: 0.036). Bu veriler bifosfonat kullanım süresi artıkça mandibulada kemik mineral yoğunluğunun azaldığı şeklinde yorumlanabilir. Bu durumun, bifosfonat grubundaki hastaların uzun süredir osteoporoz hastası olması, bifosfonat tedavisine yeterli cevabın alınamamış olması, ilacın verilmiş yolunun yetersiz olması, hastaların ilacı düzenli kullanmaması, ilacın dozunun yetersiz olması gibi birçok faktöre bağlı olabileceği düşünülmüştür (Tablo-12).

Bifosfonat grubunda ilacın oral ya da parenteral alınmasının mandibula T skoru, mental indeks, mandibular kortikal indeks ve lumbar T skoruyla ilişkisi istatistiksel olarak incelenmiş, ilacın oral ya da parenteral alınmasının mandibula T skoru, mental indeks, mandibular kortikal indeks ve lumbar T skoru üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmadığı tespit edilmiştir. İlacı parenteral olarak alan hastaların sayısının az olması (4 hasta) ve bu durumun sağlıklı bir istatistiksel veri oluşturmamasına bağlı olduğu kanısındayız (Tablo-13).

Bu bağlamda çalışmamız Savic Pavicin, Bajora, Leite, Gaur, Valerio ve Çakur'un çalışmalarını desteklemekte, ancak Esfahanizadeh'nin çalışmasıyla ise uyum göstermemektedir. Bunun sebebi, çalışmamıza katılan hasta sayısının

Esfahanizadeh'in çalışmasındaki hasta sayısına kıyasla daha az olmasına ve bu nedenle yorumun daha kısıtlı kalmasına bağlı olabileceğini düşündürmüştür.

Osteoporoz, vücudun diğer bölgelerini etkilediği gibi kraniofasiyal ve oral bölgedeki yapıları da etkilemektedir (155, 156). Çok sayıda insan yılda en az bir defa diş hekimlerini ziyaret etmektedir. Oral ve maksillofasiyal bölge, vücudun diğer bölgelerine oranla klinik ve radyolojik olarak daha fazla muayene edilmektedir. Bu gerçeklikten hareketle, bu bölgelerin radyolojik muayenesi, osteoporozun erken tanısı için etkili bir yöntem oluşturabilir (157).

Maksiller ve mandibular arkların ve bunları destekleyen anatomik yapıların tek bir radyografide izlenebildiği görüntüleme yöntemine dental "panoramik radyografi (ortopantomografi) " denmektedir. Rutin diş hekimliği pratiğinde sıklıkla kullanılan ve Dünya Sağlık Örgütü'nün 6 ayda bir çekirmeyi önerdiği panoramik radyografilerin çok sayıda avantajı bulunmaktadır. Bu avantajlar ise;

- ✓ Yüz kemiklerini ve dişleri kapsamı,
- ✓ Hasta için radyasyon dozunun düşük olması,
- ✓ Ağızlarını açamayan hastalarda (ankiloz) kullanılabilmesi,
- ✓ Hastayı hazırlama ve çekim süresi dahil 3-4 dakikada çekilebilmesi ve
- ✓ Görsel olmaları sayesinde hastaya radyografi üzerinde bilgi verilebilmesidir.

Panoramik radyografiler; trauma takibi, yirmi yaş dişlerinin konumu, diş ya da kemik hastalıklarının teşhisi, bilinen ya da rastlantı sonucu görülen geniş lezyonların görüntülenmesi, diş gelişimlerinin izlenebilmesi (özellikle karışık dentisyonda), dişsiz hastalarda gömük diş ya da köklerin tespit edilmesi, temporomandibular eklemin görüntülenmesi ve gelişimsel anomalilerin tanısı gibi bir çok amaçla kullanılmaktadır (158).

Diş hekimleri rutin dental panoramik radyografileri kullanarak ve radyografilerde mandibular korteksin kalınlığı, mandibular korteksin şekli, kayıp diş sayısı gibi parametrelere bakarak, osteoporoz şüphesi olan postmenopozal kadınlarda hastalığın erken tanısında önemli rol oynayabilirler (159, 160).

Biz bu çalışmamızda radyomorfometrik indekslerden Klemetti ve arkadaşlarının (10) önerdiği sınıflamaya göre mental foramenin distalinde kalan kortikal kemiğin morfolojini baz alan mandibular kortikal indeksle, Ledgerton ve arkadaşlarının (11) önerdiği yöntemle mandibulanın alt sınırına paralel çizilen doğruya mental foramenin merkezinden geçip bu doğruyu dik kestiği noktada mandibulanın kortikal kemik kalınlığını ölçen mental indeksi kullandık. Bu iki indeksi tercih etmemizin nedeni radyomorfometrik indekslerle yapılan çok sayıda çalışmada tercih edilmeleri ve ayrıca hesaplanmalarının göreceli olarak daha kolay olmasıdır.

Bollen ve arkadaşları (2000), kırık öyküsü olan 93 osteoporoz hastası ile 105’inde traumaya bağlı kırık bulunan, 289’unda ise kırık öyküsü bulunmayan toplam 394 kişilik kontrol grubunda yaptıkları araştırmanın sonucunda, osteoporotik kırık öyküsü olan hastalarda mandibular korteksin incelendiğini rapor etmişlerdir (161).

Devlin ve arkadaşlarının ise (2002) 74 osteopeni ve 27 osteoporoz hastasında yaptıkları bir çalışmada, diş kaybı, mandibular inferior korteksin incelenmesi ve korteksin endosteal sınırının morfolojisindeki değişiklikler incelenmiştir. Çalışmalarının sonucunda, hastaların kemik dansitometresine yönlendirmek için mental indekste eşik değerinin 3 mm olması gerektiğini bildirmiş ve çalışmalarının düşük kemik mineral yoğunluğuna sahip hastaların tanısını sınırlı olarak desteklediğini fakat bu tekniğin osteoporoz riskini belirlemede kullanılabileceğini bildirmişlerdir (160).

Halling ve arkadaşlarının (2005) 60-96 yaş aralığındaki 102’si erkek, 109’u kadın olan toplam 211 hastada yaptıkları araştırmanın sonuçlarına göre, topuk kemik mineral yoğunluğu azaldıkça mandibular kortikal indeksin arttığını, yani mandibulanın kortikalindeki porozite oranının yükseldiğini belirlemişlerdir (12).

Alapati ve arkadaşlarının (2015), osteoporoz için risk gruplarının belirlenmesinde kemik mineral yoğunluğuyla birlikte mental indeks, mandibular kortikal indeks ve panoramik mandibular indekslerin etkinliğini belirlemek için yaptıkları çalışmada, diş hekimlerinin dental panoramik radyografilerde mental indeks ve mandibular kortikal indeksi kullanarak, düşük kemik yoğunluğuna sahip bireylerin belirlenebileceğini bildirmişlerdir (162).

