

Bifosfonat kullanan hastaların mandibular kemik yapısının fraktal analiz ile incelenmesi

Neşe İspekter(0000-0002-1009-8297)^α, Aykağan Coşgunarslan(0000-0002-4988-4500)^α,
Murat Canger(0000-0002-0798-9355)^α, Damla Soydan(0000-0002-9369-726X)^α,
Hatice Cansu Kış(0000-0003-4956-7537)^α, Fatma Zehra Tanyeri(0000-0002-9269-2459)^α

Selcuk Dent J, ODMFR 2019 Kongre Kitapçığı Özel Sayısı

Başvuru Tarihi: 28 Aralık 2018
Yayına Kabul Tarihi: 06 Şubat 2019

ÖZ

Bifosfonat kullanan hastaların mandibular kemik yapısının fraktal analiz ile incelenmesi

Amaç: Bifosfonatlar, osteoklastik aktiviteyi baskılayarak kemik yıkımını azaltması nedeniyle kemik metabolizmasını etkileyen pek çok hastalıkta kullanılmaktadır. Fraktal analiz fraktal yapı kompleksitesini tarif etmek için kullanılan bir metottur ve sayısal olarak fraktal boyut (FB) değeri ile ifade edilir

Gereç ve Yöntemler: Fraktal analiz metodu kullanılarak malignansi sebebiyle bifosfonat kullanan hastaların çene kemiğinin trabeküler yapısı kontrol hastalarıyla karşılaştırıldı. Çalışmamız 81 bifosfonat kullanan hasta 81 kontrol grubu hastasından elde edilen verilerle retrospektif olarak yürütüldü. Kullanılan panoramik radyografiler Instrumentarium Dental Orthopantomograph OP200 D cihazı ile alınmıştı. Fraktal boyutlar (FB) Image J v 1.52 programı ile hesaplandı. Çalışmamız 81 bifosfonat kullanan hasta 81 kontrol grubu hastasından elde edilen verilerle retrospektif olarak yürütüldü. Analizin yapıldığı ilgili alanlar (İA) manuel olarak seçildi.

Bulgular: Bifosfonat kullanan hastalar ve kontrol grubunda İA1, İA2 ve İA3 değişkenleri normal dağılıma uymuyordu. İA1 ve İA2 de FB değerleri bifosfonat kullanan hastalarda kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. İA1 ve İA2 için istatistik anlamlılık düzeyi sırasıyla p=0.002 ve p=0.004 dır. İA3 de hasta grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Sonuç: Yüksek fraktal boyut değeri kemik trabeküler yoğunluğunu ve kompleks trabeküler mimariyi gösterir. Bu çalışmada bifosfonat kullanan hastalarda FB değeri, kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Fraktal analiz metodu bifosfonat ve kemik metabolizmasını etkileyen diğer ilaçların çene kemikleri üzerindeki etkisini değerlendirmek için etkin bir metottur.

ANAHTAR KELİMELER

Bifosfonat, fraktal analiz, panoramik radyograf

ABSTRACT

Evaluation of mandibular bone structure of patients who use bisphosphonate with fractal analysis

Background: Bisphosphonate are used in many diseases that effect bone metabolism for it suppresses osteoclastic activity and reduces bone destruction. Fractal analysis is a method to describe complexity of fractal structure. Fractal analysis is expressed numerically with fractal dimension (FD).

Methods: Trabecular structure of mandible of patients who uses bisphosphonate due to malignancy was compared to control group patients using fractal analysis method. Our study was carried out retrospectively with 81 patients who received bisphosphonate and 81 patients in control group panoramic radiographs were taking with Instrumentarium Dental Orthopantomography OP200 D device. Fractal dimensions (FDs) were estimated with Image J v 1.52 software. Region of interests (ROI) were selected manually.

Results: ROI1, ROI2, ROI3 parameters did not distribute normal in study and control group FD values of RO1 and ROI2 were found higher in patients who use bisphosphonates comparing to control group. Statistical significance level (p) were found 0.002 and 0.004 for ROI1 And ROI2, respectively. No significant difference was found between study and tests groups for ROI3.

Conclusion: High FD value represents trabecular bone density and complexity of trabecular architecture. In this study, FD value of patients who use bisphosphonate were found higher comparing to control group. Fractal analysis is an efficient method to evaluate the effect of bisphosphonates and other drugs that effect bone metabolism on jaws.

