

# Sistemik Glukokortikoid Kullanan Hastaların Mandibular Kemik Yapısının Fraktal Analiz ile Değerlendirilmesi

## Evaluation of Mandibular Bone Structure of Patients Who Using Systemic Glucocorticoid with Fractal Analysis

Nihal Ersu, Meryem Etöz, Rıdvan Akyol, F. Zehra Tanyeri

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

**Özet:** Glukokortikoidler, güçlü antiinflamatuar, antialerjik, immünsüpresif etkileri nedeniyle birçok inflamatuvar, allerjik ve otoimmün hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçlardır. Glukokortikoid bağımlı osteoporoz, sekonder osteoporozun ve 50 yaş altında görülen osteoporozun en sık nedeni olmakla birlikte osteoporozun en sık iyatrojenik nedenidir. Glukokortikoidlerin kemik üzerindeki baskın etkisi, kemik formasyonunun bozulmasıdır. Kemik mineral yoğunluğunda azalma glukokortikoidlerin hızlı etkilerindedir. Fraktal analiz (FA), trabeküller kemik gibi karmaşık yapıların incelenmesinde kullanılan matematiksel bir ölçüm tekniğidir ve sayısal olarak fraktal boyut (FB) değeriyle ifade edilir. Bu çalışmanın amacı sistemik glukokortikoid kullanan hastaların mandibularlarının FA metoduyla değerlendirilmesidir. Anamnez kayıtları baz alınarak sistemik glukokortikoid kullandığı tespit edilen hastaların panoramik radyografları retrospektif olarak tarandı. FA metodu kullanılarak glukokortikoid kullanan hastaların mandibular kemiklerinin trabeküler yapısı kontrol hastalarıyla karşılaştırıldı. Çalışmamızda 69 glukokortikoid kullanan hasta ve 69 sistemik olarak sağlıklı kontrol hastası mevcuttu. Panoramik radyograflar üzerinde ölçümler için 4 farklı alan ramus (İA1), angulus (İA2), mental foramen önü (İA3), mandibular kortikal alan (İA4) manuel olarak seçildi. FB, ImageJ programı ile hesaplandı. Bulgular: Hasta ve kontrol gruplarında dört farklı lokalizasyona ait FB ölçümleri sonucuna göre, IA1, IA2, IA3 lokalizasyonlarında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. (p=0.227, 0.268, 0.271) IA4'te yapılan ölçümler arasında ise istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. (p=0.046) Hasta grubunda IA4'teki FB ölçümlerinin ortalaması, kontrol grubuna göre daha düşüktü. FB değerinin yüksek olması kemik trabekülasyon yoğunluğu ile doğru orantılı bir veridir. Bu çalışmada glukokortikoid kullanan hastalarda IA4'te FB'de anlamlı azalma gözlenmiştir. Mandibular kemik dokusunda değişikliklere yol açabilen ilaç kullanan hastalarda kemikte trabekülasyon kayıplarını değerlendirmede FA kullanılabilecek bir yöntemdir.

**Anahtar Kelimeler:** fraktal analiz, glukokortikoid, mandibula, osteoporoz

**Abstract:** Glucocorticoids are drugs used in the treatment of many inflammatory, allergic and autoimmune diseases. Glucocorticoid-induced osteoporosis is the most common cause of secondary osteoporosis, at the same time is the most common cause of iatrogenic osteoporosis. The dominant effect of glucocorticoids on the bone structure is the deterioration of bone formation. Reduced bone mineral density is one of the rapid effects of glucocorticoids. Fractal analysis is a method to describe complexity of trabecular bone structure. Fractal analysis is expressed numerically with fractal dimension (FD). The aim of this study, evaluation of mandibular bone structure of patients who using systemic glucocorticoid with fractal analysis. Panoramic radiographs of the patients who used systemic glucocorticoids were retrospectively scanned. Trabecular structure of mandible of patients who uses glucocorticoid was compared to control group patients using fractal analysis method. In our study, there were 69 who used glucocorticoids and 69 control patients. 4 different areas were selected manually for measurements on panoramic radiographs. The FD was calculated with the ImageJ program. Results: According to the results of FD measurements there was no statistically significant difference between the two groups in the ROI, ROI2, and ROI3 localizations. (p=0.227, 0.268, 0.271) There was a statistically significant difference between the measurements in ROI4. (p=0.046) The mean of FB measurements in ROI4 was significantly lower than the control group. High FD value presents trabecular bone density and complexity of trabecular structure. Fractal analysis is an efficient method to evaluate the effect of drugs that effect bone turn over on jaws.

