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

İLAÇLA İLİŞKİLİ ÇENE OSTEONEKROZUNUN PANORAMİK RADYOGRAFİ VE KONİK IŞINLI BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ GÖRÜNTÜLERİNDE FRAKTAL BOYUT ANALİZ YÖNTEMİYLE DEĞERLENDİRİLMESİ

Mehmet Egemen AYDEMİR

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Derya YILDIRIM

ISPARTA - 2021

KABUL VE ONAY SAYFASI

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı'na;

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi **Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı Başkanlığı Uzmanlık Programı** çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Savunma Tarihi: 05/10/2021

Adı Soyadı : Mehmet Egemen AYDEMİR

Tezin Adı : İlaçla İlişkili Çene Osteonekrozunun Panoramik Radyografi ve Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinde Fraktal Boyut Analiz Yöntemiyle Değerlendirilmesi

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Derya YILDIRIM
Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Özlem GÖRMEZ
Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı

Üye : Dr. Öğr. Üyesi Hakan AMASYA
İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı

ONAY: Bu uzmanlık tezi, Fakülte Yönetim Kurulu'nca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Timuçin BAYKUL
DEKAN

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, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

"İlaçla İlişkili Çene Osteonekrozunun Panoramik Radyografi ve Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinde Fraktal Boyut Analiz Yöntemiyle Değerlendirilmesi" adlı uzmanlık tezi, Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi'ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Tezi Hazırlayan

Mehmet Egemen AYDEMİR

Danışman

Prof. Dr. Derya YILDIRIM

ÖNSÖZ

Tez çalışmamda ve uzmanlık eğitimimin her aşamasında bana yol gösteren, sabır ve şefkatle beni çalışmaya teşvik eden ve her zaman desteğini arkamda hissettiğim danışman hocam Prof. Dr. Derya Yıldırım'a, uzmanlık eğitim sürecim boyunca deneyim ve tecrübelerini benimle paylaşan bölüm hocalarımız Doç. Dr. Esin Bozdemir ve Dr. Öğr. Üyesi Özlem Görmez'e teşekkür ederim.

İlgi, motivasyon ve destek açısından her konuda yardımlarını esirgemeyen çalışma arkadaşlarım; Said Enes Er, Sinem Sırlı Yılmaztürk, Elif Çelebi, Özlem Yarbaşı, Ezgi Türk, Derya Erol ve Hasibe Taşkın'a aile ortamında çalışmamı sağlayan sevgili arkadaşlarım Seçil Topal, Merve Nur Kumtepe, Nuran Özkan, Fatih Baldır, Hasan Elmas, Yusuf Demirci, Gökhan Yücel ve Serhat Boyacı'ya teşekkür ederim.

Sevgi ve özverilerini eksik etmeden her zaman yanımda olan, uzmanlık yapmam için beni teşvik ve ikna eden, bu yoğun süreçte bana sabır gösteren annem Hülya Aydemir ve kardeşim Gülsüm İrem Aydemir'e çok teşekkür ederim.

Aramızdan ayrılmış olsa da her zaman yanımda hissettiğim, bugünlere gelmemde çok büyük emeği ve katkısı olan, hayatım boyunca kendisine layık bir evlat olmaya çalışacağım rahmetli babam Cemil Aydemir'e çok teşekkür ederim.

ÖZET

İlaçla İlişkili Çene Osteonekrozunun Panoramik Radyografi ve Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinde Fraktal Boyut Analiz Yöntemiyle Değerlendirilmesi

İlaçlarla ilişkili çenelerin osteonekrozu (Medication related osteonecrosis of the jaw- MRONJ) bifosfonat tedavisinin şiddetli bir komplikasyonudur. MRONJ'a neden olan erken kemik değişikliklerini bulmak diş hekimine tedavi planlaması ve hasta bakımında yardımcı olabilir. Fraktal boyut (FB), bir modelin detayını inceleyerek, karmaşıklığını analiz eden matematiksel bir yöntemdir. Panoramik, periapikal radyografilerde kullanılmış ve FB'nin kemik kütlesi ilekorelasyon gösterdiği belirlenmiştir. Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (KIBT) vePanoramik Radyografi (OPG) görüntülerinde FB değerlendirmesi, bifosfonatlarla ilişkili erken kemik değişikliklerinin tespitinde yararlı bir tanı aracı olabileceği bildirilmektedir. Bu çalışmanın amacı, MRONJ hasta grubu ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu sağlıklı bir kontrol grubunun KIBT ve OPG görüntülerinde fraktal boyutu analizi ile çene kemiklerindeki muhtemel değişiklikleri belirlemekti.

Bu retrospektif çalışmaya, 41- 88 yaşları arasında, kadın ve erkek, 26 MRONJ bulunan hasta ve sistemik olarak sağlıklı, yaş-cinsiyet bakımından uyumlu 28 sağlıklı kontrol grubu dahil edildi. Bu hastalara ait hem Panoramik (OPG/ Planmeca Promax, Helsinki, Finlandiya) hem Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (KIBT/ Planmeca Promax 3DMid, Helsinki, Finlandiya) görüntüleri seçildi. Görüntüler TIFF formatında dışarı aktarıldı, Image J yazılım programına (National Institutes of Health,Bethesda, MD, ABD) kaydedildi, standardizasyon için anatomik yapı dikkate alınarak süngerimsi kemik yapıda belirli alanlar (region of interest – ROI) belirlendi ve Image J programında FB analizi yapıldı. Her örneğin FB analizi, kutu sayma yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Çalışmada elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics V20,0 programı (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) ile gerçekleştirildi.

KIBT görüntülerinde MRONJ'lu hasta ve sağlıklı kontrol gruplarına ait FB değerleri karşılaştırıldığında, sol taraftaki ROI 5 bölgesi dışında bütün ROI alanlarında kontrol grubuna ait FB değerleri MRONJ'lu hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksekti. OPG görüntülerinde MRONJ'lu hasta ve sağlıklı kontrol gruplarına ait FB değerleri karşılaştırıldığında, hiçbir ROI alanında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p<0,05$)

Bu çalışmanın sonucunda FB analizinin invaziv bir yöntem olması, ekonomik olması, teknik hassasiyetinin düşük olması gibi avantajları da dikkate alınarak MRONJ'un erken kemik değişikliklerini saptamada faydalı olabileceği söylenebilir. Çalışmamızda hastalığın kemik değişiklikliklerini saptamada KIBT sonuçları OPG sonuçlarından daha başarılı görülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Bifosfonat, Osteonekroz, Zoledronik Asid

ABSTRACT

Fractal Dimension Evaluation of Medication Related Osteonecrosis of Jaws in Panoramic and CBCT images

Medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is a severe complication of bisphosphonate therapy. Finding the early bone changes that cause MRONJ can assist the dentist in treatment planning and patient care. Fractal dimension (FB) is a mathematical method that analyzes the complexity of a model by examining its detail. It was used in panoramic, periapical radiographs and it was determined that FB correlated with bone mass. FB evaluation in Cone-Beam Computed Tomography (CBCT) and Panoramic Radiography (OPG) images has been reported to be a useful diagnostic tool for detecting early bone changes associated with bisphosphonates. The aim of this study was to determine the possible changes in the jaw bones of the MRONJ patient group and a healthy control group matched in terms of age and gender by fractal dimension analysis in CBCT and OPG images.

This retrospective study included 26 patients with MRONJ and 28 systemically healthy, age-sex matched individuals included to this retrospective study. Both Panoramic (OPG/Planmeca Promax, Helsinki, Finland) and Cone-Beam Computed Tomography (CBCT/Planmeca Promax 3DMid, Helsinki, Finland) images of these patients were selected. The images were exported in TIFF format, and were exported to the Image J software program (National Institutes of Health, Finland). Bethesda, MD, USA). FB analysis of each sample was performed using the box-counting method. Statistical analysis of the data obtained in the study was performed with the IBM SPSS Statistics V20.0 program (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA).

When the FB values of patients with MRONJ and healthy control groups were compared in CBCT images, FB values of the control group were statistically significantly higher than the patient group with MRONJ in all ROI areas except the ROI 5 region on the left. When FB values of patients with MRONJ and healthy control groups were compared in OPG images, no statistically significant difference was observed in any ROI area ($p<0.05$)

As a result of this study, FB analysis has advantages such as being an invasive method, being economical, and having low technical sensitivity and FA may be useful in detecting early bone changes in MRONJ. In our study, CBCT results seem to be more successful than OPG results in detecting bone changes of the disease.

Keywords: Bisphosphonate, Osteonecrosis, Zoledronic Acid

İÇİNDEKİLER

Sayfa

BEYAN ... **ii**
ÖNSÖZ ... **iii**
ÖZET ... **iv**
ABSTRACT ... **v**
İÇİNDEKİLER ... **vi**
TABLOLAR DİZİNİ ... **ix**
ŞEKİLLER DİZİNİ ... **xi**
RESİMLER DİZİNİ ... **xii**
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ ... **xiv**
1. GİRİŞ ... **1**
2. GENEL BİLGİLER ... **4**
2.1. İlaçla İlişkili Çenelerin Osteonekrozu ... 4
2.1.1. Tanım ... 4
2.1.2. Epidemiyoloji ... 4
2.1.3. İlaçlar ... 7
2.1.3.1. Bifosfonatlar ... 7
2.1.3.2. Denosumab ... 10
2.1.3.3. Monoklonal Antikorlar ... 11
2.1.3.4. Tirozin Kinaz İnhibitörleri ... 12
2.1.3.5. Füzyon Proteinleri ... 13
2.1.3.6. Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi (mTOR) İnhibitörleri ... 14
2.1.3.7. Radyofarmasötikler ... 15
2.1.3.8. Seçici Östrojen Reseptörü Modülatörü (SERM) ... 16
2.1.3.9. İmmünosupresif İlaçlar ... 16
2.1.3.9.1. Metotreksat (MTX) ... 16
2.1.3.9.2. Kortikosteroidler ... 17
2.1.4. Patofizyoloji ... 17
2.1.4.1. Osteoblastik Kemik Rezorpsiyonunun ve Kemik Remodelinginin İnhibisyonu ... 18
2.1.4.2. İnflamasyon ve Enfeksiyon ... 18

2.1.4.3. Anjiyogenezisin İnhibisyonu 19
2.1.4.4. Yumuşak Dokuda Toksisite 19
2.1.4.5. İmmün Disfonksiyon 20
2.1.5. MRONJ Gelişiminde Risk Faktörleri 20
2.1.5.1. İlaçla İlişkili Risk Faktörleri 20
2.1.5.2. Lokal Risk Faktörleri 22
2.1.5.2.1. Operatif Tedavi 22
2.1.5.2.2. Anatomik Faktörler 22
2.1.5.5.3. Eşlik Eden Ağız Hastalığı 22
2.1.5.3. Demografik, Sistemik ve Diğer İlaç Faktörleri 23
2.1.5.4. Genetik Faktörler 24
2.1.6. MRONJ'un Teşhisi ve Klinik Özellikleri 24
2.1.7. MRONJ Hastalarında Radyografik Bulgular 28
2.1.8. MRONJ'un Ayırıcı Tanısı 29
2.1.9. MRONJ'un Tedavisi 30
2.2. Fraktal Analiz 32
2.2.1. Fraktal Analiz ve Kullanım Alanları 32
2.2.2. Diş Hekimliği ve Fraktal Analiz 34
3. GEREÇ ve YÖNTEM 37
3.1. Çalışma Grupları 37
3.2. KIBT ve OPG Görüntülerinin Seçilmesi ve Dışarı Aktarılması 38
3.3. Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinde Fraktal Analiz 38
3.4. Panoramik Radyografik Görüntülerde Fraktal Analiz 48
3.5. İstatistiksel Analiz 53
4. BULGULAR 54
4.1. Çalışmaya Katılan Bireylere Ait Veriler 54
4.2. Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi ve Panoramik Radyografide Fraktal Boyut Değerleri ve Cinsiyet İlişkisi 54
4.3. Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi ve Panoramik Radyografide Fraktal Boyut Değerleri ve MRONJ İlişkisi 58
4.4. Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi ve Panoramik Radyografide Fraktal Boyut Değerleri ve İlaç Kullanım Süresi İlişkisi 60
4.5. Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi ve Panoramik Radyografide Fraktal Boyut Değerleri ve Yaş İlişkisi 62

4.6. Konik Işınlı Tomografi ve Panoramik Radyografide Ekspoze Kemik Bölgesindeki Fraktal Boyut Değerleri 66
4.7. Gözlemci İçi Uyum 67
5. TARTIŞMA 69
SONUÇLAR ve ÖNERİLER 81
KAYNAKLAR 83
ÖZGEÇMİŞ 98

TABLOLAR DİZİNİ

Sayfa

Tablo 1. Günümüzde kullanılan bifosfonatların endikasyonları, kullanım yolları ve nitrojen içerikleri 10

Tablo 2. Mronj gelişiminde rol oynayan TKİ grubu ilaçların kullanım yolu ve endikasyonları 13

Tablo 3. Mronj gelişiminde rol oynayan bir füzyon proteini olan Aflibercept'in kullanım yolu ve endikasyonları 14

Tablo 4. Mronj gelişiminde rol oynayan mTOR inhibitörlerinin kullanım yolu ve endikasyonları. 15

Tablo 5. MRONJ'un klinik evreleri. 26

Tablo 6. MRONJ evrelerine göre tedavi yöntemleri 30

Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının kişi sayısı, yaş aralıkları ve yaş ortalamaları. 54

Tablo 8. Kontrol grubu hastalarına ait KIBT görüntülerinde kadın ve erkek gruplarında ortalama FB değerleri. 55

Tablo 9. Hasta grubuna ait KIBT görüntülerinde kadın ve erkek gruplarında ortalama FB değerleri. 56

Tablo 10. Kontrol grubuna ait OPG görüntülerinde kadın ve erkek gruplarında ortalama FB değerleri. 57

Tablo 11. Hasta grubuna ait OPG görüntülerinde kadın ve erkek gruplarında ortalama FB değerleri. 58

Tablo 12. KIBT görüntülerinde MRONJ hasta ve kontrol gruplarında ortalama FB değerleri 59

Tablo 13. OPG görüntülerinde MRONJ hasta ve kontrol gruplarında ortalama FB değerleri. 60

Tablo 14. Hasta grubunda KIBT görüntülerindeki FB değeri ile ilaç kullanım süresi arasındaki korelasyon katsayısı 61

Tablo 15. Hasta OPG görüntülerindeki FB değeri ile ilaç kullanım süresi arasındaki korelasyon katsayısı. 62

Tablo 16. Kontrol grubunda KIBT görüntülerindeki FB değeri ile hastaların yaşı arasındaki korelasyon katsayısı 63

Tablo 17. Hasta grubunda KIBT görüntülerindeki FB değeri ile hastaların yaşı arasındaki korelasyon katsayısı 64

Tablo 18. Kontrol grubuna ait OPG görüntülerindeki FB değeri ile hastaların yaşı arasındaki korelasyon katsayısı. 65

Tablo 19. Hasta grubuna ait OPG görüntülerindeki FB değeri ile hastaların yaşı arasındaki korelasyon katsayısı. 65

Tablo 20. KIBT görüntülerinde hastalar ait ekspoze nekrotik kemik bölgesinden seçilen ROI 8'in KIBT görüntülerindeki hastalara ait diğer ROI'lerin FB değeri ile karşılaştırılması. 66

Tablo 21. OPG görüntülerinde hastalara ait kemik sekestr bölgesinden seçilen ROI 14'in OPG görüntülerindeki hastalara ait diğer ROI'lerin FB değeri ile karşılaştırılması. 67

Tablo 22. Cronbach's alfa değerlerine göre gözlemici içi uyumun değerlendirilmesi 68

Tablo 23. KIBT görüntülerinde tekrarlanan ölçümlerin Cronbach's Alpha değerleri 68

Tablo 24. OPG görüntülerinde tekrarlanan ölçümlerin Cronbach's Alpha değerleri 68

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa

Şekil 1. a. Pirofosfatlar ve bifosfonatlar ile arasındaki moleküler farklılıklar gösterilmiştir. b. Karbon atomuna bağlanan değişken R1 – R2 zincirleri 8

RESİMLER DİZİNİ

Sayfa

Resim 1. Planmeca Romexis programında aksiyel kesitte mandibular foramenin belirlenmesi ve ROI 1'in belirleneceği sagittal kesit görüntüsünün elde edilmesi. ... 40

Resim 2. Image J programı kullanılarak mandibular foramenin altında kalan süngerimsi kemik alanından 30 x 30 piksel boyutunda ROI 1'in elde edilmesi. 40

Resim 3. Planmeca Romexis programında mandibular ramusun parasagittal kesit görüntüsünün elde edilmesi. 41

Resim 4. Image J programı kullanılarak parasagittal kesit görüntüsünde mandibular foramenin üstünde kalan süngerimsi kemik alanından 30 x 30 piksel boyutunda ROI 2'nin elde edilmesi. 41

Resim 5. Planmeca Romexis programında mental foramenin anteriorundan sagittal kesit görüntüsünün elde edilmesi. 42

Resim 6. Image J programı kullanılarak sagittal kesit görüntüsünde mental foramenin anteriorunda kalan süngerimsi kemik alanından 30 x 30 piksel boyutunda ROI 3'ün elde edilmesi. 42

Resim 7. Planmeca Romexis programında inferior alveolar kanalın superiorundan aksiyel kesit görüntüsünün elde edilmesi. 43

Resim 8. Image J programı kullanılarak inferior alveolar kanalın superiorundaki süngerimsi kemik alanından 30 x 30 piksel boyutunda ROI 4'ün elde edilmesi. 43

Resim 9. Planmeca Romexis programında mental foramenin medialinden parasagittal kesit görüntüsünün elde edilmesi. 44

Resim 10. Image J programı kullanılarak parasagittal kesit görüntüsünde mental foramenin medialindeki süngerimsi kemik alanından 30 x 30 piksel boyutunda ROI 5'in elde edilmesi. 44

Resim 11. Planmeca Romexis programında maksiller kanin diş kök apeksi medialinden koronal kesit görüntüsünün elde edilmesi. 45

Resim 12. Image J programı kullanılarak koronal kesit görüntüsünde maksiller kanin diş kök apeksi medialindeki süngerimsi kemik alanından 30 x 30 piksel boyutunda ROI 6'nın elde edilmesi. 45

Resim 13. Planmeca Romexis programında maksiller tüber bölgesinden koronal kesit görüntüsünün elde edilmesi. 46

Resim 14. Image J programı kullanılarak koronal kesit görüntüsünde tüber maksilla bölgesindeki süngerimsi kemik alanından 30 x 30 piksel boyutunda ROI 7'nin elde edilmesi. 46

Resim 15. Image J programı kullanılarak aksiyel kesit görüntüsünde ekspoze kemik bölgesinden 30 x 30 piksel boyutunda ROI 8'in elde edilmesi. 47

Resim 16. Konik ışınlı tomografi görüntülerinde FB işlem basamakları. 48

Resim 17. Mandibular foramenin altında kalan süngerimsi kemik alanından 70 x 70 piksel boyutunda ROI 9'un elde edilmesi. 49

Resim 18. Mandibular foramenşn üstünde kalan süngerimsi kemik alanından 70 x 70 piksel boyutunda ROI 10'un elde edilmesi. 50

Resim 19. Mental foramenin medialinde kalan süngerimsi kemik alanından 70 x 70 piksel boyutunda ROI 11'in elde edilmesi 50

Resim 20. Maksiller kanin dişin kök apeksi bölgesindeki süngerimsi kemik alanından 25 x 50 piksel boyutunda ROI 12'nin elde edilmesi. 51

Resim 21. Tuber maksilla bölgesindeki süngerimsi kemik alanından 50 x 50 piksel boyutunda ROI 13'ün elde edilmesi 51

Resim 22. Eskpoze kemik alanından 50 x 50 piksel boyutunda ROI 14'ün elde edilmesi. 52

Resim 23. OPG görüntülerinde FB işlem basamakları. 52

SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

AAOMS	**:**	Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği
ATP	**:**	Adenozin trifosfat
BRONJ	**:**	Bifosfonata bağlı çene osteonekrozu
BT	**:**	Bilgisayarlı tomografi
CTx	**:**	Tip-1 Kollajen C-Terminal Telopeptid
FA	**:**	Fraktal analiz
FB	**:**	Fraktal boyut
FOV	**:**	Görüş alanı
FDA	**:**	Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi
GTP	**:**	Guanozin trifosfat
IV	**:**	İntravenöz
KIBT	**:**	Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi
KMY	**:**	Kemik mineral yoğunluğu
MAB	**:**	Monoklonal antikorlar
MRG	**:**	Manyetik rezonans görüntüleme
MRONJ	**:**	İlaçla ilişkili çene osteonekrozu
mTOR	**:**	Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi
MTX	**:**	Metotreksat
OPG	**:**	Panoramik Radyografi
RANKL	**:**	Reseptör aktivatör nükleer kappa B ligandI
ROI	**:**	İlgilenilen alan
SERM	**:**	Seçici östrojen reseptörü modülatörü
TIFF	**:**	Tagged Image File Format
TKI	**:**	Tirozin kinaz inhibitörü
TME	**:**	Temporomandibular eklem
TNF	**:**	Tümör nekrotizan faktörü
VEGF	**:**	Vasküler endotelyal büyüme faktörü

1. GİRİŞ

Normal kemik, osteoblastlar tarafından gerçekleştirilen kemik formasyonu ve osteoklastlartarafından gerçekleştirilen kemik rezorbsiyonu arasında dengenin olduğu dinamik bir organdır. Bifosfonatlar ile diğer anti-rezorptif ve anti-anjiyojenik ilaçlar, osteoklastları inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu azaltmaktadırlar (Ruggiero ve ark., 2006). Bifosfonata bağlı çene osteonekrozu (BRONJ), çoğunlukla malign kemik metastazları ve osteoporoz tedavisi için bifosfonat alan hastalarda gözlenen önemli bir komplikasyondur. Anti-rezorptif ve anti-anjiyojenik tedavilerle ilişkili maksilla ve mandibuladakiler de dahil olmak üzere artan sayıda osteonekroz vakalarının gözlemlenmesi nedeniyle 2014 yılında, Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği'nin (AAOMS) özel bir komisyonu, BRONJ'un ilaçla ilişkili çene osteonekrozu (MRONJ) olarak yeniden tanımlanmasını tavsiye etmiştir (Ruggiero ve ark., 2014) (Arduino ve ark., 2015).

MRONJ, 8 haftadan fazla süredir anti-rezorptif tedavi altında olan ve maksillofasiyal bölgeden radyoterapi öyküsü olmayan hastalarda, oral kavitede fistül yoluyla ekspoze olan veya sondlanabilinen nekrotik kemik varlığı ile karakterize edilir (Ruggiero ve ark., 2014). Ekspoze olan nekrotik kemik bölgeleri haftalar, aylar ve hatta yıllar boyunca asemptomatik olarak kalabilir. Bu lezyonlar en sık olarak çevre dokular inflame olduğunda veya ekspoze kemik klinik olarak görünür olduğunda semptomatikleşir. Osteonekroz klinik olarak belirlenebilir hale gelmeden önceki belirti ve semptomlar arasında ağrı, dişlerde mobilite, mukozada şişlik, eritem ve ülserasyon yer almaktadır. Bu semptomlar spontan olarak veya daha yaygın olarak, bu süreç için önemli bir risk faktörü olan dentoalveolar cerrahi sonrası ortaya çıkabilir. Nekrotik çene kemiği sekonder olarak enfekte olduğunda ağız içi ve ağız dışı fistüller gelişebilir (Fehm ve ark., 2009; Saad ve ark., 2012; Vahtsevanos ve ark., 2009).

MRONJ'un tipik radyografik bulguları arasında çene kemiklerinin osteosklerozu, osteoliz, kalınlaşmış lamina dura, subperiostal kemik birikimi ve diş çekimi ardından alveolar sokette iyileşmenin bozulması yer alır (Arce ve ark., 2009).

Hastalarda mandibular kemik kütlesi ve trabeküler kemik mikromimarisinin sayısal olarak değerlendirilmesine izin veren çeşitli görüntü işleme teknikleri geliştirilmiştir. Fraktal analiz (FA) de bu tekniklerden biridir. (Göller Bulut ve ark., 2018) FA, karmaşık modelleri tanımlamada kullanılan bir yöntemdir ve sayısal olarak fraktal boyut şeklinde ifade edilir (Bollen ve ark., 2001).

Fraktal boyut (FB), bir modelin detayında değişikliği karşılaştıran, karmaşıklık indeksini tanımlar. Belirli bir nesnenin karmaşıklığı ve düzensizliği için bir ölçü sağlaması nedeniyle bilimde çeşitli alanlara uygulanmıştır. FB için daha yüksek değerler, bir nesnenin yüzeyinin daha yüksek karmaşıklığı ile ilişkilidir (Corbit ve Garbary, 1995; Majumdar ve ark., 1999; Huh ve ark., 2011). FB kemiğin radyografik analizinde, kemikteki trabeküler paternleri tanımlamak için diş hekimliğinde çeşitli alanlarda kullanılmıştır. Endodontide periapikal lezyonların değerlendirilmesinde (Chen ve ark., 2005; Yu ve ark., 2009; Huang ve ark., 2013), ortodontide diş hareketlerinin alveolar kemik üzerindeki etkisinin değerlendirilmesinde (Chisari ve ark., 2014), oral ve maksillofasiyal cerrahide alveolar kemik iyileşmesinin değerlendirilmesinde (Heo ve ark., 2002; Koca ve ark.; 2010; Borowska ve ark., 2015) kullanılmıştır. Yine osteogenezis imperfekta (Apolinario ve ark., 2015), kronik böbrek yetmezliği (Gümüşsoy ve ark., 2016), renal osteodistrofi (Fernandes ve ark., 2016), orak hücreli anemi (Demirbaş ve ark., 2008), diabetes mellitus (Kurşun-Çakmak ve ark., 2018), periodontitis (Şener ve ark., 2015) hipodonti (Creton ve ark., 2012) ve temporomandibular bozukluklar (Arsan ve ark., 2017) gibi sistemik veya lokal bozukluklar da FA ile değerlendirilmiştir.

Bifosfonatlarla ilişkili erken kemik değişikliklerinin tespitinde Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (KIBT) ve Panoramik Radyografi (OPG) görüntülerinde FB değerlendirmesinin, yararlı bir tanı aracı olabileceği bildirilmektedir (Torres ve ark., 2011) Bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmış (Torres ve ark., 2011; Bachtler ve ark., 2020) ve görüntüleme yöntemi olarak sadece KIBT kullanılmıştır; ancak panoramik radyograflar kullanılmamıştır. Çalışmamızda, daha önceki çalışmaların limitasyonları dikkate alınarak, daha yüksek sayıda hasta grubuyla, yaş ve cinsiyet açısından uyumlu kontrol grubu oluşturularak, panoramik ve KIBT görüntülerin incelenmesiyle güncel metodoloji oluşturulup literatüre katkı sağlanması planlanmaktadır. Bu çalışmanın amacı, MRONJ hasta grubu ile yaş ve cinsiyet

açısından uyumlu sağlıklı bir kontrol grubunun KIBT ve OPG görüntülerinde fraktal boyutu analizi ile çene kemiklerindeki muhtemel değişiklikleri belirlemektir. MRONJ hastalarında fraktal boyut analizinde panoramik ve KIBT görüntüler arasında farklılık olup olmadığı araştırılacaktır. Bu şekilde MRONJ'un erken tanısında fraktal boyut analizi ve farklı görüntüleme yöntemlerinin etkinliği ortaya konmak istenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İlaçla İlişkili Çenelerin Osteonekrozu

2.1.1. Tanım

İlaçla ilişkili çene osteonekrozu (MRONJ) artık artan sayıda hastayı etkileyen anti-rezorptif ve anti-anjiyojenik tedavilerle ilişkili iyi bilinen bir komplikasyondur. MRONJ hastaları genellikle çeşitli derecelerde müdahale ile oral ve maksillofasiyal cerrahi bakımı gerektiren zorlu klinik problemlerle karşımıza çıkmaktadırlar. 2009 yılında AAOMS; daha önce baş ve boyun bölgesinden radyoterapi almamış, bisfosfonat kullanmış ya da kullanmakta olan hastalarda, maksiller veya mandibular kemikte 8 haftadan uzun süredir ekspoze kemik varlığı olan klinik durumu 'bisfosfonata bağlı çene kemiği osteonekrozu (BRONJ)'olarak tanımlamıştır. (Ruggiero ve ark., 2009). İlerleyen yıllarda bifosfanatların yanı sıra diğer anti-rezorptif ve anti-anjiyojenik ilaçların da çenelerde osteonekroza sebep olabildiği belirlenmiştir. Bunun sonucunda AAOMS, 2014 yılında BRONJ adı verilen klinik durumun adının "ilaçla ilişkili çene osteonekrozu (MRONJ)" olarak değiştirilmesinin daha doğru bir isimlendirme olacağını bildirmiştir.

AAOMS tarafından yapılan tanımlamaya göre hastaların;

- anti-rezorptif veya anti-anjiyojenik ilaçlarla tedavi görmüş ya da görmekte olmaları,
- maksillofasiyal bölgede 8 haftadan uzun süren intraoral veya ekstraoral sondalanabilir fistülü olan kemik veya ekspoze kemik durumuna sahip olmaları,
- çenelerde radyoterapi geçmişine ya da metastatik hastalığa sahip olmamaları durumlarında klinik tablo MRONJ olarak kabul edilmektedir (Ruggiero ve ark., 2014)

2.1.2. Epidemiyoloji

Osteoporoz tedavisi için oral bifosfonat kullanan hastalarda BRONJ prevalansı %0 ile %0,04 arasında değişmektedir. Oral bifosfonat alan hastalarda

BRONJ insidansı 100.000 hastada senede 1,04 ila 69 arasında değişmektedir. Yapılan araştırmaların sonucunda AAOMS, osteoporozlu hastalarda osteonekroz insidansının çok düşük olduğu sonucuna varmıştır (Khan ve ark., 2015).

İntravenöz bifosfonat alan malign hastalığa sahip bireylerde MRONJ prevalansı %0- %0,186 arasındadır. Özellikle, intravenöz zoledronat alan kanser hastalarında diş çekimini takiben MRONJ prevalansının %1,6 ila %14,8 arasında değiştiği belirtilmiştir (Khan ve ark., 2011; Yamazaki ve ark., 2012). Subkutan denosumab alan onkoloji hastalarında MRONJ insidansı %0,7 ila %1,9 arasında değişmektedir ve bu oran, intravenöz bifosfonat kullananlarla benzerdir. Ayrıca, bevacizumab gibi anjiyojenez inhibitörlerinin neden olduğu osteonekrozun prevalansı yaklaşık %0,2'dir (Ruggiero ve ark., 2014; Guarneri ve ark., 2010). İntravenöz bifosfonat tedavisi alan onkoloji hastalarında MRONJ insidansı her 100.000 hastada senede 0 ila 12.222 arasında değişmektedir. Subkutan denosumab alan malign hastalığa sahip bireylerde MRONJ insidansı her 100.000 hastada senede 0 ila 2316 arasında değişmektedir (Khan ve ark., 2015).

MRONJ, yaşlılarda genç bireylerden, intravenöz uygulamada oral uygulamadan, yüksek dozda tedavide düşük dozda tedaviden, zoledronatla tedavide diğer oral bisfosfonatlarla tedaviden, steroid kullananlarda kullanmayanlardan ve kemoterapötik kullananlarda kullanmayanlardan anlamlı derecede daha sık görülür (Ruggiero ve ark., 2014; Fliefel ve ark., 2015; Khan ve ark., 2015). Srivastava ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada tek bir anti-rezorptif ilaçla karşılaştırıldığında, birden fazla anti-rezorptif ilaçla tedavinin MRONJ prevalansını artıedığını gözlenmiştir (Srivastava ve ark., 2020). Tedavi endikasyonları ne olursa olsun, bifosfonat veya antirezorptif tedavi süresi uzadıkça osteonekroz gelişme olasılığı artmaktadır. Zoledronat veya denosumab ile tedavi edilen kanserli hastalarda, osteonekroz gelişme insidansı sırasıyla 1. yılda %0,6 ve %0,5; 2. yılda %0,9 veya %1,1 ve 3. yılda %1,3 veya %1,1 olarak gözlenmiştir (Henry ve ark., 2011).

Kadınlarda MRONJ, erkeklere kıyasla daha yüksek prevalansta görülmektedir; bu durumun nedeni olarak osteoporoz ve meme kanseri gibi

hastalıkların kadınlarda daha sık görülmesi düşünülmektedir. (Ruggiero ve ark., 2014).

İntravenöz (IV) bifosfonatlar primer olarak maligniteye bağlı hiperkalsemi, meme kanseri, prostat kanseri ve akciğer kanseri gibi solid tümörlere bağlı kemik metastazlarıyla ilişkili iskeletle ilgili olaylar ve multiple miyelomada gelişen litik lezyonlar dahil olmak üzere kanserle ilgili durumların tedavisinde veya yönetiminde kullanılan ve etkili olan ilaçlardır (Nussbaum ve ark., 1993; Berenson ve ark., 1996; Rosen ve ark., 2004). Bifosfonatların kanser tedavisinde sağ kalım oranını artırdığı gözlenmemiş olsa da, iskeletin etkilendiği ileri seviye kanser hastalarının yaşam kalitesi üzerinde önemli bir olumlu etkiye sahiptir. 2001 yılından önce, pamidronat (Aredia; Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ), metastatik kemik hastalığının tedavisi için Amerika Birleşik Devletleri'nde onaylanan tek ilaçtı. 2002'de zoledronik asit (Zometa; Novartis Pharmaceuticals) bu endikasyon için Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylandı (Berenson ve ark., 2002). Daha yakın zamanlarda ise, yılda bir kez zoledronat infüzyonu (Reclast; Novartis Pharmaceuticals) ve her 3 ayda bir uygulanan ibandronatın parenteral formülasyonu (Boniva; Roche, Basel, İsviçre) FDA tarafından osteoporoz tedavisi için onaylanmıştır.