Kim ve arkadaşları (2016), panoramik dijital radyografilerin osteoporozun tanısında kullanılıp kullanılmayacağını araştırmak için radyomorfometrik indekslerin kemik mineral yoğunluğuyla korelasyonunu incelemiştir. 194 postmenopozal kadında yapılan çalışmada panoramik radyografilerde mental indeksi ve mandibular kortikal indeksi ölçüp, DEXA ile lumbar ve kalça kemiklerinin kemik mineral yoğunluğunu hesaplamışlardır. Mental indeksle kemik mineral yoğunluğu arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (lumbar: $r=0,36$ kalça: $r=0,58$ $p < 0,001$). Yaş arttığında mental indeks azalmaktadır. Mental indeksin azaldığı ve mandibular kortekste rezorbsiyonun arttığı bireylerde, omurga ve kalça kemik yoğunlukları da azalmıştır. Araştırmacılar, mandibulanın inferior kemik kalınlığının ve bu bölgedeki morfolojik değişimlerin kemik mineral yoğunluğuyla ilişkili olduğunu, mental indeksle mandibular kortikal indeksin Kore toplumunda osteoporozun teşhisinde kullanışlı olabileceğini bildirmişlerdir (163).

Bhatnagar ve arkadaşları (2013), mandibular kortikal indeksin ve mental indeksin kemik mineral yoğunluğuyla korelasyonunu araştırdıkları çalışmalarında, mandibular kortikal bulguların birlikte (mandibular kortikal indeks, mental indeks) ya da sadece mandibular kortikal erozyonun (mandibular kortikal indeksin) postmenopozal kadınlarda osteoporozun etkili belirteçleri olduğunu vurgulamışlardır (106).

Vijay ve arkadaşları ise (2015), dental panoramik radyografilerin osteoporozun tanısı için bir tarama aracı olarak rolünü değerlendirmek için yaşları 40 ile 60 arasında değişen 50 kadında bir çalışma yapmışlardır. Hastalardan dental panoramik radyografileri alınmış ve kemik mineral yoğunlukları ultrasound yardımıyla sol radial kemikte ölçülmüştür. Çalışmanın sonucunda kemik mineral yoğunluğu ve radyomorfometrik analizler arasında anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Radyomorfometrik indekslerin osteoporoz tanısındaki sensitivitesi % 75, spesifitesi ise % 81 olarak hesaplanmıştır. Araştırmacılar panoramik bazlı radyomorfometrik indekslerin, osteoporozun tanısında yardımcı bir yöntem olarak kullanılabileceğini rapor etmişlerdir (164).

Akshita ve arkadaşları ise (2017), osteoporozun çene kemiklerinde bazı değişiklikler meydana getirdiğini, bu değişikliklerin diş hekimlerince dental

panoramik radyografler üzerinde ölçülen bazı indekslerle belirlenebileceğini ileri sürmüşlerdir. Bu indekslerin güvenilirliğini, kemik mineral yoğunluğu ölçüleriyle birlikte değerlendirmek için bir çalışma yapmışlardır. Çalışmaya 45 yaşından büyük 43 postmenopozal kadın dahil edilmiştir. Bütün hastaların ortopantogram (OPTG) ve DEXA kayıtları alınmıştır. Mental indeks, gonial indeks, antegonial indeks, panoramik mandibular indeks ve mandibular kortikal indeksler ölçülüp DEXA sonuçlarıyla kıyaslanmıştır. Bu çalışmaların sonucunda mandibular kortikal indeksin düşük kemik mineral yoğunluğuna sahip kadınları teşhis etmedeki oranını % 98 olarak bildirmişlerdir (108).

Gülşahi ve arkadaşları yaptıkları araştırmada (2010), maksilla, mandibula ve femur boyununun kemik mineral yoğunluklarıyla panoramik radyomorfometrik indekslerin korelasyonunu incelemişlerdir. 18'i erkek, 31 kadın toplam 49 dişsiz bireyde yapılan çalışmada kemik mineral yoğunluğunu en yüksek mandibula anterior bölgede, en az ise maksilla anterior ve premolar bölgede tespit etmişlerdir. Araştırmacılar çene kemiklerinin mineral yoğunluğuyla femoral kemik yoğunluğu ve mandibular radyomorfometrik indeksler arasında korelasyon bulunmadığını da bildirmişlerdir (165).

Horner ve Devlin isimli çalışmacılar (1998), kemiğin kortikal kalınlığı ve trabeküler formuna göre belirlenen kemik kalite indeksi (KKİ), mandibular kortikal indeks ve korpus mandibuladaki kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişkiyi incelemek için bir araştırma yapmışlardır. Çalışmaya dahil edilen 40 bayan hastanın panoramik radyografler ile mandibulanın DEXA kayıtları alınmış ve panoramik radyograflerdeki kemik kalite indeksi ile mandibular kortikal indeksi değerlendirilmiştir. Araştırmacılar kemik kalite indeksi ve mandibular kortikal indeksi, mandibula korpustaki kemik mineral yoğunluğuyla anlamlı olarak ilişkili bulmuşlardır. Fakat, mandibular kortikal indeksin tekrar ölçülmesi ile alakalı problemler nedeniyle bu indekslerin klinik kullanımının sınırlandığını vurgulamışlardır (166).

Ayrıca Horner ve Davlin isimli araştırmacılar (2002), Kafkas toplumunda mandibular kortikal genişliğin (mental indeks) 3 mm altında olduğu durumlarda,

hastanın kemik dansitometresine yönlendirilmesi gerektiğini bildirerek eşik değeri 3 mm olarak tanımlamışlardır (160).

White ve arkadaşları ise (2005), mandibular kortikal indekste eşik değerinin 4 mm olması gerektiğini savunmuşlardır (9). Klemetti ve arkadaşları (1994) 4 mm eşiğinin kendi çalışmaları için daha uygun olduğunu, ayrıca tek başına mental indeksin osteoporoz tanısı için yeterli olmadığını ileri sürmüşlerdir (10).

Mental indekste Horner ve Devlinin kabul ettiği gibi 3 mm eşiğini kabul ettiğimizde, hastalarımızdan sadece 18'i bu kritere uymaktadır. Sonuçla gerçek arasında % 70'lik bir fark tespit edildi ($p < 0,0001$). Yani çalışmaya katılan ve osteoporoz tanısı konulan hastaların % 70'inin osteoporoz olmadığı sonucu elde edildi (Tablo-14).

Mental indekste eşiği White ve Klementinin önerdiği gibi 4 mm kabul ettiğimizde ise, çalışmamızda yer alan 60 hastanın 46'sı bu kritere uydu. Hastaların sadece % 23,33'ünün osteoporoz olmadığı verisi elde edildi ($p = 0,0001$) (Tablo-15).

