

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

**BİFOSFONAT KULLANAN HASTALARDA**  
**MANDİBULANIN RADYOGRAFİK OLARAK**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Büşra TANRIKOL**

**DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Yrd. Doç. Dr. Güldane MAĞAT**

**2017-ANTALYA**

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

**BİFOSFONAT KULLANAN HASTALARDA**  
**MANDİBULANIN RADYOGRAFİK OLARAK**  
**DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Büşra TANRIKOL**

**DİŞ HEKİMLİĞİNDE UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN**  
**Yrd. Doç. Dr. Güldane MAĞAT**

**2017-ANTALYA**

## ONAY SAYFASI

Büşra Tanrıkol tarafından sunulan bu çalışma jürimiz tarafından **oy birliği/oy çokluğu** ile Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalında Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

10/04/2019

İmza

Üye : Yrd. Doç. Dr. Güldane Mağat  
Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,  
Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı )

Üye : Doç. Dr. Çağatay Barutçigil  
(Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,  
Restoratif Diş Tedavisi Anabilim Dalı)

Üye : Doç. Dr. Derya Yıldırım  
(Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi,  
Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı )

Bu tez, 04/04/2019 tarih ve 12/...../38 sayılı Yönetim Kurulu kararıyla belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Diş Hekimliği Fakültesi

Kurum Yöneticisi

Prof. Dr. Cansat ER

## ETİK BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı beyan ederim.

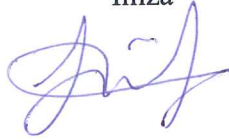
Dt. Büşra TANRIKOL

İmza



Yrd. Doç. Dr. Güldane MAĞAT

İmza



## TEŐEKKÖRLER

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında değerli bilgilerini, tecrübelerini ve desteğini benden esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Ömmühan Tozoğlu'na, tez danışmanım saygıdeğer Yrd. Doç. Dr. Güldane Mağat'a; değerli jüri hocalarım Doç. Dr. Derya Yıldırım ve Yrd. Doç. Dr. Çağatay Barutçuğil'e, tez süreci boyunca desteğini esirgemeyen Doç. Dr. Alper Kuştarcı'ya; istatiksels analizlerin yapılması ve yorumlanmasında yardımlarını esirgemeyen Araştıırma Görevlisi Kazım Baycar'a teőekkür ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca tüm hayatım boyunca hiçbir fedakârlıktan çekinmeden her anımda yanımda olan annem, babam ve kardeőlerime uzmanlık eğitimim boyunca sabrını ve desteğini eksik etmeyen sevgili eőim Emrah Tanrıkol'a ve biricik kızım Merve Tanrıkol'a tüm kalbimle sonsuz teőekkür ederim. Uzmanlık sürecince birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarım ve Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı personeline teőekkür ederim.

Dt. Büşra Tanrıkol

## ÖZET

**Amaç:** Bu çalışmada, günümüzde kemik metabolizmasıyla ilgili pek çok hastalığın (osteoporoz, kemik metastazı yapabilen meme, prostat ve akciğer ca., multiple myelom gibi kemik kanserleri) tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir ilaç olan bifosfonatların mandibular kemik üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmaktadır.

**Yöntem:** Çalışma grubumuz, 2015-2016 yılları arasında Akdeniz Üniversite Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı kliniğine başvuran bifosfonat kullanan 50 birey ile kontrol grubundaki 50 bireye ait muayene amacı ile alınmış toplam 100 panoramik radyografiden oluşmaktadır. Tüm bireylerde mandibular kortikal kalınlık (MKK), mandibular kortikal indeks (MKİ), panoramik mandibular indeks (PMİ), kondil açısı (KA), gonial açı (GA), antegonial açı (AGA), antegonial derinlik (AGD) ve antegonial indeks (AGİ) değerleri ölçüldü.

**Bulgular:** Bifosfonat kullanan hastalarda sağ ve sol MKK ve sol PMİ yaştan etkilenmekteydi. Sağ ve sol mandibular kortikal kalınlık (MKK), sağ ve sol mandibular kortikal indeks (MKİ) ve sağ kondil açısı (KA) cinsiyetten etkilenmekteydi. Bifosfonat kullananların sağ ve sol AGİ ölçümleri kontrol grubundaki bireylerden istatistiksel olarak daha düşük bulundu.

**Sonuç:** Elde ettiğimiz sonuçlara göre, bifosfonatların çene kemiği üzerinde çeşitli etkileri olduğu bulunmuştur. Ancak bifosfonatların kemik metabolizması üzerine uzun dönem etkisini değerlendiren daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** Bifosfonatlar, Mandibula, Panoramik radyografi

## ABSTRACT

**Objective:** Our study is aimed to evaluate the efficiency of bisphosphonate on bone metabolism, which has been used in recent years, in the treatment of most diseases related to bone metabolism (osteoporosis, bone metastatic breast, prostate and lung ca., bone cancer such as multiple myeloma), the effects of bisphosphonates on mandibular bone by considering the effects on bone metabolism comparing healthy individuals.

**Method:** The sample consists of the panoramic radiographs which was taken for routine dental examination of 50 individuals using bisphosphonates and 50 healthy individuals who attended to Akdeniz University, Faculty of Dentistry, Oral and Maxillofacial Radiology Department between 2015 and 2016. In all individuals measured mandibular inferior cortical bone thickness (MICBT), mandibular cortical index (MCI), panoramic mandibular index (PMI), condyle angle (CA), gonial angle (GA), antegonial angle (AGA), antegonial depth (AGD) and antegonial index (AGI).

**Results:** In bisphosphonate users, it was also found that the age affected on right and left mandibular inferior cortical bone thickness (MIBCT) and left panoramic mandibular index. Bilateral mandibular inferior cortical bone thickness (MIBCT), bilateral mandibular cortical index (MCI) and right condyle angle (CA) were affected by gender. Antegonial index (AGI) measurements were found to differ bilaterally in bisphosphonate users and in healthy patients.

**Conclusion:** According to our results, bisphosphonates have various effects on the jawbone. However, there is a need for more extensive studies to evaluate the long-term effect of bisphosphonates on bone metabolism.

**Keywords:** Bisphosphonates, Mandibula, Panoramic radiography

# İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	i
ABSTRACT.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	v
ŞEKİLLER.....	vii
TABLolar.....	viii
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Bifosfonatlar.....	3
2.1.1. Bifosfonatların Tarihçesi.....	3
2.1.2. Bifosfonatların Kimyasal Yapısı.....	3
2.1.3. Bifosfonatların Farmokolojisi ve Etki Mekanizmaları.....	5
2.1.4. Bifosfonatların Endikasyonları.....	9
2.1.5. Bifosfonatların Yan Etkileri.....	11
2.1.6. Bifosfonatla İlişkili Çene Osteonekrozu (BİÇO).....	12
2.2. Panoramik Radyografi.....	15
2.2.1. Panoramik Cihaz Türleri.....	15
2.2.2. Panoramik Radyografilerin Avantajları.....	17
2.2.3. Panoramik Radyografilerin Dezavantajları.....	18
2.3. Digital Radyografi.....	18
2.3.1. Dijital Görüntüleme Tipleri.....	19
2.4. Panoramik Radyografilerde Kraniofasial Değerlendirmeler.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	22
3.1. Verilerin Toplanması.....	22



3.2. Radyografik ölçümler.....	23
3.2.1. Mandibular Kortikal Kalınlık (MKK).....	23
3.2.2. Mandibular Kortikal İndeks (MKİ).....	24
3.2.3. Panoramik Mandibular İndeks (PMİ).....	24
3.2.4. Kondil Açısı (KA).....	25
3.2.5. Gonial Açısı (GA).....	25
3.2.6. Antegonial Açısı (AGA).....	26
3.2.7. Antegonial Derinlik (AGD).....	26
3.2.8. Antegonial İndeks (AGİ).....	26
3.3. İstatiksel Analiz.....	27
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>28</b>
4.1. Bifosfonat Kullanan Hastalarda Tanımlayıcı İstatistikler.....	29
4.2. Kontrol Grubundaki Bireylerin Tanımlayıcı İstatistikleri.....	32
4.3. Gruplar Arasındaki Farklılıkların Değerlendirilmesi.....	35
4.4. Ölçümler Arasındaki Korelasyonların Değerlendirilmesi.....	36
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>43</b>
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>50</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>51</b>
<b>EKLER</b>	
<b>ÖZGEÇMİŞ</b>	

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**\***:  $p < 0,05$

**\*\***:  $p < 0,01$

**°**: Derece

**%**: Yüzde

**mak**: Maksimum

**min**: Minimum

**mm**: Milimetre

**AGA**: Antegonial Açık

**AGD**: Antegonial Derinlik

**AGİ**: Antegonial İndeks

**ATP**: Adenozin trifosfat

**BİÇO**: Bifosfonatla İlişkili Çene Osteonekrozu

**BT**: Bilgisayarlı Tomografi

**ca**: Kanser

**CBCT**: Konik Işınlı Tomografi

**CCD**: Charge Coupled Device

**CID**: Charge Injection Device

**CMOS/APS**: Complementary Metal Oxide Semiconductor/Active Pixel Sensor

**GA**: Gonial Açık

**i.v.**: İntra Venöz

**MKİ**: Mandibular Kortikal İndeks

**MKK**: Mandibular Kortikal Kalınlık

**N**: Birey Sayısı

**Ort**: Ortalama

**p:** İstatiksel Anlamlılık

**PACS:** Picture Archiving and Communications System

**PMİ:** Panoramik Mandibular İndeks

**Std. S:** Standart Sapma



## ŞEKİLLER

**Şekil 2.1.** Pirofosfat ve bifosfanatların kimyasal yapıları

**Şekil 2.2.** Farklı bifosfonatların moleköl yapıları

**Şekil 2.3.** Bifosfonatların mevalonat yolundaki etkileri

**Şekil 3.1.** Panoramik radyografi cihazı

**Şekil 3.2.** Panoramik radyografi kullanılarak yapılan MKİ ölçümleri

**Şekil 3.3.** Panoramik radyografi kullanılarak yapılan PMİ ölçümü

**Şekil 3.4.** Panoramik radyografi kullanılarak yapılan GA ve kondil KA ölçümü

**Şekil 3.5.** Panoramik radyografi kullanılarak yapılan AGA, AGİ ve AGD ölçümü

**Şekil 4.1.** Bifosfonat kullanan erkek ve kadın hastalarda GA, AGA ortalamaları

**Şekil 4.2.** MKK ve PMİ arasındaki ilişki diyagramı

**Şekil 4.3.** Yaş ve sağ KA arasındaki ilişki diyagramı

**Şekil 4.4.** GA ve KA arasındaki ilişki diyagramı

## TABLULAR

**Tablo 2.1.** Bifosfonat grubu ilaçlar, jenerik isimleri, endikasyonları, uygulama yolları ve dozları, nitrojen içeriği ve rölatif güçleri

**Tablo 4.1.** Bifosfonat kullanan ve kontrol grubundaki bireylerin cinsiyete göre dağılımları ve yaşlarının minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri

**Tablo 4.2.** Bifosfonat kullanan hastaların sistemik hastalıkları

**Tablo 4.3.** Bifosfonat kullanan hastaların MKK, PMİ, KA, GA, AGA, AGD, AGİ ölçümlerinin cinsiyete göre tanımlayıcı istatistikleri ve cinsiyetlere göre p değerleri

**Tablo 4.4.** Bifosfonat kullanan hastaların sağ ve sol MKİ kategorilerinin cinsiyete göre dağılımı ve cinsiyetlere göre p değerleri

**Tablo 4.5.** Bifosfonat kullanan hastaların sağ ve sol ölçümleri arasındaki farkların p değerleri

**Tablo 4.6.** Kontrol grubundaki bireylerin ölçümlerinin cinsiyete göre tanımlayıcı istatistikleri ve p değerleri

**Tablo 4.7.** Kontrol grubundaki bireylerin hastaların sağ ve sol MKİ kategorilerinin cinsiyete göre dağılımı ve cinsiyete göre p değerleri

**Tablo 4.8.** Kontrol grubundaki bireylerin sağ ve sol ölçümleri arasındaki farkların p değerleri

**Tablo 4.9.** Tüm ölçümlerin gruplara göre p değerleri

**Tablo 4.10.** Bifosfonat kullanan hastalar için değişkenler arası korelasyon

**Tablo 4.11.** Bifosfonat kullananlarda ve kontrol grubunda sağ ve sol ölçümler arasında korelasyon

**Tablo 4.12.** Kontrol grubunda değişkenler arası korelasyon katsayıları ve p değerleri

## 1.GİRİŞ

Günümüzde bifosfonatlar kemik metabolizmasıyla ilgili pek çok hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Bifosfonatların osteoklastları inaktive ederek osteoklastik kemik rezorbsiyonunu azalttığı bilinmektedir. Bu sebeple kemik rezorbsiyonunu azaltmak ve kontrol altına alınması gereken çoğu hastalıkta tercih edilmektedir. Bifosfonatlar sadece osteoklast hücrelerine etkili olmayıp osteoblastik aktiviteyi de engellerler. Ayrıca ekstraselüler matriksteki tümör hücre tutulumunu, tümörün invazyonunu engelleme veya tümör hücresinin apoptozu gibi antitümör etkileri de bulunmaktadır (1, 2). Oral bifosfonatlar genellikle osteopeni ve osteoporozda kullanılırken, intravenöz bifosfonatlar ilk olarak iskeletle ilişkili durumların düzeltilmesinde (kırıklar, kemik ağrısı, aşırı kemik rezorbsiyonu ile sonuçlanan hiperkalsemi durumlarında), multiple myelom, meme, prostat, akciğer ve kemik metatazlı renal kanserler gibi malignitelerde kullanılmaktadır (3).

Bifosfonatlar; osteoklastların güçlenmesini ve aktivitesini baskılayarak kemik yenilenmesini engeller, böylece osteoklastların ömrü kısalmış olur. Osteoklast popülasyonunun oluşmaması veya disfonksiyonel olması, kemik hücresinin turnoverı üzerine etki eder. Kemik kendisini yenilemesi gereken yaşayan bir dokudur. Eğer bu olmazsa zamanla yaşlanır ve ölür (osteonekroz). Bifosfonatlar kemiğe irreversible olarak bağlanırlar ve etkilenen osteoklastlar sebebiyle kemik hücre turnoverı azalır ya da tamamen durur. Maksiller ve mandibuler alveoler kemiğin yenilenme hızı uzun kemiklerdekinden daha hızlıdır, bu durum çene kemiklerinin neden bu yan etkilerin odağı olduğunu göstermektedir (4).

Bifosfonatlar, stabil kemik mineralizasyonu düzenleyen endojen inorganik pirofosfatların analoglarıdır. Pirofosfatlar ilk defa 1960'lı yıllardaki taş oluşumu kontrol altına almak için diş macunlarında kullanılmıştır (4). Pirofosfatların vücutta hızlı metabolize olmasını önlemek için araştırma yapılırken bifosfonatlar keşfedilmiştir (4). Aralarındaki kimyasal farklılık sebebiyle asidik ortamda bifosfonatların hidrolize olmasını engellerler ve böylece daha uzun süre dokularda kalırlar (5). Bifosfonatlar etkilerini osteoklast aktivitesini azaltarak ve apoptozlarını arttırarak gösterirler. Bifosfonatların kandaki ortalama ömürleri kısa olmasına rağmen (30dakika – 2saat) kemikle bir kez birleştikleri takdirde ortalama 10 yıl

bozulmadan kalabilirler (6, 7). Plazmadan kısa sürede temizlenen bifosfonatların yaklaşık olarak %50'si kemiklerde tutulur, geri kalanı ise metabolize olmadan idrar yoluyla atılırlar. Vücutta yarılanma ömürleri ise uzundur (8). Bifosfonatlar tıpta etkinlik, tolere edilebilirlik ve güvenilirlik yönünden en kapsamlı incelenen ilaç gruplarından biridir. Kullanıma girdikleri 1969 yılından bu yana pek çok çalışma ile etkin, güvenilir ve iyi tolere edilebilir oldukları ortaya konmuştur (9).

Konvansiyonel dental radyografiler osteosklerotik, osteolitik, reaktif periostlu mikse lezyonların, patolojik fraktürlerin belirlenmesinde bize yardımcı olur. Lamina duranın osteosklerozi metabolik kemik değişimlerinin ilk habercisidir (10). Son yıllarda bilgisayar teknolojisindeki ilerlemelere bağlı olarak konvansiyonel röntgen filmlerinin yanı sıra dijital radyografi tekniği de diş hekimliğinde kullanılmaya başlanmıştır. Konvansiyonel tekniğe göre, hastaya daha az ışın dozunun verilmesi, karanlık oda ve banyo işlemlerine gerek duyulmaması, elde edilen görüntü üzerinde kontrast ayarı, gri tonları değiştirme, büyütme, ölçüm yapabilmek gibi işlemlerin yapılabilmesine olanak sağlaması, görüntünün arşivlenmesi ve gerektiği zaman internet aracılığı ile üçüncü kişiye kolay aktarılması dijital görüntülemenin avantajlarıdır (11, 12).

Çenelerde bifosfonat kullanımına bağlı olarak osteonekroz geliştiği bilinmektedir. Ancak literatürde bifosfonat kullanımının mandibuladaki etkilerini değerlendiren kapsamlı bir çalışma bulunmadığı görülmüştür. Bu çalışmada hastaların çeşitli rahatsızlıkları sebebiyle (osteoporoz, multiple myelom, meme, prostat, akciğer kanseri ve kemik metastazlı renal kanser) kullandıkları bifosfonat grubu ilaçların alt çene kemiği üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Panoramik radyografiler üzerinde mandibular kortikal indeks (MKİ), mandibular kortikal kalınlığı (MKK), panoramik mandibular indeks (PMİ), antegonial indeks (AGİ), gonial açı (GA), antegonial açı (AGA), kondil açısı (KA), antegonial derinlik (AGD) ölçümleri yapılarak, kontrol grubundaki sağlıklı bireyler ile hasta grubundaki bireylerden elde edilen veriler arasında herhangi bir farklılık olup olmadığı değerlendirilmiştir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Bifosfonatlar**

#### **2.1.1. Bifosfonatların Tarihçesi**

İlk kez 1865 yılında Alman kimyagerler tarafından bulunan bifosfonatlar, ilk olarak petrol borularını kalsiyum tuzlarının kaplamasını engellemek için kullanılmıştır. Ayrıca uzun yıllar boyunca tekstil ve endüstride antikoroziv ajan olarak, metal endüstrisinde metalleri korozyondan korumak ve yağ endüstrisinde yumuşatıcı olarak kullanılmıştır. Günlük yaşamımızda kozmetikte ve fotoğrafçılıkta kullanılan bu bileşikler, gıda maddelerinin pastörize ve steril edilmesinde, inşaat sanayinde izolasyon materyali olarak kullanılmaktadır. Günümüzde diş macunlarında anti tartar ajan olarak bifosfonatlardan faydalanılmaktadır (13, 14). Sağlık alanında bifosfonatlar ilk olarak kemik görüntülenmesinde radyoaktif maddelerin kemiğe taşınması amacıyla kullanılmıştır (15). Bifosfonatlar kemik turnover hızının yüksek olduğu tümör bölgeleri, gelişim plakları, kemik greftleri ile kemik turnover'nın fazla olduğu maksilla ve mandibulada yüksek oranda tutunur (16). Fleisch ve ark'larının difosfonatın in vitro ortamda hidroksiapatitin çözünmesi ve in vivo ortamda kemik rezorpsiyonunu engellendiği raporlandıktan sonra tıp alanında kullanılmaya başlanılmıştır (15).

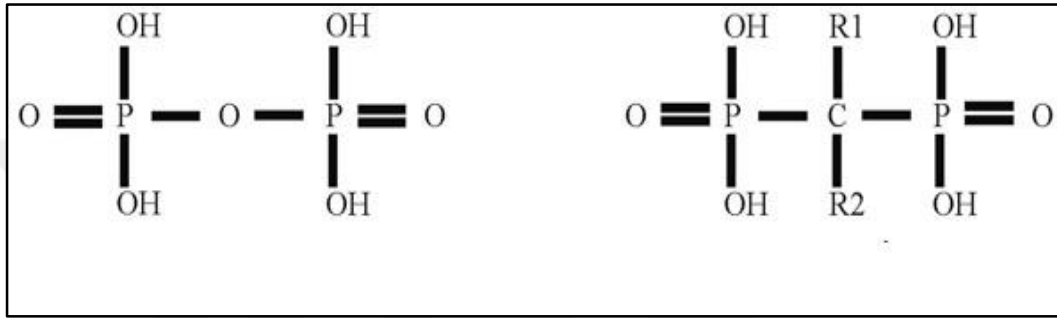
Zaman içinde daha güçlü bifosfonatlar bulunmuştur. Tüm kemik hastalıklarının neredeyse %90'ını oluşturan osteoklastik aktivite bozuklukları ile karakterize tüm osteopatilerde, tedavi amaçlı bifosfonatlar kullanılmaktadır (17). Bifosfonatlar postmenopozal osteoporoz tedavisi için major ilaçtır ve çoğu hastada tedavinin ilk basamağını oluşturmaktadır (18). Günümüzde en sık kullanılan bifosfonatlardan olan pamidronat, 1991 yılında ilk kez malign kansere bağlı oluşan hiperkalsemisinin tedavisi amacı ile kullanılırken, en güçlü bifosfonat olan zoledronik asit ise, 2001 yılında öncelikle malignansi hiperkalsemisinin tedavisinde, 2002 yılında da multiple myeloma ve solid tümörlerin metastazlarında antineoplastik tedavi amacı ile uygulanmıştır (19).

#### **2.1.2. Bifosfonatların Kimyasal Yapısı**

Bifosfonatlar, stabil kemik mineralizasyonunu düzenleyen endojen inorganik pirofosfatların analoglarıdır. Fosfoanhidrid bağları ile birbirine bağlı iki fosfat



grubundan oluşan pirofosfatlardan (P-O-P) farklı olarak bifosfonatlarda bulunan iki fosfat grubu, oksijen atomu yerine karbon atomuna fosfo-eter bağları (P-C-P) ile bağlanmıştır (16). Aralarındaki bu kimyasal farklılık bifosfonatların asidik ortamda hidrolize olmasını engeller ve dokularda daha uzun süre kalmasını sağlar. Ayrıca bifosfonatlarda pirofosfatlardan farklı olarak merkezdeki karbon atomuna bağlı iki periferal zincir (R1, R2) mevcuttur. R1 pozisyonunda bulunan hidroksil grubu kalsiyuma ve kemik minerallerine olan afiniteyi artırırken, azot grubu olan R2 zinciri antirezorptif mekanizmadan sorumludur (15, 20).

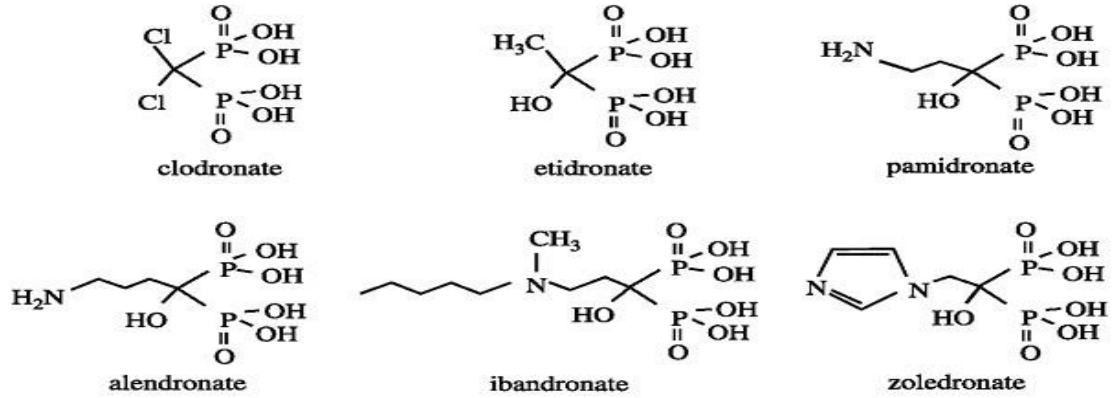


**Şekil 2.1.** Pirofosfat ve bifosfonatların kimyasal yapıları

Bifosfonatların etkinlikleri, klinik davranışları ve kemiğe bağlanma potansiyelleri kimyasal yapılarına göre değişmektedir (15).

