



**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARIN ÇENE
KEMİKLERİNDEKİ RADYOGRAFİK BULGULARIN FRAKTAL ANALİZ
YÖNTEMİ KULLANILARAK BİLGİSAYAR YARDIMI İLE İNCELENMESİ**

Dt. İsmail GÜMÜŞSOY

Tez Yöneticisi

Doç. Dr. Özkan MİLOĞLU

Uzmanlık Tezi

Erzurum - 2015

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE RADYOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARIN ÇENE
KEMİKLERİNDEKİ RADYOGRAFİK BULGULARIN FRAKTAL ANALİZ
YÖNTEMİ KULLANILARAK BİLGİSAYAR YARDIMI İLE İNCELENMESİ**

Dt. İsmail GÜMÜŞSOY

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Özkan MİLOĞLU

Uzmanlık Tezi
Erzurum - 2015

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE RADYOLOJİSİ ANABİLİM DALI

**KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİ OLAN HASTALARIN ÇENE
KEMİKLERİNDEKİ RADYOGRAFİK BULGULARIN FRAKTAL ANALİZ
YÖNTEMİ KULLANILARAK BİLGİSAYAR YARDIMI İLE İNCELENMESİ**



Üye

TEZ KABUL TARİHİ

.../.../...

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	II
ÖZET	III
SUMMARY	IV
SİMGELER VE KISALTMALAR	V
TABLolar DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Kemik Yapısı.....	4
2.1.1. Kemik Matriksi.....	5
2.1.2. Kemik Hücreleri	7
2.1.3.Kemik Yapım ve Yıkımı	8
2.1.4.Kemik Dönüşümünün Biyokimyasal Belirteçleri.....	10
2.1.5. Kemik Mimarisinin Mekanik Yapısı.....	13
2.2. Osteoporoz	14
2.2.1.Tanım	14
2.2.2.Patogenez.....	15
2.2.3.Osteoporozun Sınıflaması	16
2.2.4.Epidemiyolojik Özellikler	17
2.2.5.Tanı.....	18
2.3. Kronik Böbrek Yetmezliği.....	20
2.3.1. Genel Bilgi	20
2.3.2. Kronik Böbrek Hastalığı - Mineral ve Kemik Bozuklukları.....	25
2.3.3. Renal Osteodistrofi (Üremik Kemik Hastalığı)	34
2.4. Fraktal Boyut Analiz Yöntemi	41
3. GEREÇ ve YÖNTEM	43
3.1. Çalışma Grupları	43
3.2. Panoramik Radyografi	44
3.3. Biyokimya Tetkikleri.....	44
3.4. Fraktal Boyut Analizi	44
3.5. İstatistiksel Analiz	46
4.BULGULAR	47
5.TARTIŞMA	54
KAYNAKLAR	74
ÖZGEÇMİŞ	80
EKLER	81

TEŐEKKÖR

Tez çalıőmamda, destek ve tecrübelerini esirgemeyen danıőmanım Doç. Dr. Özkan MİLOĞLU'na, Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı Baőkanı Prof. Dr. H. Murat AKGÖL'e, tez izleme komitesi üyelerinden Prof. Dr. Abubekir HARORLİ'ye ve Doç. Dr. Őmer Said SEZĐİN'e, materyallerin toplanmasında yardımcı olan Atatürk Üniversitesi Tıp Fakóltesi Araştırma Hastanesi İç Hastalıkları Nefroloji Bölümü Őđretim Üyesi Yrd. Doç. Dr. Erdem ÇANKAYA'ya ve çalışma sonuçlarının istatistiksel olarak değerlendirilmesinde yardımcı olan Prof. Dr. Zekeriya AKTÖRK'e teşekkür ederim.

Arş. Gör. Dt. İsmail GÖMÜŐSOY

ÖZET

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) kemik ve mineral metabolizması değişiklikleri ile yakından ilişkilidir. KBY’de görülen D vitamini eksikliği, hiperparatiroidizm, kronik heparin kullanımı gibi çeşitli faktörlerin kombinasyonundan oluşan kötü tablo sayesinde kemik yapıda değişiklikler ortaya çıkmaktadır. Bu çalışmanın amacı; KBY’ye sahip bireylerde mandibular kemikte meydana gelen trabeküler yapı değişimlerinin fraktal analiz yöntemiyle tespit edilmesidir.

Çalışmamızda 36 evre 5 KBY hastasının panoramik radyografileri üzerinde box-conting yöntemi kullanılarak ImageJ programı ile fraktal analiz yapılmıştır. Hastaların fraktal boyut (FB) değerleri ile kontrol grubu olan 36 sağlıklı bireyin aynı yöntemle belirlenen FB değerleri karşılaştırılmıştır. Ayrıca KBY hastalarının son 3 aya ait ortalama biyokimyasal (PTH, Ca, P, CaxP, ALP, D vitamini) parametreleri ile FB değerleri analiz edilmiştir.

Çalışmanın sonuçlarına göre KBY’li hastalarda FB değerleri kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak saptandı ($p<0,05$). Hemodiyaliz ile tedavi edilmekte olan KBY hastalarının ortalama FB değerleri periton diyalizi ile tedavi edilmekte olan KBY hastalarının ortalama FB değerlerinden daha düşük bulundu. (1,3678’e karşı 1,3755)

Hastaların ortalama PTH değerleri $433,07\pm 310,3$ pg/ml, Ca $8,98\pm 0,9$ mg/dl, P $5,78\pm 2,1$ mg/dl, CaxP $50,88\pm 17,3$ ALP $81,69\pm 34,9$ U/L ve ortalama D vitamini değerleri $19,35\pm 13,3$ ng/ml olarak saptandı. Hastaların biyokimyasal parametreleri ile fraktal analiz sonuçları arasında anlamlı bir bağlantı yoktu.

KBY hastalarındaki kemik yapı değişimlerinin teşhisinde altın standart metod kemik biyopsisidir. Fakat invaziv bir yöntem olduğundan dolayı rutin olarak kullanılmamaktadır. KBY hastalarının çene kemiklerinde trabeküler yapıdaki değişimlerin ortaya konulmasında panoramik radyografilere uygulanan fraktal analiz yöntemi; non-invaziv, kolay uygulanabilir ve efektif bir uygulamadır.

SUMMARY

Chronic renal failure (CRF) is closely associated with changes in bone and mineral metabolism. Combination of several factors such as Vitamin D deficiency, hyperparathyroidism, chronic use of heparin which is common in CRF patients, a poor table is emerging changes in bone structure. The purpose of this study mandibular trabecular bone that occurs in individuals with CRF is to determine change of the trabecular structure by the fractal analysis.

In our study, fractal analysis was performed using ImageJ program with box-counting method over panoramic radiographs of 36 patients with stage 5 CRF. The control group of 36 healthy individuals and patients with CRF FD values determined by the method the FD values were compared. Also, average biochemical parameters (PTH, Ca, P, CaxP, ALP, Vitamin D) of patients with CRF belong to last 3 months were compared with FD values.

According to the results of the study statistically compared to the control group in patients with CRF FD were found to be significantly lower ($p < 0.05$). CRF patients being treated with hemodialysis average FD values were lower than the average values of the FD CRF patients being treated with peritoneal dialysis (1.3755 versus 1.3678).

PTH levels in patients average 433.07 ± 310.3 pg/mL, Ca 8.98 ± 0.9 mg/dL, P 5.78 ± 2.1 mg/dl, CaxP 50.88 ± 17.3 , ALP $8,69 \pm 34.9$ U/L and the average value of vitamin D 19.35 ± 13.3 ng/ml respectively. Biochemical parameters of patients there was no significant correlation between the results of fractal analysis.

Bone biopsy is the gold standard method in the diagnosis of bone structure changes in patients with CRF. But are not used routinely because it is an invasive procedure. Fractal analysis method which applied to panoramic radiographs in the determine of changes in trabecular bone structure of the jaw of patients with CRF is a non-invasive, easy to use and effective practice.

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
Al	: Alüminyum
ALP	: Alkalen Fosfataz
APD	: Aralıklı Periton Diyalizi
AV	: Arteriyovenöz
BGP	: Kemik GIa Protein
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
BUN	: Kan Üre Azotu
Ca	: Kalsiyum
CaSR	: Kalsiyum Sensör Reseptörü
DEXA	: Dual Enerji X – Ray Absorpsiyometri “Dual Energy X – Ray Absorptiometry”
DFO	: Desferoksamin
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
DVT	: Dental Volumetrik Tomografi
EGF	: Epidermal Büyüme Faktörü
EPO	: Eritropoietin Hormonu
FGF23	: Fibroblast Büyüme Faktörü
GFH	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HD	: Hemodiyaliz
HLA	: İnsan Lökosit Antijeni
i-PTH	: Serum Intact Parathormon
KBH	: Kronik Böbrek Hastalığı
KBH-MKB	: Kronik Böbrek Hastalığı - Mineral Kemik Bozuklukları
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KDIGO	: Kidney Disease Improving Global Outcomes
KDOQI	: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KIBT	: Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu

NKF/DOQI	: The National Kidney Foundation/ Dialysis Outcome Quality Initiative
OPG	: Osteoprotegrin
P	: Fosfor
PD	: Periton Diyalizi
PTH	: Parathormon
QUS	: Quantitative Bone Ultrasound
RANKL	: Receptor Activator Of Nuclear Factor κ B Ligand
ROI	: Region of Interest
SAPD	: Sürekli Ayaktan Periton Diyalizi
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SDPD	: Sürekli Döngülü Periton Diyalizi
TMV	: Turnover/Döngü, Mineralizasyon ve Volüm
USRDS	: United States Renal Data System
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1. KBH-MKB Tipleri

Tablo 2.2. Hiperfosfateminin PTH salınımını artırıcı muhtemel etki mekanizmaları

Tablo 4.1. Hasta verilerinin genel durumu

Tablo 4.2. Tüm KBY hastaları, periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarının ortalama değerleri ile karşılaştırılmalarında bulunan p değerleri

Tablo 4.3. KBY hastalarının ve kontrol grubu bireylerin ortalama FB değerleri

Tablo 4.4. Tüm hasta grubunun FB degerleri ile diğer parametrelerin korelasyon analizi

Tablo 4.5. Tüm hasta grubunun ve alt grup olarak periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarının FB değerleri ile diğer parametrelerin korelasyon analizi

Tablo 4.6. PTH alt gruplarına göre FB değerleri

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 3.1. FB analizi işlemleri. a. Kırpılan ROI görüntüsü, b. Duplike edilen ROI'nin bulanıklaştırılmış görüntüsü, c. Orjinalinden bulanıklaştırılan görüntünün çıkartılması, d. Çıkan sonuca 128 ilave edilmesi, e. 128 eşik değeri uygulanması, f. Erozyon işlemi, g. Dilatasyon işlemi, h. Tersine çevrilmesi, ı. İskeletleştirme.

Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubu bireylerin minimum, maksimum ve ortalama yaş değerleri

Şekil 4.2. Hasta grubu cinsiyet dağılımı

Şekil 4.3. Kontrol grubu cinsiyet dağılımı

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), ilerleyici nefron kaybı sonucunda böbrek fonksiyonlarının uzun vadede kademeli olarak bozulması ile kendini gösteren bir hastalıktır. KBY ortaya çıktıktan sonra yavaş ve ilerleyici bir şekilde gelişen renal hasar sonucu artık tedavi için tek alternatif dializ yada böbrek nakli olmaktadır.

Böbrek hastalığı ilerledikçe D vitamini ile plazma kalsiyum düzeylerinin düşmesi ve bunlardan bağımsız olarak fosfat retansiyonu PTH sekresyonunu artırır ve paratiroid bez hiperplazisine neden olur. Sonuç olarak KBY hastalarında sekonder hiperparatiroidizm gelişir. Sekonder hiperparatiroidizm, hiperparatiroidizm tipleri arasında en sık görülenidir. Sekonder hiperparatiroidiye bağlı patolojiler en ağır şekliyle KBY'de görülür. Böbrek yetmezlikli hastalarda görülen sekonder hiperparatiroidizm; kalsiyum, fosfor, D vitamini ve PTH bozukluklarından kaynaklanmaktadır. PTH sekresyonundaki artış, D vitamini sentezinin azalması, malnütrisyon ve metabolik asidozun varlığı hastalarda mineral- kemik bozukluklarına neden olur.^{1,2}

KBY'li hastalarda meydana gelen gerek renal osteodistrofi gerekse de sekonder osteoporoz vücuttaki diğer kemiklerde olduğu gibi mandibulada da olumsuz etkiler meydana getirmektedir. Çene kemiklerinde demineralizasyon artışı, trabekülasyonda azalma, "buzlu cam" görünümü, radyolüsent dev hücreli lezyonlar (kahverengi tümör), metastatik yumuşak doku kalsifikasyonları, lamina dura kaybı, pulpal daralma ve kireçlenme, periodontal bozukluklar gibi birçok komplikasyona renal osteodistrofi neden olmaktadır.¹

Klemetti ve ark.³ bildirdiğine göre Bras ve ark.⁴, postmenopozal dönemdeki kadınlarda ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda panoramik radyografilerle yaptıkları çalışmada ölçülen mandibular korteks kalınlığının normal bireylere göre daha az olduğunu rapor etmişlerdir.

Kemik kalitesi; trabeküler devamlılık, kemik geometrisi, kemikte oluşmuş olan mikrohasarlar, mineralizasyon kusurları ve kemik dokunun mimarisi gibi birçok faktöre bağlıdır. Tüm bu faktörler, KBY'li hastaların kemik yapısında meydana gelen değişimlerin ve fraktür riskinin belirlenmesinde, ağrı ve sakatlıkların önlenmesinde ve protetik planlamalarda son derece önemlidir.⁵

Trabeküler kemik dallara ayrılan yapısı nedeniyle, self-similarity (öz-benzerlik) ve lack of well-defined scale (iyi tanımlanmış bir ölçü biriminin olmayışı) gibi fraktal özellikler sergilemektedir. İşte bu nedenle fraktal geometrik uygulamalar ve fraktal boyut ölçümleri trabeküler kemiğin kompleks yapısını tanımlamada kullanılabilir.⁶

Çene kemiklerinin incelenmesinde çoğunlukla panoramik radyografiler kullanılır. Panoramik radyografilerin yaygınlaşması ve rutin olarak kullanıma girmesi en büyük avantajlarından. Radyografilerde kemik morfolojisi incelenebilir ve farklı ölçüm teknikleri ile değişik analizler yapılabilir.

Teknolojinin gelişmesi ve bilgisayarların yaşamımıza girişiyle birlikte birçok kemik hastalığının daha erken teşhis edilmesi gündeme gelmiştir. Dişhekimliğinde bilgisayar kullanımı ile osteoporozu teşhis etmeye yönelik yurt dışında ve yurt içinde birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen kemik metabolizması üzerinde ciddi etkileri olan KBY ile ilgili böyle bir çalışmanın yapılmamış olması bizi bu çalışmaya yönlendirdi. Ayrıca herhangi bir sebeple dişhekimine başvuran hastalardan alınan panoramik radyografiler üzerinden bilgisayar analizleriyle kemik yapının değerlendirilebilmesi hem hastanın gereksiz dozlarda radyasyon almasını engelleyecek, hem hastalığın erken teşhisiyle birçok komplikasyonun gelişmesini engelleyecek, hem de ülkemizdeki sağlık harcamalarının azaltılması açısından oldukça faydalı olacaktır.

Çalışmamızın amacı dişhekimine başvuran ve herhangi bir sebeple dental radyografik incelemesi yapılacak KBY'li hastaların çene kemiklerindeki değişimleri saptayabilecek basit, pratik ve ucuz bir görüntüleme yöntemi oluşturabilmek ve böylece fraktür riski ortaya çıkmadan önce kemik değişimlerinin tespit edilmesi ve biyopsi gerekli olan hastaların ilgili birimlere yönlendirilmesidir.

Çalışmamızda bu amaçla dializ replasman tedavisi alan evre 5 KBY hastalarının dental panoramik radyografileri üzerinde fraktal boyut analizi yapılarak mandibular trabeküler kemik yapısı incelenmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Yapısı

Kemiğin 4 ana fonksiyonu vardır;

1. Ekstremiteler ve organları içerisinde bulunduran vücut boşlukları için sert bir destek oluşturmak,

2. Kasların başlangıç ve bitiş noktaları için dayanak görevi görmek ve hareket için ihtiyaç duyulan kaldıraç sistemini oluşturmak,

3. Hematopoeziste rol alan yapılar için uygun ortam oluşturmak,

4. Kalsiyum, fosfor, sodyum ve magnezyum gibi iyonlar için depo vazifesi görmek.

Bu fonksiyonları yerine getiren kemik, yapı olarak iki bölüme ayrılır: Solid mineral ve organik matris. Kemik ağırlığının üçte ikisini kemikte bulunan mineraller oluşturur. Kemikte kollajen dışında, az miktarda bazı diğer proteinler de bulunur. Bunlar kemik total proteinlerinin % 10' unu oluşturur.⁷

Kemik intersitisyel maddeler üzerine inorganik tuzların birikmesiyle oluşan, yaşayan ve büyüyen bir bağ dokusudur. Organik kısım % 30' unu, inorganik kısım ise kemiğin % 70' ini oluşturur. Organik kısmın % 98' ini matris denilen yapı, % 2' sini de osteoblastlar, osteoklastlar ve osteosit hücreleri; inorganik kısmın çoğunu ise kalsiyum-hidroksiapatit kristalleri oluşturur.⁸

Kemik dokusu kompakt ve spongios (trabeküler) kemik olmak üzere mikroskobik olarak ikiye ayrılır. Kompakt kemik dokusu; tüm kemiklerin dış yüzeyini oluşturan, özellikle uzun kemiklerin gövdelerinde kalın olan ve mekanik dayanıklılık sağlayan,

vaskularize ve kalsifiye matriks tabakasıdır. Kompakt kemikte lameller sıkı bir şekilde düzenlenmiştir. İskelet kütlesinin 3/4' ü bu tiptir. Spongioz kemik lamelleri ise çok daha pöröziteli bir yapıda düzenlenmiş, ince kirişçik ve yaprakcıklardan oluşmuştur. Trabeküllerin bu şekildeki mimarisi kemiğe mekanik bir direnç oluşturur, yerden tasarruf sağlanır ve bu süngerimsi dokudaki boşluklara kemik iliği yerleşir. Spongioz kemik tüm iskelet ağırlığının 1/4' ünü oluşturur ve kompakt kemiğe güç ve elastikiyet sağlar. Spongioz kemik non-vaskularizedir ve beslenmesi difüzyon yolu ile kemik iliğinden sağlanır. Kompakt kemiğe oranla yüzeyi daha geniş olan trabeküler kemikte yeniden yapılanma çok daha hızlıdır ve bu nedenle metabolik değişikliklere çok daha duyarlıdır.⁹

2.1.1. Kemik Matriksi

Kemik matriksi; organik ve inorganik olarak iki bölümde incelenir.

Osteoit madde de denilen organik matriks; kollagen ve nonkollagen proteinlerden oluşur. Erişkinde osteoit madde, kemik ağırlığının % 25'ini, hacim olarak da % 38'ini teşkil eder. Organik matriks kemiğin büyüklük ve biçimini belirler. Mineralizasyon için gerekli ortamı hazırlayan ve kemiğin en önemli kısmı olan organik matriksi yapan diğer elemanlar ise hücreler, proteoglikanlar, lipitler ve diğer proteinlerdir.¹⁰⁻¹²

İnorganik matriks, kalsiyum fosfat ve diğer bazı elementlerden oluşur. Kemikte inorganik maddeler, organik maddelere kıyasla artmışsa kemik sert ve kırılğan, azalmışsa kemik daha yumuşak bir yapı gösterir.¹¹⁻¹³ Kemik dokusuna sertlik kazandıran inorganik maddelerin % 85'ini kalsiyum fosfat, % 10'unu kalsiyum karbonat oluşturur. Az miktarda kalsiyum florid, magnezyum florid, sitrat, hidroksit ve sülfat bileşikleri vardır. Kalsiyum ve fosfor iyonları birleşerek kalsiyum fosfat moleküllerini oluşturur. Bu moleküller, hidroksiapatit adı verilen iğne şeklinde kristaller halinde matrikse çöker. Mineral matriksi büyük oranda kalsiyum fosfat kristalleri oluşturur. Diğer bir kısmını ise amorf kalsiyum

fosfat yapar. Hidroksiapatitte Ca/P oranı 1,3-2,0 arasında değişir. Kemikte ise bu oran 1,67'dir. Ca/P oranı kemik tuzlarında değişse bile kristal örgüsü değişmez.¹⁰⁻¹²

Vücuttaki tüm kalsiyum miktarının % 99,9' u kemikte olup hidroksiapatit ve daha az olarak amorf kalsiyum fosfat şeklinde bulunur. Vücudun diğer kısımlarındaki kalsiyum ile kemik kalsiyumu arasında dinamik bir denge mevcuttur. Hayat süren her hücrenin dayanıklılığı için kalsiyum iyonuna ihtiyaç vardır. Kandaki iyonize kalsiyumun düzenleyicisi parathormon (PTH), kalsitonin ve 1,25 dihidroksikolikalsiferol'dür. Gıdalarla alınan kalsiyum tek kaynaktır. Alınan kalsiyumun önemli bir kısmı bağırsaklardan D vitamini etkisiyle emilir.^{10-12, 14}

Kemikte ikinci sıklıkla bulunan diğer mineral fosfordur. Bu mineral, fosfat ile bir denge içindedir. Fosfat, besinlerde bol miktarda bulunur. Parathormon aktivitesi arttığında, rezorbsiyonun hızlanması neticesi dokudan kalsiyum ve fosfat açığa çıkar. İdrarla fosfat atılımı artar.^{10-12, 14}

Kemik mineral matriksindeki kristaller, devamlı ekstraselüler sıvı ile karşı karşıyadır. Bunlarda iyon değişimi olur. Bu iyon değişimi, kristallerin yüzeyinde veya içinde olur.^{10-12, 14}

Kemik dokusunda mineralizasyon, amorf kalsiyum fosfatın presipitasyonu ile başlar ve zamanla mineral kısım kristalize olur.^{10-12, 14}

Yaşlanmaya bağlı olarak mineral matriksin bileşimi değişir; kalsiyum ve karbonat oranı artar, fosfat, magnezyum ve su oranı azalır. Fosfat yerine karbonat tutulması nedeniyle Ca/P oranı giderek yükselir. Mineral matriksin organik matrikse oranı ve bileşimi, bazı patolojik nedenlere bağlı olarak da değişir.^{10-12, 14}

Kemiğin kollagen lifleri, tendonların lifleri gibi büyük gerilme kuvvetine sahiptir. Buna karşılık kalsiyum tuzları mermere benzeyen fiziki özellikler taşır ve bastırılmaya karşı ileri derecede dirençlidir. Bu iki özelliğin bir araya gelmesi ve bunlara kollagen ve

kristaller arasındaki bağlantının eklenmesi kemikte ileri derecede hem gerilme hem de bastırılma kuvvetine sahip bir yapı sağlar.^{10-12, 14}

2.1.2. Kemik Hücreleri

Kemiğin yapısında bulunan hücreler, osteoblast, osteoklast, osteosit, kemik dokusunun öncül hücreleri (osteoprogenitor), makrofajlar ve hematopoetik hücreleridir.⁸

2.1.2.1. Osteoblastlar

Osteoblastlar, kemik oluşumunu sağlayan, kemik matriksi sentezleyen ve mineralizasyonu düzenleyen, organik matriks oluşumunda osteoid maddeyi sağlayan hücrelerdir. Osteoklastlar tarafından rezorbe edilen kemik yüzeylerinde tekrar yeni kemik oluştururlar. Kemik oluşumunda en önemli olay periosteal ve endosteal yüzeye bitişik kemik iliğinde bulunan osteoblastların mezenşimal ön hücrelerinin çoğalması ve değişimlerinin düzenlenmesidir.^{7, 11, 12}

2.1.2.2. Osteoklastlar

Osteoklastlar, monositler sayesinde hematopoetik kök hücreden köken alan, kemik yıkımından sorumlu çok çekirdekli dev hücrelerdir. Osteoklastlar kemik yüzeyi üzerinde "Howship Lakuna" denilen boşluklarda bulunurlar. Kemik demineralizasyonunda önemli olan asit ve kalsiyumu bağlayan maddeler yaparlar. Kalsiyum, osteoklastın işlevini direkt olarak etkiler. Makrofajlar ise ancak ölü kemiğin yıkımından sorumlu olabilirler.^{7, 11, 12}

2.1.2.3. Osteositler

Mineralize matriks içinde kalan osteoblastların fonksiyonları ve morfolojik özellikleri değişerek osteositler adını alırlar. Osteositler canlı kaldıkları süre içinde buldukları matriksin devamlılığını korudukları gibi, osteoliz yaparak da kan kalsiyum düzeyini dengelerler.^{7, 11, 12}

2.1.2.4. Osteoprogenitör hücreler

Periosteum ve endosteumda bulunan osteoprogenitor hücreler, herhangi bir nedenle kemik yapımı uyarıldığında hem sayıca artarlar, hem de kemik yapıcı hücrelere dönüşürler.^{7, 11, 12}

2.1.3. Kemik Yapım ve Yıkımı

Kemik metabolik olarak aktif bir yapı olup yapım ve yıkımı ömür boyu sürer. “Remodeling” yani kemik yenilenmesi; kemik yüzeylerinde yer alan, kemiğin yapısal bütünlüğünü sürdüren yıkım ve yeniden yapım olaylarını kapsar. Endostal yüzde daha çok kemik yıkımı, periostal yüzde ise daha çok yeni kemik yapımı olur. Yenilenme olayları ile iskeletteki kalsiyumun her yıl %18’ i rezorbe olmakta ve tekrar çökmektedir. “Remodeling” sırasında, önce kısa süren (30 yaşındaki erişkinde bir ay) bir kemik yıkımı dönemi ve bunu izleyen ve daha uzun süren (3 ay) bir kemik yapımı dönemi yer alır.¹⁵

Kemik yapımı osteoblastlar tarafından gerçekleştirilmektedir. Bunlar mezenşimal hücrelerdir ve kemik iliğindeki mezenşimal hücre havuzundan gelişirler. Osteoblastların başlıca işlevleri şunlardır:

- 1) Kemik yapımı
- 2) Kemik yıkımı
- 3) Osteoklastların uyarılması

Osteoblastların kemik yapım işlevi: Osteoblastlar önce organik matriksi yaparlar. Sonra kollajen örgüsünün boşluklarında hidroksiapatit kristalleri oluşur. Osteoblastlar alkalin fosfataz enziminden zengindir. Kemik yapımının arttığı hallerde bu enzimin aktivitesi artar.

