

**Assessment of Panoramic Radiography and The CTX, Osteocalcin and
Calcium Level to detect osteoporosis
(Research Study)**

**Azhari¹, Lusi Epsilawati¹, Belly Sam¹, Hendro Pamudji¹, M Novo Lubis²,
¹Department of Dentomaxillofacial Radiology, Faculty of Dentistry,
Padjadjaran University, Bandung, West Java, Indonesian.
²Department of Dentomaxillofacial Radiology, Faculty of Dentistry,
Trisakti University, Jakarta, Indonesia**



**Fakultas Kedokteran Gigi
Universitas Padjadjaran
Bandung
2013**

JUDUL : *Assessment of Panoramic Radiography and The CTX, Osteocalcin and Calcium Level to detect osteoporosis*

PENYUSUN : Author : Azhari
CoAuthor : Lusi Epsilawati, Belly Sam, Hendra Pramudji,
Novo M Lubis

PUBLIKASI : International Symposium on Oral and Dental Sciences,
Ambarukmo Hotel, 17-18 Januari 2013

Bandung, Desember 2013
Menyetujui:
Kepala Bagian
Radiologi Kedokteran Gigi

Hj.Ria N. Firman, drg.,Mh.Kes., Sp.RKG (K)
NIP .19560520 198403 2 001

Abstract

Backgrounds:

Osteoporosis is the systemic disease. Osteoporosis can be detected by BMD examination and same laboratories exam. Panoramic radiography is able to assess abnormalities including the assess bone quality. Patient with osteoporotic bone can be seen from the panoramic radiographs to assess bone quality. The aim of this study was to assess mandible cortical highness and trabecular assessment correlation with CTx and Osteocalcin level.

Materials and methods:

This study using 18 radiographs, 14 were positive for osteoporosis and osteopenia and 4 normal. The data collected was analyzed for the regression equation with a linear regression and correlation analysis.

Result:

The results of this study found a positive correlation between the CTx and Osteocalcin levels with mandible cortical highness, but negative correlation with score trabecular dan marrow assessment.

Conclusion:

Panoramic radiography can use to detect the osteoporosis especially to see the high of the mandible cortical bone and

Key Words: *Bone quality, CTX, Osteoporosis, Calcium*

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRACT	3
<i>ABSTRACT</i>	4
DAFTAR ISI	5
DAFTAR GAMBAR	6
DAFTAR TABEL	7
DAFTAR GARFIK	8
I. Pendahuluan	9
II. Metode dan Bahan.....	10
III. Hasil Penelitian	13
IV. Diskusi	14
V. Simpulan	14
Daftar Pustaka.....	15

DAFTAR GAMBAR

No. Gambar	Teks	Halaman
1	Peta Wilayah Jawa Barat	9
2	Letak Tulang Kortikal Mandibula	11
3	Pengukuran Tulang kortikal Mandibula	11
4	Penarikan Garis pada mental indeks	12
5	Cara pengukuran Ketinggian Mandibula	13
6	Pesawat Sinar-X <i>Picasso Trio</i>	13

DAFTAR TABEL

No	Teks	Halaman
1	Rata-rata Ketinggian tulang kortikal mandibula	13
2	Rata-rata Ketinggian Mandibula	14

DAFTAR GRAFIK

No	Teks	Halaman
1	Ketinggian tulang kortikal mandibula	11
2	Kadar ostocalcin terhadap Ketinggian tulang kortikal mandibula	17