Osteoporoz hastalığı, inflamatuar bağırsak hastalığı veya primer biliyer siroz gibi hastalıkların tedavisinde kullanılan ilaçların, özellikle de steroidlerin sonucu olarak veya menopoz sonrası yaşlanmanın bir sonucu olarak ortaya çıkmaktadır (Bone ve ark., 2004). Oral bifosfonatlar da osteoporozu tedavi etmek için onay almış ilaçlardır ve sıklıkla osteopeniyi tedavi etmek için de kullanılmaktadırlar. Ayrıca Paget hastalığı ve çocukluk çağı osteogenezis imperfektası gibi daha az yaygın olan çeşitli hastalıklar için de kullanılırlar (Delmas ve Meunier., 1997; Letocha ve ark., 2005). Bununla birlikte en yaygın endikasyon osteoporozdur (Delmas., 2005).

Reseptör aktivatör nükleer kappa B ligand (RANKL) inhibitörü (Denosumab), osteoklast fonksiyonunu ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eden, RANKL'a karşı tamamen hümöral bir antikor olan antirezorptif ajandır. Denosumab (Prolia; Amgen, Thousand Oaks, CA) 6 ayda bir subkutan olarak uygulandığında osteoporotik hastalarda vertebral, non-vertebral fraktürler ve kalça fraktürleri oluşma

riskinde azalma olmaktadır (Cummings ve ark., 2009; Papapoulos ve ark., 2012). Denosumab ayrıca ayda bir uygulandığında metastatik kemik hastalığına bağlı iskeletsel durumları azaltmada etkilidir (Fizazi ve ark., 2012; Stopeck ve ark., 2009) Denosumab tedavisi, multipl miyelom tedavisi için endike değildir. İlginç bir şekilde, bifosfonatların aksine, RANKL inhibitörleri kemiğe bağlanmazlar ve kemik remodelingi üzerindeki etkileri, tedavinin kesilmesinden sonraki 6 ay içinde çoğunlukla azalır.

Anjiyogenez inhibitörleri, çeşitli sinyal moleküllerine bağlanarak yeni kan damarlarının oluşumuna müdahale eder, böylece anjiyogenez sinyalleme kaskadını bozar. Bu yeni ilaçlar gastrointestinal tümörler, renal hücreli karsinomlar, nöroendokrin tümörler ve diğer malignitelerin tedavisinde etkinlik göstermiştir. (Ruggiero ve ark., 2014)

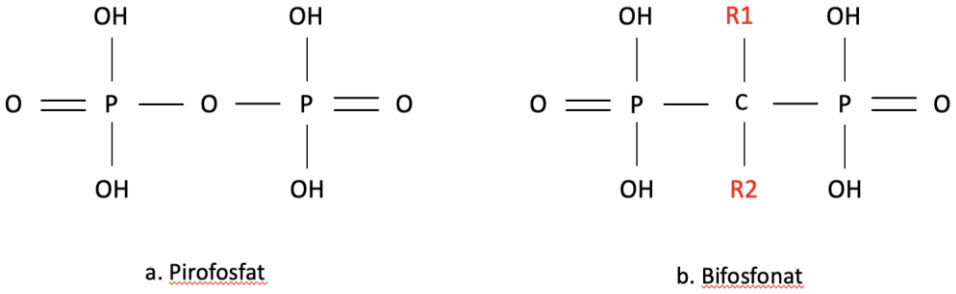
IV bifosfonatlar ile tedavi edilen hastalarda maksillofasiyal bölgede iyileşmeyen ekspoze kemik olguları ilk kez 2003 yılında oral ve maksillofasiyal cerrahlar tarafından fark edildi ve bildirildi (Marx., 2003). Eylül 2004'te, IV bifosfonat olan pamidronat ve zoledronik asit üreticileri, bu ürünlerin etiketlerine çenelerde osteonekroz gelişimiyle ilgili uyarıcı eklemeler yapmışlardır (Hohnecker, 2004). Bunu 2005 yılında, oral preparatlar dahil olmak üzere tüm bifosfonatlar için bu komplikasyona ilişkin daha geniş bir ilaç sınıfı uyarısı izlemiştir. Daha yakın zamanlarda, diğer antirezorptif ajanlar ve kanser ilaçları, çenelerde ostenekroz gelişimi ile ilişkilendirilmiştir (Ruggiero ve ark.; 2014).

2.1.3. İlaçlar

2.1.3.1. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar, yüksek osteoklastik kemik rezorbsiyonunun patojenik bir rol oynadığı metabolik kemik bozukluklarının tedavisinde kullanılan en popüler antirezorptif ajanlardır. Osteoporoz, osteopeni, Paget hastalığı, osteoskleroz, fibröz displazi, osteogenezis imperfekta gibi kemik metabolizması hastalıkları; kemiğe metastaz yapan maligniteler ve multiple myeloma tedavisinde kullanılırlar (Göller Bulut ve ark., 2018). Bisfosfonatlar, kemik minerali için güçlü bir afiniteye sahiptirler (Rogers ve ark., 2003). Merkezlerindeki karbon atomu ile kemikteki

hidroksiapatite bağlanırlar, periferal zincirleri (R1, R2) ise değişkendir (Şekil 1). Antirezorptif mekanizmadan sorumlu major zincir azot grubu olan R2 zinciridir (Magremanne ve ark., 2014). Absorbe edilen bifosfonat dozunun yaklaşık yarısı idrarla atılırken, kalan yarısı 10 yıldan daha uzun bir yarı ömürle kemiğe bağlanır (Gertz ve ark., 1993). Bu nedenle, bifosfonatların terapötik etkileri yıllarca devam eder. Benzer şekilde, bifosfonatların olumsuz etkileri de uzun süre devam edecektir. Osteoklastik kemik rezorpsiyonu sırasında, bifosfonatlar kemik mineralinden salınır ve endositoz yoluyla osteoklastların içine alınır. Son yapılan çalışmalarda sadece osteoklastların değil, diğer fagositlerin de az miktarda bifosfonat alabildiğini göstermektedir (Coxon ve ark., 2008; Roelofs ve ark., 2008).



Şekil 1. a. Pirofosfatlar ve bifosfonatlar ile arasındaki moleküler farklılıklar gösterilmiştir. b. Karbon atomuna bağlanan değişken R1 – R2 zincirleri (Soydan ve ark., 2009).

Bisfosfonat bileşikleri yapısal olarak pirofosfatlara benzemektedirler. Bu ilaçlar, stabil kemik mineralizasyonunu düzenleyen endojen inorganik pirofosfatların stabil karbon anologlarıdır (Tenore ve ark., 2014). Pirofosfatlar hücrede hızla fosfatlara hidrolize olarak hücresel işlevde kullanılırlar; bununla birlikte, bifosfonatlar hidrolize karşı dirençlidirler ve osteoklastlarda pirofosfat kullanan enzimlerin aktivasyonunu inhibe ederler. Etki mekanizmalarına bağlı olarak 2 grup bisfosfonat vardır: nitrojen içermeyen bifosfonatlar (alkilbisfosfonatlar) ve nitrojen içeren bisfosfonatlar (aminobifosfonatlar).

Etidronat, klodronat ve tiludronat gibi nitrojen içermeyen bifosfonatlar, hücre içi olarak hidrolize edilemeyen sitotoksik ATP (Adenozin trifosfat) analoglarına metabolize edilir ve osteoklastların sitoplazmasında birikirek hücre ölümüne neden olurlar (Frith ve ark., 1997).

Nitrojen içeren bifosfonatlar, hücre içi kolesterol üretimini sağlayan mevalonat yolunda anahtar bir enzim olan, farnesil difosfonat sentazın inhibisyonuna ve küçük GTPazların prenilasyonunda blokaja neden olurlar (Coxon ve ark., 2000) Küçük GTPaz prenilasyonunun blokajı; hücre iskeleti organizasyonunda ve vezikül taşınmasında bozulmaya ve osteoklastların kemik yüzeyinden ayrılmasına neden olarak osteoklastların fonksiyonlarında bozulmaya ve canlılıklarını kaybetmesine yol açar. Nitrojen içeren bifosfonatlar, nitrojen içermeyen bifosfonatlardan önemli ölçüde daha güçlü ve etkili olduklarından, kemik metabolik hastalığının tedavisi için daha yaygın olarak reçete edilirler (örn; zoledronik asit klodronattan 16.000 kat daha güçlüdür.) (Green ve ark., 2001). Osteoklastik inhibisyon sonucu iyileşme ve remodelasyonunun bozulması ile nekrotik kemiğin rezorbe olmayıp bölgede kalmasının yanısıra bölgenin kanlanması da bozulmaktadır (Tozoğlu ve ark., 2016).

Nitrojen içeren bifosfonatlar terapötik amaca bağlı olarak 2 farklı modda uygulanır: intravenöz veya oral uygulama (Tablo 1). İntravenöz uygulama metastatik kemik hastalığı veya malignite hiperkalsemisi olan hastalarda yüksek dozda yaklaşık 3 ila 4 haftada bir kullanılır. Postmenopozal osteoporoz veya kemik Paget hastalığı olan hastalarda da yılda bir kez intravenöz uygulama yapılabilir. Bu uygulamada biyoyararlanım, uygulanan dozun %60'ından fazladır. Bu nedenle, kemikte biriken bifosfonat miktarı oldukça fazladır. Oral uygulama ise, osteoporoz, osteopeni veya Paget hastalığının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bifosfonatların gastrointestinal absorpsiyonu çok düşük olduğundan, oral yolla biyoyararlanımın uygulanan dozun yaklaşık %1'inden daha az olduğu tahmin edilmektedir. Dolayısıyla, tedavi süresince kemikte biriken bifosfonat konsantrasyonunun toplam miktarı intravenöz uygulamaya kıyasla önemli ölçüde daha düşüktür (Melton ve ark., 1998).

Tablo 1. Günümüzde kullanılan bifosfonatların endikasyonları, kullanım yolları ve nitrojen içerikleri (King ve ark.,2019).

Kuşak	Nitrojen İçerme	İlaç Adı	Ticari Ad	Endikasyon	Kullanım Yolu
Birinci kuşak	-	Etidronat	▪ Difosfen ▪ Osteum	▪ Paget ▪ Malignite sonrası hiperkalsemi	Oral
Birinci kuşak	-	Tiludronat	▪ Skelide	▪ Paget	Oral
İkinci kuşak	+	Alendronat	▪ Fosamax	▪ Osteoporoz	Oral
İkinci kuşak	+	Pamidronat	▪ Aredia	▪ Kemik metastazı ▪ Multiple myeloma ▪ Malignite sonrası hiperkalsemi	İV
Üçüncü kuşak	+	Risedronat	▪ Actonel ▪ Acrel	▪ Osteoporoz	Oral
Üçüncü kuşak	+	İbandronat	▪ Boniva	▪ Osteoporoz	Oral
Üçüncü kuşak	+	Zoledronat	▪ Zometa	▪ Osteoporoz ▪ Kemik metastazı	İV

2.1.3.2. Denosumab

Denosumab, kemik rezorpsiyonunun düzenlenmesinde anahtar bir rol oynayan tümör nekrotizan faktör (TNF) süper ailesinin bir üyesi olan RANKL'ı bağlayan tamamen hümanize bir monoklonal antikordur. RANKL, dolaşımdaki sitokinlere (interlökinler) ve hormonlara (glukokortikoidler) yanıt olarak osteoblastlar tarafından salgılanır ve yüzey reseptörlerine bağlandıktan sonra osteoklast olgunlaşması ve proliferasyonu ile sonuçlanan hücre içi bir sinyalleşme kaskadını tetikler. Denosumab, RANKL'a yüksek afinite ve özgüllük ile bağlanarak RANKL'ın RANK reseptörlerine bağlanma yeteneğini bloke eder. Bu mekanizma sayesinde denosumab güçlü bir antirezorptif etki oluşturur. Bu nedenle denosumab osteoporoz ve solid tümörlere bağlı kemik metastazlarının tedavisinde kullanılır (Ersan ve ark., 2018). Çenelerin osteonekrozu, bozulmuş kemik remodelinginin bir sonucu olduğundan, MRONJ denosumab tedavisi sonucu da ortaya çıkabilir. Tedavinin kesilmesinden sonra yıllarca kemikte birikme ve kalma eğilimi gösteren bifosfonatların aksine, denosumab hidroksiapatite düşük afinitesi nedeniyle vücutta sınırlı bir süre kalabilir. 25-32 günlük yarılanma ömrü ile denosumab'ın etkilerinin kısa ömürlü olması ve dolayısıyla tedavinin kesilmesinden sonraki 6 ay içinde dağılması beklenir (Moen ve ark., 2011) Bir antikor olan denosumab kan

dolaşımından retikülo-endotelyal sistem yoluyla temizlenmektedir. Bu sebeple böbrekten metabolize olan bifosfonatların aksine renal yetmezliği bulunan hastalarda kullanımı daha güvenlidir (Hanley ve ark., 2011).

2.1.3.3. Monoklonal Antikorlar

Spesifik biyolojik markerları hedef alan monoklonal antikorların (MAB) üretimi, hızla gelişmekte olan bir biyoteknoloji alanıdır. MAB'lar oldukça spesifik ilaçlardır ve kanser, inflamatuar ve otoimmün durumlar gibi çok sayıda hastalık için üretilmekte ve kullanılmaktadır. Bu ilaçların isimleri "-mab" son eki ile biter ve bu sayede bu ilaçlar kolayca tanınabilir. MAB'lar çoğunlukla intravenöz olarak uygulanır, ancak bazıları subkutan olarak da uygulanmaktadır. Uygulama sıklığı ilaca ve tedavi edilen duruma göre değişmektedir (Gwarhan ve ark., 2016).

Kanser tedavisinde MAB'lar, hücre büyümesi ve farklılaşmasında yer alan yüzey antijenlerine bağlanarak kanser hücrelerini hedef alırlar. Tirozin kinaz inhibitörlerinin (TKI) etki mekanizması ile karşılaştırıldığında, MAB'lar hücre içine giremeyecek kadar büyük olduklarından dolayı etkilerini hücre yüzeyinde göstermeleriyle farklılık gösterirler. MAB'lar spesifik antijenlerine bağlandıklarında hücre yıkımı başlar. Bu ilaçlar kanser hücrelerinin immün hücre aracılığıyla ölümünün yanı sıra doğrudan apoptozu da indükleyebilirler. Ek olarak, anjiyogenez sürecini inhibe ederek, tümöre kan akışını ve yeni kan damarı ağlarının gelişimini azaltırlar (Coulson ve ark., 2014).

Anjiyogenez, yeni kan damarları oluşturmak için endotel hücrelerinin büyümesini, göçünü ve farklılaşmasını içeren bir süreçtir. Anjiyogenez, tümör büyümesini olumlu yönde etkileyerek, kan damarlarının invazyonu yoluyla tümörün metastazına katkı sağlar. Anjiyogenez, vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) gibi sinyal moleküllerinin endotel hücreleri üzerindeki reseptörlere bağlanmasını gerektirir. Bu sinyal, yeni kan damarlarının oluşumunu teşvik eder (Allen ve ark., 2009). Anjiyogenez inhibitörleri, çeşitli sinyal moleküllerine bağlanarak yeni kan damarlarının oluşumunu inhibe ederler ve anjiyogenez sinyalleme kaskadını bozarlar. (Ruggiero ve ark., 2014).

MAB'lar, MRONJ gelişimiyle ilişkilendirilmekte olan ilaçlardandır. MAB'lar, vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörleri üzerindeki etkileri ve tümör nekrotizan faktörü – alfa (TNF- α) inhibisyonuyla kemik remodelling sürecini etkilerler. Ayrıca gecikmiş yara iyileşmesi sonucu kemik turnoverı ve yeni kan damarlarının oluşumundaki bozulmayla osteonekroz gelişim riskini artıran immünsüpresif etkilere sahiptirler (Baldo, 2013).

2.1.3.4. Tirozin Kinaz İnhibitörleri

Tirozin kinazlar, büyüme faktörü sinyalizasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynayan enzimlerdir. Hücre büyümesi ve proliferasyonunda artış sonucu tümörlerin metastazına neden olabilirler. TKI'lerin kullanımıyla, bu enzimlerin aktivitesinin inhibisyonu ve tümör hücreleri tarafından aşırı eksprese edilen moleküllerin bloke edilmesi amaçlanmaktadır (Hartmann ve ark., 2009). TKI'lerin ortak hedefleri arasında epidermal büyüme faktörü reseptörü, vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü (VEGFR), trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörü ve kök hücre faktörü reseptörü bulunmaktadır (Arora ve ark., 2005). TKI'ler, renal hücreli karsinomların, gastrointestinal stromal tümörlerin, nöroendokrin tümörlerin ve ayrıca lösemiler gibi hematolojik malignitelerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Geleneksel kemoterapinin aksine, TKI'ler oral yoldan tablet veya kapsül şeklinde uygulanır ve genellikle günde bir veya iki kez alınır (Arora ve ark., 2005).

Halihazırda, 30 TKI'nin kullanımı onaylanmıştır ve bunlardan 8'inin (%27) MRONJ gelişiminde etkili olduğu bildirilmiştir (Tablo 2). TKI kaynaklı MRONJ'un bu ilaçların antianjiyogenik etkileriyle ilişkili olduğu büyük ölçüde kabul edilmektedir. Anjiyogenezisin TKI'ler tarafından inhibisyonu, kemik remodenling sürecini etkiler. Bu durumun da MRONJ'un gelişiminde kilit bir rol oynadığı varsayılmıştır.

Zhang ve ark. tarafından yapılan çalışmada, 2010 ve 2014 yılları arasında FDA tarafından rapor edilen MRONJ vakalarının 418'inin TKI ile ilişkili olduğu (Sunitinib, Sorafenib, Pazopanib, Axitinib) bildirilmiştir (Zhang ve ark., 2016). Sonraki süreçte ek olarak üç ajanın (İmatinib, Regorafenib ve Kabozantanib) daha MRONJ ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Viviano ve ark., 2017).

Tablo 2. Mronj gelişiminde rol oynayan TKİ grubu ilaçların kullanım yolu ve endikasyonları (King ve ark., 2019).

İlaç	Marka Adı	Kategori	Kullanım Yolu	Endikasyon
Sunitinib	Sutent	TKİ	Oral	▪ Renal hücreli karsinom ▪ Gastrointestinal stromal tümörler ▪ Meme kanseri ▪ Kolorektal kanser ▪ Küçük hücreli akciğer kanseri ▪ Nöroendokrin kanserler
İmatinib	Gleevec	TKİ	Oral	▪ Kronik myeloid lösemi ▪ Akut lenfoblastik lösemi ▪ Gastrointestinal stromal tümörler
Sorafenib	Nexavar	TKİ	Oral	▪ Tiroid kanseri ▪ Renal hücreli karsinom
Regorafenib	Stirvarga	TKİ	Oral	▪ Gastrointestinal stromal tümörler ▪ Kolorektal kanser
Aksitinib	Inlyta	TKİ	Oral	▪ Tiroid kanseri ▪ Renal hücreli karsinom
Pazopanib	Votrient	TKİ	Oral	▪ Renal hücreli karsinom ▪ Yumuşak doku sarkomları
Cabozantinib	Cometriq	TKİ	Oral	▪ Renal hücreli karsinom ▪ Tiroid kanseri
Dasatinib	Sprycel	TKİ	Oral	▪ Kronik myeloid lösemi ▪ Akut lenfoblastik lösemi

2.1.3.5. Füzyon Proteinleri

Füzyon proteinleri, farklı genler tarafından kodlanan iki veya daha fazla alanın birleştirilmesiyle oluşturulan proteinlerdir. Bir füzyon proteininin amacı, proteinin hastalığı tedavi etme yeteneğini ve doğal proteinlerde eksik olan özellikleri geliştirmek için genlerin farklı özelliklerinden yararlanmaktır. Protein alanlarını birleştirirken, bir kısım bağlanma için reseptör görevi görürken ve ikinci kısım ise esas fonksiyonu gösteren kısımdır (Schmidt, 2018) Füzyon proteinleri şu anda kanser tedavisinde olduğu kadar immünolojik ve inflamatuvar durumlarda da kullanılmaktadır. (Riggs ve ark., 2001)

Aflibercept, intravitreal enjeksiyon yoluyla metastatik kolorektal kanser, maküler dejenerasyon ve maküler ödem tedavisinde kullanılan çözünür bir füzyon

proteinidir (Tablo 3). Aflibercept ayrıca antianjiyojeniklere benzer şekilde VEGF inhibisyonu da yapmaktadır. Bu ilacın osteonekrozdaki rolü, ilacın ürün özelliklerinin özetinde vurgulanmıştır ve çeşitli çalışmalarda ilacın MRONJ'a neden olduğunu gösterilmiştir. (Tabernero ve ark., 2014).

Tablo 3. Mronj gelişiminde rol oynayan bir füzyon proteini olan Aflibercept'in kullanım yolu ve endikasyonları (King ve ark., 2019).

İlaç	Marka Adı	Kategori	Kullanım Yolu	Endikasyon
Aflibercept	▪ Eylea ▪ Zaltrap	Füzyon proteini	▪ İntravenöz ▪ İntravitreal	▪ Kolorektal kanser ▪ Maküler dejenerasyon ▪ Maküler ödem

2.1.3.6. Rapamisin Protein Kompleksinin Memeli Hedefi (mTOR) İnhibitörleri

mTOR, hücrelerin büyümesi ve proliferasyonunda rol oynayan bir proteindir ve bu durum, mTOR'u anormal hücre proliferasyonunun olduğu hastalıkların tedavisinde önemli bir hedef haline getirmektedir (Zheng ve ark., 2015). mTOR, kompleks 1 ve 2 olarak bilinen iki multiprotein kompleksinden oluşur. Kompleks 1, hücre ve doku proliferasyonu ve anjiyogenezis ile ilgili yolakları uyarır. Bazı kanser türlerinde mTOR kompleksleri aşırı aktif hale gelir ve tümörün büyümesine yol açar. mTOR inhibitörleri bu kompleksleri hücre içinde bloke ederek ve hücre ölümünü indükleyerek kanser gelişimini durdurmayı amaçlar (Patel ve ark., 2015). mTOR inhibitörleri ayrıca VEGF ekspresyonunu azaltmada rol oynar ve endotelyal hücre proliferasyonu, migrasyonu ve anjiyogenezinde azalmaya neden olur (Zheng ve ark., 2015). Bu özellikleri mTOR'u böbrek nakli alıcılarında organ rejeksiyonunun profilaksisinde immünosupresif ajanlar olarak ve ayrıca renal hücreli karsinom, meme kanseri ve nöroendokrin tümörün onkolojik tedavisinde faydalı kılar (Tablo 4) (Fusco ve ark., 2016). Yapılan çalışmalarda mTOR inhibitörlerinin kullanımı sonucu MRONJ gelişen vakalar bildirilmiştir; ancak mTOR'ların osteonekroz gelişiminde nasıl rol oynadığına dair net bir teori önerilmemektedir (Zhang ve ark., 2016). mTOR'ların etki mekanizması ve VEGF üzerindeki etkileri nedeniyle anjiyogenez yolakları etkilenir. Preklinik denemeler ayrıca mTOR inhibitörlerinin kemik rezorpsiyonunda yer alan hücreler üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olabileceğini

ve bu nedenle kemik turnoverını ve iyileşmesini etkilediğini göstermiştir. Ek olarak, mTOR'ların gecikmiş iyileşme ve enfeksiyona hastaların duyarlılığını artırabilen güçlü bir immünosupresif etkisi vardır (Kneissel ve ark., 2004)

Tablo 4. Mronj gelişiminde rol oynayan mTOR inhibitörlerinin kullanım yolu ve endikasyonları (King ve ark., 2019)..

İlaç	Marka Adı	Kategori	Kullanım Yolu	Endikasyon
Everolimus	Afinitor	mTOR inhibitörü	Oral	▪ Renal hücreli karsinom ▪ Nöroendokrin kanserler ▪ Meme kanseri
Temsirolimus	Torisel	mTOR inhibitörü	İV	▪ Renal hücreli karsinom ▪ Mantle hücreli lenfoma

2.1.3.7. Radyofarmasötikler

Radyofarmasötikler yaydıkları radyasyonun türüne göre gruplandırılırlar; alfa parçacıkları, beta parçacıkları, gama ışınları veya pozitron ışınları. Radyofarmasötikler çok sayıda benign ve malign hastalığın araştırılmasında ve görüntülenmesinde kullanılmaktadır. Oral veya intravenöz olarak uygulanırlar ve kemikteki reaktif bölgelerden yüksek odaklı bir şekilde radyasyon (genellikle beta parçacıkları veya gama ışınları) yayarak işlev görürler (Wieder ve ark., 2014). Radyofarmasötikler kemik metastazlarının lokalizasyonunda ve kemoterapi ile kombine olarak kullanımında tedavide yaygın bir kullanım kazanmıştır (Bauman ve ark., 2005). Kemik metastazlarının tedavisinde kullanılan radyofarmasötikler arasında renyum 186, stronsiyum 89, samaryum 153 ve radyum 223 yer alır ve özellikle radyum 223 MRONJ ile ilişkilendirilmektedir

Radium 223, alfa parçacıkları yayan bir radyofarmasötik ajandır. Alfa partikülü yayıcıların avantajı, kısa yol uzunluklarıdır, bu da daha küçük tümör alanlarının hedef alınmasına ve radyasyonun kemik iliği üzerindeki olumsuz etkilerinin azalmasına neden olur. (Wieder ve ark., 2014). İlaç kemikteki kalsiyum hidroksiapatit üzerinde etki eder ve osteoklast aktivite alanlarında lokalize olur (Baumann ve ark., 2015) İlaç intravenöz olarak uygulanır ve semptomatik kemik metastazları olan prostat kanseri hastalarında kullanım için lisanslanmıştır.

Radyum 223 tedavisi gören hastalarda MRONJ gelişimine ilişkin kanıtlar sınırlıdır; ancak, 2013 yılında yapılan bir çalışmada, MRONJ bu ilaç için potansiyel

bir komplikasyon olarak kabul edilmiştir (US National Library. 2018). Radyum 223 alan 4 hastada MRONJ bildirilmiştir; ancak 4 hastanın hepsinin de aynı zamanda bifosfonat tedavisi aldığı belirtilmiştir. Mevcut çalışmalara göre, radyum 223'ün MRONJ gelişiminde diğer kemik düzenleyici tedavilerle kombine edildiğinde ilave bir etkiye sahip olabileceği düşünülmektedir. Ancak ilginç bir şekilde MRONJ, ilacın hasta bilgilendirme broşüründe yan etki olarak yer almaktadır.

2.1.3.8. Seçici Östrojen Reseptörü Modülatörü (SERM)

SERM'ler, postmenopozal dönemdeki kadınlarda kemik yoğunluğunu korumak için kullanılan kısmi reseptör östrojen agonistleridir. Osteoporoz tedavisinde kullanılmalarının yanı sıra, meme dokularında östrojen reseptör antagonistleri olarak hareket ettikleri için meme kanserinin tedavisinde de kullanılırlar. SERM'ler, osteoklastların etkisini azaltarak kemik rezorpsiyonunu azaltırlar (Hadji, 2012).

SERM'ler ve MRONJ arasındaki bağlantı tam olarak kurulmamıştır. Bununla birlikte, bu ilaçların kemik homeostazı üzerindeki etkisi nedeniyle endişeler dile getirilmiştir. Bugüne kadar, raloksifen alan bir hastada bildirilen 1 MRONJ vakası olmuştur. Ancak hastanın daha önce oral bifosfonat kullanımı öyküsü ve diğer tıbbi komorbiditelerinin de olduğu belirtilmiştir (Baur ve ark., 2015) Bu nedenle, MRONJ gelişiminde rol oynayan birincil faktörün raloksifenin mi yoksa diğer ajanlar mı olduğunu belirlemek zordur; ancak MRONJ'a neden olan ajanlarla birlikte kullanıldığında ek bir etkiye sahip olduğu düşünülmektedir (Baur ve ark., 2015).

2.1.3.9. İmmünosupresif İlaçlar

2.1.3.9.1. Metotreksat (MTX)

Metotreksat anti-romatizmal ve immünosupresif özellikte bir ilaçtır. Romatoid artrit, psöriatik artrit ve şiddetli Crohn hastalığı gibi otoimmün hastalıklar için birinci basamak sistemik bir tedavi yöntemidir. Oral ya da intramusküler yolla uygulanabilmektedir. Ayrıca kanser tedavilerinde de kullanılmaktadır (Annussek ve ark., 2012).

MTX'in, osteoblastların proliferasyonuna ve yeni osteoklastların inhibisyonuna neden olarak kemik döngüsünü etkilediği bildirilmiştir. MTX'in immünosupresif etkilerinin yanı sıra kemik döngüsü üzerindeki etkisi, MTX tedavisi alan hastalarda MRONJ gelişimini açıklayabilir (Wheeler ve ark., 1995). MTX'in bifosfonat ile kombinasyonunun MRONJ riskini arttırdığı zaten iyi bilinmekteydi ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda tek başına kullanımının da MRONJ gelişimine neden olduğu bildirilmiştir (Agghlaoo ve ark., 2017; Henien ve ark., 2017).

2.1.3.9.2. Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, anti-inflamatuar ve immünosupresif etkilere sahip, çoklu inflamatuar, alerjik ve immünolojik durumlarda kullanılan ilaçlardır (Greenberger ve ark., 2010).

Tek başına kortikosteroid kullanımı MRONJ olgularıyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Wong ve ark., 2015; Nisi ve ark., 2014). Buna sebep olan mekanizmanın çok faktörlü olduğu görülmektedir. Kortikosteroidlerin VEGF üretimini inhibe ettiği ve dolayısıyla anjiyogenez üzerinde doğrudan bir etkiye sahip olduğu gösterilmiştir (Takano-Murakami ve ark., 2009). Bunun yanısıra osteoklastlar ve osteoblast oluşumunu inhibe ederek kemik döngüsünü etkilediği gösterilmiştir (Wong ve ark., 2015)

2.1.4. Patofizyoloji

İlk MRONJ vakası yirmi yıla yakın bir süre önce bildirilmiş olmasına rağmen, hastalığın patofizyolojisi hala tam olarak aydınlatılamamıştır (Marx., 2003). MRONJ patofizyolojisinin altında yatan potansiyel mekanizmalar klinisyenler ve araştırmacılar arasında hala büyük bir tartışma konusudur (Reid ve ark., 2007; Allen ve ark., 2009; Landesberg ve ark., 2011; Yamashita ve ark., 2012). MRONJ'nin kendine özgü lokalizasyonu olan çenelerde görülmesini açıklamak için;

- kemik remodelingi üzerindeki etkiler ve kemik rezorpsiyonunu baskılanması,
- anjiyogenezisin inhibisyonu,

- sürekli maruz kalınan mikrotravma,
- immün sistemdeki konjenital ya da edinilmiş baskılanma,
- vitamin D eksikliği,
- yumuşak dokudaki bifosfonat toksisitesi,
- inflamasyon ve enfeksiyon gibi hipotezler düşünülmüştür (Reid ve ark., 2007; Bamias ve ark., 2005; Bi ve ark., 2010; Hokugo ve ark., 2010; Mortensen ve ark., 2007; Sonis ve ark., 2009; Mehrotra ve ark., 2006; Ruggiero ve ark., 2006, Wood ve ark., 2002).

2.1.4.1. Osteoblastik Kemik Rezorpsiyonunun ve Kemik Remodelinginin İnhibisyonu

Bifosfonatlar ve denosumab gibi diğer antirezorptif ilaçlar, osteoklast diferansiyasyonu ve fonksiyonunu inhibe ederler ve apoptozu artırırlar. Bunun sonucunda kemik rezorpsiyonu ve remodelinginde azalmasına meydana gelir (Baron ve ark., 2011). Osteoklast diferansiyasyonu ve fonksiyonu, tüm kemiklerde hayati bir rol oynarken, MRONJ sadece maksillar ve mandibular alveolar kemikte meydana gelir (Aghaloo ve ark., 2011) Çenelerdeki yüksek remodeling hızı, diğer kemiklerle karşılaştırıldığında çenelerdeki MRONJ'a olan yatkınlığı açıklayabilir. Kemik remodelinginin inhibisyonunun rolü, denosumab gibi diğer antirezorptif ilaçlarla gözlemlenen MRONJ insidansıyla da desteklenmiştir (Lipton ve ark., 2012).

2.1.4.2. İnflamasyon ve Enfeksiyon

Dental hastalığa ve bakteriyel enfeksiyona neden olan sistemik ve lokal oral risk faktörleri MRONJ patogenezinde önemli bir rol oynamaktadır (Dimopoulos ve ark., 2009). İlk bildirilen MRONJ vakalarının çoğunda diş çekimi öyküsü olsa da bu dişlerin hepsinde aynı zamanda yaygın periodontal veya periapikal hastalığın mevcut olduğu gözlenmiştir (Ruggiero ve ark., 2009; Boonyapakorn ve ark., 2008; Marx., 2011). Bu klinik çalışmalardan, inflamasyon veya bakteriyel enfeksiyonun ve sistemik antirezorptif ilaçların MRONJ gelişimi için yeterli olduğunu gösteren hayvan modelleri geliştirilmiştir (Kang ve ark., 2013; Lopez-Jornet ve ark., 2009; Gotcher ve ark., 1981).