Bifosfonatlar nitrojen içeriklerine göre nitrojen içermeyen (alkalibifosfonatlar) ve nitrojen içeren (aminobifosfonat) olmak üzere başlıca iki gruptan oluşmaktadır. Birinci kuşak bifosfonatlar en eski bifosfonatlardır, R2 zincirleri kısadır ve nitrojen içermez (4). Bu bifosfonatlar kemik dokuda osteoklastlar tarafından tutularak hücre içinde adenosin trifosfat'ın (ATP) toksik analoglarına dönüştürülür ve etkilerini bu şekilde gösterirler. Vücutta hızla metabolize edilirler (21).

Nitrojen içermeyen bifosfonatlar ve ticari isimleri: Etidronat (Difosfen®, Osteum®), Tiludronat (Skelide®), Klodronat (5). Bifosfonatlardan alendronat, risendronat, ibandronat, pamidronat ve zolendronik asit R2 yan zincirlerinde nitrojen içerdikleri için kemiğe bağlanma kapasiteleri daha güçlü ve daha etkin olan ilaçlardır (22). Bifosfonatların yapısında bulunan nitrojen içeren yan zincir ile amino terminal grup bu ilaçların antirezorptif potansiyelini arttırmaktadır (23).



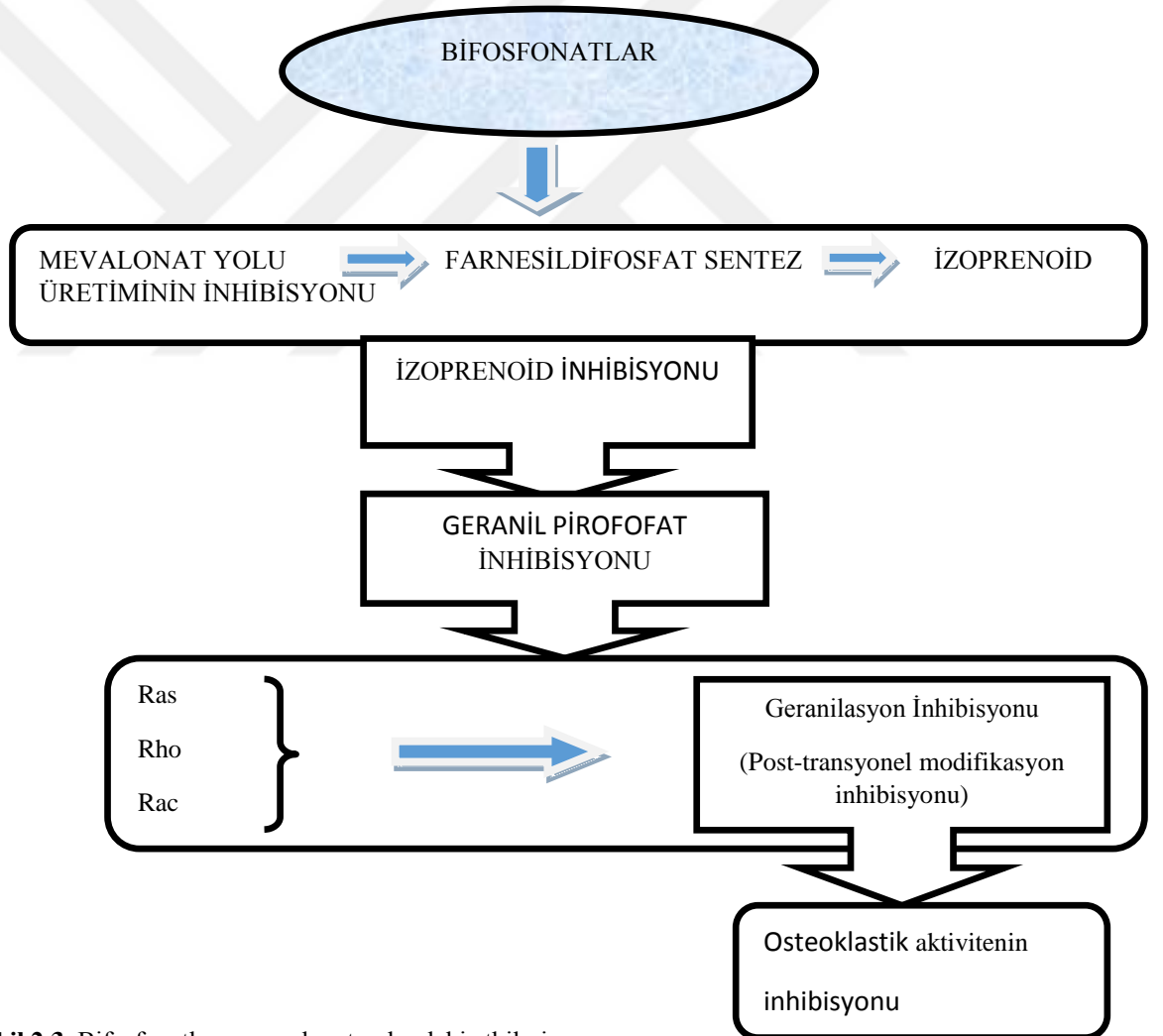
Şekil 2.2. Farklı bifosfonatların molekül yapıları

### 2.1.3. Bifosfonatların Farmakolojisi ve Etki Mekanizmaları

Bifosfonatlar hem oral yoldan hem de intravenöz olarak uygulanmaktadır. Bifosfonatlar oral olarak kullanıldıklarında çok az emilim gösterirler. Kemikteki artmış etkinlikle bu kompanse edilmektedir (17). Oral dozun %1'i bile etkindir. İlacın emilimi beslenmeyle birlikte, özellikle kalsiyum ve demir varlığında belirgin olarak azalır. Bu yüzden yemeklerden 2 saat önce alınması önerilir (16). Kan yoluyla vücutta dağılır, kemikte depo edilir ve böbreklerden değişmeden atılırlar (24). Bifosfonatların kandaki ortalama ömürleri kısa olmasına rağmen (30 dakika-2 saat) kemikle bir kez birleştikleri takdirde ortalama 10 yıl bozulmadan kalabilirler (5).

Bifosfonatların kalsiyuma afinitesi, özellikle de rezorpsiyon alanlarında kemiğin kalsiyum içeren esas minerali olan hidroksiapatite hızlı ve özgün olarak bağlanmasını sağlar. Osteoklastlar kemiği yıktıkça bifosfonatlar bu hücrelerin altındaki rezorpsiyon alanlarında birikirler. Bifosfonatlar azot içeren ve içermeyenler farklı mekanizmalarla kemik rezorpsiyonunu engellemektedir. Azot içermeyen ilk nesil bifosfonatlar (etidronat ve klodronat) osteoklast hücre ölümüne yol açan sitotoksik ATP analoglarına metabolize olurlar. Azot içeren bifosfonatlar mevalonat yolundaki farnesil pirofosfat sentaz enzimini inhibe ederek farnesil difosfat ve geranil difosfat oluşumunu engellerler. Osteoklastın hücre içinde kolesterol üreten mevalonat yolunun anahtar enzimlerinden biri olan farnesil difosfatın sentezini inhibe ederler (Şekil 2.3). Bunun sonucunda da osteoklastın kemik rezorpsiyonu oluşturabilmesi için gereken yüzey özellikleri oluşamaz ve osteoklastik aktivite

baskılanmış olur (5). Bu moleküller hücre membranına proteinlerin hidrofobik bağ ile bağlayan posttranslasyonel modifikasyonu olan prenilasyonda yer alırlar. Proteinlerin biyolojik aktivitesi için hücre içinde gerekli yerleşmesinde bu süreç kritik önem taşımaktadır. Bu mekanizma, osteoklast fonksiyon regülasyonu ve kemik rezorbsiyonunda anahtar rol oynayan GTPaz, Ras, Rac gibi proteinlerin düzenlenmesinde önemlidir (25). Bifosfonatların kemik dokusuna olan ilgisi sebebiyle hücre öldürücü etkisi, kemik dokusundaki fagositik aktiviteye sahip olan osteoklast hücreleri üzerinde belirgin olarak ortaya çıkar (26, 27). Ayrıca bifosfonatların, osteoklast öncül hücrelerin birleşerek osteoklast oluşturmalarını da engelledikleri bildirilmiştir (28, 29).



Şekil 2.3. Bifosfonatların mevalonat yolundaki etkileri

Bifosfonatlar, kemik matriksi içerisinde yer aldıktan sonra, aylardan yıllara varan süreler boyunca devam eden biyoyararlanım sağlarlar ve bu nedenle her türlü olumlu

ya da olumsuz etkileri de uzun süreli görülmektedir. Erken yarı ömürlerinin yaklaşık olarak 10 gün olduğu belirtilmişse de kemikteki yarı ömürlerinin 10 yıla kadar uzanabildiği düşünülmektedir. Nitrojen içerikli bir bifosfonat olan alendronat'ın iskeletsel yarı ömrünün 10,9 yıl olduğu gösterilmiştir (30).

Kemik metastazı tedavisinde kullanılan pamidronat ve zolendronik asit gibi bifosfonatlar ise her 3 haftadan 3-4 aya kadar değişen dönemlerde, damar yoluyla uygulanır. Kanser tedavisinde uygulanan dozların, osteoporoz tedavisinde uygulanan bifosfonat dozlarından 7 – 12 kat daha potent olduğu bilinmektedir. Bifosfonatların kanser tedavisinde giderek vazgeçilmez olmasının nedeni, kemik metastaz hızında yavaşlama, kemik ağrılarında, hiperkalsemi ve fraktürler gibi iskeletsel komplikasyonlarda azalma sağlamalarıdır (15, 30). Bifosfonatlar antirezorptif, tümörosidal ve antianjiogenik olmak üzere 3 temel etkiye sahiptir.

### **Bifosfonatların Antirezorptif Etkileri**

Bifosfonatların en önemli ve en güçlü etkileri osteoklastik aktivitenin inhibe edilmesidir. Bu durum klinik olarak osteoporoz ve kemik metastazlı kanser tedavisinde kullanımlarının en önde gelen endikasyonudur. Bifosfonatlar kemik metabolizmasına, osteoklastların hem sayısını hem de aktivitesini azaltarak etki göstermektedirler (31). Bifosfonatların kemik üzerinde etkisi doku, hücresel ve moleküler düzeyde incelenebilir (32).

Bifosfonatlar moleküler düzeyde, alkil zincirlerindeki azot atomu, osteoklastlar üzerinde toksik etki yaratarak osteoklastların hücre içi mekanizmalarına zarar verir (32). Kemik rezorpsiyonu takiben hidroksiapatit kristallerinden ayrılan bifosfonatlar osteoklast hücreleri içerisine girer (23). Nitrojen içermeyen bifosfonatlar (etidronat, klondronat gibi) osteoklastik hücreler içerisinde ATP'nin sitotoksik analoglarına metabolize olarak hücre içerisine birikir ve ATP ile yarışır. Sonuçta da osteoklastların yaşamsal fonksiyonları için gerekli olan enerjiden yoksun bırakarak apoptoza yönelir (33). Pamidronat, alendronat ve risedronat gibi azot içeren bifosfonatlar ise, azot içermeyen bifosfonatların aksine metabolize edilemez (32). Nitrojen içeren bifosfonatlar ise mevalonat yolu üzerinden etki gösterirler. Bunlarda mevalonat yolu enzimlerinden, farnesil difosfat sentaz'ı inhibe ederek osteoklastik aktivitenin inhibisyonunu sağlar. Ortamda farnesil difosfatın aktif olarak

bulunmaması sebebiyle osteoklastik aktivite için büyük önem gösteren prenile olmuş proteinlerin oluşumuna veya gerekli formlara modifiye olmalarına engel olur (34).

Tüm aktif bifosfonatların doku düzeyinde, kemik yapım ve yıkımında azalmaya sebep olduğu gözlenmiştir. Bifosfonatların hücresele düzeyde hedef hücreleri osteoklastlardır. Bifosfonatlar osteoklastlar üzerinden osteoklastik kemik rezorpsiyonunu şu şekilde engellemektedir:

- Osteoklastların kemik yüzeyine toplanmasını engeller,
- Kemik yüzeyinde osteoklast aktivitesini inhibe eder,
- Osteoklastların yaşam süresini azaltır,
- Kemik rezorpsiyonunu direk ya da indirekt yollarla azaltır (32).

Aynı zamanda bifosfonatlar osteoklast differansiyasyonunu inhibe ederek osteoblastları osteoklast inhibitör faktör salınımı yönünde stimüle eder. Böylece osteoklast sayısı ve kemik rezorpsiyon kapasitesi azalır. Kemik rezorpsiyonu remodeling'de osteoblastik kemik formasyonu ile dengelendiği için kemik turnover'ı ileri derecede bozulur. Bu durumda kemik minerilizasyonunu artırdığı için kemiğin elastikiyeti azaltır ve kemiği osteositlerden mahrum hale getirir (35).

### **Bifosfonatların Tümörosidal Etkileri**

Bifosfonatların antirezorptif etkileri kadar önemli olan diğere bir etkisi tümörosidal etkisidir. Pek çok çalışma nitrojen içeren bifosfonatların kanser hücrelerinin aktivitesini azaltarak metastazı kontrol ettiğini göstermiştir. Bu etkiyi protein prenilasyonu inhibisyonu yoluyla kanser hücrelerinin intrasellüler aktivitesinin bozulması şeklinde göstermektedirler (36). Kemik doku içerisinde metastatik hücrelerin salgıladığı ve osteoklast kökenli kemik rezorpsiyonuna sebep olan ve rezorbe olan kemikten salınarak tümör gelişimini arttıran bazı faktörlerin (BMP, ILGF1, ILFG gibi) inhibisyonu, bifosfonatların tümörosidal etkilerinin temelini oluşturmaktadır. Bifosfonatların tümörosidal etkilerini asıl olarak antirezorptif etkileri yoluyla yaptıkları düşünülmektedir (35, 37). Ayrıca bifosfonatların kanser hücrelerine adezyon, invazyon ve canlılıklarını azalttığı ve tümörosidal aktiviteye sahip gamma delta T hücrelerini aktive ettikleri yapılan çalışmalarda elde edilmiştir. Tüm bifosfonatlar tümörosidal etki gösterirken en güçlü bifosfonat olan zolendronik asitte bu etki oldukça belirgindir (38).

## **Bifosfonatların Anti-Anjiyojenik Etkileri**

Tümör gelişiminde temel oluşturan basamaklardan biride var olan damarlardan yeni damarların oluşması olarak tanımlanan “anjiyojenez” basamağıdır. Nitrojen içeren bifosfonatlar bunu anjiyojenezin temel aşamalarından olan endotelial hücre proliferasyonunu, göçünü ve kapiller oluşumunu engelleyerek gösterirler. Endotel hücrelerinin fonksiyonları, prenilasyon-bağımlı sinyal yollarının hücre içinde baskılanması sonucu inhibe olur (37).

Bifosfonatların özellikle zolendronik asitin kemik iliğindeki monositler tarafından endositoz yoluyla hücre içine girdikten sonra bazik fibroblastik büyüme faktörü (bFGF) aracılığıyla anjiyojenezi inhibe ettiği ve endotelial hücre apoptozuna sebep olduğu gösterilmiştir (39).

Bu bulgular göz önünde tutulduğunda, bifosfonatların anjiyojenezi inhibe etmesi sonucunda kemik iliği kökenli myeloid hücrelerin tümör bölgesine göçüne engel olduğu düşünülmektedir (40). Prostat doku örneklerinde bifosfonat uygulamasının revaskularizasyonu %50 oranında azalttığı görülmüştür (41).

### **2.1.4.Bifosfonatların Endikasyonları**

Günümüzde bifosfonatlar başlıca, kemik metastazlarının önlenmesi tedavisinde, malign hastalıklara bağlı artmış kan kalsiyum seviyesinin düzenlenmesinde, kemik kanserlerinde ağrının azaltılmasında, multiple myeloma vakalarında, Paget hastalığı, osteoporoz, fibroz displazi, osteogenezis imperfekta, metastatik kanserlerin tedavisi, patolojik fraktürlerin önlenmesi gibi farklı sistemik hastalıklarda kullanılmaktadır (26, 42-46). Tablo 2.1’de en sık kullanılan bifosfonatlar, piyasa adları, primer endikasyonları, veriliş yolu ve dozları, nitrojen içerikleri ve rölatif güçleri görülmektedir.

**Tablo 2.1.** Bifosfonat grubu ilaçlar, jenerik isimleri, endikasyonları, uygulama yolları ve dozları, nitrojen içeriği ve rölatif güçleri

<b>BİFOSFONAT TÜREVİ</b>	<b>Primer Endikasyon</b>	<b>Veriliş Yolu</b>	<b>Dozu</b>	<b>Nitrojen İçeriği</b>	<b>Rölatif Gücü (Etidronata göre)</b>
<b>Etidronat (DIDRONEL)</b>	Paget Hastalığı	Oral	Günlük 300-750 mg, 6 Ay	Yok	1
<b>Tiludronat (SKELID)</b>	Paget Hastalığı	Oral	Günlük 400 mg, 3 Ay	Yok	50
<b>Alendronat (FOSAMAX)</b>	Osteoporoz	Oral	Günlük 10mg, Haftalık 70 mg	Var	1000
<b>Risedronat (ACTONEL)</b>	Osteoporoz	Oral	Günlük 5mg, Haftalık 35 mg	Var	1000
<b>Ibandronat (BONIVA)</b>	Osteoporoz	Oral	Günlük 2,5mg, Aylık 150 mg	Var	1000
<b>Pamidronat (AREDIA)</b>	Kemik Metastazı	Damar Yolu	3 haftada bir 90 mg	Var	1000-5000
<b>Zolendronat (ZOMETA, RECLAST)</b>	Kemik Metastazı	Damar Yolu	3 haftada bir 4 mg	Var	+10000

Etidronat ilk kez 1960 yılında miyositis ossifikans progressiva tedavisinde kullanılmıştır. Kemik travmalarında oluşan aşırı kalsifikasyonu engellemek, Paget hastalığında kemik üretimini sınırlandırmak üzere oral yolla kullanılan en zayıf etkinliğe sahip bifosfonattır (19).

Tiludronat endikasyonu paget ile sınırlı olan nitrojen içermeyen bir bifosfonattır. Oral yoldan kullanılır (35).

Alendronat günümüzde osteoporoz tedavisinde en sık reçete edilen, oral kullanılan bifosfonattır. Ayrıca osteopeni tedavisinde de kullanılmaktadır (35).

Risedronat osteoporoz ve osteopenilerde alendronattan sonra ikinci sıklıkla kullanılır. Alendronat ve risedronatın kemikteki yarılanma ömürleri yapılan çalışmalarda 10 yıldan fazla olarak bulunmuştur (35).

Ibandronat diğer oral yolla kullanılan bifosfonatlardan farklı olarak günlük 2,5 mg veya ayda bir 150 mg tek doz olarak kullanılmaktadır (35).

Pamidronat ilk olarak damar yoluyla kullanılan bifosfonat olup, nitrojen içermektedir. Multiple myelom, metastatik meme kanseri ve metastatik prostat kanseri gibi hastalıklarda kemik metastazını engellemek, tedavi etmek ve malignansi hiperkalsemiyi geri çevirmek amacıyla kullanılır. Uygulama hastane ortamında 3 veya 4 haftada bir 4 mg ilacın damar yoluyla verilmesiyle yapılmaktadır (35).

Bifosfonatlar içinde en güncel olan ve en yaygın kullanılan bifosfonatlardan olan zolendronik asit, en etkin ve en güçlü bifosfonattır (47, 48). Zolendronik asit ilk uygulanan bifosfonat olan etidronat'ın tedavi dozu ile kıyaslandığında yaklaşık 10.000 kat daha güçlüdür (35). Renal tolerans ise pamidronattan üç kat daha iyidir. Zolendronik asitin pamidronat'a göre daha hızlı etkiye, kalsiyumu daha çabuk normalleştirme özelliğine ve daha uzun süreli relapssız döneme sahip olduğu görülmektedir (49).

#### **2.1.5. Bifosfonatların Yan Etkileri**

Bifosfonatlar osteoporoz, metastatik kemik kanserleri ve multiple myeloma ve benzeri kemik metabolizmasını etkileyen hastalıklar üzerindeki olumlu etkilerinin yanında uygulama sırasında ve sonrasında pek çok yan etkiye sebep olduğu raporlanmıştır (15, 30, 50). Oral bifosfonatların (etidronat, tiludronat, risedronat, klodronat ve alendronat gibi) gastrointestinal problemlere yol açtığı bildirilmiştir (51). Gastrointestinal sistemde mukozal irritasyon ayrıca bulantı, kusma, epigastrik ağrı, yanma, reflü ve dispepsi görülebilir (9, 52).

Bifosfonatların yan etkileri minimal olarak bilinmektedir. Ancak uzun süre intravenöz bifosfonat kullanımının; akut sistemik inflamatuvar reaksiyonları (yüksek ateş, titreme, miyalji, artralji ve influenza benzeri bulgular), oküler şikayetler (konjunktivit, irit, sklerit ve üveit), akut ve kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, elektrolit dengesizlikler, femur başı travmatik avasküler nekrozu, maksilla ve mandibulada osteonekroz gibi komplikasyonlara yol açabildiği bilinmektedir (17, 53, 54). İntravenöz alendronat uygulaması sonrasında atriyal fibrilasyon riskinin arttığı bildirilmiştir (55). Çeşitli nedenlerle bifosfonat kullanan hastalarda bifosfonatın kemikte yüksek konsantrasyona ulaşması sonucunda oral mukoza epiteli üzerinde toksik etki yaptığı raporlanmıştır (56).



### 2.1.6. Bifosfonatla İlişkili Çene Osteonekrozu (BİÇO)

Bifosfonat ilişkili çene kemiği osteonekrozunu (BİÇO) ilk olarak 2003 yılında Robert E.Marx tanımladı ve yaptığı çalışmada çeşitli endikasyonlarla zolendronik asit kullanan 36 hastada çene kemiği osteonekrozunu raporladı (57).

Amerikan Oral ve Maksiyofasiyal Cerrahi Derneği (AAOMS)'nin 2009'da tanımladığı BİÇO kesin tanı kriterleri:

- 8 haftadan uzun süre maksillofasiyal bölgede ekspoze kemik varlığı,
- Halen veya önceden bifosfonat tedavisi alınması,
- Çene kemiklerinden radyoterapi hikayesi bulunmaması (58-60).

BİÇO'nun en karakteristik özelliği mukoza ile örtülü olmayan nekrotik kemik varlığıdır. Bifosfonat tedavisinden 4 ay kadar sonra oral lezyonlar gelişebilmektedir (61-63).

Osteonekroz tablosunun neden çenelerde görüldüğü sorusuna henüz net bir bilimsel cevap verilememektedir. Ancak bununla ilgili çeşitli nedenlerin üzerinde durulmaktadır. BİÇO'nun yalnız çene kemiklerinde görülmesinin nedeni bu kemiklerin vücuttaki diğer kemiklerden farklı olan ve aşağıda sıralanan bazı özellikleri olabilir.