Çalışmamızın sonuçları White ve Klementi'nin çalışmasını desteklerken, Horner ve Devlin'in çalışmasıyla uyumlu olmadığı ve aradaki farkın oldukça yüksek bir oranda olduğu istatistiksel olarak saptanmıştır.

*Çalışmamızda mandibular kortikal indeks değeri C2 ve C3 (orta ve ileri derecede kortikal erozyon) olan bireylerin oranı % 91,7 olarak tespit ettik. Yani osteoporoz olduğu halde, mandibular kortikal indeks değerleri osteoporozu desteklemeyen hastaların oranı % 8,3 olarak tespit edildi ($p = 0,0625$)(Tablo-5, Tablo-16). **Bu sonuçlar bize mandibular kortikal indeksin % 91.7 doğruluk oranı ile önemli bir parametre olduğunu ve bu konuda yapılan çalışmalarda kullanılabileceğini göstermiştir.***

Bu tez çalışmamızın sonuçlarına göre; mandibular kortikal indeksle mental indeksin osteoporoz riski altındaki bireyleri belirlemede etkin olarak kullanılabileceği görülmüştür. Ayrıca mental indekse oranla mandibular kortikal indeksin gerçeğe daha yakın sonuçlar verdiği istatistiksel olarak saptanmıştır.

Diş hekimleri, rutin olarak kullandıkları panoramik radyograflardan faydalanarak, osteoporozun erken tanısında rol alabilirler. Bu basit ve ek maliyet gerektirmeyen yöntemi kullanarak, hastalar zamanında ve doğru bir şekilde yönlendirilebilir. Diş hekimlerinin osteoporoz riski altındaki bireyleri, osteoporoz tedavisini düzenleyen hekimlere yönlendirmesi, hem diş hekimlerinin osteoporoz hakkındaki farkındalığının artmasını ve hem de osteoporoz tedavisini düzenleyen hekimlerle diş hekimleri arasında bilgi paylaşımını da artıracaktır. Bu da bizim, bu çalışmamızdaki vurgulak istediğimiz önemli hedefimizdir.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bizler de çalışmamızda postmenopozal osteoporoz tanısı konmuş, bifosfonat tedavisi alan ve almayan hastaların, mandibular radyomorfometrik indekslerini ve mandibular kemik yoğunluğunu inceleyerek bifosfonatların mandibuladaki etkileri hakkında fikir sahibi olmayı amaçladık. Bu sayede diş hekimlerinin osteoporoz hastalarına yaklaşımında daha fazla farkındalık oluşturmayı, osteoporoz tedavisini düzenleyen hekimlerle diş hekimleri arasında bilgi paylaşımını da hedefledik.

Çalışmamıza daha önce postmenopozal osteoporoz tanısı konmuş 45-70 yaş aralığında 60 bayan hasta dahil edildi. Hastalarda kemik metabolizmasını etkileyen hastalığın olmamasına dikkat edildi. Hastalardan iki grup oluşturuldu. Birinci grupta bifosfonat kullanan 30 hasta, ikinci grupta ise bifosfonat kullanmayan (kontrol grubu) 30 hasta yer aldı. Hastalardan dijital panoramik radyografi alınarak mandibular radyomorfometrik indekslerden mental indeks ve mandibular kortikal indeks bu radyografiler üzerinde ölçüldü. Hastaların omurga ve mandibula kemik mineral yoğunluklarını hesaplamak için bütün vücut DEXA kayıtları alındı.

1- 1. grup olan kontrol grubundaki 30 hastanın yaş aralığının 50-70 arasında olduğu ve yaş ortalamasının 61.90 olarak saptandığı görülmüştür (SS=6.266). Bu grupta menopoza girme yaşlarının 30-54 yaş aralığında olduğu (ortalama: 46.23) ve menopozdan sonra geçen sürenin ise 4-25 yıl aralığında yer aldığı (ortalama: 15.67) izlenmiştir. 2. gruptaki bifosfonat grubunda yer alan 30 hastanın ise yaş aralığının 53-70 arasında olduğu ve yaş ortalamalarının 64.57 olduğu saptanmıştır (SS=6.061). Bu gruptaki hastaların menopoza girme yaşlarının 29-57 yaş aralığında olduğu (ortalama: 46.80) ve menopozdan sonra geçen sürenin ise 5-27 yıl (ortalama: 17.77) aralığında olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar yorumlandığında, her 2 grupta yer alan hastaların gerek yaş aralıklarının, gerek menopoza giriş yaşlarının ve gerekse menopozdan sonra geçen sürenin hemen hemen benzer olduğu ve aralarında önemli bir farklılığın olmadığı görülmüştür.

2- Gruplar arasındaki mental indeks, mandibular kortikal indeks, mandibula T skoru ve lumbar T skoru istatistiksel olarak kıyaslanmış, bu parametrelerde, bifosfonat ve kontrol grupları arasında sadece lumbar T skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir

fark tespit edilmiştir. Bifosfonat kullanan hasta grubunda lumbar kemik mineral yoğunluğunda, bifosfonat kullanmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlılık gösteren bir artışın söz konusu olduğu saptanmıştır ($p=0.043 < 0.05$). Lumbar T skorunun -2.5 'ten küçük olması iki gruptaki hastaların tamamının osteoporoz olduğunu göstermektedir. Mandibula, lumbar kemiğe göre daha kortikal bir yapıya sahiptir. Mandibulada mental indeks, mandibular kortikal indeks ve mandibula kemik yoğunluğunda kontrol ve bifosfonat gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken, lumbar kemik yoğunluğunun bifosfonat grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek çıkması bifosfonatların spongios kemikteki etkinliklerinin daha fazla olmasından kaynaklı olabilir.

3- Gruplar arasındaki lumbar T skoru, mandibula T skoru, mental indeks ve mandibular kortikal indeksin birbirleriyle korelasyonu incelenmiş, kontrol grubunda mandibula T skoru ile mandibular kortikal indeks arasında pozitif korelasyon bulunmuştur ($p=0.047$). Bu durum, kontrol grubunda mandibulada kemik yoğunluğu arttığı halde, mandibulanın kortikal kısmında erozyonun da arttığı şeklinde yorumlanmıştır.

4- Bifosfonat grubunda kayıp diş sayısı ile mandibula T skoru arasında negatif korelasyon görülmüştür ($p=0.046$). Bifosfonat kullanan hastalarda, ağızdaki diş sayısı artıka, kemik mineral yoğunluğu da artmıştır. Bu durum, dişlerin fonksiyonda olması ve bifosfonat alımının, kemik üzerinde sinerjik bir etki oluşturarak kemik mineral yoğunluğunu arttırdığı şeklinde yorumlanmıştır.