İnflamasyon veya enfeksiyon uzun zamandır MRONJ için önemli bir faktör olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda MRONJ'lu hastalardan alınan nekrotik kemik biyopsi örneklerinde bakteriler, özellikle de Actinomyces türleri, tanımlandı (Hansen ve ark., 2006). Bakterilerin varlığı, ekspoze kemik üzerinde karmaşık bir biyofilm olma olasılığını değerlendirecek yeni çalışmalar yapılmasına neden oldu (Sedghizadeh ve ark., 2006). Bu çalışmalar biyofilmde bakterilerle birlikte virüs ve mantarların da olduğunu ve MRONJ ile mücadelede bu çoklu organizmalara karşı daha kompleks bir tedavi yaklaşımının gerekli olduğunu gösterdiler (Kos ve ark., 2013; Sedghizadeh ve ark., 2009; Wanger ve ark., 2013).

2.1.4.3. Anjiyogenezisin İnhibisyonu

Anjiyogenez, endotel hücrelerinin proliferasyonu, migrasyonu ve diferansiyasyonu sonucu yeni kan damarlarının oluştuğu bir süreçtir. Anjiyogenez, tümör büyümesini olumlu yönde etkiler ve damarların tümör invazyonununa uğramasıyla tümörün metastazına neden olabilir.

Osteonekroz klasik olarak vasküler destekte bir kesinti veya avasküler nekroz olarak kabul edilir; bu nedenle, anjiyogenezin inhibisyonu MRONJ patofizyolojisinde önde gelen hipotezlerdendir (Allen ve ark., 2009). İn vitro deneylerde zoledronik asite yanıt olarak anjiyogenezde azalma olduğu gösterilmiştir (Wood ve ark., 2002; Bezzi ve ark., 2003). Zoledronik asit ile tedavi edilen kanser hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda, dolaşımdaki VEGF düzeylerinin azaldığını göstererek bu hipotezi desteklemektedir (Santini ve ark., 2003). Yeni antianjiyojenik ilaçları kullanan hastalarda da MRONJ lezyonlarının görülmesi bu hipotezi destekleyen bir başka kanıttır. Bununla birlikte, denosumab kullanımında anjiyogeneziste inhibisyon bildirilmemesine rağmen MRONJ olgularının görülmesi düşündürücüdür.

2.1.4.4. Yumuşak Dokuda Toksisite

Bifosfonatlar esas olarak osteoklastları hedef alıp kemikteki hidroksiapatite bağlanmalarına rağmen, bu ilaçların kullanımında yumuşak doku toksisitesin de oluştuğu bildirilmiştir (Reid ve ark., 2007; Lin, 1996). Bifosfonat kullanımından sonra servikal, prostat ve oral epitel hücreleri dahil olmak üzere pek çok hücrede

apoptozda artış ve proliferasyonda azalma olduğu in-vitro olarak gösterilmiştir. Bifosfonatların aksine denosumab kullanımında yumuşak doku toksisitesi bildirilmemiştir (Giraudo ve ark., 2004).

2.1.4.5. İmmün Disfonksiyon

İlk hayvan modellerinde, steroidlerle kombine olarak kullanılmadıkça bifosfonatların diş çekim defekt bölgesinde MRONJ gelişimine neden olmadığını göstermiştir (Sonis ve ark., 2009). Daha sonrasında ratlarda yapılan çalışmalarda bifosfonat ve kemoterapi ardından uygulanan diş çekimlerinde mukozal ülserasyon, iyileşmede gecikme, ekspoze kemik oluşumu, inflamasyon ve kemikte histolojik nekroz oluştuğu gösterilmiştir (Bi ve ark., 2010; Lopez-Jornet ve ark., 2011; Ali-Erdem ve ark., 2011).

Görüldüğü gibi MRONJ gelişimiyle ilgili birçok hipotez mevcuttur ve yapılan çalışmalar, hastalığın çok faktörlü olabileceğini göstermektedir.

2.1.5. MRONJ Gelişiminde Risk Faktörleri

2.1.5.1. İlaçla İlişkili Risk Faktörleri

MRONJ gelişiminde en önemli risk faktörü bifosfonat grubu ilaçların kullanımıdır. Hastanın kullandığı bifosfonatın çeşidi, yarı ömrü, kullanım yolu, kümülatif dozu ve uygulanan tedavinin süresi gibi faktörler çenelerde osteonekroz gelişimi üzerinde etkiye sahiptir. Zoledronik asit diğer bifosfonatlara kıyasla daha fazla hidroksiapatit bağlama kapasitesine sahiptir ve kemikte uzun yıllar boyunca kalabilmektedir. Diğer bifosfonatlarla kıyaslandığında çenelerde osteonekroz oluşturma potansiyeli 15 kat daha fazladır (Yazıcı ve ark., 2017). Bisfosfonatın intravenöz yolla kullanılması, oral kullanıma göre MRONJ riskini yaklaşık 80 kat arttırmaktadır (Soğur ve ark., 2017). İntravenöz bifosfonat tedavisi alan hastalarda; 1 yıllık tedavi sonrasında osteonekroz gelişme oranı %1 iken, 4 yılın sonunda bu oran %13'e çıkmaktadır (Dimopoulos ve ark., 2006). Literatürde osteonekroz gelişim süresi zoledronik asit kullanımında yaklaşık 12-24 ay, pamidronatta 19- 30 ay, ibandronatta 13-21,5 ay olarak belirtilmiştir (Yazıcı ve ark., 2017).

İlaçların MRONJ üzerindeki etkisini kanıtlamak için antirezorptif veya antianjiyojenik ilaçları kullanmayan hastalarda çenelerdeki osteonekroz riskinin bilinmesi gerekir. Klinik çalışmalara katılan plasebo grubu olan kanserli hastalarda çenelerde osteonekroz riski %0 ila %0,019 arasında değişmektedir (Qi ve ark., 2014; Coleman ve ark., 2011; Mauri ve ark., 2009). Zoledronat kullanan kanserli hastalarda MRONJ riski, plasebo gruplarına kıyasla 50 ila 100 kat daha yüksektir. Denosumab kullanan kanser hastalarında da MRONJ riski, zoledronat kullananlara yakın orandadır. Bu hastalarda, MRONJ riski %0,7 ila %1,9 arasında değişmektedir. Zoledranat kullanan hastalarda bu oran %0,7 ila %6,7 arasında değişmektedir (Scagliotti ve ark., 2015).

Bir antianjiyojenik ajan olan bevacizumab kullanan kanserli hastalarda MRONJ riski %0,2'dir. Bevacizumab ve zoledronat kombinasyonu alan hastalarda risk daha fazla olup %0,9'dur (Guarnieri ve ark., 2010).

TKİ veya VEGF'yi hedef alan monoklonal antikor kullanan kanserli hastalarda çene osteonekrozu olan yalnızca birkaç vaka raporu vardır (Koch ve ark., 2011; Nicolatou-Galitis ve ark., 2012; Fleissig ve ark., 2012).

Tedavi endikasyonu ne olursa olsun, bifosfonat tedavisi veya antirezorptif tedavinin süresi, MRONJ gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Zoledronat veya denosumaba maruz kalan kanserli hastalarda, gelişen MRONJ insidansı sırasıyla 1. yılda %0,6 ve %0,5, 2. yılda %0,9 veya %1,1 ve 3 yılda %1,3 veya %1,1 olarak bildirilmiştir (Lo ve ark., 2010).

Antirezorptif tedavi alan kanserli hastalarla karşılaştırıldığında, bu ilaçları kullanan osteoporozlu hastalarda MRONJ riski yaklaşık 100 kat daha azdır. Bu güncel veri incelemesine dayanarak, oral veya IV bifosfonatlarla veya denosumabla tedavi olan osteoporotik hastalarda MRONJ geliştirme riski gerçektir, ancak yine de kanser hastalarına göre oldukça düşüktür. Oran olarak çok düşük de olsa osteoporoz hastalığına sahip çok sayıda hasta olduğu için bu hastalarda çok sayıda MRONJ olgusu bildirilmiştir (Ruggiero ve ark., 2014).

2.1.5.2. Lokal Risk Faktörleri

2.1.5.2.1. Operatif Tedavi

Dentoalveolar cerrahi MRONJ gelişimi için majör bir risk faktörü olarak kabul edilir. Birkaç çalışmada, MRONJ'lu hastalarda diş çekiminin yaygın bir predispozan faktör olduğu ve hastaların %52 ila %61'inde tetikleyici faktörün diş çekimi olduğu bildirilmiştir (Vahtsevanos ve ark., 2009; Saad ve ark., 2012; Fehm ve ark., 2009).

Antirezorptif ilaç kullanan hastalarda dental implant operasyonu ve endodontik veya periodontal tedavi prosedürleri gibi diğer dentoalveolar operasyonlarda MRONJ gelişme riski tam olarak bilinmemekle birlikte bu tedavilerde de dentolalveolar kemiğe müdahele edildiği veya edilmesi gerekebildiği için bu tedavi prosedürlerinde de MRONJ gelişme riskinin olduğu kabul edilir (Ruggiero ve ark., 2014).

2.1.5.2.2. Anatomik Faktörler

MRONJ için anatomik risk faktörleri ile ilgili sınırlı bilgi mevcut olsa da MRONJ'un mandibulada (%73) maksillaya (%22,5) kıyasla ortaya çıkma olasılığı daha yüksektir. Daha düşük oranda her iki çenede de (%4,5) ortaya çıkabilir (Saad ve ark., 2012) Zoledronat tedavisi alan kanser hastalarında hareketli protez kullanımı da MRONJ riski ile ilişkilendirilmektedir (Kyrgidis ve ark., 2008).

2.1.5.5.3. Eşlik Eden Ağız Hastalığı

Periodontal hastalık veya periapikal patoloji gibi önceden var olan inflamatuar diş hastalığı MRONJ gelişimi için iyi bilinen bir risk faktörüdür (Yamazaki ve ark., 2012; Tsao ve ark., 2013). MRONJ görülen kanser hastalarında olguların yaklaşık yarısında önceden var olan inflamatuar diş hastalığı olduğu bildirilmiştir (Yamazaki ve ark., 2012; Saad ve ark., 2012).

2.1.5.3. Demografik, Sistemik ve Diğer İlaç Faktörleri

MRONJ'un kadınlardaki prevalansı daha yüksektir. Bu durumun nedeni olarak osteoporoz ve meme kanseri kadınlarda daha sık görüldüğü için kadınların antirezorptif ve antianjiyojenik tedaviye daha sık maruza kalması düşünülmektedir. Kanser ve osteoporoz hastalıkları daha ileri yaşlarda görüldüğü için yaşlılarda çocuk ve gençlere oranla MRONJ daha sık izlenmektedir (Ruggiero ve ark., 2014). Pediyatrik popülasyonda MRONJ oluşumunu tanımlayan çok sınırlı veri vardır. Brown ve ark. yaptığı çalışmada, farklı metabolik kemik hastalıkları için intravenöz bifosfonat tedavisi almış 42 pediyatrik hasta incelenmiştir. 11 hastada invaziv diş tedavisi öyküsü olmasına rağmen hiçbir MRONJ vakası bildirilmemiştir (Brown ve ark., 2008).

Çene kemiklerinin ilaç kullanımına bağlı osteonekrozu açısından risk oluşturan sistemik hastalıklar; diyabet, renal hastalıklar, eritropoetin ve diyaliz tedavisi, östrojen tedavisi, romatoid artrit, romatizmal hastalıklar, hiperlipidemi, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, anemi, koagülopatiler, damarsal bozukluklar, sistemik lupus eritamatozus, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm, osteomalazi, D vitamini eksikliği, Paget hastalığı, multiple myeloma, immun sistemin baskılanması, bağ dokusu hastalıkları, pankreatit, maligniteler, kemoterapi, kanserle birlikte görülen osteoporoz ve osteopeni olarak sayılabilir (Biçer ve ark., 2013; Soğur ve ark., 2012; Kalra ve ark., 2013; Campisi ve ark., 2007; Onur ve ark., 2009).

Vücut direncinin düşmesine neden olarak immün sistemi olumsuz etkileyen yetersiz beslenme, kronik kortikosteroid kullanımı, diyabet, böbrek rahatsızlıkları ve diyaliz, immün süpresif ilaç kullanımı, alkol ve sigara bağımlılığı, kemoterapi, östrojen tedavisi, kanserle birlikte görülen osteoporoz/osteopeni, anemi, romatoid artrit, hiperlipidemi, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, pıhtılaşma bozuklukları, kan anomalileri, damarsal bozukluklar, bağ dokusu hastalıkları, obezite, lupus eritematozus, pankreatit ve hipotiroidizm osteonekroz oluşmasına katkıda bulunmaktadır (Tozoğlu ve ark., 2016). Ayrıca Tip 2 diyabet, kanser kemoterapisi veya romatizmal hastalıkların vasküler dejenerasyona sebep olduğu için yara iyileşme sürecini olumsuz etkileyerek çene kemiklerinde ilaç kullanımına bağlı osteonekroz gelişmesine katkı sağladığı düşünülmektedir (Doğan ve ark., 2019).

Malignitelerde hastalığın evresi, süresi, kemik metastazı olup olmadığı, kanser tipi osteonekroz oluşumunda etkilidir. MRONJ vakalarının en sık meme ve prostat kanserleri ile multiple myeloma hastalarında görüldüğü bildirilmiştir (Tozoğlu ve ark., 2016)

2.1.5.4. Genetik Faktörler

MRONJ gelişimi ile ilişkili olan nükleotid polimorfizmleri hakkında literatürde birkaç çalışma bulunmaktadır. Bu polimorfizmlerin çoğu genlerin; kemik döngüsü, kollajen oluşumu veya belirli metabolik kemik hastalıkları ile ilişkili bölgeleri içinde yer almaktadır. Nicoletti ve ark. yaptıkları çalışmada, RBMS3 geninde (kemik yoğunluğu ve kollajen oluşumu ile ilişkili) polimorfizmi olan hastalarda MRONJ gelişme olasılığının 5,8 kat daha fazla olduğunu bildirmiştir (Nicoletti ve ark., 2012). Farnesil difosfat sentaz aktivitesi (bifosfonatlar tarafından spesifik olarak inhibe edilen enzim) ile ilgili polimorfizmleri analiz eden bir çalışmada, MRONJ ile pozitif bir korelasyon kurulmuştur (Marini ve ark., 2011).

2.1.6. MRONJ'un Teşhisi ve Klinik Özellikleri

Anamnez ve klinik muayene MRONJ tanısı için en önemli tanı araçlarıdır. Anamnezde antirezorptif ve antianjiyogenik ilaç kullanım öyküsünün öğrenilmesi, MRONJ'un teşhisinde ilk adımdır. Doktorları tedaviyi hastalık aktivitesine ve riskine göre düzenlemeye çalıştıkları için bu hastaların antirezorptif ilaç programları oldukça karmaşık olacaktır. Hastalar, özellikle de tipik olarak birden fazla kemoterapi ilacı alan kanser hastaları başta olmak üzere, aldıkları ilaç türlerinin genellikle farkında değildirler (Migliorati ve ark., 2010). Bu hastaları muayene edecek olan klinisyen için, ilaç kullanım süresi, sıklığı, dozu gibi faktörlerin öğrenilmesi önemlidir. Gerekli bilgileri öğrenmek için genellikle hastayı tedavi eden onkolog veya endokrinolog ile konsültasyon yapılması önemlidir (Ruggiero ve ark., 2015).

MRONJ hastalarında ekspoze ve nekrotik kemik bölgeleri haftalar, aylar ve hatta yıllar boyunca asemptomatik olarak kalabilir. Bu lezyonlar genelde çevre dokular enfekte olduğunda veya ekspoze kemik klinik olarak görülebilir hale geldiğinde semptomatikleşir. Osteonekroz klinik olarak görülebilir hale gelmeden önce görülebilecek belirti ve semptomlar arasında ağrı, diş mobilitesi, mukozada

şişlik, eritem ve ülserasyon bulunur. Bu semptomlar spontan olarak veya daha yaygın olarak, önceki dentoalveolar cerrahi bölgesinde ortaya çıkar. Yakın zamanda yapılan çalışmalarda, antirezorptif tedavi alan kanser hastalarında diş çekimlinin MRONJ riskini 16 ila 33 kat artırdığı bildirilmiştir (Fehm ve ark., 2009; Saad ve ark., 2012; Vahtsevanos ve ark., 2009). Bununla birlikte, travma öyküsü olmayan hastalarda veya dişsiz hastalarda da MRONJ olguları bildirilmiştir. Nekrotik çene kemiği sekonder olarak enfekte olduğunda intra-oral veya ekstra-oral fistüller gelişebilir. Bazı hastalarda, nörovasküler yapılar etkilenerek, etkilenen bölgede duyu değişikliği şikayetlerine neden olabilir. Maksiller kemiğin etkilendiği olgularda osteonekroza sekonder olark kronik maksiller sinüzit meydana gelebilir ve oro-antral fistül oluşabilir (Ruggiero ve ark., 2015).

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, MRONJ lezyonlarının daha sık mandibulada ortaya çıktığını göstermektedir. Saad ve ark.'ın yaptığı bir çalışmada kemik metastazlı kanser hastalarının %73'ünde mandibular tutulum varken, %22'sinde maksiller tutulum vardı (Saad ve ark., 2012). Lezyonlar ayrıca üzerlerindeki mukozanın ince olduğu torus, ekzostoz ve miyelohyoid sırt gibi kemik çıkıntılarının üzerinde daha sık görülmektedir (Marx ve ark., 2005; Ruggiero ve ark., 2006). Bu gözlemler, hareketli protez kullanan kanser hastalarında MRONJ insidansının arttığını bildiren diğer çalışmalar tarafından da desteklenmektedir (Vahtsevanos ve ark., 2006).

MRONJ olgularında etkilenen alanın boyutu; iyileşmeyen bir diş çekim soketi bölgesinden, çene kemiğinde çok büyük alanların ekspozuna ve nekrozuna kadar değişebilir. Ekspoze kemik alanı tipik olarak inflame ve eritematöz yumuşak doku ile çevrilidir. Bu bölge sekonder olarak enfekte olduğunda, ekspoze kemik bölgesinden pürülan akıntı görülebilir. Ekspoze kemik alanlarından alınan mikrobiyal kültürlerde genellikle normal oral flora mikroorganizmalarından oluşan polimikrobiyal enfeksiyon görülür. Şu ana kadar MRONJ ile ilgili belli bir patojen tanımlanmamıştır. Ekspoze nekrotik kemik yüzeyinde çok sayıda mikroorganizmadan oluşan kompleks yapıda biyofilmlerin gelişimi, bazı hastalarda sistemik antimikrobiyal tedaviye olan zayıf yanıtı açıklayabilir (Kumar ve ark., 2010). Her ne kadar bu olgularda nekroze kemik bölgesi çok sayıda mikroorganizma tarafından enfekte edilse de geniş yumuşak doku tutulumunun olduğu durumlarda

mikrobiyal kültür verileri uygun bir antibiyotik rejiminin seçimini kolaylaştırabilir (Sedghizadeh ve ark., 2008).

Ruggiero ve meslektaşları tarafından geliştirilen, 2006 yılında AAOMS tarafından kabul edilen ve 2009 ile 2014 yıllarında güncellenen klinik evreleme sistemi (Tablo 5); MRONJ hastalarının sınıflandırılmasını, akılcı tedavi kılavuzlarının hazırlanmasını ve bu hastalarda prognoz ve tedavi sonuçlarını değerlendirmesi için gerekli verilen toplanmasını sağlamaktadır (Ruggiero ve ark., 2014).

Tablo 5. MRONJ'un klinik evreleri (Ruggiero ve ark., 2006).

Risk altında	▪ Klinik olarak görünür ekspoze / nekrotik kemik bulunmayan ve antirezorptif veya antianjiyojenik ajanlarla tedavi edilen hastalar
Evre 0	▪ Ekspoze kemiğe dair herhangi bir klinik bulgusu olmayan; ancak çene ağrısı veya osteoskleroz gibi spesifik olmayan klinik bulguları olan hastalar
Evre 1	▪ Ekspoze / nekrotik kemik veya kemiğe açılan fistülün bulunduğu ancak semptomu ve enfeksiyon bulgusu olmayan hastalar
Evre 2	▪ Ekspoze / nekrotik kemik veya kemiğe açılan fistülü bulunan ve buna eşlik eden ağrı, enfeksiyon ve ilgili bölgede eritem gibi klinik bulgu ve semptomu olan hastalar ▪ Bu hastalarda ekspoze kemik bölgesinden püy drenajı da olabilir.
Evre 3	▪ Ekspoze / nekrotik kemik veya kemiğe açılan fistülü bulunan ve buna eşlik eden ağrı, enfeksiyon ve ilgili bölgede eritem gibi klinik bulgu ve semptomu olan ve bunlara ek olarak patolojik kırık, ekstraoral fistül, oroantral/oronazal ilişki veya sinüs tabanının inferior sınırına uzanan osteolizis bulgularından en az birine sahip olan hastalar

Ekspoze veya nekrotik kemik bulgusu olmayan; ancak antirezorptif veya antianjiyojenik ilaçlar tedavisi altında olan hastalar "risk altında" olarak kabul edilir. Kullanılan antirezorptifin gücü, kullanım süresi ve yakın zamanda dentoalveolar cerrahi öyküsü MRONJ gelişim riskinin değerlendirilmesinde ana belirleyicilerdir. Antianjiyojenik ilaçların da MRONJ ile ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcut olsa da, bu ilaçları kullanan hastaların "risk altında" sınıfına dahil edilmesi için daha ileri çalışmalar gerekmektedir (Ruggiero ve ark., 2015).

“Evre 0” hastalarda ekspoze ya da nekrotik kemiğe ait herhangi bir bulgu bulunmamaktadır; ancak bu hastalar spesifik olmayan çeşitli bulgu ve semptomlara sahiptirler. Bu bulgu ve semptomlar şunlardır (Ruggiero ve ark., 2015):

- Odontojenik herhangi bir sebeple açıklanamayan diş ağrısı,
- Temporomandibular eklem (TME) bölgesine yayılabilen çene ağrısı,
- Nörosensoriyel fonksiyonda değişme,
- Maksiller sinüs duvarının enfeksiyonu ve kalınlaşması ile ilişkili olabilen sinüs ağrısı,
- Kronik periodontal hastalık ile açıklanamayan diş mobilitesi,
- Çürük, travma veya restorasyonlara bağlı pulpa nekrozu ile ilişkili olmayan periapikal/periodontal fistül,
- Kronik periodontal hastalığa bağlanamayan alveolar kemik kaybı veya rezorpsiyonu,
- Trabeküler paterndeki değişiklikler: yoğun kemik yapısı veya çekim soketlerinde yeni kemik oluşmaması,
- Alveolar kemikte osteoskleroz bölgeleri,
- Lamina durada kalınlaşma ve periodontal ligament aralığında azalma.

“Evre 1” olgularda ekspoze nekrotik kemik veya kemiğe uzanan fistül vardır; ancak hastalar asemptomatiktir ve enfeksiyona dair bulgu yoktur. Bu hastalarda ekspoze kemiğe ek olarak, “evre 0” hastalar için belirtilen radyografik bulgular da görülebilir.

“Evre 2”; ekspoze ve nekrotik kemik veya kemiğe doğru ilerleyen fistül ile buna eşlik eden enfeksiyon bulgularıyla karakterizedir. “Evre 2” olgular tipik olarak semptomatiktir ve bu hastalarda ağrı, şişlik veya sekonder enfeksiyon mevcuttur.

“Evre 3” hastalarda “Evre 2” hastalar ek olarak aşağıdaki bulgu ve semptomlardan en az bir tanesi mevcuttur:

- Patolojik fraktür,
- Ekstraoral fistül,
- Oroantral/oronazal ilişki,
- Maksiller sinüs inferior sınırına kadar uzanan osteolizis.

2.1.7. MRONJ Hastalarında Radyografik Bulgular

MRONJ'un radyografik özellikleri spesifik değildir. Panoramik ve periapikal radyografide hastalığın erken evrelerinde sınırlı derecede dekalsifikasyon oluştuğu için genellikle herhangi bir anormallik gözlenmez. Bununla birlikte, lokalize veya yaygın osteoskleroz veya lamina durada kalınlaşma gibi bulgular ileriki dönemde kemik nekrozu görülebilecek alanların tahmininde yardımcı olabilir. Diş çekim soketinde çok az kemikleşmenin olması veya hiç kemikleşme olmaması da erken radyografik bulgu olarak kabul edilir.

Hastalığın ileri evrelerinde panoramik ve periapikal radyografide osteonekroz belirtisi olarak trabekül yoğunluğunun artması, nekrotik kemiğin etrafındaki radyoopak alanlarla birlikte görülen sekestr oluşumu, mandibular kanal ile maksiller sinüs tabanı kortikal kemiğinde kalınlaşma, periosteal reaksiyon ve patolojik fraktür görülebilmektedir (Khan ve ark., 2015). Panoramik ve periapikal radyografi, osteonekrotik değişikliklerin ciddiyetini ve kapsamını değerlendirmenin yanı sıra osteonekroz hastalarının takibinde de faydalıdır (Soğur ve ark., 2012).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ile ilgili bulgular da iki boyutlu radyografilerdeki gibi spesifik değildir, ancak bu modalite kemik mineralizasyonundaki değişikliklere daha duyarlı olduğu için fokal sklerozu, lamina durada kalınlaşmayı, erken sekestrum oluşumunu ve periost reaksiyonunu gösterme olasılığı daha yüksektir (Bianchi ve ark., 2007). MRONJ teşhisinde konvansiyonel radyograflar %54 etkili iken, bilgisayarlı tomografi taramasında bu oran %96'ya çıkmaktadır (Stockmann ve ark., 2010). BT görüntülerinin ayrıca, cerrahi tedavi planlamasında etkilenen kemiğin belirlenmesinde daha yararlı olduğu kanıtlanmıştır (Treister ve ark., 2010).

Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi, maksillofasiyal bölgenin görüntülenmesinde BT'ye kıyasla önemli ölçüde düşük radyasyon dozuna sahipken BT ile benzer avantajları sunar. Sert dokuların görüntülenmesinde bilgisayarlı tomografiye benzemesine rağmen, yumuşak dokuyu görüntülemede yetersizdir (Dimopoulos ve ark., 2006). Osteonekrotik alanların konik ışınlı bilgisayarlı tomografi görüntülemedeki bulguları bilgisayarlı tomografideki gibi artmış kemik yoğunluğu, osteoliz, kortikal erozyonlar, sekestrasyon ve periosteal kemik reaksiyonunu içermektedir (Torres ve ark., 2011).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de kemik sintigrafisi gibi kemik ödemi ve inflamasyon varlığının belirlenmesinde oldukça hassas bir görüntüleme yöntemidir ve osteomiyelitin erken akut fazının belirlenmesinde sıklıkla kullanılır. Bu görüntüleme yöntemi de kemik sintigrafisindeki gibi özgüllüğünün düşük olması nedeniyle erken dönemde hastalığın teşhisinde sınırlı bir faydaya sahiptir (Garcia-Ferrer ve ark., 2008). Manyetik rezonans görüntülemede klinik belirtiler gözlenmeden fark edilecek en erken bulgularından biri, T1 ağırlıklı görüntülerde kemik iliği sinyal yoğunluğundaki azalmadır (Bedogni ve ark., 2008). Osteonekrozda çenelerin canlı bölgelerinde T1 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal intensitesi ve T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal intensitesi görülür. Nekrotik alanlarda ise hem T1 hem T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens alanlar vardır (Ertaş ve ark., 2015). MRG ile çevre yumuşak dokular da incelenebildiğinden yumuşak doku kalınlığının artması, ödem ve lenf nodu büyümesi izlenebilir (Baim ve ark., 2009).

Teknesyum-99m kemik taraması, MRONJ'lu hastalarda yaygın olarak izlenen inflamasyonun belirlenmesinde oldukça hassas bir görüntüleme yöntemidir. MRONJ riski taşıyan hastalarda kemik sintigrafisi, sonraki dönemde nekroz gelişecek çene bölgelerinde artmış izotop tutulumlarının bildirilmesinin ardından ilgi çekse de düşük özgüllüğü nedeniyle MRONJ olgularında değeri sınırlıdır (Chiandussi ve ark., 2006).

2.1.8. MRONJ'un Ayırıcı Tanısı

MRONJ olgularında ayırıcı tanı için detaylı bir anamnez ile klinik ve radyolojik muayenenin yapılması gereklidir. Osteonekrozun radyolojik olarak ayırıcı tanısında kronik sklerozan osteomyelitis, multiple myeloma, osteoradyonekroz, malign tümörlerin çene kemiği metastazları, travmatik lezyonlar ve Paget hastalığı bulunmaktadır (Hino ve ark., 2005). Osteoradyonekrozda, anamnezde radyoterapi öyküsünün olması söz konusu iken, Paget hastalığında kemikte ekspansiyon mevcuttur (Phal ve ark., 2007). Kronik sklerozan osteomyelitte, kemik iliğinden başlayıp, kortikal kemikle birlikte periostu da içine alan enflamasyon vardır. Klinik bulgular arasında kemik sklerozu ve ekspansiyon gözlenir. Osteonekroza benzer şekilde periost reaksiyonları ve ilerleyen evrelerde sekestr oluşumu da görülür. Çene kemiklerinin ilaç kullanımına bağlı osteonekrozundan farklı olarak hasta geçmişinde bifosfonat veya antirezorptif kullanımı yoktur (Hino ve ark., 2005).

Malign tümörlerde sıklıkla mandibula posterior bölgede gözlenen metastatik lezyonlar radyografik olarak radyolüsent bulgu verirken, prostat ve meme kanserine bağlı olarak gelişen metastaz olgularında dental radyografilerde sklerotik kitleler gözlenmektedir. Bu noktada farklı radyografik tekniklerinin lezyonları ayırt edebilme kapasitesi ve lezyonlara yönelik sağladığı bilgi büyük önem kazanmaktadır. Bilgisayarlı tomografi etkilenen bölgeye ait detaylı bilginin yanı sıra, periost değişikliklerinin saptanmasına da olanak sağladığı için, osteonekroz ve metastatik kemik hastalıklarının ayırıcı tanısında özellikle önemlidir (Soğur ve ark., 2012).

2.1.9. MRONJ'un Tedavisi

MRONJ tanısı konulan hastalar için tedavi hedefleri ağrıyı ortadan kaldırmak, yumuşak ve sert dokuların enfeksiyonunu kontrol etmek ve kemik nekrozunun ilerlemesini veya oluşumunu en aza indirmektir. Osteonekroz tedavisi hastalığın şiddetine ve evresine göre konservatif veya cerrahi olarak planlanır (Ruggiero ve ark., 2014). Hafif seyirli erken evre MRONJ'da konservatif tedavi uygulanırken, ileri evre vakalarda nekrotik ve ekspoze kemiğin cerrahi olarak çıkarılması düşünülür. Agresif vakalarda mandibula rezeksiyonu ve sonrasında iliak kemik greftinin miniplak ve vida sistemleriyle rekonstrükte edilmesi tedavi seçenekleri arasındadır (Mücke ve ark., 2015).

Tedavi seçeneklerinin belirlenmesinde hastalığın evresine göre tedavi stratejileri oluşturulmaktadır (Tablo 6).

Tablo 6. MRONJ evrelerine göre tedavi yöntemleri (Ruggiero ve ark.,2014).

Risk Altında	▪ Tedavi endikasyonu yoktur. ▪ Hasta MRONJ hakkında bilgilendirilmelidir.
Evre 0	▪ Ağrı kesici ve antibiyotiklerin kullanımıyla sistemik tedavi yapılması uygundur.
Evre 1	▪ Antibakteriyel gargaralarla osteonekroz bölgesinin yıkanması önerilir. ▪ 3 ayda bir klinik takip yapılmalıdır. ▪ Hasta MRONJ hakkında bilgilendirilmeli ve devam eden bifosfonat tedavisinin endikasyonları yeniden gözden geçirilmelidir.
Evre 2	▪ Antibiyotiklerle ve ağrı kesicilerle semptomatik tedavi yapılmalıdır. ▪ Antibakteriyel gargaralarla osteonekroz bölgesinin yıkanması önerilir. ▪ Yumuşak doku irritasyonunu önlenmesi ve enfeksiyon kontrolü için nekrotik kemiğin debridmanı önerilir.
Evre 3	▪ Antibiyotiklerle ve ağrı kesicilerle semptomatik tedavi yapılmalıdır. ▪ Antibakteriyel gargaralarla osteonekroz bölgesinin yıkanması önerilir. ▪ Enfeksiyon ve ağrının daha uzun süreli palyasyonu için cerrahi debridman veya rezeksiyon yapılmalıdır.

Risk altındaki hastalar; antirezorptif veya bir antianjiyojenik ilaç kullanım öyküsüne sahiptirler. Bu hastalarda ekspoze nekrotik olmadığı için herhangi bir tedavi yapılmasına gerek yoktur. Ancak bu hastalar MRONJ gelişme riski ve bu hastalık sürecinin belirti ve semptomları hakkında bilgilendirilmelidir.

"Evre 0" hastalarda semptomatik tedavi ile çürük ve periodontal hastalık gibi diğer lokal faktörlerin konservatif tedavisi yapılmalıdır. Sistemik tedavi, kronik ağrı için ilaç kullanımını ve endike olduğunda antibiyotiklerle enfeksiyonun kontrolünü içermektedir. Bu hastalarda, hastalığın ilerleme potansiyeli göz önüne alınarak yakın aralıklarla klinik kontrol yapılması gerekmektedir.