- Çene kemiklerinin çok ince bir mukoza ve periost tabakası ile örtülü olması nedeni ile normal fizyolojik aktivitelerden (çiğneme fonksiyonu gibi) oluşabilecek travmaların bile kemikte enfeksiyona yol açabilmesidir (64).
- Ağız mikroflorasının zenginliği, periodontal cepler, periapikal enfeksiyonlar ve en önemlisi diş çekimleri nekrotik kemiğin kolaylıkla enfekte olmasına zemin hazırlamaktadır (65).
- Çene kemikleri dişler aracılığı ile dış ortamlarla doğrudan ilişkili olup mikroorganizmalar dişler ve çevre dokuları aracılığı ile çene kemiklerine yayılabilir (66).
- Diş çekimi ve diğer dentoalveolar işlemler sırasında çene kemiğinin dış ortama doğrudan açılması ve bu yolla kontamine olması da BİÇO gelişimini kolaylaştırabilir (67).
- Çene kemikleri vücuttaki diğer kemikler ile karşılaştırıldığında kanlanması ve turnover olayı daha yüksektir (60).

- Mandibula maksilladan daha kalın ve yoğun kortikal kemik yapıya sahiptir ve kemik iliğinin daha zengin olması nedeniyle kemik yenilenme hızı daha yüksek olabilir. Bu nedenle BİÇO mandibulada maksilladan daha fazla gelişmektedir (4, 60).

Kemik dokusunun bifosfonatı tutması, kemik döngüsünün lokal hızıyla doğru orantılıdır ve yüksek döngü kapasitesine sahip olan alveol kemikleri, diğer iskeletsel alanlara göre çok daha fazla bifosfonat depolayabilir (65). Reid ve ark (2007), osteonekrozda primer olarak kemiğin etkilendiğini ve bifosfonatın oral epitele toksik etki oluşturarak yumuşak doku kaybına neden olduğu fikrini ortaya atmıştır (57, 67, 68). Bifosfonat biriken kemiğin oral epitel üzerine toksik etki göstermesi ile birlikte invaziv dental işlemler ya da protez vuruğu gibi travmaya bağlı olarak gelişen yumuşak doku lezyonlarının iyileşememesi şeklinde gözlenebilir (68-70). Dental travmalar (diş çekimi gibi) sonrası kemik turnover hızının artması bifosfonatın lokal salınımına sebep olur ve bu da komşu epitel hücre profilerasyonunu engel olarak mukoza iyileşmesini yavaşlatır. Buna ilacın antianjiyojenik etkisi de eklendiğinde kemikteki mikro hasarlar tamir edilemez ve nekroz tablosu gelişir.

### **BİÇO Kliniği ve Evreleme**

BİÇO'da tipik semptomlar ağrı, yumuşak dokuda ödem, enfeksiyon, dişlerde hareketlilik, halitozis, pürülan akıntı, sinüs perforasyonu ve ağız ortamına açık olan nekrotik kemik varlığıdır. Sıklıkla dental travma sonrası görülmesine karşın spontan olarak da oluşabilir. Dental veya periodontal hastalığı taklit eden semptomlar görülebilir (American Dental Association Council on Scientific Affairs, 2006).

Ekspoz kemik genellikle ağrısızdır. Buna çevre yumuşak dokuda enfeksiyon eklenmesi halinde; hiperemi, ödem, ağrı, püy drenajı gibi bulgularda görülebilir. Bu tabloya lenfadenopati eşlik edebilir, ileri evrelerde intraoral ve ekstraoral fistüller gelişebilir, hatta patolojik çene kırıkları oluşabilir (35).

Çenelerin molar bölgesinin yüksek oranda etkilenmesini bu bölgedeki alveolar kemiğe yansıyan çiğneme kuvvetlerinin kemikte daha yüksek bir turnover'a neden olup bu bölgelerde bifosfonat birikimini kolaylaştırmasına bağlamaktadır (35).

BİÇO'da radyolojik ve histolojik bulguların sınırlı olması sebebiyle hasta hikayesi ve klinik bulgular tanıya götürür. Radyografik olarak spesifik bir bulgu vermemekle

birlikte bakteriyel osteomyelit ya da osteoradyonekroza benzer görüntü vermektedir. Ayrıca Fleisher ve ark'ları yapmış oldukları bir çalışmada periapikal radyograflarda izlenen diş çevresindeki periodontal ligament kalınlaşmasının da BİÇO için spesifik bir bulgu olduğunu belirtmişlerdir (67).

Bifosfonat tedavisi alan ancak herhangi bir şikayeti ve BİÇO bulgusu olmayan hastalar risk altındaki hastalar olarak değerlendirilmektedir. Kapsamlı klinik değerlendirmelerde sıklıkla meme kanseri ve multiple myelom, daha az sıklıkla prostat, renal ve akciğer kanseri gibi hastalıklarda metastazı kontrol altına almak için intravenöz bifosfonat kullanımına bağlı BİÇO bu ilaçların ciddi bir yan etkisi olarak gösterilmektedir (35).

Amerikan Oral ve Maksiyofasiyal Cerrahi Derneği (AAOMS)'nin 2009 yılında BİÇO'ya ait evrelendirme dört klinik evreyi içerir (70).

**Evre 0:** Hastada ekspoze kemik bulunmamasıyla birlikte nonspesifik belirti ve bulgular görülmektedir. Bu hastalar BİÇO gelişme riskine karşı yakın takipte tutulmalıdır.

**Evre 1:** Hastada çıplak nekrotik kemik izlenir, ancak enfeksiyon bulgusu yoktur. Bu gruba giren hastalar yakın takibe alınmalı ve ağız hijyeni sağlanmalı ve sürdürülmelidir. Gerekli görüldüğünde bifosfonat tedavisine ara verilmesi ilgili olarak hastanın onkoloğu ile konsültasyon yapılmalıdır.

**Evre 2:** Hastada çıplak nekrotik kemik ile beraber enfeksiyon bulguları da gözlenir (sıklıkla ağrı, ödem ve eritem, daha seyrek olarak püye drenajı). Bu hastalarda da yakın takip, oral hijyen motivasyonunun yanı sıra sistemik antibiyotik ve oral antiseptik gargara ve gerektiğinde yüzeysel kemik debridmanı temel tedavi yaklaşımıdır.

**Evre 3:** Hastada çıplak nekrotik kemik ile birlikte ağrı ve diğer ciddi enfeksiyon bulguları izlenir. Ayrıca alveoler kemik sınırını aşan ve patolojik fraktüre yol açabilen kemik ekspoze (mandibulada inferior sınır ve ramus, maksillada maksiler sinüs ile zigoma ötesine ilerleyen kemik nekrozları) ve/veya ekstraoral fistüller ile karakterize osteolizis görülebilir. Bu hastalarda sistemik antibiyotik tedavisi ve hastanın genel durumu elverdiğinde cerrahi debridman/rezeksiyon önerilir (70).

## **2.2. Panoramik Radyografi**

1895 yılında x-ışınlarının keşfinden sonra dental radyoloji alanında da çalışmalar hız kazanmıştır (71). Öncelikle intraoral teknikler kullanılmış olup 1949 yılında Finlandiyalı Prof.Yrjo V.Paatero maksiller ve mandibuler yapıların incelenmesinde tomografik uygulamalarının kullanılmasını tavsiye etmiştir ve dar bir x-ışını demeti ile kavisli bir yapının küçük parçalardan oluşan sınırsız sayıda görüntüsünün elde edilebildiğini belirtmiştir (72-75). X-ışını demeti diş dizisi boyunca yavaş olarak hareket ettirilerek çok sayıda görüntü elde edilebilir (74).1952’de Paatero ve Nelson maksilla ve mandibulanın ayrı ayrı ekspoz edildiği bir metod bulmuşlardır. Klinik olarak ilk cihaz ise Hudson ve Kumpula tarafından 1957’de geliştirilmiştir ve Panorex adı verilmiştir (74, 76).

Panoramik cihazlar x-ışını boyunca film ve dokuların lineer eşit hızla hareketi ile dentofasiyal yapıların görüntüsünü kaydetme yeteneğine sahiptir (77). Üçüncü eleman sabit kalırken x-ışını kaynağı, hasta ve film gibi diğer elemanlardan ikisinin birlikte hareket etmesi prensibine dayanır. Bu temel prensip dayanılarak günümüze kadar minimum radyasyon dozu ile maksimum görüntü oluşturacak pek çok yeni panoramik cihaz üretilmiştir (76).

Panoramik radyografi; çenelerin büyük ve geniş alanlarının, dişlerin gelişimi ve anomalilerinin, çene ve yüz travmalarının, gömülü dişlerin, özellikle 20 yaş dişlerinin varlığı ve pozisyonunun, mandibulada kist, tümör ve diğer patolojilerin, periodontal hastalıklarda alveol kemik yüksekliğinin, implant öncesi her iki çenenin, protez planlanması yapılmadan önce çenelerde kök varlığının, ortodontik hastaların, temporomandibular eklem, maksiller sinüslerin, burun septumunun ve nazal konka pek çok bölgenin değerlendirilmesinde sağlar (11).

### **2.2.1. Panoramik Cihaz Türleri**

Dişhekimliğinde kullanılan panoramik cihazlar x-ışınının rotasyon merkezi sayısı ve lokalizasyonları açısından temel olarak 4 gruba ayrılır (74, 75, 77).

#### **Tek Rotasyon Merkezli (Rotograph)**

Bu cihazlarda ışın kaynağı sabit olup ince bir ışın demeti verir. Işın demeti önünde hasta ve film aynı hızla fakat ters yönde dönerler (74, 77, 78). Böylece alt ve üst çenenin görüntüsü röntgen filmi üzerinde elde edilir. Diş kavsi bu teknikte bir daire

olarak kabul edilip tek bir rotasyon merkezi oluşturulduğundan ve çeneler normalde böyle tek bir daire ile ifade edilmeyeceğinden görüntü de çok sayıda distorsiyon oluşur (77, 79).

### **İki Rotasyon Merkeziler (Panorex)**

Bu teknikte hastanın başı sabit olup, düz kaset kullanılır. Film kaseti ve x-ışını tüpü hastanın başı etrafında dönmektedir (77, 80, 81). Bu teknikte sağ ve sol diş kavsi bir dairenin ayrı ayrı parçaları olarak kabul edilmekte ve buna göre 2 rotasyon merkezi oluşturulmaktadır. Öncelikle 1.rotasyon merkezi üzerinde hastanın başı etrafında dönmekte olan cihaz sol kondilden itibaren orta hatta kadar bir yarım çenenin görüntüsünü oluşturur. Ekspozur orta hatta gelindiğinde otomatik olarak durur ve bu sırada hasta sandalyesi ile birlikte 10 derece sağa doğru döndürülür. Cihazın tekrar hareket etmesiyle ön bölgeden kondile kadar sağ tarafında görüntüsü elde edilmiş olur. Bu radyograflarda ışının bir süre kesilmesi sebebiyle ekspoz olmamış bir alan izlenir (77, 79).

### **Üç Rotasyon Merkeziler (Ortopantomograph)**

Arka bölgede çene arklarının çapı daha fazlayken ön bölgede daha azdır (77). Bu sebeple 2 posterior bölgede (eksentrik rotasyon merkezleri) bir tane de anterior bölgeye (konsantrik rotasyon merkezi) denk gelecek şekilde 3 tane rotasyon merkezleri vardır (77-79, 81, 82). Bu ayrı 3 segmentte çeneler incelenirken kondilden kondile kesintisiz devamlı görüntü elde edilir. Hastanın başı özel bir sefalostada sabitlenir ve film kasetiyle röntgen tüpü birbiriyle eşit hızla hastanın başı etrafında döner. X-ışını kaynağı ve film tutucu üzerine yerleştirilen yarık şeklinde kurşun kolimatör x-ışını demetini daralttır, merkezi ışını vertikal bir demet olarak filme ulaşmasını sağlar. Düz kasetler bir ray sistemi üzerinde hareket ederken kavisli kasetler ayrıca kendi eksenleri etraflarında dönerler. Röntgen tüpü ve 1.rotasyon merkezi sağ tarafta film ise sol taraftadır hastanın sol tarafından görüntü kaydı başlar orta hatta doğru devam eder. Merkezi ışın sol kanine ulaştığında rotasyon merkezi değişir. Bu rotasyon merkezi iki kanin dişin ortasındaki bir noktadır. Merkezi ışın sağ taraftaki kanin hizasına ulaştığında rotasyon merkezi tekrar değişir ve bu rotasyon merkezi sol 3.büyük azı civarındadır. Sağ kanin ve kondil arasında kalan alan 3.rotasyon merkezi ile görüntülenir. Çeneler bu 3 ayrı segmentte kondilden kondile kesintisiz bir görüntü elde edilir (77).

## **Devamlı Rotasyon Merkezli (GE-Panelipse)**

Dişlerin çene arklarında yarı eliptik tarzda dizilmiş olması eliptik bir rotasyon hattı tercih edilmesine sebep olmuştur. Bu sisteme “ellipsopantomography” denir (78, 79). Bu sistemin amacı komşu dişler arasındaki superpozisyonları minimuma indirmektir (83).

Dental arklardaki boyutsal farklılıklar ve ırksal özelliklere bağlı (84, 85) magnifikasyon ve distorsiyonları minimuma indirmek için son yıllarda çok merkezli sistemlerle kompüterize teknikler birleştirilmiştir (86). Bunun amacı daha net bir görüntü elde etmek ve daha etkin ışınlama kesitleri oluşturmaktır (86).

Panoramik grafipler 1960’lı yıllardan günümüze kadar popolaritelerini sürdürmüşlerdir. Diş hekimliğinde halen yaygın olarak kullanılmaktadır. Son yıllarda bilgisayar teknolojisindeki gelişmelere bağlı olarak daha net ve distorsiyonsuz görüntüler elde edilmektedir.

### **2.2.1. Panoramik Radyograflerin Avantajları**

Panoramik filmlerin diğer filmlere pek çok avantajlı özelliği bulunmaktadır. Bunlar;

1. Başı doğal pozisyonda sabitlendiği için harekete bağlı artefakt riski azalmaktadır.
2. Ağız içine film yerleştirilmediği için hasta için daha kabul edilir olmasıdır.
3. Endişeli hastalar, kooperasyon sıkıntısı olan çocuklarda, bulantı refleksi olan hastalarda, çene kırığı olanlarda, mandibular rezeksiyonlarda, trismuslu hastalarda çok kısa sürede ve kolaylıkla uygulanabilir.
4. Total radyasyon dozu intraoral filmle tüm ağızı görüntülemek için kullanılan radyasyon miktarından çok daha azdır.
5. Kist, neoplazm, süpernümerer dişler, konjenital eksik dişler, dişlerin sürme yönleri, gömülü dişler, mandibular kanalın pozisyonu, diş köklerinin sinüsle olan ilişkisi gibi pek çok konuda intraroral ve lateral sefalometrik filmin aksine oldukça detaylı bilgi vermesidir.
6. Her iki taraf kondil ve ramusu aynı anda görerek değerlendirme ve karşılaştırma yapılabilir.
7. Alveolar kemik yüksekliği hakkında değerlendirme olanağı sağlar (87, 88).

### **2.2.2. Panoramik Radyograflerin Dezavantajları**

1. Panoramik filmler intraoral filmler kadar iyi bir detaya sahip değildir. Görüntünün sınırları çok net değildir [11].
2. Görüntünün orantısız bir şekilde büyümesi veya küçülmesi yani distorsiyon uğramasıdır (89).
3. Görüntünün, imaj tabakası-obje ve obje-film uzaklıklarından etkilenerek horizontal ve vertikal yönde magnifikasyona uğramasıdır (87, 88).

### **2.3. Digital Radyografi**

Diş hekimliğinde klasik radyografler önemini korumakla birlikte, dijital radyograflerin sağladığı çok sayıda avantaj diş hekimlerinin dijital radyografiye olan ilgisini arttırmaktadır (90, 91). 1940'lı yıllarda bilgisayarların geliştirilmesiyle bilimin birçok alanında olduğu gibi teşhis cihazlarında da dijital görüntülemenin ilk basamakları oluşmuştur (91).

Dijital radyografide, sensör yardımıyla radyografik imaj elde edilir, bu imaj elektronik parçalara ayrılır, bilgisayarda görüntülenir ve depolanır. Geleneksel radyograflerle dijital radyografler arasındaki en büyük farklılık görüntü alımında kullanılan reseptörler ve görüntüyü oluşturmak için kullanılan yöntemlerden kaynaklanır (92, 93).

Geleneksel radyografide görüntünün oluşturulması için yüksek dozda radyasyon gerekirken dijital görüntülemeye sensörler daha hassas olduğu için sensörde dijital bir imaj oluşturmak için daha az radyasyon yeterlidir (11, 91, 94, 95).

Geleneksel yöntemlerdeki analog görüntüler yerini bilgisayar ortamında saklanabilen ve üzerinde oynamalar yapılabilen (kontrast ve dansite) dinamik bir görüntü elde edilen dijital görüntülere bırakmıştır. Analog görüntü üzerinde herhangi bir işlem yapılamaz. Oysaki dijital görüntülemeyle bilgisayar yardımıyla görüntü renklendirilebilir ve her yönde ölçüm yapılabilir (11, 91, 96). Dijital görüntülemenin önemli bir avantajı da görüntünün diagnostik performansını geliştirmeye izin vermesidir (97).

Ayrıca ekspozur zamanı konvansiyonel radyografiden %50-80 daha azdır. Radyasyon dozunun az olması hasta tarafından absorbe edilen radyasyon miktarını da azaltır (11). Klasik tekniklerde röntgen filmine banyo işlemi yapılarak görüntü elde edilirken dijital görüntüleme karanlık oda ve banyo işlemine gerek yoktur. Çalışma süresi dijital radyografi ile önemli ölçüde azalmıştır; film maliyeti ya da film banyosundan kaynaklanan problemler ile kimyasal atıklar söz konusu değildir. Görüntüler üzerinde ölçüm ve renk ayarlamaları yapılabilmekte ve görüntüleri magnifiye ederek daha ayrıntılı inceleme yapılabilmektedir (98, 99).

PACS (Picture Archiving and Communications System) adı verilen görüntü arşivleme ve iletişim sistemi ile hastalara ait veriler indekslenir ve depolanır (100, 101). Bununla birlikte görüntünün saklanması kolaydır ve arşivleme sorunu yoktur. Film tekrarı sorunu çözümlenmiştir. Dijital röntgen görüntüleri elektronik ortamda başka kullanıcılara gönderilebilir. Bu sayede filmin taşınma sorunu da ortadan kaldırılmış olur (102).

### **2.3.1. Dijital Görüntüleme Tipleri**

Direkt radyografi teknikleri direkt dijital radyografi ve indirekt dijital radyografi olmak üzere ikiye ayrılmaktadır.

- Direkt dijital görüntüleme
  - ✓ Direkt sensör sistemleri (kablolu)

CCD (Charge Coupled Device)

CMOS/APS (Complementary Metal Oxide Semiconductor/Active Pixel Sensor)

CID (Charge Injection Device)

- ✓ Direkt (veya yarı direkt) görüntü plakları (kablesiz)
- İndirekt dijital görüntüleme

### **Direkt Dijital Radyografi**

Bu teknikte temel komponentler; röntgen cihazı, intraoral sensör ve bilgisayardır. Film çekimi esnasında sensör ağza yerleştirilir ve ışınlama yapılır. Işınlamadan sonra elektrona dönüşen x-ışınları yumuşak ve sert dokuları geçerek reseptöre ulaşır. Reseptör üzerinde bulunan elektron yuvacıklarına dolan elektronların analog sinyali



dijital sinyale çevrilir ve görüntü bilgisayar monitörüne aktarılır. Dijital formattaki görüntülerin analog filmlere göre kullanışlı hale getirilmesi daha kolaydır (103, 104).

CCD sensörler 1969 yılında Williard Boyle ve George Smith tarafından keşfedilmiştir. Dental filmlere yakın boyutlardadır fakat daha az hassas alana sahiptir. Kalın ve sert yapısı ağız içi kullanımı zorlaştırır (105).

CMOS sensörleri direkt sensör teknolojisinde en son gelişmedir. Sensörlerinde aktif piksel teknolojisi kullanılmıştır. Hafıza çipine benzeyen CMOS sensörleri görüntüyü yakalar ve yazılım tarafından okunmaya kadar görüntüyü saklar (105).

Yarı direkt dijital sistemlerde ışıkla uyarılan ve periapikal film boyutunda fosfor lüminesens plakalar (PSP) kullanılmaktadır. Bu sistemde sensörler kablosuzdur. Geleneksel filmlere benzer boyutta ve esnekliktedir. Plakalar x-ışını gönderildiğinde foton enerjisini saklamakta ve ultraviyole ışını ile tarandığında foton enerjisini ışık olarak yansıtmaktadır. Işınlanan fosfor plakalar lazer tarayıcıdan geçirilerek dijital görüntü elde edilir (103). Ancak görüntünün elde edilebilmesi için sensörün özel bir tarayıcıdan geçirilmesi gerekir ve görüntünün ekranda oluşması işlemleri geleneksel radyografi tekniğine benzediği için diğer kablolu sensörlere göre daha uzun zamana ihtiyaç vardır (106).

### **İndirekt Dijital Radyografiler**

Geleneksel yolla edilen röntgen filmleri bu sistemde dijital kameralar ya da özel tarayıcılar (scanner) vasıtasıyla dijital formata dönüştürülür ve bilgisayar yazılımları kullanılarak görüntünün tanısal değeri artırılır. Direkt yöntemlere kıyasla daha zaman alıcıdır (103, 104).

### **2.4. Panoramik Radyografilerde Kraniofasial Değerlendirmeler**

Çenelerde yeniden şekillenmeyi belirlemek için mandibulada ve maksillada ölçümler yapıldığı literatürde görülmektedir. Bu çalışmalarda mandibuladaki kortikal porozitenin yaşla arttığı, ayrıca kemik depozisyonu ve rezorbsiyonunun mandibulanın gövdesinin aksine alveoler proçeste daha aktif olduğu bulunmuştur. Alveoler kemikte uzun kemiklere göre kemik döngüsü daha hızlı olduğundan, rezorbsiyon ve depozisyon arasında sistemik dengesizlik vücudun diğer kısımlarına oranla daha erken bulgu verir (87, 107).

Klemetti ve ark (108), ince ya da pöröz mandibular kortikal kalınlığın özellikle menopoz sonrası bayanlarda düşük iskeletsel densiteye ya da osteoporozu sahip bireylerin tespit edilmesinde kullanılabileceğini belirtmişlerdir.

Torres ve ark BİÇO olup bifosfonat kullanan, BİÇO olmadan bifosfonat kullanan ve sağlıklı bireylerden oluşan hasta gruplarında, panoramik radyografileri üzerinde MKK ölçümlerini değerlendirmişlerdir (3).

Özcan ve ark (109), BİÇO'lu 32 hasta ve sağlıklı 32 bireyin panoramik radyografileri ve CBCT görüntüleri üzerinde mandibular morfolojik değişiklikleri incelemişlerdir. Çalışmalarında panoramik radyografide KA, GA, AGA, AGD, kondil boyu ve ramus boyunu değerlendirirken CBCT üzerinde de MKİ ve kemik kalitesi indeksini değerlendirmişlerdir (109).

MCI, Klemetti ve ark. (108), MI, Ledgerton ve ark (110), PMI, Benson ve ark (111) tarafından geliştirilmiştir. Sağlıklı normal bireylerin panoramik radyografileri üzerinde geliştirdikleri bu indekslerin osteoporozlu hastaların belirlenmesinde kullanılıp kullanılmayacağını araştırılmıştır (108, 111-115)

MCI'nın (116), MI'nın (110, 117) ve PMI'nın (110) iskeletsel densite ile ilişkili olduğu ve yaş, menopoz ve diş kaybıyla da azalma gösterdiğini belirtilmiştir (118).