I. Pendahuluan

Penggunaan radiografi panorami oleh dokter gigi sangat umum, ini dilakukan sebagai membantu dokter gigi dalam menentukan diagnosa salah satunya dengan teknik panoramik. Teknik radiografi panoramic adalah teknik yang menghasilkan gambar dari gigi dan rahang pada film.^{1,2} Penilaian terhadap suatu gambaran radiografi, saat ini gencar dilakukan oleh peneliti. Hal ini dilakukan untuk melihat hubungan antara gambaran radiografi dan penyakit sistemik tertentu. Sebagai contoh panoramic radiografi telah banyak dilakukan untuk menilai kondisi osteoporosis. Penilaian terhadap osteoporosis pada panoramic dapat dilakukan dengan beberapa teknik meliputi penilaian makroskopis dan mikroskopis. Penilaian makroskopis pada panoramic seperti menilai resorpsi tulang pada kortikal mandibula, ketinggian tulang, densitas tulang dan banyak lagi. Penilaian mikroskopis seperti penilaian terhadap kondisi trabekula tulang. Hal ini merupakan hal yang menarik untuk diteliti. Hasil akhir dari penelitian, para peneliti mengharapkan agar suatu saat dokter gigi memiliki kemampuan untuk mendeteksi kelainan sistemik.^{2,3} Osteoporosis, salah satu gangguan yang paling umum dilansia, menyebabkan patah tulang dari pinggul, tulang belakang, pergelangan tangan, dan bagian tubuh lainnya. 1-3 tahun 1990 lebih dari 1,2 juta patah tulang pinggul terjadi di seluruh dunia. Jumlah ini adalah diperkirakan akan tumbuh menjadi 2,6 juta pada tahun 2025 dengan jumlah yang tidak proporsional terjadi di Asia.⁴ Pada osteoporosis terjadi hilangnya massa tulang secara sistemik dan kerusakan makrostruktur dan microarchitectural. Tulang mandibula merupakan salah satu tulang yang menjadi subjek kelainan pada osteoporosis.¹⁹⁻²¹ Perubahan struktural dalam rahang, termasuk ketebalan, resorpsi mandibula juga terkait dengan osteoporosis. Pola trabecular juga tampaknya berubah pada penderita osteoporosis.^{5,6} Meskipun tidak nyata, hubungan antara antara pola trabekula dengan osteoporosis dan fraktur belum dapat dipastikan. Pola trabecular juga tampaknya berubah pada penderita osteoporosis.⁷ Pada wanita, periode keropos tulang untuk berkisar 5 ± 10 tahun pasca menopause (biasanya 2 ± 4 kali premenopause). Setelah periode ini penurunan pada kualitas tulang meningkat secara bertahap. Ada yang membuktikan bahwa hilangnya tulang lebih cepat pada wanita menopause terjadi karena adalah karena estrogen. Tanpa estrogen, osteoklas menjadi lebih aktif yang kemudian memicu terjadinya kerusakan.¹⁰⁻¹¹

Ada beberapa cara untuk mengetahui ada tidaknya osteoposis dalam tubuh, untuk itu diperlukan marker yang dapat menandai kondisi osteoporosis dalam tubuh. Marker yang

digunakan dalam penelitian ini adalah kadar osteokalsin, calsium dan CTx, marker ini mempunyai penanda yang berbeda. Dalam penelitian ini penulis bermaksud melihat kondisi makrostruktur yaitu ketebalan tulang kotikal mandibula dan resorpsi kepala kondilus kemudian dihubungkan dengan ketiga marker, kemudian melihat kondisi mikrostruktur dengan melihat gambaran pola trabekula pada daerah leher kondilus

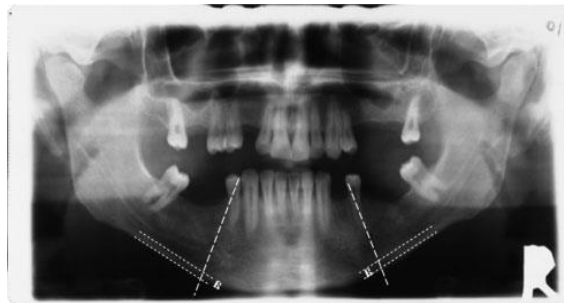
II. Bahan Dan Metode

Populasi pada penelitian ini adalah seluruh radiografi panoramik penderita osteopenia dan osteoporosis yang berusia antara 55-70 tahun telah dibuktikan oleh pemeriksaan DXA. Sampel yang digunakan adalah radiografi panoramik yang berkualitas baik (terang dan jelas), memiliki gambaran tulang didaerah TMJ jelas. Peserta penelitian bersedia melakukan pemeriksaan laboratorium untuk menentukan kadar marker yang akan digunakan, serta *inform consent*.

Radiographic analysis

Analisa radiograf yang dipilih pada penelitian ini :

1. Ketinggian tulang kortikal madibula dilakukan dengan motode dari Taguci.all



Gambar 1. *Measurement of the mental index.*¹

2. Untuk melihat pola trabekula menggunakan modifikasi metode dari White dan Atchison. Dimana ROI untuk melihat trabekula di daerah (ROI) leher kondilus dengan luas 50x50 mm. Data diolah oleh program matlab guna melihat gambaran pola trabekula.