KEYWORDS

Bisphosphonate, fractal analysis, panoramic radiograph

GİRİŞ

Bifosfonatlar paget hastalığı, multiple myelom, osteogenesis imperfekta gibi kemik hastalıkları ve kemik metastazlarının tedavisinde kullanılan, osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu baskılayarak etki gösteren ilaçlardır.¹⁻

³ Bunlar, sistemik dolaşımda hızlıca aktive olarak osteoklastik aktivitenin yoğun olduğu kemik mineral yüzeyinde yoğunlaşmaktadır. Kemikteki yarılanma ömrü oldukça uzundur, 1-10 yıl arasında değişebilmektedir.⁴⁻⁶ Trabeküler

^α Erciyes Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Kayseri

yapıları incelemek için ortaya atılmış birçok metot vardır ancak günümüzde en sıklıkla kullanılan fraktal analizdir ve sayısal olarak fraktal boyut (FB) değeri ile ifade edilir.⁷ Bu çalışmanın amacı bifosfonat kullanan hastaların kemik trabekül yapısının kullanmayan hastalarla karşılaştırılıp fraktal analiz yöntemiyle değerlendirilmesidir.

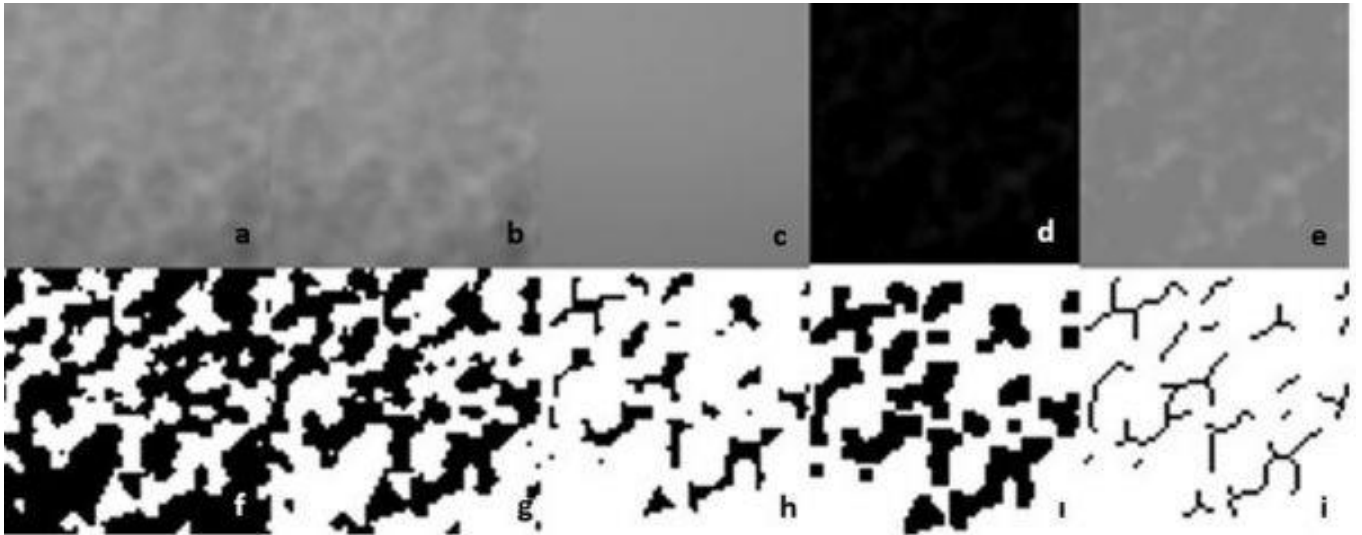
GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı'na başvuran hastaların panoramik radyografları üzerinden retrospektif olarak yapıldı. Araştırma için Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Hasta grubu sadece malignite nedeniyle bifosfonat kullanan hastalar arasından seçildi. Bu grup yaşları 35 ile 91 arasında değişen 21'i erkek 81 hastadan oluşuyordu (yaş ortalaması 62.12). Kontrol grubundaki hastaların kemik metabolizma hastalığı yoktu ve kemik metabolizmasını etkileyen herhangi bir ilaç kullanmıyorlardı. Kontrol grubu yaşları 35 ile 90 arasında değişen 21'i erkek 81 hastadan oluşuyordu (yaş ortalaması 62.48). Fraktal analiz panoramik radyograflar üzerinden yapıldı. Panoramik radyograflar Instrumentarium Dental Orthopantomograph OP200 D cihazı ile alınmıştı. Fraktal