"Evre 1" hastalar için %0,12'lik klorheksidin gibi oral antimikrobiyal gargaraların kullanımı da dahil olmak üzere medikal tedavi genellikle faydalıdır. Acil operatif tedaviye gerek yoktur.

"Evre 2" hastalarda, antibiyotik tedavisi ve antimikrobiyal gargaraların kullanımı oldukça faydalıdır. MRONJ hastalarında nekrotik kemikten izole edilen mikroorganizmaların çoğu penisiline duyarlı olduğu için antibiyotik terapisinde ilk seçenek olarak penisilin reçete edilebilir. Penisiline alerjisi olan hastalarda ise kinolonlar, metronidazol, klindamisin, doksisiklin ve eritromisin grubu antibiyotikler kullanılabilir. Antibiyotik terapisine dirençli vakalarda mikroorganizmaların kolonize olduğu nekrotik kemiğin hacminin azaltılması antibiyoterapiye ek olarak bir tedavi seçeneğidir (Ruggiero ve ark., 2014).

"Evre 3" hastalarda, akut enfeksiyon ve ağrının kontrolüyle birlikte antibiyoterapi ve cerrahi debridmanın kombinasyonu uzun süreli palyasyonun sağlanmasında faydalıdır. Daha yaygın vakalarda rezeksiyon da bir tedavi seçeneğidir ve bifosfonatın etkileri nedeniyle rezeksiyon yapılan olgularda rekonstrüksiyon plağının başarısız olma potansiyelinin klinisyen ve hasta tarafından bilinmesi önemlidir (Ferrari ve ark., 2008).

Hastalığın evresi ne olursa olsun, yumuşak doku iyileşmesini kolaylaştırmak için hareketli kemik sekestrleri mutlaka uzaklaştırılmalıdır. Ekspoze nekrotik kemik bölgesindeki semptomatik dişlerin çekimi yapılmalıdır. Metastatik kanserin ayırt edici tanıda dışlanabilmesi için rezeke edilen kemik örneklerinin (özellikle malign

bir hastalık öyküsü olan hastalarda) kapsamlı bir histolojik analizinin yapılması gereklidir (Carlson ve ark., 2013).

2.2. Fraktal Analiz

2.2.1. Fraktal Analiz ve Kullanım Alanları

Polonyalı matematikçi Benoit Mandelbrot, karmaşık geometrik yapıları tanımlamak için kullanılan matematiksel fonksiyon kümeleri hakkında 1967 yılında bir bildiri yayınlamış ve "fraktal" terimini tanımlamıştır (Mandelbrot., 1967). Fraktal teriminin kökeni, "kırık" anlamına gelen Latince "fraktus" kelimesinden gelmektedir. Fraktal terimi; geleneksel öklid ve kartezyen geometrisinden farklı olarak çeşitli ölçeklerde kendini tekrarlayan formları değerlendirmek için kullanılan bir geometri yöntemini ifade eder (Sanchez ve ark., 2011). Karmaşık şekillere yönelik bu yaklaşım; temel ve uygulamalı matematik, fizik, kimya, astrofizik, ekonomi, tarım, coğrafya, biyoloji ve sağlık gibi birçok farklı alanda kullanılmıştır ve diş hekimliği de bu alanlardan biridir (Smith ve ark., 1996; Heymans ve ark., 2000; Losa BF, 2009; Ge ve ark., 2016).

Fraktal özelliğe sahip yapıların alan ve uzunluk gibi ölçümleri diğer geometrik yapılarınkinden farklıdır. Fraktallerde ölçek büyüdükçe alan ve uzunluk gibi ölçüm sonuçları da büyümektedir. Bu özellik Mandelbrot tarafından Britanya adasının kıyılarının uzunluğunu ölçtüğü bir çalışmada farkedilmiştir. Mandelbrot daha büyük ölçekli haritalarda, küçük ölçekli haritalarda görünmeyen girinti ve çıkıntıların olduğunu fark etmiştir ve harita ölçeği büyüdükçe kıyı uzunluğunun arttığını keşfetmiştir (Lopes ve ark., 2009).

Fraktal analiz (FA), düzensiz ve karmaşık vücut yapılarının değerlendirilebilmesini sağlayan matematiksel bir yöntemdir (Sener ve ark., 2015; Güngör ve ark., 2016). Du Bois Reimond'un sürekli ayırt edilemeyen fonksiyonlar kavramını ilk kez tanıttığı 1875'ten bu yana, FA daha da geliştirilmiş ve araştırmacılar tarafından kullanılmıştır (Garaets ve ark., 2000). Fraktal geometri, karmaşık kendini tekrarlayan şekillerin karakterize edilmesi için nicel bir araç sunar ve bu geometrinin uygulanabilirliği burada yatmaktadır. Fraktal boyut kavramı, karmaşıklığı ölçen nicel bir parametre olarak ortaya çıkar. Öklid tamsayı boyutlarının

aksine (bir noktanın boyutu sıfırdır, bir çizginin boyutu 1, bir karenin boyutu 2 ve bir küpün boyutu 3'tür), fraktal boyutlar genelde kesirli sayılardır, ancak tamsayı değerleri de alabilirler (Sanchez ve ark., 2011). Fraktal ve fraktal olmayan nesnelerin FB'sini hesaplamak mümkündür. Tek bir çizginin FB'si hesaplanacak olursa öklid boyutuyla aynı olan 1 değeri elde edilir. Von Koch eğrisinin FB'si hesaplanacak olduğunda ise sonuç olarak yaklaşık 1,26 elde edilir. Bu kesirli değer bize von Koch eğrisinin çok karmaşık olduğunu, fraktal boyutunun 1'den (tek bir doğru) fazla, ancak 2'den (bir düzlem) küçük olduğunu söyler (Smith ve ark., 1996; Garaets ve ark., 2010). Fraktal boyut değerinin 1 ve 2 arasında olması, ölçülen nesnenin düz bir çizgiden daha fazla bir alan kapladığını ve daha karmaşık yapıda olduğunu; ancak 2 boyutlu bir düzlemin tamamını işgal edebilecek bir alanı kaplamadığını gösterir (Lopes ve ark., 2009).

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

1. Till-counting metodu
2. Caliper metodu
3. Pixel-dilatation yöntemi
4. Hurst yöntemi
5. Intensite varyans yöntemi
6. Varyans yöntemi
7. Power spectrum yöntemi
8. Blanket yöntemi
9. Box-counting (kutu sayma) yöntemi (Yaşar., 2002).

FB analizi için kullanılan yöntemlerden kutu sayma yöntemi ulaşması kolay bir yöntemdir ve trabeküler kemik yapısının değerlendirilmesinde en sık kullanılan yöntemdir (Kato ve ark., 2020). Fraktaller, dijital görüntüler kullanılarak hesaplanabilir, ancak ölçümden önce bu görüntülerin işlenmesi gerekmektedir. White ve Rudolph (1999) trabeküler kemiğin morfolojik özelliklerini ölçen bir bilgisayar

programını (NIH Image yazılımını) ve görüntü standardizasyonu adımlarını tanımlamışlardır. Buna göre öncelikle TIFF (Tagged Image File Format) formatındaki görüntülerden ilgilenilen alanlar (Region of Interest-ROI) kırpılarak duplike edilir ve bu görüntüler Gaussian filtresi yardımıyla bulanıklaştırılırak detayların kaybolması sağlanır. Ardından bulanık görüntüler orijinal görüntüden çıkartılır. Görüntünün trabeküler kemik yapısı ve kemik iliği boşlukları gibi her bir varyasyonunu yansıtmak amacıyla görüntülerin tüm piksel konumlarına 128 gri değer eklenir. Ardından çıkan görüntü 128 parlaklık değerinde eşikleme yapılarak binarize edilir. Binarize görüntülere erozyon ve dilatasyon işlemi uygulanıp ters çevirme ve iskeletleştirme işlemleri uygulanır. İskeletleştirilmiş binarize görüntülerde, iskelet yapısı kemik örüntüsünü temsil eder ve iskelet dışı yapı kemik iliğini gösterir. Bu görüntüden kutu sayma yöntemi ile FB değerleri elde edilir.

2.2.2. Diş Hekimliği ve Fraktal Analiz

Tıpta görüntü incelemelerinin analizinde geniş çapta bir uygulama alanına sahip olduğu için FA oldukça sık kullanılmıştır. Diş hekimliğinde, dental radyografilerde çenelerin kemik yapısının değerlendirilmesi, FA'nın ana kullanım alanıdır. Kemik mineral yoğunluğunu (KMY) araştıran araştırmacılar trabeküler kemiğin kantitatif olarak değerlendirilmesinde bu yöntemden yararlanmışlardır. Son yıllarda kemik yapılarının araştırıldığı birçok farklı çalışmada fraktal analiz yöntemi kullanılmıştır (Baksi ve ark., 2011; Kavitha ve ark., 2015; Zeytinoğlu ve ark., 2015).

Fraktal boyut analizi dijitalize görüntüler üzerinden yapılmaktadır; ancak bu görüntülerin öncelikle ön işleme tabi tutulması gerekir. White ve Rudolph tıbbi görüntülerden yararlanarak trabeküler kemiğin morfolojik özelliklerini ölçmeye yarayan bir bilgisayar programı tanımlamışlardır. Çalışmalarında yazarlar, trabeküler kemiği ortaya çıkarmak için görüntü standardizasyonunun adımlarını detaylandırmışlardır. Bu işlemlerin uygulanmasında ImageJ yazılımı (https://imagej.nih.gov/ij/ adresinde mevcuttur) kullanılır. Öncelikle varyasyonları önlemek amacıyla yüksek çözünürlüklü ve sıkıştırılmış görüntüler kaydedilir. Ardından ilgilenilen bölgelerin kırpılması, ROI'nin çoğaltılması ve Gaussian filtresiyle büyük ölçekli varyasyonların bulanıklaştırılarak kaldırılması işlemleri yapılır (sigma = 35 piksel, çekirdek boyutu = 33×33). Orijinal görüntüden ROI'nin

çıkarılması, her piksel konumuna 128 gri değer eklenmesi, binarizasyon, erozyon, dilatasyon, ters çevirme ve iskeletleştirme işlemleri de bu işlemleri takip ederek görüntünün işlenmesi tamamlanır. Görüntü işlenmesinden sonra kutu sayma yöntemiyle fraktal analiz yapılarak sayısal bir değer olan FB elde edilir (White ve ark., 1999).

Kato ve ark.'nın yapmış olduğu derlemeye göre düşük KMY ile diğer sistemik veya lokal hastalıklar FA çalışmalarında değerlendirilen ana konulardır. En sık kullanılan görüntüleme yöntemleri ise panoramik ve periapikal radyografiler ile KIBT olarak bildirilmiştir. Panoramik radyografik görüntülerde genellikle mandibular trabeküler kemik, mandibular kortikal kemik ve mandibular kondilde ölçümler yapılırken; periapikal ve bite-wing radyografilerde ise kret tepesi veya periapikal alanlarda ölçüm yapılmıştır. Son zamanlarda, KIBT görüntüleri üzerinde de FA çalışmaları yapılmış olmakla birlikte bu çalışmaların sayısı sınırlıdır. KIBT gibi üç boyutlu ve yüksek çözünürlüklü görüntülerin ana avantajı, kemik kalitesinin doğru bir şekilde değerlendirilmesinin sağlanmasıdır (Kato ve ark., 2019). Geleneksel iki boyutlu görüntüleme yöntemlerinin (panoramik, periapikal, bite-wing ve sefalometrik görüntüler), kemik yapılarında süperpoziyonlar, bulanıklık, distorsiyon ve magnifikasyon gibi bir dizi dezavantajı olabilmektedir. Buna karşılık, daha yüksek uzaysal çözünürlüğe sahip KIBT görüntülerinde, anatomik yapıların görüntüsünde minimum distorsiyon ve süperpozisyon oluşur (Kiljunen ve ark., 2015).

Panoramik ve periapikal radyografilerde FA'nın değerlendirilmesini içeren çalışmaların çoğunun temel amacı kemik mineral densitesinin incelemesiydi (Kato ve ark., 2019). Bunun yanı sıra osteogenezis imperfekta, kronik böbrek yetmezliği, renal osteodistrofi, orak hücreli anemi, diabetes mellitus, periodontitis, hipodonti ve temporomandibular bozukluklar gibi sistemik veya lokal bozukluklar ile ilgili de panoramik ve/veya periapikal radyografi görüntüleri kullanılarak diş hekimliği alanında fraktal analiz çalışmaları yapılmıştır. Fraktal analiz endodonti, ortodonti, oral ve maksillofasiyal radyoloji, oral ve maksillofasiyal cerrahi gibi diş uzmanlık alanlarında sıklıkla kullanılmıştır (Heo ve ark., 2002; Koca ve ark., 2010; Borowska ve ark., 2015).

KIBT'ın ortaya çıkışı ile beraber diş hekimliğinde büyük ilerlemeler sağlanmıştır. Bu tanı yöntemi; dental implantların değerlendirilmesi ve planlanması (Gonzalez-Martin ve ark., 2012), orak hücre anemisinin araştırılması, temporomandibular osteoartrit teşhisi (Kayıpmaz ve ark., 2019), ortodontik diş hareketinin izlenmesi (Chisari ve ark., 2014), gömülü kanin dişin lokalizasyonu (Servais ve ark., 2018), mid-palatal sütür füzyonu (Kwak ve ark., 2016), ve düşük BMD tahmini için güvenilir bir araç olan üç boyutlu görüntülemeyi sağlamaktadır (Güngör ve ark., 2016). Panoramik radyograflara benzer şekilde, KIBT kesitindeki FA'nın, düşük KMY'li hasta gruplarının tespit edilmesinde yardımcı olacağı düşünülmektedir. Ancak fraktal analiz için alınan kesit görüntüleri düşük çözünürlüklükte olacağı için Magat ve ark. Panoramik radyografinin bu analiz için daha uygun olduğunu bildirmişlerdir (Magat ve ark., 2019).

FA'nın en büyük avantajı invaziv olmayan bir teknik olmasıdır. Yapılan çalışmalarda FB ve diğer radyomorfometrik parametrelerin değerlendirilmesiyle sağlam sonuçlar elde edilmiştir (Güngör ve ark., 2016). KMY taraması testi ile karşılaştırıldığında panoramik radyograflarda ölçülen FB değerlerinin tatmin edici sonuçları olduğu gösterilmiştir (Alman ve ark., 2012; Kavitha ve ark., 2015; Camargo ve ark., 2016). Ancak FA, işlenmiş görüntülerin analizi yoluyla gerçekleştirilir ve bu görüntüler, FB değerlerini değiştirebilen analog veya dijital ekipmandan alınmış olabilir. Bu sebeple bazı yazarlar, periapikal ve panoramik radyografların görüntü parametrelerini incelemekle aktif olarak ilgilenmişlerdir. Görüntülerin ekspozür süresi, çözünürlüğü ve sıkıştırılması, 2 boyutlu görüntülerde FB sonuçlarını etkileyebilir. KIBT görüntüleriyle yapılan bir çalışmada, ekspozür süresinin aksine, voksel boyutundaki değişimin FB değerlerini önemli ölçüde değiştirdiğini göstermiştir. Bu çalışmada daha büyük voksellerin daha düşük FB değerlerine sahip olduğu görülmüştür (Pauwels ve ark., 2015). Bu sebeple daha doğru sonuçların elde edilmesi için görüntülerin standardizasyonuna odaklanmak önemlidir (Baksi ve ark., 2011; Yaşar ve ark., 2012).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu tez çalışması Süleyman Demirel Üniversitesi Rektörlüğü Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı tarafından incelenmiş olup 26.03.2021/72867572-050.01.04-40137 tarih/sayılı karar ile uygunluğuna karar verilmiştir.

3.1. Çalışma Grupları

Bu retrospektif çalışmaya, hasta grubu olarak; Sületman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı'nda klinik ve radyolojik olarak ilaçla ilişkili çenelerin osteonekrozu (MRONJ) teşhisi konulmuş, hem Panoramik (OPG/ Planmeca Promax, Helsinki, Finlandiya) hem Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (KIBT/ Planmeca Promax 3DMid, Helsinki, Finlandiya) görüntülemesi yapılmış, 41-88 yaşları arasında, kadın ve erkek, 26 hasta ile sağlıklı kontrol grubu olarak; daha önce çeşitli nedenlerle hem Panoramik hem Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi görüntülemesi yapılmış, kemik metabolizmasını etkileyen sistemik bir hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyet açısından hasta grubuyla uyumlu olan 28 hasta dahil edildi. Hasta grubundaki 26 bireyden alınmış olan anamnezde bu hastaların intravenöz olarak zoledronik tedavisi gördükleri öğrenildi. Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi bölümünün mevcut radyolojik veri tabanında, hem Panoramik hem Konik Işınlı Bilgisayarlı görüntüsü bulunan 26 MRONJ hastası ve 28 kontrol grubunun görüntüleri seçildi. Görüntü seçiminde OPG ve KIBT görüntüleme tarihleri arasında 3 aydan fazla süre olmamasına dikkat edildi. Örnek büyüklüğünün belirlenmesinde literatürden elde edilen ön bilgilerle güç analizi yapıldığında, hesaplanan etki büyüklüğü 0,72; birinci tip hata α=0,05; testin gücü ninimum 0,80 olacak şekilde her bir grup için asgari örneklem büyüklüğü 25 olarak bulunmuştur.

Çalışmaya dahil olma kriterleri;

- Hasta ve sağlıklı grup için Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Kliniği'nde alınmış KIBT ve OPG görüntüleri bulunmak,
- 18 yaş ve üzeri olmak,

- OPG ve KIBT görüntüleme tarihleri arasında 3 aydan fazla süre bulunmaması,
- Kemik metabolizmasını etkileyen herhangi bir sistemik hastalığın (osteoporozis, hiperparatiroidizm, Paget hastalığı vb.) bulunmamasıdır.

Çalışmaya dahil olmama kriterleri;

- KIBT görüntülerinde kemik yapının değerlendirilmesine engel olacak şekilde artefakt bulunması,
- Çene kemiklerini etkileyen sistemik hastalıklar, geniş kist tümör gibi çene lezyonlarının bulunmasıdır.

3.2. KIBT ve OPG Görüntülerinin Seçilmesi ve Dışarı Aktarılması

Hastaların dijital panoramik radyograflarının ve konik ışınlı bilgisayarlı tomografilerinin aynı cihazda ve aynı görüntüleme prosedürlerinde (OPG; Planmeca Promax, Helsinki, Finlandiya – 66 kVp, 9 mA ve 16 sn, OPG; Planmeca Promax 3DMid, Helsinki, Finlandiya – 90 kVp, 10 mA ve 14 sn, 400 μm voksel boyutu) alınmış olmasına dikkat edildi. Planmeca Romexis 3.8.3 programı (Helsinki, Finlandiya) kullanılarak hastalara ait panoramik radyografik görüntüler ve konik ışınlı bilgisayarlı tomografi görüntüleri açıldı. Hasta konumlandırma hataları bulunan, kemik yapıyı değerlendirmeye engel olacak şekilde artefakt içeren, geniş kist veya tümör içeren görüntüler çalışmaya alınmadı. Fraktal analizde kullanılacak hasta ve kontrol grubuna ait bireylerin görüntüleri Planmeca Romexis 3.8.3 (Helsinki, Finlandiya) programı kullanılarak 16 bit derinliğinde TIFF formatında dışarı aktarıldı.

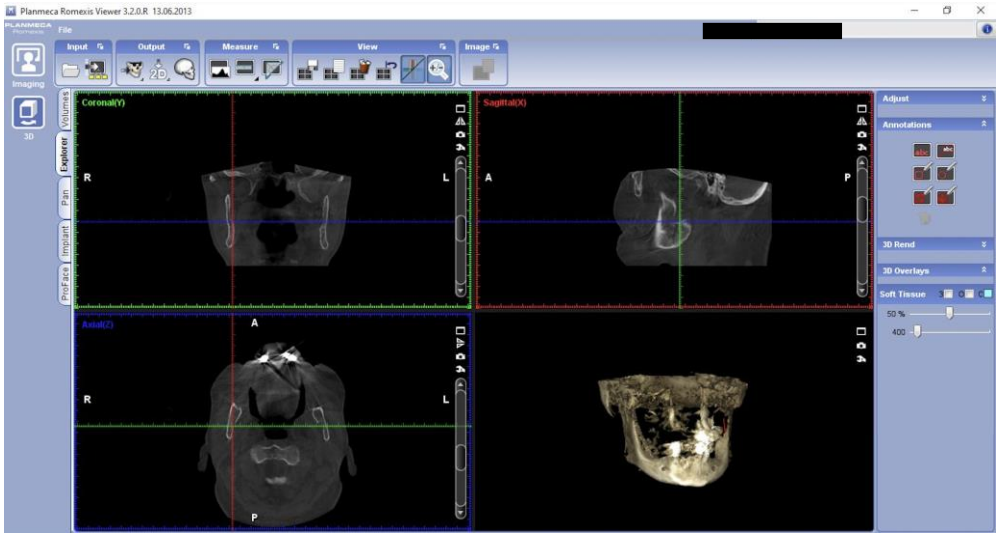
3.3. Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi Görüntülerinde Fraktal Analiz

Fraktal analiz işlemi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi alanında 3 yıllık tecrübesi olan bir araştırmacı tarafından tarafından ImageJ (1.52p) (National Institutes of Health, Bethesda, MD @; https://imagej.nih.gov/ij/download.html) yazılımı kullanılarak, White ve Rudolph (1999) tarafından tanımlanan yöntem temel alınarak gerçekleştirildi.

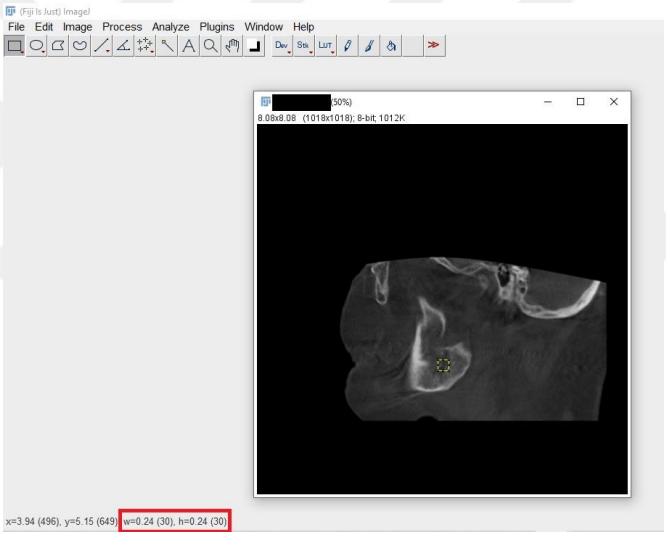
Fraktal analizin ilk aşamasında incelenecek olan ROI belirlendi. İnflamatuar durumlar yanlış değerlendirmeye yol açabileceğinden ROI'lerin periodontal ve periapikal alanları içermemesine özen gösterildi. KIBT'ta mandibular ramusta sağ ve sol tarafta ikişer ve korpusta sağ ve sol tarafta üçer tane olacak şekilde toplamda 10 ROI belirlendi. Maksillada ise maksiller anterior ve posterior bölgelerde sağ ve sol tarafta birer tane olacak şekilde toplamda 4 ROI belirlendi. ROI'lerin lokalizasyonlarnın standartizasyonu mandibular foramen, mental foramen, komşu diş kökleri gibi anatomik yapılardan yararlanarak sağlandı. ROI boyutları; kortikal kemiği, anatomik oluşumları içine almayacak ve sadece süngerimsi kemik bölgesini içerecek şekilde belirlendi. ROI'ler 30 x 30 piksel boyutunda olacak şekilde belirlendi

KIBT görüntüleri için ROI'ler sol ve sağ çenelerin farklı bölgelerinden şu şekilde seçildi:

- ROI 1: Sagittal düzlemde mandibular foramen altında kalan süngerimsi kemik alanı ROI 1 olarak belirlendi. Bu alandan görüntünün elde edilmesi için Planmeca Romexis programı kullanıldı (Resim 1). İlk olarak aksiyel kesitte mandibular foramen bulunarak sagittal kesitte mandibular foramenin seviyesi tespit edildi. Ardından sagittal kesit görüntüsü TIFF formatında çıkarılarak kaydedildi ve Image J programında açılarak mandibular foramen seviyesinin altında kalan süngerimsi kemik alanından 30 x 30 piksel boyutunda olacak şekilde ROI belirlendi (Resim 2).



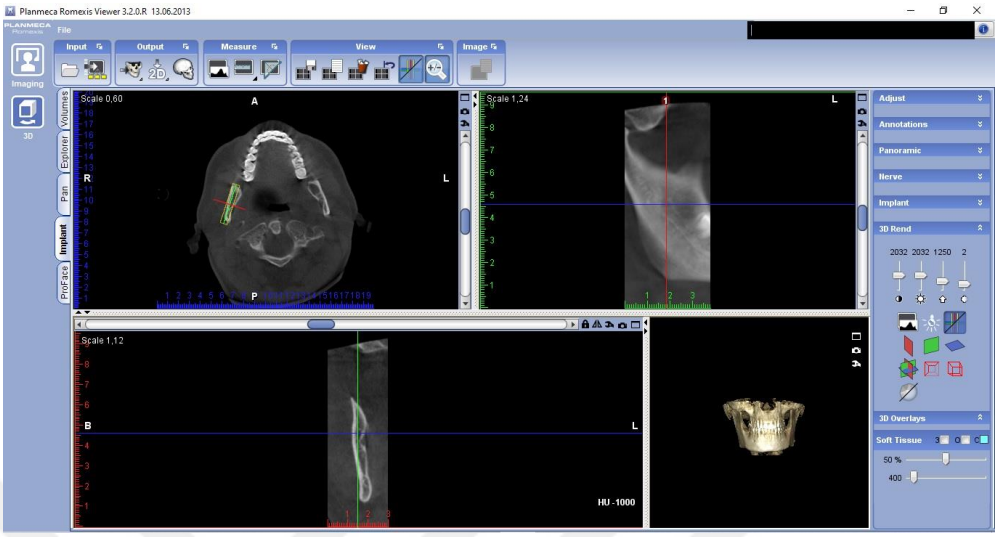
Resim 1. Planmeca Romexis programında aksiyel kesitte mandibular foramenin belirlenmesi ve ROI 1'in belirleneceği sagittal kesit görüntüsünün elde edilmesi.



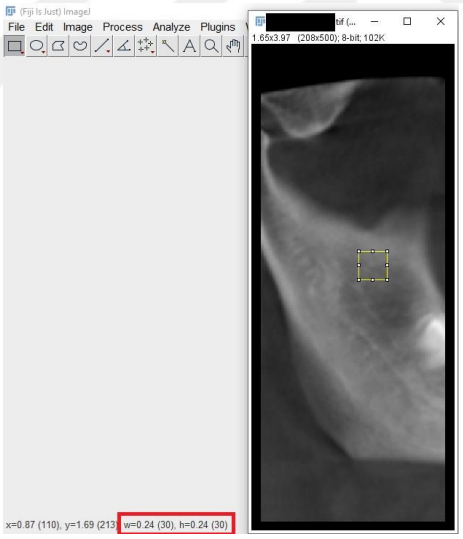
Resim 2. Image J programı kullanılarak mandibular foramenin altında kalan süngerimsi kemik alanından 30 x 30 piksel boyutunda ROI 1'in elde edilmesi.

ROI 2: Aksiyel düzlemden alınan parasagittal kesitte mandbibular foramenin üstünde kalan süngerimsi kemik alanı ROI 2 olarak belirlendi. Bu alandan görüntünün elde edilmesinde Planmeca Romexis programı kullanıldı. (Resim 3) Öncelikle mandibular ramusun aksiyel kesitte mandibular foramen seviyesindeki görüntüsü elde edildi. Ardından mandibular ramusun anteriorundan posteriora doğru Planmeca Romexis programındanki "panoramik eğri çiz" sekmesi kullanılarak ramusun parasagittal kesit görüntüsü elde edildi. Elde edilen bu görüntü TIFF

formatında çıkarılarak kaydedildi ve Image J programında açılarak 30 x 30 piksel boyutunda olacak şekilde ROI seçildi. (Resim 4)



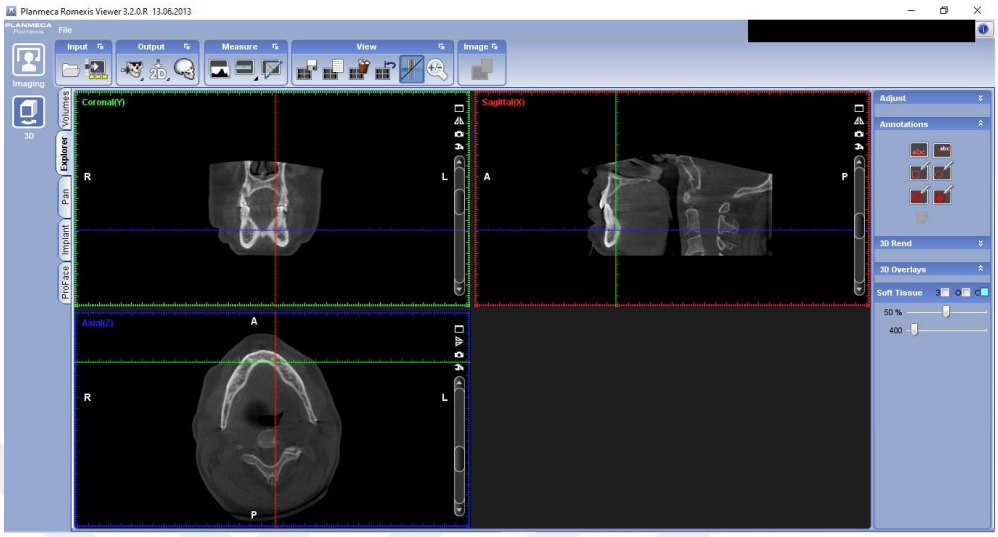
Resim 3. Planmeca Romexis programında mandibular ramusun parasagittal kesit görüntüsünün elde edilmesi.



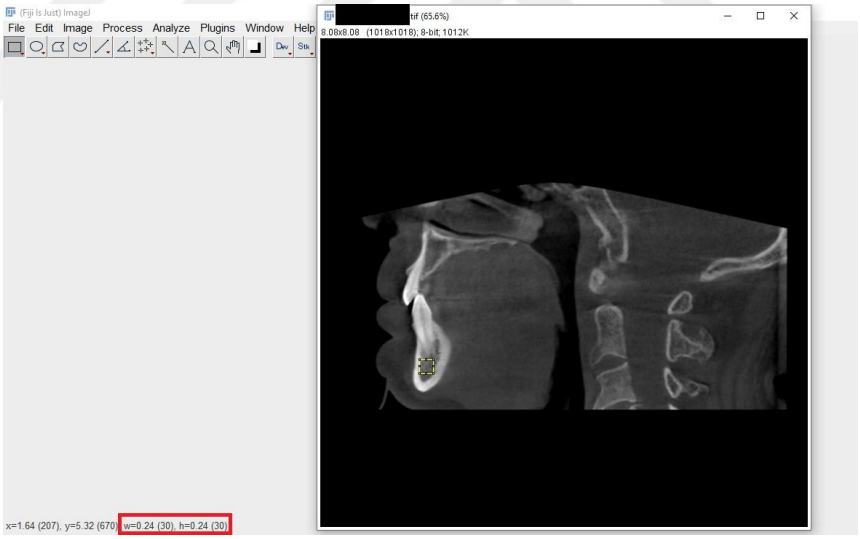
Resim 4. Image J programı kullanılarak parasagittal kesit görüntüsünde mandibular foramenin üstünde kalan süngerimsi kemik alanından 30 x 30 piksel boyutunda ROI 2'nin elde edilmesi.

- ROI 3: Sagittal düzlemde mental foramenin anteriorunda kalan süngerimsi kemik alanı ROI 3 olarak belirlendi. Bu alandan görüntünün elde edilmesi için Planmeca Romexis programı kullanıldı (Resim 5). İlk olarak koronal ve sagittal kesitte mental foramenin lokalizasyonu belirlendi. Ardından sagittal kesit görüntüsü TIFF formatında çıkarılarak

kaydedildi ve Image J programında açılarak mental foramenin anteriorunda kalan süngerimsi kemik alanından 30 x 30 piksel boyutunda olacak şekilde ROI belirlendi (Resim 6).



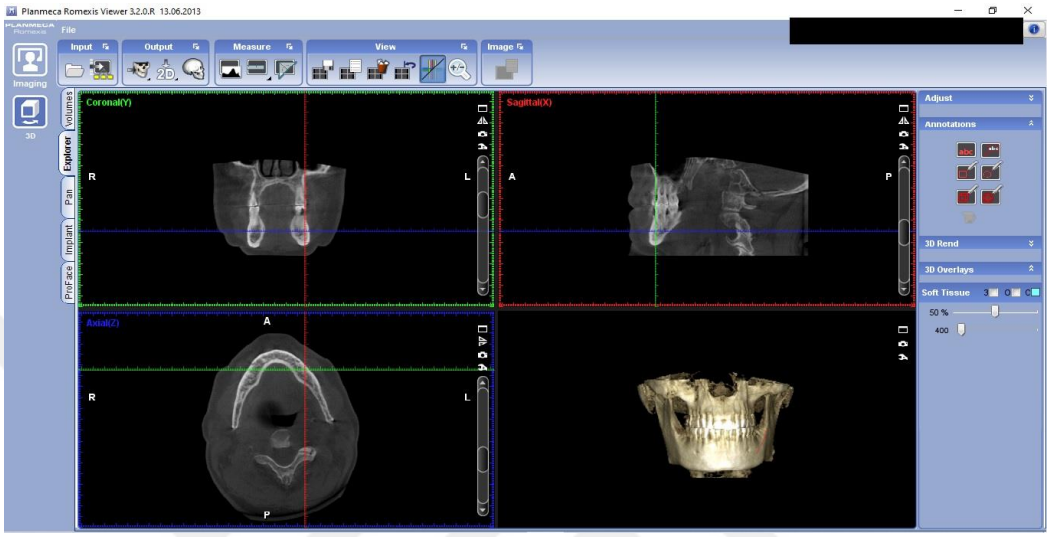
Resim 5. Planmeca Romexis programında mental foramenin anteriorundan sagittal kesit görüntüsünün elde edilmesi.