**Keywords:** fractal analysis, glucocorticoid, mandible, osteoporosis

**ORCID ID of the authors:** N.E. 0000-0002-1356-9971, M.E. 0000-0001-7222-0430, R.A. 0000-0003-3122-4675, F.Z.T. 0000-0002-9269-2459

Received 17.07.2020

Accepted 20.08.2020

Online published 24.09.2020

**Correspondence:** Nihal ERSU - Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Kayseri, Türkiye  
e-mail: [ersunihal@gmail.com](mailto:ersunihal@gmail.com)

**Cite this article as:**

Ersu N, Etöz M, Akyol R, Tanyeri FZ, Evaluation of Mandibular Bone Structure of Patients who Using Systemic Glucocorticoid with Fractal Analysis, Ağız Kanserleri Özel Sayısı, Eylül 2020 :103-108 Doi: 10.20515/otd.770258

## 1. Giriş

Glukokortikoidler (GC), güçlü antiinflamatuvar, antiallerjik, immünsüpresif ve hastalık modifiye edici etkileri nedeniyle, birçok inflamatuvar, allerjik ve otoimmün hastalığın tedavisinin temelini oluşturan ilaçlardır. Klinikte en sık kullanılan GC'ler, prednison, prednisolon, metilprednisolon ve deksametason'dur (1).

GC'ler ve kanser arasındaki ilişkiye bakıldığında; glukokortikoid reseptörünün diğer steroid hormon reseptörlerinin aksine, bir onkogen olarak kabul edilmediği görülür. Meme kanserinde östrojen reseptörü hücre büyümesini, proliferasyonunu ve metastazını yönlendirir, bununla birlikte androjen reseptörü prostat kanserinde benzer bir rol oynar. Dolayısıyla bu hastalıkların tedavisi steroid hormon reseptör fonksiyonunu bloke etmeye odaklanmıştır. GC'ler tüm bunların aksine, büyümeyi durdurmak ve lenfoid dokuda apoptozu indüklemek için glukokortikoid reseptörleri aracılığıyla çalışır. GC'ler bu rolde inanılmaz derecede etkilidir ve onlarca yıldır özellikle lenfoid kanser tedavisinin temel taşı olarak kullanılmaktadır. Ne yazık ki, tüm hastalar GC'lere yanıt vermez ve dozaj, uzun süreli yan etkiler nedeniyle kısıtlanır (2).

Glukokortikoid bağımlı osteoporoz (GBOP), sekonder osteoporozun ve 50 yaş altında görülen osteoporozun en sık nedeni olmakla birlikte osteoporozun en sık iyatrojenik nedenidir (3). GC'lerin kemik üzerindeki baskın etkisi, kemik formasyonunun bozulmasıdır. Yüksek konsantrasyonlardaki GC'ler, kemik oluşum hızını, osteoblast sayısını ve aktivitesini, osteosit sayısını büyük ölçüde azaltır (4). GC'lerin indirekt etkisi ise, kalsiyumun gastrointestinal sistemden geri emiliminin azalması, böbrekte kalsiyum atılımının artmasına yol açan kalsiyum metabolizması üzerinde dolaylı etkisidir. Son olarak GC'ler, seks steroid hormonlarının üretimini azaltır ve oluşan hipogonadizm, kemik rezorpsiyonunun artmasına neden olabilir (5). Kemik mineral yoğunluğunun (KMY) azalması GC'lerin hızlı etkilerindedir. DEXA ile ölçülen KMY osteoporoz teşhisi için klinikte kullanılan rutin

bir yöntemdir. Günlük en az 7.5 mg prednison eşdeğeri doz almış ve tedavisi en az 3 ay sürmesi beklenen tüm hastalarda osteoporozun önlenmesi veya tedavisi düşünülmelidir (6).