boyutlar Image J v 1.52 programı ile hesaplandı. Anatomik landmarklar göz önüne alınarak standardize edilebilecek alanlarda; ramusda ve mandibulada ilgili alanlar (İA) manuel olarak seçildi. İnflamatuvar değişikliklerin neden olduğu yanlış yorumlamalardan kaçınmak için periapikal ve periodontal bölgelerden uzak duruldu. İA1 mandibular kanalın altında angulus mandibula bölgesinden, İA2 mandibular foramenin üzerinde mandibular ramusun ortasından İA3 mandibula korpusunun alt kenarındaki kortikal kemikten seçildi (**Resim 1**). Fraktal analiz White ve Rudolph'un metodu kullanılarak yapıldı. İlgili alanlar, panoramik radyograflarda mandibular kemik üzerinde (60 x 60 pixel) olacak şekilde seçildi. İlgili alanın kopyası elde edildi. Görüntü Gaussian filtresi ile bulanıklaştırıldı. Oluşturulan bu yeni görüntü orijinal görüntüden çıkartıldı. Her bir piksel lokasyonuna 128 gri tonu eklenerek kemik iliği boşlukları ve trabeküller birbirinden ayrıldı. Elde edilen görüntü threshold versiyonu edilerek kemik iliği boşlukları ve trabeküller anahatları ile çizilmiş oldu. Görüntü binarize edildi. Elde edilen görüntüde oluşan istenmeyen dalgalanmalar (noise), erozyon (erode) ile elimine edildi. Dilatasyon (dilata) ile yapılar daha da belirgin hale geldi. 'Skeletonize' seçeneği ile trabeküler yapının ana hatları iskeletsel olarak belirlendi (**Resim 2**). Programın kutu sayma fonksiyonu kullanılarak, görüntü boyutları 2,3,4,6,8,12,16,32,64 piksel olan karelere bölündü ve her farklı boyuttaki pikseller için trabeküllerin bulunduğu kareler ve görüntüdeki toplam kare sayısı hesaplandı. Bu değerlerin logaritmik ölçekte grafiği çizildi ve bu grafik üzerinden noktalara en iyi uyan doğru çizildi. Doğrunun eğimi yapının karmaşıklığını gösteren fraktal boyut değerini vermektedir.