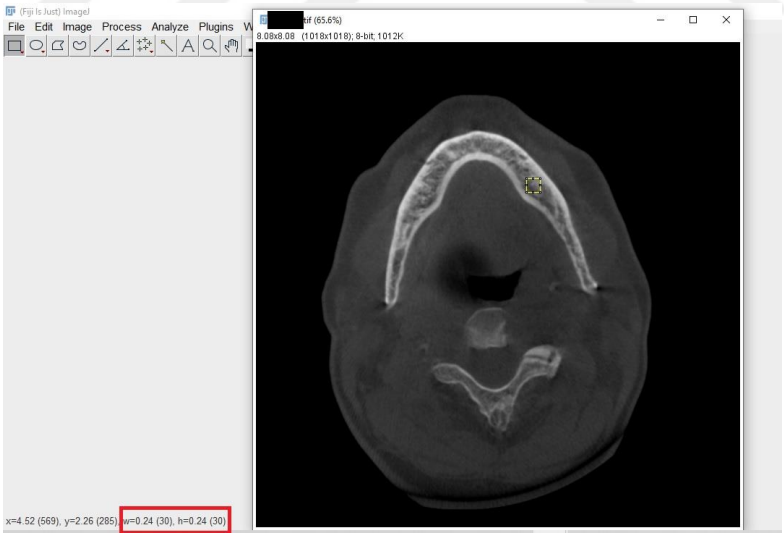
Resim 6. Image J programı kullanılarak sagittal kesit görüntüsünde mental foramenin anteriorunda kalan süngerimsi kemik alanından 30 x 30 piksel boyutunda ROI 3'ün elde edilmesi.

- ROI 4: Aksiyel düzlemde inferior alveolar kanalın superiorunda kalan süngerimsi kemik alanı ROI 4 olarak belirlendi. Bu alandan görüntünün elde edilmesi için Planmeca Romexis programı kullanıldı (Resim 7). İlk olarak koronal kesitte mandibular birinci molar dişler hizasında inferior alveolar kanal belilendi ve aksiyel kesitte inferior alveolar kanalın

superioruyla birinci molar diş kök apekslerinin inferioru arasında kalan kesit görüntüsü elde edildi. Ardından bu görüntü TIFF formatında çıkarılarak kaydedildi ve Image J programında açılarak süngerimsi kemik alanından 30 x 30 piksel boyutunda olacak şekilde ROI belirlendi (Resim 8).



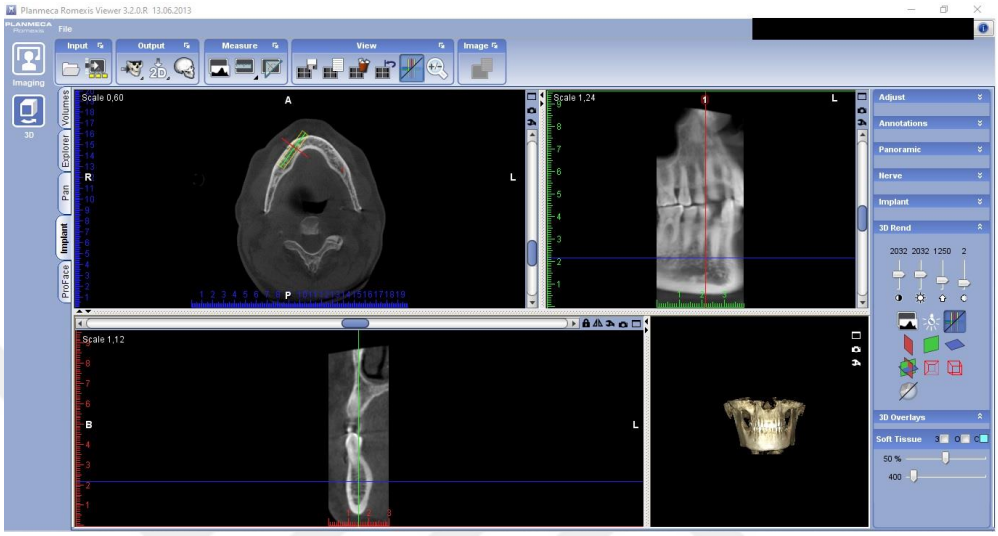
Resim 7. Planmeca Romexis programında inferior alveolar kanalın superiorundan aksiyel kesit görüntüsünün elde edilmesi.



Resim 8. Image J programı kullanılarak inferior alveolar kanalın superiorundaki süngerimsi kemik alanından 30 x 30 piksel boyutunda ROI 4'ün elde edilmesi.

- ROI 5: Aksiyel düzlemden alınan parasagittal kesitte mental foramenin medialinde kalan süngerimsi kemik alanı ROI 5 olarak belirlendi. Bu alandan görüntünün elde edilmesinde Planmeca Romexis programı kullanıldı. (Resim 9) İlk olarak aksiyel kesit görüntüsü üzerinde Planmeca

Romexis programındanki “panoramik eğri çiz” sekmesi kullanılarak mandibular korpusun parasagittal kesit görüntüsü elde edildi. Elde edilen bu görüntü TIFF formatında çıkarılarak kaydedildi ve Image J programında açılarak 30 x 30 piksel boyutunda olacak şekilde ROI seçildi. (Resim 10)



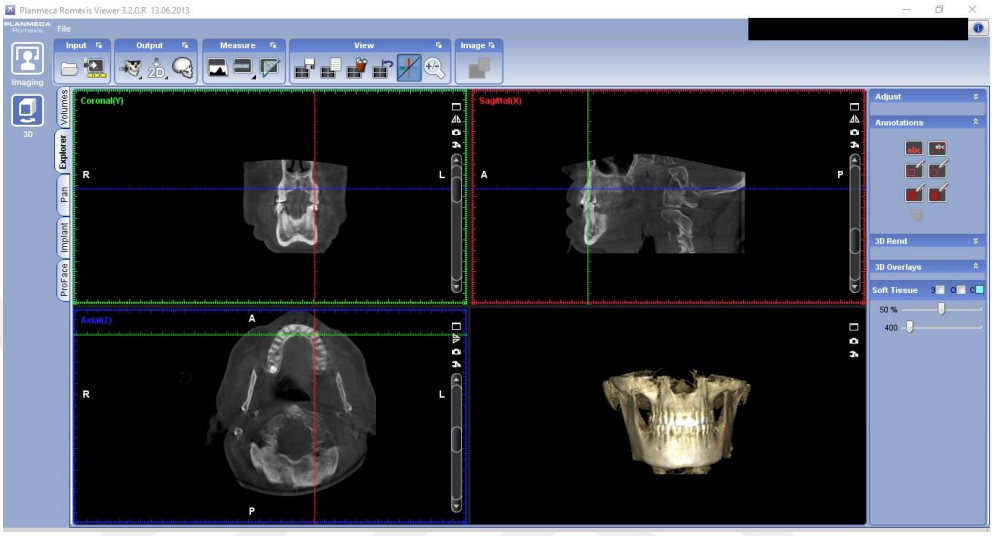
Resim 9. Planmeca Romexis programında mental foramenin medialinden parasagittal kesit görüntüsünün elde edilmesi.



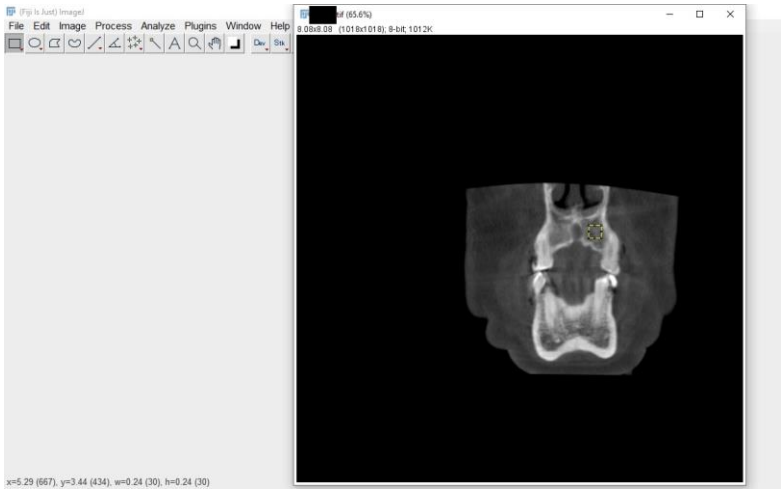
Resim 10. Image J programı kullanılarak parasagittal kesit görüntüsünde mental foramenin medialindeki süngerimsi kemik alanından 30 x 30 piksel boyutunda ROI 5’in elde edilmesi.

- ROI 6: Koronal düzlemde maksiller kanin diş kök apeksi medialindeki süngerimsi kemik alanı ROI 6 olarak belirlendi. Bu alandan görüntünün elde edilmesi için Planmeca Romexis programı kullanıldı (Resim 11).

Öncelikle aksiyel kesit ve sagittal kesitte maksiller kanin dişin lokalizasyonu belirlendi. Ardından koronal kesitte maksiller kanin diş kök apeksinin medialinde kalan süngerimsi kemik alanından kesit görüntüsü elde edildi. Bu görüntü TIFF formatında çıkarılarak kaydedildi ve Image J programında açılarak süngerimsi kemik alanından 30 x 30 piksel boyutunda olacak şekilde ROI belirlendi (Resim 12).



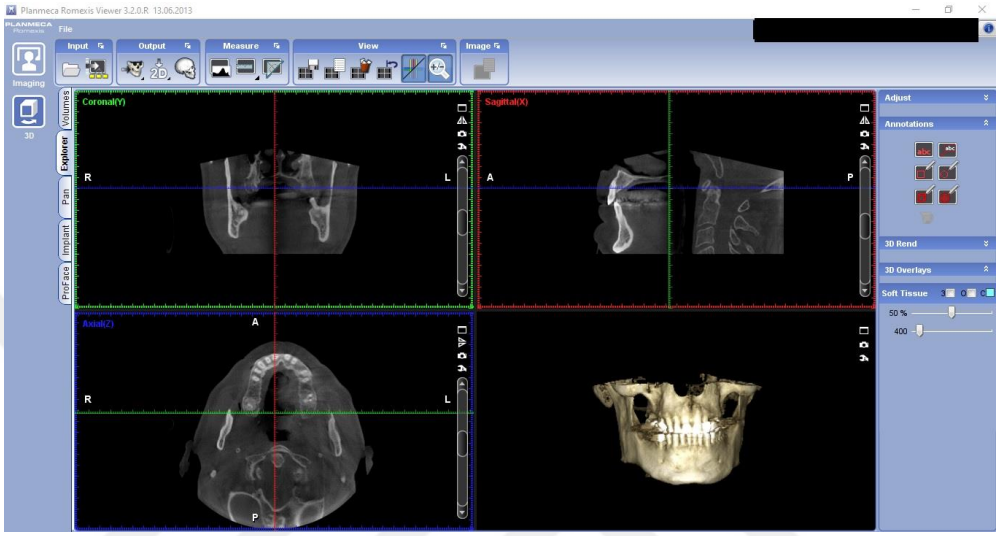
Resim 11. Planmeca Romexis programında maksiller kanin diş kök apeksi medialinden koronal kesit görüntüsünün elde edilmesi.



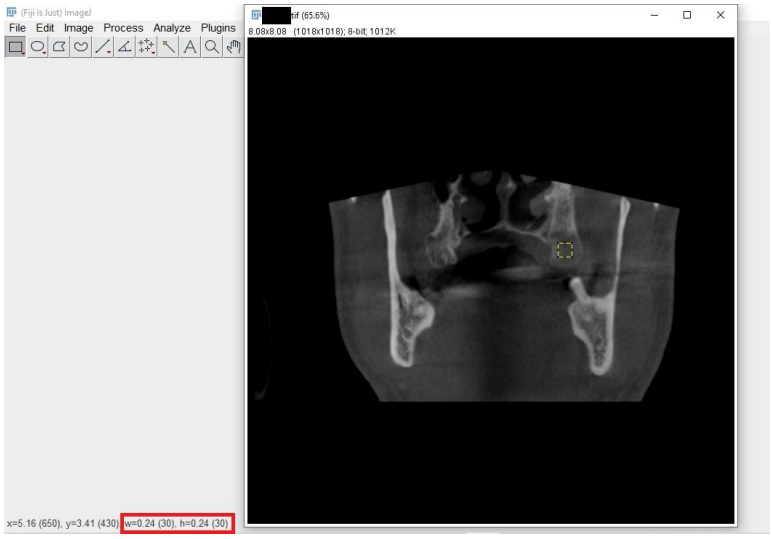
Resim 12. Image J programı kullanılarak koronal kesit görüntüsünde maksiller kanin diş kök apeksi medialindeki süngerimsi kemik alanından 30 x 30 piksel boyutunda ROI 6'nın elde edilmesi.

- ROI 7: Koronal düzlemde tüber maksilla bölgesindeki süngerimsi kemik alanı ROI 7 olarak belirlendi. Bu alandan görüntünün elde edilmesi için Planmeca Romexis programı kullanıldı (Resim 13). Öncelikle aksiyel

kesit ve sagittal kesitte tüber maksillanın lokalizasyonu belirlendi. Ardından koronal kesitte tüber maksilla bölgesindeki süngerimsi kemik alanından kesit görüntüsü elde edildi. Bu görüntü TIFF formatında çıkarılarak kaydedildi ve Image J programında açılarak süngerimsi kemik alanından 30 x 30 piksel boyutunda olacak şekilde ROI belirlendi (Resim 14).



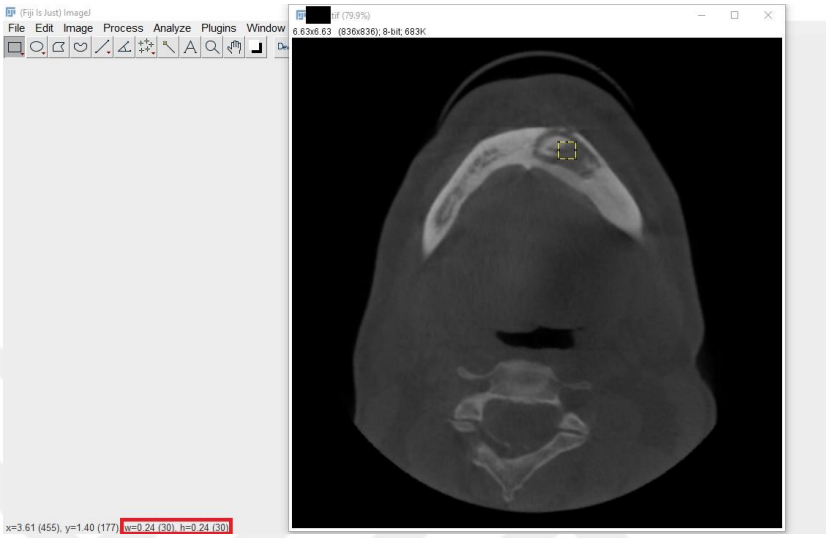
Resim 13. Planmeca Romexis programında maksiller tüber bölgesinden koronal kesit görüntüsünün elde edilmesi.



Resim 14. Image J programı kullanılarak koronal kesit görüntüsünde tüber maksilla bölgesindeki süngerimsi kemik alanından 30 x 30 piksel boyutunda ROI 7'nin elde edilmesi.

- ROI 8: MRONJ hasta grubundaki osteonekroza bağlı sekestr bölgesinin aksiyel kesit görüntüsünden ROI 8 elde edildi. Bu alandan görüntünün

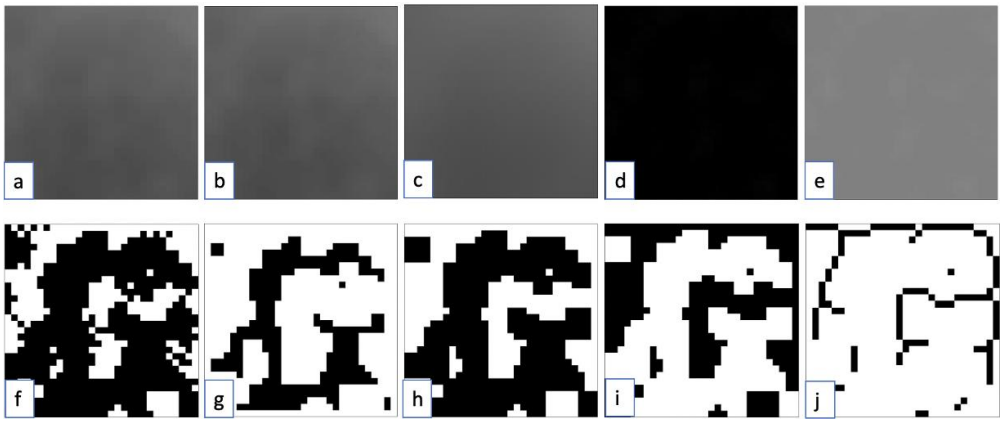
elde edilmesi için Planmeca Romexis programı kullanıldı. Elde edilen görüntü TIFF formatında çıkarılarak kaydedildi ve Image J programında açılarak 30 x 30 piksel boyutunda olacak şekilde ROI belirlendi (Resim 15).



Resim 15. Image J programı kullanılarak aksiyel kesit görüntüsünde ekspoze kemik bölgesinden 30 x 30 piksel boyutunda ROI 8'in elde edilmesi.

Image J programında ROI'lerin belirlenmesinin ardından sırasıyla şu işlemler gerçekleştirildi:

- Belirlenen ROI'deki görüntünün kırpılması ve 8-bit formatına dönüştürülmesi,
- Kırpılan görüntünün duplike edilmesi,
- Duplike görüntünü Gaussian filtresi kullanılarak bulanıklaştırılması,
- Bulanıklaştırılmış görüntünün kırpılmış ilk görüntüden çıkarılması (subtraction),
- Çıkarma işleminden sonra ortaya çıkan görüntünün her pikseline 128 gri değer eklenmesi,
- Ortaya çıkan görüntüye sırasıyla binarizasyon, erozyon ve dilatasyon işlemlerinin uygulanması,
- Elde edilen görüntüye önce ters çevirme, ardından iskeletleştirme işlemlerinin uygulanması (Resim 16).



Resim 16. Konik ışınlı tomografi görüntülerinde FB işlem basamakları. a. Belirlenen ROI'nin kırpılması, b. Kırpılan görüntünün duplike edilmesi, c. Duplike edilen görüntünün bulanıklaştırılması, d. Kırpılan görüntüden bulanıklaştırılmış görüntünün çıkarılması, e. Çıkarılma işlemi sonucu elde edilen görüntüye 128 gri değer eklenmesi, f. Elde edilen görüntünün 128 eşik değer ile binarize edilmesi, g. Binarize görüntüye erozyon işleminin uygulanması, h. Dilatasyon işleminin uygulanması, i. Ters çevirme işleminin uygulanması, j. Ters çevrilen görüntünün iskeletleştirilmesi.

İskeletleştirme işlemi uygulandıktan sonra FB'nin ölçülmesi işlemine geçildi. FB'nin belirlenmesi kutu sayma yöntemine göre yapıldı. Bu yönteme göre iskeletleştirilmiş görüntü 2, 3, 4, 6, 8, 12, 32 ve 64 pikselden oluşmuş karelere bölünür. İskeletleştirilmiş görüntüdeki karelerin toplam sayısı ve trabeküllerin bulunduğu karelerin sayısı hesaplanır. Bu değerlerin logaritmik olarak grafiği çizilir. Grafikteki noktalara göre bir doğru çizilir ve bu doğrunun eğimi trabeküler kemiğin karmaşıklığını gösteren FB değerini verir.

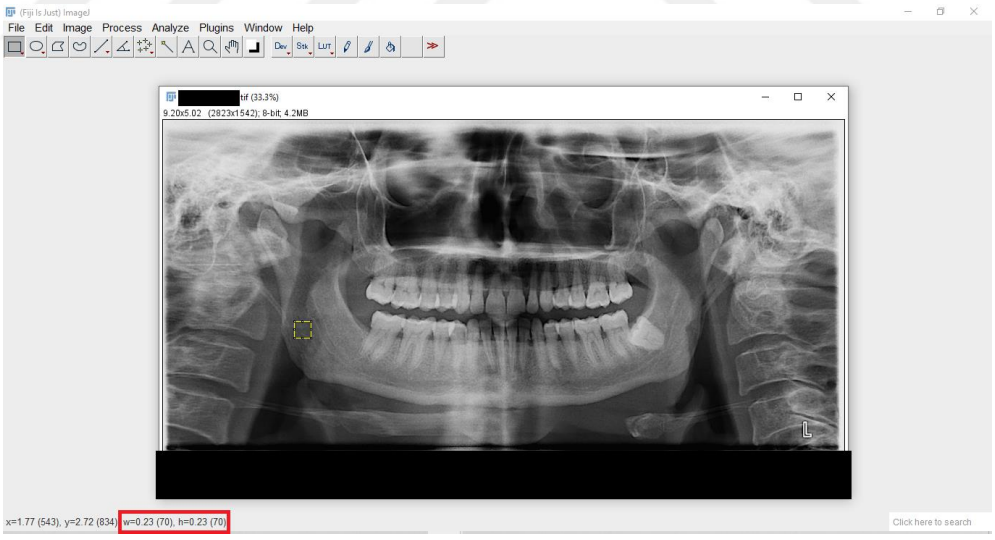
3.4. Panoramik Radyografik Görüntülerde Fraktal Analiz

Fraktal analizin ilk aşamasında incelenecek olan ROI belirlendi. İnflamatuar durumlar yanlış değerlendirmeye yol açabileceğinden ROI'lerin periodontal ve periapikal alanları içermemesine özen gösterildi. OPG'de mandibulada ramusta sağ ve sol tarafta ikişer ve korpusta sağ ve sol tarafta birer tane olacak şekilde toplamda 6 ROI belirlendi. Maksillada ise maksiller ve posterior bölgelerde sağ ve sol tarafta birer tane olacak şekilde toplamda 4 ROI belirlendi. Bunların dışında ROI'lerin lokalizasyonlarının standartizasyonu mandibular foramen, mental foramen, komşu diş kökleri gibi anatomik yapılardan yararlanarak sağlandı. ROI boyutları; kortikal kemiği, anatomik oluşumları içine almayacak ve sadece süngerimsi kemik bölgesini

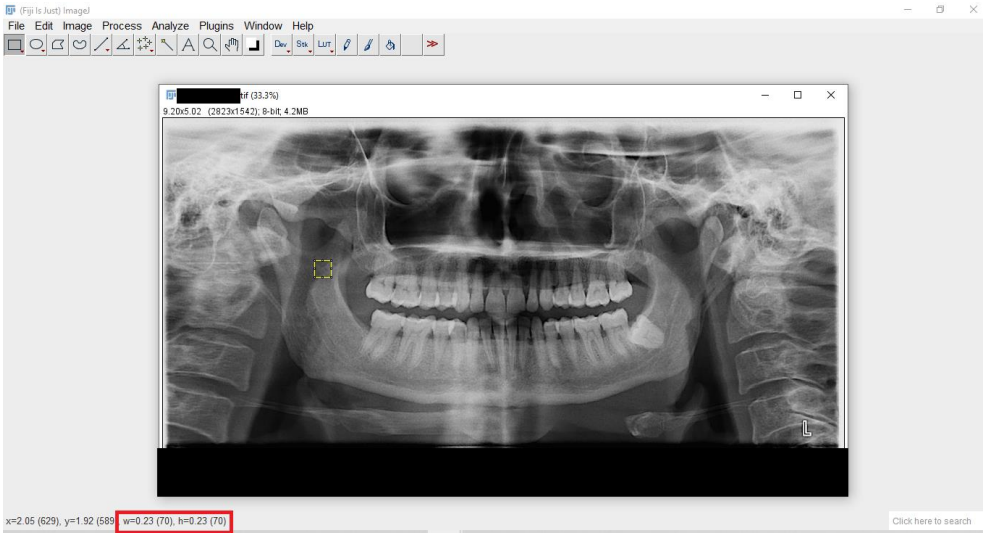
içerecek şekilde belirlendi. Buna göre panoramik görüntüde ROI'ler mandibulada 70 x 70, maksiller anterior bölgede 25 x 50 ve maksiller posterior bölgede 50 x 50 piksel boyutunda olacak şekilde belirlendi.

OPG görüntüleri için ROI'ler sol ve sağ çenelerin farklı bölgelerinden şu şekilde seçildi:

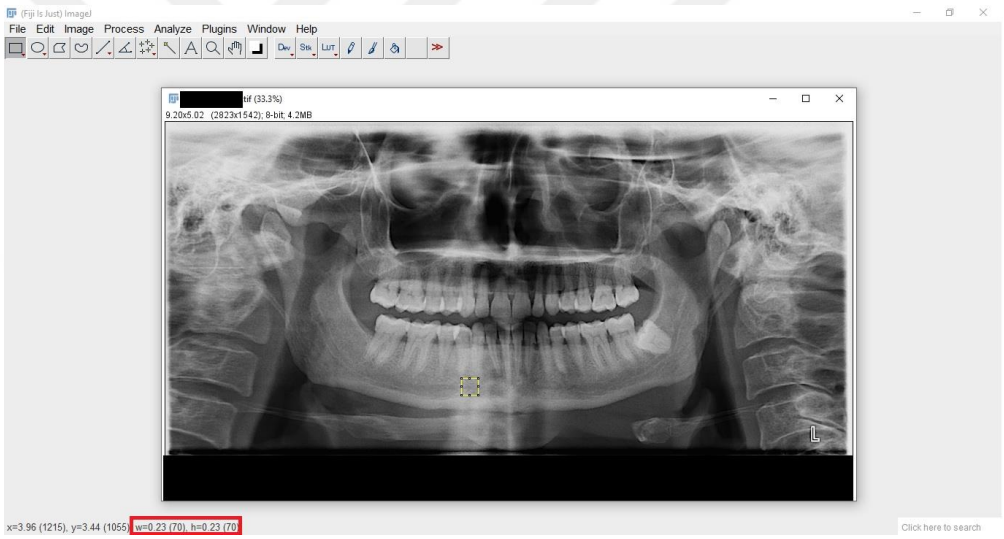
- ROI 9: Mandibular foramen altında kalan süngerimsi kemik alanı (Resim 17)
- ROI 10: Mandibular foramenin üstünde kalan süngerimsi kemik alanı (Resim 18)
- ROI 11: Mental foramenin medialinde kalan süngerimsi kemik alanı (Resim 19)
- ROI 12: Maksiller kanin dişin kök apeksi bölgesindeki süngerimsi kemik alanı (Resim 20)
- ROI 13: Tuber maksilla bölgesindeki süngerimsi kemik alanı (Resim 21)
- ROI 14: Ekspoze kemik alanı. (Resim 22)



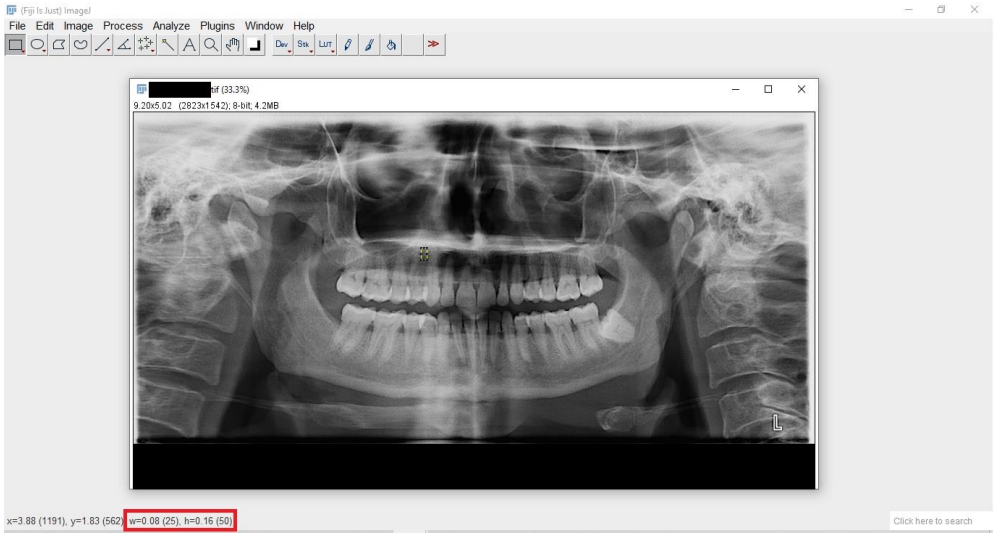
Resim 17. Mandibular foramenin altında kalan süngerimsi kemik alanından 70 x 70 piksel boyutunda ROI 9'un elde edilmesi.



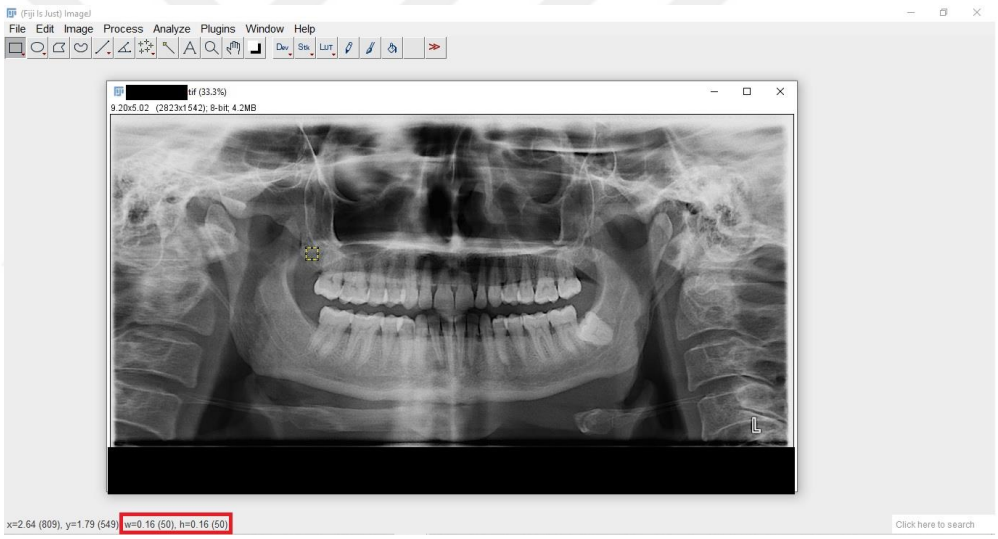
Resim 18. Mandibular foramenşn üstünde kalan süngerimsi kemik alanından 70 x 70 piksel boyutunda ROI 10'un elde edilmesi.



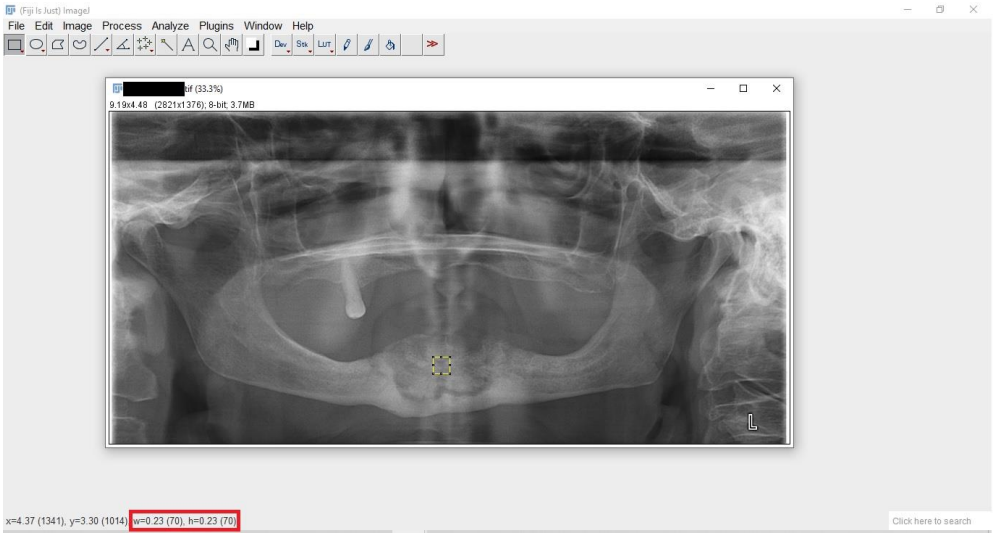
Resim 19. Mental foramenin medialinde kalan süngerimsi kemik alanından 70 x 70 piksel boyutunda ROI 11'in elde edilmesi



Resim 20. Maksiller kanin dişin kök apeksi bölgesindeki süngerimsi kemik alanından 25 x 50 piksel boyutunda ROI 12'nin elde edilmesi.