Fraktal analiz (FA) trabeküler kemik gibi karmaşık yapıların incelenmesinde kullanılan matematiksel bir ölçüm tekniğidir, alveoler kemik mineral içeriğindeki değişiklikleri dental radyograflarla tespit etmek için potansiyel bir yol sunar. İncelenen yapı bilgisayar algoritması kullanılarak hesaplanan tek bir sayı ile karakterize edilir ve bu sayı fraktal boyutu (FB) gösterir (7). FB değerinin yüksekliği kemik yapının karmaşıklığıyla doğru orantılıdır (8).

Bu çalışmanın amacı, sistemik GC kullandığını beyan eden hastaların dental panoramik radyografları üzerinden mandibulalarının fraktal analiz metoduyla değerlendirilmesi ve kontrol grubu ile karşılaştırılmasıdır.

## 2. Gereç ve Yöntem

Sunulan çalışma Erciyes Üniversitesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı radyoloji arşivi kullanılarak retrospektif olarak yürütüldü. Araştırma için Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alındı.

Çalışmamızda (8'i erkek, 61'i kadın; yaş aralığı 18-75, yaş ortalaması; 46±13.3) anamnez kayıtları baz alınarak sistemik GC kullandığı saptanan 69 hastanın ve 69 (8'i erkek, 61'i kadın; yaş aralığı 18-75, yaş ortalaması; 46±13.3) yaş ve cinsiyet eşleşmeli sistemik olarak sağlıklı kontrol grubu hastasının panoramik radyografları değerlendirildi.

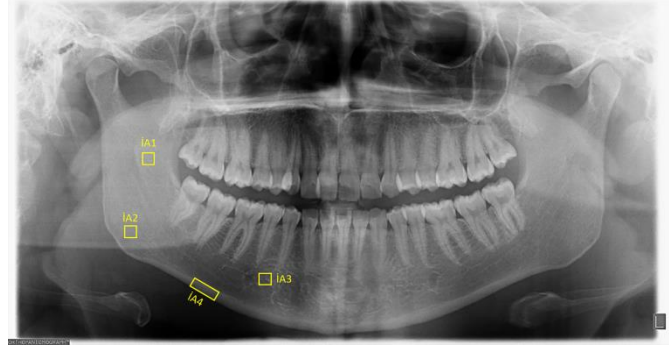
Çalışmada kullanılan panoramik radyograflar aynı cihaz ile elde edildi (Instrumentarium Dental Orthopantomograph OP200 D Instrumentarium Dental, Tuusula, Finland). Görüntüleme parametreleri 70 kVp, 8 s ekspozür süresi ve 10 mA idi.

### Radyolojik İnceleme

Hem hasta grubu hem kontrol grubuna ait panoramik radyograflarda; FA metodu kullanılarak mandibular kemik trabeküler yapısı değerlendirildi ve her hasta için FB hesaplanıp kaydedildi.

Panoramik radyograflar üzerinde ölçümler için 4 farklı ilgili alan (İA) belirlendi (Resim 1). İA'lar, anatomik landmarklar göz önünde

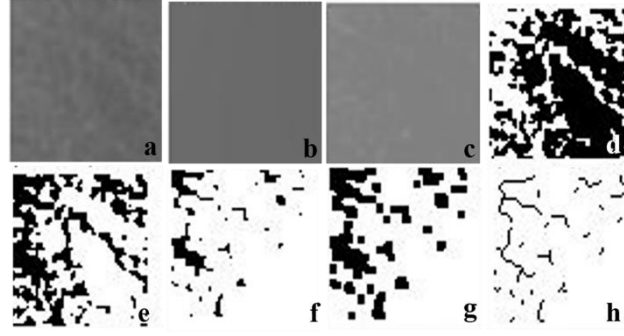
bulundurularak standardize edilip, manuel olarak seçildi. Kemiklerde inflamatuvar değişikliklerin standardizasyonu bozmaması amacıyla periodontal ve periapikal alanlar liste dışı bırakıldı. İlgili alanlar sırası ile; ramusun geometrik ortası (İA1), mandibular kanalın inferiorunda angulus bölgesi (İA2), mandibular korpusta mental foramenin anterioru (İA3), mandibular korpusta kortikal alan (İA4) idi. FB, ImageJ v 1.52 programı ile hesaplandı.