5- Mandibulada hareketli protez varlığının, mandibula parametrelerine ait ortalama değerlerde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir değişime yol açmadığı tespit edilmiştir. Bunun sebebi, hastaların dişlerini kaybettikten uzun süre sonra hareketli protez kullanmaya başladığı şeklinde yorumlanmıştır.

6- Kontrol grubunda yaş ile mental indeks arasında negatif yönde bir korelasyon mevcut olup, bu korelasyon istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,036$). Bu durum, kontrol grubunda yaş artıka mandibuladaki kortikal genişliğin (mental indeksin) azaldığı şeklinde yorumlanabilir.

7- Menopozdan sonra geçen süreyle mandibula T skoru, mental indeks, mandibular kortikal indeks ve lumbar T skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır.

8- Mandibula T skoru ve bifosfonat kullanım süresi arasında negatif bir korelasyon gözlenmiştir. Bu veriler bifosfonat kullanım süresi arttıkça, mandibulada kemik mineral yoğunlunun azaldığı şeklinde yorumlanabilir. Bu durum, bifosfonat grubundaki hastaların uzun süredir osteoporoz hastası olmasına bağlı olduğunu düşündürmüştür.

9- Bifosfonatların oral ya da paranteral alınması mandibula T skoru, mental indeks, mandibular kortikal indeks ve lumbar T skoru üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık oluşturmamıştır.

10- Mental indekste eşik değeri 3 mm olarak kabul edildiğinde tamamının osteoporoz hastası olduğunu bildiğimiz hastalardan sadece 18'i osteoporoz çıkmıştır. Gerçek durumla mevcut durum arasında % 70 oranında bir farklılık bulunmuştur (Farklılık=% 70; $p<0,0001$). Mental indekste eşik değeri 4 mm olarak kabul edildiğinde tamamının osteoporoz hastası olduğunu bildiğimiz hastalardan 46'sı osteoporoz çıkmıştır. Gerçek durumla mevcut durum arasında % 23,3'lük farklılık bulunmuştur (Farklılık=% 23,3; $p=0,0001$). Mental indekste osteoporoz şüphesi için 4 mm eşik değerinin, gerçeğe daha yakın sonuçlar verdiği görülmüştür.

11- Tamamının osteoporoz olduğunu bildiğimiz 60 hastamızda mandibular kortikal indeksi C2 ve C3 olan hastaların sayısı 55 olarak tespit edilmiştir. Mandibular kortikal indeks istatistiksel olarak % 91,7 oranında osteoporozu işaret etmiştir. Bu durum, mandibular kortikal indeksin gerçeğe oldukça yakın sonuçlar verdiği şeklinde yorumlanmıştır (Farklılık=%8,3; $p=0,0625$).

Tez çalışmamızda mandibular kortikal indeksle mental indeksin osteoporoz riski altındaki bireyleri belirlemede etkin olarak kullanılabileceği sonucuna vardık. Ayrıca mental indekse oranla mandibular kortikal indeksin gerçeğe daha yakın sonuçlar verdiği de saptanmıştır. Diş hekimlerinin, rutin olarak kullandıkları panoramik radyografilerden faydalanarak, osteoporozun erken tanısında rol alabilirler. Bu basit ve ek maliyet gerektirmeyen yöntemi kullanarak hastalar zamanında ve doğru bir

şekilde yönlendirilebilir. Diş hekimlerinin osteoporoz riski altındaki bireyleri, osteoporoz tedavisini düzenleyen hekimlere yönlendirmesi diş hekimlerinin osteoporoz hakkındaki farkındalığının artmasını ve osteoporoz tedavisini düzenleyen hekimlerle diş hekimleri arasında bilgi paylaşımını da artıracaktır.



7. KAYNAKLAR

- 1) Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clinical Therapeutics*. 2007; 29(8): 1548-58.
- 2) NIH Consensus Panel on osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001; 285:785-95.
- 3) Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: a still increasing prevalence. *Bone*. 2006; 38(2):4-9.
- 4) Delaney MF. Strategies for the prevention and treatment of osteoporosis during early postmenopause. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2006; 194(2):12-23.
- 5) National Osteoporosis Foundation. Physician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. 1999. Available at: <http://www.nof.org/professionals/clinical>. Accessed May 15, 2007.
- 6) World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: report of a WHO study group [meeting held in Rome from 22 to 25 June 1992]. 1994.
- 7) Nakamoto T, Taguchi A, Ohtsuka M, Suei Y, Fujita M. Dental panoramic radiograph as a tool to detect postmenopausal women with low bone mineral density: untrained general dental practitioners diagnostic performance. *Osteoporosis international*. 2003; 14(8):659-64.
- 8) Yasar F, Sener S, Yesilova E, Akgunlu F. Mandibular cortical index evaluation in masked and unmasked panoramic radiographs. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2009; 38(2):86-91.
- 9) White SC, Taguchi A, Kao D, Wu S, Yoon D, Suei Y, Tanimoto K. Clinical and panoramic predictors of femur bone mineral density. *Osteoporosis international*. 2005; 16(3):339-346.
- 10) Klemetti E, Kolmakov S, Kröger H. Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. *European Journal of Oral Sciences*. 1994;102(1): 68-72.

- 11) Ledgerton D, Horner K, Devlin H, Worthington H. Ledgerton, Radiomorphometric indices of the mandible in a British female population. *Dentomaxillofacial Radiology*. 1999; 28(3):173-181.
- 12) Halling A, Persson GR, Berglund J, Johansson O, Renvert S. Comparison between the Klemetti index and heel DXA BMD measurements in the diagnosis of reduced skeletal bone mineral density in the elderly. *Osteoporosis international*. 2005; 16(8): 999-1003.
- 13) Horner K, Devlin H. The relationship between mandibular bone mineral density and panoramic radiographic measurements. *Journal of dentistry*. 1998; 26(4):337-343.
- 14) Cummings SR, Melton III LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *The Lancet*. 2002; 359(9319):1761-67.
- 15) McClung MR. Bisphosphonates in osteoporosis: recent clinical experience. *Expert opinion on pharmacotherapy*. 2000; 1(2):225-238.
- 16) Devlin H, Horner K, Ledgerton D. A comparison of maxillary and mandibular bone mineral densities. *The Journal of prosthetic dentistry*. 1998; 79(3):323-327.
- 17) von Wowern N. General and oral aspects of osteoporosis: a review. *Clinical oral investigations*. 2001; 5(2):71-82.
- 18) Corten FGA, Van't Hof MA, Buijs WCAM, Hoppenbrouwers P, Kalk W, Corstens FHM. 1993. Measurement of mandibular bone density ex vivo and in vivo by dual-energy X-ray absorptiometry. *Archives of Oral Biology*. 1993; 38(3):215-219.
- 19) Arasil T. Osteoporoz. *Osteoporoz Konseyi*. 2002: 5-6.
- 20) Gukkberg B, Johnell O, Kanis J. Worldwide projection for hip fracture. *Osteoporosis Int*. 1997; 7: 407-413.
- 21) International Osteoporosis Foundation. (<http://www.iofbonehealth.org>) (accessed 30.07.14)
- 22) Kanis JA, Johnell O, De Laet C, Johansson H, Odén A, Delmas P, McCloskey, EV. A meta-analysis of previous fracture and subsequent fracture risk. *Bone*. 2004; 35(2):375-382.
- 23) Abbott III TA, Lawrence BJ, Wallach S. Osteoporosis: the need for comprehensive treatment guidelines. *Clinical therapeutics*. 1996; 18(1):127-149.