Osteoblastlar ve kemik rezorpsiyonu:

1. Kemik rezorbsiyonunu uyarın hormonal etkenlerin çoğu osteoblastlara etki eder.

2. Osteoblastik hücreler kemik rezorbsiyonunu düzenleyen maddeler salgılar.

Bunlar;

a. Sitokinler

b. Büyüme faktörleri

c. Prostaglandinler

3. Osteoblastlar, osteoklastların aktivitesini kısıtlayan kemik yüzeyi proteinlerini yıkan maddeler salgılamak yolu ile kemiği osteoklastik rezorbsiyona hazırlar.

Kemik yıkımı osteoklastlar tarafından gerçekleştirilir. Bunlar hematopoietik bir ana hücreden geliştiği düşünölen çok çekirdekli dev hücrelerdir. Osteoklastlar çevrelerindeki lakunalar içinde asidik bir ortam oluşturarak demineralizasyona neden olurlar. Daha sonra, salgıladıkları proteazlarla organik matriksi de yıkarlar. Kemik iliğindeki monosit hücre dizisindeki hematopoietik prekürsörlerden farklılaşırlar. Çok çekirdekli dev hücrelerdir ve bölünmezler.¹⁵

Doğrudan osteoklast oluşumu ve işlevini uyarın osteoblast dizisi hücre ürünleri tespit edilmiştir. Bunların en önemlisi TNF ailesinden bir protein olan “receptor activator of nuclear factor κ B ligand (RANKL)” dır. Bu protein ilk kez uyarılmış bir T lenfosit ürünü olarak belirlenmiştir. Osteoklast oluşumunu artıran bütün maddeler osteoblastik hücrelerden RANKL üretimini artırır. Osteoklastların ömrü sınırlıdır. İnaktif duruma geldiklerinde apoptozis ile öürler. Kemik rezorbsiyonunu artıran hormonlar osteoklast apoptozisini geciktirebilir. Olgun osteoklastlar özgün ve yüksek düzeyde özelleşmiş hücrelerdir. Çok çekirdeklidirler. Paget hastalığı gibi durumlarda 100 nükleusa kadar çıkabilir. Osteoklastın bu şekilde büyük oluşu, kemik rezorbsiyonu için gereklidir. Önce asit salgısı ile kemik mineralini eritir. Sonra kateptik proteazlar salgılayarak, kemiğin

matriksini yıkar. Sonuçta açığa çıkan kollajen peptitlerinin “piridinolin” yapıları vardır ve bunlar idrarda ölçülüp, kemik yıkım hızı göstergesi olarak kullanılabilirler.⁷

Kemik yıkımı üzerinde iki yolla kontrol sağlanabilir:

1) Osteoklastların oluşumunu denetleyip, bu yolla olgun osteoklast sayısını değiştirerek

2) Olgun osteoklastların aktivitesini denetleyerek; olgun osteoklastlarda kalsitonin reseptörü bulunurken, PTH ve D vitamini reseptörü yoktur.

Kemikte yapım - yıkım eşleşmesi, osteoklast - osteoblast ilişkisi: Kemikte yapım - yıkım eşleşmesinin başlıca nedeni, PTH ve D vitamini reseptörlerinin yalnız osteoblastlar üzerinde bulunması, osteoklastlar üzerinde bulunmamasıdır. Yapım-yıkım eşleşmesine bir örnek vermek gerekirse, PTH arttığında osteoblastlar uyarılmakta ve kemik yapımı artmakta, osteoblastların salgıladıkları maddeler aynı zamanda osteoklastik aktiviteyi yani kemik rezorpsiyonunu uyarmaktadır. Osteoblast - osteoklast ilişkisini sağlayan, osteoblastlardan salgılanan iki proteindir. Bunlar; osteoklast farklılaşma faktörü (RANKL) ve osteoprotegrin (OPG) dir. Periferik uyarılar kemik yenilenmesinin artmasını gerektiriyorsa RANKL salgılanır, azalmasını gerektiriyorsa RANKL salgısı azalır, OPG salgısı artar.¹⁵

2.1.4.Kemik Dönüşümünün Biyokimyasal Belirteçleri

Kemik turnover/döngü metabolizması ile ilgili belirteçler için birçok metot geliştirilmiştir. Kemik yıkım belirteçleri, yıkım sırasında osteoklastlar tarafından yapılır. Kemik oluşum belirteçleri ise yapım safhasında osteoblastlar tarafından yapılır. Kemik yıkım belirteçleri idrarda, yapım belirteçleri ise serumda ölçülmektedir.

Osteoporoz ve diğer metabolik kemik hastalıkları için kemik yıkım ve yapımının biyokimyasal belirteçlerinin seçimi ve yorumu, yeni gelişen testlerin klinik

kullanımındaki belirsizlikler nedeni ile komplikedir. Biyokimyasal belirteçlerin potansiyel olarak birkaç kullanım alanı vardır;

- 1) Tedaviyi izlemede
- 2) Kemik yıkımını ve yapımını değerlendirmede
- 3) Gelecekteki kemik kaybı ve kırılma riskini tespit etmede

Kemik yıkım belirteçleri: Birkaç ürün kemik yıkım belirteçleri olarak ölçülmektedir. Piridinolinler (deoksipiridinolin ve piridinolin) ve tip 1 kollajenin N ve C telopeptitleri, kemik yıkımı belirteci olarak sıklıkla ölçülmektedir. Diğer belirteçler arasında üriner hidroksiprolintozil hidroksilizin ve serum osteoklastik ve tartarat dirençli asit fosfataz yer alır.⁷

Piridinolin (hidroksilzilpiridinolin) ve özellikle deoksipiridinolin (lizilpiridinolin) kemik yıkımını değerlendirmek için kullanılmaktadır. Deoksipiridinolin kemik, dentin, aorta ve ligamanlarda önemli miktarda bulunmaktadır. Piridinolin ise kartilajda yüksek düzeyler ile birlikte sert bağ dokusunda yaygın olarak bulunur. İskelet sisteminin büyük kütlesi nedeni ile kemik genellikle piridinolin ve deoksipiridinolinin ana kaynağıdır. Aşağıda belirtilen nedenlerden dolayı deoksipiridinolin, kemik yıkımının duyarlı ve özgül belirteçidir.

1. Biyosentez sırasında değil, kollajenin olgunlaşması sırasında oluşur ve sadece yıkım ürünlerinden kaynaklanır.
2. İdrarla atılımından önce metabolize olmaz.
3. Kemik, deoksipiridinolinin ana kaynağıdır.
4. Diyet ile emilmez.

Osteoporozlu kişilerde kemik dönüşümündeki değişikliklerin değerlendirilmesinde kemik yıkım belirteçlerinin, kemik yapım belirteçlerinden daha duyarlı olduğu bildirilmiştir.⁷ Ayrıca, günümüzdeki tedavinin anti rezorptif olması ve

kemik yıkım belirteçlerinin bu tedaviye daha erken cevap vermesi nedeniyle, yıkım belirteçleri büyük ilgi çekmiştir.

Piridinolinler (deokspiridinolin ve piridinolin) ve telopeptitler (N-telopeptit ve C-telopeptit) osteoporoz, osteomalazi, primer hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, renal osteodistrofi gibi kemik yıkım ve yapımının arttığı metabolik kemik hastalıklarında ve paget hastalığı, glukokortikoid fazlalığı ve kemik metastazı bulunan kişilerde artar. Hipoparatiroidili kişilerde ise düzeyler azalır ⁷

Diğer kemik yıkım belirteçleri üriner hidroksiprolin, galaktozil hidroksilizin, serum osteoklastik veya tartarat dirençli asit fosfatazdır. Hidroksiprolin ve galaktozil hidroksilizin, kollajenin post translasyonel modifikasyonu ile oluşur.

Kemik yapım belirteçleri: Kemik yapım belirteçleri kemik alkalin fosfatazi, osteokalsin ve kollajen propeptidleri içerir. Pratikte kemik alkalin fosfatazi ve osteokalsin en sık ölçülen belirteçlerdir.

Karaciğer, kemik ve böbrek alkalin fosfatazi doku spesifik olmayan aynı gen ürünü izoformlardır. Kemikte alkalin fosfatazin kaynağı osteoblastlardır ve izoenzimin serum düzeyleri osteoblastik aktiviteyi yansıtır.⁷

Kemik alkalin fosfatazi osteoporoz, osteomalazi, primer hiperparatiroidizm, hipertiroidizm, renal osteodistrofi gibi artmış kemik yapımının olduğu metabolik hastalıklar ile paget hastalığı, glukokortikoid fazlalığı ve kemik metastazı bulunan kişilerde artar. Kemik alkalin fosfataz ölçümleri, karaciğer hastalığı olan kişilerde karaciğer izoformu ile çapraz reaktivite, osteomalazi olan kişilerde mineralizasyondaki bozukluk nedeni ile yanıltıcı olabilir. 1,25 (OH)²D' nin, osteokalsin ve kemik alkalin fosfataz sentezini düzenlemesi nedeni ile bu hormon ile tedavi olan kişilerde veya bu hormon düzeyinin anormal olduğu kişilerde bu belirteçler yanıltıcı olabilir.

Osteokalsin, kemik Gla protein (BGP) veya osteokalsin 5669 dalton moleküler kütleyle sahip, 49 aminoasitten oluşan küçük bir proteindir. İnsan iskelet sisteminde total proteinin yaklaşık %1' ini oluşturan en temel ve en iyi karakterize edilen kollajenöz olmayan bir protein yapısıdır.

Osteokalsin, osteoblastlar tarafından sentez edilen bir kemik yapımı belirteçidir. Serum osteokalsin düzeylerinin kemik döngü - metabolizması ile doğrudan ilgili olduğu bildirilmektedir. Laboratuvar ölçümlerinde daha stabil olduğu için N-terminal midfragman osteokalsinin ölçümü tercih edilmektedir. Osteokalsin yaklaşık 5 dakikalık bir yarı ömre sahip olup, hızla böbrekler tarafından temizlenir.

Osteokalsin; osteoporoz, osteomalazi, primer hiperparatiroidizm, hipertiroidizm ve renal osteodistrofi gibi artmış kemik yapımı ile seyreden metabolik kemik hastalıklarında, glukokortikoid fazlalığı ve kemik metastazı bulunan kişilerde artar. Hipoparatiroidizm olgularında düzeyler azalır.⁷

2.1.5. Kemik Mimarisinin Mekanik Yapısı

Kemik dokunun yeniden yapılanması, üzerine gelen baskı şiddetine bağlı olarak farklılık gösterir. Örneğin ağır yüke maruz kalan kemikler daha fazla kalınlaşır. Kemikğin internal yapısı, normal olarak karşılaşılabilecek basınç ve zorlanmalara karşı en iyi şekilde adaptasyon gösterir. Femur gibi uzun kemiklerin spongioz yapısındaki trabeküllerin sıralanması bu duruma en iyi örnektir. Kemik dokusuna herhangi bir noktadan uygulanan kuvvet, birbirine dik, uzun eksene paralel üç bileşene ayrılır. Ayrıca trabeküllerin düzeni, daima gelen kuvvetleri trabeküllere paralel bileşenlere ayırır. Bu sayede en az kütle ile en çok dayanıklılık sağlanmış olur.^{12, 16-18}

Kemik doku, her ne kadar sert, sabit şekilli bir yapı ortaya koysa da değişik fonksiyonel istekler karşısında şekil değiştirebilir. Yeni şartlara uyum sağlayabilir (Wolff

Kanunu). Kemiğe gelen mekanik kuvvetler, kemiğin yeniden şekillenmesinde uyarıcı hatta başlatıcı bir etkiye sahiptir. Hem sıkıştırma kuvvetleri hem de çekme kuvvetleri, kuvvetin uygulandığı bölgede kemik dokusunda kalınlaşmaya sebep olur.^{12, 16-18}

Fonksiyonel kuvvetlerle kemikte remodelling meydana gelir, fizyolojik sınırları aşan kuvvetlerle ise rezorbsiyon oluşur. Kemik dokusu; kuvvete maruz kalma karşısında mekanik ve fonksiyonel uyum sağlayabilmek için oluşturduğu kompakt kemik depolanmasının yanısıra trabeküler kemiğin depolanmasıyla da iç yüzeye doğru kuvvetleri dağıtır. Oluşan kemik katlanmaları, kuvvetlere karşı koyabilecek ve bu kuvvetleri en uzak bölgelere iletebilecek niteliktedir. Belirli bir doğrultuda oluşan bu kemik katlanmaları, kuvvet çizgileri veya trajektör hatları şeklinde adlandırılır. Kuvvetleri en iyi şekilde karşılayan trajektör hatları, kemiğe gelen mekanik kuvvetleri dengelemek üzere en iyi şekilde dizilmiş kemik trabeküllerinden oluşmaktadır.^{12, 16-18}

Fonksiyonel kuvvetler, maksillada; pterygoid çıkıntı ve zygomatik çıkıntı, kanin ve 1. molar diş bölgesi üzerinden üç kuvvet çizgisiyle kranyuma yayılır.^{12, 16-18}

Mandibulanın histolojik yapısı ve kranyumdaki tek bağımsız kemik olması, kuvvet çizgilerinin dağılımında farklılıklar oluşturur. Mandibulaya gelen fonksiyonel kuvvetler, üç kuvvet çizgisi yoluyla kafaya yayılır; alveoler proçesin basal kenarında birleşen kuvvet çizgileriyle kondillere kadar gider, korpus mandibulanın altından geçer ve menton bölgesindeki kuvvet çizgileriyle yayılır.^{12, 16-18}

2.2. Osteoporoz

2.2.1.Tanım

Osteoporoz; kemik kütlelerinde düşüş, kemik mikromimarisinde bozulma ve kırık insidansında artış ile karakterize, sessiz ilerleyen yaygın bir hastalıktır. Bununla beraber, kırık oluşmadan önce tanı konabilir ve tedavi edilebilir. Tüm dünyada, yaşam süresinin

uzamasına bağlı olarak artan yaşlı nüfus nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir. Beyaz ve Asya'lı postmenopozal kadınların yarısında, diğer ırklara mensup ileri yaşlardaki kadın ve erkeklerin 1/8'inde, yaşamlarının bir döneminde osteoporotik kırık görülmektedir. ABD'de 50 yaşından büyük kişilerde yaşam boyu kalça, vertebra ve el bileği kırığı riski kadınlarda %40, erkeklerde %13 olarak bulunmuştur. Osteoporoz kaynaklı en sık meydana gelen kırıklar kalça, omurga ve el bileğinde görülmekte, özellikle kalça ve omurga kırığı riski kadınlarda ve erkeklerde yaşla birlikte artmaktadır. Kırık meydana gelene kadar sessiz bir şekilde ilerleyebilen bir hastalık olan osteoporozda, erken tanıyla kırık vakalarını ve ölümleri azaltmak mümkündür.^{19, 20}

Yüzyılımızın eriştiği teknolojik düzeyin nimetlerinin yaşam kalitesini arttıracak boyutlara ulaşması yaşam süresini uzatırken, bu durum aynı zamanda bireylere az hareketli ve kolay bir yaşam biçimi sunmuştur. Bu nedenle osteoporoz ve sonuçlarından etkilenen popülasyonda artış olmuştur. Hatta ABD'de tüm kırıkların yaklaşık 1,3 milyonu osteoporoz sonucu olmaktadır.²¹

2.2.2.Patogenez

Kemik son derece dinamik bir organ olup, devamlı bir yeniden yapılanma (remodelling), yapım ve yıkım döngüsü içerisinde dir. Trabeküler kemikteki remodelling odaklarının sayısı kortikal kemiğe kıyasla daha fazladır. Osteoporotik kırıklar trabeküler kemiğin yoğun olduğu yerlerde daha fazla görülür. Her yıl trabeküler kemik yüzeyinin dörtte biri remodelling ile yenilenmektedir. Yenilenme anatomik olarak birbirinden ayrı bölgelerde yapılmaktadır ve herhangi bir anda vücutta ortalama iki milyon yenilenme odağı bulunmaktadır. Eğer yıkım, yapımdan daha fazla ise osteoporoz ortaya çıkar. Artmış kemik döngüsü, yeniden yapılanma odaklarının sayısını artırıp, kemiği zayıflatır.^{22, 23}

Düşük kemik kütlesi için üç majör neden söz konusudur.

1. Optimal zirve kemik kütlesine ulaşamama: Genetik etkenler dışında, yaşam tarzı, beslenme alışkanlıkları, kalsiyum alımı ve fiziksel aktivite etkilidir.

2. Artmış kemik yıkımı: Östrojen yada testosteron eksikliği, kalsiyum ve D vitamini eksikliğine bağlı artmış PTH salgısı, hipertiroidi yada primer hiperparatiroidi gibi endokrin hastalıklar, sitokinler yada bazı lokal etkenler etiolojide rol oynar.

3. Azalmış kemik yapımı: Yaşlanmayla birlikte osteoblast aktivitesinde azalma ve kemik yapımında etkili olan sistemik ve lokal faktörler ile aşırı yıkıma bağlı kemik yapımı için gerekli ana yapının kaybı görülür.²⁴

2.2.3.Osteoporozun Sınıflaması

Osteoporoz için birçok farklı sınıflama kullanılır. Yaş, lokalizasyon, etioloji, tutulan kemik yapısı veya histolojik görünüm gibi farklı açılardan yaklaşılarak birçok sınıflama geliştirilmiştir.

Albright osteoporozu 3 gruba ayırmıştır.

1. 65 yaşa kadar kadınlarda görülen postmenopozal osteoporoz
2. 65 yaş üstü her iki cinste görülen senil osteoporoz
3. Menopoz, yaşlanma veya herhangi bir başka nedeninin ortaya koyulmadığı idiyopatik osteoporoz.

Daha sonraki yıllarda Riggs ve Melton tarafından postmenopozal osteoporoz için Tip I osteoporoz, senil osteoporoz için ise Tip II osteoporoz terimleri ortaya atılmıştır. Buna göre Tip I osteoporoz 75 yaşın altında oluşur; elbileği ve vertebra kırıkları ön plandadır. Tip II osteoporoz ise 75 yaş üzerinde görülür ve kalça kırığı ile karakterizedir.²⁵

Osteoporoz için kullanılan bu farklı sınıflamalar içerisinde en fazla kabul göreni etiyolojik sınıflamadır.²⁶

Osteoporozda etiyolojiye göre sınıflama; ²⁶⁻²⁸

1. *Birincil Osteoporoz (Primer osteoporoz)*

- İdiyopatik Osteoporoz
- Postmenopozal Osteoporoz (Tip I)
- Senil Osteoporoz (Tip II)

2. İkincil Osteoporoz (Sekonder osteoporoz)

- Endokrin Nedenler
- Gastro İntestinal Nedenler
- Bağ Dokusu Hastalıkları
- Diyetle İlgili
- İmmobilizasyon
- Malign hastalıklar
- İlaç Kullanımı
- Diğer

2.2.4.Epidemiyolojik Özellikler

Osteoporoz en sık görülen metabolik kemik hastalığıdır ve önemli bir halk sağlığı sorunudur. Amerikalı bayanların % 30-50' si hayatlarının bir döneminde kırık ve kırıkla ilişkili morbidite ile karşılaşmaktadır.²⁹ Amerika Birleşik Devletleri'nde osteoporoz nedeniyle ortaya çıkan kırıkların yıllık maliyeti 14 milyar doları bulmaktadır. Dünyada 200 milyon kişide osteoporoz olduğu tahmin edilmekte, her 3 kadın ve her 5 erkekten birinde osteoporotik kırık riski bulunmaktadır.

Osteoporozlu hastalarda görülen kırıklar önemli sonuçlara yol açar. Osteoporoz hasta açısından bir felaket olabilir. Vertebra ve kalça kırıkları yaşlanmayla birlikte artar. Kifoz ve boy kısılmasına yol açan vertebra kırıkları, en sık görülen osteoporotik kırık tipidir. Her üç kadından birinde kırık varolabilir. Vertebra kırıkları; ağrı, aktivitede kısıtlanma ve yatağa bağımlılık, kamburlaşma, solunum zorluğu, artmış mortalite ve maliyet gibi birtakım problemleri de beraberinde getirmektedir. Bu hastalarda başka bir

önemli sorun da kalça kırıklarıdır. Çoğunlukla cerrahi müdahaleye gereksinim duyulması nedeniyle morbidite ve mortalite olasılıkları yüksektir.²⁹

2.2.5.Tanı

Osteoporoz hastalığı kırık gelişinceye kadar erken dönemlerde semptomsuz kaldığı için sessiz epidemi olarak da adlandırılmıştır. Osteoporozun klinik bulguları hastalığın ileri aşamalarında görülmesinden dolayı erken teşhis oldukça önemlidir. Öncelikle hastalığı teşhis etmek için ayrıntılı olarak hastalık risk faktörlerinin sorgulandığı anamnez alınmalıdır. Ayrıca hastada sekonder osteoporozu neden olabilecek hastalıklar da sorgulanmalıdır. Hastanın fiziksel görüntüsü, boy uzunluğu, karnın önde olup olmadığı dikkatlice muayene edilmelidir. Hastalığın teşhisi için kullanılan yöntemler 3 ana başlık altında toplanabilir:

1. Osteoporozun biyokimyasal göstergeleri
2. Osteoporoz görüntüleme yöntemleri
3. Kemik biyopsisi

Kesin tanının konması için tetkik istemi yapılacak hastanın dikkatli seçilip uygun yöntemin tercih edilmesi ülkemiz ekonomisi göz önüne alındığında oldukça önemlidir.²³

2.2.5.1. Osteoporozun biyokimyasal göstergeleri

Kanda kalsiyum, fosfor, alkalin fosfataz düzeyleri genellikle normal bulunur. Birlikte osteomalazi varsa, serum alkalin fosfataz düzeyi artabilir ve serum 25-(OH) D vitamini düzeyi düşük bulunur. Yeni (710 günlük) kırığı bulunan hastalarda da alkalin fosfataz yüksek bulunabilir. Yüksek dönüşümlü osteoporoz durumlarında (hipertiroidi, hiperparatiroidi, bazı postmenopozal osteoporoz durumları gibi) serum osteokalsin düzeyi ve idrarla atılan hidroksiprolin miktarı artar. Biyokimyasal olarak hastada yüksek dönüşümlü osteoporoz bulunduğu belirlenmesi, hastanın antirezorbtif ilaçlarla tedaviye alınması gereğini gösterdiğinden önemlidir.