Mandibular morfolojik yapıların değerlendirmesinde literatürde genellikle lateral sefalometrik ve panoramik radyografiler kullanılmıştır. Lateral sefalometrik radyografilerde sağ ve sol anatomik yapıların üst üste çakışması nedeniyle ortalama bir değer elde edilir. Ancak sağ ve sol anatomik yapıların bağımsız değerlendirilmesi ortodontik tedavi planlamasında, fasial asimetri ve ortognatik cerrahide önem kazanmaktadır. Panoramik filmlerde sağ ve sol anatomik yapılar bağımsız olarak değerlendirilebildiği için lateral sefalometrik radyografilere göre daha net sonuçlar elde edilebilmektedir (119). Bu morfolojik yapılar son zamanlarda bilgisayarlı tomografi (BT) ile de değerlendirilmektedir (120-125).

Literatürde bifosfonat kullanan hastalarda bu yapıların mandibular kemik üzerindeki etkisini değerlendiren kapsamlı bir çalışma olmadığından, bu çalışmada MKK, MKİ, PMI, KA, GA, AGA, AGD ve AGİ ölçümleri yapılarak bifosfonatların mandibular kemiğe etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Verilerin Toplanması

Bu tez çalışması Akdeniz Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 17.08.2016 tarihinde 470 protokol numarası ile onaylanmıştır.

Bu araştırma Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Bu retrospektif araştırmada çalışma grubunu Akdeniz Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı arşivine ait 100 hastanın rutin muayene ve tedavi amacıyla alınmış olan panoramik radyografi görüntüleri oluşturmaktadır. Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi bölümüne muayene amacıyla gelmiş ve anamnezinde çeşitli sebeplerle (osteoporoz, meme ca., prostat ca., multiple myelom ve benzeri kemik metastazı olan kanser hastaları) bifosfonat tedavisi görmüş veya görmekte olan hastalar çalışma grubuna dahil edildi. Hastadan alınan anamnez temel alınarak bireylerin kemik metabolizmasını etkileyen herhangi bir sistemik hastalığı (Paget hastalığı, osteogenezis imperfekta, osteomalazi, hipoparatiroidizm, hiperparatiroidizm, renal osteodistrofi), çeneleri ilgilendiren fraktür ve ortognatik cerrahi hikayesi bulunanlar çalışmaya dahil edilmedi. Kontrol grubu herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan ve çalışma grubuyla yakın yaş aralığında sağlıklı bireylerden oluşmaktadır.



Şekil 3.1. Panoramik radyografi cihazı (Planmeca-OY 00880 Helsinki, Finlandiya)

Değerlendirilen panoramik radyografların tamamı Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı'nda Planmeca (OY 00880 Helsinki, Finlandiya) (Şekil 3.1) marka dijital panoramik cihazla tek bir teknisyen tarafından alındı. Panoramik radyograflarda standardizasyon sağlanması amacıyla üretici firmanın cihaz üzerinde belirlemiş olduğu referans noktalarına tam olarak uyuldu. Çekim esnasında hastaların Frankfurt horizontal düzlemi yere paralel ve sagittal düzlemi yere dik olacak şekilde, servikal vertebraların mandibula ön gövdesine süperpoze olmasını önlemek için hastalar uygun olarak pozisyonlandırıldı. Foramen mentalenin sınırlarının tam olarak izlenebildiği, kortikal kemiğin alt ve üst sınırlarının net olarak görüldüğü, ölçülecek sahalarda artefakt bulunmayan, mandibula sınırlarının açıkça takip edilebilir olduğu radyograflar incelemeye alındı. Bu koşulları sağlamayan radyograflar araştırma dışı bırakıldı.

### **3.2. Radyografik ölçümler**

Hastalardan daha önce rutin kontrol ve muayene amacı ile alınmış panoramik radyografiler, TIFF (Tagged Image File Format) formatında, 1'den 100'e kadar numaralandırılarak kaydedildi. Bu radyograflar üzerinde MKK, MKİ, KA, GA, AGA, AGD ve AGİ ölçümleri yapıldı. Ölçümler, 27 inc 1920x1080 çözünürlükte LED monitöre, Intel Core i7 işlemciye, 3,5 GHz işlemci hızına, 4GB GDDR5 ayrılmış AMD Radeon HD 7950 ekran kartına sahip bilgisayarda Planmeca yazılım programı (Planmeca, Helsinki, Finland) kullanılarak değerlendirildi. Ölçümlerde panoramik radyografi kaynaklı magnifikasyonları minimize etmek amacıyla Planmeca otomatik magnifikasyon kalibrasyonu kullanıldı. Bu sayede gerçek boyutlu mesafe ölçümü yapmak mümkün olmaktadır. Gerekli ölçümlerin yapılamadığı radyografiler çalışma dışı bırakıldı. Tüm ölçümler aynı gözlemci tarafından iki hafta sonra ilk ölçümlere kör olarak tekrarlandı.

#### **3.2.1. Mandibular Kortikal Kalınlık (MKK)**

Ledgerton ve ark'ları (1999) tarafından belirtilen yöntemle göre radyografi üzerinde mental foramen saptandıktan sonra, mandibulanın alt sınırına teğet ve mandibular kortikal tabakanın üst sınırına paralel iki çizgi çizildi. Mental foramen merkezi ile mandibulanın alt sınırının teğeti dik bir çizgi ile birleştirildi. Bu çizgi üzerinde iki paralel çizginin arasında kalan mesafe mandibular kortikal genişlik olarak ölçüldü (Şekil 3.2)(110).

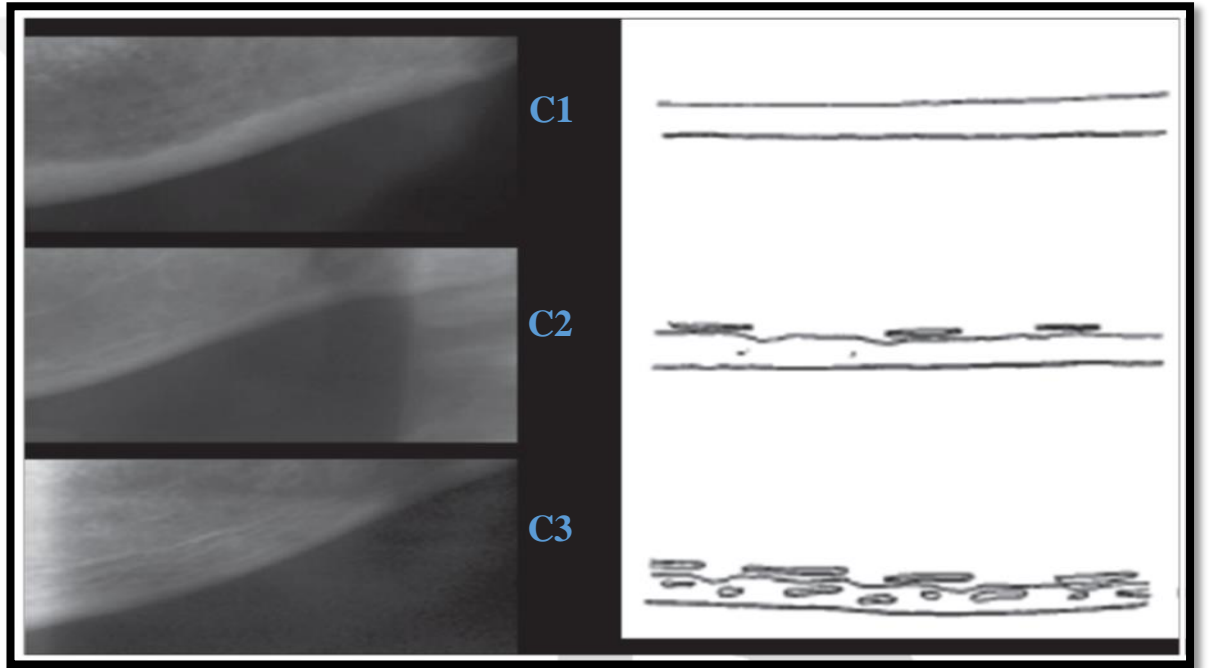
### 3.2.2. Mandibular Kortikal İndeks (MKİ)

MKİ (mandibulanın alt kenarının görünürlüğü) Klemetti ve ark'na (1993) göre sınıflandırıldı (Şekil 3.2).Mandibulanın endosteal marjindeki erozyon durumu normale (C1), orta ise (C2) ve şiddetli ise (C3) olarak değerlendirildi (126, 127).

**C1:** Korteksin endosteal marjinleri her iki tarafta eşit ve keskindir,

**C2:** Endosteal marjinler yarım ay şeklinde defektler göstermektedir (lakunar rezorbsiyon) ve/veya bir veya iki tarafta endosteal kortikal artıklar bulunmaktadır;

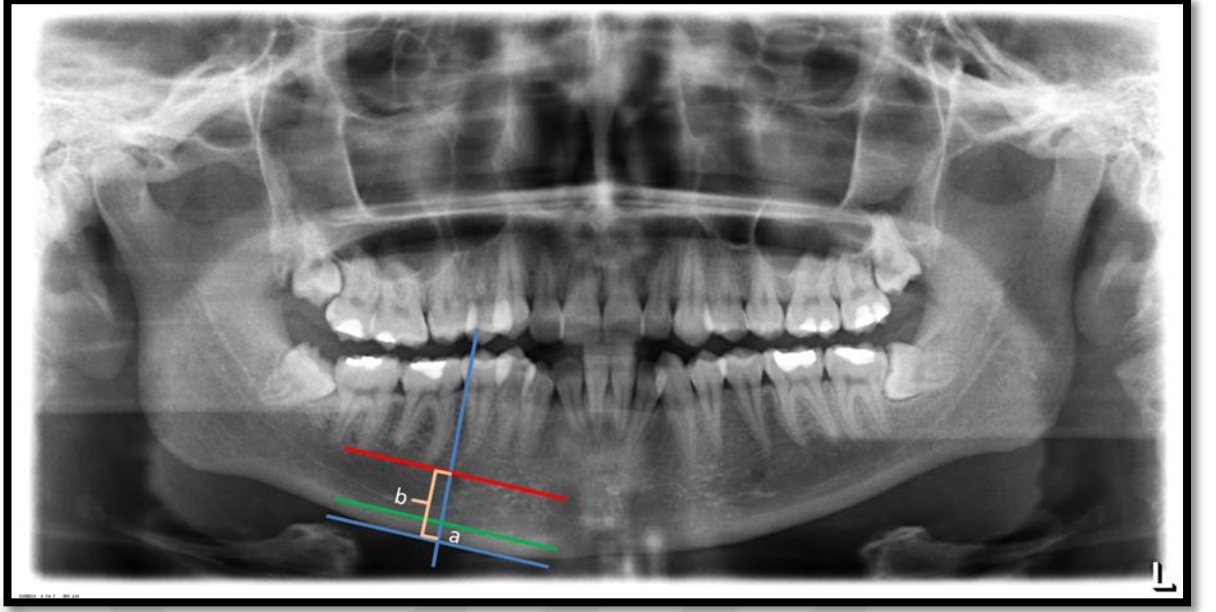
**C3:** Kortikal tabaka yoğun endosteal artıklar bulundurmaktadır ve açıkça pöröz yapılıdır (108).



Şekil 3.2. Panoramik radyografi kullanılarak yapılan MKİ ölçümleri

### 3.2.3. Panoramik Mandibular İndeks (PMİ)

PMİ, mandibular korteks kalınlığının, mental foramen ve alt mandibular korteks arasındaki uzaklığa olan oranıdır (a/b). Üst ve alt sınır ayrı ayrı ölçüm yapılır. Araştırmamızda PMİ değeri Benson ve ark'nın (1991) metoduna göre yapıldı (Şekil 3.3)(110, 111).



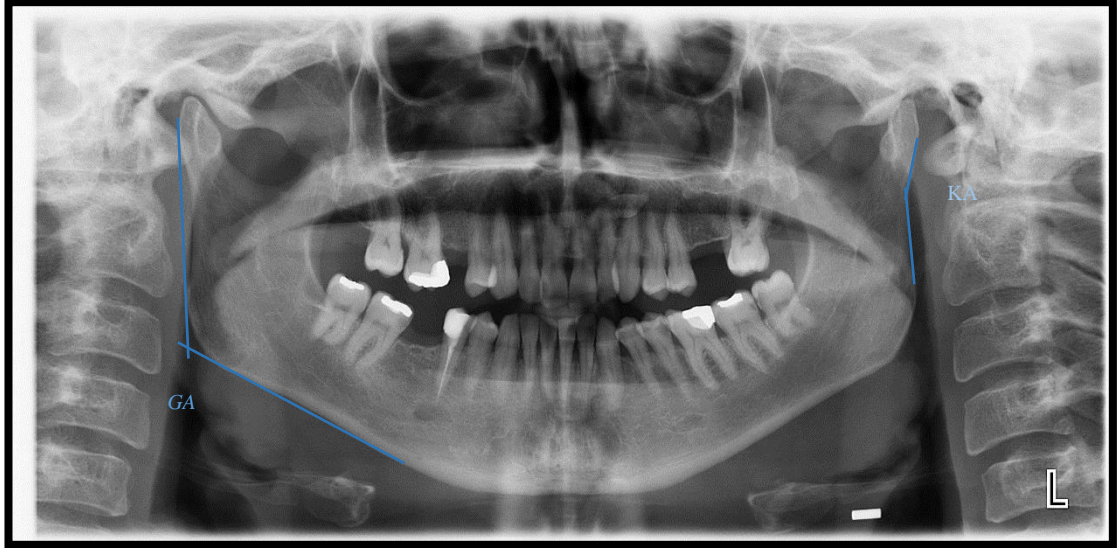
Şekil 3.3. Panoramik radyografi kullanılarak yapılan PMI ölçümü; a:MKK, b: mental foramenden mandibulanın alt sınırına olan uzaklık

#### 3.2.4. Kondil Açısı (KA)

KA ölçümleri Ledgerton ve ark'nın belirttiği (1999) metoda göre yapıldı. Kondil boynundan geçen doğrusal bir teğet ile ramus sınırına çizilen doğrusal teğetin kesişimleri arasında kalan alan açısal olarak değerlendirildi (Şekil 3.4)(110, 125).

#### 3.2.5. Gonial Açı (GA)

Mandibulanın alt sınırına çizilen teğetle ramusun arka sınırına çizilen teğet çizginin birleşim yerinin arasındaki açı ölçüldü (Şekil 3.4)(117). GA ölçümlerinde Dutra ve ark'nın (2006) kullandığı metod kullanıldı.



Şekil 3.4: Panoramik radyografi kullanılarak yapılan GA ve KA ölçümü

### 3.2.6. Antegonial Açı (AGA)

AGA ölçümleri Dutra ve ark'nın (2006) belirttiği metod kullanılarak yapıldı. Antegonial bölgede alt kortikal sınıra iki paralel çizgi çizildi ve bu çizgilerin kesişim noktasındaki açı ölçüldü (Şekil 3.5)(117, 125).

### 3.2.7. Antegonial Derinlik (AGD)

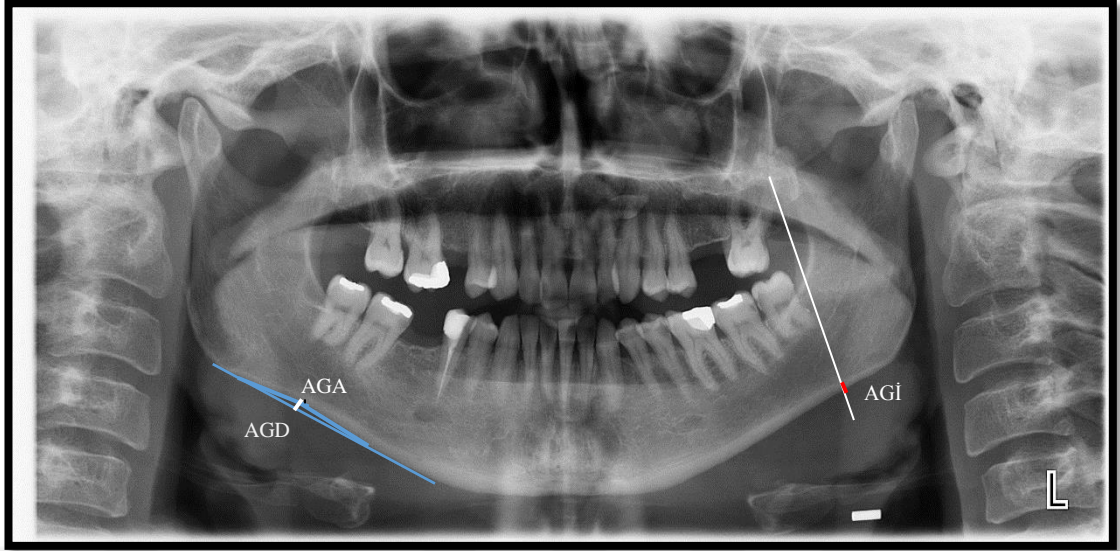
AGD ölçümleri Dutra ve ark'nın (2006) belirttiği metot ile değerlendirildi. Mandibulanın alt kortikal sınırına paralel bir doğru çizildi. Antegonial çentik konkavitesinin en derin noktasından bu doğruya dik bir çizgi çizildi ve bu mesafe ölçüldü (Şekil 3.5)(117).

### 3.2.8. Antegonial İndeks (AGİ)

AGİ ölçümleri, Dutra ve ark'nın (2006) belirttiği metoda göre gonionun önündeki bölgede ascendes ramusun ön sınırından alt çeneninin alt sınırına çizilen "best fit" denilen en uygun çizgi çizildi ve bu alandaki kortikal kemik kalınlığı ölçüldü (Şekil



3.5)(117, 128).



Şekil 3.5. Panoramik radyografi kullanılarak yapılan AGA, AGİ ve AGD ölçümü

### 2.3.İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences; 18.0, SPSS Company, Illinois, USA) paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistiksel değerlendirmeler, tüm ölçümler için (ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerleri vb.) hesaplandı. Nitel değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Verilerin dağılımlarına Kolmogorov-Smirnov testiyle bakıldı ve verilerin normal dağılım göstermediği tespit edildi. Sağ ve sol ölçümler arasındaki farklar Wilcoxon, ölçümlerin gruplara ve cinsiyete göre fark gösterip göstermediğine Mann-Whitney U, kategorik veriler ise Ki-kare testleriyle değerlendirildi. Ayrıca Kappa ve güvenilirlik analizleri yapıldı. Ölçümler arasındaki korelasyon, Spearman korelasyon analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında,  $p < 0,05$  anlamlılık düzeyinde değerlendirildi.



#### 4. BULGULAR

Çalışma grubumuz bifosfonat kullanmış veya kullanmakta olan 50 hasta (20 erkek, 30 kadın) ve kontrol grubu olarak da 50 bireyden (25 erkek, 25 kadın) oluşmaktadır. Bifosfonat kullananlar 31-79 yaş aralığında iken (ort.59,59±9,52), kontrol grubunun yaş aralığı 40-82 arasında (ort.53,48±7,68) idi. Bifosfonat kullananlar ve kontrol grubundaki bireylerin cinsiyete göre dağılımları ve yaşlarının minimum (min.), maksimum (mak.), ortalama (ort.) ve standart sapma (std.s.) değerleri Tablo 4.1’de belirtilmiştir.

**Tablo 4.1.** Bifosfonat kullanan ve kontrol grubundakibireylerincinsiyete göre dağılımları ve yaşlarının minimum, maksimum, ortalama ve standart sapma değerleri.

		BİFOSFONAT KULLANANLAR	KONTROL GRUBU
YAŞ	Min.	31	40
	Mak.	79	82
	Ort.	59,59±9,52	53.48±7,68
CİNSİYET	Kadın n (%)	32 (%64)	25 (%50)
	Erkek n (%)	18 (%36)	25 (%50)
TOPLAM		50	50

Bifosfonat kullanan hastaların %48’i osteoporozla ilgili olarak bifosfonat kullanmaktaydı. Hastaların %52’sini kemik metaztası olan çeşitli kanser hastaları (multiple myeloma, meme, prostat ve akciğer ca.) oluşturmaktaydı (Tablo 4.2). Kontrol grubunda herhangi bir sistemik hastalığı olmayan bireyler yer almaktadır.

**Tablo 4.2.** Bifosfonat kullanan hastaların sistemik hastalıkları

Sistemik Hastalık	Hasta Sayısı
Osteoporoz	24(%48)
Multiple Myeloma	9(%18)
Meme Kanseri	8(%16)
Prostat Kanseri	8(%16)
Akciğer Kanseri	1(%2)

Sağ ve sol MKK, PMİ, KA, GA, AGA, AGD ve AGİ için güvenilirlik Cronbach's alfa değerleri sırasıyla 0,912; 0,921; 0,824; 0,818; 0,866; 0,834; 0,904; 0,924; 0,942; 0,916; 0,872; 0,826; 0,805; 0,810 olarak bulunmuştur.

Sağ ve sol MKİ için gözlemci içi kappa değerleri 0,836; 0,822 olarak bulunmuştur.

#### 4.1. Bifosfonat Kullanan Hastalarda Tanımlayıcı İstatistikler

Bifosfonat kullanan erkek ve kadınların sağ ve sol MKK, PMİ, KA, GA, AGA, AGD, AGİ minimum (min.), maksimum (mak.), ortalama (ort.) ve standart sapma (std.s.) değerleri Tablo 4.3'te belirtilmiştir. Bifosfonat kullanan hastalarda sol AGD hariç tüm ölçümlerde (MKK, PMİ, KA, GA, AGA, AGD, AGİ) ortalama değerlerin erkeklerde kadınlardan daha yüksek olduğu görüldü (Tablo 4.3).

**Tablo 4.3.** Bifosfonat kullananlarda cinsiyetlere göre tanımlayıcı istatistikleri ve cinsiyete göre p değerleri

	ERKEK				KADIN				p değeri
	Min.	Mak.	Ort.	Std. S.	Min.	Mak.	Ort.	Std. S.	
<b>MKK(sağ)</b>	3,1	6,8	4,33	1,06	1,4	5,4	3,55	0,96	0,024*
<b>MKK (sol)</b>	3,0	5,8	4,27	0,98	1,6	5,2	3,45	0,88	0,009**
<b>PMİ (sağ)</b>	0,22	0,50	0,32	0,08	0,13	0,49	0,31	0,08	0,792
<b>PMİ (sol)</b>	0,20	0,43	0,31	0,07	0,19	0,50	0,30	0,07	0,784
<b>KA (sağ)</b>	158,04	171,71	165,06	3,94	148,20	169,71	161,60	4,66	0,014*
<b>KA (sol)</b>	148,99	175,30	164,11	6,26	151,23	170,48	161,44	4,71	0,140
<b>GA (sağ)</b>	108,96	140,3	123,52	8,85	100,44	135,08	120,88	8,37	0,455
<b>GA (sol)</b>	110,16	140,08	121,96	7,53	100,07	139,02	121,49	8,01	0,984
<b>AGA (sağ)</b>	147,99	176,12	163,68	7,99	148,08	173,13	162,78	6,94	0,531
<b>AGA (sol)</b>	150,43	175,3	164,04	7,95	137,50	173,92	162,6	8,20	0,505
<b>AGD (sağ)</b>	0,6	4,3	1,61	0,94	0,4	3,3	1,53	0,75	0,919
<b>AGD (sol)</b>	0,6	4,0	1,5	0,93	0,6	3,0	1,53	0,64	0,517
<b>AGİ (sağ)</b>	1,2	3,2	2,03	0,47	1,0	3,4	1,96	0,56	0,627
<b>AGİ (sol)</b>	1,5	3,0	2,10	0,46	1,2	4,2	2,05	0,67	0,549

\*p<0,05 anlamlılık düzeyinde, \*\* p<0,01 anlamlılık düzeyinde

Bifosfonat kullanan erkeklerin MKK ortalamaları sağ tarafta 4,33 mm, solda 4,27 mm; kadınlarda sırasıyla 3,55 mm ve 3,45 mm idi (Tablo 4.3).