- 24) Eryavuz-Sarıdoğan M. Osteoporozun Tanımı ve Sınıflandırılması. Gökçe-Kutsal Y, Osteoporoz, 2. Baskı, Güneş Kitabevi, Ankara (2005): 1-4.
- 25) Lobstein JG. Traite d'Anatomie Pathologique. Paris and Strasbourg. 1829.
- 26) Nordin BEC. Osteoporosis and osteomalacia. Clinics in endocrinology and metabolism. 1980; 9(1):177-205.
- 27) Albright F, Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis: its clinical features. Journal of the American Medical Association. 1941; 116(22):2465-2474.
- 28) Cooper, Astley. A Treatise on Dislocations and Fractures of the Joints. Vol. 14. Lea & Blanchard, 1844.
- 29) Cooper, Cyrus, and Avan Aihie. Osteoporosis. Bailliere's Clinical Rheumatology. 1995; 9(3): 555-564.
- 30) Colles A. On the fracture of the carpal extremity of the radius. The New England Journal of Medicine, Surgery and Collateral Branches of Science. 1814; 3(4):368-372.
- 31) Consensus A. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am J Med. 1993; 94(6):646-50.
- 32) Merih Eryavuz- Sarıdoğan. Modern Tıp Seminerleri:19. Osteoporozun, Tanımı, Sınıflandırılması ve Epidemiyolojisi. 1-21.
- 33) Kanis JA. Osteoporosis. 1994; 22-56.
- 34) Kanis JA. Osteoporosis. Journal of Medical Sciences. 2010; 3(3):124-130.
- 35) Kanis JA. Estrogens, the menopause, and osteoporosis. Bone. 1996;19(5):185-190.
- 36) Tümay Süzen, Dilek Gogas Yavuz. Metabolik Kemik Hastalıkları. Türkiye Endokronoloji ve Metabolizma Derneği. 2013; 76-83.
- 37) Şebnem Ataman. Modern Tıp Seminerleri:19. Osteoporozda Labovatuvar İncelemeleri. 99-106.
- 38) Kanis JA. On behalf of the World Health Organization Scientific Group. Assessment of osteoporosis at the primary health-care level. Technical Report. WHO Collaborating Centre, University of Sheffield, UK. 2008: available at <http://www.shef.ac.uk/FRAX>
- 39) Bilezikian JP, Raisz LG, Martin TJ. Principles of bone biology.2008 Academic Press.

- 40) Eyre DR. Collagen cross-linking amino acids. *Method Enzymol.* 1987; 141:115-139.
- 41) Greenspan SL, Rosen HN, Parker RA. Early changes in serum N-telopeptide and C-telopeptide cross-linked collagen type 1 predict long-term response to alendronate therapy in elderly women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2000; 85(10):3537-3540.
- 42) Garnero P, Borel O, Delmas PD. Evaluation of a fully automated serum assay for C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen in osteoporosis. *Clinical chemistry.* 2001; 47(4):694-702.
- 43) Christgau S, Rosenquist C, Alexandersen P, Bjarnason NH, Ravn P, Fledelius C, Christiansen C. Clinical evaluation of the Serum CrossLaps One Step ELISA, a new assay measuring the serum concentration of bone-derived degradation products of type I collagen C-telopeptides. *Clinical chemistry.* 1998; 44(11):2290-2300.
- 44) Rosenquist C, Fledelius C, Christgau S, Pedersen BJ, Bonde M, Qvist P, Christiansen C. Serum CrossLaps One Step ELISA. First application of monoclonal antibodies for measurement in serum of bone-related degradation products from C-terminal telopeptides of type I collagen. *Clinical chemistry.* 1998; 44(11): 2281-2289.
- 45) Christgau S, Bitsch-Jensen O, Bjarnason NH, Henriksen EG, Qvist P, Alexandersen P, Henriksen DB. Serum CrossLaps for monitoring the response in individuals undergoing antiresorptive therapy. *Bone.* 2000; 26(5): 505-511.
- 46) Rosen HN, Moses AC, Garber J, Iloputaife ID, Ross DS, Lee SL, Greenspan SL. Serum CTX: a new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy. *Calcified tissue international.* 2000; 66(2): 100-103.
- 47) Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *Osteoporosis international.* 2000; 11(18):2-17.
- 48) Garnero P, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover: Applications for osteoporosis. *Endocrinology and Metabolism Clinics.* 1998; 27(2):303-323.

- 49) Okabe R, Nakatsuka K, Inaba M, Miki T, Naka H, Masaki H, Nishizawa Y. Clinical evaluation of the Elecsys β -CrossLaps serum assay, a new assay for degradation products of type I collagen C-telopeptides. *Clinical Chemistry*. 2001; 47(8):1410-1414.
- 50) Harris ST, Gertz BJ, Genant HK, Eyre DR, Survill T, Ventura JN, Chesnut CH. The effect of short term treatment with alendronate on vertebral density and biochemical markers of bone remodeling in early postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1993; 76(6):1399-1406.
- 51) Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *The lancet oncology*. 2006; 7(6):508-514.
- 52) Marx RE, Cillo JE, Iloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2007; 65(12): 2397-2410.
- 53) Lee CY, 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 dentistry*. 2010; 19(1):29-38.
- 54) Kanis JA, Glüer CC. An update on the diagnosis and assessment of osteoporosis with densitometry. *Osteoporosis international*. 2000; 11(3):192-202.
- 55) Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, Cooper C, Torgerson D. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. *Osteoporosis International*. 1997; 7(4):390-406.
- 56) Royal College of Physicians. Clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis. London : RCP, 1999.
- 57) Riggs BL, Melton III, LJ. The prevention and treatment of osteoporosis. *New England Journal of Medicine*. 1992; 327(9):620-627.
- 58) 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):1254-1259.
- 59) Stone KL, Seeley DG, Lui LY, Cauley JA, Ensrud K, Browner WS, Cummings SR. BMD at multiple sites and risk of fracture of multiple types: long-term results