Bu anılanlar dışında bazı diğer incelemeler de osteoporozun diğer hastalıklardan ayrılmasında, yani ayırıcı tanıda ve sekonder osteoporoz tanısında yararlı olmaktadır. Bunlar; immün elektroforez (multiple myeloma), kemik iliği aspirasyonu (multiple myeloma ve sistemik mastositoz), tiroid hormonu düzeyi (hipertiroidizm), kortizol düzeyi (Cushing sendromu), karaciğer fonksiyon testleri (hemokromatozis)dir. Primer osteoporoz tanısı bir dışlama tanısıdır ve bir hastaya bu tanı konulmadan önce sekonder nedenlerin mutlaka dışlanmasıdır. Unutulmamalıdır ki, vertebra kırığı bulunan kadınların %20' si ve erkeklerin %40' ında sekonder bir neden vardır.³⁰

2.2.5.2. Osteoporoz görüntüleme yöntemleri

Osteoporoz genel olarak, kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü ile değerlendirilmektedir. KMY' nin belirlenmesinde yaygın olan yöntem "dual energy X-ray absorptiometry", kısa adıyla DEXA'dır. KMY, kemik geometrisi ve mikromimarisi gibi kemik kırılmasını etkileyen diğer faktörleri göstermemekle beraber, kemik kuvveti ve kırık riskini tahmin etmede oldukça yaygın bir yöntemdir.^{31, 32} Osteoporoz tanısında kullanılan diğer bir yöntem olan "High resolution quantitative computed tomography" ise duyarlılığı yüksek ancak radyasyon dozu ve maliyeti fazla olan bir yöntemdir. Bu sebeple yaygın olarak kullanılmamaktadır. Son yıllarda ortaya çıkan "quantitative bone ultrasound" (QUS) yöntemi ise ucuz ve radyasyonsuz bir teknik olması ile geleceğe yönelik ümit vaat etmektedir.³³ Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından belirlenen osteoporoz tanı kriteri, femur boynunda DEXA ile KMY'nin -2,5 SD (T skoru) ve altında olması şeklinde belirlenmiş ve (-1SD)-(-2,5 SD) arasındaki ölçümler ise osteopeni olarak adlandırılmıştır.³⁴

2.2.5.3. Kemik Biyopsisi

Bu yöntemle doku yüzeyinde, hücrelerdeki kemik turnoverı hem nitelik, hem de nicelik yönünden net bir şekilde değerlendirilebilir. Osteoporozda histolojik özellikler

oldukça heterojendir. Bütün vakalarda kemik volümü azalmış fakat mineralizasyon normal olarak kalmıştır. Osteopeni oluşumunda osteomalazi ve paratiroid hormon bozukluğuna bağlı kemik hastalığı gibi hastalıklardan şüpheleniyorsa kemik biyopsisi yapılması istenir.

2.3. Kronik Böbrek Yetmezliği

2.3.1. Genel Bilgi

Kronik böbrek yetmezliği (KBY), böbrek fonksiyonlarının uzun vadede kademeli olarak bozulması neticesinde diyaliz veya böbrek nakli ile tedavi gerektiren bir hastalıktır. SSA (Standard Spending Assessment) terminolojisine göre KBY terimi, diyaliz gerektiren ya da gerektirmeyen tüm kronik böbrek hastalıklarına karşılık gelmektedir. Kronik böbrek hastalığı (KBH) terimi sadece dializ gerektirmeyen hastalar için kullanılmaktayken, son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) terimi ise diyaliz ya da nakil gerektiren hastalar için kullanılmaktadır.

Böbrek Fonksiyonları: Böbrekler, metabolik atıkların vücuttan uzaklaştırılması ve çeşitli endokrin fonksiyonların düzenlenmesi gibi birtakım amaçlara hizmet eder:³⁵

- Böbrekler, her gün 1,5 ile 2,5 litre idrar atılımı yoluyla kandan atıkları uzaklaştırır; Bu süreçte, sodyum, fosfor, potasyum gibi minerallerin ve diğer başlıca elementlerin seviyelerini düzenler.
- Kırmızı kan hücrelerinin üretimi için kemik iliğini uyaran eritropoietin hormonu (EPO) salgılar.
- Kan basıncını düzenleyen renin hormonunu salgılar.
- Kemiklerin ve vücudun normal kimyasal dengesi için kalsiyumun idamesine yardımcı olan D vitamini salınımını sağlar.

Böbrek yetmezliği, abdominal travma, bakteriyel gıda zehirlenmesi ya da aşırı dozda ilaç kullanımı gibi aniden meydana gelen olayların bir sonucu olarak "akut" bir tablo şeklinde yahut da sistemik bir hastalığın sonucu "kronik" olarak gelişebilir. KBY'nin ortak nedenleri diyabet, hipertansiyon, lupus, ürolojik hastalıklar ve böbreklere özgü çeşitli hastalıklar sayılabilir.

Böbrek fonksiyonlarının kademeli olarak bozulmasıyla, vücut sıvılarının konsantrasyon ve hacminin idamesinde sürekliliğin sağlanamaması, renal yetmezliğin ilk semptomları olarak yüksek kan basıncı ve ödeme neden olur. Bozulma süreci ilerledikçe ek belirtiler olarak yorgunluk, baş ağrısı, bulantı, kusma, iştah kapanması, kanama riskinin artması, kaşıntı ortaya çıkar. KBY'nin fizyolojik laboratuvar göstergeleri şunlardır:

- Artmış serum kreatinin seviyesi (normalde böbrekler tarafından filtre edilen kas aktivitesinin katabolik ürünü). Anormal düzeyler; hastalık, cinsiyet, yaş ve kas kütlesi gibi birçok faktöre bağlıdır. Normal düzeyler genelde 0,6-1,2 mg/dL arasındadır. Tip 2 diyabeti olan hastalarda 6 mg/dL gibi yüksek seviyeler kabul edilebilir.
- Azalmış kreatinin klirensi; kreatinin kandan böbrekler tarafından ne kadar hızda süzüldüğünü gösterir. Yaklaşık 85 ml/dk altındaki düzeyler anormaldir. Bu glomerüler filtrasyon hızını (GFR) göstermede en yaygın olarak kullanılan indikatördür.
- Yüksek kan üre azotu (BUN). Fonksiyonu bozulmuş böbrekler protein metabolizmasının atık ürünü üreyi filtre edemez. 20 mg/dL'nin altındaki seviyeler anormaldir.

- Proteinüri (idrarda protein varlığı). Böbrekler metabolik atıklardan proteini ayırmada başarısızdır. 24 saatte > 150 mg seviyeleri proteinüriyi gösterir.^{35,36}

SDBY Nedenleri: Böbrek fonksiyonlarının bozulmasına yol açan ve nihayetinde yetmezliğe neden olan bazı sistemik hastalıklar mevcuttur. Bunlar arasında % 33' lük prevalansla en yaygın olanı diabettir. Bunu % 24'le hipertansiyon, % 17 ile glomerulonefrit ve % 5 ile kistik böbrek hastalıkları izlemektedir.³⁷ 1997 yılındaki vakalar arasında 1. sırada % 42 ile tip 2 diabet, % 25 ile hipertansiyon ve % 9 ile glomerulonefrit gelmektedir. SDBY'ye neden olan diğer nedenler ise intersitisyel nefrit, neoplaziler ve AIDS bağlantılı nefropatidir.³⁷

Ancak, SDBY'ye neden olan bu hastalıkların oranı yaş grupları arasında farklılık göstermektedir. SDBY' de 20 ve daha altı yaş gruplarında diabet % 16 gibi daha düşük bir oranla yetmezlik sebebi olurken, 65 yaş üstü hastalarda % 37,3 ile diabet en yaygın nedeni oluşturmaktadır. Bunu %35,4 ile hipertansiyon izlemektedir. Yine gençlerde %30,1 ile glomerulonefrit en sık yetmezlik sebebi olurken, kistik/konjenital böbrek hastalıkları %26,2 oranına sahiptir.³⁷

KBY'nin tedavisi: Henüz diyaliz ihtiyacı olmayan progresif KBY hastalarında SDBY gelişmesini önlemek için herhangi bir tedavi yoktur, yalnızca hastalığın ilerleyişini geciktirmek mümkündür. Tedavi yaklaşımları hastalığın nedenlerine bağlı olarak farklılık gösterecektir. Tüm hastalar için birincil tedavi yaklaşımı fonksiyonu bozulmuş olan böbrekler üzerinde baskıyı rahatlatmak için diyet uygulamaktır. Geleneksel tedavi yaklaşımı protein, potasyum ve fosforun kısıtlandığı diyet uygulanmasıdır. Böbrekler filtrasyon işlevlerini yeteri kadar yerine getiremediği için protein içerikli gıdaların (aynı zamanda bunlar yüksek seviyede potasyum ve fosfor içermektedir) alınımı nedeniyle nitrojen içerikli metabolik atıkların birikmesine, asidoz,

hiperfosfatemi ve hiperkalemi gelişimine neden olur.³⁸ Bu hastalarda gıdalarla günlük alınabilecek tavsiye edilen protein miktarı vücut ağırlığının her kilogramı için 0.8 ila 1.0 g'dır.^{38,39} Böyle bir düşük protein diyetinin en önemli riski yetersiz beslenmedir ki, bu da azot içermeyen aminoasit takviyeleri alınarak önlenabilir. Normal serum fosfor düzeylerinin idamesi renal osteodistrofinin ve renal yetmezliğin ilerlemesini önleyebilir. Bu yüzden serum fosfor düzeylerini 3,5 ila 4,0 mg/dL arasında tutabilmek için dikkatli bir diyet kontrolü tavsiye edilir. Yumurta, süt ürünleri ve kırmızı et gibi fosfor açısından zengin besinlerden kaçınılmalıdır.³⁹ Buna ek olarak, serum fosfor seviyelerini azaltmak için nefrologistler sıklıkla fosfat bağlayıcı ilaçlar reçete ederler.⁴⁰

Diyabetik hastalarda kan şekeri dikkatle izlenerek hastalığın ilerlemesi yavaşlatılabilir. Hipertansiyonu olan hastalar, kan basıncını takip etmeli ve kan basıncını artıran tuzlu gıdalardan kaçınılmalıdır. Diyabetik böbrek hastalığının ilerlemesini yavaşlatmak ve proteinüriyi azaltmak için hastalara sıklıkla ACE (anjyotensin dönüştürücü enzim) inhibitörleri reçete edilir.⁴⁰

SDBY olan hastalarda, kanı metabolik atıklardan temizleyebilmek için nonfonksiyonel böbreklerin yerini alacak mekanizmalara ihtiyaç vardır. Tedavi için üç temel seçenek mevcuttur. İlk ve en gereklisi hemodiyaliz (HD) 'dir. Bu yöntemde kanı metabolik atık ürünlerden filtre etmek için bir diyalizer; atıkları toplamak için "diyalizat" denilen sıvı ve diyalizatı atmak için moleküler difüzyonu kolaylaştıran bir yarı geçirgen membran "diyalizer" ünitelerini içeren harici bir cihaz kullanılır. Bu harici cihazın kullanımı genellikle hastanın ön kolunda, bir arteriyovenöz (AV) fistül (arter ve venin dahili olarak birleştirilmesi) veya AV greft (arter ve vene girebilmek için kullanılan yapay kan damarı) oluşturulmasını gerektirir. Geçici erişimler veya diğer seçenekler için juguler ven, subklavian ven veya femoral ven de kullanılabilir. Bu yöntemle hastanın kolundan cihaza geçen kan diyalizer aracılığıyla toksinlerden temizlenir ve kan tekrar hastaya geri

döner. Ortalama tedavi süresi her 2 ila 3 günde bir 3 ila 4 saattir. Tedavi bir diyaliz merkezinde veya evde yapılabilir.^{40, 41}

Periton diyalizi (PD), kanın atıklardan temizlenmesi için yeni bir yaklaşım ortaya koymuştur. Bu yöntemde abdominopelvik duvardaki periton zarı diyalizatör gibi kullanılarak kan temizlenir. Bu yaklaşım, karın içine sokulan kalıcı bir kateter gerektirir. Diyalizat kateter vasıtasıyla hastanın abdomenine geçer ve periton zarı içindeki kapillerlerden atık ürünleri toplar. Diyalizat sıvısındaki yüksek glikoz düzeyi osmozis yoluyla sıvı aktarımını sağlar. Diyalizat bir kaç saat karın boşluğunda kalır ve taze diyalizat ile değiştirilir.⁴¹ Bu yöntem 3 farklı şekilde yapılabilir:

1. Sürekli ayaktan periton diyalizi (SAPD). Bu yöntemde kan her zaman temiz tutulur. Hasta küçük bir daimi peritoneal kateter vasıtasıyla yanında taşıdığı bir çantadan diyaliz sıvısının periton boşluğuna direne olmasını sağlar ve bu işlem günde birkaç defa gerçekleştirilir. Solüsyon tamamen bittikten sonra kateter ile çantanın bağlantısı kesilir ve kateter kapatılır. Enfeksiyon oluşumunu engellemek için pansuman yapılır. Her bir döngü 4 ila 6 saat sürer. Bu yöntem fosfat gibi diyaliz edilmesi zor olan bileşiklerden kanın daha iyi temizlenmesini sağlar.^{39, 40}
2. Sürekli döngülü periton diyalizi (SDPD). Bir makine geceleri hasta uyurken, daimi periton kateteri aracılığıyla diyaliz solüsyonunu otomatik olarak doldurur ve drene eder. Toplam döngü süresi her gece 10 ila 12 saattir.
3. Aralıklı periton diyalizi (APD). Bu işlem, SDPD'ye benzer ancak genellikle hastanede yapılır ve SDPD'den daha uzun sürer (24 saate kadar) ve daha az sıklıkta (haftada 3-4 kez) yapılır. Bu tedavi seçeneği Amerika Birleşik Devletleri'nde nadiren kullanılmaktadır.

United States Renal Data System (USRDS) istatistikleri, son 10 yıldır olduğu gibi bugünde, Amerika Birleşik Devletlerindeki en yaygın diyaliz tedavisinin HD yöntemi olmaya devam ettiğini göstermektedir. Sürekli diyalize giren hastaların yüzde 80-85'i HD olmaktadır. En son tahmini rakamlara göre hastaların yaklaşık yüzde 85'i HD, yüzde 9'u SAPD, yüzde 4'ü SDPD ve yüzde 1'i evde HD olmaktadır. Son 5 yılda SDPD kullanımını giderek artmış ve SAPD'ın yerini almıştır.³⁷

Üçüncü seçenek ve diyaliz için tek alternatif, canlı ya da ölü donörden böbrek naklidir. Ölü donörden yapılan nakiller daha sık görülür (Organ Paylaşımı, 1997 için Birleşik Ağı) ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm nakillerin yaklaşık dörtte üçünü kapsamaktadır. Canlı donörler sıklıkla hastalarla kan bağı olan kişilerdir ve daha iyi HLA (insan lökosit antijeni) eşleşmesi sağlanır ve böylece böbrek reddi riski azalır. Böbrek naklinde başlıca riskler böbrek ve greft reddidir. Hastalar reddi önleyebilmek için hayatlarının geri kalanını immünsupresif alarak geçirmek zorundadır.⁴²

2.3.2. Kronik Böbrek Hastalığı - Mineral ve Kemik Bozuklukları

Kronik Böbrek Hastalığı-Mineral Kemik Bozuklukları (KBH-MKB), altta yatan kronik böbrek hastalığına bağlı olarak mineral ve kemik metabolizmasında ortaya çıkan ve şu üç durumdan biri veya birkaçını içeren sistemik bir bozukluktur:

1) Kalsiyum, fosfor, parathormon (PTH) ve D vitamini metabolizması anormallikleri

2) Kemik döngü, mineralizasyon, hacim, lineer büyüme veya gücündeki anormallikler

3) Vasküler veya diğer yumuşak doku kalsifikasyonları

Daha eski bir deyim olan renal osteodistrofinin, sadece kemikte ortaya çıkan değişiklikleri tanımlamak için kullanılması önerilmektedir. Kronik böbrek hastalığının erken dönemlerinde oluşmaya başlayan bu durum, böbrek fonksiyonları bozuldukça daha

da kötüleşerek ilerlemektedir. KBH tedavisinde kullanılan fosfor bağlayıcılar ve D vitamini gibi ilaçların bu sürece olumlu etkileri yanısıra, olumsuz etkileri de olabilmektedir.^{43, 44} Kemik ağrısı, kırıklar, iskelet deformiteleri, myopati, kaşıntı, yumuşak doku kalsifikasyonu ve kalsifikasyon kemik hastalıklarının klinik bulguları olup böbrek yetmezliğinin ilerlemesi ile beraber şiddetlenmektedir. Kemik ağrısı ve kırık gibi bulgular ortaya çıkmasa bile subklinik değişiklikler böbrek yetmezliğinin erken dönemlerinde görülebilmektedir.⁴⁵

2.3.2.1. Kronik Böbrek Hastalığı - Mineral Kemik Bozuklukları Patogenezi

Kronik böbrek hastalığı ile ilişkili mineral ve kemik bozuklukları (KBH-MKB) hastalığın erken evrelerinden itibaren gelişmeye başlar ve genelde böbrek replasman tedavisi başlandıktan sonra oldukça ileri bir safhada saptanır. Böbrekler, paratiroid bezi, kemikler ve bağırsaklar birbirleriyle etkileşerek, KBH-MKB oluşumunda rol oynayan major organlardır. Patogenezi çok sayıda hormon ve mediator görev alır. Glomerüler filtrasyon hızının azalması fosfor retansiyonunun olayları tetiklediği düşünülürken beraber, kalsitriol seviyesinin erken dönemlerde düşmesiyle de mineral ve kemik bozuklukları ortaya çıkmaya başlar. Sebep ne olursa olsun, bir noktadan sonra koruyucu mekanizmalar yetersiz kalır ve koruyucu mekanizmaların kendisi tablonun daha da ilerlemesine sebep olur.⁴⁵

Kronik böbrek hastalarında dört ana tipte kemik hastalığı görülmektedir (Tablo 4.1.). TMV (Turnover/Döngü, Mineralizasyon ve Volüm) sınıflaması kemik hastalığı tiplerinin ayırımında en sık kullanılan tanımlama yöntemidir.

Kısmen değişen tedavi protokollerinin de katkısıyla, renal osteodistrofi alt tiplerinin görülme sıklığı ve nedenleri değişmiştir. Daha önce, çoğu seride mikst üremik kemik hastalığı en sık tip olup, bunu sırasıyla hiperparatiroidik kemik hastalığı, dinamik kemik hastalığı ve düşük döngülü osteomalazi izlemekte iken,⁴⁶ son 15-20 yılda tablo

değişmiştir. Alüminyumun (Al) kemik üzerine olan toksik etkileri (düşük döngülü kemik hastalığı, anemi, ensefalopati) fark edilip kullanımı terk edilince, buna bağlı görülen adinamik kemik hastalığı azalmış, osteomalazi yok denecek düzeylere inmiştir.⁴⁶⁻⁴⁸ Öte yandan, Al ile bağlantılı olmayan adinamik kemik hastalığında artış ortaya çıkmıştır; ilerleyen hasta yaşı, artan diyabet sıklığı, periton diyalizi ve kalsiyum maruziyetinde artma (yüksek diyalizat kalsiyumu, kalsiyum bazlı fosfor bağlayıcılar, D vitamini) bundan sorumlu tutulmaktadır. Asci ve ark.⁴⁹ tarafından yapılan bir çalışmada hastaların % 71 'inin düşük, % 17' sinin normal ve % 12' sinin yüksek döngülü kemik hastalığına sahip olduğu saptanmıştır. KDOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) ve KDIGO'nun (Kidney Disease Improving Global Outcomes) önerileri ile PTH seviyelerinin daha yüksek seviyelerde hedeflenmesi ile bu durumda bir değişiklik olması ve hiperparatiroid kemik hastalığının artması beklenebilir.⁵⁰ Keza, kalsiyum içermeyen fosfor bağlayıcıların ve kalsimimetiklerin kullanımının artması da kemik hastalığı tipleri dağılımını değiştirebilir.

2.3.2.1.1. Hızlı Döngülü Kemik Hastalığı (Osteitis Fibroza/ Sekonder Hiperparatiroidi)

Osteitis fibroza kistikada temel patoloji sekonder hiperparatiroidizm nedeniyle artmış kemik döngüsüdür. Sekonder hiperparatiroidizm kronik böbrek hastalığının erken evrelerinde, kreatinin klirensi 60 ml dk'ya düştüğü andan itibaren görünmeye başlanmaktadır. Bu dönemde serum fosfat ve kalsiyum seviyeleri genellikle normaldir ve

TABLO 4.1. KBH-MKB Tipleri	
Kemik Hastalığı Tipi	Açıklama
Osteitis fibroza kistika	Artmış kemik döngüsü, normal mineralizasyon, değişken kemik volümü
Adinamik kemik hastalığı	Azalmış kemik döngüsü, normal mineralizasyon, azalmış kemik volümü
Osteomalazi	Azalmış kemik döngüsü, artmış mineralize olmamış kemik miktarı, düşük/orta kemik volümü
Miks üremik kemik hastalığı	Artmış kemik döngüsü, anormal mineralizasyon, normal kemik volümü

hesaplanmış GFR 20 ml/dk'ya düşene kadar da normal kalır. Ancak GFR daha düşmemişken bile kalsitriol seviyeleri düşmeye başlamıştır. Bir çalışmada, kalsitrioldeki düşüşün PTH'daki yükselmeden önce başladığı belirtilmiştir.⁵¹ Bu da düşük kalsitriol seviyesinin PTH'daki artışı tetiklediğini düşündürmektedir. Sekonder hiperparatiroidinin sonucu olarak kemikte birçok değişiklikler olur; osteoklastik ve osteoblastik aktivitenin uyarılması, düzensiz olarak işlenmiş anormal osteoid yapı, fibrosis ve kist oluşumu, azalmış kemik gücü, kemik ağrıları ve kırıklar gibi. Diğer bölgelerde ise metastatik kalsifikasyonlar, kardiyak/ arteriyel-viseral kalsifikasyonlar, sol ventrikül hipertrofisi ve pulmoner fibrosis ortaya çıkar. Sekonder hiperparatiroidizme yol açan 3 önemli patoloji şunlardır:

- Fosfat retansiyonu ve hiperfosfatemi
- Azalmış serbest kalsiyum
- Azalmış kalsitriol

2.3.2.1.2. Fosfat Retansiyonu ve Hiperfosfatemi

Fosfat retansiyonu sekonder hiperparatiroidizmin gelişiminde merkezi bir rol oynamaktadır.⁵² Hiperfosfateminin PTH salınımı üzerine muhtemel etki mekanizmaları Tablo 4.2.'de gösterilmiştir.

Mekanizmalar	
Direkt	İndirekt
▪ Paratiroid hiperplazisi ve proliferasyonu	▪ Hipokalsemi
▪ Artmış PTH sentezi	▪ Azalmış kalsitriol aktivitesi
	▪ İskelet direnci

Kısaca bahsetmek gerekirse, GFR azaldıkça glomerüllerden filtre edilen fosfat miktarı da azalmaya başlar. Fosfat homeostazı açısından olaya bakıldığında, başlangıçtaki PTH yükselmesi uygun bir cevaptır. Böylece, PTH'nın fosfaturik etkisi ile fosfor seviyesi normal düzeylerde tutulmaya çalışılır.

Ortaya çıkan hiperparatiroidi tablosu ayrıca kemik rezorpsiyonunu artırarak hipokalseminin düzeltilmesini sağlar ve proksimal tübülde 1-hidroksilasyonu stimule ederek kalsitriol eksikliğini gidermeye çalışır. Ancak uzun dönemde hiperparatiroidizm uyumsuz bir cevaba yol açar ve kemik hastalığını ilerletir.⁵³ Fosforun emilimi daha fazla azaltılamayacağı için, PTH ile uyarılmış olan kemiklerden fosfor salınımı ile hiperfosfatemi daha da belirginleşir.