Gambar 2. Daerah penelitian (ROI) pada leher kondilus

Radiografi Panoramik foto yang digunakan diambil dengan alat x-Ray digital jenis *Picasso Trio*; merek *Epx-Impla, type B applied part Impl*, no seri 0165906; produksi *Vatech & E-woo Korea*. Processor yang digunakan untuk mengolah data adalah satu unit komputer Axio dengan spesifikasi Pentium 4, memory 4G. *Soft-ware* yang digunakan adalah Program *EasyDent 4 Viewer* dari *Vatech & E-woo Korea*.⁸ Analisa statistik yang dipilih pada penelitian ini adalah analisa regresi linier dan korelasinya.

III. Hasil dan Diskusi

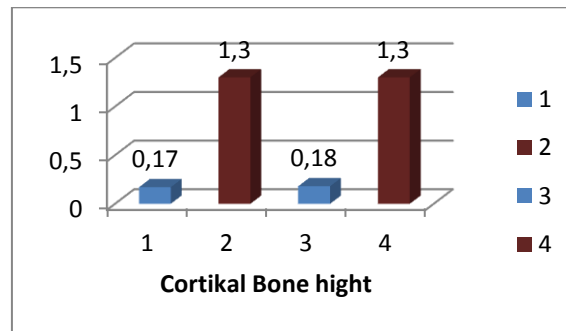
3.1 Ketinggian Tulang Kortikal Mandibula

Hasil dari penelitian dari 14 radiografi penderita osteopenia dan osteoporosis diperoleh ketinggian tulang kortikal pada mandible berkurang untuk kanan 0,17 cm sedangkan normal pada pasien usia yang sama dengan pemeriksaan DXA tanpa kelainan osteopenia dan osteoporosis 1,3 cm, sedangkan untuk kiri 0,18 cm dan normal 1,3cm. Seperti terlihat pada tabel 1 dan grafik dibawah ini :

Tabell. *Mandible cortical bone height*

Right		Left	
Abnormities	Normal	Abnormities	Normal
0,17	1,3	0,18	1,3

Apabila digambarkan dengan grafik maka terlihat :



Grafik 1. Ketinggian tulang kortikal mandibula pada penderita osteopenia dan osteoporosis serta tanpa kelainan (normal)

Ketinggian tulang kortikal ini bila dihubungkan dengan marker ternyata memiliki korelasi yang kuat dengan $r = 1$, korelasi dan hubungannya dapat dilihat pada tabel dibawah ini :

1. Kadar Osteokalsin terhadap ketinggian tulang kortikal

Osteocalcin merupakan marker yang berhubungan dengan pembentukan tulang. Osteokalsin dihasilkan oleh osteoblast dan proses pembentukan tulang berhubungan dengan kadar osteocalcin. Kadar osteokalsin pada penelitian ini terlihat pada tabel 2.

Tabel 2 . *Osteocalcin level*

	Abnormalities	Normal
Osteocalcin Score	512,93	115,87

Untuk persamaan regresi dan korelasinya menunjukkan hubungan yang positif seperti pada tabel 3 dan 4 dibawah ini:

Table 3. *Regression equations Osteocalcin the mandibular cortical bone height*

Kelainan Kanan	Normal Kanan	Kelainan Kiri	Normal Kiri
$0,17+0,09X$	$0,18+0,021X$	$0,4+0,16X$	$0,4+0,16X$

Tabel 4 . Nilai Korelasi

Nilai r	Kelainan	Normal	Kelainan	Normal
	Kanan	Kanan	Kiri	Kiri
	1	1	1	0,9

2. Kadar CTx terhadap ketinggian tulang kortikal

CTx merupakan marker yang berhubungan dengan resorpsi tulang. CTx adalah telopeptide C-terminal atau lebih formal, crosslinks kolagen karboksi-terminal, dan dikenal dengan singkatan CTX, merupakan biomarker serum yang digunakan untuk mengukur tingkat turnover tulang. Kadar CTx pada penelitian ini terlihat pada tabel 5.