- from the Study of Osteoporotic Fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2003;18(11):1947-1954.
- 60) Johnell O, Kanis JA, Oden A, Johansson H, De Laet C, Delmas P, Meunier PJ. Predictive value of BMD for hip and other fractures. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2005; 20(7):1185-1194.
 - 61) Glüer CC. Monitoring skeletal changes by radiological techniques. *Journal of Bone and Mineral Research*. 1999;14(11):1952-1962.
 - 62) Blake GM, Fogelman I. The role of DXA bone density scans in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *Postgraduate medical journal*. 2007; 83(982):509-517.
 - 63) Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Glüer CC, Grampp S, Harris ST, Mathur A. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *Journal of Bone and Mineral Research* . 1996; 11(6):707-730.
 - 64) Guglielmi G, Lang TF. Quantitative computed tomography. *Semin Musculoskelet Radiol* 2002;6:219–27.
 - 65) Lang TF, Guglielmi G, Van Kuijk C, De Serio A, Cammisa M, Genant HK. Measurement of bone mineral density at the spine and proximal femur by volumetric quantitative computed tomography and dual-energy X-ray absorptiometry in elderly women with and without vertebral fractures. *Bone*. 2002; 30(1):247-250.
 - 66) Blake GM, Fogelman I. Clinical use of instruments that measure peripheral bone mass. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity*. 2002; 9(6):502-511.
 - 67) Stewart A, Reid DM. Quantitative ultrasound in osteoporosis. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2002;6:229–32.
 - 68) World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: technical report series 843. Geneva: WHO, 1994.
 - 69) World Health Organization. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Summary Report of a WHO Scientific Group. WHO, Geneva. 2007.
 - 70) Heidrich F, Thompson RS. Osteoporosis prevention: strategies applicable for general population groups. *The Journal of family practise*. 1987; 25(1):33-39.

- 71) Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, Rizzoli R. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis international* . 2008; 19(4):399-428.
- 72) Pérez-López, Faustino R. Postmenopausal osteoporosis and alendronate. *Maturitas*. 2004; 48(3): 179-192.
- 73) Kates SL, Ackert-Bicknell CL. How do bisphosphonates affect fracture healing? *Injury*. 2016; 47:65-68.
- 74) Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone*. 2011; 49(1):42-49.
- 75) Ebetino FH, Francis MD, Rogers MJ, Russell RGG. Mechanisms of action of etidronate and other bisphosphonates. *Reviews in Contemporary Pharmacotherapy*. 1998; 9(4):233-243.
- 76) Geddes AD. Bisphosphonates: structure-activity relationships and therapeutic implications. *Bone and mineral research*. 1994; 8:265-306.
- 77) <https://pharmaceuticalintelligence.com/2015/09/14/bisphosphonatesandbonemetabolism/>.
- 78) Shinoda H, Adamek G, Felix R, Fleisch H, Schenk R, Hagan P. Structure-activity relationships of various bisphosphonates. *Calcified Tissue International*. 1983; 35(1):87-99.
- 79) Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporosis international*. 2008; 19(6):733-759.
- 80) https://www.researchgate.net/figure/The-basic-structure-of-bisphosphonates-Reprinted-with-permission-from-Barrett-et-al_fig1_7052176.
- 81) Fleisch H, Graham R, Russell G, Francis MD. Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science*. 1969;165(3899):1262-1264.
- 82) Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD, Rodan GA. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *The Journal of clinical investigation*. 1991; 88(6): 2095-2105.

- 83) Thompson K, Rogers MJ, Coxon FP, Crockett JC. Cytosolic entry of bisphosphonate drugs requires acidification of vesicles after fluid-phase endocytosis. *Molecular pharmacology*. 2006; 69(5):1624-1632.
- 84) Baron R, Neff L, Louvard D, Courtoy PJ. Cell-mediated extracellular acidification and bone resorption: evidence for a low pH in resorbing lacunae and localization of a 100-kD lysosomal membrane protein at the osteoclast ruffled border. *The Journal of cell biology*. 1985; 101(6):2210-2222.
- 85) Blair HC, Teitelbaum SL, Ghiselli ROBERT, Gluck S. Osteoclastic bone resorption by a polarized vacuolar proton pump. *Science*. 1989; 245(4920):855-857.
- 86) 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. *Bone and mineral research*. 1997; 12(9):1358-1367.
- 87) Lehenkari PP, Kellinsalmi M, Näpänkangas JP, Ylitalo KV, Mönkkönen J, Rogers MJ, Hassinen IE. Further insight into mechanism of action of clodronate: inhibition of mitochondrial ADP/ATP translocase by a nonhydrolyzable, adenine-containing metabolite. *Molecular pharmacology*. 2002; 61(5):1255-1262.
- 88) van Beek E, Pieterman E, Cohen L, Löwik C, Papapoulos S. Farnesyl pyrophosphate synthase is the molecular target of nitrogen-containing bisphosphonates. *Biochemical and biophysical research communications*. 1999; 264(1):108-111.
- 89) Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Russell RGG, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins, including Ras. *Bone and Mineral Research*. 1998;13(4):581-589.
- 90) von Knoch F, Jaquier C, Kowalsky M, Schaeren S, Alabre C, Martin I, Shanbhag AS. Effects of bisphosphonates on proliferation and osteoblast differentiation of human bone marrow stromal cells. *Biomaterials*. 2005; 26(34):6941-6949.
- 91) Stresing V, Daubiné F, Benzaid I, Mönkkönen H, Clézardin P. Bisphosphonates in cancer therapy. *Cancer letters*. 2007; 257(1):16-35.

- 92) Stresing V, Fournier PG, Bellahcène A, Benzaïd I, Mönkkönen H, Colombel M, Clézardin P. Nitrogen-containing bisphosphonates can inhibit angiogenesis in vivo without the involvement of farnesyl pyrophosphate synthase. *Bone*. 2011; 48(2):259-266.
- 93) Ezra A, Golomb G. Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. *Advanced drug delivery reviews*. 2000;42(3):175-195.
- 94) Lin JH, Chen IW, Deluna FA. On the absorption of alendronate in rats. *Journal of pharmaceutical sciences*. 1994; 83(12):1741-1746.
- 95) Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010; 95(4): 1555-1565.
- 96) Giger EV, Castagner B, Leroux JC. Biomedical applications of bisphosphonates. *Journal of controlled release*. 2013; 167(2):175-188.
- 97) <https://medium.com/confident/bisphosphonates-are-you-managing-these-patients-correctly-b43f95432288>
- 98) Tosteson AN, Grove MR, Hammond CS, Moncur MM, Ray GT, Hebert GM, Ettinger B. Early discontinuation of treatment for osteoporosis. *Am J Med*. 2003;115(3):209-16.
- 99) Graham DY. What the gastroenterologist should know about the gastrointestinal safety profiles of bisphosphonates. *Digestive diseases and sciences*. 2002; 47(8):1665-1678.
- 100) Ettinger B. Alendronate use among 812 women: prevalence of gastrointestinal complaints, noncompliance with patient instructions, and discontinuation. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 1998; 4(5):488-492.
- 101) Thiebaud D, Sauty A, Burckhardt P, Leuenberger P, Sitzler L, Green JR, De Palacios PI. An in vitro and in vivo study of cytokines in the acute-phase response associated with bisphosphonates. *Calcified tissue international*. 1997; 61(5):386-392.
- 102) Caeiro-Rey JR, Etxebarria-Foronda I, Mesa-Ramos M. Atypical fractures associated with the long term use of bisphosphonates. The current situation. *Revista Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología (English Edition)*. 2011; 55(5):392-404.