İndirekt etkilerinden bağımsız olarak hiperfosfateminin ileri dönem böbrek yetmezliğinde (plazma kalsiyum ve kalsitriol seviyelerinden bağımsız olarak) PTH sentez ve sekresyonunun uyarılması üzerine direkt etkisi gösterilmiştir.⁵⁴ Son dönem böbrek yetmezliğinde hiperfosfateminin paratiroid bez büyümesini direkt olarak uyardığı ve sonuçta PTH'nın arttığı gösterilmiştir.⁵⁵

GFR'deki düşmeye eşlik eden fosfat retansiyonunun PTH üzerine olan etkisi fosfat alımının kısıtlanması ile önlenabilir. Benzer şekilde hafif böbrek yetmezliği ile beraber sekonder hiperparatiroidizm gelişmiş hastalarda, oral fosfat bağlayıcı kullanımı ile kısmi olarak hipokalsemi, hiperparatiroidizm ve kalsitriol eksikliği düzeltilebilir.⁵⁶

2.3.2.1.3. Azalmış Kalsitriol Aktivitesi

Azalmış kalsitriol aktivitesi başlıca renal rezervin azalması, hiperfosfatemiye bağlı fibroblast büyüme faktörü (FGF23) sentezinin artması ve paratiroid bezinde kalsitriol reseptör sayısının azalmasına bağlı olarak görülebilmektedir.

GFR 30 ml/dk'nın altına düştüğünde kalsitriol sentezinin azalması ile beraber serum kalsitriol seviyelerinde ciddi miktarda azalma ortaya çıkar. Daha iyi böbrek

rezervinin olduğu durumlarda da (GFR 40-80 ml/dk) düşük kalsitriol seviyeleri bildirilmiştir. Renal kitledeki bu azalmaya ek olarak, proksimal tübüldeki fosfat retansiyonu, ürik asit ve üremik toksinler de kalsidiolün kalsitriole dönüşümünü azaltır.⁵⁶

Kalsitriol seviyelerindeki bu düşüşün nedenlerinden biri de fosfatürik bir hormon olan FGF23'tür. FGF23, serum fosfat regülasyonunun ve renal fosfor atımının düzenlenmesinde anahtar bir peptit olarak görev alır. FGF23'ün temel görevi renal proksimal tübül hücrelerinde renal fosfor reabsorbsiyonunu inhibe etmek ve üriner fosfor atılımını artırmaktır. Kronik böbrek yetmezliği hastalarında artmış fosfat retansiyonuna bağlı olarak FGF23 seviyeleri yüksek saptanır. KBH'da gözlenen hiperfosfatemi, kemik osteositlerinden FGF23 sentezini stimule eder. Bunun sonucunda, 1-alfa hidroksilaz enzimi baskılanır ve kalsitriol oluşumu azalır.⁵⁷ Düşük kalsitriol ile bağırsaktan kalsiyum emilimi azalır, gelişen hipokalsemi de PTH sekresyonunu stimule eder. KBH'da hem PTH hem de FGF23'ün yüksek olması, üremide FGF23'e karşı direnç geliştiğini düşündürür.

Bundan sonraki aşamada ortaya çıkan sekonder hiperparatiroidizm kalsitriol sentezini artırmaya çalışır ancak PTH fragmanlarının tümü 1-alfa hidroksilazı stimule edip kalsitriolü artıramaz. Yapılan hayvan çalışmalarında PTH 1-34 fragmanı kalsitriol sentezini artırırken, 1-84 fragmanı artırmamıştır. Ayrıca C-terminal PTH fragmanlarının da kalsitriol sentezini baskılamadığı bildirilmiştir.⁵⁷ Düşük kalsitriol seviyesi paratiroid bezinden PTH salımını yeteri kadar baskılayamaz ve PTH daha da artar. Hiperparatiroidizm ancak dışarıdan kalsitriol replasmanı ile baskılanabilir.

Paratiroid bezdeki kalsitriol reseptör sayısındaki azalma da, kalsitriolün etkisinin azalmasına, sonuçta paratiroid bezin aktivitesinin baskılanamamasına yol açabilir. Azalmış kalsitriol reseptör sayısı hem hiperparadroidizmin ilerlemesine, hem de paratiroid hücrelerinin proliferasyonuna, bu da nodül oluşumuna yol açar (tersiyer

hiperparatiroidizm). Reseptör sayısındaki azalma, suprafizyolojik kalsitriol dozlarının PTH salınımını baskımlarken, konvansiyonel oral dozlarının niçin yetersiz olduğunu açıklayabilir.⁵⁸

2.3.2.1.4. Hipokalsemi ve Kalsiyum Sensör Reseptörü (CaSR)

Kalsiyum paratiroid bezindeki esas hücrelerde bulunan CaSR aracılığı ile PTH düzenlenmesine majör katkıyı sağlamaktadır. PTH sekresyonu kalsiyumun serumdaki değeriyle zıt bir şekilde seyredir. Uzun süreli düşük kalsiyum seviyeleri direkt olarak PTH sentezini stimule eder.

KBY'de özellikle nodüler hiperplazi geliştiğinde CaSR sayısı azalır. Hem azalmış CaSR ekspresyonu, hem de paratiroid bezindeki proliferasyon, hiperfosfatemiye bağlı gelişebilir. Reseptör sayısındaki bu azalma normal ya da yüksek kalsiyum seviyelerine rağmen, PTH'nın uygunsuz olarak yüksek kalmasına yol açabilir. Kalsimimetik ajanların kullanımı ile reseptörlerin ekstraselüler kalsiyuma sensitiviteyi artmakta ve PTH sekresyonu baskılanabilmektedir.⁵⁹

2.3.2.1.5. PTH Direnci

PTH'ya direncin muhtemel nedenleri arasında yüksek PTH seviyelerine bağlı olarak, PTH reseptöründe baskılanma, kalsitriol eksikliği, hiperfosfatemi ve antagonist etkili PTH fragmanları (PTH 7-84) yer almaktadır.⁶⁰

2.3.2.1.6. Metabolik Asidoz

İleri dönemde gelişen metabolik asidoz, kemik fonksiyonlarında da bozukluğa yol açar. Metabolik asidozda, kemikteki bikarbonat hidrojeni tamponize edip, asidozun kontrolüne katkı sağlarken, öte yandan kemikteki kalsiyumun salınması ve kemik kalsiyum depolarının azalmasına yol açar. Metabolik asidoz osteoklastik aktiviteyi de artırır.⁶¹

2.3.2.1.7. Yavaş Döngülü Kemik Hastalığı (Adinamik Kemik Hastalığı ve Osteomalazi)

2.3.2.1.7.1. Adinamik Kemik Hastalığı

Adinamik kemik hastalığı, özellikle diyabetik olmak üzere hemodiyaliz ve periton diyalizi hastalarında görülen en sık KBH-MKB tipidir. Prediyaliz kronik böbrek hastalarında da prevalansı artmaktadır. Adinamik kemik hastalığında kemik döngüsü azalmıştır, kemik hücrelerinin aktivitesi durma noktasındadır, osteomalaziden farklı olarak osteoblastlarda hem kollajen sentezi, hem de mineralizasyon düşüktür. Bu nedenle, osteomalazide görülen osteoid oluşumuna adinamik kemik hastalığında rastlanılmaz.

Adinamik kemik hastalığı için en önemli risk faktörleri ileri yaş, diyabet ve periton diyalizidir. Adinamik kemik hastalığındaki sık bir sebep, PTH salınımının aşırı baskılanmasıdır (yüksek diyalizat kalsiyumu, kalsiyum bazlı fosfor bağlayıcılar ve D vitamini kullanımı). Ancak, intermitan kalsitriol kullanan ve PTH seviyeleri yüksek olan bazı hastalarda da adinamik kemik hastalığı saptanmıştır.⁶² Diğer nadir görülen faktörler ise heparin kullanımı, metabolik asidoz ve magnezyumdur.

Adinamik kemik hastalığı hiperkalsemiye eğilim, vasküler kalsifikasyon ve mortalite riski ile ilişkilidir. Hiperkalseminin nedeni, diyalizat ve kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcı ile vücuda giren kalsiyumun kemiğe alımının azalmasıdır. Yine kalsiyum bazlı fosfat bağlayıcı alan diyaliz hastalarında yapılan bir çalışmada, adinamik kemik hastalığı olanlarda aort kalsifikasyonunun, aktif kemik hastalığı olanlara oranla daha fazla olduğu gösterilmiştir.⁶³

KDOQI kılavuzu adinamik kemik hastalığı düşünülen hastalarda (biyopsi ya da PTH < 100 pg/ml) PTH'nın düzeyinin yükseltilmesini önermektedir. Bunu sağlamanın başlıca yolları diyalizat kalsiyumunun düşürülmesi, kalsiyum bazlı fosfor bağlayıcı ve D vitamini kullanımının azaltılmasıdır.⁵⁰ Ok ve ark.⁶⁴ tarafından yapılan bir çalışmada, 425

hemodiyaliz hastasında 1.75 mmol diyalizat kalsiyumu ile 1.25 mmol diyalizat kalsiyumu karşılaştırılmış ve 1.25 diyalizat kullanımı ile daha düşük ortalama serum kalsiyum düzeyi ve koroner arter kalsifikasyon ilerlemesi, daha yüksek ortalama PTH düzeyi ve kemik formasyon hızı elde edilmiştir.

2.3.2.1.7.2. Osteomalazi

Osteomalazide kemik döngüsü mineralizasyon safhasında durur ve mineralize olmamış (osteoid) kemik miktarı artar. Mineralizasyondaki gecikme nedeniyle kemik döngüsü yavaşlar. Kemiği oluşturan ve rezorbe eden hücreler de azalmıştır. Osteomalazinin son 10 yıla kadar en sık sebebi fosfor bağlayıcı ajan olarak kullanılan alüminyumun kemik mineralizasyonunu inhibe edici etkisi iken, alüminyum bazlı fosfor bağlayıcıların terk edilmesi ve diyalizat hazırlama tekniklerindeki gelişmeler ile osteomalazi görülme sıklığı azalmıştır.⁶⁵

Alüminyuma bağlı gelişen osteomalazinin tedavisi, alüminyumun kesilmesi ve alüminyumun vücuttan uzaklaştırılmasıdır. Ancak alüminyum toksisitesinin tanısının konması serum alüminyum seviyesi yanlış negatif olabileceği için zordur. Desferoksaminle stimülasyon testi de yeterli değildir. Kesin tanı için kemik biyopsisi yapılması gerekmektedir. Alüminyum toksisitesi tanısının konması paratiroidektomi düşünülen hastalarda özellikle önemlidir, çünkü PTH seviyelerinin düşmesi ile osteomalazisi olan hastalarda alüminyum birikimi hızlanmaktadır.

2.3.2.1.8. DİĞER FAKTÖRLER

2.3.2.1.8.1. K Vitamin Eksikliği

2.3.2.1.8.2. Patogeneizde Rol Alan Sistemler ve Mediyatörler

Kemik hastalıklarında rol alan sistem ve mediyatörlerin başlıcaları Tablo 3'te listelenmiştir. Bunların başlıcalarından kısaca bahsetmek gerekirse;

- *OPG/OPGL/RANK Sistemi*
- *IL-6*
- *IL-1/IL-1 Ra sistemi*
- *TNF- α*
- *Epidermal Büyüme Faktörü (EGF)*
- *Transforming Growth Factor- β*

2.3.3. Renal Osteodistrofi (Üremik Kemik Hastalığı)

Renal osteodistrofi, ilerlemiş böbrek yetmezliğinde gözlenen kemik lezyonlarını anlatan bir terimdir. Patogenezindeki başlıca etken, böbrek fonksiyonlarındaki bozulma sonucunda ortaya çıkan hiperfosfatemidir. Hiperfosfatemi, ekstrasellüler sıvıdaki iyonize kalsiyum konsantrasyonunu 3 şekilde azaltır:

1. Fosfor iyonize kalsiyum ile birleşerek kompleksler yapar.
2. Böbrekte aktif D vitamini yapımını azaltır.

3. Doğrudan etki ile kemikten kalsiyum mobilizasyonunu azaltır. Böylece azalan iyonize kalsiyum konsantrasyonu, fazla PTH salgılanmasına, yani bir sekonder hiperparatiroidizm durumuna yol açar. Böbrek yetmezliğinin kalsiyum ve kemik metabolizması üzerinde başka etkileri de bulunmaktadır. Aktif D vitamini yapımı azalmıştır. PTH'nın kalsiyum mobilize edici etkisine karşı kemikte direnç vardır. Bağırsaktan kalsiyum emilimi azalmıştır. Böbrekler yoluyla atılım bozulduğundan PTH ve parçalanma ürünleri kanda birikir. Kalsiyumun hiperplazik paratiroid bezleri üzerindeki negatif "feedback" etkisi de bozulmuştur ve PTH salgısını baskılamak için daha yüksek iyonize kalsiyum konsantrasyonları gerekmektedir. Bu etkiler sonucunda hastalarda başlıca osteitis fibroza ve osteomalazi ile bunlara bağlı belirti ve bulgular gelişir. Osteomalazi gelişiminden bazı hastalarda kemik mineralizasyonunu azaltan ve kemiğin çözünmesini kolaylaştıran asidoz sorumlu olmakla birlikte, hastaların çoğunda

birincil önemi olan etyopatogenetik etken kemikte alüminyum (Al) birikimidir. Hastaların vücudunda alüminyum birikimi uzun süre kullanılan Al içeren fosfor adsorbanları ve Al ile kontamine dializ sonucunda olabilir. Kronik renal yetmezlikli hastalarda osteoskleroz ve osteoporoz da görülmektedir. Renal osteodistrofi terimi kronik böbrek yetmezliği olgularında bazen görülen adinamik kemik lezyonlarını ve amiloidozu da kapsar. Adinamik (aplastik) kemik lezyonlarında, osteomalazide olduğu gibi kemik mineralizasyonu azalmıştır, fakat ondan farklı olarak osteoid miktarı artmamıştır, normaldir. Bu lezyonların etiolojisinden, olguların % 50' sinde Al birikimi sorumludur. Bununla birlikte olguların yarısında belirgin bir etiyoloji saptanmamaktadır. Amiloidoz böbrek yetmezliklerinde dializ altındaki hastalarda görülmekte ve 5 yıllık dializden sonra başlamaktadır. 10 yıl süre ile dializ yapılmış hastaların ise hepsinde amiloidoz vardır. Biriken amiloid başlıca beta-2 mikroglobulinden ibarettir. 10.800 molekül ağırlığındaki bu proteinin başlıca atılış yolu böbreklerdir ve dializle temizlenmesi zordur.⁶⁶

2.3.3.1. Renal Osteodistrofi (Üremik Kemik Hastalığında) Tanısal Parametreler

Üremik kemik hastalığı tanısında birçok laboratuvar parametrelerinden faydalanılmaktadır. Bunlar arasında serum kalsiyum, fosfor, PTH ve alkalen fosfataz sık kullanılmaktadır. Bununla birlikte görüntüleme teknikleri, desferoksamin testi ve kemik biyopsisi de tanı amacıyla gereğinde yapılabilmektedir.

2.3.3.1.1. Serum PTH Düzeyi

Serum intact PTH Düzeyi: Serum i-PTH düzeyi hiperparatiroidinin şiddetini gösterse bile özellikle orta dereceli yükselmelerde üremik kemik hastalığının tipini ve şiddetini ortaya koyamaz. Bundan dolayı genellikle i-PTH düzeyi üremik kemik hastalığının tipini belirlemede yetersiz kalır. i-PTH'nın kullanımı ile ilgili kılavuzlar:

- 100 pg/mL'nin altındaki serum i-PTH düzeyi adinamik kemik hastalığı insidansındaki artışı ve osteitis fibroza kistika insidansındaki düşüşü destekler.
- 450 pg/mL ve üzeri i-PTH düzeyleri hiperparatiroidik kemik hastalığını ve/veya miks üremik kemik hastalığını destekler.
- 100-450 pg/mL arası değerler ise normal olabileceği gibi kemik yapımında artış ya da azalmayı da gösterebilir.
- 200 pg/mL altındaki i-PTH düzeyleri belirgin olarak kırık riskindeki artışı gösterebilir. Diyaliz hastalarında kaburga kırık riski sağlıklılarla karşılaştırıldığında erkeklerde 14, kadınlarda ise 17 kat daha fazladır. Multivariate analiz sonucuna göre ise i-PTH'nın 195 pg/ml altında olması kırık riskinde anlamlı bir artışı göstermektedir. Kemik biyopsisi ile desteklenmemiş olsa bile muhtemelen bu hastalarda altta yatan neden adinamik kemik hastalığıdır.^{67, 68}

2.3.3.1.2. PTH Fragmanları

Radyoimmünassay ve immunometrik yöntemlerle dolaşımda çok sayıda PTH moleküler formu tanımlanmıştır. C terminal fragmanları en çok bulunan fragman olup normal insanlarda % 80, KBY'lilerde PTH'nın % 95' ini oluşturur.⁶⁹ PTH 1-84' ün dolaşımdaki ömrü 2-4 dk iken C terminalin ömrü daha uzundur. Sonuç olarak dolaşımda bulunan PTH parçaları şunlardır: % 70-95 C terminal, % 5-30 PTH 1-84 zinciri ve çok az oranda N terminaldir.

Sonuçta bu parçaların her biri özellikle de N terminal (pth 7-84) ayrı reseptörlerle etkileşir bu yüzden de kemik rezorpsiyonu ve kalsiyum metabolizmasında önemli rolleri vardır.⁶⁷

PTH Kitleri: PTH'nın radyoimmunoassay kitleri ilk jenerasyon olarak adlandırılırlar. İmmunometrik kitler (İMAS) ise ikinci ve üçüncü kuşak olarak adlandırılır. Geleneksel ikinci kuşak kitler (iPTH kitleri) 1-84 PTH'yı ve diğer geniş C terminal PTH parçalarını ölçer. Üçüncü kuşak kitler ise (biyoaktif veya biyointakt kitler) sadece 1-84 PTH'yı ölçer, C terminal parçalarını ölçmez. Yeni geliştirilen immunoradyometrik metodlar ile biyolojik olarak aktif PTH (1-84) tespit edilmesiyle standartizasyon daha kolaylaşmıştır. Şu ana kadar ki tüm veriler intakt PTH'yı baz olarak aldığından tanıda bazı karışıklıklara neden olabilir. The National Kidney Foundation Dialysis Outcome Quality Initiative (NKF/DOQI) kılavuzu ikinci jenerasyon ölçümlere itimat etmek için erken olduğunu ve intakt PTH ölçümleri ile %50-60 oranında desteklediğini belirtmektedir.⁶⁹

2.3.3.1.3. Alkalen Fosfataz

Kemik spesifik ALP gibi kemik formasyonundaki osteoblast aracılı diğer faktörler PTH ölçümüyle birlikte yararlı bilgiler sağlar.

Düşük kemik spesifik ALP ile (≤ 7 ng/ml) düşük PTH kombinasyonu düşük remodelling bozukluğunu düşündürür.

Tek başına ya da artmış PTH (>200) ile kombinasyon şeklinde artmış serum kemik spesifik ALP düzeyi yüksek döngülü kemik hastalığı için yüksek derecede sensitif ve spesifiktir.

Kemik spesifik ALP bazı avantajlar sağlasa da bazı otörler total serum ALP ile PTH ölçümlerini kemik formasyonunu değerlendirmede yeterli bulmaktadırlar.⁷⁰

2.3.3.1.4. Görüntüleme Yöntemleri

Radyografik yöntemler ile subperiostal rezorbsiyon gibi hiperparatiroidiye ait bulgular görüntülenebilir. Radyografik bulgular PTH seviyelerine göre daha az duyarlı olup kemik hastalığının tipini de göstermemekle birlikte subperiostal rezorbsiyon

hiperparatiroidi tanısını destekler. Üremik kemik hastalığının tanısını koymak amacıyla SDBY olan hastalara rutin radyografik tarama önerilmezken; semptomatik hastalarda görüntüleme yöntemlerinin kullanılması önerilmektedir.

Kemik kuvveti ve kalitesi: Çoğu hastada düz filmler minimal bilgi verir. Şiddetli hastalığı olanlarda düz filmler; osteitis fibrozası olan hastalarda subperiostal rezorbsiyonu, osteomalazisi olanlarda da kayıp alanları (looser zone) gösterebilir.

Kemik mineral dansitesi: KBY hastalarında KMY ölçümlerinin değeri bilinmemektedir. KBY hastalarında KMY ve DEXA ölçümleri için ideal yer distal radiustur. Kalça ve omurga ölçümleri hataya yol açabilir ve uygunsuz antiosteoporotik tedavi kullanımına yol açabilir. Distal radiustan yapılan KMY ölçümleri diyaliz hastalarında PTH ile korele olabilir ve kırık riskini öngörebilir.

Kortikal kemiği trabeküler kemikten ayırmak için kantitatif bilgisayarlı tomografi (BT) ile KMY ölçümleri KBY hastalarında altta yatan kemik anormalliklerinin ayırt edilmesinde yardımcı olabilir.

Rezorbsiyon, kortikal kemikte azalmış KMY ile stimüle edilirken, hiperparatiroidizm KMY artışı ile birlikte trabeküler kemikte sklerotik kalınlaşmaya yol açabilir, düşük döngülü kemik hastalığında ise trabeküler kemikte KMY azalması gözlenir. DEXA, SDBY olan hastalarda postmenapozal kadınlar ve yaşa bağlı osteoporoz gibi durumlarda fraktür riskini ayırt etmez. Kırık riskinin ortaya konabilmesi için noninvaziv yüksek çözünürlüklü görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç vardır.⁷¹⁻⁷⁴

2.3.3.1.5. Kemik Biyopsisi

Kemik hastalığı tipinin belirlenmesinde altın standart testtir. Kemik biyopsisi ile iPTH'yı karşılaştıran bir retrospektif çalışmada kemik biyopsisi, şiddetli kemik ağrısı, ekstraosseoz kalsifikasyon, hiperkalsemi, aşırı PTH seviyeleri, spontan kırık, vs. arasındaki ilişki araştırılmış olup; kemik biyopsisinde hastaların %40' ında osteitis

fibroza, %60' ında ise düşük döngü hızlı kemik patolojilerinin çeşitli tipleri saptanmıştır. 150-500 pg/ml ve 500-1200 pg/ml düzeyleri arasındaki PTH seviyeleri ile biyopsi sonuçları arasında korelasyon saptanmamış ancak adinamik kemik hastalığı ile PTH'nın <150 olan değerleri arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır.⁷⁵ Bu çalışma daha önce PTH ile kemik döngü hızı arasında korelasyonu gösteren çalışmalarla terstir. Kesin kemik biyopsi endikasyonları üzerinde tartışmalar mevcut olup semptomatik kemik hastalığı ve fraktürlerin önlenmesi ve tedavisi için kemik hastalığı tipini belirlemede halen en sık başvurulan yöntem biyopsi olarak kabul edilmektedir.

Günümüzde çoğu SDBY hastası aktif D vitamini tedavisi almaktadır. Ayrıca Al'ye bağlı kemik hastalığı çok nadir görüldüğü için kemik turnover ve mineralizasyonun gösterilmesi amacıyla böbrek biyopsisi yapmak nadiren gerekmektedir.

Genelde çoğu klinisyen kemik biyopsisini iki durumda yapar. Birincisi, PTH <100 olan ve semptomatik kemik hastalığı olanlarda aplastik-adinamik kemik hastalığı tanısı koymak amacıyla. İkinci neden ise DFO öncesi kemik Al birikiminin yaygınlığını değerlendirmek için biyopsi yapılmaktadır.

Biyopsi endikasyonları konusunda 2009 yılında KDIGO kılavuzunda böbrek biyopsi endikasyonu olarak; açıklanamamış hiperkalsemi, kırık, hipofosfatemi, sürekli kemik ağrısı, muhtemel Al toksisitesi ve bisfosfonat tedavisi öncesi durumu değerlendirme şeklinde sıralanmaktadır.⁷⁶

2.3.3.2. Patoloji

Renal osteodistrofinin her bir formunun karakteristik histolojik bulguları vardır. Bu değişiklikleri anlayabilmek için normal kemik yapısının bilinmesi gereklidir.

2.3.3.2.1. Normal Kemik

Normal kemik Goldner mason (trikrom) boyasıyla kırmızı kahverengi boyanan osteoid ve mavi boyanan mineralize kemikten oluşur. Villanueva boyasıyla floresan ışık

altında osteoid turuncu, mineralize kemik yeşil görülür. Osteoid lameller yapıdadır. Kemik yüzeyinin az bir kısmını oluşturur (<%25) ve matür osteoblastlarla çevrilidir (yaklaşık %40), kemik rezorbsiyonu minimaldir (<%7) ve osteoklastlar kemik yüzeyinin küçük bir kısmını oluşturur (<%2).