Resim 1. Panoramik radyografda ilgili alanların seçildiği bölgeler

Ölçümler White ve Rudolph'un FA metodu kullanılarak yapıldı (8). İlgili alanlar, 60 x 60 piksel olacak şekilde panoramik radyograflar üzerinde mandibular kemikte seçildi. İlgili alanların kopyaları elde edildi. Kopyalanarak elde edilen görüntü programın 'Gaussian' filtresi kullanılarak bulanıklaştırıldı. Sonuçta ortaya çıkan çok bulanık görüntü orijinalden çıkartıldı ve her bir piksel konumuna 128 gri tonu eklendi böylece kemik iliği boşlukları trabeküllerden ayrılmış oldu. Trabeküllerin ana hatları elde edilen görüntünün threshold versiyonu kullanılarak çizilmiş oldu. Görüntü 'binarize' edildi ve elde edilen görüntüde siyah bölgeler radyografik olarak trabekülleri

temsil etmekteydi. 'Erozyon' (erode) modu ile görüntüde var olan gürültü, istenmeyen dalgalanmalar elimine edildi. Yapıları belirgin hale getirmek amacıyla 'dilatasyon' (dilata) seçeneği ve trabeküllerin iskeletsel ana hatlarının belirlenmesi amacıyla 'Skeletonize' seçeneği kullanıldı. Programın 'box counting' seçeneği ile, görüntü 2,3,4,6,8,12,16,32,64 piksel boyutundaki karelere bölündü ve her piksel için trabeküllerin görüldüğü kareler ve toplam kare sayısı hesaplandı. Logaritmik ölçekte grafiği çizilen bu değerlere, grafik üzerindeki noktalar ile en uyumlu doğru çizildi. Bu doğrunun eğimi, kemik yapının karmaşıklığını ifade eden FB değerini vermektedir (Resim 2).



**Resim 2.** Image J programında yapılan fraktal boyut ölçüm aşamaları  
a: crop, b: gaussian blur, c: math, d: threshold, e: make binary, f: erode, g: dilate, h: skeletonize

### İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics v 22.0 yazılımı kullanılarak yapıldı. Sistemik GC kullanan hasta grubu ile kontrol grubu hastalarının yaş ve cinsiyet dağılımını karşılaştırmada tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistik olarak ortalama, minimum ve maksimum değerlerle birlikte standart sapma verilirken; kategorik değişkenler için yüzde ve frekans değerleri verildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemek için Shapiro-Wilk testi uygulandı. Tüm

bölgelerde %95 güvenle veriler normal dağılım göstermekteydi ( $p>0.05$ ). Bu yüzden ortalama FB değerlerini karşılaştırmak için parametrik testlerden bağımsız örneklem t testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak kabul edildi.

### 3. Bulgular

Çalışmaya sistemik GC kullanan 69 hasta ve sistemik bir hastalığı bulunmayan 69 kontrol grubu hastası olmak üzere 138 hasta dahil edildi. Hasta grubunda 8 erkek, 61 kadın bulunmaktaydı. Kontrol grubu da hasta grubuna uyumlu olarak 8 erkek, 61 kadın olarak seçildi (Tablo 1).

**Tablo 1.** Hasta gruplarının cinsiyete göre dağılımı

		Erkek	Kadın	Toplam
<b>Hasta Grubu</b>	N (%)	8 (%5.8)	61 (%44.2)	69 (%50)
<b>Kontrol Grubu</b>	N (%)	8 (%5.8)	61 (%44.2)	69 (%50)
<b>Toplam</b>	N (%)	16 (%11.6)	122 (%88.4)	138 (%100)

N: Hasta Sayısı

Sistemik GC kullanan hasta grubunun yaş aralığı 18 ile 75 arasında değişkenlik göstermekteydi (ortalama:  $46\pm13.3$ ). Kontrol grubunun yaş aralığı da hasta grubuyla uyumlu olacak şekilde seçildiği için 18 ile 75

arasında (ortalama:  $46\pm13.3$ ) değişmekteydi. İki grubun yaş ortalamaları normal dağılım göstermekteydi ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 2).