Tabel 5. *Score of CTx*

	Abnormal	Normal
Score Of CTx	0,72	0,17

Untuk persamaan regresi dan korelasinya menunjukkan hubungan yang positif seperti pada tabel 6 dan 7 dibawah ini:

Table 6. *Regression equations CTx for mandibular cortical bone height*

	Kelainan	Normal	Kelainan	Normal
	Kanan	Kanan	Kiri	Kiri
	0,17+0,09X	0,18+0,021X	0,4+0,16X	0,4+0,16X

Tabel 7. Nilai Korelasi

Nilai r	Kelainan	Normal	Kelainan	Normal
	Kanan	Kanan	Kiri	Kiri
	1	1	1	1

Ketinggian tulang kortikal berhubungan kondisi sistemik dan proses resorpsi tulang. Proses resorpsi tulang sebenarnya terjadi karena ketidakseimbangan pada proses remodeling tulang. Pada saat remodeling, proses reposisi (pembentukan tulang) dan resorpsi semestinya berjalan sejalan sehingga kualitas tulang dapat dipertahankan. Osteokalsin dan CTx merupakan marker yang sering digunakan dalam deteksi osteoporosis. Korelasi antara ketinggian tulang kortikal dan marker menunjukkan korelasi positif, hal ini menunjukkan bahwa pembentukan dan resorpsi tulang yang terjadi disekitar daerah kortikal dapat dideteksi oleh marker. Serum osteocalcin dianggap sebagai penanda spesifik fungsi osteoblas yang berhubungan dengan tingkat pembentukan tulang dan kadar kalsium. Apabila kita memperhatikan kadar osteokalsin, maka kadar kalsium sebagai marker pembentuk tulang akan terlihat. Osteocalcin disintesis dalam kerangka oleh osteoblas, sel-sel yang bertanggung jawab untuk pembentukan tulang. Ini adalah penanda yang sangat sensitif untuk pembentukan tulang.¹⁰ Kadar osteocalcin yang tinggi mungkin terkait dengan meningkatnya aktivitas osteoblas. Osteocalcin memiliki afinitas tinggi untuk kalsium dan menunjukkan kalsium pada kerja α heliks pada saat yang sama residu asam γ -carboxyglutamic (GLA) akan mengikat dan dipromosikan untuk penyerapan hidroksiapatit dalam matriks tulang, dengan cara ini mineralisasi tulang terjadi.⁹⁻¹³

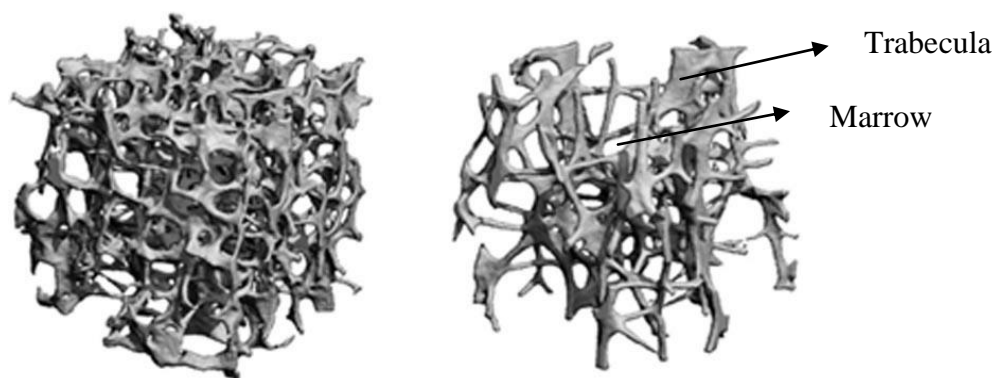
CTx merupakan marker yang berhubungan dengan resorpsi tulang. Sekitar 90% dari matriks organik tulang adalah kolagen tipe I, protein heliks yang bersilang di terminal ujung molekul di N-dan C. Selama resorpsi tulang, osteoklas mengeluarkan campuran asam dan protease netral yang menurunkan fibril kolagen menjadi fragmen molekul termasuk C-terminal telopeptide (CTx). CTx dilepaskan ke dalam aliran darah selama resorpsi tulang dan berfungsi sebagai penanda spesifik untuk degradasi tipe I kolagen yang telah matang. Konsentrasi serum CTx telah dilaporkan pada pasien dengan resorpsi tulang meningkat. Marker resorpsi dan pembentukan tulang biasanya seimbang. Kelainan dalam proses remodeling tulang dapat mengakibatkan perubahan dalam massa pembentukan dan resorpsi tulang.¹⁴⁻¹⁵