2.3.3.2.2. Şiddetli Osteitis Fibroza

Kronik ve sıklıkla şiddetli PTH fazlalığı; kemik iliği fibrozisi, osteoblast aktivite ve sayısında artış, osteoid yüzeyde genişleme ve çok sayıda osteoklastik rezorbtif yüzeye yol açar. Farklı tetrasiklin işaretleri mineralizasyon defekti yokluğunda hızlanmış kemik formasyon alanlarını gösterir.

2.3.3.2.3. Miks Üremik Osteodistrofi

Miks üremik distrofi; ışık mikroskopisinde, çok fazla miktarda osteoid birikimi hariç osteitis fibrozaya benzer.

Floresan inceleme bozulmuş mineralizasyonu gösterir (diffüz tetrasiklin birikimi tarafından ortaya konan). Aynı zamanda azalmış mineralizasyon gecikme zamanı da mevcuttur.

2.3.3.2.4. Düşük Döngülü Osteomalazi

Yüksek döngülü formun tersine düşük döngülü kemik hastalığı geniş osteoid gösteren kemik kısmında artış ve osteoblast ve eroziv yüzey olmayışı ile karakterizedir. Floresan ışıpta tetrasiklin birikimi yok ya da çok azdır.

2.3.3.2.5. Adinamik Kemik Hastalığı

Artan insidansa sahip olan bu hastalık kemik rezorbsiyonu ve formasyonunun her ikisinde birlikte azalmayla karakterizedir.

Histolojik olarak ince osteoid aktif mineralizasyonun olmadığını gösterir, inaktif osteoblastlar, kemik rezorbtif yüzeyde azalma ve osteoklast sayısında azalma görülür.

Etkilenen hastalar normal veya hafif artmış serum PTH seviyelerine sahiptir, kemikte azalmış Ca depozisyonu nedeniyle hiperkalsemiye meyillidirler ve kalça kırığı riskinde artış vardır.⁷⁷⁻⁷⁹

2.4. Fraktal Boyut Analiz Yöntemi

Fraktal; matematikte, çoğunlukla self-similarity (öz-benzerlik) özelliği gösteren kompleks geometrik şekillerin ortak adıdır. Fraktal özelliğindeki şekiller, klasik (Öklidci) geometrideki küre, daire, kare gibi basit şekillerden çok farklıdır. Öklidci geometride noktanın uzaydaki boyutu 0, çizginin 1, düzlemin 2, hacminki ise 3'tür. Fraktallar ise doğadaki, Eukleidian geometri aracılığıyla açıklanamayacak pek çok uzaysal açıdan düzensiz olguyu ve kompleks biçimleri tanımlayan bir kavramdır. Örnek olarak bir adanın kuşbakışı görüntüsünde kıyı uzunluğu pergelle ölçerek hesaplanabilir. Ancak bu hesaplamayla adanın kıvrımları ayrıntılı olarak hesaplanamaz ve gerçek kıyı uzunluğundan daha düşük bir değer ortaya çıkar. Yani fraktal boyut (FB) analiz yöntemiyle bir çizgi üzerindeki kıvrımlarda değerlendirilebilir.⁸⁰

Fraktal terimi, latince parçalanmış veya kırılmış manasına gelen "fractus" kelimesinden türemiştir. İlk olarak Polonya'lı matematik bilimci Beneoit Mandelbrot tarafından ortaya konulan fraktal kavramı, sadece matematiksel alanda değil fizyoloji, akışkanlar mekaniği ve fiziksel kimya gibi birçok alanda ciddi etkilere neden olan yeni bir geometrik sistemin ortaya çıkmasına yol açmıştır.⁸¹

FB analiz için D sembolü kullanılmaktadır. FB analiz için kullanılan farklı yöntemlerde ölçeğin uzunluk, yüzey, hacim gibi bazı özellikleri ölçülür. FB analiz hesaplaması için kullanılan yöntemler şunlardır;

- 1- Till-counting metodu
- 2- Caliper metodu
- 3- Pixel-dilatation yöntemi

- 4- Hurst yöntemi
- 5- Intensite varyans yöntemi
- 6- Varyans yöntemi
- 7- Power spectrum yöntemi
- 8- Blanket yöntemi
- 9- Box-counting (kutu sayma) yöntemi⁸⁰

Biyolojik verilerin FB analizinde kutu sayma metodu kullanılmaktadır. Bu yöntemde muhtelif boyutlarda kutucuklardan oluşan gridler cismin kenarları üzerine yansıtılmaktadır. Cisim kenarı içeren kutuların logaritmlarına karşı kutu ebatlarının logaritmik grafiği oluşturulduğunda grafiğin negatif eğimine ait düz kısmı FB analiz değerini verir. Bu yöntemi gri skalalı görüntülere uygularken görüntünün binary formatına çevrilmesi gerekir. Daha sonra görüntü iskeletleştirilerek FB analiz uygulanır.⁸² Bu yöntemde uygulanan formül: $\log N(E) \setminus \log E = D$ 'dir

Kemiğin mikromimarisi incelendiğinde trabeküller ve arasındaki boşluklu yapı izlenmektedir. Kemiğin içindeki düzensiz şekilli trabeküler yapı FB analiziyle belirlenerek kemik yapı değerlendirilir.⁸⁰

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Grupları

Bu çalışma Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı Kliniği'nde yürütüldü. Çalışmaya Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Nefroloji Polikliniği, Hemodiyaliz ve Periton Diyalizi Ünitesinde renal replasman tedavisi alan ve rutin ağız ve diş muayenesi amacıyla kliniğimize başvuran kronik böbrek yetmezliğine sahip 36 hasta dahil edildi. Mandibular trabeküler kemiğin mikro yapısının radyolojik incelemesi için hastalara panoramik radyografi çekildi ve bunun kemik metabolizması ile ilişkisi için biyokimya tetkikleri (PTH, 25-OH D vitamini, kalsiyum, fosfor, alkalen fosfatızı) kayıt altına alındı. 18 yaş altı hastalar, kemik metabolizmasını etkileyebilecek sistemik hastalıkları (ankilozan spondilit, Marfan sendromu, osteogenezis imperfekta, mental retardasyon, Down sendromu, serebral palsi, talasemi, lösemi vb.) bulunan bireyler, kemik metabolizmasını etkileyebilecek ilaçlar (antikonvulsif ilaçları ve kemoterapötik ajanlar) kullanan kişiler çalışma dışında bırakıldı. Çenelerde kemik yapısını değerlendirmemize engel olabilecek genişlikte kist veya tümör gibi patolojiler bulunan bireylerde ise patolojinin bulunmadığı tarafta değerlendirme yapıldı. Kontrol grubu oluşturmak amacıyla ise çeşitli nedenlerle kliniğimize başvuran, herhangi bir sistemik hastalığı olmayan 18 yaş üzeri hastaların panoramik radyografileri kullanıldı.

Kliniğimize başvuran bireylerin sistemik hastalıkları ve gördükleri medikal tedaviler soruldu. Ardından tüm bireylere dental ünitte, reflektör ışığı altında, rutinde uygulanan stomatognatik muayene uygulandı.

Araştırma Atatürk Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Kliniğine başvuran 18 yaşından büyük olan hemodiyaliz ve periton

diyalizi (evre 5 KBY) olarak takip edilen hastalara çalışma hakkında bilgi verilip, hazırlanan onam formunu (Ek 1) okumaları istendi ve çalışmaya katılmayı kabul eden bireylerin yazılı olarak onamları alındı.

3.2. Panoramik Radyografi

Çalışmaya dahil olan onamları alınmış bireylerin panoramik radyograflerinin tümü Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı'nda, aynı cihazda (ProMax®, Planmeca Oy, Helsinki, Finland), aynı röntgen teknisyeni tarafından çekildi. Panoramik radyograflerde hastaya pozisyon verilirken cihazı üreten firmanın belirlemiş olduğu kriterlere uyuldu.

Hasta pozisyonlandırılmasında cihazda oluşan vertikal çizginin hastaların sagittal düzlemine paralel olmasına, hastanın sagittal düzleminin yere dik olmasına ve hastaların Frankfurt düzleminin yere paralel olmasına dikkat edildi. Çekim parametreleri ortalama 62 kVp, 4mA, 16,2 saniye olacak şekilde ayarlandı.

3.3. Biyokimya Tetkikleri

Hastaların panoramik radyografleri çekilmeden önceki son 3 aya ait PTH, 25-OH D vitamini, kalsiyum, fosfor, alkalin fosfatı gibi (Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarındaki cihazlar; Beckman Coulter AU-5800, Beckman Coulter DXI-800 kullanılarak çalışılan) biyokimya parametreleri kaydedildi.

3.4. Fraktal Boyut Analizi

Çalışma gruplarının panoramik radyograflerinden elde edilen görüntülerde foramen, mandibular sinir kanalı, diş kökü gibi kemik yapı içermeyen anatomik yapıların bulunmamasına dikkat edilerek, 35x30 piksel boyutunda incelenecek görüntü alanı belirlendikten sonra, mandibulada box-counting metoduyla fraktal boyut (FB) analiz ölçümü yapıldı.

FB analizi için gerekli işlemler aynı bilgisayarda (Acer Aspire E1-531) aynı kişi tarafından National Institute of Health Image`in bir versiyonu olan ve “<http://rsb.info.nih.gov>” adlı internet adresinden kullanımına ücretsiz olarak izin verdiği ImageJ 1.46r görüntü analiz programı ile White and Rudolph⁸³ tarafından tasarlanan yöntem kullanılarak gerçekleştirildi. FB analizi için gerekli işlemler sırasıyla şu şekilde yapıldı:

1. Jpeg formatındaki görüntü ImageJ programında TIFF formatına çevrilerek açıldı.
2. Görüntüde incelenecek alan (ROI) kırıldıktan sonra 8-bit formatında kaydedilerek kopyalandı.
3. Duplike edilmiş görüntüye Gaussian filtresi (sigma= 35 piksel) uygulanarak görüntü bulanıklaştırıldı. Böylece görüntüdeki ince ve orta skala varyasyonlar giderilerek sadece yüksek skaladaki varyasyonların kalması sağlanmış oldu.
4. Gaussian filtresi uygulanarak bulanıklaştırılan görüntü ‘subtraction’ işlemi ile orijinal görüntü üzerinden çıkartıldı.
5. Her piksel lokasyonuna 128 ilave edildi ve görüntünün başlangıç parlaklık derecesi ne olursa olsun 128 eşik değer olarak belirlendi.
6. 128 parlaklık derecesi eşik değer alınan görüntü binary formatına çevrildi.
7. Görüntüdeki gürültüyü ortadan kaldırmak amacıyla görüntüye erozyon ve dilatasyon işlemi uygulandı.
8. Tersine çevrilen görüntü iskeletleştirildi ve böylece trabeküllerin sadece merkezi kısımlarının kalması sağlandı.
9. ImageJ programının analiz menüsünden ‘box-counting’ fonksiyonu kullanılarak iskeletleştirilmiş görüntüye FB analizi tatbik edildi.



Şekil 3.1. FB analizi işlemleri. a. Kırpılan ROI görüntüsü, b. Duplike edilen ROI'nin bulanıklaştırılmış görüntüsü, c. Orjinalinden bulanıklaştırılan görüntünün çıkartılması, d. Çıkan sonuca 128 ilave edilmesi, e. 128 eşik değeri uygulanması, f. Erozyon işlemi, g. Dilatasyon işlemi, h. Tersine çevrilmesi, ı. İskeletleştirme.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmanın sonuçları, istatistik çalışma programı kullanılarak (IBM, SPSS VERSİYON 22.0, Chicago, IL) analiz edildi. Hasta grubuna ait değişkenler arasındaki korelasyonun analizinde Pearson korelasyon analizi; kontrol bireyleri ile hasta grubunun FB değerlerinin ve hemodiyaliz ve periton diyalizi ile tedavi gören hastaların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılmasında student t testi; PTH seviyelerine göre oluşturulan alt grupların FB ile karşılaştırılmasında tek yönlü varyans (ANOVA) testi kullanıldı. Sonuçlar; ortalama \pm standart hata olarak verildi ve $p < 0.05$ olması durumu istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4.BULGULAR

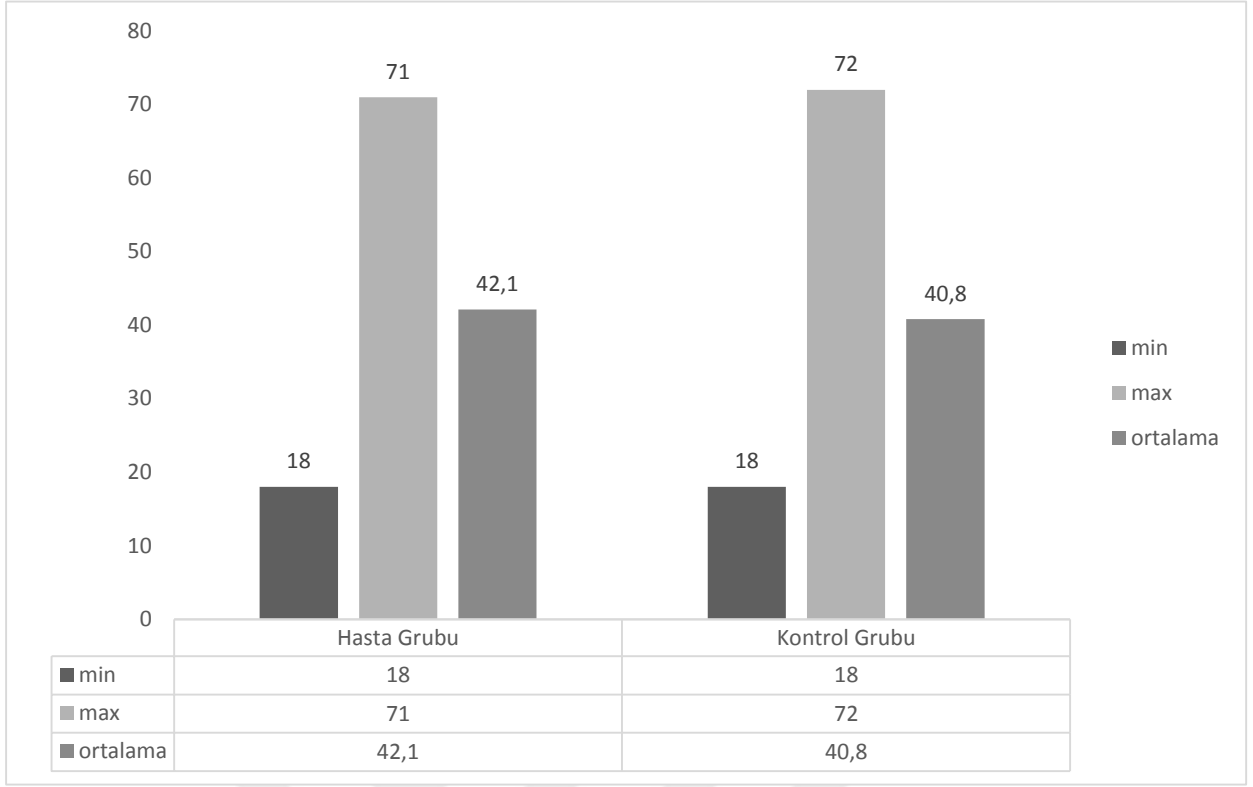
4.1. Araştırma Grubu

Çalışmaya KBY Evre 5 olan 36 hasta ve 36 sağlıklı kontrol bireyi olmak üzere toplam 72 birey dahil edildi. KBY hasta grubu 18-71 yaş aralığında, sağlıklı bireyler 18-72 yaş aralığındaydı.

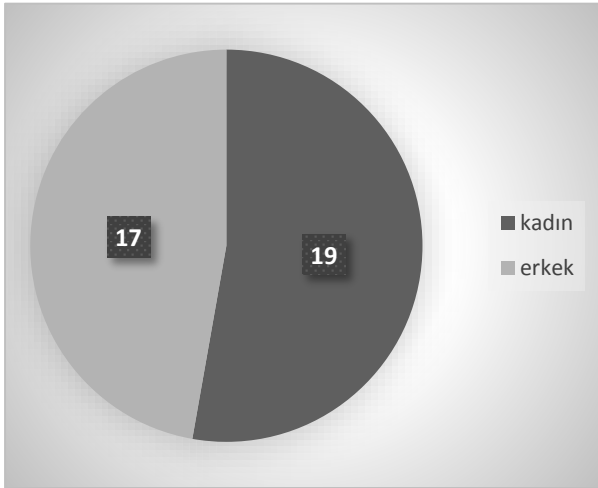
Tüm KBY hastalarının yaş ortalaması 42,1 idi. Bunlar içerisinde periton diyalizi hastalarının yaş ortalaması 32,7, hemodiyaliz hastalarının yaş ortalaması 48,8 idi. Sağlıklı kontrol grubunun yaş ortalaması 40,8 idi. (şekil 4.1.)

KBY hastalarının 17'si erkek, 19'u bayan idi. Kontrol grubunun ise 16'sı erkek, 20'si bayan idi. (şekil 4.2.-4.3.)

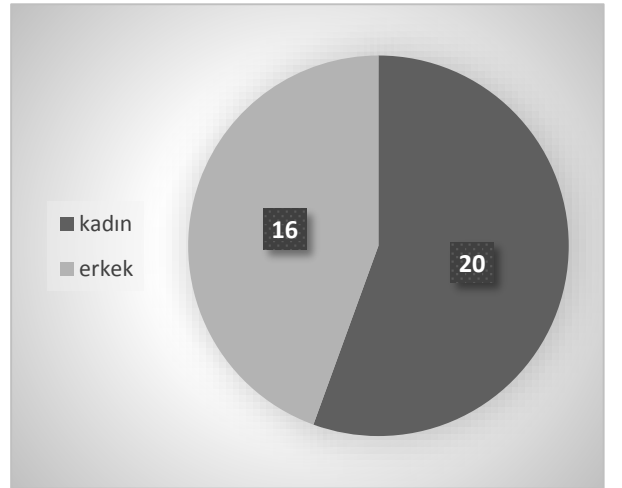
Hastaların tümünün ortalama diyaliz süresi 48 ± 36 ay idi. 15 hasta periton diyalizi ile tedavi edilmekteydi ve ortalama diyaliz süresi 32 ± 20 ay idi. 21 hasta hemodiyaliz ile tedavi edilmekteydi ve ortalama diyaliz süresi 59 ± 41 ay idi.



Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubu bireylerin minimum, maksimum ve ortalama yaş değerleri



Şekil 4.2. Hasta grubu cinsiyet dağılımı



Şekil 4.3. Kontrol grubu cinsiyet dağılımı

4.2. Biyokimyasal Parametreler

Çalışmamıza alınan 36 KBY hastasının bakılan biyokimyasal ve diğer parametrelerin (son 3 ayın ortalaması olarak; PTH, ALP, D vitamini, Ca, P, CaxP) ortalama değerleri tablo 4.1.'de verilmiştir. Hastaların ortalama PTH değerleri $433,07 \pm 310,3$ pg/ml, ortalama ALP değerleri $81,69 \pm 34,9$ U/L, ortalama D vitamini değerleri $19,35 \pm 13,3$ ng/ml, ortalama Ca değerleri $8,98 \pm 0,9$ mg/dl, ortalama P değerleri $5,78 \pm 2,1$ mg/dl ve ortalama CaxP değerleri $50,88 \pm 17,3$ olarak saptandı.

Çalışmamıza alınan 21 hemodiyaliz hastası ile 15 periton diyalizi tedavisi alan hasta arasındaki karşılaştırmalarda PTH, ALP, D vitamini, Ca, P ve CaxP değerleri arasındaki farklılıklar aşağıda belirtilmektedir.

Hemodiyaliz hastalarının ortalama PTH değerleri periton diyalizi hastalarına göre daha yüksek saptandı ($476,00 \pm 284,6$ 'ya karşı $372,98 \pm 343,9$ pg/ml, $p=0,333$). Hemodiyaliz hastaları ile periton diyalizi hastalarının ortalama Ca değerleri arasında belirgin bir fark yoktu ($8,95 \pm 1$ 'e karşı $9,00 \pm 1,1$ mg/dl, $p=0,883$). Yine hemodiyaliz hastaları ile periton diyalizi hastalarının ortalama P değerleri arasında belirgin bir fark yoktu ($5,59 \pm 1,5$ 'e karşı $5,98 \pm 2,9$ mg/dl, $p=0,600$). Hemodiyaliz hastalarının hesaplanan ortalama CaxP değeri periton diyalizi hastalarına göre daha düşük saptandı ($49,29 \pm 11,7$ 'e karşı $53,10 \pm 23,3$ $p=0,524$). Hemodiyaliz hastalarının ortalama ALP değerleri periton diyalizi hastalarına göre daha yüksek saptandı ($78,95 \pm 36,2$ 'ye karşı $85,53 \pm 33,9$ U/L, $p=0,585$). Hemodiyaliz hastalarının ortalama D vitamini değerleri periton diyalizi hastalarına göre daha yüksek saptandı ($22,83 \pm 15,7$ 'ye karşı $14,48 \pm 6,9$ ng/ml, $p=0,064$). (Tablo 4.2.)

Tablo 4.1. Hasta verilerinin genel durumu

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma
Yaşı	36	18	71	42,14	15,9
Dializ süresi (ay)	36	6	156	47,61	35,8
PTH	36	34,00	1502,00	433,07	310,3
Ca	36	6,40	10,70	8,97	,9
P	36	1,00	13,80	5,75	2,1
CaxP	36	9,10	102,10	50,88	17,3
ALP	36	8,00	167,00	81,69	34,9
D vitamini	36	3,00	68,72	19,35	13,3

Tablo 4.2. Tüm KBY hastaları, periton diyalizi ve hemodiyaliz hastalarının ortalama değerleri ile karşılaştırılmalarında bulunan p değerleri

	Tüm KBY hastaları±SS	Hemodiyaliz±SS	Periton diyalizi±SS	p	t
N	36	21	15	36	36
Yaşı	42,14±15,9	48,86±15,1	32,73±12,1	,002	-3,410
Dializ süresi (ay)	47,61±35,8	58,57±40,9	32,27±19,5	,028	-2,303
PTH	433,07±310,3	476,00±284,6	372,98±343,9	,333	-,981
Ca	8,97±,9	8,95±,9	9,00±1,0	,883	,149
P	5,75±2,1	5,59±1,4	5,98±2,9	,600	,529
CaxP	50,88±17,3	49,29±11,7	53,10±23,3	,524	,644
ALP	81,69±34,9	78,95±36,2	85,53±33,9	,585	,551
D vitamini	19,35±13,3	22,83±15,7	14,48±6,9	,064	-1,912

4.3. FB Analizi Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan bireylerin panoramik radyografileri üzerinde mandibular trabeküler kemiğin değerlendirilmesi amacıyla box-counting metoduyla fraktal boyut analizi yapıldı. Bunun için mandibular ikinci premolar ve birinci molar dişlerin kök apeksleri arasında kalan 35x30 piksel boyutunda bir alan ROI olarak belirlenmişti. Çalışma yapılacak alanda FB analizini olumsuz etkileyecek bir durum söz konusu olduğunda karşı alanda çalışma yapılmak üzere 36 KBY'li hastada ve 36 sağlıklı kontrol bireyinde FB analizi yapıldı. Çalışmanın sonuçlarına göre KBY'li hastalarda FB değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olarak saptandı ($p < 0,05$) (tablo 4.3.). Hemodiyaliz ile tedavi edilmekte olan KBY hastalarının ortalama FB değerleri periton diyalizi ile tedavi edilmekte olan KBY hastalarının ortalama FB değerlerinden daha düşük bulundu.

Çalışmaya katılan KBY'li hastaların biyokimyasal parametreleri (PTH, ALP, D vitamini, Ca, P) ile FB değerleri arasında ise anlamlı bir korelasyon saptanmadı. (tablo 4.4.). Özellikle kemik döngü metabolizmasında ciddi etkilerinden literatürde bahsedilen PTH'nın 3 ayrı gruba bölünerek yapılan sınıflamasının FB değerleriyle karşılaştırılmasında da anlamlı bir korelasyon saptanmamıştır (tablo 4.6.).