**Tablo 2.** Hasta gruplarının yaş dağılımı

	N	Ort	Ss	Min	Max
Hasta Grubu	69	46	13.3	18	75
Kontrol Grubu	69	46	13.3	18	75

**N: Hasta Sayısı, Ort: Ortalama Yaş, Ss: Standart Sapma, Min: Minimum Yaş Değeri, Max: Maksimum Yaş Değeri**

İA1’de hasta grubunun FB değerlerinin ortalaması  $1.446 \pm 0.092$  iken, kontrol grubunda bu değer  $1.462 \pm 0.065$  idi. İA2’de hasta grubunun FB değerlerinin ortalaması  $1.461 \pm 0.101$  iken, kontrol grubunda bu değer  $1.443 \pm 0.084$  idi. İA3’te hasta grubunun FB değerlerinin ortalaması  $1.412 \pm 0.078$  iken, kontrol grubunda bu değer  $1.398 \pm 0.077$  idi. İA4’te hasta grubunun FB değerlerinin ortalaması  $1.199 \pm 0.096$  iken, kontrol grubunda bu değer  $1.231 \pm 0.088$  idi.

Bu verilere göre İA1, İA2 ve İA3 bölgelerinde iki grup arasında ortalama FB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p > 0.05$ ). İA4 bölgesinde ise hasta grubu ortalama FB değeri, kontrol grubuna göre daha düşüktür. İki grup arasında İA4 bölgesinde ortalama FB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmaktadır ( $p = 0.046$ ) (Tablo 3).

**Tablo 3.** Hasta gruplarının ölçüm bölgelerine göre ortalama FB değerleri ve istatistiksel anlamlılık katsayıları

	Hasta Grubu				Kontrol Grubu				Of	p değeri
	Ort	Ss	Min	Max	Ort	Ss	Min	Max		
İA1	1.446	0.092	1.200	1.600	1.462	0.065	1.303	1.605	0.016	0.227
İA2	1.461	0.101	1.132	1.640	1.443	0.084	1.267	1.607	-0.018	0.268
İA3	1.412	0.078	1.250	1.577	1.398	0.077	1.240	1.618	-0.014	0.271
İA4	1.199	0.096	0.998	1.394	1.231	0.088	1.053	1.497	0.032	<b>0.046*</b>

**Ort: Ortalama Fraktal Boyut, Ss: Standart Sapma, Min: En Küçük FB değeri, Max: En Büyük FB değeri, Of: Ortalama Fark**

#### 4. Tartışma

GC’lerin, kemik metabolizması üzerine etkisi hususunda literatürde birçok çalışma mevcut olmasına rağmen bu etki mekanizmasının çene kemiklerinde nasıl bir değişiklik oluşturduğuna dair daha çok çalışma ihtiyacı vardır.

Kozai ve ark. (9) sıçanlar üzerine yaptıkları bir çalışmada, sıçanlara günde 40 mg/kg prednizolon vererek GBOP’u indüklemişler ve steroidlerin kemik kütlesi ve mandibular kemik kalitesi üzerine etkisini incelemişlerdir. Sonuçta, GC tedavisinin trabeküler yapı

üzerinde belirgin bir değişiklik oluşturmamasına rağmen, kortikal KMY ve kortikal kalınlığı önemli ölçüde azalttığını göstermişlerdir. Ayrıca, mandibular kortikal KMY’nin femoral kortikal KMY ile güçlü bir korelasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu bulgular mandibular kortikal kemikteki değişikliklerin, steroid kaynaklı osteoporoz tanısında yararlı olabileceğini düşündürmektedir.