- 103) Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, McCauley LK. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of bone and mineral research*. 2007; 22(10):1479-1491.
- 104) Soydan SS, Veziroğlu Şenel F, Araz K. Bifosfonata bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekrozun patogenezi ve tedavisi. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2009; 33(3):61-68.
- 105) Ruggiero SL. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009; 67(5): 2-12.
- 106) Bhatnagar S, Krishnamurthy V, Pagare SS. Diagnostic efficacy of panoramic radiography in detection of osteoporosis in post-menopausal women with low bone mineral density. *Journal of clinical imaging science*. 2013; 3.
- 107) Morita I, Nakagaki H, Taguchi A, Kato K, Murakami T, Tsuboi S, Noguchi T. Relationships between mandibular cortical bone measures and biochemical markers of bone turnover in elderly Japanese men and women. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*. 2009;108(5):777-783.
- 108) Akshita D, Asha V. Reliability of panoramic radiographic indices in identifying osteoporosis among postmenopausal women. *Journal of Oral and Maxillofacial Radiology*. 2017;5(2):35.
- 109) http://www.joomr.org/viewimage.asp?img=JOralMaxillofacRadiol_2017_5_2_35_213803_f1.jpg
- 110) Blum IR, Smith GA. A quick and simple method to obtain a radiographic evaluation of remaining alveolar bone height before implant placement. *Australian dental journal*. 2002; 47(3): 266-268.
- 111) Waghay S, Velpula N, Dara BGB, Duddu MK, Narayen V, Allam NSJ. Mandibulo-osseous predictors of osteoporosis: A double-blind study on the correlation and comparison of mental index with bone mineral density in post-menopausal women. *Journal of Indian Academy of Oral Medicine and Radiology*. 2015; 27(2): 183.


- 112) Marandi S, Bagherpour A, Imanimoghaddam M, Hatef MR, Haghghi AR. Panoramic-based mandibular indices and bone mineral density of femoral neck and lumbar vertebrae in women. *Journal of dentistry*. 2010;7(2): 98.
- 113) Sözen T, Özışık L, Başaran NÇ. An overview and management of osteoporosis. *European journal of rheumatology*. 2017; 4(1):46.
- 114) Tuzun S, Eskiurt N, Akarırmak U, Sarıdoğan M, Şenocak (Turkish Osteoporosis Society) Incidence of hip fracture and prevalence of osteoporosis in Turkey: the FRACTURK study. *Osteoporos Int*. 2012;23(3) :949-55.
- 115) The Middle East & Africa Regional Audit, Epidemiology, costs & burden of osteoporosis in 2011. International Osteoporosis Foundation “IOF” 2011 basımı.. Ş.Tüzün,Ü. Akarırmak. Türkiye verileri: 59- 62. www.iof bone health.org
- 116) Arasıl T, Osteoporoz Epidemiyolojisi ve Türkiye Verileri. *Türkiye Klinikleri JPM& R. Special Topics*. 2009;2(1):1-8.
- 117) Melton III LJ, Achenbach SJ, Atkinson EJ, Therneau TM and Amin S. Long –term mortality following fractures at different skeletal sites: a population – based cohort study. *Osteoporos Int*. 2013; 214 (5): 1689-96.
- 118) Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA*. 2009;301:513–521.
- 119) Riggs BL, Melton LJ III. Evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis. *Am J Med*. 1983;76:899-901.
- 120) Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği. Osteoporoz ve Metabolik Kemik Hastalıkları Tanı ve Tedavi Kılavuzu. 11. Baskı. Ankara, 2016; 11-14.
- 121) Scheiber II LB, Torregrosa L. Evaluation and treatment of postmenopausal osteoporosis. In *Seminars in arthritis and rheumatism*. 1998; 27(4):245-261.
- 122) Stafford RS, Drieling RL, Hersh AL. National trends in osteoporosis visits and osteoporosis treatment. 1988-2003. *Arch Intern Med*. 2004;164:1525-1530.
- 123) Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonaterelated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65:369-376.

- 124) Cummings SR, Black DM, Thompson DE. Effect of alendronate on risk of Fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: Results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*. 1998;280:2077-2082.
- 125) Delmas PD, Adami S, Strugala C. Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: One-year results from the dosing intravenous administration study. *Arthritis Rheum*. 2006;54:1838-1846.
- 126) Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: Current status. *Clin Cancer Res*. 2006;12:62225-62305.
- 127) Anderson C, Cape RDT, Crilly RG, Hodsmann AB, Wolfe BMJ. Preliminary observations of a form of coherence therapy for osteoporosis. *Calcified tissue international*. 1984; 36(1):341-343.
- 128) Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis, *N. Engl. J. Med*. 1990; 322:1265–1271.
- 129) Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW, Dequeker J, Favus M. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis, *N. Engl. J. Med*. 333 (1995) 1437–1444.
- 130) Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Axelrod DW. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Jama*. 1999; 282(14), 1344-1352.
- 131) Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U, Widmer A, Devogelaer JP, Kaufman JM, Jaeger P, Body JJ, Meunier PJ. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density, *N. Engl. J. Med*. 2002; (346) ;653– 661.
- 132) Chesnut CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Delmas PD. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2004;19(8): 1241-1249.

- 133) Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, Cosman F, P.t. Laka tos Leung PC, Man Z, Mautalen C, Mesenbrink P, Caminis HHJ, Tong K, Rosario-Jansen T, Krasnow J, Sellmeyer TFHD,Eriksen EF, Cummings SR. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis, N. Engl. J. Med. 2007; 356: 1809– 1822.
- 134) Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporosis international*. 2007; 18(1):25-34.
- 135) Pazianas M, van der Geest S, Miller P. Bisphosphonates and bone quality. *BoneKEy reports*. 2014;3:529.
- 136) Sigua-Rodriguez EA, da Costa Ribeiro R, de Brito ACR, Alvarez-Pinzon N, de Albergaria-Barbosa JR. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of the literature. *International journal of dentistry*. 2014.
- 137) Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2003;61(9):1115–1117.
- 138) Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2004;62(5):527–534.
- 139) Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Terpos E. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *Journal of clinical Oncology*. 2005; 23(34):8580-8587.
- 140) Durie BGM, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. *N Engl J Med*. 2005; 353:99
- 141) Hoff AO, Toth BB, Altundag K. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. *J Clin Oncol 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (post meeting edition)*. 24:8528, 2006. Available at: http://meeting.jco.org/cgi/content/abstract/24/18_suppl/8528. Accessed August 14, 2006