Bifosfonat kullanan hastalarda sağ ve sol MKİ kategorilerinin dağılımı Tablo 4.4'de belirtilmiştir. Bifosfonat kullananlarda sağ ve sol MKİ kategorilerinde sağ ve sol tarafta en sık rastlanılan kategori C1 (sağda 26 adet %52, - solda 26 adet %54) idi. MKİ kategorileri sırasıyla sağda %52 C1, %42 C2, %6 C3, solda %54,2, %37,5, %8,3 olarak bulundu. Bayanlarda sağ tarafta en fazla C1 kategorisine rastlanırken, erkeklerde en fazla C2 kategorisine rastlanıldı (Tablo 4.4). Erkeklerde C3 kategorisi sağ tarafta hiç tespit edilmezken, sol tarafta %2,1 oranında tespit edildi (Tablo 4.4).

**Tablo 4.4.** Bifosfonat kullanan hastaların sağ ve sol MKİ kategorilerinin cinsiyete göre dağılımı (n: sayı, %: yüzde) ve cinsiyetlere göre p değerleri

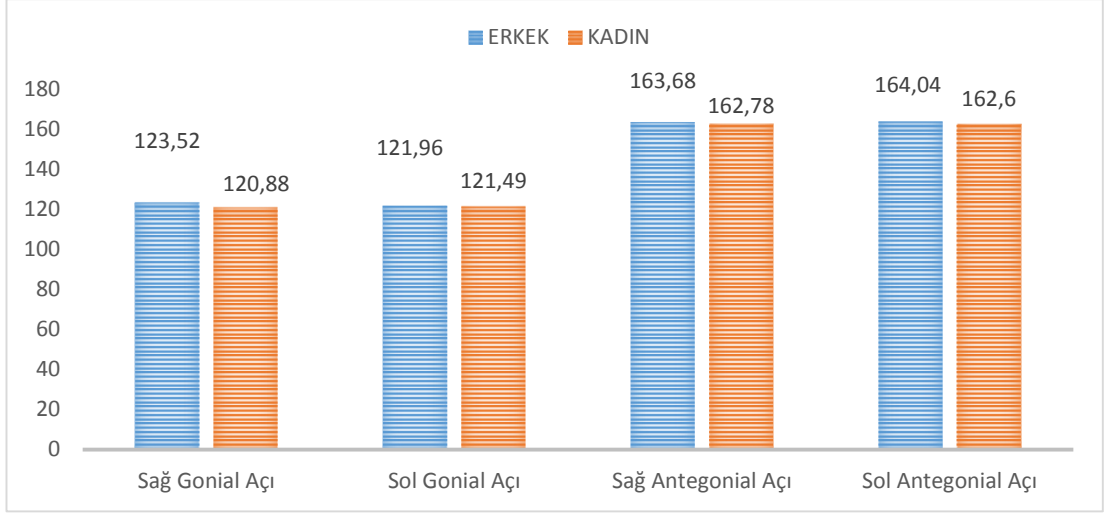
		MKİ (sağ)					MKİ (sol)				
		C1	C2	C3	Toplam	p değeri	C1	C2	C3	Toplam	p değeri
KADIN	n	18	11	3	32	0,000*	18	11	3	32	0,000**
	%	%36	%22	%6	%64		%37,5	%20,8	%6,3	%64,6	
ERKEK	n	8	10	0	18	0,000*	8	8	2	18	0,000**
	%	%16	%20	%0	%36		%16,7	%16,7	%2,1	%35,4	
TOPLAM	n	26	21	3	50	0,000*	26	18	4	48	0,000**
	%	%52	%42	%6	%100		%54,2	%37,5	%8,3	%100	

\*\*p<0,01 anlamlılık düzeyinde

Bifosfonat kullananların ortalama PMİ değerleri erkeklerde daha yüksek bulundu. Erkeklerde PMİ ortalaması sırasıyla sağda 0,32 sol tarafta 0,31; kadınlarda sırasıyla 0,31, 0,30 olarak bulundu (Tablo 4.3).

KA değeri ortalamaları sağ tarafta erkeklerde 165,06°, sol tarafta 164,11° iken bayanlarda sırasıyla 161,60° ve 161,44° idi (Tablo 4.3).

GA ve AGA ortalama değerleri sağ ve sol tarafta erkeklerde kadınlardan daha yüksek bulundu (Tablo 4.3). GA ortalama değerleri sağ tarafta erkeklerde 123,52°, kadınlarda 120,88°; sol tarafta erkeklerde 121,96°, kadınlarda 121,49° olarak bulunmuştur (Şekil 4.1). AGA ortalama değerleri sağ tarafta erkeklerde 163,68°, kadınlarda 162,78°; sol tarafta erkeklerde 164,04°, kadınlarda 162,60° bulundu (Şekil 4.1).



**Şekil 4.1.** Bifosfonat kullanan erkek ve kadın hastaların GA ve AGA ortalamaları

AGD ortalama değerleri sağ tarafta erkeklerde daha yüksekken, sol tarafta kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulundu (Tablo 4.3).

Sağ ve sol AGİ ortalama değerleri erkeklerde kadınlardan daha yüksekti (Tablo 4.3). Bifosfonat kullanan hastaların genel AGİ ortalaması ise sağda 1,99 mm, solda 2,06 mm; erkeklerde sağ 2,03 mm, sol 2,10 mm; kadınlarda sağ 1,96 mm, sol 2,05 mm olarak bulundu.

Yapılan ölçümler sonucunda PMİ, sol KA, GA, AGA, AGD ve AGİ ölçümleri cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir ( $p>0,05$ ). Sadece sağ KA, sağ ve sol MKK ve sağ ve sol MKİ değerleri cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği bulundu ( $p<0,05$ )(Tablo 4.3-4.4). Kadınlarda sağ KA erkeklerden daha yüksek bulunurken, sağ ve sol MKK erkeklerde kadınlardan daha fazlaydı (Tablo 4.3).

**Tablo 4.5.** Bifosfonat kullanan hastaların sağ ve sol ölçümleri arasındaki farkların p değerleri

	KADIN	ERKEK
	p değeri	p değeri
MKK (sağ)-MKK (sol)	,274	,085
MKİ (sağ)-MKİ (sol)	,351	,248
PMİ (sağ)-PMİ (sol)	,483	,417
KA (sağ)-KA (sol)	,911	,145
GA (sağ)-GA (sol)	,161	,085
AGA (sağ)-AGA (sol)	,888	,510
AGİ (sağ)-AGİ (sol)	,820	,773
AGD (sağ)-AGD (sol)	,967	,095

Bifosfonat kullanan hastalarda hem erkeklerin ve hem de bayanların sağ ve sol ölçümleri arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ )(Tablo 4.5).

#### 4.2. Kontrol Grubundaki Bireylerin Tanımlayıcı İstatistikleri

Kontrol grubundaki hastalarda sağ ve sol MKK, PMİ, KA, GA, AGA, AGD, AGİ minimum (min.) ve maksimum (mak.), ortalama (ort.), ve standart sapma (std.s.) değerleri Tablo 4.6’da belirtilmiştir.

**Tablo 4.6.** Kontrol grubundaki bireylerin MKK, MKİ, PMİ, KA, GA, AGA, AGD, AGİ ölçümlerinin cinsiyete göre tanımlayıcı istatistikleri ve cinsiyetlere göre p değerleri

	ERKEK				KADIN				p değeri
	Min.	Mak.	Ort.	Std. S.	Min.	Mak.	Ort.	Std. S.	
<b>MKK(sağ)</b>	2,8	5,7	4,19	0,69	2,8	5,5	3,93	0,68	0,186
<b>MKK(sol)</b>	3,0	5,3	4,04	0,62	2,6	5,6	3,8	0,77	0,207
<b>PMİ (sağ)</b>	0,21	0,41	0,32	0,05	0,24	0,48	0,34	0,06	0,125
<b>PMİ (sol)</b>	0,25	0,39	0,31	0,04	0,23	0,52	0,34	0,07	0,209
<b>KA (sağ)</b>	153,77	168,76	162,34	3,77	143,80	169,05	161,06	5,71	0,614
<b>KA (sol)</b>	152,14	171,57	163,09	4,21	145,50	174,03	160,98	5,84	0,090
<b>GA (sağ)</b>	106,88	135,68	121,52	7,69	113,75	137,08	125,14	5,87	0,088
<b>GA (sol)</b>	110,47	137,00	123,39	8,13	115,84	136,70	124,35	5,12	0,580
<b>AGA (sağ)</b>	133,88	171,64	160,55	8,77	150,02	179,00	165,94	7,14	0,021*
<b>AGA (sol)</b>	142,67	177,70	163,98	8,23	154,97	180,15	168,00	6,03	0,093
<b>AGD (sağ)</b>	0,6	5,3	2,28	1,18	0,2	3,3	1,58	0,83	0,042*
<b>AGD (sol)</b>	0,4	4,4	2,05	1,04	0,3	3,0	1,34	0,74	0,013*
<b>AGİ (sağ)</b>	1,6	3,7	2,37	0,56	1,2	4,5	2,35	0,85	0,472
<b>AGİ (sol)</b>	1,3	3,6	2,4	0,61	1,6	4,2	2,42	0,61	0,838

\* $p<0,05$  anlamlılık düzeyinde, \*\*  $p<0,01$  anlamlılık düzeyinde

Kontrol grubundaki bireylerin sağ ve sol MKK ortalamaları erkeklerde kadınlardan daha yüksek bulundu. Erkeklerde genel MKK ortalaması sağda 4,19 mm, kadınlarda 3,93 mm; sol tarafta sırasıyla erkeklerde 4,04 mm bayanlarda 3,80 mm olarak bulundu.

Kontrol grubundaki bireylerin sağ ve sol MKİ kategorileri değerlendirildiğinde, sağ ve sol tarafta en fazla C1 sınıflamasına (sağda 31 adet %62,- solda 32 adet %64) rastlanmıştır (Tablo 4.7). C2 kategorisi erkeklerde kadınlardan daha fazlaydı. Kadınlarda hem sağda hem de sol tarafta C3 kategorisi tespit edilemedi (Tablo 4.8).

**Tablo 4.7.** Kontrol grubundaki bireylerin sağ ve sol MKİ kategorilerinin cinsiyete göre dağılımı (n: sayı, %: yüzde)

		MKİ (sağ)					MKİ (sol)				
		C1	C2	C3	Toplam	p değeri	C1	C2	C3	Toplam	p değeri
KADIN	n	19	6	0	25	0,081**	20	5	0	25	0,053**
	%	%38	%12	%0	%50		%40	%10	%0	%50	
ERKEK	n	12	12	1	25		12	12	1	25	
	%	%24	%24	%2	%50		%24	%24	%2	%50	
TOPLAM	n	31	18	1	50		32	17	1	50	
	%	%62	%36	%2	%100		%64	%34	%2	%100	

\*\*p<0,01 anlamlılık düzeyinde

PMİ ortalamaları kontrol grubundaki bayanlarda erkeklerden daha yüksek bulundu. Erkeklerde sırasıyla sağda 0,32 iken solda 0,31; kadınlarda sağ ve sol tarafta 0,34 olarak bulundu (Tablo 4.6).

Kontrol grubunda sağ ve sol KA kadınlarda erkeklerden daha küçüktü. Sağ KA erkeklerde 162,34° kadınlarda 161,06°; sol tarafta erkeklerde 163,09° kadınlarda ise 160,98°'di (Tablo 4.6).

Kontrol grubundaki bireylerin GA ve AGA ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri Tablo 4.6'da belirtilmiştir. Kontrol grubundaki kadınların GA ve AGA ortalamaları erkeklerden daha yüksek bulunmuştur. Erkeklerde GA ortalamaları sağda 121,52° solda 123,39°; kadınlarda sağ tarafta 125,14° solda 124,35° olarak bulundu. AGA ortalama değerleri erkeklerde sırasıyla sağda 160,55° solda 163,98°; kadınlarda sırasıyla sağ tarafta 165,94° solda 168,00° idi (Tablo 4.6).

Kontrol grubundaki bireylerin AGD ölçümlerinin tanımlayıcı istatistikleri Tablo 4.6'da belirtilmiştir. AGD ortalaması sağ ve sol tarafta erkeklerde kadınlardan daha yüksek olarak bulundu. Kontrol grubundaki bireylerin genel AGD ortalaması sağda

1,93 mm, solda 1,70 mm; erkeklerde sağ 2.28 mm, sol 2,05 mm; kadınlarda sağ 1,58 mm, sol 1,34 mm bulundu (Tablo 4.6).

AGİ ortalamaları sağ tarafta erkeklerde daha yüksek bulunurken sol tarafta kadınlarda daha yüksek bulundu. Kontrol grubundaki bireylerin genel AGİ ortalaması sağda 2,36 mm, solda 2,41 mm; erkeklerde sağ 2.37 mm, sol 2,40 mm; kadınlarda sağ 2,35 mm, sol 2,42 mm'ydi (Tablo 4.6).

Kontrol grubundaki bireylerin sağ AGA, sağ ve sol AGD ölçümleri cinsiyete göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.6). Sağ AGA değeri kadınlarda erkeklerden daha yüksek bulundu. Sağ ve sol AGD değerleri ise erkeklerde kadınlardan daha yüksek bulundu (Tablo 4.6).

Kontrol grubundaki bireylerin sağ ve sol MKK, MKİ, PMİ, KA, GA, AGD, AGİ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p>0,05$ )(Tablo 4.8). Ancak hem erkeklerde ve hem de bayanlarda sol AGA değeri sağ AGA değerinden istatistiksel olarak anlamlı derecede büyüktü ( $p<0,05$ )(Tablo 4.8).

**Tablo 4.8.** Kontrol grubundaki bireylerin sağ ve sol ölçümleri arasındaki farkların p değerleri

	Bayanlar	Erkekler
	p değeri	p değeri
MKK (sağ)-MKK (sol)	,173	,070
MKİ (sağ)-MKİ (sol)	,317	1,000
PMİ (sağ)-PMİ (sol)	,447	,253
KA (sağ)-KA (sol)	,657	,294
GA (sağ)-GA (sol)	,677	,158
AGA (sağ)-AGA (sol)	,037*	,010*
AGİ (sağ)-AGİ (sol)	,251	,699
AGD (sağ)-AGD (sol)	,118	,219

### 4.3. Gruplar Arasındaki Farklılıkların Değerlendirilmesi

Gruplar arasındaki farklar istatistiksel olarak Mann-Whitney U ve Ki-kare testleriyle değerlendirildi. Her gruptaki bireylerin sağ ve sol MKK, MKİ, PMİ, KA, GA, AGA, AGD ve AGİ ölçümleri yapıldı. Gruplar arasında sağ ve sol AGİ değerlerinin istatistiksel olarak önemli farklılık gösterdiği tespit edildi ( $p < 0,05$ ) (Tablo 4.9). Diğer tüm ölçümler için gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadı ( $p > 0,05$ ) (Tablo 4.9).

**Tablo 4.9.** Bifosfonat kullananlarda ve kontrol grubundaki hastalarda ortalamalar (ort.), standart sapma (std. s.) değerleri ve gruplara göre p değerleri

	BİFOSFONAT KULLANANLAR				KONTROL GRUBU				p değeri
	Erkek	Kadın	Genel Ort	Std. S.	Erkek	Kadın	Genel Ort	Std. S.	
<b>MKK (sağ)</b>	4,33	3,55	3,83	1,06	4,19	3,93	4,066	,6956	0.156
<b>MKK (sol)</b>	4,27	3,45	3,75	0,99	4,04	3,8	3,922	,7066	0,258
<b>PMİ (sağ)</b>	0,32	0,31	0,31	0,08	0,32	0,34	,3346	,05790	0,116
<b>PMİ (sol)</b>	0,31	0,30	0,30	0,07	0,31	0,34	,3268	,06365	0,147
<b>KA (sağ)</b>	165,06	161,60	162,85	4,68	162,34	161,06	161,7072	4,84033	0.314
<b>KA (sol)</b>	164,11	161,44	162,40	5,41	163,09	160,98	162,0394	5,15424	0.775
<b>GA (sağ)</b>	123,52	120,88	121,83	8,55	121,52	125,14	123,3350	7,01561	0,379
<b>GA (sol)</b>	121,96	121,49	121,66	7,76	123,39	124,35	123,8714	6,74652	0.092
<b>AGA (sağ)</b>	163,68	162,78	163,11	7,27	160,55	165,94	163,2538	8,37415	0,975
<b>AGA (sol)</b>	164,04	162,6	163,12	8,06	163,98	168,00	165,9976	7,42897	0,092
<b>AGD (sağ)</b>	1,61	1,53	1,56	0,82	2,28	1,58	1,930	1,0739	0,055
<b>AGD (sol)</b>	1,5	1,53	1,52	0,75	2,05	1,34	1,700	,9672	0,406
<b>AGİ (sağ)</b>	2,03	1,96	1,99	0,52	2,37	2,35	2,364	,7154	0,008**
<b>AGİ (sol)</b>	2,10	2,05	2,06	0,60	2,4	2,42	2,412	,6053	0,001**

\*\*p<0,01 anlamlılık düzeyinde

Bifosfonat kullanan ve kontrol grubundaki bireylerin AGİ için ortalama ve standart sapma değerleri Tablo 4.9'da verilmiştir. Bifosfonat kullanan hastaların AGİ ortalamalarının kontrol grubundaki bireylerden daha yüksek olduğu gözlemlendi.



#### 4.4. Ölçümler Arasındaki Korelasyonların Değerlendirilmesi

Bifosfonat kullananlar ve sağlıklı hastalardan seçtiğimiz kontrol grubundaki bireylerin ölçümleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile incelendi. Değişkenler arası korelasyonun değerlendirilmesinde, Spearman korelasyon katsayısı 0.90-1 arası çok yüksek, 0.70-0.89 arası yüksek, 0.50-0.69 arası orta, 0.26-0.49 arası zayıf ve 0.00-0.25 arası çok zayıf ilişki olarak kabul edilmiştir. Anlamlılık seviyeleri tablo içinde (\*\*) ve (\*) şeklinde ifade edilmiştir. (\*\*) işareti değişkenler arası ilişkinin yüksek seviyede (%99 güven aralığında), (\*) işareti ise değişkenler arası ilişkinin normal seviyede (%95 güven aralığında) anlamlı olduğunu göstermektedir. Tablo 4.10'da bifosfonat kullanan hastalarda değişkenler arası korelasyon katsayıları ( $R^2$ ) ve p değerleri gösterilmektedir.

**Tablo 4.10** Bifosfonat kullanan hastalarda değişkenler arası korelasyon katsayıları ( $R^2$ ) ve p değerleri

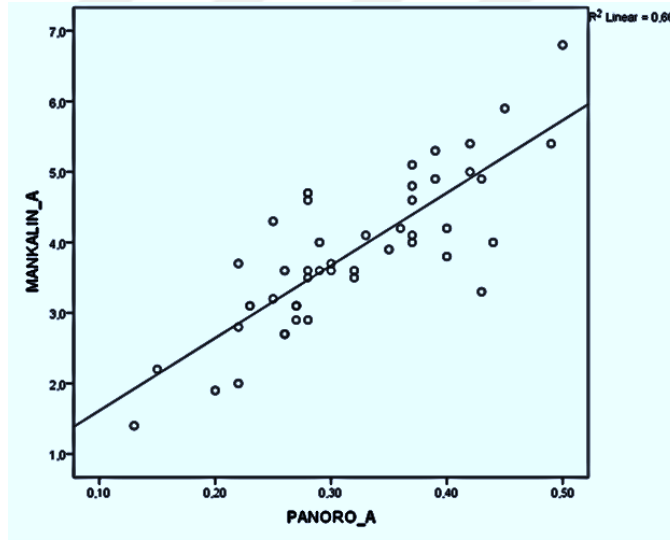
No	1. Değişken	2. Değişken	$R^2$	p değeri
1.	Yaş	AGA sağ	-0,286	0,046*
2.	Yaş	AGA sol	-0,327	0,022*
3.	Yaş	KA	-0,323	0,024*
4.	Yaş	MKİ sol	0,397	0,006**
5.	Cinsiyet	KA sağ	0,351	0,012*
6.	Cinsiyet	MKK sağ	0,322	0,022*
7.	Cinsiyet	MKK sol	0,374	0,007**
8.	GA sağ	KA sağ	0,322	0,022*
9.	GA sağ	KA sol	0,327	0,014*
10.	GA sağ	GA sol	0,862	0,000**
11.	AGA sağ	AGA sol	0,802	0,000**
12.	AGA sağ	AGD sağ	-0,655	0,000**
13.	AGA sağ	AGD sol	-0,653	0,000**
14.	AGA sol	AGD sağ	-0,559	0,000**
15.	AGA sol	AGD sol	-0,746	0,000**
16.	KA sol	MKİ sol	-0,393	0,006**
17.	KA sağ	KA sol	0,827	0,000**
18.	MKK sağ	MKK sol	0,880	0,000**
19.	MKK sağ	PMİ sağ	0,785	0,000**
20.	MKK sağ	PMİ sol	0,755	0,000**
21.	MKK sol	PMİ sağ	0,629	0,000**
22.	MKK sol	PMİ sol	0,819	0,000**
23.	AGİ sağ	AGİ sol	0,654	0,000**

**Tablo 4.10 devam** Bifosfonat kullanan hastalarda değişkenler arası korelasyon katsayıları (R<sup>2</sup>) ve p değerleri

24.	AGİ sağ	MKK sağ	0,458	0,001**
25.	AGİ sağ	MKK sol	0,452	0,001**
26.	AGİ sol	MKK sağ	0,331	0,019*
27.	AGİ sol	MKK sol	0,399	0,004**
28.	AGİ sol	PMİ sol	0,344	0,014*
29.	PMİ sağ	PMİ sol	0,806	0,000**

\*p<0,05 anlamlılık düzeyinde, \*\* p<0,01 anlamlılık düzeyinde

MKK değerleri ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak zayıf ama önemli bir ilişki gözlemlendi (p<0,05)(Tablo 4.10). Sağ MKK ile sağ ve sol PMİ arasında yüksek bir korelasyon bulundu (p<0,01)(Tablo 4.10). Sol MKK ile sağ PMİ arasında orta derecede, sol PMİ ile arasında yüksek bir korelasyon tespit edildi (p<0,01). Sağ ve sol MKK değerleri ile AGİ arasında zayıf fakat istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı (p<0,01). Sağ MKK ve sol MKK arasında yüksek korelasyon bulundu (p<0,01). Şekil 4.2’de sağ MKK ile sağ PMİ arasındaki ilişkinin scatter diagramı verilmiştir.