Hasil positif dengan nilai $r=1$ menunjukkan bahwa tulang kortikal mandibula mengalami fisiologi tulang yang sama dengan tulang lainnya yaitu mengalami remodeling tulang yaitu 1) proses pembentukan tulang ditandai dengan marker osteokalsin dan calcium dan 2) proses resorpsi tulang ditandai dengan marker CTx. Ketiga marker yang digunakan ternyata berhubungan dengan proses tersebut, tetapi hasilnya tidak menunjukkan manakah yang berpengaruh paling besar terhadap sampel sehingga tidak dapat ditentukan proses manakah

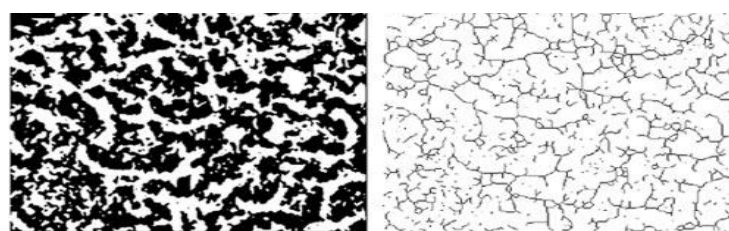
yang paling dominan terhadap sampel. Hasil pengukuran ketinggian tulang kortikal, terlihat ketinggian tulang yang berkurang dibandingkan dengan control.

3.2 Gambaran trabekula Skore

Kelainan pada tulang meliputi kelainan secara makrostruktur dan mikrostruktur. Secara mikrostruktur salah satunya adalah dengan menilai kondisi trabekula tulang. Dalam penelitian ini trabekula score diperoleh dengan pengambilan ROI (region of interest) sebesar 50x50 mm didaerah leher kondilus. Data yang diperoleh kemudian diolah dalam program matlab sehingga terlihat pola gambaran : 1) Radioopak menunjukkan tulang trabekula terdiri dari jumlah area yang terlihat dan total area luas daerah yang dilihat dan 2) Radiolusent menunjukkan area marrow trabekula terdiri dari jumlah area yang terlihat dan total area luas daerah yang dilihat.



Gambar 3. Trabekula yang menunjukkan tulang dan marrow
Dari trabekula.³



Gambar 4. Memperlihatkan gambaran pola trabekula setelah diolah
Program matlab. Terlihat gambaran tulang dan marrow³.

Pada penderita osteoporosis diperoleh gambaran rata-rata area trabekula yang diperoleh adalah kanan dan kiri. Dalam penelitian ini yang dilihat adalah trabekula pada daerah kondilus dengan hasil seperti pada tabel 8.

Tabel 8. Deskripsi the trabekular score

No	TRABEKULA		AREA TRABEKULA		MARROW		AREA MARROW	
	KA	KI	KA	KI	KA	KI	KA	KI
1	3	2	0,171	0,2188	2	3	0,829	0,7812
2	7	3	0,176	0,2016	3	3	0,824	0,7984
3	6	2	0,1304	0,2516	1	4	0,8696	0,7484
4	2	4	0,208	0,1924	5	4	0,792	0,8076
5	2	3	0,1996	0,2212	3	6	0,8004	0,7788
6	6	3	0,1676	0,2228	2	5	0,8324	0,7722
7	1	1	0,2184	0,222	6	5	0,7816	0,778
8	2	1	0,2216	0,2476	7	6	0,7784	0,7524
9	2	3	0,2132	0,2272	5	3	0,7868	0,7728
10	6	1	0,1708	0,2192	1	7	0,8292	0,7808
11	4	2	0,1936	0,1908	3	5	0,8064	0,8092
12	1	3	0,2388	0,2352	5	6	0,7612	0,7648
13	3	2	0,1812	0,2196	3	6	0,8188	0,7804
14	3	2	0,1888	0,2072	3	2	0,8112	0,7928
	48	32	2,679	3,0772	49	65	11	10,9178
Rata-rata	3,428	2,285	0,1913	0,189	3,5	4,64	0,808	0,799

Pada Kontrol :