Tablo 4.3. KBY Hastalarının ve kontrol grubu bireylerin ortalama FB değerleri

	KBY Hastalar	Sağlıklı kontrol grubu	<i>p</i>	<i>t</i>
N	36	36		
Ortalama FB	1,3710	1,4108	,000	-7,732
SS	0,261	0,165		
SH	,004	,002		

Tablo 4.4. Tüm hasta grubunun FB degerleri ile diğ er parametrelerin korelasyon analizi

		Yaş	Fraktal	Diyaliz Süre	PTH	Ca	P	CaxP	ALP	D Vitamini
Yaş	PC	1	-,142	,472**	-,174	,274	-,290	-,235	-,321	,235
	Sig		,409	,004	,310	,106	,086	,167	,056	,168
	N	36	36	36	36	36	36	36	36	36
Fraktal	PC	-,142	1	-,051	-,099	-,141	,064	,028	-,021	,153
	Sig	,409		,768	,567	,412	,710	,871	,902	,372
	N	36	36	36	36	36	36	36	36	36
Diyaliz Süre	PC	,472**	-,051	1	-,190	,440* *	-,378*	-,262	-,258	,629**
	Sig	,004	,768		,267	,007	,023	,123	,129	,000
	N	36	36	36	36	36	36	36	36	36
PTH	PC	-,174	-,099	-,190	1	-,116	,243	,262	,580* *	-,235
	Sig	,310	,567	,267		,501	,153	,123	,000	,167
	N	36	36	36	36	36	36	36	36	36
Ca	PC	,274	-,141	,440**	-,116	1	-,305	-,014	-,082	,082
	Sig	,106	,412	,007	,501		,071	,934	,635	,633
	N	36	36	36	36	36	36	36	36	36
P	PC	-,290	,064	-,378*	,243	-,305	1	,950**	,045	-,170
	Sig	,086	,710	,023	,153	,071		,000	,793	,321
	N	36	36	36	36	36	36	36	36	36
CaxP	PC	-,235	,028	-,262	,262	-,014	,950**	1	,044	-,136
	Sig	,167	,871	,123	,123	,934	,000		,798	,429
	N	36	36	36	36	36	36	36	36	36
ALP	PC	-,321	-,021	-,258	,580**	-,082	,045	,044	1	-,131
	Sig	,056	,902	,129	,000	,635	,793	,798		,446
	N	36	36	36	36	36	36	36	36	36
D Vitamini	PC	,235	,153	,629**	-,235	,082	-,170	-,136	-,131	1
	Sig	,168	,372	,000	,167	,633	,321	,429	,446	
	N	36	36	36	36	36	36	36	36	36

PC: pearson correlation, Sig: significiant,

5.TARTIŞMA

KBY, ilerleyici nefron kaybı sonucu böbreklerin sıvı- solüt dengesini ayarlama, metabolik ve endokrin fonksiyonlarda kronik, giderek ilerleyen bir bozulma hali olarak ifade edilebilir. KBY tablosunun ortaya çıkmasında birçok faktör rol oynayabilir. Hastaların büyük bir çoğunluğu hastaneye ileri üremik tablo içinde başvurduğu için hastalığın temelinde yatan neden çoğu zaman tesbit edilemeyebilir. KBY ortaya çıktıktan sonra, böbrek hasarını tetikleyen sebep her ne olursa olsun, yavaş ve ilerleyici bir şekilde gelişen renal hasar sonucu SDBY gelişmektedir. SDBY tanı ve tedavideki gelişmelere karşın morbidite ve mortalitesi yüksek olması sebebiyle halen önemini korumaktadır.⁸⁴

SDBY hastalarında glomeruler filtrasyon mekanizmasının bozulmasıyla vücuttan fosfor atılımı azalır. Bir yandan kandaki fosfor düzeyi artarken, bir yandan da serum kalsiyum düzeyi düşer ve bu durum PTH salgılanmasını uyarır. PTH, böbreklerden fosfor atılımını artırır ve böylece kan fosfor düzeyi normal sınırlarda tutulmaya çalışılır.

Böbrek hastalığı ilerledikçe D vitamini ile plazma kalsiyum düzeylerinin düşmesi ve bunlardan bağımsız olarak fosfat retansiyonu PTH sekresyonunu artırır ve paratiroid bez hiperplazisine neden olur. Sonuç olarak KBY hastalarında sekonder hiperparatiroidizm gelişir. Sekonder hiperparatiroidizm, hiperparatiroidizm tipleri arasında en sık görülenidir. Sekonder hiperparatiroidiye bağlı patolojiler en ağır şekliyle KBY'de görülür. Böbrek yetmezlikli hastalarda görülen sekonder hiperparatiroidizm; kalsiyum, fosfor, D vitamini ve PTH bozukluklarından kaynaklanmaktadır. PTH sekresyonundaki artış, D vitamini sentezinin azalması, malnütrisyon ve metabolik asidozun varlığı hastalarda mineral- kemik bozukluklarına neden olur.^{1,2}

KBY hastalarındaki kemik değişiklikleri, yüksek veya normal döngü hızlı (sekonder hiperparatiroidizm, osteitis sistika fibroza) ve düşük döngü hızlı (osteomalazi ve adinamik kemik lezyonları) olmak üzere 2 şekilde değerlendirilir.²

KBY hastalarında mineral-kemik bozuklukları başlığı altında değerlendirilen renal osteodistrofi heterojen bir metabolik kemik hastalığı grubudur. Renal osteodistrofinin bu formlarından biri KBY'nin farklı bir evresinde görülebilen; bazı hastalarda, renal osteodistrofinin biyolojik gelişimi nedeniyle bir formdan diğer bir forma değişim gösterebilmektedir. KBY'nin her düzeyinde spesifik bir renal osteodistrofi formu bulunmaktadır ve bu alt grupların ayırımında kesin tanı biyopsi ile sağlanmaktadır.²

KBY hastalarında mineral-kemik bozuklukları başlığı altında değerlendirilen renal osteodistrofinin nedenlerinden biri olan hiperparatiroidizm, sekonder osteoporoz oluşumunda majör faktörlerdendir. Günümüzün en güncel konularından biri olan osteoporoz, renal osteodistrofinin bir alt grubu olmamakla beraber sekonder hiperparatiroidizm nedeniyle KBY hastalarında prevalansı yüksek olan bir metabolik kemik hastalığıdır. Bir taraftan ciddi bir sağlık sorunu olarak tıp dergi ve kitaplarında yer almakta, diğer taraftan halka hitap eden gazete ve dergilerin sütun ve sayfalarında zaman zaman görülmektedir. Osteoporozu tanımlamak güçtür. Genel olarak, özel bir osteopeni şekli, çok az kalsifiye kemik bulunması gibi tanımlar yapılabilir. Bu patolojik durumu, iskeletin mekanik destek işlevini görmesini engelleyecek derecede kemik kaybı olarak tanımlamak, klinik yaklaşımı biraz daha kolaylaştırabilir. Yani, hafif travmalarla bile kırık oluşmasına yol açan bir kemik miktarı azalması söz konusudur. Histolojik olarak osteoporoz, normal mineral/organik matriks oranında değişme olmaksızın, histolojik kesitin toplam alanına göre trabeküler kemik kütlelerinde azalma şeklinde tanımlanabilir. Osteoporoz tanımına kemik mikromimarisinde zaman içinde ortaya çıkan değişikliklerin de katılmasının önemi son yıllarda ortaya çıkmıştır ve osteoporoz mutabakat kurultayının

("Cosensus Development Conference-199 3") osteoporoz tanımı şöyledir: Osteoporoz, artmış kemik kırılabilirliğine ve sonuçta kırık riskinde artışa yol açan, düşük kemik kütlesi ve kemik dokusunun mikromimarisindeki bozulma ile karakterize bir hastalıktır.⁶⁶

KBY'li hastalarda prevalansı yüksek olan osteoporozun tanısı nasıl konulacaktır? Renal kemik hastalığının tüm formları, frajilite kırıkları, düşük KMY ve/veya T-skorları ile ilişkilidir. Bu nedenle kırıklarda DSÖ kriterleri de KBY'li hastalarda osteoporoz tanısı için kullanılmazlar. Evre 5 KBY hastalarında DEXA ve KMY ölçümü ile de tanı konulamamaktadır çünkü KMY kriterleri postmenopozal osteoporoz için düzenlenmiştir ve frajilite kırıklarının varlığını içermez.^{85, 86}

Bizim çalışmamızda da DEXA ile KMY ölçümleri yapılmamıştır. Ayrıca temel bir kural olarak herhangi bir kemikte yapılan KMY ölçümleri yalnızca ölçümün yapıldığı kemik için geçerlidir. Osteoporoz vücuttaki tüm kemikleri aynı oranda etkilemez.^{19, 20} Yukarıda belirtildiği gibi postmenopozal osteoporoz için düzenlenmiş KMY kriterleri de KBY hastalarında kullanılmamaktadır.^{85, 86} Bir diğer neden de bu yöntemin maliyetinin yüksek olması ve pratikte geniş popülasyonlara uygulanabilirliğinin olmamasıdır.

DEXA ile çenede ölçüm yapılan çalışmalar sınırlıdır.⁸⁷ Gülşahi ve ark.⁸⁸ DEXA cihazıyla mandibula ve maksillada anterior, premolar ve ramus bölgesindeki KMY ölçümleriyle femoral boyundaki KMY ölçümleri arasında ilişki bulmamıştır.

KBY'li hastalarda meydana gelen gerek renal osteodistrofi gerekse de sekonder osteoporoz vücuttaki diğer kemiklerde olduğu gibi mandibulada da olumsuz etkiler meydana getirmektedir. Çene kemiklerinde demineralizasyon artışı, trabekülasyonda azalma, "buzlu cam" görünümü, radyolüsent dev hücreli lezyonlar (kahverengi tümör), metastatik yumuşak doku kalsifikasyonları, lamina dura kaybı, pulpal daralma ve kireçlenme, periodontal bozukluklar gibi birçok komplikasyona renal osteodistrofi neden olmaktadır.¹

Yine, oluşan sekonder osteoporoz nedeniyle, radyolojik incelemelerde mandibular inferior korteksin dansitesinde ve kalınlığında azalma dikkate çarpmaktadır. Alveoler kemikte kayıp ve diş mobilitesinde artma belirgindir.²¹ Mandibular kemik yapıda en büyük değişimin ramus ve korpusta görüldüğü bildirilmiştir.⁸⁹ Çene kemiklerindeki alveoler proçesin mineral döngüsü uzun kemiklere oranla daha hızlı olduğundan rezorbsiyon ve depozisyon arasındaki sistemik bir dengesizliğin (KBY nedeniyle oluşabilecek bir sekonder osteoporoz gibi) vücudun diğer kısımlarına göre alveoler kemiklerde daha erken belirti vermesi beklenen bir sonuçtur.^{21, 90} White 2002 yılında yaptığı bir çalışmada mandibulanın inferior korteks kalınlığını ve görüntü parlaklığındaki azalmanın osteoporotik fraktürlerle ilişkili olduğunu bildirmiştir. Osteoporozlu hastalarda maksiller ve mandibular kemiklerin trabeküler yapısında belirgin değişikliklerin olduğunu tespit etmiştir.⁹¹

Klemetti ve ark.³ bildirdiğine göre Bras ve ark.⁴, postmenopozal dönemdeki kadınlarda ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda panoramik radyografilerle yaptıkları çalışmada ölçülen mandibular korteks kalınlığının normal bireylere göre daha az olduğunu rapor etmişlerdir. Kemik dansitesinde azalma meydana gelir, lamina dura silikleşir, hatta tamamen kaybolabilir. Kemiğin kortikal sınırı, burun ve maksiller sinüs gibi anatomik yapılar daha az belirgindir. Diş çekimi sonrası kemik yapım hızında azalma ve alveoler proçeste kemik kaybında artma daha belirgindir. Artan kemik rezorbsiyonu ileri dönemde protezin retansiyonunu ve implant endikasyonunu sınırlandırır.⁹²

Çene kemiklerinin incelenmesinde çoğunlukla panoramik radyografiler kullanılır. Panoramik radyografilerin yaygınlaşması ve rutin olarak kullanıma girmesi en büyük avantajlarından. Radyografilerde kemik morfolojisi incelenebilir ve farklı ölçüm teknikleri ile değişik analizler yapılabilir. Dental panoramik radyografiler, dentisyonun incelenmesi, temporomandibular eklem, çene kemikleri ve ilgili yapıların

görüntülenmesinde uzun bir geçmişe sahiptir. Ayrıca son klinik çalışmalarda düşük kemik mineral yoğunluğuna sahip hastaların belirlenmesinde önemli bir rol oynadığı ve mandibular kemik kalitesinin panoramik radyografiler kullanılarak değerlendirilebileceği belirtilmiştir. Panoramik radyografiler kullanılarak ölçülen birtakım radyomorfometrik indekslerin düşük KMY'nin belirlenmesinde etkili bir indikatör olabileceği öne sürülmüştür.^{93, 94} Çağlayan ve ark.¹ panoramik radyografilerin, KBY'nin kemikler üzerindeki etkisini (mandibuler kortikal kemik rezorpsiyonu, trabeküler kemik yapısındaki değişimler, buzlu cam görünümü gibi) göstermesi açısından yararlı olduğunu belirtmişlerdir. Çeşitli çalışmalar dental panoramik radyografiler üzerinde yapılan kortikal kalınlık ve porozite derecelendirmesinin çenelerdeki osteoporotik etkilerin ortaya çıkarılmasında radyolojik olarak yararlı olabileceğini düşündürmektedir.^{3, 95, 96} Çalışmamızda, KBY hastalarının çene kemiklerinde trabeküler yapıda ortaya çıkan değişimlerin belirlenebilmesi amacıyla panoramik radyografi kullanılmıştır.

Panoramik radyografide orbita alt kenarı, zigomatik ark dahil olmak üzere maksilla ve mandibula, tüm dişler tek bir film üzerinde gözlenebilir. Panoramik radyografi, full-mouth radyografi sonucu alınandan daha düşük radyasyonla hızlı bir şekilde görüntü elde edilebilen bir yöntem olması, pozisyon kolaylığı sağlaması ve hasta konforunun yüksek olması gibi avantajlarından dolayı diş hekimliğinde oldukça yaygın bir kullanımı vardır. Dezavantajları ise superpozisyonların ve artefaktların çok olmasıdır.^{89, 97} Çalışmamızda bu dezavantajları elimine edebilmek amacıyla panoramik radyografide artefaktlardan ve süperpozisyonlardan etkilenmeyen bir bölge seçmeye dikkat ettik. Ayrıca doğru bir FB analizi yapabilmek için anatomik oluşumların, kortikal kemiğin ve odontojenik yapıların olmadığı bir bölge seçmemiz gerekiyordu. Bu amaçla mandibular ikinci premolar ve birinci molar dişin mesial kökünün apeksi arasında kalan 35x30 piksel boyutunda bir alan belirledik. Odontojenik faktörler nedeniyle trabeküler

yapı değişebileceği için söz konusu dişlerin apikalinde lezyon varsa, o hastaları çalışma dışında bıraktık.

Nagi ve ark.⁹⁸ 60'ı osteoporotik olan 120 postmenapozal kadın hasta üzerinde 2014 yılında yaptığı bir çalışmada femoral KMY değerleri ile vücut kitle indeksi ve mandibular kortikal genişliği değerlendirmiş ve osteoporotik fraktürlerin erken teşhisinde dental panoramik radyografilerin faydalı bir görüntüleme metodu olduğunu bildirmiştir.

akur ve ark.⁹⁹ 25 osteoporotik bayan hastada 2008 yılında yaptığı bir çalışmada ise hastaların total vertebral KMY değerleri ile panoramik radyografileri üzerinde belirlenen mandibular kortikal indeksin istatikselsel olarak birbiriyle anlamlı derecede korelasyon gösterdiğini bildirmiştir.

Johari Khatoonabad ve ark.¹⁰⁰ 2011 yılında yaptığı bir çalışmada ise panoramik radyografi bulguları ile kalça kemiğine ait KMY değerleri ve kemik döngü metabolizmasıyla ilgili biyokimyasal parametreler (ALP, Ca, P, 25(OH) D₃) arasındaki ilişki incelenmiş ve osteoporotik kişilerde kemik kırığı riskinin önlenmesinde panoramik radyografik bulguların değerli olabileceğini öne sürmüştür. Biyokimyasal parametreler ile panoramik indeksler ve KMY değerleri arasında ise bir ilişki bulamamışlardır.

Packota ve Hoover 1988 yılında yaptığı bir çalışmada osteoporozun mandibuladaki etkileri panoramik radyografiler üzerinde gösterilmeye çalışılmış ve radyografik olarak normal ve osteopenik kemik kaybını ayırt etmenin mümkün olmadığını bildirmişlerdir.¹⁰¹

Panoramik radyografiler üzerinde yapılan bazı çalışmalarda da (Packota ve ark.¹⁰¹, Klemetti ve ark.³) panoramiğin mandibulada osteoporozun neden olduğu değişiklikleri yeterli olarak göstermediği, sadece kaba bir tahmin sağladığı belirtilmiştir. Ancak panoramik radyografilerin tüm çene ve trabekülleri gösterdiğinden bilgisayar

analiz yöntemleriyle incelenmesi, araştırıcının subjektif yargısını ortadan kaldırdığı ve sayısal sonuçlar verdiği için daha objektif sonuçlar verebileceği bildirilmiştir.

Görüntülerin depolanması ve aktarılmasında kullanılan farklı formatlar görüntülerde sıkıştırma yaparken bilgi kaybına neden olabilmektedir. Yaşar ve ark.¹⁰² % 5 civarında bilgi kayıplarının olabileceğini ve bu kayıpların geri dönüşümsüz olduğunu belirtmiştir.¹⁰² Radyografiler üzerinde radyomorfometrik indeks, fraktal boyut ve histogram analizlerinin doğru şekilde yapılabilmesi için görüntülerin aktarılmasında ve depolanmasında bilgi kaybına neden olmayan görüntü formatları kullanılmalıdır. Dijital sistemlerde standart formatların elde edilmesi için birçok görüntü formatı geliştirilmiştir. TIFF formatındaki dijital görüntü yüksek miktarda hafıza gerektirmektedir. Bu durumda görüntüyü depolama ve iletme ile ilgili sorunlar oluşabilmektedir.^{103, 104} Bu sorunu engellemek için JPEG gibi sıkıştırılmış görüntü formatları kullanılmaktadır.

Yaşar ve ark.¹⁰² yaptığı çalışmada TIFF ve JPEG formatındaki panoramik radyografilerin; görüntü dansitesi, FB ve radyomorfometrik indeks değerlerine olan etkisini incelemiş ve araştırmada farklı araştırmacılar tarafından belirtilen farklı formatlardaki değerler ölçülmüştür. Araştırma sonucuna göre FB'nin, radyomorfometrik indekslerin ve görüntü dansitesi değerlerinin kullanılan görüntü sıkıştırma formatlarından etkilendiği görülmüştür. TIFF formatındaki görüntülerden elde edilen FB değerlerinin, görüntüdeki detay kaybının daha fazla olduğu JPEG formatındaki görüntülerden elde edilen FB değerlerine oranla daha yüksek olduğu bulunmuştur.

Gürdal ve ark.¹⁰⁵ yaptığı bir çalışmada TIFF ile JPEG görüntü formatlarının görüntülerdeki gri skala değerlerini koruyabilmedeki başarısı 3 farklı yazılımla değerlendirilmiş ve araştırma sonucuna göre TIFF görüntü formatı JPEG görüntü formatından daha başarılı bulunmuştur.

Çalışmamızda dijital panoramik radyografi görüntüleri kaydedildikten sonra ImageJ programında açılarak FB analizleri yapıldı. Görüntülerde veri kaybını önlemek için PACS sistemindeki ilk görüntüyü TIFF formatında kaydedip korumak istedik. Fakat PACS'taki görüntüler TIFF formatında kaydedilemiyordu. Bu nedenle çalışmamızda PACS görüntüleri önce JPEG formatında kaydedilip, sonra ImageJ programında TIFF formatına çevrilerek FB analiz ölçümleri yapıldı.

Teknolojinin gelişmesi ve bilgisayarların yaşamımıza girişiyle birlikte birçok kemik hastalığının daha erken teşhis edilmesi gündeme gelmiştir. Diş hekimliğinde bilgisayar kullanımı ile osteoporozu teşhis etmeye yönelik yurt dışında ve yurt içinde birçok çalışma yapılmış olmasına rağmen kemik metabolizması üzerinde ciddi etkileri olan KBY ile ilgili böyle bir çalışmanın yapılmamış olması bizi bu çalışmaya yönlendirdi. Ayrıca herhangi bir sebeple diş hekimine başvuran hastalardan alınan panoramik radyografiler üzerinden bilgisayar analizleriyle kemik yapının değerlendirilebilmesi hem hastanın gereksiz dozlarda radyasyon almasını engelleyecek, hem hastalığın erken teşhisiyle birçok komplikasyonun gelişmesini engelleyecek, hem de ülkemizdeki sağlık harcamalarının azaltılması açısından oldukça faydalı olacaktır. Aynı zamanda hastaların gereksiz yere biyopsiye yönlendirilmeleri de engellenecektir. Bunun bir eksiklik olduğu düşüncesiyle yapılan çalışmamız Türkiye'de ilk olması ve yeni çalışmalara öncülük etmesi sebebiyle önem arz etmektedir.

Çalışma grubumuz olan KBY'li hastaların dializ replasman tedavisi almaları nedeniyle enfeksiyona yatkınlıkları ya da nakil öncesi enfeksiyon odaklarını elimine etmek amacıyla ağız bakımlarının tam olarak yapılabilmesi için sık sık diş hekimine başvurmaları gerekmektedir. Çalışmamızdaki temel prensip dişhekimine başvuran ve herhangi bir sebeple dental radyografik incelemesi yapılan bu hastaların çene kemiklerindeki değişimleri saptayabilecek basit, pratik ve ucuz bir görüntüleme yöntemi

oluşturabilmek ve böylece fraktür riski ortaya çıkmadan önce kemik değişimlerinin tespit edilmesi ve biyopsi gerekli olan hastaların yönlendirilmesidir.

Dental radyoloji alanında kemiğin kalitatif ve kantitatif olarak değerlendirilmesi amacıyla dansitometrik ve radyomorfometrik ölçümler gibi birçok yöntem denenerek günümüze kadar bir hayli çalışma yapılmıştır.^{1, 2, 3, 62, 91, 101, 103, 106} Özellikle osteoporotik bireylerde vücudun farklı bölgelerindeki kemiklerin mineral yoğunluğu ile radyomorfometrik incelemelerin osteoporozun diaagnozunda kullanımını araştıran birçok araştırma yapılmıştır.^{10, 93, 99} Bu çalışmaların birçoğunda panoramik mandibular endeksler adı altında toplanan; mandibular inferior kortikal indeks, antegonial indeks, mandibular kortikal genişlik, mandibular kortikal indeks, mental indeks, panoramik mandibular indeks gibi parametreler ile mandibular kortikal kemik değerlendirilmiştir.

Bizim çalışmamızda ise dializ replasman tedavisi alan evre 5 KBY hastalarının mandibular trabeküler kemik yapısını incelemek amacıyla dental panoramik radyografiler üzerinde fraktal boyut analizi yapılmıştır. Birçok araştırmacı kemik dokunun değerlendirilmesinde trabeküler kemiğe uygulanan FB analizinin, yukarıda bahsedilen bu yöntemler arasında en güvenilir, ekonomik ve kolay uygulanabilir bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda kemik sağlığını değerlendirmede trabeküler kemik yapısının tercih edilmesi şu temele dayanmaktadır; trabeküler kemik metabolik olarak daha aktiftir ve kompakt kemiğe oranla daha yüksek kemik-döngü hızına sahiptir. Dolayısıyla, metabolik aktivitenin daha iyi bir göstergesidir ve kemik yapıdaki değişimlerin görüntülenmesinde daha değerli diagnostik bilgi potansiyeline sahiptir.¹⁰⁷

Trabeküler kemik dallara ayrılan yapısı nedeniyle, self-similarity (öz-benzerlik) ve lack of well-defined scale (iyi tanımlanmış bir ölçü biriminin olmayışı) gibi fraktal özellikler sergilemektedir. İşte bu nedenle fraktal geometrik uygulamalar ve fraktal boyut ölçümleri trabeküler kemiğin kompleks yapısını tanımlamada kullanılabilir.⁶

Temel bileşenlerini inceleyerek karmaşık yapıdaki imajları değerlendirmede kullanılan sayısal bir yöntem olan fraktal analiz, biyolojik görüntüleri analiz etmek için son birkaç yıldır bilimsel araştırmalarda yoğun olarak kullanılmaktadır.⁶ Bu yöntemde, matematiksel bir morfolojik görüntü işleme sistemi, FB analizini yapmak için kullanılmaktadır. Özellikle osteoporotik hastaların değerlendirilmesinde birçok araştırmacı (Law ve ark.¹⁰⁸, Southard ve ark.¹⁰⁹⁻¹¹¹, Fazzalari ve Parkinson¹¹², White ve Rudolph⁸³) bunun faydalı bir metod olduğunu ortaya koyan çalışmalar yapmıştır.¹¹³

Updike ve ark.⁶ periodontal olarak sağlıklı, orta ve ileri derecede periodontitisli hasta gruplarının periapikal radyografileri üzerinde yaptıkları FB analizi çalışmasında sağlıklı periodonsiyuma sahip bireylerin anlamlı derecede daha yüksek FB değerlerine sahip olduğunu, FB'nin sağlıklı ve periodontitisli bireylerde kansellöz kemik değişimlerini değerlendirmede başarılı bir yöntem olduğunu belirtmiştir. Ayrıca FB analizi ile hastalığın ileri safhalarında kemik kaybı meydana gelmeden önce küçük değişimlerin bile belirlenebileceğini öne sürmüşlerdir.