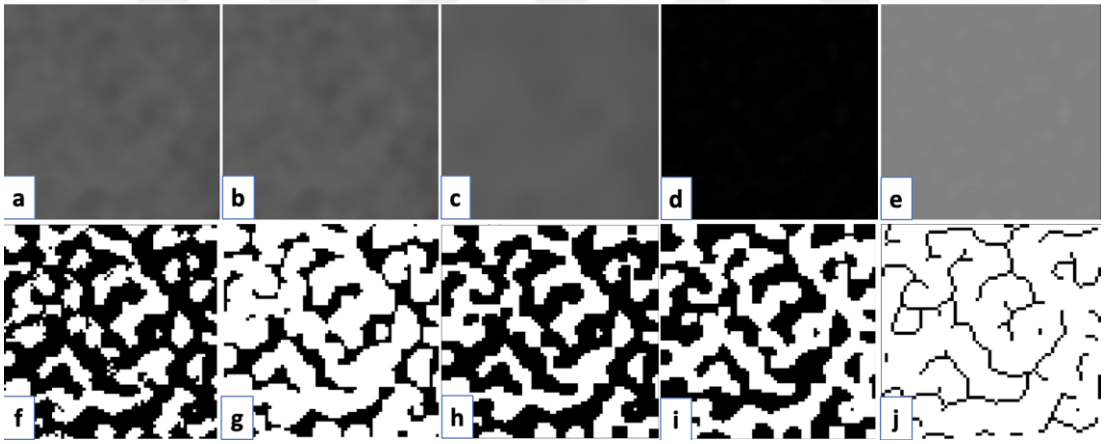


Resim 21. Tuber maksilla bölgesindeki süngerimsi kemik alanından 50 x 50 piksel boyutunda ROI 13'ün elde edilmesi



Resim 22. Eskpoze kemik alanından 50 x 50 piksel boyutunda ROI 14'ün elde edilmesi.

Image J programında ROI'lerin belirlenmesinin ardından fraktal analiz işlem basamakları KIBT görüntülerindeki ölçüm işlemleriyle aynı şekilde gerçekleştirildi (Resim 23).



Resim 23. OPG görüntülerinde FB işlem basamakları. a. Belirlenen ROI'nin kırpılması, b. Kırpılan görüntünün duplike edilmesi, c. Duplike edilen görüntünün bulanıklaştırılması, d. Kırpılan görüntüden bulanıklaştırılmış görüntünün çıkarılması, e. Çıkarılma işlemi sonucu elde edilen görüntüye 128 gri değer eklenmesi, f. Elde edilen görüntünün 128 eşik değer ile binarize edilmesi, g. Binarize görüntüye erozyon işleminin uygulanması, h. Dilatasyon işleminin uygulanması, i. Ters çevirme işleminin uygulanması, j. Ters çevrilen görüntünün iskeletleştirilmesi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen verilerin istatistiksel analizi IBM SPSS Statistics V20,0 programı (IBM Corp., Armonk, N.Y., USA) kullanılarak gerçekleştirildi. İncelenen özelliklerin normal dağılıma uygunluğu Levene testi ile kontrol edildi. İncelenen özelliklerin kontrol ve hasta grubu ortalamalarının karşılaştırılmasında t grup karşılaştırması testi kullanıldı. İki grup arasında doğrusal bir ilişki olup olmadığını, varsa bu ilişkinin yönünü ve şiddetininin ne olduğunu belirlemek Pearson korelasyon katsayısı kullanıldı. Kategorik sınıflandırılmış değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek için $\chi 2$ (ki-kare) bağımsızlık testi ve Fisher's Exact testleri kullanıldı. Sonuçlar sınıflandırılmış değişkenlerde adet ve yüzde ile, sürekli özelliğe sahip değişkenlerde ise ortalama ± standart sapma olarak verildi ve $p<0.05$ olması durumu istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İlk ölçümlerden 15 gün sonra 11 hastadan oluşan örneklem grubunda ölçümler tekrarlandı, gözlemci içi uyum Cronbach's Alpha istatistiği ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

4.1. Çalışmaya Katılan Bireylere Ait Veriler

Çalışmaya Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı'ında klinik olarak MRONJ teşhisi konan 26 hasta ve 28 sağlıklı kontrol bireyi olmak üzere toplam 54 birey dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p < 0,05$). Hasta ve kontrol gruplarına ait yaş sayısı ve aralığı, cinsiyet ve ilaç kullanım süreleri Tablo 7'de verilmiştir.

Tablo 7. Hasta ve kontrol gruplarının kişi sayısı, yaş aralıkları ve yaş ortalamaları.

	MRONJ (N=26)	**Kontrol (N=28)**
Yaş (ortalama ± standart sapma)	66,34±13,9	60,86±7,7
Yaş Aralığı	41-88	41-76
Cinsiyet (E/K)	8/18	13/15
İlaç Kullanım Süresi (ortalama ± standart sapma)	2,13 ± 0,95	

4.2. Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi ve Panoramik Radyografide Fraktal Boyut Değerleri ve Cinsiyet İlişkisi

Kontrol grubuna ait KIBT görüntülerinde cinsiyete göre FB değerleri karşılaştırıldığında, sol tarafta ROI 4 ve ROI 7 ile sağ tarafta ROI 2 gruplarında erkeklerde FB değerleri kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti ($p<0,05$). Diğer gruplar arasında cinsiyetler açısından FB değerlerinde anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 8).

Tablo 8. Kontrol grubu hastalarına ait KIBT görüntülerinde kadın ve erkek gruplarında ortalama FB değerleri.

Grup	Cinsiyet	Ortalama Değer ± Standart Sapma	P	N
ROI 1- sol taraf	Erkek	1,36 ± 0,03	0,856	13
	Kadın	1,36 ± 0,03		15
ROI 1- sağ taraf	Erkek	1,37 ± 0,04	0,995	13
	Kadın	1,37 ± 0,02		15
ROI 2- sol taraf	Erkek	1,40 ± 0,03	0,725	13
	Kadın	1,39 ± 0,03		15
ROI 2- sağ taraf	Erkek	1,39 ± 0,02	**0,005***	13
	Kadın	1,38 ± 0,03		15
ROI 3- sol taraf	Erkek	1,38 ± 0,04	0,847	13
	Kadın	1,37 ± 0,03		15
ROI 3- sağ taraf	Erkek	1,38 ± 0,03	0,947	13
	Kadın	1,37 ± 0,03		15
ROI 4- sol taraf	Erkek	1,38 ± 0,04	**0,012***	13
	Kadın	1,36 ± 0,02		15
ROI 4- sağ taraf	Erkek	1,38 ± 0,02	0,397	13
	Kadın	1,36 ± 0,04		15
ROI 5- sol taraf	Erkek	1,36 ± 0,04	0,610	13
	Kadın	1,36 ± 0,03		15
ROI 5- sağ taraf	Erkek	1,36 ± 0,01	0,246	13
	Kadın	1,36 ± 0,01		15
ROI 6- sol taraf	Erkek	1,38 ± 0,03	0,375	13
	Kadın	1,38 ± 0,04		15
ROI 6- sağ taraf	Erkek	1,37 ± 0,03	0,074	13
	Kadın	1,38 ± 0,02		15
ROI 7- sol taraf	Erkek	1,39 ± 0,01	**0,025***	13
	Kadın	1,39 ± 0,03		15
ROI 7- sağ taraf	Erkek	1,37 ± 0,03	0,969	13
	Kadın	1,37 ± 0,03		15

*p<0,05

Tablo 9. Hasta grubuna ait KIBT görüntülerinde kadın ve erkek gruplarında ortalama FB değerleri.

Grup	Cinsiyet	Ortalama Değer ± Standart Sapma	P	N
ROI 1- sol taraf	Erkek	1,32 ± 0,04	0,330	8
	Kadın	1,35 ± 0,03		18
ROI 1- sağ taraf	Erkek	1,34 ± 0,04	0,299	8
	Kadın	1,34 ± 0,04		18
ROI 2- sol taraf	Erkek	1,36 ± 0,04	0,532	8
	Kadın	1,37 ± 0,04		18
ROI 2- sağ taraf	Erkek	1,36 ± 0,04	0,287	8
	Kadın	1,36 ± 0,02		18
ROI 3- sol taraf	Erkek	1,34 ± 0,02	0,512	8
	Kadın	1,35 ± 0,03		18
ROI 3- sağ taraf	Erkek	1,35 ± 0,02	0,281	8
	Kadın	1,36 ± 0,03		18
ROI 4- sol taraf	Erkek	1,36 ± 0,04	0,913	8
	Kadın	1,32 ± 0,05		18
ROI 4- sağ taraf	Erkek	1,33 ± 0,04	0,887	8
	Kadın	1,34 ±0,04		18
ROI 5- sol taraf	Erkek	1,33 ± 0,04	0,945	8
	Kadın	1,35 ± 0,04		18
ROI 5- sağ taraf	Erkek	1,34 ± 0,02	0,366	8
	Kadın	1,34 ± 0,04		18
ROI 6- sol taraf	Erkek	1,36 ± 0,04	0,409	8
	Kadın	1,35 ± 0,07		18
ROI 6- sağ taraf	Erkek	1,35 ± 0,03	0,708	8
	Kadın	1,35 ± 0,04		18
ROI 7- sol taraf	Erkek	1,34 ± 0,04	0,795	8
	Kadın	1,34 ± 0,04		18
ROI 7- sağ taraf	Erkek	1,34 ± 0,05	**0,010***	8
	Kadın	1,33 ± 0,03		18

*p<0,05

Hasta grubuna ait KIBT görüntülerinde cinsiyete göre FB değerleri karşılaştırıldığında, sağ tarafta ROI 7 grubunda erkeklerde FB değerleri kadınlardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (p<0,05). Diğer gruplar arasında cinsiyetler açısından FB değerlerinde anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 9).

Kontrol grubuna ait OPG görüntülerinde değerlendirilen FB değerleri açısından hiçbir ROI alanında cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p <0,05) (Tablo 10).

Tablo 10. Kontrol grubuna ait OPG görüntülerinde kadın ve erkek gruplarında ortalama FB değerleri.

Grup	Cinsiyet	Ortalama Değer ± Standart Sapma	P	N
ROI 9- sol taraf	Erkek	1,33 ± 0,03	0,751	13
	Kadın	1,32 ± 0,03		15
ROI 9- sağ taraf	Erkek	1,34 ± 0,02	0,338	13
	Kadın	1,31 ± 0,03		15
ROI 10- sol taraf	Erkek	1,34 ± 0,03	0,107	13
	Kadın	1,32 ± 0,02		15
ROI 10- sağ taraf	Erkek	1,34 ± 0,04	0,795	13
	Kadın	1,32 ± 0,03		15
ROI 11- sol taraf	Erkek	1,33 ± 0,03	0,980	13
	Kadın	1,31 ± 0,03		15
ROI 11- sağ taraf	Erkek	1,33 ± 0,04	0,737	13
	Kadın	1,30 ± 0,03		15
ROI 12- sol taraf	Erkek	1,35 ± 0,03	0,976	13
	Kadın	1,35 ± 0,03		15
ROI 12- sağ taraf	Erkek	1,35 ± 0,03	0,226	13
	Kadın	1,36 ± 0,02		15
ROI 13- sol taraf	Erkek	1,48 ± 0,02	0,242	13
	Kadın	1,46 ± 0,03		15
ROI 13- sağ taraf	Erkek	1,47 ± 0,02	0,861	13
	Kadın	1,47 ± 0,02		15

*p<0,05

Tablo 11. Hasta grubuna ait OPG görüntülerinde kadın ve erkek gruplarında ortalama FB değerleri.

Grup	Cinsiyet	Ortalama Değer ± Standart Sapma	P	N
ROI 9- sol taraf	Erkek	1,34 ± 0,03	0,454	8
	Kadın	1,31 ± 0,02		18
ROI 9- sağ taraf	Erkek	1,33 ± 0,02	0,451	8
	Kadın	1,31 ± 0,03		18
ROI 10- sol taraf	Erkek	1,34 ± 0,04	0,198	8
	Kadın	1,33 ± 0,02		18
ROI 10- sağ taraf	Erkek	1,34 ± 0,04	0,557	8
	Kadın	1,32 ± 0,03		18
ROI 11- sol taraf	Erkek	1,33 ± 0,05	0,136	8
	Kadın	1,31 ± 0,03		18
ROI 11- sağ taraf	Erkek	1,33 ± 0,04	0,202	8
	Kadın	1,32 ± 0,03		18
ROI 12- sol taraf	Erkek	1,35 ± 0,05	0,204	8
	Kadın	1,33 ± 0,04		18
ROI 12- sağ taraf	Erkek	1,36 ± 0,03	0,473	8
	Kadın	1,34 ± 0,04		18
ROI 13- sol taraf	Erkek	1,48 ± 0,04	0,528	8
	Kadın	1,46 ± 0,06		18
ROI 13- sağ taraf	Erkek	1,49 ± 0,04	0,959	8
	Kadın	1,46 ± 0,04		18

*p<0,05

Hasta grubuna ait OPG görüntülerinde değerlendirilen FB değerleri açısından hiçbir ROI alanında cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi (p <0,05) (Tablo 10).

4.3. Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi ve Panoramik Radyografide Fraktal Boyut Değerleri ve MRONJ İlişkisi

KIBT görüntülerinde MRONJ'lu hasta ve sağlıklı kontrol gruplarına ait FB değerleri karşılaştırıldığında, sol taraftaki ROI 5 bölgesi dışında bütün ROI

alanlarında kontrol grubuna ait FB değerleri MRONJ'lu hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha yüksektir. Sol taraf ROI 5 kontrol grubuna ait FB değerleri yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (Tablo 12).

Tablo 12. KIBT görüntülerinde MRONJ hasta ve kontrol gruplarında ortalama FB değerleri

Grup	Hasta Grupları	Ortalama Değer ± Standart Sapma	P	N
ROI 1- sol taraf	Kontrol grubu	1,36 ± 0,02	**0,018***	28
	Hasta grubu	1,34 ± 0,03		26
ROI 1- sağ taraf	Kontrol grubu	1,37 ± 0,03	**0,002***	28
	Hasta grubu	1,34 ± 0,04		26
ROI 2- sol taraf	Kontrol grubu	1,39 ± 0,03	**0,005***	28
	Hasta grubu	1,37 ±0,04		26
ROI 2- sağ taraf	Kontrol grubu	1,39 ± 0,02	**0,002***	28
	Hasta grubu	1,36 ± 0,03		26
ROI 3- sol taraf	Kontrol grubu	1,37 ± 0,03	**0,001***	28
	Hasta grubu	1,34 ± 0,03		26
ROI 3- sağ taraf	Kontrol grubu	1,38 ± 0,03	**0,003***	28
	Hasta grubu	1,36 ± 0,03		26
ROI 4- sol taraf	Kontrol grubu	1,37 ± 0,03	**0,003***	28
	Hasta grubu	1,33 ± 0,05		26
ROI 4- sağ taraf	Kontrol grubu	1,37 ± 0,03	**0,004***	28
	Hasta grubu	1,34 ± 0,04		26
ROI 5- sol taraf	Kontrol grubu	1,36 ± 0,04	0,116	28
	Hasta grubu	1,34 ± 0,04		26
ROI 5- sağ taraf	Kontrol grubu	1,36 ± 0,03	**0,003***	28
	Hasta grubu	1,34 ± 0,03		26
ROI 6- sol taraf	Kontrol grubu	1,38 ± 0,03	**0,031***	28
	Hasta grubu	1,35 ± 0,06		26
ROI 6- sağ taraf	Kontrol grubu	1,37 ± 0,03	**0,026***	28
	Hasta grubu	1,35 ± 0,04		26
ROI 7- sol taraf	Kontrol grubu	1,38 ± 0,02	**0,000***	28
	Hasta grubu	1,34 ± 0,04		26
ROI 7- sağ taraf	Kontrol grubu	1,37 ± 0,03	**0,000***	28
	Hasta grubu	1,33 ± 0,04		26

*p<0,05

OPG görüntülerinde MRONJ'lu hasta ve sağlıklı kontrol gruplarına ait FB değerleri karşılaştırıldığında, hiçbir ROI alanında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi ($p<0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. OPG görüntülerinde MRONJ hasta ve kontrol gruplarında ortalama FB değerleri.

Grup	Hasta Grupları	Ortalama Değer ± Standart Sapma	P	N
ROI 9- sol taraf	Kontrol grubu	1,33 ± 0,03	0,176	28
	Hasta grubu	1,32 ± 0,03		26
ROI 9- sağ taraf	Kontrol grubu	1,32 ± 0,03	0,573	28
	Hasta grubu	1,32 ± 0,03		26
ROI 10- sol taraf	Kontrol grubu	1,33 ± 0,03	0,620	28
	Hasta grubu	1,33 ± 0,03		26
ROI 10- sağ taraf	Kontrol grubu	1,33 ± 0,03	0,916	28
	Hasta grubu	1,33 ± 0,03		26
ROI 11- sol taraf	Kontrol grubu	1,32 ±0,03	0,981	28
	Hasta grubu	1,23 ± 0,04		26
ROI 11- sağ taraf	Kontrol grubu	1,31 ± 0,04	0,378	28
	Hasta grubu	1,32 ± 0,03		26
ROI 12- sol taraf	Kontrol grubu	1,35 ± 0,02	0,212	28
	Hasta grubu	1,34 ± 0,04		26
ROI 12- sağ taraf	Kontrol grubu	1,36 ±0,02	0,403	28
	Hasta grubu	1,35 ± 0,04		26
ROI 13- sol taraf	Kontrol grubu	1,47 ± 0,03	0,843	28
	Hasta grubu	1,47 ± 0,05		26
ROI 13- sağ taraf	Kontrol grubu	1,47 ± 0,02	0,774	28
	Hasta grubu	1,47 ± 0,04		26

*$p<0,05$

4.4. Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi ve Panoramik Radyografide Fraktal Boyut Değerleri ve İlaç Kullanım Süresi İlişkisi

Çalışmaya katılan 26 hasta da intravenöz olarak zoledronik asit tedavisi öyküsüne sahipti. Bu hastaların ortalama ilaç kullanım süresi 2,13 ± 0,95 yıldır. MRONJ'lu hasta grubuna ait KIBT görüntülerinden alınan ROI bölgelerinin FB değerleri ile ilaç kullanım süresi arasında sağ tarafta ROI 4 ile ROI 7 ve sol tarafta

ROI 5 dışında kalan ROI bölgelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir. Sol tarafta ROI 5 ve sağ tarafta ROI 4 ile ROI 7 bölgelerinde FB değerleri ile ilaç kullanım süresi negatif korelasyon göstermiştir (Tablo 14).

Tablo 14. Hasta grubunda KIBT görüntülerindeki FB değeri ile ilaç kullanım süresi arasındaki korelasyon katsayısı

Grup	**Pearson Korelasyon Katsayısı**	**P**	**N**
ROI 1- sol taraf	-0,068	0,741	26
ROI 1- sağ taraf	-0,140	0,495	26
ROI 2- sol taraf	-0,012	0,953	26
ROI 2- sağ taraf	-0,016	0,937	26
ROI 3- sol taraf	-0,143	0,485	26
ROI 3- sağ taraf	-0,297	0,141	26
ROI 4- sol taraf	0,343	0,087	26
ROI 4- sağ taraf	-0,440	**0,024***	26
ROI 5- sol taraf	-0,499	**0,009***	26
ROI 5- sağ taraf	-0,041	0,843	26
ROI 6- sol taraf	0,084	0,682	26
ROI 6- sağ taraf	0,137	0,505	26
ROI 7- sol taraf	0,116	0,573	26
ROI 7-sağ taraf	-0,442	**0,024***	26

*p<0,05

MRONJ'lu hasta grubuna ait OPG görüntülerinden alınan ROI bölgelerinin FB değerleri ile ilaç kullanım süresi hiçbir ROI grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon göstermemiştir (Tablo 15).

Tablo 15. Hasta OPG görüntülerindeki FB değeri ile ilaç kullanım süresi arasındaki korelasyon katsayısı.

Grup	Pearson Korelasyon Katsayısı	P	N
ROI 9- sol taraf	-0,134	0,513	26
ROI 9- sağ taraf	-0,097	0,639	26
ROI 10- sol taraf	-0,144	0,482	26
ROI 10- sağ taraf	-0,357	0,073	26
ROI 11- sol taraf	-0,276	0,173	26
ROI 11- sağ taraf	0,045	0,827	26
ROI 12- sol taraf	0,035	0,865	26
ROI 12- sağ taraf	-0,056	0,787	26
ROI 13- sol taraf	0,123	0,550	26
ROI 13- sağ taraf	-0,241	0,237	26

*p<0,05

4.5. Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi ve Panoramik Radyografide Fraktal Boyut Değerleri ve Yaş İlişkisi

Çalışmaya katılan kontrol grubu hastalarına ait KIBT görüntülerinden alınan ROI bölgelerinin FB değerleri ile hasta yaşı sol taraf ROI 5 bölgesinde negatif korelasyon göstermiştir. Diğer ROI alanlarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 16).

Tablo 16. Kontrol grubunda KIBT görüntülerindeki FB değeri ile hastaların yaşı arasındaki korelasyon katsayısı

Grup	Pearson Korelasyon Katsayısı	P	N
ROI 1- sol taraf	-0,035	0,431	28
ROI 1- sağ taraf	0,043	0,414	28
ROI 2- sol taraf	-0,056	0,388	28
ROI 2- sağ taraf	-0,270	0,082	28
ROI 3- sol taraf	-0,024	0,451	28
ROI 3- sağ taraf	-0,307	0,056	28
ROI 4- sol taraf	-0,162	0,205	28
ROI 4- sağ taraf	0,020	0,459	28
ROI 5- sol taraf	-0,357	0,031*	28
ROI 5- sağ taraf	0,051	0,398	28
ROI 6- sol taraf	-0,019	0,461	28
ROI 6- sağ taraf	-0,068	0,365	28
ROI 7- sol taraf	0,263	0,088	28
ROI 7-sağ taraf	0206	0,147	28

*p<0,05

Hasta grubuna ait KIBT görüntülerinden alınan ROI bölgelerinin FB değerleri ile hasta yaşı sol taraf ROI 1 ve sağ taraf ROI 4 bölgelerinde negatif korelasyon göstermiştir. Diğer ROI alanlarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 17).

Tablo 17. Hasta grubunda KIBT görüntülerindeki FB değeri ile hastaların yaşı arasındaki korelasyon katsayısı

Grup	Pearson Korelasyon Katsayısı	P	N
ROI 1- sol taraf	-0,420	**0,016***	26
ROI 1- sağ taraf	0,033	0,436	26
ROI 2- sol taraf	-0,120	0,279	26
ROI 2- sağ taraf	0,001	0,498	26
ROI 3- sol taraf	-0,057	0,392	26
ROI 3- sağ taraf	-0,053	0,399	26
ROI 4- sol taraf	-0,191	0,176	26
ROI 4- sağ taraf	-0,360	**0,035***	26
ROI 5- sol taraf	-0,170	0,203	26
ROI 5- sağ taraf	-0,324	0,053	26
ROI 6- sol taraf	-0,158	0,221	26
ROI 6- sağ taraf	0,051	0,402	26
ROI 7- sol taraf	0,278	0,084	26
ROI 7-sağ taraf	0,131	0,262	26

*p<0,05

Çalışmaya katılan kontrol grubuna ait OPG görüntülerinden alınan ROI bölgelerinin FB değerleri ile hasta yaşı sağ tarafta ROI 12 ve sol tarafta ROI 13 bölgelerinde negatif korelasyon göstermiştir. Diğer ROI alanlarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 18).

Tablo 18. Kontrol grubuna ait OPG görüntülerindeki FB değeri ile hastaların yaşı arasındaki korelasyon katsayısı.

Grup	Pearson Korelasyon Katsayısı	P	N
ROI 9- sol taraf	-0,061	0,380	28
ROI 9- sağ taraf	0,031	0,438	28
ROI 10- sol taraf	-0,210	0,141	28
ROI 10- sağ taraf	-0,209	0,143	28
ROI 11- sol taraf	-0,114	0,282	28
ROI 11- sağ taraf	-0,168	0,196	28
ROI 12- sol taraf	0,223	0,128	28
ROI 12- sağ taraf	-0,383	**0,022***	28
ROI 13- sol taraf	-0,331	**0,043***	28
ROI 13- sağ taraf	-0,277	0,077	28

*p<0,05

Çalışmaya katılan hasta grubuna ait OPG görüntülerinden alınan ROI bölgelerinin FB değerleri ile hasta yaşı sağ tarafta ROI 10 bölgesinde negatif korelasyon göstermiştir. Diğer ROI alanlarında ise istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon gözlenmemiştir (Tablo 19).

Tablo 19. Hasta grubuna ait OPG görüntülerindeki FB değeri ile hastaların yaşı arasındaki korelasyon katsayısı.

Grup	Pearson Korelasyon Katsayısı	P	N
ROI 9- sol taraf	-0,314	0,059	26
ROI 9- sağ taraf	-0,326	0,052	26
ROI 10- sol taraf	-0,305	0,065	26
ROI 10- sağ taraf	-0,525	**0,003***	26
ROI 11- sol taraf	-0,247	0,112	26
ROI 11- sağ taraf	-0,235	0,124	26
ROI 12- sol taraf	-0,319	0,056	26
ROI 12- sağ taraf	-0,311	0,061	26
ROI 13- sol taraf	-0,153	0,228	26
ROI 13- sağ taraf	-0,285	0,079	26

*p<0,05

4.6. Konik Işınlı Tomografi ve Panoramik Radyografide Ekspoze Kemik Bölgesindeki Fraktal Boyut Değerleri

KIBT görüntülerinde MRONJ'lu hasta grubunda kemik sekestr bölgesinden alınan ROI (ROI 8) ile diğer bölgelerden alınan ROI'ler karşılaştırıldığında, sol taraf ROI 4 dışındaki bütün bölgelerde FB değerleri ROI 8'den istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek gözlenmiştir. Sol taraf ROI 4 ile ROI 8 FB değerleri karşılaştırıldığın ROI 4 değeri daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 20).

Tablo 20. KIBT görüntülerinde hastalar ait ekspoze nekrotik kemik bölgesinden seçilen ROI 8'in KIBT görüntülerindeki hastalara ait diğer ROI'lerin FB değeri ile karşılaştırılması.

Karşılaştırılan Gruplar	Ortalama FB Değerleri	P	N
ROI 1- sol taraf	1,34 ± 0,04	**0,013***	26
ROI 8	1,32 ± 0,02		
ROI 1- sağ taraf	1,34 ± 0,04	**0,005***	26
ROI 8	1,32 ± 0,02		
ROI 2- sol taraf	1,37 ± 0,04	**0,000***	26
ROI 8	1,32 ± 0,02		
ROI 2- sağ taraf	1,36 ± 0,03	**0,000***	26
ROI 8	1,32 ± 0,02		
ROI 3- sol taraf	1,34 ± 0,03	**0,001***	26
ROI 8	1,32 ± 0,02		
ROI 3- sağ taraf	1,36 ± 0,03	**0,000***	26
ROI 8	1,32 ± 0,02		
ROI 4- sol taraf	1,33 ± 0,05	0,102	26
ROI 8	1,32 ± 0,02		
ROI 4- sağ taraf	1,34 ± 0,04	**0,022***	26
ROI 8	1,32 ± 0,02		
ROI 5- sol taraf	1,34 ± 0,04	**0,008***	26
ROI 8	1,32 ± 0,02		
ROI 5- sağ taraf	1,34 ± 0,03	**0,016***	26
ROI 8	1,32 ± 0,02		
ROI 6- sol taraf	1,35 ± 0,06	**0,014***	26
ROI 8	1,32 ± 0,02		
ROI 6- sağ taraf	1,35 ± 0,04	**0,001***	26
ROI 8	1,32 ± 0,02		
ROI 7- sol taraf	1,34 ± 0,04	**0,007***	26
ROI 8	1,32 ± 0,02		
ROI 7-sağ taraf	1,33 ± 0,04	**0,035***	26
ROI 8	1,32 ± 0,02		

*p<0,05

OPG görüntülerinde MRONJ'lu hasta grubunda ekpoze kemik bölgesinden alınan ROI (ROI 14) ile diğer bölgelerden alınan ROI'ler karşılaştırıldığında, hiçbir ROI bölgesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Tablo 21).

Tablo 21. OPG görüntülerinde hastalara ait kemik sekestr bölgesinden seçilen ROI 14'in OPG görüntülerindeki hastalara ait diğer ROI'lerin FB değeri ile karşılaştırılması.

Karşılaştırılan Gruplar	Ortalama FB Değerleri	P	N
ROI 9- sol taraf	1,32 ± 0,03	0,449	26
ROI 14	1,33 ± 0,04		
ROI 9- sağ taraf	1,32 ± 0,03	0,526	26
ROI 14	1,33 ± 0,04		
ROI 10- sol taraf	1,33 ±0,03	0,292	26
ROI 14	1,33 ± 0,04		
ROI 10- sağ taraf	1,33 ± 0,03	0,678	26
ROI 14	1,33 ± 0,04		
ROI 11- sol taraf	1,32 ± 0,03	0,316	26
ROI 14	1,33 ± 0,04		
ROI 11- sağ taraf	1,32 ± 0,03	0,635	26
ROI 14	1,33 ± 0,04		

*p<0,05
**Karşılaştırma sadece aynı ROI 14 ile aynı boyuta sahip alanlarla yapıldı.

4.7. Gözlemci İçi Uyum

MRONJ'lu hasta grubundan 5 ve kontrol grubundan 6 olmak üzere 11 hastaya ait OPG ve KIBT görüntüleri üzerinde ikinci ölçümler aynı araştırmacı tarafından, ilk ölçümlerden 15 gün sonra tekrarlandı. Sürekli verilerin Cronbach's Alpha değerleri Tablo 23 ve Tablo 24'te gösterildi. Tablo 22'de Cronbach's alfa değerlerine göre mevcut çalışmadaki tüm ölçümler yüksek derecede güvenilirdi.

Tablo 22. Cronbach's alfa değerlerine göre gözlemici içi uyumun değerlendirilmesi

Güvenilirlik Katsayısı (Cronbach's alfa)	**Yorum**
≥0.9	Mükemmel
0.7≤α<0.9	İyi
0.6≤α<0.7	Kabul edilebilir
0.5≤α<0.6	Zayıf
α<0.5	Kabul edilemez

Tablo 23. KIBT görüntülerinde tekrarlanan ölçümlerin Cronbach's Alpha değerleri.

	Cronbach's Alpha
ROI 1 – Sol Taraf	0,989
ROI 1 – Sağ Taraf	0,991
ROI 2 – Sol Taraf	0,988
ROI 2 – Sağ Taraf	0,992
ROI 3 – Sol Taraf	0,998
ROI 3 – Sağ Taraf	0,987
ROI 4 – Sol Taraf	0,981
ROI 4 – Sağ Taraf	0,992
ROI 5 – Sol Taraf	0,989
ROI 5 – Sağ Taraf	0,988
ROI 6 – Sol Taraf	0,951
ROI 6 – Sağ Taraf	0,989
ROI 7 – Sol Taraf	0,963
ROI 7 – Sağ Taraf	0,990
ROI 8	0,991

*p<0,05

Tablo 24. OPG görüntülerinde tekrarlanan ölçümlerin Cronbach's Alpha değerleri.

	Cronbach's Alpha
ROI 9 – Sol Taraf	0,985
ROI 9 – Sağ Taraf	0,993
ROI 10 – Sol Taraf	0,987
ROI 10 – Sağ Taraf	0,995
ROI 11 – Sol Taraf	0,999
ROI 11 – Sağ Taraf	0,995
ROI 12 – Sol Taraf	0,994
ROI 12 – Sağ Taraf	0,970
ROI 13 – Sol Taraf	0,969
ROI 13 – Sağ Taraf	0,962
ROI 14	0,995

*p<0,05

5. TARTIŞMA

MRONJ, çok sayıda hastayı etkileyen anti-rezorptif ve anti-anjiyojenik tedaviler sonucu çenelerde ortaya çıkan bir komplikasyondur (Ruggiero ve ark., 2014). Normal kemik, osteoblastlar tarafından yapılan kemik formasyonu ve osteoklastların neden olduğu kemik rezorpsiyonu arasında bir dengenin olduğu dinamik bir organdır. Bisfosfonatlar, osteoklastları inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu azalmasına neden olarak bu dengeyi kemik formasyonu lehine bozarlar (Ruggiero ve ark., 2006). MRONJ hastalığının erken tanısı bu lezyonların ilk dönem radyolojik özellikleri tam olarak bilinmediği için mümkün olamamaktadır. Bifosfonat alan hastalardaki radyografik bulgular arasında osteoskleroz, osteolizis, örgülü kemik yapısı (woven bone), lamina durada kalınlaşma, subperiostal kemik depozisyonu ve çenelerde gerçekleştirilen cerrahi sonrası remodeling sürecindeki başarısızlık yer almaktadır (Khosla ve ark., 2007; Arce ve ark., 2009). İlerleyen durumlarda, iki ve üç boyutlu görüntülerde yer yer radyolüsent ve radyoopak mikst yapıda kemik yıkımı gözlenebilmektedir. MRONJ'un çeşitli radyolojik bulguları bildirilmiş olmasına rağmen, bu bulgular MRONJ için spesifik değildir ve çene osteomiyelitiyle benzerdir. Her iki klinik durum da bilgisayarlı tomografide sekestrum oluşumuyla birlikte litik ve/veya sklerotik lezyon olarak ortaya çıkar ve periost reaksiyonu, kortikal kemikte perforasyon ve yumuşak dokuda şişlik gibi radyolojik bulgular verir. Osteomiyelitin yanısıra osteoradyonekroz, kanser metastazı ve Paget hastalığı da MRONJ ile benzer radyografik bulgulara sahiptir (Fatterpekar ve ark., 2011). MRONJ gelişimini gösterecek olan erken radyolojik kemik değişikliklerinin bulunması, anti-rezorptif ve anti-anjiyojenik ilaçları kullanan hastaların dental tedavileri ve bu tedavilerin planlaması konusunda klinisyenlere yardımcı olacaktır.