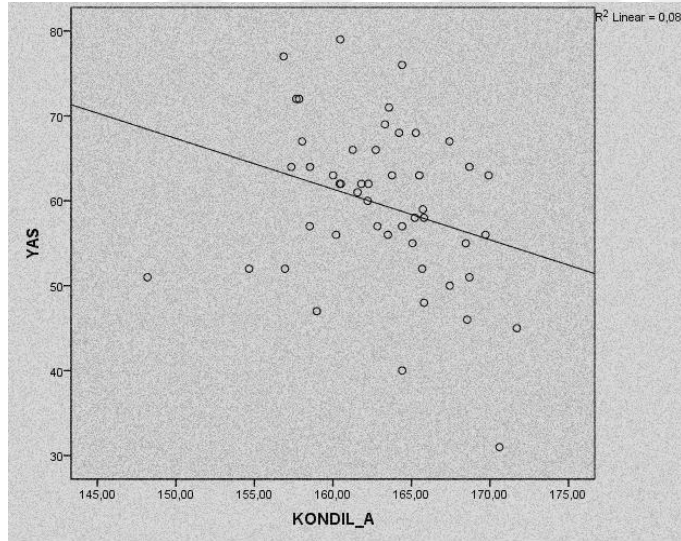
**Şekil 4.2.** MKK ve PMİ arasındaki ilişki diagramı

Hem bifosfonat kullananlarda hem de kontrol grubundaki bireylerde sağ ve sol tüm ölçümler arasında çeşitli düzeylerde istatistiksel olarak anlamlı derecede korelasyonlar tespit edildi (p<0.001)(Tablo 4.11).

**Tablo 4.11.** Bifosfonat kullananlarda ve kontrol grubundaki bireylerin sağ ve sol ölçümleri arasındaki korelasyonların p değerleri

	Sağ GA	Sağ AGA	Sağ KA	SağMKK	Sağ MKİ	Sağ PMİ	Sağ AGİ	Sağ AGD
	Sol GA	Sol AGA	Sol KA	Sol MKK	Sol MKİ	Sol PMİ	Sol AGİ	Sol AGD
p değeri	<b>0,000**</b>	<b>0,000**</b>	<b>0,000**</b>	<b>0,000**</b>	<b>0,000**</b>	<b>0,000**</b>	<b>0,000**</b>	<b>0,000**</b>
<b>*p&lt;0,05 anlamlılık düzeyinde, ** p&lt;0,01 anlamlılık düzeyinde</b>								

Bifosfonat kullanan hastalarda yaş ile diğer değişkenler arasında korelasyon değerlendirildi; sağ ve sol AGA ve sağ KA ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif bir korelasyon bulundu ( $p<0,05$ )(Tablo 4.10). Bu ilişki zayıf olarak değerlendirildi. Ayrıca yaş ile sol MKİ arasında da zayıf ama istatistik olarak anlamlı pozitif bir ilişki bulundu ( $p<0,05$ )(Tablo 4.13). Yaş ve sağ KA arasındaki ilişki diyagramı Şekil 4.3'te gösterilmiştir.



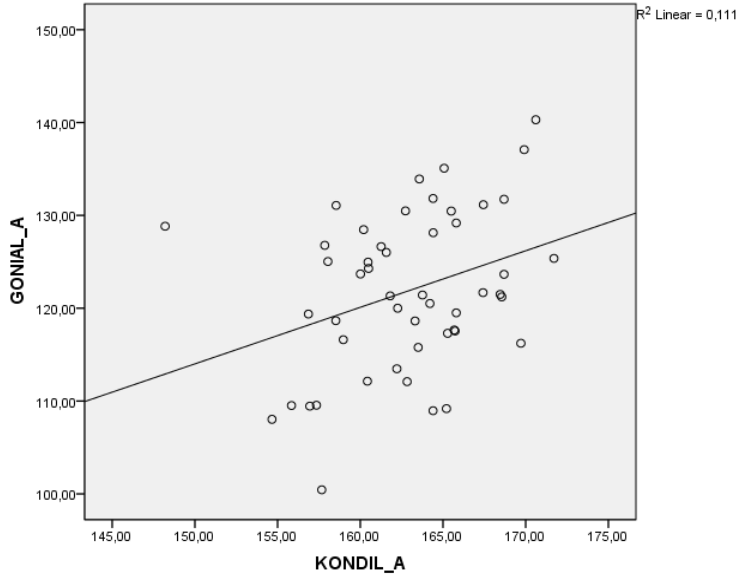
**Şekil 4.3.** Yaş ve sağ KA arasındaki ilişki diyagramı

Bifosfonat kullanan bireylerde cinsiyet ile sağ KA, sağ ve sol MKK arasında orta düzeyde istatistik olarak anlamlı bir ilişki bulundu ( $p<0,05$ )(Tablo 4.10).

Bifosfonat kullananların sağ KA değerleri ile yaş ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon bulundu ( $p<0,05$ )(Tablo 4.10). Yaş ile KA arasında negatif bir korelasyon tespit edildi. Sağ KA ile sağ GA arasında ve sol KA ile sağ GA

arasında zayıf bir ilişki bulundu ( $p<0,01$ )(Tablo 4.10). Sol KA ile sol MKİ arasında zayıf ve negatif bir korelasyon vardı ( $p<0,01$ )(Tablo 4.10). Sağ KA ile sol KA arasında yüksek korelasyon vardı ( $p<0,01$ )(Tablo 4.11).

Sağ ve sol GA açı ölçümleri arasında yüksek bir korelasyon vardı ( $p<0,01$ ) (Tablo 4.11). Aynı zamanda sağ GA ile sağ ve sol KA'sı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ( $p<0,05$ )(Tablo 4.10).



**Şekil 4.4.** GA ve KA arasındaki ilişki diyagramı

Sağ ve sol AGA ile yaş arasında negatif bir korelasyon bulundu ( $p<0,001$ )(Tablo 4.10). Yaş arttıkça AGA değerinde azalma olmaktadır. AGA ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı ( $p>0,05$ ). AGA için yapılan ölçümlerde sağ ve sol arasında yüksek korelasyonlu bir ilişki vardı ( $p<0,01$ )(Tablo 4.14). Sağ AGA ile sağ ve sol AGD arasında orta düzeyde negatif bir korelasyon bulundu ( $p<0,01$ )(Tablo 4.10). Sol AGA ile sağ AGD arasında orta düzeyde, sol AGA ile sol AGD arasında yüksek düzeyde negatif bir korelasyon vardı ( $p<0,01$ ) (Tablo 4.10).

AGİ değerleri ile yaş ve cinsiyetler arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0,05$ ). Sağ AGİ ile sağ ve sol MKK arasında anlamlı bir ilişki vardı ( $p<0,05$ )(Tablo 4.10). Sağ AGİ değeri arttıkça sağ ve sol MKK değeri de artmaktadır. Sağ ve sol AGİ değerleri arasında da orta düzeyde bir ilişki vardı ( $p<0,01$ )(Tablo 4.11).

Sağ ve sol PMİ arasında Tablo 4.11’de belirtildiği gibi yüksek bir korelasyon bulunmaktadır ( $p<0,01$ ). Ayrıca sağ ve sol PMİ değerleri ile sağ ve sol MKK arasında yüksek korelasyonlu bir ilişki vardı ( $p<0,01$ )(Tablo 4.10).

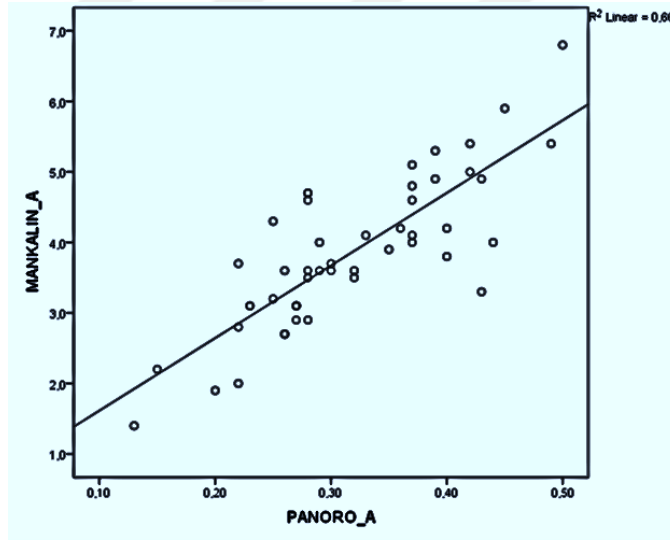


**Tablo 4.10 devam** Bifosfonat kullanan hastalarda değişkenler arası korelasyon katsayıları (R<sup>2</sup>) ve p değerleri

24.	AGİ sağ	MKK sağ	0,458	0,001**
25.	AGİ sağ	MKK sol	0,452	0,001**
26.	AGİ sol	MKK sağ	0,331	0,019*
27.	AGİ sol	MKK sol	0,399	0,004**
28.	AGİ sol	PMİ sol	0,344	0,014*
29.	PMİ sağ	PMİ sol	0,806	0,000**

\*p<0,05 anlamlılık düzeyinde, \*\* p<0,01 anlamlılık düzeyinde

MKK değerleri ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak zayıf ama önemli bir ilişki gözlemlendi (p<0,05)(Tablo 4.10). Sağ MKK ile sağ ve sol PMİ arasında yüksek bir korelasyon bulundu (p<0,01)(Tablo 4.10). Sol MKK ile sağ PMİ arasında orta derecede, sol PMİ ile arasında yüksek bir korelasyon tespit edildi (p<0,01). Sağ ve sol MKK değerleri ile AGİ arasında zayıf fakat istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı (p<0,01). Sağ MKK ve sol MKK arasında yüksek korelasyon bulundu (p<0,01). Şekil 4.2’de sağ MKK ile sağ PMİ arasındaki ilişkinin scatter diagramı verilmiştir.



**Şekil 4.2.** MKK ve PMİ arasındaki ilişki diagramı

Hem bifosfonat kullananlarda hem de kontrol grubundaki bireylerde sağ ve sol tüm ölçümler arasında çeşitli düzeylerde istatistiksel olarak anlamlı derecede korelasyonlar tespit edildi (p<0.001)(Tablo 4.11).

Kontrol grubunda tüm değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunan korelasyonlar Tablo 4.12’de verilmiştir.

**Tablo 4.12.** Kontrol grubunda değişkenler arası korelasyon katsayıları (R<sup>2</sup>)ve p değerleri

Sayı	1. Değişken	2. Değişken	R <sup>2</sup>	p değeri
1.	Yaş	MKK sağ	0,394	0,005**
2.	Yaş	MKK sol	0,308	0,03*
3.	Yaş	PMİ sol	0,316	0,025*
4.	Cinsiyet	AGA sağ	-0,328	0,02*
5.	Cinsiyet	MKİ sağ	0,297	0,036*
6.	Cinsiyet	MKİ sol	0,340	0,016*
7.	GA sağ	GA sol	0,680	0,000**
8.	GA sağ	AGA sağ	0,319	0,024*
9.	GA sağ	MKK sağ	-0,305	0,031*
10.	GA sağ	AGD sağ	-0,294	0,038*
11.	GA sağ	AGD sol	-0,425	0,002**
12.	GA sol	AGA sol	0,429	0,002**
13.	GA sol	MKK sağ	-0,28	0,049*
14.	GA sol	MKK sol	-0,299	0,035*
15.	GA sol	AGD sol	-0,527	0,000**
16.	AGA sağ	AGA sol	0,636	0,000**
17.	AGA sağ	AGD sağ	-0,784	0,000**
18.	AGA sağ	AGD sol	-0,519	0,000**
19.	AGA sol	MKİ sağ	-0,367	0,009**
20.	AGA sol	MKİ sol	-0,347	0,014*
21.	AGA sol	AGD sağ	-0,627	0,000**
22.	AGA sol	AGD sol	-0,839	0,000**
23.	KA sağ	KA sol	0,658	0,000**
24.	KA sol	PMİ sağ	-0,28	0,049*
25.	MKK sağ	MKK sol	0,818	0,000**
26.	MKK sağ	PMİ sağ	0,705	0,000**
27.	MKK sağ	PMİ sol	0,661	0,000**
28.	MKK sağ	AGİ sağ	0,415	0,003**
29.	MKK sağ	AGİ sol	0,356	0,011*
30.	PMİ sağ	PMİ sol	0,765	0,000**
31.	AGİ sağ	AGİ sol	0,686	0,000**
32.	AGD sağ	AGD sol	0,601	0,000**

\*p<0,05 anlamlılık düzeyinde, \*\* p<0,01 anlamlılık düzeyinde

MKK ile yaş arasında zayıf ama istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ( $p<0,05$ )(Tablo 4.12). Cinsiyetler ile sağ ve sol MKK değerleri arasında istatistiksel açıdan önemli bir farklılık gözlemlenmedi ( $p<0,05$ )(Tablo 4.12). Sağ ve sol MKK değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek bir korelasyon vardı ( $p<0,01$ )(Tablo 4.11). Sağ MKK değeri ile sağ PMİ değerleri arasında yüksek korelasyonlu bir ilişki bulundu ( $p<0,01$ ) (Tablo 4.12). Yine sağ MKK ile sağ ve sol AGİ arasında zayıf ama istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tespit edildi ( $p<0,05$ )(Tablo 4.12).

Kontrol grubunda yaş ile MKK arasında istatistiksel olarak anlamlı fakat zayıf bir ilişki vardı ( $p<0,05$ )(Tablo 4.12). Aynı zamanda sol PMİ ile yaş arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdiği bulundu ( $p<0,01$ )(Tablo 4.12). Sağ ve sol MKİ ve sağ AGA değerleri ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak zayıf bir ilişki gösterdiği tespit edildi ( $p<0,01$ )(Tablo 4.12). Sağ ve sol PMİ değerleri arasında yüksek korelasyonlu bir ilişki vardı ( $p<0,01$ )(Tablo 4.12).

Sağ ve sol KA değerleri arasında orta düzeyde bir korelasyon mevcuttu ( $p<0,01$ ) (Tablo 4.12).

Sağ ve sol GA değerleri arasında korelasyon vardı( $p<0,01$ ) (Tablo 4.12). GA ile AGD arasında negatif ancak istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.12). Sağ GA ile sağ AGA arasında pozitif, sağ MKK, sağ ve sol AGD'yle arasında negatif korelasyon bulundu ( $p<0,05$ ) (Tablo 4.12). Sol GA ile sol AGA arasında pozitif; sağ ve sol MKK'yla ise negatif bir ilişki bulunmaktaydı( $p<0,05$ ) (Tablo 4.12). Ayrıca sol GA ile sol AGD arasında negatif orta düzeyde bir korelasyon bulunmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlıydı( $p<0,01$ ) (Tablo 4.12).

Sağ ve sol AGA arasında orta düzeyde bir korelasyon vardı ( $p<0,01$ ) (Tablo 4.11). Sağ ve sol AGA değerleri ile sağ ve sol AGD arasında istatistiksel olarak anlamlı ve yüksek korelasyon olduğu görüldü( $p<0,01$ ) (Tablo 4.12).

Sağ ve sol AGD arasında orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki vardı ( $p<0,01$ ) (Tablo 4.11). Ayrıca sağ ve sol AGİ arasında da istatistiksel olarak orta düzeyde anlamlı bir ilişki tespit edildi ( $p<0,01$ ) (Tablo 4.12).



## 5. TARTIŞMA

Bu araştırmada son zamanlarda çeşitli hastalıklar sebebiyle kullanımı oldukça yaygınlaşan bifosfonat türevi ilaçların kullanımına bağlı olarak mandibuladaki oluşabilecek morfolojik değişiklikler panoramik radyografi ile değerlendirildi. Literatürde bifosfonat kullanımına bağlı mandibular değişiklikleri inceleyen yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Panoramik filmler elde edilirken sağ ve sol tarafta magnifikasyon farkının oluşmasını önlemek amacı ile standart kafa pozisyonunun sağlanması için itina gösterilmiştir. Panoramik cihazın kullanım standartlarının yanında hasta başı orto oksal düzlemi yere dik, Frankfurt horizontal düzlemi yere paralel olacak şekilde ayarlanarak radyografiler standartize edilmiştir (129).

Panoramik radyografiler çene kemiklerinin incelenmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Bu radyogramlar üzerinde kemik morfolojisi incelenebilir ve farklı ölçümler yapılarak değişik analizler yapılabilir (130-132).

Tüm radyografik yöntemlerde olduğu gibi panoramik filmlerde de magnifikasyon ve distorsiyondan dolayı açısız ve boyutsal ölçümlerin güvenilirliği tartışmalıdır (133, 134). Rotasyonel panoramik radyografi ile sağ ve sol tarafın tekrarlanabilirliği bakımından istatistik olarak önemli bir farklılık olmadığını belirtilmiştir (135). Panoramik radyografilerde sağ ve sol tarafı kapsayan orta hattı geçmeyen lineer ölçümlerin gerçek ölçümlere çok yakın olduğu gösterilmiştir (136). Aynı cihaz ile yapılan çekimler sonrası elde edilen panoramik radyografilerle longitudinal çalışmalar yapılabileceği belirtilmiştir (137).

Mandibulanın iskeletsel yapısı ile panoramik filmdeki asimetrileri Türp ve ark'ları (1996), Habets ve ark'nın (1988) uyguladığı metodu kullanarak karşılaştırma yapmışlar ve panoramik filmlerin güvenilirliğinin direk metoda göre daha düşük olduğunu belirtmişlerdir (138, 139).

Stramotas ve ark'ları (2000) 20 hastadan farklı zamanlarda alınan panoramik radyografiler üzerinde lineer ve açısız ölçümleri karşılaştıran bir çalışma yapmışlar. Dişlerin birbirleriyle ve referans düzlemleri yaptığı açısız ölçümlerin güvenilir olduğunu bildirirken, diş boyutu ve kron kök açısı ölçümlerinin hastanın özellikle

sagittal düzlemdeki pozisyonunun değişik olmadığı takdirde güvenilir olduğunu belirtmişlerdir (140).

Larheim ve Svanaes (1984 ve 1986) iyi bir standartizasyon ve donanımla lineer ve açısal ölçümlerin kabul edilebilir değerde olabileceğini belirtmişlerdir (135, 141).

Literatürde mandibuladaki morfolojik yapıların değerlendirilmesinde panoramik radyografiler (142-145) ve lateral sefalometrik (146-148) kullanılmıştır. Lateral sefalometrik radyograflarda sağ ve sol anatomik yapıların üst üste çakışması sebebiyle ortalama bir değer elde edilir. Panoramik filmlerde sağ ve sol anatomik yapılar birbirlerinden bağımsız olarak değerlendirilebildiği için lateral sefalometrik radyograflara göre daha net sonuçlar verir (119, 146, 149). Mandibular morfolojinin değerlendirilmesinde son zamanlarda bilgisayarlı tomografi (BT) ile çalışmalar mevcuttur (120-125). BT daha kesin ve detaylı sonuçlar bildirmesi yanında yüksek maliyet ve radyasyon dozu nedeniyle rutinde kullanımı panoramik radyografilere göre daha azdır (150).

Araştırmamızda rutin kullanımı, sağ ve sol ölçümlerin birbirinden bağımsız olarak değerlendirilmesi, maliyeti ve radyasyon dozu göz önüne alınarak panoramik radyografiler kullanılmıştır.

Çalışmada bifosfonat kullanan hastalar ve herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan sağlıklı bireylerde GA, AGA, KA, MKK, PMİ, AGD ve AGİ ölçümleri, sağ ve sol olmak üzere panoramik radyografiler üzerinde yapılan ölçümlerle hesaplandı. Bifosfonatın kemik metabolizması üzerinde etkisi göz önüne alınarak mandibular kemik üzerinde de oluşabilecek etkileri değerlendirildi.

Araştırmamızda tüm açı ve mesafe ölçümlerinde güvenilirlik ve gözlemci-içi uyum değerleri mükemmel yakın değerde bulunmuştur.

Torres ve ark 2015 yılında BİÇO olan bifosfonat kullanan, BİÇO olmadan bifosfonat kullanan ve sağlıklı bireylerden oluşan hasta gruplarında, panoramik radyografileri üzerinde MKK ölçümlerini değerlendirmişlerdir. Gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğunu belirtmişlerdir. Ortalama MKK değeri BİÇO mevcut olup bifosfonat kullananlarda en yüksekken, BİÇO olmadan bifosfonat kullananlarda da sağlıklı bireyler daha yüksekti (3).

Bizim çalışmamızda bifosfonat kullananlar ve kontrol grubu arasında MKK açısından anlamlı bir farklılık yoktu. Fakat sağ ve sol ortalama MKK değerleri bifosfonat kullanan erkeklerde kontrol grubundaki erkeklerden daha yüksek bulundu. Kadınlarda ise MKK değerlerinin kontrol grubundaki bireylerden daha yüksek olduğu gözlemlendi. Bu durum MKK'nın cinsiyete göre farklılık göstermesi ile alakalı olabilir.

Ledgerton ve ark, radyomorfometrik analizler içerisinde mandibular kortikal indeksin güvenilirliği ve tekrar edilebilirliğini mükemmel olarak yorumlamıştır (110).

Özcan ve ark (2016), BİÇO'lu 32 hasta ve sağlıklı 32 bireyin panoramik radyografileri ve CBCT görüntüleri üzerinde mandibular morfolojik değişiklikleri incelemiştir. Çalışmalarında panoramik radyografide KA, GA, AGA, AGD, kondil boyu ve ramus boyunu değerlendirirken CBCT üzerinde de MKİ ve kemik kalitesi indeksini değerlendirmişlerdir. BİÇO olan bireylerde sağ ve sol MKİ arasında anlamlı farklılık olduğunu ayrıca BİÇO olan taraf MKİ ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak önemli farklılık olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmada her iki tarafta da cinsiyetlere göre farklılık olmadığını belirtmişlerdir (109).

Tozoğlu ve Çakur (2014) dişli ve dişsiz hastalarda mandibuladaki değişiklikleri değerlendirmek için CBCT ile yaptıkları çalışmada sağ tarafta dişli ve dişsiz hastalarda MKİ açısından fark olmadığını sol tarafta ise MKİ açısından farklılık olduğunu tespit etmişlerdir. MKİ'nin her iki tarafta da cinsiyete göre farklılık göstermediğini belirtmişlerdir (125).

Grgic ve ark (2017) postmenopozal kadınlarda bifosfonat tedavisinin kemik mineral yoğunluğu ve oral sağlık üzerine etkilerini panoramik radyografiyle değerlendirmiş. Osteoporozlu olup ilaç kullanmayan, osteoporozlu bifosfonat kullanan hastalar ve sağlıklı hastalar olmak üzere üç grubu karşılaştırmıştır. Her üç grupta da MKİ değerleri arasında farklılık olmadığını belirtmiştir (151).

Bizim çalışmamızda da MKİ değerleri açısından gruplar arasında ve cinsiyete göre anlamlı farklılık yoktu.

Dutra ve ark'ları, 10 kuru mandibuladan aldıkları panoramik radyografiler üzerinde yaptıkları araştırmalarında GK, AGİ ve MKİ'yi değerlendirmişler. Sonuçta bütün

ölçüm metotlarının tek başına osteopeni veya osteoporoz tanısında kullanılamayacağını belirtmişlerdir. Aynı çalışmalarında mental bölgedeki MKK'nında daha geçerli bir değerlendirme yöntemi olduğunu, AGİ ve GK'nın osteoporoz risk grubunun tespitinde daha az bilgi sağladığını öne sürmüşlerdir (112).

PMİ değerlerinin hesaplanma yönteminde, farklı panoramik cihazların magnifikasyon farklarının gözetilerek yapılması oldukça avantaj sağlar. Bu avantaj PMİ'yi mental indekse göre daha güvenilir kılar. Lineer indekslerin aksine, yayımlanan çalışmalarda sonuçlarla doğrudan kıyaslama yapabilmek mümkündür (110).

Wical ve Swoop (1974) radyomorfometrik analizler için tüm hastalarda panoramik radyogramlarda referans alınabilecek anatomik noktaların, mandibula alt ve üst sınırları ile mental foramen olduğunu belirtmiştir. Mental foramenin üst sınırının her zaman rahatlıkla belirlenememesi nedeniyle alt sınırının kullanımının daha etkili olduğunu savunmuşlardır (152). Bu yüzden bizim araştırmamızda da inferior PMİ ölçümü değerlendirildi.