Fraktal analiz yönteminde birçok farklı yaklaşım olmakla beraber kutu sayma (box-counting) metodu en çok tercih edilenidir.^{6, 113} Biz de çalışmamızda ImageJ programını kullanarak bu yöntemi tercih ettik. Araştırmacılar, temel prensip olarak trabeküler kemiğin trabekül ve boşluklarının sayıldığı bu metotta daha yüksek box-counting değerinin daha kompleks yapıyı işaret edeceğini belirtmiştir.^{6, 113}

Çalışmamızda kontrol bireyleri ile KBY hastalarının FB değerleri karşılaştırılmış ve elde edilen sonuçlarda KBY'li hasta grubunun FB değerlerinin anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur.

Demirbaş ve ark.¹¹⁴ orak hücreli anemiye sahip 35 hastanın panoramik radyografisi üzerinde yaptıkları bir çalışmada bizim çalışmamızı destekler mahiyette sonuçlar elde etmişlerdir. Demirbaş'ın yaptığı çalışmada da kontrol grubuna göre orak

hücreli anemiye sahip hastaların FB değerleri daha düşük bulunmuştur. Bilindiği üzere bu hastalarda varolan hemoglobinopati nedeniyle kırmızı kan hücrelerinin yaşam döngüsündeki azalma, kemik iliği hiperplazisine neden olmaktadır. Bu tablonun neden olduğu sistemik etkiler kemik yapı üzerinde birtakım değişimlere, çene kemiklerinin ekspansiyonu ve hiperplazisi, trabeküllerin genişlemesi gibi osteoporoz benzeri sonuçlara neden olmaktadır.^{115, 116}

Fazzalari ve Parkinson¹¹² 1998 yılında 64 postmenapozal bayan hastada yaptıkları bir çalışma sonucunda da kemiğin kansellöz yapısında meydana gelen değişimlerin FB analizi ile değerlendirilebileceğini belirtmiştir. Fazzalari hastaları vertebral fraktürü olan ve olmayan şeklinde iki gruba ayırmış ve her grupta anterior iliak kemikten biopsiyle alınan kansellöz kemik örneklerinin histolojik kesitlerini oluşturmuş ve bu kesitlerin fotoğraflarında histomorfometrik ve FB analizleri yapmıştır. Fraktür hikâyesi olan hastaların FB değerlerinin fraktürü olmayan hastalara kıyasla anlamlı derecede düşük olduğunu belirtmiştir.

Tavşan modelleri üzerinde yapılan bir çalışmada gruplara ayrılan tavşanlara 4 hafta boyunca çeşitli dozlarda kortizon verilerek osteoporoz meydana getirilmiş, sonrasında tavşanların mandibulası ve 2 numaralı lumbar vertebraında kemik dansitesi ölçümleri yapılmıştır. Elde edilen bulgulara göre mandibular FB değerleri ile tavşanlara verilen kümülatif steroid dozu arasında anlamlı ilişki bulunmuş, ancak vertebral dansite değerleri ile mandibular FB değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.¹¹⁰

Southard ve ark.¹¹¹ 1996 yılında 10 adet insan maksillasına yapay dekalsifikasyon uygulayarak yaptıkları bir invitro çalışmada dekalsifikasyon öncesi ve sonrasındaki FB değerleri karşılaştırılmış ve ortalama FB değerinin 1,26'dan, 1,1'e düştüğünü belirtmişlerdir.

Southard ve ark.¹⁰⁹ yaşları 20 ila 78 arasında değişen 37 sağlıklı kadın birey üzerinde yaptıkları bir çalışmada bireylerden full-mouth periapikal radyografi alınmış, dansite ve FB analizleri ilgili bireylerin post-kranial KMY değerleri ile karşılaştırılmıştır. Çalışma verilerine göre maksiller ve mandibular dansite ölçümleri ile FB analizleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunurken, post-kranial KMY değerleri arasında bir ilişki bulunamamıştır.

Zeytinoğlu ve ark.¹⁰⁶ çenelerine dental implant yerleştirilen 76 hastada yaptıkları bir çalışmada hastalara protez yapıldıktan sonra ve protezden 6 ve 12 ay sonra olmak üzere panoramik radyografiler alınmış ve bu panoramikler üzerinde yapılan FB analizleri karşılaştırıldığında protezden 6 ay sonra FB değerlerinin azaldığını, 12. ayda ise anlamlı bir değişim olmadığını bildirmişlerdir.

Pothuad ve ark.¹¹⁷ vertebral kırık meydana gelmiş 39 postmenapozal osteoporozlu bayan hastanın topuk kemiğine ait antero-posterior radyografi üzerinde FB analizi ile yaptıkları bir çalışmada FB'nin kontrol grubu ile hasta grubu arasındaki ayrımı ortaya koymada tek başına femoral ya da trokanter KMY değerlerinden daha başarılı olduğunu ortaya koymuşlardır.

Hua ve ark.¹¹⁸ 19 insan mandibulasında; 5 örnekte yapay kemik lezyonu, 12'sinde ise dekalsifikasyon oluşturmuş, lezyonların öncesi ve sonrasında aldıkları Dental Volumetrik Tomografi (DVT) imajları üzerinde yapılan FB ve dansite analizleri ile KMY sonuçlarını karşılaştırmışlardır. Çalışmanın sonuçlarına göre FB ile KMY arasında anlamlı bir korelasyon bulunurken, dansite ölçümleri ile KMY arasında anlamlı bir sonuca ulaşamamıştır.

Jolley ve ark.¹⁰⁷ 2006 yılında 8 adet kurutulmuş insan kafatası ile yaptıkları çalışmada fraktal boyutu etkileyen teknik faktörler incelemiştir. Araştırmacılar çeşitli kVp ve mA değerleri ve açılarla maksiller kesici bölgesinden aldıkları periapikal

radyografilerde FB analizleri yapmış ve non standardize periapikal radyografilerin fraktal boyutu etkilemediğini bildirmişlerdir.

Yukarıdaki araştırmalarda belirtildiği gibi FB analiz yönteminin kemik yapıdaki değişimleri belirleyebileceği, yani gerek osteoporoz gerek KBY gibi kemik hastalıklarında kullanılabileceğine ilişkin olumlu sonuçlar bulunmasına rağmen olumsuz sonuçlar bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Tosoni ve ark.¹¹⁹ normal, osteopenik, perimenapozal ve postmenapozal 54 hastanın panoramik radyografileri üzerinde dansite ve FB analizleri ile yaptıkları bir çalışmada hastaların dansite değerlerinin kontrol grubuna kıyasla anlamlı sonuçlar verdiğini, FB analizlerinde ise anlamlı bir netice olmadığını bildirmişlerdir.

Yaşar ve ark.¹²⁰ 2006 yılında 48 post-menapozal bayan hasta ile yaptığı bir çalışmada osteoporotik ve non-osteoporotik bireylerin panoramik mandibular endeksleri, FB analizi ve vücut kitle indeksi gibi birtakım parametreleri incelemiş ve her iki grup arasında FB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığını belirtmiştir.

Burada şunu da belirtmek gerekir ki bir imajın dokusu pek çok küçük bileşenler toplamının bir araya gelerek oluşturduğu bir yapıdır ve bu dokunun analizini istatistiksel ve yapısal olarak gerçekleştiren birçok metod araştırmacılar tarafından geliştirilmiştir. Fraktal analiz ise bu kompleks şekil ve yapısal desenleri tanımlamak için fraktal matematik denilen bir dizi işlem üzerine temellenmiş bir sayısal doku analizi yöntemidir. Alveoler kemiğin yapısında bulunan ‘trabeküler network’ dediğimiz iç içe geçmiş kompleks yapısal elemanlar bir FB değerine sahiptir. Bununla beraber kemik metabolizmasında meydana gelen çeşitli etkilerle trabeküllerde oluşan kalınlaşma ve rezorbsiyon gibi değişimler FB değerlerinde de değişime yol açacaktır. Ancak şu zamana kadar fraktal analiz ile ilgili birçok çalışma yapılmasına rağmen bu değişimin ne şekilde olduğuna dair belirli bir konsensus oluşmamıştır. Örneğin bazı araştırmacılar kemik

yapıda osteoporotik etkiler meydana getiren birtakım hastalıklarda FB'nin arttığını söylerken (ruttimann ve ark.¹²¹, hua ve ark.¹¹⁸), birçok diğer araştırmacı da azaldığını belirtmişlerdir. (Demirbaş ve ark.¹¹⁴, Southard ve ark.¹¹⁰, Updike ve ark.⁶, Ergün ve ark.¹¹³)

Kemik kalitesi; trabeküler devamlılık, kemik geometrisi, kemikte oluşmuş olan mikrohasarlar, mineralizasyon kusurları ve kemik dokunun mimarisi gibi birçok faktöre bağlıdır. Tüm bu faktörler, düşük kemik kütlelerinin ve fraktür riskinin belirlenmesinde, ağrı ve sakatlıkların önlenmesinde ve implant planlamasında son derece önemlidir.⁵ Burada hastalıkların kemik kalitesinde nasıl bir değişim meydana getirdiği, vücudun farklı bölgelerindeki farklı kemiklerin bundan ne oranda etkilendiği, anatomik varyasyonlar, FB ölçmede kullanılan farklı yöntemler, iki boyutlu görüntülerin elde edilmesinde izlenen yol, incelenecek bölgenin (ROI) seçilmesinde belirlenen kriterler gibi birçok faktör devreye girmektedir.^{6, 114, 119, 122} Tüm bu faktörlerin çalışmalarda bulunan farklı sonuçlarla ilişkili olması muhtemeldir.

Southard ve ark.¹⁰⁹ kendi çalışmasından elde ettiği sonuçlar ile Ruttimann ve ark.¹²¹'nin çalışmasını karşılaştırmış ve sonuçlardaki farklılığın kullanılan fraktal analiz yöntemlerinin farklılığından kaynaklanabileceğini tartışmıştır. Southard ve ark.¹¹¹ 1996 yılında 10 adet insan maksillasına yapay dekalsifikasyon uygulayarak yaptıkları invitro çalışmada dekalsifikasyon öncesi ve sonrasındaki FB değerlerini karşılaştırmış ve ortalama FB değerinin 1,26'dan, 1,1'e düştüğünü belirtirken, Ruttimann ve ark.¹²¹ ise mandibular örnekler üzerinde yaptıkları invitro çalışmada demineralizasyon sonrası FB değerlerinin arttığını bildirmiştir. Southard çalışmasında caliper metodunu kullanırken, Ruttimann fourier transform yöntemini kullanmıştır.

Box-counting yöntemini kullanarak fraktal analiz yaptığımız bizim çalışmamızda da hasta grubunda daha düşük FB değerleri bulunmuştur. Birçok çalışmada bizim

bulgularımızı destekleyen şu sonuca varılmıştır ki; hastalıkla beraber trabeküler yapı kompleksitesinin azalması ile FB değeri de azalmaktadır. (Demirbaş ve ark.¹¹⁴, Southard ve ark.¹¹⁰, Updike ve Nowzari⁶, Ergün ve ark.¹¹³)

Updike ve Nowzari⁶ pixel-dilatation, mass-radius, box-counting gibi birçok fraktal analiz yönteminin olduğunu ve farklı tip metodlar ile farklı FB değerlerinin ortaya çıkabileceğini, araştırmacılar için farklı yöntemlerin kullanıldığı çalışmalardaki FB değerlerinin karşılaştırılmasının mümkün olmayacağını belirtmiştir. Yine Updike ve Nowzari birçok araştırmacının en yaygın metod olarak box-counting'i kullandığını, bu metodun diğerlerine göre birçok avantaja sahip olduğunu söylemiştir.

Renal osteodistrofinin sınıflaması çift tetrasiklin-işaretli biyopsi ve yayımlanmış olan renal osteodistrofinin spesifik formları için düzenlenmiş kantitatif histomorfometrik kriterler ile yapılmaktadır.¹²³ Renal osteodistrofinin spesifik formlarını tanımlamakta çift tetrasiklin-işaretli transiliak kemik biyopsisi altın standart metottur. Ancak bazı özel klinik durumlar dışında KBY hastalarında biyopsi uygulaması rutinde istenmeyen bir durumdur.

Aşağıda KBY'li hastalarda kemik biyopsisi gerektiren durumlar belirtilmiştir.

- Frajilite kırıkları olan hastalarda yapılmalıdır, çünkü her formdaki renal osteodistrofi kırık riski bulundurduğundan, doğru tanıyı koymak önem taşımaktadır. Renal osteodistrofinin biyokimyasal belirteçlerinde de renal osteodistrofinin heterojen formları arasındaki spesifik ayırımı sınırlayan bir örtüşme söz konusudur. Ayrıca KBY'li hastalarda prevalansı yüksek olan osteoporozun tanısı evre 5 KBY hastalarında KMY ölçümü ile konulamamaktadır, çünkü KMY kriterleri postmenopozal osteoporoz için düzenlenmiştir ve frajilite kırıklarının varlığını içermez.

- Kemik spesifik alkalen fosfatazı olan hastalarda osteomalaziyi dışlamak için.
- Tersiyer hiperparatiroidisi olan hastalarda paratiroidektomi öncesinde kemik yapıda alüminyum olmadığından emin olunmasında.
- DFO şelasyonu başlamadan önce, şüpheli alüminyum renal kemik hastalığı olanlarda kesinlikle alüminyumun uzaklaştırılması gereklidir. Serum alüminyum düzeyleri her zaman kemik alüminyumunun varlığını yansıtmaz.
- Adinamik renal kemik hastalığını düşündüren hastalarda, tanı adinamik renal hastalığı düşündüren biyokimyasal bulgulara dayanmalıdır.
- Kuşkulu osteoporozda, evre 5 KBY hastalarını osteoporoza spesifik ilaçlarla tedavi etmeden önce.²

Yukarıda da belirtilen bazı özel durumlar dışında altın standart olmakla beraber biyopsi endike değildir. Rutinde ise hastaların biyokimyasal parametreleri kullanılmaktadır. Böbrek hastalarında evre 3'den itibaren rutin olarak ölçülmesi gereken biyokimyasal parametreler, serum kalsiyumu, fosfor, PTH, kemik spesifik alkalen fosfataz, kreatinin, klorid, karbondioksit ve D vitamini düzeyleridir. Bu biyokimyasal testlerden çoğu evre 1-3 KBY olan hastalarda yıllık olarak, evre 4 KBY olan hastalarda her 3 ayda bir ve evre 5 KBY hastalarında ayda bir ölçülmelidir. Bu biyokimyasal parametrelerin ölçülmesinin nedeni, özellikle serum fosfor artışı, metabolik asidoz oluşumu veya sekonder hiperparatiroidi oluşmasının saptanmasıdır. Sekonder hiperparatiroidizm, D vitamini metabolitlerinin her ikisinden birinin yetersizliğine bağlı olduğundan, D vitamini düzeylerinin değerlendirilmesi önem taşımaktadır. Çalışmamızda evre 5 KBY hastalarının son 3 aya ait olan serum kalsiyumu, fosfor, PTH, ALP ve D vitamini düzeylerinin ortalamaları kullanılmıştır.

Biyokimyasal testler iki ayrı neden için yapılmaktadır: birincisi KBY'li hastalarda histomorfometriyi belirlemek için, ikincisi ise hiperfosfatemi, metabolik asidoz ve hiperparatiroidi oluşumunu engellemek içindir. Progressif KBY'de GFH'nın düşmesi nedeniyle PTH düzeyleri yükselmektedir. Hipokalsemi, hiperfosfatemi ve/veya D vitamini üretiminin azalmış renal yapımı nedeniyle GFH'nin azalması, PTH düzeylerini artırmaktadır. Evre 5 KBY'de PTH düzeyleri çoğu zaman artmış olarak bulunabilmekte ve sekonder hiperparatiroidizmin klinik bulguları sık olarak görülebilmektedir. İnsan fizyolojisinde en yüksek görülen PTH düzeyleri KBY'nin 5. evresinde görülmektedir ve şiddetli hiperkalsemi, yumuşak doku kalsifikasyonu, artmış kemik alkale fosfataza eşlik eden yüksek kemik döngüsü, şiddetli osteitis fibroza kistika, KMY kaybı ve frajilite kırıkları gibi sonuçları doğurabilmektedir.²

Histomorfometri ile tanımlanan renal kemik hastalığının tipini belirlemek için biyokimyasal parametrelerin kullanılmasının değeri vardır fakat bireysel hasta yönetiminde sensitivite ve spesifite kaybına yol açmaktadır. Daha önce yayınlanmış literatürler bu biyokimyasal-histolojik bağlantıları daha kapsamlı şekilde göstermektedir.^{2, 85, 86, 123}

Geçmiş literatürlerde belirtilen bu genel kanının aksine daha güncel biyopsi çalışmalarında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Genel olarak, PTH düzeyleri normalin üst sınırının 6 katı olan hastalarda osteitis fibroza kistika gelişme olasılığı daha yüksek olarak görülmektedir. Bu da, düşük PTH düzeyleri olan hastalarda adinamik veya alüminyum kemik hastalığı veya düşük kemik döngüsüne bağlı osteoporoz riskinin yüksekliğini akla getirir. Hasta gruplarında biyokimyasal bulgular oldukça yardımcı olurken, sonuçlarda belirgin çakışma olmaktadır ve bu da hastaların kemik biyopsilerindeki sonuçlar ile örtüşmemekte ve kemiğin histolojisini tam olarak yansıtmamaktadır, bu nedenle doğru tanıya ulaşılabilmek için bu hastalarda biyopsiyi zorunlu kılmaktadır. Örneğin, PTH

düzeylerinin daha önce adinamik kemik hastalığı olanlarda düşük olduğunun (<150pg/ml) belirtilmesine karşı, yayınlanmış bazı bilgiler biyopsi ile adinamik kemik hastalığı tanısı konan hastaların %50'sinde >500pg/ml gibi kararlı PTH düzeyleri olduğu gösterilmiştir.²

Gal-Moscovici ve Popovtzer⁷⁵ konuyla ilgili yaptıkları bir çalışmada KBY'deki anormal mineral metabolizmasının çeşitli kemik hastalıklarını ve ekstra-iskeletsel kalsifikasyonları tetiklediğini söylemişlerdir. Yüksek döngülü hiperparatiroidik kemik hastalığının renal osteodistrofinin en yaygın ve tedavisi en zor formu olduğunu, son zamanlarda ise düşük döngülü kemik hastalıklarının arttığını belirtmişlerdir. 96 kronik hemodiyaliz hastasıyla yaptıkları bu çalışmada hastalardan çift tetrasiklin işaretli kemik biyopsileri almış ve biyopsi sonucu elde edilen histomorfometrik sonuçlar ile serum PTH düzeylerinin ilişkisini değerlendirmişlerdir. Biyopsilerden elde edilen histomorfometrik sonuçlara göre hastaların %40'ında yüksek döngü hızlı (osteitis fibroza kistika), %60'ında ise düşük döngü hızlı kemik hastalığının çeşitli formlarını tespit etmişlerdir. Serum PTH seviyelerini 0 – 150, 150 – 500 ve 500 – 1,200 pg/ml şeklinde gruplandıran araştırmacılar, biyopsi sonuçlarına göre yüksek döngü hızlı renal osteodistrofinin düşük serum PTH seviyeleri sergileyebileceğini yani biyopsi sonuçları ile serum PTH seviyelerinin her zaman korele olmadığını bildirmişlerdir.

Johari Khatoonabad ve ark.¹⁰⁰ yaptığı bir çalışmada panoramik radyografi bulguları ile kalça kemiğine ait KMY değerleri ve kemik döngü metabolizmasıyla ilgili biyokimyasal parametreler (ALP, Ca, P, 25(OH) D₃) arasındaki ilişki incelenmiş ve biyokimyasal parametreler ile panoramik indeksler ve KMY değerleri arasında bir ilişki bulunmadığını belirtmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da hastaların biyokimyasal profilleri ile kemik yapıyı değerlendirdiğimiz FB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunamamıştır.

Bu çalışmanın sonuçları, dializ replasman tedavisi alan KBY hastalarının kontrol bireyleriyle kıyaslandığında çenelerindeki trabeküler yapıların değiştiği hipotezini desteklemektedir. KBY nedeniyle oluşan sekonder hiperparatiroidinin mandibular kemiğin mineral yoğunluğunda azalmaya neden olduğu bilinmektedir.^{4,113} Çalışmamızda bu bulgular, KBY hastalarının trabeküler kemik yapısının mandibulada da değiştiğini göstermektedir.

Sonuç olarak;

Dializ replasman tedavisi alan KBY hastalarındaki kemik değişiklikleri (renal osteodistrofi), yüksek döngü hızlı (sekonder hiperparatiroidizm, osteitis sistika fibroza) ve düşük döngü hızlı (osteomalazi ve dinamik kemik lezyonları) olmak üzere 2 şekilde değerlendirilir.² Ayrıca sekonder hiperparatiroidizm, kronik heparin kullanımı (dializ esnasında) ve D vitamini eksikliği nedeniyle osteoporoz da bu hastalarda yüksek prevalansta görülen bir metabolik kemik hastalığıdır.¹²⁴ Bu çalışmada KBY hastalarının kemik yapısında meydana gelen değişimlerin erken teşhisinde dişhekimliğinde rutin olarak kullanılan panoramik radyograflerin ve FB analizinin katkıları incelenmiştir. Dijital dental radyograflerin, mandibular kortikal kemik rezorpsiyonu ve trabeküler kemik yapısındaki değişimleri, KBY'nin kemikler üzerindeki etkisini göstermesi açısından yararlı olduğu birçok çalışmada belirtilmiştir.^{4,93} KBY hastalarındaki kemik yapı değişimlerinin teşhisinde altın standart metod kemik biyopsisidir.⁸⁵ Fakat invaziv bir yöntem olduğundan dolayı rutin olarak kullanılmamaktadır. Literatürdeki genel kanı nedeniyle PTH'nin dolaşımdaki konsantrasyonunun kemik yıkımı ile korole olduğu düşünüldüğü için renal osteodistrofi teşhisinde genelde PTH ölçüm metodları

kullanılmaktadır.¹²⁴ Ancak son zamanlarda yapılan biopsi çalışmalarından elde edilen sonuçlar serum PTH seviyelerinin kemikteki mineral değişimlerini göstermede yeteri kadar güvenilir olmadığını göstermektedir.⁷⁵ KBY hastalarının çene kemiklerinde trabeküler yapıdaki değişimlerin ortaya konulmasında dental radyografik görüntüleme uygulanan FB analizi gibi yöntemlerin, hem non-invaziv olması hemde kolay uygulanabilir olması nedeniyle gelecekte bu konuda hekimlere ışık tutacağını düşünmekteyiz. Ancak yine de metodun güvenilirliğinin kanıtlanması için daha geniş popülasyonlarda ve kemik biopsisi ile desteklenen çalışmaların yapılması gerekmektedir.