- 142) Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, Meiller T. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *Journal of Clinical Oncology*.2006; 24(6):945-952.
- 143) Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2005; 63(11): 1567-1575.
- 144) Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*. 2006; 102(4):433-441.
- 145) Pisani P, Renna MD, Conversano F, Casciaro E, Muratore M, Quarta E, Casciaro S. Screening and early diagnosis of osteoporosis through X-ray and ultrasound based techniques. *World journal of radiology*. 2013; 5(11): 398.
- 146) Garg MK, Kharb S. Dual energy X-ray absorptiometry: Pitfalls in measurement and interpretation of bone mineral density. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17:203–210.
- 147) Drage NA, Palmer RM, Blake G, Wilson R, Crane F, Fogelman I. A comparison of bone mineral density in the spine, hip and jaws of edentulous subjects. *Clin Oral Impl Res*. 2007;18: 496–500.
- 148) Cakur B, Dagistan S, Sahin A, Harorli A, Yilmaz A. Reliability of mandibular cortical index and mandibular bone mineral density in the detection of osteoporotic women. *Dentomaxillofac Radiol*. 2009;38:255–61.
- 149) Leite AF, de Souza Figueiredo PT, Guia CM, Melo NS, de Paula AP. Correlations between seven panoramic radiomorphometric indices and bone mineral density in postmenopausal women. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*. 2010; 109(3):449-456.
- 150) Esfahanizadeh N, Davaie S, Rokn AR, Daneshparvar HR, Bayat N, Khondi N, Ghandi M. Correlation between bone mineral density of jaws and skeletal sites in an Iranian population using dual X-ray energy absorptiometry. *Dental research journal*. 2013; 10(4):460.

- 151) Gaur B, Chaudhary A, Wanjari PV, Sunil MK, Basavaraj P. Evaluation of panoramic radiographs as a screening tool of osteoporosis in post menopausal women: a cross sectional study. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*. 2013; 7(9):2051.
- 152) Valerio CS, Trindade AM, Mazzeiro ÊT, Amaral TP, Manzi FR. Use of digital panoramic radiography as an auxiliary means of low bone mineral density detection in post-menopausal women. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2013; 42(10): 20120059.
- 153) Savic Pavicin I, Dumancic J, Jukic T, Badel T, Badanjak A. Digital orthopantomograms in osteoporosis detection: mandibular density and mandibular radiographic indices as skeletal BMD predictors. *Dentomaxillofac Radiol*. 2014;43(7):20130366.
- 154) Bajoria AA, Asha ML, Kamath G, Babshet M, Patil P, Sukhija P. Suppl 2: M9: Evaluation of Radiomorphometric Indices in Panoramic Radiograph—A Screening Tool. *The open dentistry journal*. 2015;9:03.
- 155) Taguchi A, Tanimoto KJ, Wada T. Tooth loss and mandibular osteopenia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontol*. 1995;79:117–32.
- 156) Krall EA, Dawson-Hughes B, Papas A, Garcia RI. Tooth loss and skeletal bone density in healthy postmenopausal women. *Osteoporos Int* 1994;4:104–9.
- 157) 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 Oral Radiol Endodontol*. 1991;71:349–56.
- 158) White SC, Pharoah MJ. *Oral radiology-E-Book: Principles and interpretation*. Elsevier Health Sciences. 2014.
- 159) Taguchi A, Tsuda M, Ohtsuka M. Use of dental panoramic radiographs in identifying younger postmenopausal women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2006;17:387–94.
- 160) Devlin H, Horner K. Mandibular radiomorphometric indices in the diagnosis of reduced skeletal bone mineral density. *Osteoporos Int*. 2002;13:373–8.
- 161) Bollen AM, Taguchi A, Hujoel P, Hollender L. Case-control study on self-reported osteoporotic fractures and mandibular cortical bone. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontol*. 2000;90(4):514–8.

- 162) Alapati S, Reddy RS, Tatapudi R, Kotha R, Bodu NK, Chennoju S. Identifying risk groups for osteoporosis by digital panoramic radiography. *Contemporary clinical dentistry*. 2015; 6(1):253.
- 163) Kim OS, Shin MH, Song IH, Lim IG, Yoon SJ, Kim OJ, Chung H J. Digital panoramic radiographs are useful for diagnosis of osteoporosis in Korean postmenopausal women. *Gerodontology*. 2016; 33(2), 185-192.
- 164) Vijay G, Chitroda PK, Katti G, Shahbaz S, Baba I. Prediction of osteoporosis using dental radiographs and age in females. *Journal of mid-life Health*. 2015; 6(2): 70.
- 165) Gulsahi A, Paksoy CS, Ozden S, Kucuk N O, Cebeci ARI, Genc Y. Assessment of bone mineral density in the jaws and its relationship to radiomorphometric indices. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2010; 39(5):284-289.
- 166) Horner K, Devlin H. The relationships between two indices of mandibular bone quality and bone mineral density measured by dual energy X-ray absorptiometry. *Dentomaxillofacial Radiology*. 1998; 27(1):17-21.
- 

8. ÖZGEÇMİŞ

1986 yılında Diyarbakırın Kulp ilçesinde doğdum, ilk ve orta okulu aynı ilçede tamamladım. Lise eğitimimi Diyarbakır merkezde tamamladım. 2008 yılında Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde lisans eğitimime başladım ve 2013 yılında mezun oldum. 2014 Nisan ayında yapılan Diş Hekimliğinde Uzmanlık Sınavı (DUS) ile Dicle Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım ve halen devam etmekteyim.



9. ORJİNALLİK RAPORU

ORJİNALLİK RAPORU

%7 BENZERLİK ENDEKSİ	%6 İNTERNET KAYNAKLARI	%2 YAYINLAR	%0 ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ
--------------------------------	-------------------------------------	-----------------------	-------------------------------

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	www.dentalturk.com İnternet Kaynağı	%2
2	www.erdalkolan.com İnternet Kaynağı	%1
3	ligi-ve-iliski-agrilari-ve- tedavisi.htmlsaglikcan.com İnternet Kaynağı	<%1
4	katalog.hacettepe.edu.tr İnternet Kaynağı	<%1
5	ÇAĞIRANKAYA, Leyla Berna, UYSAL, Serdar and HATİPOĞLU, Müjgan, Güngör. "Oral radyologların mandibular kortikal indeks değerlendirmeleri arasındaki uyum", Gazi Üniversitesi, 2010. Yayın	<%1
6	www.ejmanager.com İnternet Kaynağı	<%1
7	"OSTEOPOROZ ve METABOLİK KEMİK HASTALIKLARI TANI ve TEDAVİ KILAVUZU",	<%1