Benson ve ark (1991) 30 ile 79 arasında yaşları değişen 353 hastanın panoramik radyografileri üzerinde yaptıkları araştırmada, mental foramenin alt sınırından mandibulanın alt sınırına kadar olan mesafeyi ölçmüşler ve elde ettikleri sonuçta yaşın önemli bir kriter olduğunu belirtmişlerdir (111). Bizim çalışmamızda her iki grupta da sağ PMI ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken sadece sağlıklı bireylerde sol PMI ile yaş arasında zayıf ama istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Elde ettiğimiz bu veriler, Dağıstan ve Bilge (2014), Ledgerton ve ark (1999), Gulsahi ve ark (2014), Hastar ve ark (2011), Knezovic-Zlataric ve ark (2002) bulgularıyla uyumlu değildi (110, 113-115, 118). Bu farklılık çalışılan örneklem gruplarının farklı olmasından ve seçilen yaş gruplarındaki birey sayılarının homojen dağılmamasından kaynaklanabilir.

Literatürde PMI ölçümleri genellikle kadın hastalarda değerlendirilmiştir (108, 110, 117, 153, 154). Bu yüzden cinsiyet farklılığını belirten çalışmalar sınırlı sayıdadır (111, 115, 155). Yapılan çalışmalarda kadınların ort. PMI değerleri 0.31 ila 0.38 olduğu belirtilmiştir (110, 111, 156). Bizim çalışmamızda bifosfonat kullananlarda ort. PMİ değeri 0,31 değerinde olup kadınlarda 0,31 erkeklerde 0,32; kontrol grubunda ort. PMİ 0,33 olarak hesaplanmış ve kadınlarda 0,35 erkeklerde 0,32 olarak

bulunmuştur. Elde ettiğimiz değerler literatürde belirtilen aralıkla uyumlu olup kontrol grubundaki bayanlarda ort. PMI değeri erkeklerden daha yüksek bulundu. Ancak her iki grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Tozoğlu ve Çakur (2013) CBCT kullanarak dişli ve dişsiz hastalarda mandibular değişiklikleri değerlendirmişler. Yaptıkları çalışmada KA her iki grupta sağ ve sol taraf arasında önemli farklılık bulunmadığını belirtmişlerdir. Ancak dişsiz hastalarda sağ tarafta cinsiyete göre önemli farklılık olduğunu bulmuşlardır (125). Bizim çalışmamızda da sol KA yaş ve cinsiyetten etkilenmezken, sağ KA yaş ve cinsiyetten etkilenmekteydi. Tozoğlu ve Çakur yaptığı çalışmayla uyumluydu. Yaş ve sağ KA değeri arasında negatif bir korelasyon olup yaş arttıkça sağ KA değeri azalıyordu.

Özcan ve ark (2016) BİÇO'lu hastalarla sağlıklı hastalarda mandibular değişiklikleri karşılaştırarak değerlendirdikleri çalışmada KA değerleri arasında gruplar arasında farklılık bulunmadı [166]. Bizde çalışmamızda bifosfonat ve sağlıklı bireyleri KA değerlerini karşılatırdık anlamlı farklılık bulmadık.

Raustia ve Salonen (1997), Ceylan ve ark (1998), Dutra ve ark'nın (2004) sonuçları ile uyumlu olarak bizim araştırmamızda da bifosfonat kullananlar ve kontrol grubunda sağ ve sol GA yaş gruplarına göre farklılık göstermemektedir (142, 146, 157). Ohm ve Silness (1999) lateral sefalometrik filmle GA'yı değerlendirdikleri çalışmada yaşa göre farklılık gösterdiğini bulmuşlardır(147). Ancak yaşla arasındaki ilişkinin diş durumu ve cinsiyete göre olan ilişkiden daha zayıf olduğunu belirtmişlerdir. Bunun yanında ölçüm metodları arasında farklılık da gözönünde tutulmalıdır. Upadhyay ve ark (2012) lateral sefalometrik radyograflar üzerinde GA'yı ölçmüş ve yaş arttıkça GA değerinde azalma olduğunu belirtmiştir. Ancak bu ilişkinin güvenilir olmadığı ve zayıf olduğunu, diğer parametrelerin daha belirgin olduğunu belirtmişlerdir (148).

GA'nın cinsiyete göre değişiklik göstermediğini belirten çok sayıda çalışma olsa da (125, 142, 147, 157) aksini savunan çalışmalarda mevcuttur (149, 158-160). Bu çalışmada GA'nın sağlıklı erkeklerde bayanlardan 3°-5° daha düşük olduğu, bifosfonat kullanan erkeklerde ise GA'nın bayanlardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızın bulguları Raustia ve Salonen (1997), Ohm ve Silness (1999), Dutra ve ark (2004), Tozoğlu ve Çakur (2013)'un bulgularıyla uyumluluk göstermekteydi.

Literatürde diş sayının azalmasının GA'da artışa sebep olduğu bildiren çalışmalar olduğu (142, 144, 147, 148, 157-159, 161) gibi GA'nın diş durumuna göre değişmediğini belirten çalışmalar (125, 142, 149, 162) da mevcuttur. Biz çalışmamızda diş durumunu değerlendirmedik.

Dutra ve ark (2004) ile Ghosh ve ark (2010), AGA ve AGD'nin yaşa göre farklılık göstermediğini ayrıca bayanların erkeklerden daha geniş AGA ve daha az AGD'ye sahip olduklarını belirtmişlerdir (142, 163).

Osato ve ark (2012) da geniş GA'ya sahip bayanların AGA değerinin erkeklerden daha geniş olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca daha dar GA'ya sahip bayanların AGD değerinin erkeklerden fazla olduğunu belirtmiştir (164).

Tozoğlu ve Çakur (2013) 50 hastada CBCT üzerinde yaptıkları çalışmada, bayanlarda AGA'yı erkeklerden daha geniş bulurken, AGD'yi daha az bulmuşlardır (125).

Bu çalışmada bifosfonat kullananlar hastalarda, yaş ile sağ ve sol AGA ölçümü arasında istatistiksel olarak anlamlı ancak zayıf ve negatif bir korelasyon bulundu. Kontrol grubunda ise AGA ile yaş arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Gruplar arasında AGA değerleri arasında da anlamlı farklılık gözlemlenmedi. Bifosfonat kullanan erkeklerde AGA değeri bayarlardan daha yüksek bulundu. Ancak kontrol grubundaki erkek bireyler kadınlardan daha düşük AGA değerine sahipti. Çalışmamızın sonuçları Dutra ve ark (2004) ile Ghosh ve ark'nın (2010) bulguları ile olan farklılık Dutra ve ark'nın (2004) 40 yaş üstü bireylerde cinsiyet göz ardı edilerek çalışılmasından, Ghosh ve ark'nın (2010) yaş aralığı ile bizim örneklem gruplarımızın farklı olmasından kaynaklanabilir.

Antegonial bölgedeki remodellinge bağlı olarak mandibulanın en alt sınırı boyunca rezorbsiyon görülürken antegonial bölgenin ön kısmında depozisyon görülmektedir (165). Ali ve ark 2005'de kondiller büyümede problemlerin masseter ve medial ptergoid kasların vasıtasıyla mandibulanın alt kısmına ilettiğini ve antegonial çentiğin bu şekilde oluştuğunu belirtmişlerdir (166). Cinsiyetler arası farklılık ise kemik metabolizmasını etkileyen faktörlere bağlı olabilir (142). Bruksizm de ayrıca etkili faktör olarak dikkate alınmalıdır. Bruksizm prevelansı bayanlarda erkeklere oranla daha yüksektir (167).

Metabolik kemik hastalıklarının mandibuladaki etkilerinden biri olarak düşünülen gonial kalınlıktaki (GK) azalma çeşitli çalışmalarda incelenmiştir (153, 168-170).

Bras ve ark (1982), 180 normal bireyin panoramik radyograflarından GK'yı ölçmüşlerdir. Adölan dönemden önce bu tabakanın gözlenemediğini ve 15-60 yaşları arasında GK'nın relatif olarak sabit kaldığını bulmuşlardır. 60 yaş sonrasında postmenopozal dönemde kadınlarda kortikal kalınlıkta azalma olduğunu gözlemlemişler ve bu nedenle bu bölgenin metabolik kemik kayıplarını değerlendirmede GK ölçümünün parametre olarak kullanılabileceğini belirtmişlerdir (168).

Knezovic ve ark (2002), 136 panoramik radyografi üzerinde, mandibular kemik dansitesi, vücut kitle indeksi ve radyomorfometrik ölçümleri değerlendirdikleri çalışmalarında AGİ dahil olmak üzere tüm ölçümlerde, kemik mineral yoğunluğu ve vücut kitle indeksi arasında korelasyon tespit etmişlerdir (118).

Çalışmamızda kontrol ve bifosfonat tedavisi görmüş bireylerin AGİ ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı. Literatürde bifosfonat kullanan hastalarla ilgili AGİ ilgili yeterli çalışma mevcut olmadığı için tam karşılaştırma yapılamadı. Ancak Knezovic ve ark'ları yaptığı çalışmada da belirttikleri gibi AGİ ile kemik mineral yoğunluğu arasındaki ilişki varlığı göz önünde bulundurulmalıdır (118). Bizim çalışma grubumuzu oluşturan bifosfonat kullanan hastalarda kemik mineral yoğunluğu azaldığı ve bu farklılığın buna bağlı olabileceği değerlendirilmelidir.

Çalışmamızda sağ ve sol AGD ölçümünün yaşla birlikte istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği yönündedir. Bu sonuç Dutra ve ark (2014) ile Ghosh ve ark (2010) ile uyumludur (142, 163). Ort. AGD değerleri bifosfonat kullanan erkeklerde sağ AGD kadınlardan yüksek bulunurken, sol AGD bayanlarda erkeklerden daha yüksek olarak bulundu. Sağlıklı hastalardan oluşan kontrol grubunda AGD değerlerinin kadınlarda erkeklerden daha düşük olduğu bulundu. Kontrol grubunda bilateral olarak ort. AGD değeri, bifosfonat kullananlardan daha yüksekti.

## 6. SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarına göre bifosfonat kullanmış veya kullanmakta olan hastalarda;

- Bilateral olarak GA değerleri yaş ve cinsiyetten etkilenmemektedir.
- Sağ ve sol AGA değerleri cinsiyetten etkilenmezken yaştan etkilenmektedir. Yaş arttıkça sağ ve sol AGA değerleri azalmaktadır.
- Sol KA değeri yaş ve cinsiyetten etkilenmezken, sağ KA yaş ve cinsiyetten etkilenmektedir. Erkeklerde ort. sağ KA değeri kadınlara göre daha yüksektir. Yaş arttıkça ort. sağ KA değeri azalmaktadır.
- Sağ ve sol MKK cinsiyetten etkilenirken yaştan etkilenmemektedir. Ort. MKK değeri erkeklerde kadınlardan daha yüksektir.
- Sağ ve sol MKİ cinsiyetten etkilenirken, sol MKİ yaştan da etkilenmektedir. Yaşın artmasıyla birlikte en çok rastlanılan kategori C2 iken, yaşla birlikte C3 kategorisinde artış görülmektedir. Bifosfonat kullananlarda C2 ve C3 kategorileri kontrol grubundaki bireylerden daha fazladır. Erkeklerde ve kadınlarda en çok görülen kategori C1'dir.
- Sağ ve sol PMİ yaş ve cinsiyetten etkilenmemektedir.
- Sağ ve sol AGİ yaş ve cinsiyetten etkilenmemektedir. Bifosfonat kullanan kadın ve erkek hastaların ort. AGİ değeri kontrol grubundaki bireylerden düşüktür.
- Sağ ve sol AGD yaş ve cinsiyetten etkilenmemekteydi. Sağ ort. AGD değeri erkeklerde daha yüksekken, sol AGD değeri kadınlarda daha yüksektir.

Bifosfonat tedavisi almakta veya alacak olan tüm hastalar bu ilaç grubunun çene kemiklerinde oluşturabileceği olası riskler, dental tedavi ve takibin önemi ile ilgili bilgilendirilmelidir. Bifosfonat tedavisine başlanılmadan önce hastanın hekimi ile diş hekimi arasında mutlaka bu yönde konsültasyon yapılmalı ve olası riskler göz önüne alınarak ekip çalışmasının sürekli olması sağlanmalıdır.

Gelecekteki çalışmalarda daha geniş bir örneklem grubunda, kullanılan bifosfonat türü, kullanım süresi, verilmiş şekli (oral veya i.v.) öğrenilerek hastanın uzun dönem takibi yapılarak ilacın kemik metabolizması üzerine olası kısa ve uzun dönem etkileri hakkında daha net bilgiler elde edilebilir.



## KAYNAKLAR

1. Luckman SP, Coxon FP, Ebetino FH, Russell RG, Rogers MJ. Heterocycle-containing bisphosphonates cause apoptosis and inhibit bone resorption by preventing protein prenylation: evidence from structure-activity relationships in J774 macrophages. *J Bone Miner Res.* 1998;13(11):1668-78.
2. Sparidans RW, Twiss IM, Talbot S. Bisphosphonates in bone diseases. *Pharm World Sci.* 1998;20(5):206-13.
3. Torres SR, Chen CS, Leroux BG, Lee PP, Hollender LG, Lloid M, et al. Mandibular inferior cortical bone thickness on panoramic radiographs in patients using bisphosphonates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015;119(5):584-92.
4. Önal A, Güven D. Bifosfonatlar ve Diş Hekimliği Bitirme Tezi: Ege Üniversitesi 2013.
5. Soydan S, Veziroğlu Şenel F, Araz K. Bifosfonata bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekrozun patogenezi ve tedavisi. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi.* 2009;33(3):61-8.
6. Franchimont N, Canalis E. Management of glucocorticoid induced osteoporosis in premenopausal women with autoimmune disease. *Autoimmunity reviews.* 2003;2(4):224-8.
7. Katz H. Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a report of three cases. *Journal of endodontics.* 2005;31(11):831-4.
8. Miller PD. Bisphosphonates: Pharmacology and use in the treatment of osteoporosis;. In: Marcus R FD, Nelson DA, Rosen CJ editor. San Diego USA: Elsevier American Pres. 2008. p. 1725-41.
9. Sarıdoğan M, Gün K. Postmenopozal osteoporoz tedavisinde uzun dönem bifosfonat kullanımı ve görülebilen yan etkiler. *Türkiye Osteoporoz Dünyasından.*1(16):66-71.

10. O'Ryan FS, Khoury S, Liao W, Han MM, Hui RL, Baer D, et al. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(7):1363-72.
11. Harorlı A, Dağistan S. *Dişhekimliği Radyolojisi*. Erzurum: Eser Ofset Matbaacılık; 2006. p. 2-331.
12. Erdem T, Şenel N. Dişhekimliğinde dijital radyografiler ve ağız içi kameralar. *Türk Diş hekimleri Birliği Dergisi* 2006;96:8-45.
13. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocrine reviews*. 1998;19(1):80-100.
14. Bartl R, Von Tresckow E, Bartl C. *Bisphosphonat-Manual*: Springer Science & Business Media; 2005.
15. Altay M. Bifosfonatlara bağlı gelişen çene osteonekrozlarının tedavisinde diyot lazerin destekleyici rolü. [Doktora Tezi]. Ankara: Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi 2012.
16. Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2007;65(12):2397-410.
17. Bartl R, Frisch B, von Tresckow E, Bartl C. *Bisphosphonates in medical practice: actions-side effects-indications-strategies*: Springer Science & Business Media; 2007.
18. Cooper A. Compliance with treatment for osteoporosis. *The Lancet*. 2006;368(9548):1648.
19. Russell RGG. Bisphosphonates: the first 40years. *Bone*. 2011;49(1):2-19.
20. Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB, Migliaretti G, Mozzati M. Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2007;104(2):249-58.
21. Senel FC, Tekin US, Durmus A, Bagis B. Severe osteomyelitis of the mandible associated with the use of non-nitrogen-containing bisphosphonate (disodium clodronate): report of a case. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2007;65(3):562-5.
22. Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone*. 2011;49(1):42-9.

23. Ruggiero SL, Woo S-B. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Dental Clinics of North America*. 2008;52(1):111-28.
24. Crawford BS, McNulty RM, Kraut EH, Turowski RC. Extended use of intravenous bisphosphonate therapy for the prevention of skeletal complications in patients with cancer. *Cancer investigation*. 2009;27(10):984-8.
25. Terpos E, Politou M, Rahemtulla A. The role of markers of bone remodeling in multiple myeloma. *Blood reviews*. 2005;19(3):125-42.
26. Russell R, Rogers M. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone*. 1999;25(1):97-106.
27. Reszka AA, Rodan GA. Mechanism of action of bisphosphonates. *Current osteoporosis reports*. 2003;1(2):45-52.
28. Boonekamp P, van der Wee-Pals Lv, Van Wijk-van Lennep M, Thesing CW, Bijvoet O. Two modes of action of bisphosphonates on osteoclastic resorption of mineralized matrix. *Bone and mineral*. 1986;1(1):27-39.
29. Löwik CW, Van der Pluijm G, Der Wee-Pals V, Treslong-De Groot V, Bloys H, Bijvoet O. Migration and phenotypic transformation of osteoclast precursors into mature osteoclasts: the effect of a bisphosphonate. *Journal of bone and mineral research*. 1988;3(2):185-92.
30. Shannon J, Shannon J, Modelevsky S, Grippo AA. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011;59(12):2350-5.
31. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo S-B. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *The Journal of the American Dental Association*. 2005;136(12):1658-68.
32. Sarasquete ME, González M, San Miguel JF, García-Sanz R. Bisphosphonate-related osteonecrosis: Genetic and acquired risk factors. *Oral diseases*. 2009;15(6):382-7.
33. Kimmel D. Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. *Journal of dental research*. 2007;86(11):1022-33.
34. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clinical Cancer Research*. 2006;12(20):6222s-30s.

35. Marx RE. Oral & Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws: History, Etiology, Prevention, and Treatment. *Ann R Coll Surg Engl.* 2009;91:446-50.
36. Tuncer YH. Bifosfonat tedavisi gören hastaların osteonekroz gelişimi yönünden değerlendirilmesi ve serumdan kemik rezorbsiyon parametrelerinin ölçülmesi. [Doktora Tezi]: Hacettepe Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi 2011.
37. Mundy GR. Bisphosphonates as anticancer drugs. *Expert opinion on investigational drugs.* 1999;8(12):2009-15.
38. Neville-Webbe HL, Gnani M, Coleman RE, editors. Potential anticancer properties of bisphosphonates. *Seminars in oncology*; 2010: Elsevier.
39. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcène A, Devy L, Foidart JM, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 2002;302(3):1055-61.
40. Gnani M, Clézardin P. Direct and indirect anticancer activity of bisphosphonates: a brief review of published literature. *Cancer treatment reviews.* 2012;38(5):407-15.
41. Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer research.* 2002;62(22):6538-44.
42. Cheng A, Mavrokokki A, Carter G, Stein B, Fazzalari N, Wilson D, et al. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. *Australian dental journal.* 2005;50(s2):S4-S.
43. Hino S, Murase R, Terakado N, Shintani S, Hamakawa H. Response of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible to alendronate: follow-up study by 99m Tc scintigraphy. *International journal of oral and maxillofacial surgery.* 2005;34(5):576-8.
44. Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D. Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. *International journal of oral and maxillofacial surgery.* 2006;35(7):588-93.
45. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* 2006;102(4):433-41.

46. Berenson J, Hirschberg R. Safety and convenience of a 15-minute infusion of zoledronic acid. *The Oncologist*. 2004;9(3):319-29.
47. Amanat N, McDonald M, Godfrey C, Bilston L, Little D. Optimal timing of a single dose of zoledronic acid to increase strength in rat fracture repair. *Journal of Bone and Mineral Research*. 2007;22(6):867-76.
48. Arden-Cordone M, Siris E, Lyles K, Knieriem A, Newton R, Schaffer V, et al. Antiresorptive effect of a single infusion of microgram quantities of zoledronate in Paget's disease of bone. *Calcified tissue international*. 1997;60(5):415-8.
49. McLeod NM, Brennan PA, Ruggiero SL. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a historical and contemporary review. *The Surgeon*. 2012;10(1):36-42.
50. Cryer B, Bauer DC, editors. Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal tract problems: what is the evidence? *Mayo Clinic Proceedings*; 2002: Elsevier.
51. Pazianas M, Cooper C, Ebetino FH, Russell RGG. Long-term treatment with bisphosphonates and their safety in postmenopausal osteoporosis. *Therapeutics and clinical risk management*. 2010;21(6):325-43.
52. Tanvetyanon T, Stiff P. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Annals of oncology*. 2006;17(6):897-907.
53. Öner B. Bifosfonat verilen ratlarda diş çekimi sonrasında iloprostun yara iyileşmesi üzerindeki etkilerinin değerlendirilmesi [Doktora Tezi]: Süleyman Demirel Üniversitesi; 2016.
54. Drake MT, Clarke BL, Khosla S, editors. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clinic Proceedings*; 2008: Elsevier.
55. Cartsos VM, Zhu S, Zavras AI. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people. *The Journal of the American Dental Association*. 2008;139(1):23-30.
56. Önal L. Bifosfonat uygulanan ratlarda fibroblast büyüme faktörü'nün diş çekimi sonrası mukoza anjiogenezine etkisinin değerlendirilmesi [Doktora Tezi]: Süleyman Demirel Üniversitesi; 2013.
57. Ruggiero SL, Mehrotra B. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: diagnosis, prevention, and management. *Annu Rev Med*. 2009;60:85-96.
58. Fedele S, Porter SR, D'Aiuto F, Aljohani S, Vescovi P, Manfredi M, et al. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *The American journal of medicine*. 2010;123(11):1060-4.

- 59.** Ruggiero SL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an overview. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011;1218(1):38-46.
- 60.** Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of oral and maxillofacial surgery*. 2005;63(11):1567-75.
- 61.** Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *Journal of clinical Oncology*. 2005;23(34):8580-7.
- 62.** Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention and early recognition. *The Journal of the American Dental Association*. 2005;136(12):1675-81.
- 63.** McCauley L, Li X. Distinguishing features of the oral cavity and its predisposition to osteonecrosis. *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*. 2007;7(4):356.
- 64.** Capsoni F, Longhi M, Weinstein R. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: the rheumatologist's role. *Arthritis research & therapy*. 2006;8(5):219.
- 65.** Lehrer S, Montazem A, Ramanathan L, Pessin-Minsley M, Pfail J, Stock RG, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, bone markers, and a hypothesized candidate gene. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(1):159-61.
- 66.** Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the allied task force committee of Japanese society for bone and mineral research, Japan osteoporosis society, Japanese society of periodontology, Japanese society for oral and maxillofacial radiology, and Japanese society of oral and maxillofacial surgeons. *Journal of bone and mineral metabolism*. 2010;28(4):365-83.
- 67.** Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. *Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity?* : Elsevier; 2007.
- 68.** Baloş TB. Bifosfonatlar ve Diş Hekimliği. *Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi dergisi*. 2007;16:57-60.
- 69.** Sarasquete ME, García-Sanz R, Marín L, Alcoceba M, Chillón MC, Balanzategui A, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a

genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. *Blood*. 2008;112(7):2709-12.

**70.** Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009;67(5):2-12.

**71.** Langland OE, Langlais RP. Early pioneers of oral and maxillofacial radiology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1995;80(5):496-511.

**72.** Ohba T, Katayama H. Comparison of orthopantomography with conventional periapical dental radiography. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1972;34(3):524-30.