KAYNAKLAR

1. Caglayan F, Dagistan S, Keles M. The osseous and dental changes of patients with chronic renal failure by CBCT. *Dentomaxillofac Radiol*, 2015, 44: 20140398.
2. Miller PD. Renal Osteodistrofi. İçinde:MC Hochberg (editör). *Rheumatology*, 4 Baskı. Ankara, Rotatıp Kitabevi, 2011: 1995-2001.
3. Klemetti E, Kolmakov S, Kroger H. Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. *Scand J Dent Res*, 1994, 102: 68-72.
4. Bras J, van Ooij CP, Abraham-Inpijn L, Wilink JM, Kusen GJ. Radiographic interpretation of the mandibular angular cortex: a diagnostic tool in metabolic bone loss. Part II. Renal osteodystrophy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1982, 53: 647-50.
5. Tüzün F, Akırmak Ü, Dinç A. *Kemik ve Eklem Dekadında Osteoporoz*. Baskı. İstanbul, 2002.
6. Updike SX, Nowzari H. Fractal analysis of dental radiographs to detect periodontitis-induced trabecular changes. *J Periodontal Res*, 2008, 43: 658-64.
7. Carl A. Burts ERA. *Tietz Fundamentals of Clinical Chemistry*. Baskı. Saunders Company, 2005.
8. Kutlu M. *Güncel bilgiler ışığında tüm yönleriyle osteoporoz*. Baskı. Eczacıbaşı ve Rhöne - Pölen. Bilimsel kitabevi, 1997: 5-29.
9. De Vernejoul M. *Osteoporosis in clinical practise*. Baskı. Springer- Verlag London Limited, 1998.
10. Kademoğlu O. Osteoporoz tanısında panoramik mandibular indeks ve panoramik radyografik dansitenin DEXA ile karşılaştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı. doktora, Samsun: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, 2004.
11. Soydan N. *Genel Histoloji*. Baskı. İstanbul, İstanbul Üniversitesi Basımevi ve Film Merkezi, 1992: 100-116.
12. Erbeni T. *Histoloji 1*. Baskı. Ankara, Feryal Matbaası, 1992: 89-109.
13. Üstün E. *İskelet sistemi radyolojisi*. Baskı. İzmir, Güven Kitabevi, 2003: 1-6.
14. Atay Z. Kemik yapısının özellikleri, fizyolojik fonksiyonları ve osteoporozdaki değişimi. *Osteoporozda tanı ve tedavi*, 2000: 243-254.
15. Uysal AR. *Paratiroid ve Metabolik Kemik Hastalıkları*. Baskı. Ankara, Medikal & Nobel Yayınevi, 2005: 285.
16. Torunoğlu M. *İntegre Fizyoloji ve Fizyopatoloji Ders Kitabı*. Baskı. Erzurum, Atatürk Üniversitesi Basımevi, 1972: 89-94.
17. Sicher H, Dubrul E. *Oral anatomy*. 6th Baskı. St Louis, The C.V. Mosby Comp, 1955: 82-86.
18. Linkow L, Chercheve R. Theories and techniques of oral implantology. İçinde:Jones M (editör). *Theories and techniques of oral implantology*, Saint Louis, The C.V. Mosby Company, 1970: 26-80, 249-258.
19. Sindel D, Gula G. Osteoporozda Kemik Mineral Yoğunluğunun Değerlendirilmesi. *Türk Osteoporoz Dergisi*, 2015, 21: 23-29.
20. Alexandre C. Diagnosis and treatment of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol*, 1995, 7: 240-242.
21. Mohammed A. A pilot study of panoramic film density at selected sites in the mandible to predict osteoporosis. *Int J Prosthodont*, 1996, 9: 290-294.
22. Rosen C. Pathogenesis of osteoporosis. İçinde:*Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2000: 180-193.
23. Saitoğlu M. Erkeklerde Osteoporoz risk faktörleri ve somatotip ilişkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi, 2006.

24. Raisz L, Rodan G. Pathogenesis of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am*, 2003, 32: 15-24.
25. Tüzün F. Osteoporozun Tanımı, Sınıflaması ve Epidemiyolojisi.
26. Gökçe K. Osteoporoz. İçinde:Kutsal Y (editör). *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*, Ankara, Güneş Kitabevi, 2000: 1872-1891.
27. Koloğlu S. Osteoporoz: Genel Görüşler. İçinde:Koloğlu S (editör). *Osteoporoz*, Ankara, Ajans-Türk Gazetecilik ve Matbaacılık AŞ, 1998: 1-6.
28. Yılmaz C. Osteoporozun etyopatogenezi. İçinde:C Y (editör). *Tüm yönleriyle osteoporoz*, Ankara, Bilimsel Tıp Yayınevi, 1997: 30-50.
29. Guyatt G, Cranney A, L G, Walter S, Krolicki N, Favus M, Rosen C. Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis and the relationship between bone density and fractures. *Endocrine Rev*, 2002, 23: 570-578.
30. Erdoğan G. *Koloğlu endokrinoloji temel ve klinik 2. baskı*. Baskı. Ankara, MN Medikal-Nobel, 2005: 308.
31. Miller PD, Bonnicksen SL, Rosen CJ, Altman RD, Avioli LV, Dequeker J, Felsenberg D, Genant HK, Gennari C, Harper KD, Hodsman AB, Kleerekoper M, Mautalen CA, McClung MR, Meunier PJ, Nelson DA, Peel NF, Raisz LG, Recker RR, Utian WH, Wasnich RD, Watts NB. Clinical utility of bone mass measurements in adults: consensus of an international panel. The Society for Clinical Densitometry. *Semin Arthritis Rheum*, 1996, 25: 361-72.
32. Miller PD, McClung M. Prediction of fracture risk. I: Bone density. *Am J Med Sci*, 1996, 312: 257-9.
33. Hans D, Dargent-Molina P, Schott AM, Sebert JL, Cormier C, Kotzki PO, Delmas PD, Pouilles JM, Breart G, Meunier PJ. Ultrasonographic heel measurements to predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS prospective study. *Lancet*, 1996, 348: 511-4.
34. Group WS. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Report of a WHO Study Group. *World Health Organ Tech Rep Ser*, 1994, 843: 1-129.
35. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Your kidneys and how they work. 1998.
36. Faber R, Wilde S. *The KT/DA patient handbook*. 4 Baskı. Boston (MA), Kidney Transplant/Dialysis Association, Inc, 1993: 47.
37. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases USRDS 1999 annual data report., Baskı, 1999: 994.
38. Mitch WE, Maroni BJ. Nutritional considerations and the indications for dialysis. *Am J Kidney Dis*, 1998, 31: 185-9.
39. Morrison G. *Current medical diagnosis and treatment*. 36 Baskı. Stamford (CT), Appleton & Lange, 1997: 827-853.
40. Witten B. (Witten and Assoc., Overland Park, KS) Personal communication. 1999: 18.
41. Kidney Dialysis Foundation About kidney disease and dialysis. Vascular access 1999.
42. United Network for Organ Sharing (UNOS). The 1997 report of center specific graft and patient survival rates. 1997.
43. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*, 2003, 42: S1-201.
44. Martin KJ, Gonzalez EA. Metabolic bone disease in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18: 875-85.
45. Yılmaz M, Ercan O. Kronik Böbrek Hastalığı-Mineral ve Kemik Bozuklukları Patogenezi. *Türkiye Klinikleri Journal of Nephrology Special Topics*, 2011, 4: 4-11.
46. Monier-Faugere MC, Malluche HH. Trends in renal osteodystrophy: a survey from 1983 to 1995 in a total of 2248 patients. *Nephrol Dial Transplant*, 1996, 11 Suppl 3: 111-20.
47. Savory J, Bertholf RL, Wills MR. Aluminium toxicity in chronic renal insufficiency. *Clin Endocrinol Metab*, 1985, 14: 681-702.
48. Malluche HH, Faugere MC. Aluminum-related bone disease. *Blood Purif*, 1988, 6: 1-15.

49. Asci G, Ok E, Savas R, Ozkahya M, Duman S, Toz H, Kayikcioglu M, Branscum AJ, Monier-Faugere MC, Herberth J, Malluche HH. The link between bone and coronary calcifications in CKD-5 patients on haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26: 1010-5.
50. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39: S1-266.
51. Levin A, Bakris GL, Molitch M, Smulders M, Tian J, Williams LA, Andress DL. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int*, 2007, 71: 31-8.
52. Kates DM, Sherrard DJ, Andress DL. Evidence that serum phosphate is independently associated with serum PTH in patients with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis*, 1997, 30: 809-13.
53. Llach F. Secondary hyperparathyroidism in renal failure: the trade-off hypothesis revisited. *Am J Kidney Dis*, 1995, 25: 663-79.
54. Silver J, Levi R. Cellular and molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Clin Nephrol*, 2005, 63: 119-26.
55. Fine A, Cox D, Fontaine B. Elevation of serum phosphate affects parathyroid hormone levels in only 50% of hemodialysis patients, which is unrelated to changes in serum calcium. *J Am Soc Nephrol*, 1993, 3: 1947-53.
56. Llach F, Massry SG. On the mechanism of secondary hyperparathyroidism in moderate renal insufficiency. *J Clin Endocrinol Metab*, 1985, 61: 601-6.
57. Gutierrez O, Isakova T, Rhee E, Shah A, Holmes J, Collerone G, Juppner H, Wolf M. Fibroblast growth factor-23 mitigates hyperphosphatemia but accentuates calcitriol deficiency in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*, 2005, 16: 2205-15.
58. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest*, 1993, 92: 1436-43.
59. Brown AJ, Ritter CS, Finch JL, Slatopolsky EA. Decreased calcium-sensing receptor expression in hyperplastic parathyroid glands of uremic rats: role of dietary phosphate. *Kidney Int*, 1999, 55: 1284-92.
60. Slatopolsky E, Finch J, Clay P, Martin D, Sicard G, Singer G, Gao P, Cantor T, Dusso A. A novel mechanism for skeletal resistance in uremia. *Kidney Int*, 2000, 58: 753-61.
61. Krieger NS, Frick KK, Bushinsky DA. Mechanism of acid-induced bone resorption. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2004, 13: 423-36.
62. Goodman WG, Ramirez JA, Belin TR, Chon Y, Gales B, Segre GV, Salusky IB. Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int*, 1994, 46: 1160-6.
63. London GM, Marchais SJ, Guerin AP, Boutouyrie P, Metivier F, de Vernejoul MC. Association of bone activity, calcium load, aortic stiffness, and calcifications in ESRD. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19: 1827-35.
64. Ok E, Asci G, Duman S, Ozkahya M, Ceylan N, Toz H. ASN 2008 late-breaking trials: reduction of calcium exposure slows down progression of vascular calcification and improves adynamic bone disease. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2008, 3.
65. Changsirikulchai S, Domrongkitchaiporn S, Sirikulchayanonta V, Ongphiphadhanakul B, Kunkitti N, Stitchantrakul W, Radianahamed P. Renal osteodystrophy in Ramathibodi Hospital: histomorphometry and clinical correlation. *J Med Assoc Thai*, 2000, 83: 1223-32.
66. Erdoğan G. *Koloğlu endokrinoloji temel ve klinik*. 2 Baskı. Ankara, MN Medikal-Nobel, 2005: 303-304.
67. Moe SM. Management of renal osteodystrophy in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*, 2004, 24: 209-16.
68. Sprague SM. The role of the bone biopsy in the diagnosis of renal osteodystrophy. *Semin Dial*, 2000, 13: 152-5.

69. Urena P, De Vernejoul MC. Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients. *Kidney Int*, 1999, 55: 2141-56.
70. Urena P, Hruby M, Ferreira A, Ang KS, de Vernejoul MC. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol*, 1996, 7: 506-12.
71. Yamaguchi T, Kanno E, Tsubota J, Shiomi T, Nakai M, Hattori S. Retrospective study on the usefulness of radius and lumbar bone density in the separation of hemodialysis patients with fractures from those without fractures. *Bone*, 1996, 19: 549-55.
72. Urena P, Bernard-Poenaru O, Ostertag A, Baudoin C, Cohen-Solal M, Cantor T, de Vernejoul MC. Bone mineral density, biochemical markers and skeletal fractures in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18: 2325-31.
73. Jamal SA, Hayden JA, Beyene J. Low bone mineral density and fractures in long-term hemodialysis patients: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49: 674-81.
74. Nickolas TL, Leonard MB, Shane E. Chronic kidney disease and bone fracture: a growing concern. *Kidney Int*, 2008, 74: 721-31.
75. Gal-Moscovici A, Popovtzer MM. New worldwide trends in presentation of renal osteodystrophy and its relationship to parathyroid hormone levels. *Clin Nephrol*, 2005, 63: 284-9.
76. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl*, 2009: S1-130.
77. Martin KJ, Olgaard K, Coburn JW, Coen GM, Fukagawa M, Langman C, Malluche HH, McCarthy JT, Massry SG, Mehls O, Salusky IB, Silver JM, Smogorzewski MT, Slatopolsky EM, McCann L. Diagnosis, assessment, and treatment of bone turnover abnormalities in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis*, 2004, 43: 558-65.
78. Moe S, Drueke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, Ott S, Sprague S, Lameire N, Eknoyan G. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*, 2006, 69: 1945-53.
79. Atsumi K, Kushida K, Yamazaki K, Shimizu S, Ohmura A, Inoue T. Risk factors for vertebral fractures in renal osteodystrophy. *Am J Kidney Dis*, 1999, 33: 287-93.
80. Yaşar F. Osteoporotik kemik trabekül bulgularının radyografik dijital analiz ve kemik mineral densite yöntemleriyle karşılaştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Doktora tezi, Konya: Selçuk Üniversitesi, 2002.
81. Mandelbrot B. *Fractal Geometry of Nature*. Baskı. New York, ABD, W. H. Freeman and Company, 1983.
82. Haidekker MA, Andresen R, Evertsz CJ, Banzer D, Peitgen HO. Assessing the degree of osteoporosis in the axial skeleton using the dependence of the fractal dimension on the grey level threshold. *Br J Radiol*, 1997, 70: 586-93.
83. White SC, Rudolph DJ. Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1999, 88: 628-35.
84. Nadir I, Topçu S, Gültekin F, Yöner Ö. Kronik böbrek yetmezliğinde etyolojik değerlendirme. *CÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 2002, 24: 62-64.
85. Miller PD, Huffer W. Renal osteodystrophy. İçinde: Schrier RW, Bensen W (editörler). *Essential atlas of nephrology and Hypertention*, 2 Baskı. Philadelphia Current Medicine LLC, 2004.
86. Miller PD, Shane E. Management of transplantation renal bone disease: interplay of bone mineral density and decisions regarding bisphosphonate use. İçinde: Weir M (editör). *Management of renal transplantation*, Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins, 2005: 359-375.
87. Horner K, Devlin H. The relationships between two indices of mandibular bone quality and panoramic radiographic measurements. *Journal of Dentistry*, 1996, 26: 337-343.

88. Gulsahi A, Paksoy CS, Ozden S, Kucuk NO, Cebeci AR, Genc Y. Assessment of bone mineral density in the jaws and its relationship to radiomorphometric indices. *Dentomaxillofac Radiol*, 2010, 39: 284-9.
89. White SC, Pharoah M. Panoramic Imaging. İçinde: *Oral Radiology: Principles and Interpretation*, 7 Baskı. St Louis, MO, Mosby, 2014.
90. Kribbs PJ, Chesnut CH, 3rd, Ott SM, Kilcoyne RF. Relationships between mandibular and skeletal bone in an osteoporotic population. *J Prosthet Dent*, 1989, 62: 703-7.
91. White SC. Oral radiographic predictors of osteoporosis. *Dentomaxillofac Radiol*, 2002, 31: 84-92.
92. Mohajery M, Brooks SL. Oral radiographs in the detection of early signs of osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1992, 73: 112-7.
93. Devlin H, Karayianni K, Mitsea A, Jacobs R, Lindh C, van der Stelt P, Marjanovic E, Adams J, Pavitt S, Horner K. Diagnosing osteoporosis by using dental panoramic radiographs: the OSTEODENT project. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2007, 104: 821-8.
94. 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: 20130366.
95. Taguchi A, Suei Y, Ohtsuka M, Otani K, Tanimoto K, Ohtaki M. Usefulness of panoramic radiography in the diagnosis of postmenopausal osteoporosis in women. Width and morphology of inferior cortex of the mandible. *Dentomaxillofac Radiol*, 1996, 25: 263-7.
96. Taguchi A, Suei Y, Sanada M, Ohtsuka M, Nakamoto T, Sumida H, Ohama K, Tanimoto K. Validation of dental panoramic radiography measures for identifying postmenopausal women with spinal osteoporosis. *AJR Am J Roentgenol*, 2004, 183: 1755-60.
97. Harorli A. *Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi*. Baskı. Erzurum, Nobel Tıp Kitapevleri, 2014: 175-184.
98. Nagi R, Devi BKY, Rakesh N, Reddy SS, Santana N, Shetty N. Relationship between femur bone mineral density, body mass index and dental panoramic mandibular cortical width in diagnosis of elderly postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8: Zc36-40.
99. Cakur B, Sahin A, Dagistan S, Altun O, Caglayan F, Miloglu O, Harorli A. Dental panoramic radiography in the diagnosis of osteoporosis. *J Int Med Res*, 2008, 36: 792-9.
100. Johari Khatoonabad M, Aghamohammadzade N, Taghilu H, Esmaeili F, Jabbari Khamnei H. Relationship Among Panoramic Radiography Findings, Biochemical Markers of Bone Turnover and Hip BMD in the Diagnosis of Postmenopausal Osteoporosis. *Iran J Radiol*, 2011, 8: 23-8.
101. Packota GV, Hoover JN, Neufeld BD. A study of the height of intact alveolar bone on panoramic radiographs of adult patients. *J Prosthet Dent*, 1988, 60: 504-9.
102. Yasar F, Apaydin B, Yilmaz HH. The effects of image compression on quantitative measurements of digital panoramic radiographs. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2012, 17: e1074-81.
103. Wenzel A, Gotfredsen E, Borg E, Grondahl HG. Impact of lossy image compression on accuracy of caries detection in digital images taken with a storage phosphor system. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1996, 81: 351-5.
104. Janhom A, van der Stelt PF, van Ginkel FC. Interaction between noise and file compression and its effect on the recognition of caries in digital imaging. *Dentomaxillofac Radiol*, 2000, 29: 20-7.
105. Gurdal P, Hildebolt CF, Akdeniz BG. The effects of different image file formats and image-analysis software programs on dental radiometric digital evaluations. *Dentomaxillofac Radiol*, 2001, 30: 50-5.
106. Zeytinoglu M, Ilhan B, Dundar N, Boyacioglu H. Fractal analysis for the assessment of trabecular peri-implant alveolar bone using panoramic radiographs. *Clin Oral Investig*, 2015, 19: 519-24.

107. Jolley L, Majumdar S, Kapila S. Technical factors in fractal analysis of periapical radiographs. *Dentomaxillofac Radiol*, 2006, 35: 393-7.
108. Law AN, Bollen AM, Chen SK. Detecting osteoporosis using dental radiographs: a comparison of four methods. *J Am Dent Assoc*, 1996, 127: 1734-42.
109. Southard TE, Southard KA, Lee A. Alveolar process fractal dimension and postcranial bone density. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2001, 91: 486-91.
110. Southard TE, Southard KA, Krizan KE, Hillis SL, Haller JW, Keller J, Vannier MW. Mandibular bone density and fractal dimension in rabbits with induced osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2000, 89: 244-9.
111. Southard TE, Southard KA, Jakobsen JR, Hillis SL, Najim CA. Fractal dimension in radiographic analysis of alveolar process bone. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 1996, 82: 569-76.
112. Fazzalari NL, Parkinson IH. Fractal properties of cancellous bone of the iliac crest in vertebral crush fracture. *Bone*, 1998, 23: 53-7.
113. Ergun S, Saracoglu A, Guneri P, Ozpinar B. Application of fractal analysis in hyperparathyroidism. *Dentomaxillofac Radiol*, 2009, 38: 281-8.
114. Demirbas AK, Ergun S, Guneri P, Aktener BO, Boyacioglu H. Mandibular bone changes in sickle cell anemia: fractal analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2008, 106: e41-8.
115. Kavadia-Tsatala S, Kolokytha O, Kaklamanos EG, Antoniadis K, Chasapopoulou E. Mandibular lesions of vasoocclusive origin in sickle cell hemoglobinopathy. *Odontology*, 2004, 92: 68-72.
116. White SC, Cohen JM, Mourshed FA. Digital analysis of trabecular pattern in jaws of patients with sickle cell anemia. *Dentomaxillofac Radiol*, 2000, 29: 119-24.
117. Pothuaud L, Lespessailles E, Harba R, Jennane R, Royant V, Eynard E, Benhamou CL. Fractal analysis of trabecular bone texture on radiographs: discriminant value in postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int*, 1998, 8: 618-25.
118. Hua Y, Nackaerts O, Duyck J, Maes F, Jacobs R. Bone quality assessment based on cone beam computed tomography imaging. *Clin Oral Implants Res*, 2009, 20: 767-71.
119. Tosoni GM, Lurie AG, Cowan AE, Burleson JA. Pixel intensity and fractal analyses: detecting osteoporosis in perimenopausal and postmenopausal women by using digital panoramic images. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2006, 102: 235-41.
120. Yasar F, Akgunlu F. The differences in panoramic mandibular indices and fractal dimension between patients with and without spinal osteoporosis. *Dentomaxillofac Radiol*, 2006, 35: 1-9.
121. Ruttimann UE, Webber RL, Hazelrig JB. Fractal dimension from radiographs of periodontal alveolar bone. A possible diagnostic indicator of osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 1992, 74: 98-110.
122. Geraets WG, van der Stelt PF. Fractal properties of bone. *Dentomaxillofac Radiol*, 2000, 29: 144-53.
123. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ, Ott SM, Recker RR. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res*, 1987, 2: 595-610.
124. Miller PD. Diagnosis and Treatment of Osteoporosis or Fragility Fractures in Patients with Chronic Kidney Disease. *National Osteoporosis Foundation*, 2005: 1-11.

ÖZGEÇMİŞ

28.08.1985 Kırıkkale doğumluyum. İlk, orta ve lise öğrenimimi Kırıkkale’de yaptım. 2005-2006 öğrenim yılında Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesini kazandım. 2010 yılında aynı fakülteden mezun olduktan sonra yaklaşık bir yıl serbest diş hekimi olarak çalıştım. 2011 yılında Kızıltepe Devlet Hastanesine dişhekimi olarak atandım ve bir yıl görev yaptım. 2012 yılı ilkbahar DUS sınavında Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi bölümünü kazanarak uzmanlık eğitimine başladım. Evli ve bir çocuk babasıyım.

Arş. Gör. Dt. İsmail GÜMÜŞSOY

EKLER

Ek 1

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ AĞIZ, DİŞ VE ÇENE RADYOLOJİSİ ANABİLİM DALI BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Hasta Adı Soyadı:
Protokol Numarası:
Doğum Tarihi:

Kliniğimizde diş hekimi tarafından muayene edildiniz. Yapılan teşhis ve tedavi planına göre size/refakatinizdeki kişiye dental tedavi gerekmektedir. Uygulanacak olan tedavi ve işlemler hakkında bilgi sahibi olmak en doğal hakkınızdır. Tedavi ve işlemlerin yararlarını ve olası risklerini öğrendikten sonra yapılacak işleme onay vermek sizin kararınıza bağlıdır.

ONAY

Tüm ağzımın (Dişleri ve dişetleri) detaylı klinik muayenesi diş hekimi tarafından yapıldı.

Diş hekiminin teşhis/tedavi esnasında;

- ✓ Kimlik bilgileri gizli tutularak klinik fotoğraflarının çekilebileceği ve teşhis, bilimsel, eğitimsel veya araştırma amaçlı kullanılabilmesi,
- ✓ Tedavi başlangıcında, tedavi süresince ve kontrol amaçlı olarak tedavi sonrasında diş ve çevre dokuların ayrıntılı olarak incelenebilmesi için röntgen, bilgisayarlı tomografi ve ultrasonografi gibi radyolojik tetkiklere başvurulabileceği ve bu tetkiklerin teşhis-tedavi için gereklilikleri ile radyasyon dozuna maruziyet gibi potansiyel avantaj ve dezavantajları hakkında bilgilendirildim.
- ✓ Gerekli tetkikler ve tedavi için ağız içerisinde cerrahi girişim gerekebileceği ve bu girişimlerin avantaj ve dezavantajları hakkında bilgilendirildim.

Bu onam formunu okudum. AĞIZ, DİŞ VE ÇENE RADYOLOJİSİ ANABİLİM DALI 'nda Diş Hekimi ... İsmail GÜMÜŞSOY 'un yetkisi, gözlemi ve yönetimi altında tedavi ve işlemlerin üzerimde / vekili olduğum hasta üzerinde gerçekleştirilmesine izin veriyorum.

Tarih/Saat	Adı-Soyadı	İmza
Hasta / Hastanın Yasal Temsilcisi (*) – yakınlık derecesi		
Bilgilendirmeyi yapan Hekim		
Tercüman (kullanılması halinde)		
ADRES		
TLF		

* Yasal Temsilci: Vasiyet altındakiler için vasi, reşit olmayanlar için anne – baba, bunların bulunmadığı durumlarda 1. Derece kanuni mirasçılardır. (Hasta yakınının isminin yanında yakınlık derecesini belirtiniz)