Tabel 9. Tabel Kontrol nilai trabekula dan marrow

No	TRABEKULA		AREA TRABEKULA		MARROW		AREA MARROW	
	KA	KI	KA	KI	KA	KI	KA	KI
11	1	2	0,2312	0,1992	7	6	0,7688	0,8008
1	3	1	0,2408	0,2114	5	4	0,7592	0,7886
2	5	2	0,1944	0,206	5	4	0,8056	0,794
19	3	2	0,1888	0,2072	3	2	0,8112	0,7928
	12	7	0,8552	0,8238	20	16	3,1448	3,1762
Rata-rata	3	1,75	0,2138	0,20595	5	4	0,7862	0,79405

Gambaran pola trabekula bahwa dari sampel 14 orang diperoleh data :

- a) Untuk kondilus kanan, dari ROI yang diperiksa ternyata terdapat 48 buah trabekula yang tergambar dengan luas sebesar $2,679 \text{ mm}^2$, daerah radiolusen dari ROI yang diperiksa terdapat 49 buah daerah radiolusen dengan luas sebesar terdapat $3,0772 \text{ mm}^2$ daerah marrow
- b) Untuk kondilus kiri, dari ROI yang diperiksa ternyata terdapat 32 buah trabekula yang tergambar dengan luas sebesar $3,07 \text{ mm}^2$ buah daerah radiolusen dan memiliki luas sebesar terdapat 65 buah daerah radiolusen dengan luas sebesar terdapat $10,9 \text{ mm}^2$ daerah marrow
- c) Untuk pasien control kondilus kanan, dari ROI yang diperiksa ternyata terdapat 12 buah trabekula yang tergambar dan memiliki luas sebesar $0,85 \text{ mm}^2$, daerah radiolusen dari ROI yang diperiksa terdapat 20 buah daerah radiolusen dan memiliki luas sebesar terdapat $3,14 \text{ mm}^2$ daerah marrow
- d) Untuk control pada kondilus kiri, dari ROI yang diperiksa ternyata terdapat 7 buah trabekula yang tergambar dan memiliki luas sebesar $0,82 \text{ mm}^2$ buah daerah radiolusen dengan luas sebesar terdapat 16 buah daerah radiolusen dengan luas sebesar terdapat $3,17 \text{ mm}^2$ daerah marrow

Hasil penelitian menunjukkan bahwa untuk masing-masing area trabekula yang diperiksa memiliki nilai trabekula lebih sedikit dibandingkan dengan nilai marrow yang radiolusent.

Hasil korelasi untuk masing-masing marker :

1. Terhadap Osteocalcin

Tabel 10. *Correlation Osteocalcin with score of trabekula*

Nilai r	Tabekula Abnormal		Tabekula Normal	
	Right	Left	Right	Left
	0,06	0,069	0,99	1

Tabel 11. *Correlation Osteocalcin terhadap nilai marrow*

Nilai r	Marrow Abnormal		Marrow Normal	
	Right	Left	Right	Left
	0.07	0,073	1	1

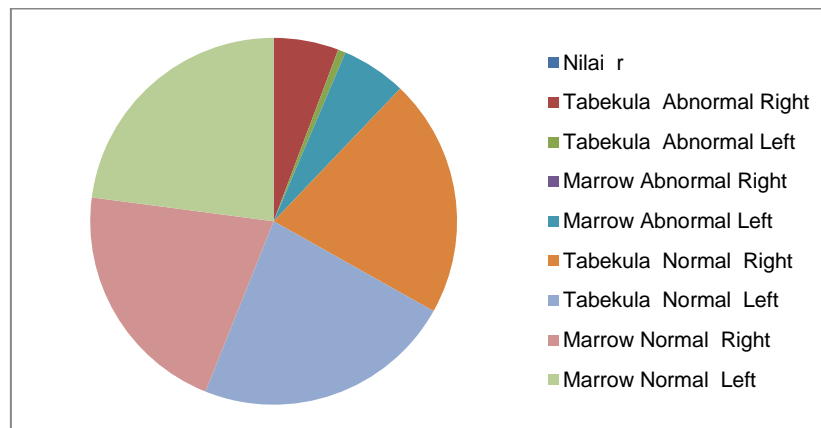
2. Terhadap CTx

Tabel 12. *correlation CTx with trabekula score*

score r	Tabekula Abnormal		Tabekula Normal	
	Right	Left	Right	Left
	0,06	0,007	0,22	0,24