MRONJ'un erken tanısı ve şiddetinin belirlenmesinde farklı yöntemler kullanılmıştır. Kubo ve arkadaşları, MRONJ gelişiminin tahmininde kullanılabilecek panoramik radyografik özellikleri araştırmışlardır. Yaptıkları çalışmada osteonekrozlu hastalarda, etkilenen ve kontralateral tarafta endosteal marjinde semilunar kemik defektlerinin sık olarak izlendiğini ve bu özelliğin MRONJ gelişimi için öngörücü bir faktör olabileceğini belirtmişlerdir. Yine bu çalışmada MRONJ'lu

hastalarda etkilenen tarafta trabeküler kemik sklerozu olduğu ve bifosfonat alan hastalarda lamina durada kalınlaşmanın kontrol grubuna göre daha sık olduğu bildirildi (Kubo ve ark., 2017).

Tip-1 Kollajen C-Terminal Telopeptid'in (CTx) serum seviyesinin MRONJ riskinin tahmin edilebilmesinde kullanılabileceği Marx ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir (Marx ve ark., 2007). Serum CTx seviyesi, kemik remodelinginin ve rezorpsiyonunu ölçülmesinde kullanılan bir osteoklastik aktivite belirteçidir. Kemik döngüsünün artmış olduğu hastalarda bu değer artarken, bisfosfonat gibi antirezorptif ilaç kullanan hastalarda azalmaktadır (O'Connel ve ark., 2012). Marx ve arkadaşları yapmış oldukları çalışmada 30 MRONJ hastasının serum CTx değerlerini retrospektif olarak değerlendirmişlerdir ve MRONJ gelişimi için 100 pg/ml'nin altındaki değerlerde yüksek risk, 100-150 pg/ml arası değerlerde orta risk, 150 pg/ml'nin üzerindeki değerlerde minimal risk olduğunu bildirmişlerdir. 150 pg/ml'nin altındaki serum CTx seviyesinde cerrahi tedavinin ertelenmesini, ilaç kullanımına ara verilmesini ve tedavinin serum CTx seviyesinin 150 mg/ml'nin üstüne çıktığında yapılmasını önermişlerdir (Marx ve ark., 2007). Buna karşın O'Connel ve ark.'ın yaptığı çalışmada ise MRONJ gelişiminin tahmin edilmesinde CTx seviyesinin belirleyici olmadığı bildirilmiştir (O'Connel ve ark., 2012). Kwon ve ark. ise MRONJ'un şiddeti ve hastanın serum CTx seviyesi arasında ilişki olduğunu göstermişlerdir (Kwon ve ark., 2009). Şu ana kadar yapılan çalışmalarda MRONJ gelişiminin tahmin edilmesinde, ilaca ara verilmesinde ve tedavi planlaması konusunda serum CTx değerlendirmesinin kullanımı konusunda henüz bir fikir birliği bulunmamaktadır.

MRONJ'un erken teşhisi için değerlendirilen bir diğer yöntem de kemik radyodensitesinin değerlendirilmesidir. Hamada ve ark. bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinde Hounsfield Ünitesi (HU) değerlerini ölçerek radyodansitenin MRONJ'un erken teşhisindeki etkisini değerlendirdi. Ekspoze nekrotik kemiği olan ve olmayan MRONJ hastalarının süngerimsi kemik bölgelerinin radyodansite değerleri arasında anlamlı farklılık olduğunu; ancak kortikal kemik genişliğinde anlamlı bir fark gözlenmediğini bildirdiler. Bir başka çalışmada Taniguchi ve ark., bifosfonat tedavisi gören, semptom ve radyolojik bulgu gösteren ancak klinik olarak ekspoze nekrotik kemiği olmayan hastalarda BT'de süngerimsi kemik HU

değerlerinin daha yüksek olduğunu bildirdiler (Taniguchi ve ark., 2016). Takaishi ve ark.'ın yapmış olduğu çalışmada OPG görüntüleri üzerinde yapılan alveolar kemik mineral densitesi ölçümlerinin MRONJ lezyonu etrafında daha yüksek olduğu bildirildi. Bu çalışmada aynı olgudaki iki farklı bölgedeki diş çekimlerinin ardından daha yüksek alveolar kemik mineral densitesine sahip çekim bölgesine osteonekroz gelişmesi dikkat çekiciydi (Takaishi ve ark., 2010).

Fraktal analiz diş hekimliğinde, dental radyografiler kullanılarak çene kemik yapısının değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılan bir yöntemdir (Kato ve ark., 2019). Panoramik ve periapikal radyografilerde FA'nın değerlendirildiği çalışmaların çoğunun ana amacı kemik mineral yoğunluğunun (KMY) incelenmesidir. Bazı çalışmalarda, FB değerlerinin KMY ile pozitif bir korelasyona sahip olduğunu öne sürülürken (Alman ve ark., 2012; Koh ve ark., 2012); normal ve osteoporotik gruplar arasında fraktal boyut açısından fark olmadığını gösteren çalışmalar da vardır (Tosoni ve ark., 2006; Önem ve ark., 2012; Yaşar ve ark, 2012). Bazı yazarlar ise osteoporozlu gruplarda artmış fraktal boyut değerleri gözlemlemişlerdir (Law ve ark., 2016). Bu yazarlar, kemik mineral yoğunluğunda kayıp olduğu zaman trabeküler yapının daha karmaşık hale geldiğini ve bu nedenle daha fazla sayıda fraktalın meydana gelerek fraktal boyutun arttığını savunmaktadırlar. Fraktal analiz ile değerlendirilen bir diğer diş hekimliği konusu dental implantların primer stabilitesinin değerlendirilmesidir. Çalışmalarda FB ile implant stabilitesi arasında pozitif bir korelasyon olduğu ve yüksek FB değerlerinin osseointegrasyonun prognozunu öngörebileceği belirtilmiştir (Wilding ve ark., 1995; Lee ve ark., 2010; Suer ve ark., 2016; Tözüm ve ark., 2016). Fraktal analiz yöntemi çeşitli sistemik ve lokal hastalıkların değerlendirilmesinde de kullanılmıştır. Apolinario ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada pamidronat tedavisi gören osteogenezis imperfektalı çocukların tedaviye başlamadan önceki ve sonraki dönemdeki panoramik radyograflarında fraktal boyut analizi yapılmış ve pamidronat tedavisinden sonra fraktal boyutun arttığı bildirilmiştir (Apolianaro ve ark., 2016). Gümüşsoy ve arkadaşları kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda fraktal boyutun kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede düşük olduğunu ve fraktal analizin trabeküler kemik yapısının değerlendirilmesi için uygulaması kolay ve masrafsız bir yöntem olduğunu bildirmişlerdir (Gümüşsoy ve ark., 2016). Demirbaş ve arkadaşları

yapmış oldukları çalışmada sağlıklı hastalarla orak hücreli anemi hastalarına ait panoramik radyografi görüntülerinde fraktal boyut analizi yapmış ve orak hücreli anemisi olan hasta grubunda fraktal boyutun anlamlı derecede düşük olduğunu bildirmişlerdir. Kurşun – Çakmak ve arkadaşarı tip 1 ve tip 2 diabetes mellitus hastalarına ait panoramik radyograflar üzerinde fraktal boyut analizi yapmışlar; ancak kontrol grubuyla diabetes mellitus grubu arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır (Kurşun- Çakmak ve ark., 2018). Temporomandibular bozukluğu olan hastalara ait panoramik radyograflarda yapılan fraktal boyut analizi çalışmasında şiddetli dejeneratif temporomandibular eklem bozukluğu olan hastalarda fraktal boyutun daha düşük olduğu bildirilmiştir (Arsan ve ark., 2017). Periodontitisli hastalarda yapılan çalışmalarda hastaların panoramik radyograflarında yapılan fraktal boyut analizinde trabeküler kemikte FB değerlerinin periodontitisli hastalarda anlamlı derecede düşük olduğu bildirilmiştir (Shrout ve ark., 1998; Updike ve ark., 2008; Sener ve ark., 2015). Endodontik tedavi öncesi ve sonrası periapikal lezyon bölgesini fraktal boyut analiziyle değerlendiren çalışmalar da fraktal analizin erken kemik değişikliklerini belirlemede etkili olduğunu göstermiştir (Chen ve ark., 2005; Yu ve ark., 2009; Huang ve ark., 2013)

Diş hekimliğinde fraktal analiz çalışmaları daha çok panoramik, periapikal, bite-wing, sefalometrik radyografiler üzerinde yapılırken daha az sıklıkta olmakla birlikte KIBT, mikro-BT, ultrason ve siyalografi görüntüleri üzerinde yapılan çalışmalar da mevcuttur. Pek çok çalışmada klinik uygulamada sık olarak kullanılan periapikal ve panoramik radyografi görüntüleri değerlendirilmiştir. Son yıllarda KIBT görüntüleri üzerinde FB analizi yapan çalışmalar olmakla birlikte bu çalışmaların sayısı hala sınırlıdır. Konvansiyonel iki boyutlu görüntüleme yöntemleri kemik yapıların değerlendirilmesinde süperpozisyon, bulanıklık ve distorsiyon gibi dezavantajlara sahipken üç boyutlu görüntüleme yöntemlerinde bu süperpozisyonlar ve distorsiyonlar minimal düzeydedir. Panoramik radyografi, geniş anatomik kapsama alanı ve nispeten düşük radyasyon miktarı nedeniyle diş hekimleri tarafından yaygın olarak kullanılan bir görüntüleme seçeneğidir. Bununla birlikte, distorsiyon ve magnifikasyon, bu radyografik tekniğin ana eksiklikleridir. KIBT ise distorsiyonsuz, yüksek çözünürlüklü üç boyutlu görüntüler sağladığı için önemli bir uygulama kazanmıştır. KIBT, görüş alanı (FOV) içinde konumlandırılan metalik

nesnelerden olumsuz etkilenir. Metalik nesnelerin yakınında meydana gelen görüntü kalitesi bozulması, diş implantları çevresindeki osseointegrasyonun değerlendirilmesi, implant çevresindeki kemik defektlerinin değerlendirilmesi ve endodontik tedavi görmüş dişlerle ilişkili periradiküler lezyonlar dahil olmak üzere belirli tanı görevlerini tehlikeye atmaktadır (Kato ve ark., 2021). Ayrıca, gri skala değerlendirmelerinde KIBT görüntülerinin yüzdesi, BT sayılarına kıyasla kemik yoğunluğu ölçümleri için kantitatif olarak kullanıldığında büyük hatalar gösterir. Nispeten büyük miktarda gürültünün, farklı türde artefaktların ve koni-ışın geometrisinin, kantitatif kemik yoğunluğu ölçümleri için KIBT gri değerlerinin yanlışlığının ana kaynakları olduğu varsayılmaktadır. Magat ve Şener, panoramik ve KIBT görüntüleri arasındaki FB değerlerini karşılaştırarak trabeküler kemik yapısını değerlendirmişlerdir ve KIBT'ın 3 boyutlu görüntü ve 3 boyutlu kemik yapısı analizi sağlamasına rağmen, panoramik radyografların uygulanmasıyla trabeküler paternin daha iyi değerlendirilebileceğini bildirmişler (Magat ve Şener., 2019). Saberi ve arkadaşları, titanyum implantların ve metalik kanal içi postların varlığının/yokluğunun KIBT görüntülerinde farklı FB sonuçları oluşturmadığını bildirmişlerdir ve ayrıca periapikal, panoramik ve KIBT görüntüleri arasında FB değerlerinin önemli ölçüde farklılık gösterdiği sonucuna varmışlardır. FA ile trabeküler kemik paterninin tanımlanmasında en iyi görüntüleme yöntemi olarak periapikal radyografiyi gösterirlerken, bunu sırasıyla panoramik radyografi ve KIBT takip etmiştir (Saberi ve ark.,2021).

Biz de çalışmamızda MRONJ hastalarında çene kemiklerindeki erken kemik değişikliklerini belirlemek amacıyla hem panoramik ve hem de KIBT görüntüleri üzerinde fraktal boyut analizi yaptık. Böylece, bifosfonat kullanan kanserli hastaların panoramik ve KIBT görüntülerinde FB analizi yaparak trabeküler kemik paterninin sağlıklı deneklerle karşılaştırılması ve farklı anatomik bölgeler arasında bir fark olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlandı. Yaptığımız literatür taramasında MRONJ hastalarında hem OPG hem KIBT görüntüleri üzerinde fraktal analiz çalışmasına rastlamadık. Torres ve ark. ile Bachtler ve ark. MRONJ hastalarında KIBT görüntüleri üzerinde fraktal boyut analizi yapmışlardır; ancak bu çalışmalarda panoramik radyograflar kullanılmamıştır (Torres ve ark., 2011; Bachtler ve ark., 2020). Ayrıca Torres ve ark.'ın yapmış olduğu çalışmada örnek sayısının az olması

(çalışma grubu: 9 hasta, kontrol grubu: 27 hasta), kullanılan bifosfonatın tipi, kullanım süresi ve kullanım yolunun kaydedilmemiş olması çalışmanın eksik yönü olarak bildirilmiştir (Torres ve ark., 2011). Bachtler ve ark. ise yapmış oldukları çalışmada kontrol ve çalışma grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından uyumsuzluk olduğunu ve bu durumun çalışma sonuçlarının etkileyebileceğini bildirmişlerdir (Bachtler ve ark., 2020). Biz çalışmamızda yaş ve cinsiyet açısından uyumlu, hem panoramik hem de KIBT görüntüsü bulunan 26 MRONJ hastası, 28 sağlıklı kontrol grubu hastalarının radyografik görüntüleri üzerinde fraktal analiz yaptık. MRONJ hastalarının hepsi intravenöz olarak zoledronik asit kullanmaktaydı. Bu hastaların ilaç kullanım süreleri de kaydedilerek ilaç kullanım süresinin trabeküler kemik mikro-mimarisi üzerine etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Radyografiler üzerinde fraktal boyut analizinin ideal şekilde uygulanabilmesi için görüntülerin kaydedilmesinde minimal bilgi kaybına neden olan görüntü formatlarının kullanılması gerekir. TIFF formatındaki dijital görüntüler yüksek kalitede olup daha büyük boyuttadırlar (Wenzel ve ark., 1996). Yaşar ve ark yaptığı çalışmada fraktal boyutun, kullanılan görüntü sıkıştırma formatlarından etkilendiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada TIFF formatındaki görüntülerden elde edilen FB değerlerinin, JPEG formatındaki görüntülerden elde edilen FB değerlerine kıyasla daha yüksek olduğu belirtilmiştir (Yaşar ve ark., 2012). Gürdal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TIFF ile JPEG formatlarının gri skala değerlerini koruyabilmedeki başarısı değerlendirilmiş ve TIFF görüntü formatı daha başarılı bulunmuştur (Gürdal ve ark., 2001). Biz de çalışmamızda OPG görüntüleri ve KIBT kesit görüntülerini daha yüksek kalitede olan TIFF formatında kaydettikten sonra bu görüntüleri ImageJ programında açarak fraktal boyut analizini gerçekleştirdik.

Samarabandu ve ark. tarafından yapılan ve fraktal analiz yöntemiyle femur başından alınan grafilerde trabeküler kemik yapısının değerlendirildiği çalışmada radyasyon dozunun ve projeksiyon açısındaki 20 dereceye kadar olan değişimlerin, fraktal boyut üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir (Samarabandu ve ark., 1993). Baksı ve arkadaşları 2011 yılında yaptıkları bir başka çalışmada ise fraktal boyutun ROI'nin boyutu, şekli ve bölgesinden etkilendiği gösterilmiştir (Baksı ve ark., 2011). Biz de çalışmamızda 66 kVp ve 9 mA değerleriyle çekilen panoramik radyografilerde, mandibulada 70 x70 piksel boyunda, maksilla anterior

bölgede 25 x 50 piksel boyutunda, maksilla posteriorda 50 x 50 piksel boyutunda ROI belirledik. Çalışmamızda KIBT görüntüleri ise 90 kVP ve 10 mA değerlerinde, 400 µm voksel boyutunda çekilmiş ve mandibula ve maksillada 30 x 30 piksel boyutunda olacak şekilde ROI'ler belirlenmiştir. ROI boyutu belirlenirken trabeküler kemiği içine alan ancak kortikal kemiği içine almayan mümkün olan en büyük alanının seçilmesine özen gösterilmiştir. ROI boyutunun fraktal analiz sonucunu etkileyebileceği düşünülerek her hastanın aynı anatomik bölgelerinden aynı boyutta ROI seçilmiştir.

Torres ve ark., yapmış oldukları çalışmada MRONJ'lu hastalara ait KIBT tomografilerinde mandibuladan ikisi ramusta ikisi korpusta ve bir tane de ekpoze nekrotik kemik alanında olacak şekilde toplam dört ROI belirlemişlerdir. Maksiller kemik bölgesini ise değerlendirmemişlerdir (Torres ve ark., 2011). Bachtler ve ark. ise MRONJ hastalarının KIBT görüntülerinin fraktal analiz ile değerlendirmede mandibular molar dişlerin inferiorunda kalan süngerimsi kemik alanından ve maksiller dişlerin kök apekslerinin süperiorundaki süngerimsi kemik alanından ROI belirlemişlerdir (Bachtler ve ark., 2020). Bizim çalışmamızda KIBT görüntülerinde yapılan fraktal analiz için mandibular ramusta iki, mandibular korpusta üç, maksillada bir tanesi kanin diş bölgesinde diğeri tüber maksillada olacak şekilde ROI belirlendi. Bunların dışında Torres ve ark., ın yapmış olduğu gibi MRONJ hastalarının olduğu çalışma grubunda ekspoze nekrotik kemik bölgesinden de ROI belirlenerek FB analizi yapıldı (Torres ve ark., 2011).

Demiralp ve arkadaşları panoramik radyografik görüntüler üzerinde bifosfonat kullanan hastalar ve sağlıklı kontrol grubunu fraktal boyut analiziyle karşılaştırmışlardır. İki tanesi mandibular korpus iki tanesi de mandibular ramus bölgesinden olacak şekilde toplamda 4 adet ROI belirlemişlerdir (Demiralp ve ark., 2019). Şahin ve arkadaşlarının bifosfonat kullanan hastalarda yaptıkları çalışmada benzer şekilde panoramik radyografik görüntülerde bir tanesi mandibular korpus, bir tanesi mandibular angulus ve iki tanesi mandibular ramusta olacak şekilde 4 adet ROI belirlemişlerdir (Şahin ve ark., 2019). Panoramik radyografilerde mandibular kemik korteksini ROI'ye dahil edien çalışmalar olsa da genellikle FB analizlerinde ROI trabeküler kemik bölgesinden belirlenmiştir (Kavitha ve ark., 2015; Tosoni ve ark., 2006; Yaşar ve ark., 2008; Apolinario ve ark., 2016). Biz de çalışmamızda OPG

görüntüleri üzerinde ROI'leri mandibulada ramus ve korpusta, maksillada kanin diş apikal bölgesi ve tüber maksillada olacak şekilde belirledik ve bu alanların kortikal kemiği içermemesine dikkat ettik.

Fraktal analiz ölçümünde birçok farklı yöntem olmakla beraber kutu sayma (box-counting) metodu en sık kullanılanıdır. Biz de çalışmamızda ImageJ programını kullanarak White ve Rudolph tarafından tanımlanan fraktal boyut ölçüm basamaklarını takip ettik ve FB'nin hesaplanmasında kutu sayma yöntemini kullandık. Araştırmacılar, temel prensip olarak trabeküler kemiğin trabekül ve boşluklarının sayıldığı bu metotta daha yüksek box-counting değerinin daha kompleks yapıyı işaret edeceğini belirtmiştir (Updike ve ark., 2008; Ergün ve ark., 2009).

Teoride, MRONJ hastalarındaki tipik radyografik bulguları göz önüne alırsak, kemik yapısının daha kaba, yani daha az kompleks hale gelmesi beklenebilir. Bu düşünce, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında çalışma grubunda anlamlı bir FB düşüşü sergileyen bulgularımızla desteklenmektedir. Bizim çalışmamıza benzer şekilde Bachtler ve arkadaşlarının KIBT görüntüleri üzerinde FB analizi yaptığı çalışmada da kontrol grubuna (1,75) kıyasla çalışma grubunda (1,68) FB değerleri istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde düşük olarak gözlenmiştir (Bachtler ve ark., 2020). Torres ve arkadaşlarının KIBT görüntülerinde bifosfonatla ilişkili çene osteonekrozu olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki FB'yi karşılaştırdıkları çalışmada sonuçlar, çalışma grubunda (1.67–1.72) kontrol grubuna (1.65–1.67) göre daha yüksek FB değerleri gösterdi; ancak sadece mandibular kanalın üzerindeki süngerimsi kemik alanında seçilen ROI bölgesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark mevcuttu (Torres ve ark., 2001). Bu çalışmada yalnızca dört ROI'den birinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olması nedeniyle ve mevcut çalışma bulgularımız fraktal boyutun arkasındaki teori ile uyumlu görünmektedir. Bizim çalışmamızdaki FB değerleri (1,33 – 1,38) KIBT görüntülerinde yapılan FB değerleri ile kıyaslandığında daha düşük olarak görülmektedir. Baksı ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptıkları çalışmada fraktal boyutun ROI'nin boyutu, şekli ve bölgesinden etkilendiğinin gösterildiği göz önüne alınarak çalışmamızla diğer çalışmalar arasındaki FB değeri farkının seçilen ROI boyutu ve alanındaki farklılık, çalışmalardaki KIBT görüntülerindeki farklı voksel boyutları ve farklı

görüntüleme parametreleri gibi özelliklerden kaynaklanmış olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmamızda KIBT görüntülerindeki FB sonuçlarının aksine OPG görüntülerine ait FB sonuçlarında çalışma ve kontrol grupları arasında istatistiksel bir fark yoktu. Demiralp ve arkadaşlarının bifosfonat kullanan hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun FB değerlerini karşılaştırdığı çalışmada iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Demiralp ve ark., 2019). Şahin ve arkadaşlarının yaptığı ve ekspoze kemik olan ve olmayan MRONJ hasta gruplarının karşılaştırıldığı çalışmada da benzer şekilde bir bölge dışında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Şahin ve ark., 2019). Çalışmamızda OPG görüntülerinde hasta ve kontrol gruplarının FB değerleri karşılaştırıldığında bu değerlerin KIBT görüntülerindekine benzer şekilde kontrol grubunda daha yüksek olduğu gözlendi; ancak bu fark KIBT görüntülerinin aksine OPG görüntülerinde istatistiksel olarak anlamlı değildi. Magat ve Şener, panoramik ve KIBT görüntüleri arasındaki FB değerlerini karşılaştırarak trabeküler kemik yapısını değerlendirdikleri çalışmalarında panoramik radyografların uygulanmasıyla trabeküler paternin daha iyi değerlendirilebileceğini bildirmişler (Magat ve ark., 2019). Saberi ve arkadaşları ise periapikal, panoramik ve KIBT görüntüleri arasında FB değerlerini karşılaştırmışlar ve trabeküler kemik paterninin tanımlanmasında en iyi görüntüleme yöntemi olarak periapikal radyografiyi ve ardından da sırasıyla panoramik radyografi ve KIBT'ı göstermişlerdir (Saberi ve ark.,2021). Bu iki çalışmanın aksine mevcut çalışmada OPG görüntülerine ait FB değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken KIBT görüntülerinde bu fark anlamlıydı. Bu farklılığın nedeninin panoramik radyografinin iki boyutlu bir görüntüleme yöntemi olması, oluşan görüntüde farklı anatomik bölgelerin süperpozisyonu ve distorsiyon gibi teknik eksikliklerden kaynaklanabileceği düşünüldü.

Literatürdeki birçok çalışmada, trabeküler kemik yapısındaki daha yüksek bir FB değerinin daha karmaşık bir yapıyı işaret ettiğini bildirmiştir. Hastalıkların neden olduğu kemik değişikliklerinin trabeküler yapının karmaşıklığını ve FA'nın sonuçlarını nasıl etkilediği konusunda henüz bir fikir birliği yoktur (Pornprasertsuk ve ark., 2001; Yaşar ve Akgünlü, 2005; Demirbaş ve ark., 2008; Gümüşsoy ve ark, 2019). Arsan ve arkadaşları temporomandibular eklem bozukluğu olan hastalarda

mandibular kondilin trabeküler yapısındaki osteoartritik değişiklikleri panoramik radyograflarda fraktal analiz kullanarak incelemişlerdir (Arsan ve ark., 2017). Çalışma grubu, kontrol grubuna (1.25) göre daha düşük FB değerleri (1.22) sergilemiştir. Çalışma grubunun düşük FB değeri, dejeneratif değişikliklerin şiddeti ve sıklığı artmasıyla FB değerlerinin düştüğünü gösteriyor olabilir. Yine benzer şekilde Gümüşsoy ve arkadaşları yaptıkları çalışmada kronik böbrek yetmezliği olan hastaların panoramik radyografik görüntülerinde trabeküler kemik yapısını sağlıklı hastaların panoramik radyografileriyle FB analiz yöntemiyle karşılaştırdı (Gümüşsoy ve ark., 2016). Kronik böbrek yetmezliği olan hastaların FB değerleri kontrol grubuna (1.41) göre anlamlı derecede düşüktü (1.37). Demirbaş ve arkadaşları orak hücreli anemisi olan 35 hastanın panoramik radyografilerinde FB değerlerini ölçmüşler ve bunları bir kontrol grubu ile karşılaştırmışlardı. Bu çalışmada, yukarıdaki çalışmalarla ve bizim çalışmamızla benzer olarak çalışma grubunda FB değerleri kontrol grubuna (1.71) göre daha düşük (1.68) bulunmuştur (Demirbaş ve ark., 2008). Tüm bu çalışmalarda bizim çalışmamıza benzer şekilde çene kemiklerinde dejenerasyona neden olan hastalıklarda kontrol grubuna kıyasla daha düşük FB değerleri olduğu gözlenmiştir.

Demirbaş ve arkadaşlarının orak hücreli anemili hastalarda yaptıkları çalışmada bireyleri yaşa göre alt sınıflara ayırdıklarında, 20 yaşın altındaki hastaların ortalama FB değerlerinin, 20 yaşın üstündeki hastaların ortalama FB değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde düşük olduklarını bildirdiler. Demiralp ve arkadaşları ise bifosfonat alan hastaların yaşı ile FB değerleri arasında anlamlı bir ilişki saptamamışlardır. Mevcut çalışmada kontrol grubunda OPG görüntülerinde 2 grup, KIBT gruplarında 1 grup dışında yaş ve FB değerleri arasında korelasyon izlenmedi. İstatistiksel fark izlenen gruplarda ise yaş ve FB değerleri arasında negatif korelasyon vardı. Hasta grubunda ise OPG görüntülerinde 1 grup, KIBT görüntülerinde 2 grup dışında yaş ve FB değerleri arasında korelasyon izlenmedi. Yaşın FB değerleri üzerine etkisinin değerlendirilmesi için daha çok sayıda örnekle özellikle bu parametreyi değerlendiren bir çalışmanın yapılmasının faydalı olacağı düşünülmüştür.

Cinsiyetin FB üzerindeki etkisini inceleyen çalışmalarda genel olarak kadınlarda FB değerlerinin erkeklere göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Kayipmaz ve arkadaşları 35 sağlıklı birey ve 35 TME artritli hastadan oluşan toplam 70 bireyin KIBT görüntülerinde kondil bölgesinde 64 × 32 piksel boyutlarındaki ROI'lerde fraktal analiz yaptıkları bir çalışma yürüttüler. Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi kullanılarak elde edilen görüntülerden hastaların kondil bölgesindeki trabeküler yapıdaki değişiklikleri değerlendirdiler. Bu çalışmada Kayıpmaz ve arkadaşları kadınların erkeklerden daha küçük FB değerlerine sahip olduğu sonucuna vardılar ve bu sonuçları literatürdeki cinsiyetin trabeküler yapı ve FB üzerinde etkili olduğunu öne süren diğer çalışmalara dayandırmışlardır (Alman ve ark., 2012). Arsan ve arkadaşlarının yaptığı ve panoramik radyografik görüntülerde fraktal analiz yapılan çalışmada, ortalama FB değerinin erkekler için 2,54, kadınlar için 2,49 olduğu sonucuna varmışlardır. Bu çalışma, kadınlar için FB değerlerinin erkeklere göre daha düşük olduğunu doğrulamıştır. Güleç ve arkadaşları, eşit sayıda kadın ve erkek içeren 212 kişilik bir örneklemde bruksizmin FB üzerine etkisini araştırdılar ve kadınlarda FB değerlerinin erkeklerden daha düşük olduğunu bildirdiler. (Güleç ve ark., 2021). Erkeklerde daha yüksek FB değerleri; trabeküler yapının erkeklerde daha karmaşık yapıda olması ve daha yüksek sayıda trabekülasyonla ilişkilendirilmiştir. Literatürde cinsiyet ile FB arasında ilişki olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. 56 erkek ve 52 kadında kronik periodontitisin FB üzerindeki etkisini araştıran bir çalışmada cinsiyet ile FB arasında bir ilişki bulunmamıştır (Updike ve ark., 2008). Kronik böbrek yetmezliğinin mandibula trabeküler yapıda meydana getirdiği değişiklikleri araştırmak için fraktal analizin kullanıldığı 28 kadın ve 23 erkekten oluşan bir başka çalışmada cinsiyet, yaş ve FB arasında ilişki bulunmamıştır (Gümüşsoy ve ark., 2016). Mevcut çalışmada kontrol grubunda KIBT görüntülerinde ölçülen FB değerlerinde erkek ve kadınlarda sağ taraf ROİ 2 ve sol taraf ROİ 4 bölgeleri dışında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokken OPG görüntülerinde hiçbir grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Hasta grubunda ise KIBT görüntülerinde sağ tarafta ROI 7 bölgesi dışında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Çalışmamızda erkek ve kadın gruplarının arasında FB değerleri açısından anlamlı bir fark olmamakla birlikte erkeklere ait ortalama FB değerlerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum da mevcut çalışma ve cinsiyet ile FB arasında bir ilişkinin olmadığını gösteren çalışmalarda örneklem büyüklüğünün küçük olmasının sonuçları etkiliyor olabileceği düşündürmüştür.

Yaptığımız literatür araştırmasında MRONJ tedavisinde kullanılan ilaçların kullanım süresinin çene kemikleri üzerine etkisine dair bir çalışma bulamadık. Bizim çalışmamızda çalışma grubundaki tüm bireyler IV olarak zoledronik asit kullanım öyküsüne sahipti. KIBT görüntülerinde 3 ROI alanı dışında ilaç kullanım süresi ile FB değerleri arasında korelasyon gözlenmedi. İstatistiksel farkın oluştuğu 3 ROI alanında ise ilaç kullanım süresi ile FB değerleri arasında negatif korelasyon vardı. OPG'de ise hiçbir grupta ilaç kullanım süresi ile FB arasında korelasyon izlenmedi. İlaç kullanım süresinin trabeküler kemik yapısı üzerine etkisinin değerlendirilmesi amacıyla gelecekteki çalışmalarda daha fazla sayıda hasta ve daha farklı ilaç gruplarının da dahil edilerek dental radyografik görüntüler üzerinde analiz yapılması bu olası etkinin değerlendirilmesinde faydalı olabilir.

Geraets ve arkadaşları 20 kadına ait dijital radyografik görüntülerde trabeküler yapının kantitatif analizinin tekrarlanabilirliğini değerlendirmek için 1200 görüntü içinde FA'nın da dahil olduğu çeşitli parametreleri uygulamışlar ve yapılan istatistiksel analizde Cronbach's alfa değerlerini yüksek bulmuşlardır ve ROI'lerin manuel olarak seçilmesinin büyük miktarda hataya neden olmadığını bildirmişlerdir (Garaets ve ark., 2007). Mevcut çalışmada güvenilirliğin ve tutarlılığın sağlanması amacıyla her görüntü tek bir araştırmacı tarafından değerlendirildi ve değerlendirilen bütün ROI bölgelerinde Cronbach's Alfa değerleri yüksek ölçüde güvenilir bulundu.

SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Bu çalışmada MRONJ lezyonları izlenen hastaların çene kemiklerinde meydana gelen değişikliklerin belirlenmesi amacıyla OPG görüntülerinde 11 farklı ROI'da ve KIBT görüntülerinde 15 farklı ROI'da FB ölçümü yapılmıştır.

Mevcut çalışmaya göre;

- KIBT görüntülerinde MRONJ grubunda FB değerleri sağlıklı hastalardan daha düşüktür. OPG görüntülerinde FB değerleri açısından MRONJ grubuyla kontrol grubu arasında fark yoktur.
- Kadın ve erkekler arasında KIBT görüntülerinde FB açısından istatistiksel olarak iki grup dışında anlamlı bir farklılık yoktur. Farklılık olan bölgelerde erkeklerde FB değerleri kadınlardan daha yüksektir. OPG görüntülerinde cinsiyetler açısından FB değerleri arasında anlamlı bir fark yoktur. Örnek sayısı artırılarak sadece cinsiyet parametresinin değerlerlendirilmesine yönelik çalışma yapılmasının faydalı olacağı düşünüldü.
- KIBT görüntülerinde bir bölge ve OPG görüntülerinde iki bölge dışında FB ile yaş arasında korelasyon yoktur. Farklılık olan bölgelerde yaş ve FB arasında negatif korelasyon vardır. Örnek sayısı artırılarak sadece yaş parametresinin değerlerlendirilmesine yönelik çalışma yapılmasının faydalı olacağı düşünüldü.
- İlaç kullanım süresi ile FB arasında korelasyon yoktur.