**73.** Turgut E. Panoramik Radyografi. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*.1(2):154-60.

**74.** Turgut E. Ortopantomografla çekilen radiograflarda çeşitli organların aldığı ışın miktarının tayini. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 1978;6(1):1-9.

**75.** Thanyakarn C, Hansen K, Rohlin M. Measurements of tooth length in panoramic radiographs. 2: Observer performance. *Dentomaxillofacial Radiology*. 1992;21(1):31-5.

**76.** Açıkgöz A. Ortopantomografların Klinik Kullanımları. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 1996;6(2):80-5.

**77.** Harorlu A. Dişhekimliği Radyolojisi. 44. Erzurum: Atatürk Üniversitesi Yayınları; 1992. p. 468-75.

**78.** Manson-Hing LR. Pantomography today. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1972;34(5):832-7.

**79.** Turgut E, Kansu Ö. Panoramik radyografi ve anatomik oluşumların izlenmesi. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 1982;6(1):1-9.

**80.** Langland O, Sippy F. Anatomic structures as visualized on the orthopantomogram. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1968;26(4):475-84.

**81.** Oktay H, Gülyurt M. Panoramik radyografi. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 1984;8(1):57-63.

**82.** Molander B, Ahlqwist M, Gröndahl H, Hollender L. Comparison of panoramic and intraoral radiography for the diagnosis of caries and periapical pathology. *Dentomaxillofacial Radiology*. 1993;22(1):28-32.

- 83.** Leite L, Webber RL, Weems RA, Greer DF. Evaluation of off-axis projection geometry in dental panoramic radiography. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology.* 1994;77(2):183-94.
- 84.** Lloyd PM, Gambert SR. Periodic oral examinations and panoramic radiographs in edentulous elderly men. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology.* 1984;57(6):678-80.
- 85.** Lund T, Manson-Hing L. Relations between tooth positions and focal troughs of panoramic machines. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology.* 1975;40(2):285-93.
- 86.** McDavid WD, Welander U, Morris CR. Blurring effects in rotational panoramic radiography. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology.* 1982;53(1):111-5.
- 87.** Lund TM, Manson-Hing LR. A study of the focal troughs of three panoramic dental x-ray machines. Part I. The area of sharpness. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1975;39(2):318-28.
- 88.** Angulo F. La radiografía panorámica en pacientes edéntulos y parcialmente edéntulos. *Acta odontol venez.* 1989;27(2/3):60-7.
- 89.** Goaz PW. White, sC: oral radiology. Principles and Interpretation 2nd ed 5The CV, Mosby Co. 1987:587-608.
- 90.** Bayırlı G. Röntgen Işınları ve Diş Hekimliğinde Uygulamalar. İstanbul1985.
- 91.** Parks ET, Williamson GF. Digital radiography: an overview. *J Contemp Dent Pract.* 2002;3(4):23-39.
- 92.** Petrikowski CG. Introducing digital radiography in the dental office: an overview. *Journal-Canadian Dental Association.* 2005;71(9):651.
- 93.** Brennan J. An introduction to digital radiography in dentistry. *Journal of Orthodontics.* 2002;29(1):66-9.
- 94.** White SC, Pharoah MJ. Oral radiology: principles and interpretation: Elsevier Health Sciences; 2014.
- 95.** Soğur E, Akdeniz BG. Dişhekimleri ve dişhekimliği öğrencilerinin dijital radyografi hakkındaki bilgi, tutum ve davranışlarının değerlendirilmesi. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi.* 2005;32:207-13.
- 96.** Langland Oraf E, Langlais Robert P. Principles of Dental Imaging. Williams and Willkins; 1997.



- 97.** Møystad A, Svanaes D, Risnes S, Larheim T, Grøndahl H. Detection of approximal caries with a storage phosphor system. A comparison of enhanced digital images with dental X-ray film. *Dentomaxillofacial Radiology*. 1996;25(4):202-6.
- 98.** Eisenberg RL. *Radiology: An Illustrated History*: St Louis: Mosby-Year Book Inc.; 1992.
- 99.** Thomson EM, Johnson ON, De Lyre WR. *Essentials of dental radiography for dental assistants and hygienists*: Pearson; 2012.
- 100.** Dugas M, Trumm C, Stäbler A, Pander E, Hundt W, Scheidler J, et al. Case-oriented computer-based-training in radiology: concept, implementation and evaluation. *BMC medical education*. 2001;1(1):5.
- 101.** Mullins ME, Mehta A, Patel H, McLoud TC, Novelline RA. Impact of PACS on the education of radiology residents: the residents' perspective. *Academic radiology*. 2001;8(1):67-73.
- 102.** Evlice BK, Öztunç H. Dijital radyografi ve diş hekimliğinde ileri görüntüleme yöntemleri. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi*. 2013;22(2).
- 103.** Van Der Stelt PF. Filmless imaging: the uses of digital radiography in dental practice. *The Journal of the American Dental Association*. 2005;136(10):1379-87.
- 104.** Göğüş S, Güneri P. *Dijital Dişhekimliği*. 2007;27:18-25.
- 105.** Ağlarci OS, Yılmaz HH. *Diş hekimliğinde dijital radyografi [Digital Radiography in Dentistry]*. 2011.
- 106.** Arslantunalı TD, Özyöney G. Dişhekimliğinde dijital radyograflerin kullanımı. *Dişhekimliğinde Klinik* 2003;92:23-7.
- 107.** Vlasidis KZ, Skouteris CA, Velegrakis GA, Fragouli I, Neratzoulakis JM, Damiakis J, et al. Mandibular radiomorphometric measurements as indicators of possible osteoporosis in postmenopausal women. *Maturitas*. 2007;58(3):226-35.
- 108.** Klemetti E, Kolmakov S, Heiskanen P, Vainio P, Lassila V. Panoramic mandibular index and bone mineral densities in postmenopausal women. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*. 1993;75(6):774-9.
- 109.** Ozcan G, Sekerci AE, Gonen ZB. Are there any differences in mandibular morphology of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws?: a case-control study. *Dentomaxillofac Radiol*. 2016:201600471.
- 110.** Ledgerton D, Horner K, Devlin H, Worthington H. Radiomorphometric indices of the mandible in a British female population. *Dentomaxillofacial Radiology*. 1999;28(3):173-81.

- 111.** Benson BW, Prihoda TJ, Glass BJ. Variations in adult cortical bone mass as measured by a panoramic mandibular index. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology.* 1991;71(3):349-56.
- 112.** Dutra V, Susin C, da Costa NP, Veeck EB, Bahlis A, Fernandes AdRC. Measuring cortical thickness on panoramic radiographs: a validation study of the Mental Index. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* 2007;104(5):686-91.
- 113.** Gulsahi A, Yüzügüllü B, İmirzaloğlu P, Genç Y. Assessment of panoramic radiomorphometric indices in Turkish patients of different age groups, gender and dental status. *Dentomaxillofacial Radiology.* 2014.
- 114.** Dagistan S, Bilge O. Comparison of antegonial index, mental index, panoramic mandibular index and mandibular cortical index values in the panoramic radiographs of normal males and male patients with osteoporosis. *Dentomaxillofacial Radiology.* 2014.
- 115.** Hastar E, Yilmaz HH, Orhan H. Evaluation of mental index, mandibular cortical index and panoramic mandibular index on dental panoramic radiographs in the elderly. *Eur J Dent.* 2011;5(1):60-7.
- 116.** Taguchi A, Sueti 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. *Dentomaxillofacial Radiology.* 1996;25(5):263-7.
- 117.** Dutra V, Devlin H, Susin C, Yang J, Horner K, Fernandes ARC. Mandibular morphological changes in low bone mass edentulous females: evaluation of panoramic radiographs. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* 2006;102(5):663-8.
- 118.** Knezović Zlatarić D, Čelebić A, Lazić B, Baučić I, Komar D, Stipetić-Ovčariček J, et al. Influence of age and gender on radiomorphometric indices of the mandible in removable denture wearers. *Collegium antropologicum.* 2002;26(1):259-66.
- 119.** Mattila K, Altonen M, Haavikko K. Determination of the gonial angle from the orthopantomogram. *The Angle orthodontist.* 1977;47(2):107-10.
- 120.** Sato H, Kawamura A, Yamaguchi M, Kasai K. Relationship between masticatory function and internal structure of the mandible based on computed

tomography findings. American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics. 2005;128(6):766-73.

**121.** Sanders DA, Rigali PH, Neace WP, Uribe F, Nanda R. Skeletal and dental asymmetries in Class II subdivision malocclusions using cone-beam computed tomography. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 2010;138(5):542. e1-. e20.

**122.** You K-H, Lee K-J, Lee S-H, Baik H-S. Three-dimensional computed tomography analysis of mandibular morphology in patients with facial asymmetry and mandibular prognathism. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 2010;138(5):540. e1-. e8.

**123.** Baek C, Paeng J-Y, Lee JS, Hong J. Morphologic evaluation and classification of facial asymmetry using 3-dimensional computed tomography. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery. 2012;70(5):1161-9.

**124.** Katayama K, Yamaguchi T, Sugiura M, Haga S, Maki K. Evaluation of mandibular volume using cone-beam computed tomography and correlation with cephalometric values. Angle Orthod. 2014;84(2):337-42.

**125.** Tozoğlu Ü, Çakur B. Evaluation of the morphological changes in the mandible for dentate and totally edentate elderly population using cone-beam computed tomography. Surgical and Radiologic Anatomy. 2014;36(7):643-9.

**126.** Imirzalioglu P, Yuzugullu B, Gulsahi A. Correlation between residual ridge resorption and radiomorphometric indices. Gerodontology. 2012;29(2):e536-e42.

**127.** Nackaerts O, Gijbels F, Sanna A-M, Jacobs R. Is there a relation between local bone quality as assessed on panoramic radiographs and alveolar bone level? Clinical oral investigations. 2008;12(1):31-5.

**128.** Çakur B, Dağistan S, Sümbüllü MA. No correlation between mandibular and non-mandibular measurements in osteoporotic men. Acta Radiologica. 2010;51(7):789-92.

**129.** Kechagia NM. İskeletsel sınıf I, sınıf II, sınıf III vakaların panoramik radyografi özelliklerinin belirlenmesi: Ankara Üniversitesi; 2010.

**130.** Duinkerke ASH. Interpretation and densitometric quantification of periapical structures in dental radiographs: [Sl: sn]; 1976.

**131.** Duckworth J, Judy P, Goodson J, Socransky S. A method for the geometric and densitometric standardization of intraoral radiographs. Journal of periodontology. 1983;54(7):435-40.

- 132.** Akdeniz BG. Endosseöz implantlarda seçilen bölgenin elverişliliğinin panoramik radyografi ve bilgisayarlı tomografi kullanımı ile kalitatif ve kantitatif olarak kıyaslamalı değerlendirilmesi [Doktora tezi]. İzmir: Ege Üniversitesi 1995.
- 133.** Akcam MO, Altıok T, Özdiler E. Panoramic radiographs: a tool for investigating skeletal pattern. American journal of orthodontics and dentofacial orthopedics. 2003;123(2):175-81.
- 134.** Lucchesi M, Wood R, Nortje C. Suitability of the panoramic radiograph for assessment of mesiodistal angulation of teeth in the buccal segments of the mandible. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 1988;94(4):303-10.
- 135.** Larheim T, Svanaes D. Reproducibility of rotational panoramic radiography: mandibular linear dimensions and angles. American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics. 1986;90(1):45-51.
- 136.** Amir Ć, Asja Ce, Melita V-P, Adnan Ć, Vjekoslav J, Muretić I. Evaluation of the precision of dimensional measurements of the mandible on panoramic radiographs. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 1998;86(2):242-8.
- 137.** Kjellberg H, Ekestubbe A, Kiliaridis S, Thilander B. Condylar height on panoramic radiographs: a methodologic study with a clinical application. Acta odontologica Scandinavica. 1994;52(1):43-50.
- 138.** Habets L, Bras J, Borgmeyer-Hoelen A. Mandibular atrophy and metabolic bone loss: endocrinology, radiology and histomorphometry. International journal of oral and maxillofacial surgery. 1988;17(3):208-11.
- 139.** Türp J, Vach W, Harbich K, Alt K, Strub J. Determining mandibular condyle and ramus height with the help of an Orthopantomogram®—a valid method? Journal of oral rehabilitation. 1996;23(6):395-400.
- 140.** Stramotas S, Geenty JP, Darendeliler MA, Byloff F, Berger J, Petocz P. The reliability of crown–root ratio, linear and angular measurements on panoramic radiographs. Clinical orthodontics and research. 2000;3(4):182-91.
- 141.** Larheim TA, Svanaes DB, Johannessen S. Reproducibility of radiographs with the orthopantomograph 5: tooth-length assessment. Oral surgery, oral medicine, oral pathology. 1984;58(6):736-41.
- 142.** Dutra V, Yang J, Devlin H, Susin C. Mandibular bone remodelling in adults: evaluation of panoramic radiographs. Dentomaxillofacial Radiology. 2014.

- 143.** Jung T, Tschernitschek H, Hippen H, Schneider B, Borchers L. Elongated styloid process: when is it really elongated? *Dentomaxillofacial Radiology*. 2014.
- 144.** Fish S. Change in the gonial angle. *Journal of oral rehabilitation*. 1979;6(3):219-27.
- 145.** Ogawa T, Osato S, Shishido Y, Misaki K. Relationships between the gonial angle and mandibular ramus morphology in dentate subjects: a panoramic radiophotometric study. *Journal of Oral Implantology*. 2012;38(3):203-10.
- 146.** Ceylan G, Yanıkoglu N, Yılmaz AB, Ceylan Y. Changes in the mandibular angle in the dentulous and edentulous states. *The Journal of prosthetic dentistry*. 1998;80(6):680-4.
- 147.** Ohm E, Silness J. Size of the mandibular jaw angle related to age, tooth retention and gender. *Journal of oral rehabilitation*. 1999;26(11):883-91.
- 148.** Upadhyay RB, Upadhyay J, Agrawal P, Rao NN. Analysis of gonial angle in relation to age, gender, and dentition status by radiological and anthropometric methods. *Journal of forensic dental sciences*. 2012;4(1):29.
- 149.** Casey DM, Emrich LJ. Changes in the mandibular angle in the edentulous state. *The Journal of prosthetic dentistry*. 1988;59(3):373-80.
- 150.** Böhm B, Hirschfelder U. Localization of lower right molars in a panoramic radiograph, lateral cephalogram and dental CT. *Journal of Orofacial Orthopedics/Fortschritte der Kieferorthopädie*. 2000;61(4):237-45.
- 151.** Grgić O, Kovačev-Zavišić B, Veljović T, Novaković-Paro J, Maravić T, Bajkin B. The influence of bone mineral density and bisphosphonate therapy on the determinants of oral health and changes on dental panoramic radiographs in postmenopausal women. *Clinical oral investigations*. 2017;21(1):151-7.
- 152.** Wical KE, Swoope CC. Studies of residual ridge resorption. Part I. Use of panoramic radiographs for evaluation and classification of mandibular resorption. *The Journal of prosthetic dentistry*. 1974;32(1):7-12.
- 153.** Kribbs PJ. Comparison of mandibular bone in normal and osteoporotic women. *The Journal of prosthetic dentistry*. 1990;63(2):218-22.
- 154.** Taguchi A, Ohtsuka M, Tsuda M, Nakamoto T, Kodama I, Inagaki K, et al. Risk of vertebral osteoporosis in post-menopausal women with alterations of the mandible. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2014.

- 155.** Yüzügüllü B, Gulsahi A, Imirzalioglu P. Radiomorphometric indices and their relation to alveolar bone loss in completely edentulous Turkish patients: a retrospective study. *The Journal of prosthetic dentistry*. 2009;101(3):160-5.
- 156.** Horner K, Devlin H. The relationships between two indices of mandibular bone quality and bone mineral density measured by dual energy X-ray absorptiometry. *Dentomaxillofacial Radiology*. 1998;27(1):17-21.
- 157.** Raustia A, Salonen M. Gonial angles and condylar and ramus height of the mandible in complete denture wearers—a panoramic radiograph study. *Journal of oral rehabilitation*. 1997;24(7):512-6.
- 158.** Huumonen S, Sipilä K, Haikola B, Tapio M, Söderholm AL, Remes-LY, et al. Influence of edentulousness on gonial angle, ramus and condylar height. *Journal of Oral Rehabilitation*. 2010;37(1):34-8.
- 159.** Joo J-K, Lim Y-J, Kwon H-B, Ahn S-J. Panoramic radiographic evaluation of the mandibular morphological changes in elderly dentate and edentulous subjects. *Acta Odontologica Scandinavica*. 2013;71(2):357-62.
- 160.** Xie Q-F, Ainamo A. Correlation of gonial angle size with cortical thickness, height of the mandibular residual body, and duration of edentulism. *The Journal of prosthetic dentistry*. 2004;91(5):477-82.
- 161.** Yanıkoğlu N, Yılmaz B. Radiological evaluation of changes in the gonial angle after teeth extraction and wearing of dentures: a 3-year longitudinal study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2008;105(6):e55-e60.
- 162.** Carlsson G, Persson G. Morphologic changes of the mandible after extraction and wearing of dentures. A longitudinal, clinical, and x-ray cephalometric study covering 5 years. *Odontologisk revy*. 1967;18(1):27.
- 163.** Ghosh S, Vengal M, Pai KM, Abhishek K. Remodeling of the antegonial angle region in the human mandible: a panoramic radiographic cross-sectional study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010;15(5):e802-7.
- 164.** Osato S, Kuroyama I, Nakajima S, Ogawa T, Misaki K. Differences in 5 anatomic parameters of mandibular body morphology by gonial angle size in dentulous Japanese subjects. *Annals of Anatomy-Anatomischer Anzeiger*. 2012;194(5):446-51.
- 165.** Enlow DH, Bianco HJ, Eklund S. The remodeling of the edentulous mandible. *The Journal of prosthetic dentistry*. 1976;36(6):685-93.

- 166.** Ali I, Yamada K, Hanada K. Mandibular antegonial and ramus notch depths and condylar bone change. *Journal of oral rehabilitation*. 2005;32(1):1-6.
- 167.** Bader G, Lavigne G. Sleep bruxism; an overview of an oromandibular sleep movement disorder: review article. *Sleep medicine reviews*. 2000;4(1):27-43.
- 168.** Bras J, Van Ooij C, Abraham-Inpijn L, Wilmink J, Kusen G. Radiographic interpretation of the mandibular angular cortex: A diagnostic tool in metabolic bone loss: Part II. Renal osteodystrophy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*. 1982;53(6):647-50.
- 169.** Bollen A-M, Taguchi A, Hujoel PP, Hollender LG. Number of teeth and residual alveolar ridge height in subjects with a history of self-reported osteoporotic fractures. *Osteoporosis international*. 2004;15(12):970-4.
- 170.** Xie Q, Wolf J, Ainamo A. Quantitative assessment of vertical heights of maxillary and mandibular bones in panoramic radiographs of elderly dentate and edentulous subjects. *Acta Odontologica Scandinavica*. 1997;55(3):155-61.

## **EKLER**

**EK-1:** Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar  
Etik Kurul Kararı





**EK-1: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul Kararı**



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı: 407

22.08./2016

Sayın,  
Doç.Dr.Ümmühan TOZOĞLU  
Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi  
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz,  
"Bifosfonat Kullanan Hastalarda Mandibulanın Radyografik Olarak Değerlendirilmesi" adlı  
çalışmaya ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi rica ederim.

Prof.Dr.Arda TAŞATARGİL  
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı

ASLININ AYNISIDIR

Mehmet ATEŞ  
A.U.T.F. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
Sekreteri

Eki: Etik Kurul Kararı

Adres : Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 1. Kat ANTALYA  
Tel : (242)249 69 54  
Faks : (242) 249 69 03  
e-posta : etik@akdeniz.edu.tr

## EK-1 Devamı

T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

2016

### KARAR

<b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>	ETİK KURULUN ADI	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Morfoloji Binası A Blok 1. Kat No: A1-05 Kampüs /ANTALYA
	TELEFON	0 (242) 249 69 54
	FAKS	0 (242) 249 69 03
	E-POSTA	etik@akdeniz.edu.tr
	ETİK KURUL KODU	2012-KAEK-20
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr.Ümmühan TOZOĞLU	
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bifosfonat Kullanan Hastalarda Mandibulanın Radyografik Olarak Değerlendirilmesi	
<b>KARAR BİLGİLERİ</b>	Karar No: 470	Tarih: 17.08.2016
	Yukarıda bilgileri verilen çalışmanın yapılmasında bilimsel ve etik açısından sakınca olmadığına oy birliği ile karar verilmiştir.	
Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.		

ASLININ AYNISIDIR

**Mehmet ATES**  
Akdeniz Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu  
Sekreteri

**Prof.Dr. Arma TAŞATARGİL**  
Başkan

**Prof.Dr. Arma TAŞATARGİL**  
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

**Öğr.Gör.Dr.M. Levant ÖZGÖNÜL**  
Başkan Yardımcısı

**Prof.Dr. Gülşay ÖZBİLİM**  
Üye (İznil)

**Prof.Dr. Dilara İNAN**  
Üye (İznil)

**Prof.Dr. Necmiye HADİMOĞLU**  
Üye (İznil)

**Doç.Dr. Gülsüm Özge BAYSAK**  
Üye

**Doç.Dr. Dijle KİPMEN KORGUN**  
Üye

**Doç.Dr. Ali Berkant AVCI**  
Üye (Katılmadı)

**Doç.Dr. Özgür DURSUN**  
Üye

**Yrd.Doç.Dr. Melih TÜRKAY**  
Üye

**Dr. Ünal MÜLÜR**  
Üye

**Turgut ALTUN**  
Üye

**Av. Mustafa AÇIKEL**  
Üye

## ÖZGEÇMİŞ

### Kişisel Bilgiler

Adı	Büşra	Uyruğu	TC.
Soyadı	Tanrıkol	Tel no	05074378184
Doğum tarihi	18.08.1986	e-posta	busra.dilek@hotmail.com

### Eğitim Bilgileri

Mezun olduğu kurum		Mezuniyet yılı
Lise	Eskişehir Kılıçoğlu Anadolu Lisesi	2004
Lisans/Yüksek Lisans	Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2010
Doktora	Akdeniz Üniversitesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı	2017

### İş Deneyimi

Görevi	Kurum	Süre (yıl-yıl)
Diş Hekimi	Kütahya BSK Anadolu Hastanesi	2010-2011
Diş Hekimi	Özel Muayenehane	2011-2013
Araştırma Görevlisi	Akdeniz Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi ABD.	2013-2017

Yabancı Dilleri	Sınav türü	Puanı

### Proje Deneyimi

Proje Adı	Destekleyen kurum	Süre (Yıl-Yıl)

### Burslar-Ödüller:

### Yayınlar ve Bildiriler:

1. Alkış HT, Tozoğlu U, Çiftçi ME, Yılmaz SG, Tanrıkol B. Evaluation of Radiographic Features of Supernumerary Teeth in Panoramic Radiographs in the Turkish Population. European Congress of Dentomaxillofacial Radiology, 2016.

2. Tanrıkol B, Alkış HT, Tozoğlu U, Çiftçi ME. Amelogenesis imperfecta, hypoplastic type associated: a case report. European Congress of Dentomaxillofacial Radiology, 2016.
3. Tanrıkol B, Tozoğlu U. Florid semento-osseöz displazi: olgu raporu. Oral Diagnoz ve Maksillofasiyal Radyoloji Derneği 7. Uluslararası Kongresi, 2017.
4. Tanrıkol B, Tozoğlu U, Yılmaz SG, Alkış HT. Stafne kemik kavitesi: olgu sunumu. Oral Diagnoz ve Maksillofasiyal Radyoloji Derneği 7. Uluslararası Kongresi, 2017.