Resim1. İlgili alanların seçilmesi



Resim 2. a: crop, b: duplicate, c: gussian blur, d: image calculator, e:math, f: threshold, g:make binary, h: erode, i: dilate, i: skeletonize

BULGULAR

İstatistik analiz SPSS programı ile yapıldı. Elde edilen verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testi kullanılarak test edildi. Kontrol grubu ve bifosfonat kullanan grupları arasında $\bar{A}1$, $\bar{A}2$ ve $\bar{A}3$ değişkenleri Mann-Whitney U testi kullanarak karşılaştırıldı

Çalışmamızda 42 erkek ve 120 kadın toplam 162 hastadan elde edilen veriler kullanılmıştır. $\bar{A}1$, $\bar{A}2$ ve $\bar{A}3$ değişkenleri hem hasta hem sağlıklı grupta normal dağılıma uymuyordu ($p < 0,05$). $\bar{A}1$ ($p=0,002$) ve $\bar{A}2$ ($p=0,004$) değerleri bakımından çalışma grubu hastalarının FB değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış bulundu. $\bar{A}3$ değişkeni bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştı ($p=0,538$). İstatistiksel veriler tablolarda gösterildi (Tablo 1, Tablo 2, Tablo 3).

Tablo 1. $\bar{A}1$ için istatistiksel veriler

Bifosfonat	n	Ortanca	Ortalama Sıra	En Küçük Değer	En Büyük Değer	Ç1	Ç3
Hasta	81	1.4000	92.7778	1.1200	1.5100	1.3400	1.4500
Kontrol	81	1.3600	70.2222	0.8600	1.5100	1.2700	1.4200

Tablo 2. $\bar{A}2$ için istatistiksel veriler

Bifosfonat	n	Ortanca	Ortalama Sıra	En Küçük Değer	En Büyük Değer	Ç1	Ç3
Hasta	81	1.4100	92.1296	1.1100	1.5400	1.3500	1.4400
Kontrol	81	1.3800	70.8704	0.9900	1.7600	1.2800	1.4300

Tablo 3. İA3 için istatistiksel veriler

Bifosfonat	n	Ortanca	Ortalama Sıra	En Küçük Değer	En Büyük Değer	Ç1	Ç3
Hasta	81	1.3100	83.7654	0.9900	1.5100	1.2200	1.3700
Kontrol	81	1.2900	79.2346	0.8300	1.9200	1.2200	1.3600

TARTIŞMA

Fraktal analiz, kemik yapıdaki potansiyel anomalilerin ve hastalıkların şiddetinin belirlenmesi için kullanılan son yıllarda popülerlik kazanmış bir yöntemdir. Yüksek FB daha yoğun, az gözenekli trabekül ile daha karmaşık bir kemik yapısını temsil eder.⁸ Bizim çalışmamızda FB değeri İA1 ve İA2 için hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Çalışma grubunda bölgeler arasında FB değerleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır. Demiralp ve ark.⁸ da panoramik radyografiler üzerinde yapılan benzer çalışmalarında, ortalama FB değerlerini çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı bulmuştur. Bu bulgular bizim çalışmamızın bulgularıyla uyum içerisindedir. Torres ve ark.⁹ bifosfonat ile ilişkili osteonekrozlu hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında FB'yi karşılaştırmak için Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi kullanmışlardır. Sonuçlar çalışma grubunda kontrol grubundan daha yüksek FB değerleri göstermektedir ve sadece mandibular kanal üzerindeki süngerimsi kemikte anlamlı bir farklılık vardır.

Çalışmamızda farklı olarak bifosfonat kullanan hastalarla kontrol grubunun kortikal kemikteki FB değerleri karşılaştırılıp anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışmamızın en büyük limitasyonu kullanılan ilaç prosedürleri ve kullanım sürelerinin bilinmemesidir.

SONUÇ

Sonuç olarak, fraktal analiz kemikteki trabeküler yapının değişimlerini değerlendirmek için uygun bir yöntemdir. Kemik yapısını etkileyen bifosfonat gibi ilaçların kemik yapısı üzerinde etkisini değerlendirmek için FD kullanılarak daha detaylı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. The Lancet. 1996;348(9041):1535-41.
2. Reid IR. Osteonecrosis of the jaw who gets it, and why? Bone. 2009;44(1):4-10.
3. Allen MR, Burr DB. Bisphosphonate effects on bone turnover, microdamage, and mechanical properties: what we think we know and what we know that we don't know. Bone. 2011;49(1):56-65.
4. Bilezikian JP. Osteonecrosis of the jaw-do bisphosphonates pose a risk? N Engl J Med. 2006;355(22):2278.

5. Diel IJ, Bergner R, Grötz KA. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. *J Support Oncol.* 2007;5(10):475-82.
6. Ahmadov r, Karacaoğlu F, Akkaya . Diş Hekimlerinin Bifosfonatlar ve Bifosfonat İlişkili Çene Nekrozu Hakkında Bilgi, Düşünce ve Davranışlarının Değerlendirilmesi. *T Klin Diş Hek Bil.* 2018;24(2).
7. Sanchez-Molina D, Velazquez-Ameijide J, Quintana V, Arregui-Dalmases C, Crandall JR, Subit D, et al. Fractal dimension and mechanical properties of human cortical bone. *Med Eng Phys.* 2013;35(5):576-82.
8. Demiralp KÖ, Kurşun-Çakmak EŞ, Bayrak S, Akbulut N, Atakan C, Orhan K. Trabecular structure designation using fractal analysis technique on panoramic radiographs of patients with bisphosphonate intake: a preliminary study. *Oral Radiol.* 1-6.
9. Torres S, Chen C, Leroux B, Lee P, Hollender L, Schubert M. Fractal dimension evaluation of cone beam computed tomography in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. *Dentomaxillofac Radiol.* 2011;40(8):501-5.