Sonuç olarak; invaziv bir yöntem olması, ekonomik olması, teknik hassasiyetinin düşük olması gibi avantajları da düşünüldüğünde KIBT görüntülerinde fraktal boyut analizi MRONJ'un kemik değişikliklerinin saptanması için faydalı bir yöntemdir. Fraktal boyut analizinin MRONJ gibi çene kemiklerini etkileyen hastalıkların özellikle trabeküler kemikte sebep olduğu değişikliklerin tespit edilmesinde gelecek vaat eden bir yöntem olduğu düşünülmekle birlikte bu konuda yapılan çalışmalar arasında yöntemin uygulanmasında standardizasyon eksikliği dikkat çekmektedir. Gelecekteki çalışmaların, FB ölçümünde standart bir metodoloji oluşturulması üzerine odaklanması önerilmektedir. Standardizasyondaki bu

eksikliklere rağmen özellikle KIBT görüntülerinde kutu sayma metodu kullanarak yapılan FB ölçümlerinin MRONJ lezyonlarına sahip hastalar ile sağlıklı bireyler arasında iyi bir ayırıcı olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

Aghaloo TL, Kang B, Sung EC, et al. Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. J Bone Miner Res. 2011;26:1871-82.

Aghlaoo TL, Tetradis S. Osteonecrosis of the jaw in the absence of antiresorptive or antiangiogenic exposure: a series of 6 cases. J Oral Maxillofac Surg. 2017;75:129-142.

Ali-Erdem M, Burak-Cankaya A, Cemil-Isler S, et al. Extraction socket healing in rats treated with bisphosphonate: Animal model for bisphosphonate related osteonecrosis of jaws in multiple myeloma patients. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2011;16:879-83.

Allen MR, Burr DB. The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. J Oral Maxillofac Surg. 2009;67:61-70.

Alman AC, Johnson LR, Calverley DC, et al. Diagnostic capabilities of fractal dimension and mandibular cortical width to identify men and women with decreased bone mineral density. Osteoporos Int. 2012;23:1631–6.

Annussek T, Kleinheinz J, Thomas S, et al. Short time administration of antirheumatic drugs—methotrexate as a strong inhibitor of osteoblast's proliferation in vitro. Head Face Med. 2012;8:26.

Apolinário AC, Sindeaux R, de Souza Figueiredo PT, et al. Dental panoramic indices and fractal dimension measurements in osteogenesis imperfecta children under pamidronate treatment. Dentomaxillofac Radiol. 2016;45:400–9.

Arce K, Assael LA, Weissman JL, et al. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. J Oral Maxillofac Surg. 2009;67:75–84

Arduino PG, Scully C, Chiusa L et al. Oral squamous cell carcinoma arising in a patient after hematopoietic stem cell transplantation with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Case Rep Dent. 2015; 831418.

Arora A, Scholar EM. Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. J Pharmacol Experimentl Ther. 2005;315:971-79.

Arsan B, Köse TE, Çene E, et al. Assessment of the trabecular structure of mandibular condyles in patients with temporomandibular disorders using fractal analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2017;123:382–91.

Bachtler R, Walter C, Schulze RK. Fractal dimension in CBCT images as predictor for MRONJ: a retrospective cohort study. Clinical Oral Investigations. 2020;25(4):2113- 8.

Baim S, Miller PD. Assessing the clinical utility of serum CTX in postmenopausal osteoporosis and its use in predicting risk of osteonecrosis of the jaw. J Bone Miner Res. 2009;24(4):561-74.

Baksi BG, Fidler A. Fractal analysis of periapical bone from lossy compressed radiographs: a comparison of two lossy compression methods. J Digit Imaging. 2011;24:993–8.

Baldo BA. Adverse events to monoclonal antibodies used for cancer therapy. OncoImmunology. 2013;10:2633.

Bamias A, Kastritis E, Bamia C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates. Incidence and risk factors. J Clin Oncol. 2005;23:8580-7.

Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: Different mechanisms of action and effects. Bone. 2011;48:677-92.

Baumann G, Charette M, Reid R, et al. Radiopharmaceuticals for the palliation of painful bone metastases: a systematic review. Radiother Oncol. 2005;75:258-70.

Baur DA, Altay MA, Teich S, et al. Osteonecrosis of the jaw in a patient on raloxifene: a case report. Quint Int. 2015;46(5):423-8.

Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, et al. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008;105(3):358-64.

Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: The role of bisphosphonates in multiple myeloma. J Clin Oncol. 2002;20:3719-36.

Berenson JR, Lichtenstein A, Porter L, et al. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. N Engl J Med. 1996;334:488-93.

Bezzi M, Hasmim M, Bieler G, et al. Zoledronate sensitizes endothelial cells to tumor necrosis factor-induced programmed cell death: Evidence for the suppression of sustained activation of focal adhesion kinase and protein kinase B/Akt. J Biol Chem. 2003;278(44):43603-14.

Bi Y, Gao Y, Ehirchiou D, et al. Bisphosphonates cause osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. Am J Pathol. 2010;177:280-90.

Bianchi S, Scoletta M, Cassione F, et al. Computerized tomographic findings in bisphosphonate- associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007;104:249–58.

Biçer AZY. Bifosfonatlar ve çenelerde görülen osteonekroz. Acta Odontologica Turcica. 2013;30(1):35-8.

Bollen AM, Taguchi A, Hujoel PP, et al. Case-control study on self- reported osteoporotic fractures and mandibular cortical bone. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2000;90(4):518-24.

Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. N Engl J Med. 2004;350:1189-99.

Boonyapakorn T, Schirmer I, Reichart PA, et al. Bisphosphonate- induced osteonecrosis of the jaws: Prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies. Oral Oncol. 2008;44:857-69.

Borowska M, Szarmach J, Oczeretko E. Fractal texture analysis of the healing process after bone loss. Comput Med Imaging Graph. 2015;46:191–6.

Brown JJ, Ramalingam L, Zacharin MR. Bisphosphonate- associated osteonecrosis of the jaw: Does it occur in children?. Clin Endocrinol. 2008;68:863-7.

Brunello A, Saia G, Bedogni A, et al. Worsening of osteonecrosis of the jaw during treatment with sunitinib in a patient with metastatic renal cell carcinoma. Bone. 2009;44:173-5.

Campisi G, Di Fede O, Musciotto A, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): run dental management designs and issues in diagnosis. Ann Oncol. 2007;18:168-72.

Carlson ER, Fleisher KE, Ruggiero SL. Metastatic cancer identified in osteonecrosis specimens of the jaws in patients receiving intravenous bisphosphonate medications. J Oral Maxillofac Surg. 2013;71:2077-86.

Chen SK, Oviir T, Lin CH, et al. Digital imaging analysis with mathematical morphology and fractal dimension for evaluation of periapical lesions following endodontic treatment. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2005;100:467–72.

Chiandussi S, Biasotto M, Cavalli F, et al. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate- associated osteonecrosis of the jaws. Dentomaxillofac Radiol. 2006;35:236–43.

Chisari JR, McGorray SP, Nair M, et al. Variables affecting orthodontic tooth movement with clear aligners. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2014;145:82–91.

Coleman R, Woodward E, Brown J, et al. Safety of zoledronic acid and incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) during adjuvant therapy in a randomised phase III trial (AZURE: BIG 01-04) for women with stage II/III breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2011;127:429-38.

Corbit JD, Garbary D. Fractal dimension as a quantitative measure of complexity in plant development. Proc R Soc Lond B Biol Sci. 1995;262(1363):1–6.

Coulson A, Levy A, Gossell-Williams M. Monoclonal antibodies in cancer therapy: mechanisms, successes and limitations. West Indian Med J. 2014;63:650-4.

Coxon FP, Helfrich MH, Van't Hof R, et al. Protein geranylgeranylation is required for osteoclast formation, function, and survival: inhibition by bisphosphonates and GGTI-298. J Bone Miner Res. 2000;15:1467-76.

Coxon FP, Thompson K, Roelofs AJ, et al. Visualizing mineral binding and uptake of bisphosphonate by osteoclasts and non- resorbing cells. Bone. 2008;42:848-60.

Créton M, Geraets W, Verhoeven JW, et al. Radiographic features of mandibular trabecular bone structure in hypodontia. Clin Implant Dent Relat Res. 2012;14:241–9.

Cummings SR, San Martin J, McClung MR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009;361:756-65.

Delmas PD, Meunier PJ. The management of Paget's disease of bone. N Engl J Med. 1997;336:558-66.

Delmas PD. The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. Curr Opin Rheumatol. 2005;17:462-66

Demirbaş AK, Ergün S, Güneri P, et al. Mandibular bone changes in sickle cell anemia: fractal analysis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008;106: e41–8.

Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. Haematologica. 2006;91(7):968-71.

Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. Ann Oncol. 2009; 20:117-20.

Doğan Onur Ö, Atalay B. Anti-rezorptif İlaç Tedavisinin Ağızda Yarattığı Sorunlara Güncel Yaklaşım: Ağız Kanserlerinin Tanı, Tedavi ve Prognozu. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri. 2019;.34-9.

Ersan N. Çenelerin İlaç Kullanımına Bağlı Nekrozu (MRONJ): Hangi Noktadayız?. İlgüy D, editör. Ağız Hastalıkları. Ankara: Türkiye 2018;86-97.

Ertaş ET, Atıcı MY. Bifosfonatlar ve çene kemiğinde görülen osteonekroz. Selcuk Dental Journal. 2015;2:91-100.

Fatterpekar GM, Emmrich JV, Eloy JA, et al. Bone-within-bone appearance: a red flag for biphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. J Comput Assist Tomogr. 2011;35:553–6.

Fehm T, Beck V, Banys M, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies. Gynecol Oncol. 2009;112(3):605–9.

Fernandes MA, Ribeiro Rosa EA, Johann ACBR, et al. Applicability of fractal dimension analysis in dental radiographs for the evaluation of renal osteodystrophy. Fractals. 2016;24:1650010–8.

Ferrari S, Bianchi B, Savi A, et al. Fibula free flap with endosseous implants for reconstructing a resected mandible in bisphosphonate osteonecrosis. J Oral Maxillofac Surg. 2008;66:999-1003.

Fizazi K, Carducci M, Smith M, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: A randomised, double- blind study. Lancet. 2011;377:813-22.

Fleissig Y, Regev E, Lehman H. Sunitinib related osteonecrosis of jaw: A case report. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2012;113(3):e1-e3.

Fliefel R, Tro€ltzsch M, Kühnisch J, et al. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. Int J Oral Maxillofac Surg. 2015;44(5):568-85.

Frith JC, Monkkonen J, Blackburn GM, et al. Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5'-(beta, gamma-dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro. J Bone Miner Res. 1997;12:1358-67.

Fusco V, Santini D, Armento G, et al. Osteonecrosis of jaw beyond antiresorptive (bone-targeted) agents: new horizons in oncology. Expert Opin Drug Saf. 2016;15:925-935.

Garcia-Ferrer L, Bagan JV, Martinez-Sanjuan V, et al. MRI of mandibular osteonecrosis secondary to bisphosphonates. Am J Roentgenol. 2008;190(4):949–55.

Ge X, Dong K, Luloff AE, et al. Correlation between landscape fragmentation and sandy desertification: a case study in Horqin Sandy Land, China. Environ Monit Assess. 2016;188(1):62.

Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, et al. Clinical pharmacology of alendronate sodium. Osteoporos Int. 1993;3:13-6.

Gharwan H, Groninger H. Kinase inhibitors and monoclonal antibodies in oncology: clinical implications. Nat Rev Clin Oncol. 2016;13:209-227.

Giraudo E, Inoue M, Hanahan D. An amino-bisphosphonate targets MMP-9-expressing macrophages and angiogenesis to impair cervical carcinogenesis. J Clin Invest. 2004;114(5):623-33.

Göller Bulut D, Bayrak S, et al Mandibular indexes and fractal properties on the panoramic radiographs of the patients using aromatase inhibitors. Br J Radiol. 2018;91(1091):20180442.

González-Martín O, Lee EA, Veltri M. Cbct fractal dimension changes at the apex of immediate implants placed using Undersized drilling. Clin Oral Implants Res. 2012;23:954–7.

Gotcher JE, Jee WS. The progress of the periodontal syndrome in the rice rat. Morphometric and autoradiographic studies. J Periodontal Res. 1981; 16(3):275-91.

Green JR. Chemical and biological prerequisites for novel bisphosphonate molecules: results of comparative preclinical studies. Semin Oncol. 2001;28:4-10.

Greenberger S, Boscolo E, Adini I, et al. Corticosteroid suppression of VEGF-A in infantile hemangioma-derived stem cells. N Engl J Med. 2010;362:1005-13.

Guarneri V, Miles D, Robert N, et al. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. Breast Canc Res Treat. 2010;122(1):181-8.

Gumussoy I, Miloglu O, Cankaya E, et al. Fractal properties of the trabecular pattern of the mandible in chronic renal failure. Dentomaxillofac Radiol. 2016;45(5):20150389.

Güngör E, Yildirim D, Çevik R. Evaluation of osteoporosis in jaw bones using cone beam CT and dual-energy X-ray absorptiometry. J Oral Sci. 2016;58: 185–94.

Gürdal P., Hildebolt C, Akdeniz B. The effects of different image file formats and image-analysis software programs on dental radiometric digital evaluations. Dentomaxillofacial Radiology. 2001;30(1):50-55.

Hadji P. The evolution of selective estrogen receptor modulators in osteoporosis therapy. Climacteric. 2012;15:513-523.

Hamada H, Matsuo A, Koizumi T, et al. A simple evaluation method for early detection of bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible using computed tomography. J Craniomaxillofac Surg. 2014;42:924–9.

Hanley DA., Adachi JD., Bell A et al. Denosumab: mechanism of action and clinical outcomes. International journal of clinical practice. 2012;66(12),1139-46.

Hansen T, Kunkel M, Weber A, et al. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates—Histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. J Oral Pathol Med. 2006;35(3):155-160.

Hartmann JT, Haap M, Kopp HG, et al. Tyrosine kinase inhibitorsa review on pharmacology, metabolism and side effects. Curr Drug Metab. 200910:480-481.

Henry DH, Costa L, Goldwasser F, et al. Randomized, double- blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. J Clin Oncol. 2011;29(9):1125-32.

Heo MS, Park KS, Lee SS, et al. Fractal analysis of mandibular bony healing after orthognathic surgery. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2002;94:763–7.

Heymans O, Fissette J, Vico P, et al. Is fractal geometry useful in medicine and biomedical sciences?. Med Hypotheses. 2000;54(3):360-366.

Hino S, Murase R, Terakado N, et al. Response of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible to alendronate: follow-up study by 99mTc scintigraphy. Int J Oral Maxillofac Surg. 2005;34(5):576-8.

Hohnecker JA: Dear Doctor. Precautions Added to the Label of Aredia and Zometa. East Hanover, NJ, Novartis Oncology. 2004;2.

Hokugo A, Christensen R, Chung EM, et al. Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats. J Bone Miner Res. 2010;25:1337-49.

Huang CC, Chen JC, Chang YC, et al. A fractal dimensional approach to successful evaluation of apical healing. Int Endod J. 2013;46:523–9.

Huh KH, Baik JS, Yi WJ, et al. Fractal analysis of mandibular trabecular bone: optimal tile sizes for the tile counting method. Imaging SciDent. 2011;41(2):71–8.

Kalra S, Jain V. Dental complications and management of patients on bisphosphonate therapy: A review article. J Oral Biol Craniofac Res. 2013;3(1):25-30.

Kang B, Cheong S, Chaichanasakul T, et al. Periapical disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in mice. J Bone Miner Res. 2013;28(7):1631-40.

Kato CN, Barra SG, Tavares NP, et al. Use of fractal analysis in dental images: a systematic review. Dentomaxillofacial Radiology. 2020;49(2), 20180457.

Kavitha MS, An SY, An CH, et al. Texture analysis of mandibular cortical bone on digital dental panoramic radiographs for the diagnosis of osteoporosis in Korean women. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2015;119:346–56.

Kayipmaz S, Akçay S, Sezgin Ömer Said, et al. Trabecular structural changes in the mandibular condyle caused by degenerative osteoarthritis: a comparative study by cone-beam computed tomography imaging. Oral Radiol. 2019;35:51–8.

Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. J Bone Miner Res. 2015;30(1):3-23.

Khan AA, Rios LP, Sandor GK et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in Ontario: a survey of oral and maxillofacial surgeons. J Rheumatol. 2011;38:1396-402.

Kiljunen T, Kaasalainen T, Suomalainen A, et al. Dental cone beam CT: a review. Phys Med 2015;31: 844–60.

King R, Nikki T, and Vinod P. Medication-related osteonecrosis of the jaw unrelated to bisphosphonates and denosumab—a review. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology. 2019; 127(4):289-99.

Kneissel M, Luong-Nguyen NH, Baptist M, et al. Everolimus suppresses cancellous bone loss, bone resorption, and cathepsin K expression by osteoclasts. Bone. 2004;35:1144-56.

Koca H, Ergün S, Güneri P, et al. Evaluation of trabecular bone healing by fractal analysis and digital subtraction radiography on digitized panoramic radiographs: a preliminary study. Oral Radiol. 2010;26:1–8.

Koch FP, Walter C, Hansen T, et al. Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. J Oral Maxillofac Surg. 2011;15(1):63-6.

Kos M, Junka A, Smutnicka D, et al. Pamidronate enhances bacterial adhesion to bone hydroxyapatite. Another puzzle in the pathology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? J Oral Maxillofac Surg. 2013;71(6):1010-6.

Kubo R, Ariji Y, Taniguchi T, et al. Panoramic radiographic features that predict the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Oral radiology. 2018;34(2),151-60.

Kumar S, Gorur A, Schaudinn C, et al. The role of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate therapy. Curr Osteoporos Rep. 2010;8(1):40–8.

Kurşun-Çakmak EŞ, Bayrak S. Comparison of fractal dimension analysis and panoramic-based radiomorphometric indices in the assessment of mandibular bone changes in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2018;126:184–91.

Kwak KH, Kim SS, Kim YI, et al. Quantitative evaluation of midpalatal suture maturation via fractal analysis. Korean J Orthod. 2016;46:323–30.

Kwon YD, Kim DY, Ohe JY, et al. Correlation between serum C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen and staging of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg. 2009;67(12):2644-48.

Kyrgidis A, Vahtsevanos K, Koloutsos G, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A case-control study of risk factors in breast cancer patients. J Clin Oncol. 2008;26(28):4634-38.

Landesberg R, Woo V, Cremers S, et al. Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. Ann N Y Acad Sci. 2011;1218:62.

Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, et al. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. J Bone Miner Res. 2005; 20(6):977-86.

Lin JH: Bisphosphonates: A review of their pharmacokinetic properties. Bone. 1996;18(2):75-85.

Lipton A, Fizazi K, Stopeck AT, et al. Superiority of denosumab to zoledronic acid for prevention of skeletal-related events: A combined analysis of 3 pivotal, randomised, phase 3 trials. Eur J Cancer. 2012;48(16):3082-92.

Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. J Oral Maxillofac Surg. 2010;68(2):243-53.

Lopes R, Betrouni N. Fractal and multifractal analysis: a review. Medical image analysis. 2009;13(4):634-49.

Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Martinez-Canovas A, et al. Perioperative antibiotic regimen in rats treated with pamidronate plus dexamethasone and subjected to dental extraction: A study of the changes in the jaws. J Oral Maxillofac Surg. 2011;69(10): 2488-93.

Losa GA. The fractal geometry of life. Riv Biol. 2009;102(1):29-59.

Magat G, Ozcan SS. Evaluation of trabecular pattern of mandible using fractal dimension, bone area fraction, and gray scale value: comparison of cone-beam computed tomography and panoramic radiography. Oral Radiol. 2019;35:35–42.

Magremanne M, Picheca S, Reychler H. Etiologic diagnosis of jaw osteonecrosis, other than bisphosphonate and radiotherapy related osteonecrosis. Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale. 2014;115(1):45-50.

Majumdar S, Lin J, Link T, et al. Fractal analysis of radiographs: assessment of trabecular bone structure and prediction of elastic modulus and strength. Med Phys. 1999;26(7):1330–40.

Mandelbrot B. How long is the coast of Britain Statistical self-similarity and fractional dimension. Science. 1967;156(3775):636–8.

Marini F, Tonelli P, Cavalli L, et al. Pharmacogenetics of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Front Bio-sci (Elite Ed). 2011;3:364-70.

Marx R, Sawatari Y, Fortin M. Bisphosphonate- induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment. J Oral Maxillofac Surg. 2005;63:1567–75.

Marx R: Oral and Intravenous Bisphosphonate Induced Osteonecrosis of the Jaws: History, Etiology, Prevention, and Treatment (ed 2). Hanover Park, IL, Quintessence Publishing, 2011.

Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. J Oral Maxillofac Surg. 2007;65:2397-410.

Marx RE: Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. J Oral Maxillofac Surg. 2003;61(9):1115-17.

Mauri D, Valachis A, Polyzos IP, et al. Osteonecrosis of the jaw and use of bisphosphonates in adjuvant breast cancer treatment: A meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2009; 116(3):433-39.

Mehrotra B, Ruggiero S. Bisphosphonate complications including osteonecrosis of the jaw. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2006;1:356-60.

Melton LJ, Atkinson EJ, O'Connor MK, et al. Bone density and fracture risk in men. J Bone Miner Res. 1998;13:1915-23.

Moen MD, Keam SJ. Denosumab: a review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis. Drugs Aging. 2011;28:63–82.

Mortensen M, Lawson W, Montazem A. Osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate use: Presentation of seven cases and literature review. Laryngoscope. 2007;117(1):30-34.

Mücke Y, Mitchel AD. Local and microvascular free flaps in patients with medication-related osteonecrosis of the jaw. In: Otto S (ed.) Medicaton-Related Osteonecrosis of the Jaws: Bisphosphonates, Denosumab, and New Agents. 1st ed. Springer. Berlin Heidelberg. 2015; 93-101.

Nicolatou-Galitis O, Migkou M, Psyrri A, et al. Gingival bleeding and jaw bone necrosis in patients with metastatic renal cell car- cinoma receiving sunitinib: Report of 2 cases with clinical implications. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2012;113(2):234-38.

Nicoletti P, Cartsos VM, Palaska PK, et al. Genome wide pharmacogenetics of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: The role of RBMS3. Oncologist. 2012;17(2):279.

Nisi M, La Ferla F, Graziana F, et al. Osteonecrosis of the jaws related to corticosteroids therapy: a case report. Ann Stomatol (Roma). 2014;5:29-30.

Nussbaum SR, Younger J, Vandepol CJ, et al. Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hyper- calcemia of malignancy: Comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages. Am J Med. 1993;95(3):297-304.

O'Connell JE, Ikeagwani O, Kearns GJ. A role for C-terminal cross-linking telopeptide (CTX) level to predict the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) following oral surgery? Ir J Med Sci. 2012;181:237-42.

Önem E, Baksı BG, Sogur E. Changes in the fractal dimension, feret diameter, and lacunarity of mandibular alveolar bone during initial healing of dental implants. Int J Oral Maxillofac Implants. 2012;27:1009–13.

Onur ÖD, Kurtuluş B, Çevik P. Bifosfonat Kullanan Hastalarda Oral Cerrahi Uygulamalarda Karşilaşilabilecek Sorunlar Ve Tedavisi Oral Complications And Treatments In Patients Receiving Bisphosphonates. Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry. 2009;43:113-22.

Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteopo- rosis: Results from the first two years of the FREEDOM extension. J Bone Miner Res. 2012;27:694-701.

Patel V, Kelleher M, Sproat C, et al. New cancer therapies and jaw necrosis. Br Dent J. 2015;219:203-207.

Pauwels R, Faruangsaeng T, Charoenkarn T, et al. Effect of exposure parameters and voxel size on bone structure analysis in CBCT. Dentomaxillofac Radio.l 2015;44:20150078–9.

Phal PM, Myall RW, Assael LA, et al. Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. AJNR Am J Neuroradiol. 2007;28(6):1139-45.

Qi WX, Tang LN, He AN, et al. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: A meta-analysis of seven randomized controlled trials. Int J Clin Oncol. 2014;19(2):403-10.

Reid IR, Bolland MJ, Grey AB: Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? Bone. 2007;41(3):318-20.

Riggs P, La Vallie ER, McCoy JM. Introduction to expression by fusion protein vectors. Curr Protoc Mol Biol. 1994; 16-4.

Roelofs AJ, Coxon FP, Ebetino Fh, et al. Fluorescent risedronate analogues reveal bisphosphonate uptake by bone marrow monocytes and localization around osteocytes in vivo. J Bone Miner Res. 2010;25:606-16.

Rogers MJ, Crockett JC, Coxon FP, et al. Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. Bone. 2011;49:34-41.

Rogers MJ. New insights into the molecular mechanisms of action of bisphosphonates. Curr Pharm Des. 2003;9:2643-58.

Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyian NS, et al. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with non-small cell lung carcinoma and other solid tumors: A randomized, Phase III, double-blind placebo-controlled trial. Cancer. 2004;100:2613.

Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, et al. AmericanAssociation of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 Update. J Oral Maxillofac Surg. 2009;67(5):2-12.

Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. J Oral Maxillofac Surg. 2014;72:1938–56.

Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2006;102:433–41.

Ruggiero, Salvatore L, et al. 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.

Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. Ann Oncol. 2012;23(5):1341–7.

Santini D, Vincenzi B, Dicuonzo G, et al. Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. Clin Cancer Res 2003;.9(8):2893-97.

Schmidt SR. Fusion proteins: Applications and Challenges. Fusion Protein Technologies for Biopharmaceuticals: Applications and Challenges. 2013;3.

Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, et al. Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. J Oral Maxillofac Surg. 2008;66(4):767-75.

Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, et al. Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. J Am Dent Assoc. 2009;140(10): 1259-65.

Sener E, Cinarcik S, Baksi BG. Use of fractal analysis for the discrimination of trabecular changes between individuals with healthy gingiva or moderate periodontitis. J Periodontol. 2015;86:1364–9.

Servais JA, Gaalaas L, Lunos S, et al. Alternative cone-beam computed tomography method for the analysis of bone density around impacted maxillary canines. Am J Orthod Dentofacial Orthop. 2018;154:442–9.

Shrout MK, Roberson B, Potter BJ, et al. A comparison of 2 patient populations using fractal analysis. J Periodontol. 1998; 69: 9–13.

Smith TG, Lange GD, Marks WB. Fractal methods and results in cellular morphology--dimensions, lacunarity and multifractals. J Neurosci Methods. 1996;69(2):123-36.

Soğur D, Önem D, Baksı P. Bisfosfanat kullanımına bağlı çene kemiğinde gelişen osteonekroz: etyoloji, risk faktörleri, tanı kriterleri ve tedavi alternatifleri. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2012; 2012(1): 95-83.

Sonis ST, Watkins BA, Lyng GD, et al. Bony changes in the jaws of rats treated with zoledronic acid and dexamethasone before dental extractions mimic bisphosphonate-related osteonecrosis in cancer patients. Oral Oncol. 2009;45(2):164-72.

Soydan SS, Şenel VF, Araz K. (2009). Bifosfonata bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekrozun patogenezi ve tedavisi. Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi Derg. 2009;33(3), 61-68.

Srivastava A, Gonzalez GM, Geng Y, et al. Prevalence of medication related osteonecrosis of the jaw in patients treated with sequential antiresorptive drugs: systematic review and meta-analysis. Supportive Care in Cancer. 2020; 29(5):2305-17.

Stopeck A, Body JJ, Fujiwara Y, et al. Denosumab versus zolendronic acid for the treatment of breast cancer patients with bone metastases: Results of a randomized phase 3 study. Eur J Cancer. 2009;7:2.

Suer BT, Yaman Z, Buyuksarac B. Correlation of fractal dimension values with implant insertion torque and resonance frequency values at implant recipient sites. Int J Oral Maxillofac Implants. 2016 31:55–62.

Tabernero J, Van Cutsem E, Lakomy R, et al. Aflibercept versus placebo in combination with irinotecan and 5-FU in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer after failure of an oxali- platin based regimen (VELOUR). Eur J Cancer. 2014;50:320-31.

Takaishi Y, Ikeo T, Nakajima M. et al. A pilot case–control study on the alveolar bone density measurement in risk assessment for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Osteoporos Int. 2010;21:815–25.

Takano-Murakami R, Tokunaga K, Kondo N, et al. Glucocorticoid inhibits bone regeneration after osteonecrosis of the femoral head in aged female rats. Tohoku J Exp Med. 2009;217:51-58.

Taniguchi T, Ariji Y, Nozawa M, et al. Computed tomographic assessment of early changes of the mandible in bisphosphonate-treated patients. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2016;122:362–72.

Tenore G, Palaia G, Gaimari G et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ): Etiological Update. Senses Sci. 2014;1(4):147-52.

Torres SR, Chen CS, Leroux BG, et al. Fractal dimension evaluation of cone beam computed tomography in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. Dentomaxillofacial Radiology. 2011;40:8,501-5.

Torres SR, Chen CS, Leroux BG, et al. Mandibular cortical bone evaluation on cone beam computed tomography images of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2012;113(5):695-703.

Tosoni GM, Lurie AG, Cowan AE, et al. Pixel intensity and fractal analyses: detecting osteoporosis in perimenopausal and postmenopausal women by using digital panoramic images. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 2006;102:235–41.

Tozoğlu S, Şimşek Kaya G. Çenelerde Görülen Bifosfonatlarla İlişkili Osteonekrozlar. Turkiye Klinikleri J Oral Maxillofac Surg-Special Topics. 2016;2(2):131-42.

Tözüm TF, Dursun E, Uysal S. Radiographic fractal and clinical resonance frequency analyses of posterior mandibular dental implants: their possible association with mandibular cortical index with 12-month follow-up. Implant Dent. 2016;25:789–95.

Treister N, Friedland B, Woo S. Use of cone-beam computerized tomography for evaluation of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010;109:753–64.

Tsao C, Darby I, Ebeling PR, et al. Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. J Oral Maxillofac Surg. 2013;71(8):1360-66.

Updike SX, Nowzari H. Fractal analysis of dental radiographs to detect periodontitis-induced trabecular changes. J Periodontal Res. 2008;43:658–64.

Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. J Clin Oncol. 2009;27(32):5356–62.

Viviano M, Rossi M, Cocca S. A rare case of osteonecrosis of the jaw related to imatinib. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg. 2017;43:120-124.

Wanger G, Gorby Y, El-Naggar MY, et al. Electrically conductive bacterial nanowires in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw biofilms. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2013;115(1):71-8.

Wenzel A, et al. Impact of lossy image compression on accuracy of caries detection in digital images taken with a storage phosphor system. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology. 1996;81(3):351-55.

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.

Wieder HA, Lassmann M, Allen-Auerbach MS, et al. Clinical use of bone-targeting radiopharmaceuticals with focus on alpha-emitters. World J Radiol. 2014;6:480-85.

Wilding RJ, Slabbert JC, Kathree H, et al. The use of fractal analysis to reveal remodelling in human alveolar bone following the placement of dental implants. Arch Oral Biol. 1995;40:61–72.

Wong LS, Tay KK, Cheing YL. Osteonecrosis of mandible: a rare complication of long-term steroid use. J Oral Maxillofac Surg Med Pathol. 2015;27:255-257.

Wood J, Bonjean K, Ruetz S, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. J Pharmacol Exp Ther. 2002;302(3):1055-61.

Yamashita J, McCauley LK. Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. J Evid Based Dent Pract. 2012;12(3):233-47.

Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, et al. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. Int J Oral Maxillofac Surg. 2012;41:1397-403.

Yaşar F, Akgünlü F. The differences in panoramic mandibular indices and fractal dimension between patients with and without spinal osteoporosis. Dentomaxillofac Radiol. 2006; 35: 1–9.

Yaşar F. Osteoporotik kemik trabekül bulgularının radyografik dijital analiz ve kemik mineral densite yöntemleriyle karşılaştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Doktora tezi, Konya: Selçuk Üniversitesi, 2002.

Yasar FB, Apaydın B, Yılmaz HH. The effects of image compression on quantitative measurements of digital panoramic radiographs. Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal. 2012.;17(6): e1074.

Yazıcı T, Şentürk MF, Koçer G. İlaca Bağlı Olarak Görülen Çene Kemiklerinde Görülen Osteonekroz (Mronj): Derleme. Sdü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi 2017(1).

Yu YY, Chen H, Lin CH, et al. Fractal dimension analysis of periapical reactive bone in response to root canal treatment. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2009; 107: 283–8.

Zeytinoğlu M, İlhan B, Dündar N, et al. Fractal analysis for the assessment of trabecular peri-implant alveolar bone using panoramic radiographs. Clin Oral Investig. 2015;19:519–24.

Zhang X, Hamadeh IS, Song S, et al. Osteonecrosis of the jaw in the United States Food and Drug Administration's Adverse Event Reporting System (FAERS). J Bone Miner Res. 2016;31:336-40.

Zheng Y, Jiang Y. mTOR Inhibitors at a Glance. Mol Cell Pharmacol. 2015;7:15-20.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	MEHMET EGEMEN	**Soyadı**	AYDEMİR

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurum	**Mezuniyet Yılı**
Uzmanlık	Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2021
Yüksek Lisans	-	
Lisans	Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2014
Lise	Mürşide Ermumcu Anadolu Öğretmen Lisesi	2009

İş Deneyimi

	Kurum	**Süre (Yıl – Yıl)**
Araştırma Görevlisi Diş Hekimi	Gaziosmanpaşa Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2016 – 2017
Araştırma Görevlisi Diş Hekimi	Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2018 – 2021

Yabancı Dilleri

	YÖKDİL Puanı (2021)	**Diğer (Puanı)**
İngilizce	80,00	