Sindeaux ve ark. (10) yaptıkları bir çalışmada ise, normal KMY’ye sahip hastalar ile



osteoporotik olduğu tespit edilen hastalar arasında mandibular kortikal genişlik ve FB karşılaştırmışlar; çalışma sonucunda FB ve mandibular kortikal kemik genişliği değerlerinde bazal kortikal kemikte anlamlı fark saptamışlardır. Kadın hastalarda, mandibular kortikal alanda FB'nin osteoporotik olan bireylerde normal KMY'ye sahip hastalara göre anlamlı düzeyde daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Erkeklerde iki grup arası anlamlı fark gözlememişlerdir. Mandibular kortikal genişlikte kadınlarda normal KMY'li hastalar ile osteoporotik hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı farkın mevcut olduğunu, normal KMY'ye sahip hastalarda mandibular kortikal genişliğin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Erkeklerde osteoporotik hastalar ve normal KMY'li hastalar arasında mandibular kortikal genişlikte istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını göstermişlerdir. Aynı zamanda tüm gruplarda mandibular trabeküler kemikte, FB açısından osteoporotik ve normal KMY'li hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir.

Aktuna Belgin ve ark. (12) ise 2020'de yayınladıkları bir çalışmada, intravenöz kortikosteroid tedavisi altındaki hastaların mandibular kemik yapısındaki değişiklikleri FA ve radyomorfometrik analiz ile incelemişlerdir. FB'de kortikostreoid grubunda mandibular angulus ve kondil

bölgesindeki trabeküler kemikte iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut olduğunu, glukokortikoid kullanan hasta grubunda FB'nin istatistiksel olarak da anlamlı daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Yine mental foramen önündeki trabeküler kemikte iki grup arasında FB açısından anlamlı farklılık saptamışlardır. Ancak 2. premolar distalindeki trabeküler kemikte anlamlı farklılık bildirmemişlerdir. Bizim çalışmamızda GC kullanan grup ve kontrol grubu arasında yalnızca mandibular korpus kortikal alanda (İA4) anlamlı farklılık bulunmuştu. Bu sonuç Aktuna ve ark. (12) yaptıkları çalışmayı desteklememesine rağmen literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur.

Bu çalışmanın en önemli limitasyonu, sistemik GC kullanan hastaların ilaç prosedürlerinin, dozaj ve kullanım sürelerinin bilinmemesidir.

## 5. Sonuç

FB değerinin yüksek olması kemik trabekülasyon yoğunluğu ile doğru orantılı bir veridir. Bu çalışmada GC kullanan hastalarda İA4'te FB'de anlamlı azalma gözlenmiştir. Mandibular kemik dokusunda değişikliklere yol açabilen ilaç kullanan hastalarda kemikte trabekülasyon kayıplarını değerlendirmede FA kullanılabilir, faydalı bir yöntemdir ancak bu hususta daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

## KAYNAKLAR

1. Buttgerit, F. Views on glucocorticoid therapy in rheumatology: the age of convergence. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16:239-46.
2. Pufall MA. Glucocorticoids and cancer. *AdvExp Med Biol.* 2015;872:315-33.
3. Roux C. Osteoporosis in inflammatory joint diseases. *Osteoporos Int.* 2011;22:421-33.
4. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, et al. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007;18:1319-28.
5. Briot K. Bone and glucocorticoids. *Ann Endocrinol (Paris).* 2015;79:115-8.
6. Briot K, Roux C. Corticosteroid-induced osteoporosis. *Rev Med Interne.* 2013;34:315-23.
7. Jolley L, Majumdar S, Kapila S. Technical factors in fractal analysis of periapical radiographs. *Dentomaxillofac Radiol.* 2006;35:393-7.
8. White SC, Rudolph DJ. Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1999;88:628-35.
9. Kozai Y, Kawamata R, Sakurai T, et al. Influence of prednisolone-induced osteoporosis on bone mass and bone quality of the mandible in rats. *Dentomaxillofac Radiol.* 2009;38:34-41.
10. Sindeaux R, Figueiredo PT, de Melo NS, et al. Fractal dimension and mandibular cortical width in normal and osteoporotic men and women. *Maturitas.* 2014;77:142-8.
11. Şener E, Baksı BG. Sağlıklı ve osteoporoz tanılı hastalarda fraktal boyut ve mandibular kortikal indeks değerlendirilmesi. *EÜ Dişhek Fak Derg.* 2016;37:159-67.
12. Aktuna Belgin C, Serindere G. Fractal and radiomorphometric analysis of mandibular bone changes in patients undergoing intravenous corticosteroid therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2020;130:110-115.