Tabel 13. *correlation CTx with marrow score*

Nilai r	Marrow Abnormal		Marrow Normal	
	Right	Left	Right	Left
	0.07	0,06	0,22	0,24



Grafik 2. Korelasi Osteocalcin dan CTx terhadap nilai tabekula dan marrow

Hasil penelitian menunjukkan, baik osteokalsin ataupun CTx tidak memiliki korelasi atau berkorelasi negative terhadap score pola trabekula, hal ini dibuktikan dengan nilai r berkisar antara 0,07-0,06. Hal ini terjadi dimungkinkan karena :

- 1) Daerah yang dinilai (ROI) terlalu sempit sehingga tidak cukup ruang untuk dinilai.
- 2) Angka yang diperoleh untuk masing-masing area memiliki perbedaan yang tidak terlalu terlihat sehingga penilaian terhadap korelasi menjadi samar.

Sekiranya perlu dilakukan penelitian pada area lain untuk memperoleh ROI yang lebih luas.

IV. Kesimpulan

Ketinggian tulang bila dihubungkan dengan kadar marker osteokalsin dan CTx terbukti memiliki korelasi sedangkan untuk score trabekula dan marrow tidak memiliki korelasi apapun. Pola trabekula pada penderita osteopenia dan osteoporosis, terlihat lebih luas gambaran radiolusent sebagai marrow dibandingkan dengan trabekula yang radiopak. Secara umum dapat dikatakan bahwa panoramic radiografi dapat digunakan untuk menilai osteoporosis dan osteopenia.

Daftar Pustaka

1. SC White¹, KA Atchison², JA Gornbein³, A Nattiv⁴, A Paganini-Hill⁵, SK Service³ and DC Yoon¹., 2005., *Change in mandibular trabecular pattern and hip fracture rate in elderly women.*, Dentomaxillofacial Radiology : 34, 168–174
2. Iacovino JR., 2001., *Mortality outcomes after osteoporotic fractures in men and women.* J Insur Med No. 33: 316–320.
3. SC White, 2002, *Oral radiographic predictors of osteoporosis.* Dentomaxillofacial Radiology No. 31, 84 ± 92
4. _____., 1993., *Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis.* Am J Med 1993; 94: 646 ± 650.
5. Kanis JA, Melton III LJ, Christiansen C, Johnson CC, Khaltaev N. 1994, *The diagnosis of osteoporosis.*, J Bone Miner Res No. 9: 1137 ± 1141.
6. Donaldson LJ, Cook A, Thomson RG. 1990., *Incidence of fractures in a geographically population.* J Epidemiol Community Health No ; 44: 241 ± 245

7. Cumming RG, Cummings SR, Nevitt MC, Scott J, Ensrud KE, Vogt TM et al. 1997., *Calcium intake and fracture risk: results from the study of osteoporotic fractures*. Am J Epidemiol No. 145: 926 ± 934.
8. _____, 2008. *Current Product Picaso Trio*. Disadur dari www. Vatech.com (diunduh Februari, 2011)
9. Fox KM, Cummings SR, Powell-Threets K, Stone K. Family,1998, *History and risk of osteoporotic fracture*. Study of osteoporotic , fractures research group. Osteoporos Int Vol. 8: 557 ± 562.
10. Lindh C, Petersson A, Klinge B, Nilsson M.1997. *Trabecular bone volume and bone mineral density in the mandible*. Dentomax- illofac Radiol Vol 26: 101 ± 106.
11. Slemenda CW, Johnston CC, Hui S.1996. *Assessing fracture risk*. In: *Osteoporosis*. San Diego:Academic Press, pp 623 ± 633.
12. Kassem M, Melton LJ, Riggs BL. 1996. *The type I/type II model for involuntional osteoporosis*. *Osteoporosis*, 1st edn. San Diego: Academic Press
13. Cummings SR, Melton LJ. 2002. *Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures*. Lancet No. 359: 1761–1767.
14. Marx, RE, et al. 2007. *Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment*, J Oral Maxillofac Surg Vol.65:2397-2410
15. Rosen, HN, et al. 2000. *Serum CTX. A new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy*. Calcif Tissue Int vol 66:100