

T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**İLAÇLA İLİŞKİLİ ÇENE OSTEONEKROZU GELİŞEN
HASTALARDA MANDİBULAR TRABEKÜLER KEMİĞİN
FRAKTAL ANALİZ YÖNTEMİYLE İNCELENMESİ:
RETROSPEKTİF ÇALIŞMA**

Dt. Cennet Şule DEMİREZER
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Emre BENLİDAYI

ADANA-2024

KABUL VE ONAY

Uzmanlık Programı Çerçevesinde yürütölmüş olan
“İlaçla İlişkili Çene Osteonekrozu Gelişen Hastalarda Mandibular Trabeküler
Kemigin Fraktal Analiz Yöntemiyle İncelenmesi.” adlı çalışma, aşağıdaki jüri
tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarihi: 04 / 10 / 24

TEZ SINAV JÜRİSİ

Çukurova Üniversitesi
Başkan

Çukurova Üniversitesi
Üye

Çukurova Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Tez, Yönetim Kurulunun 08 / 10 / 24 tarih ve 37/6 sayılı kararı ile
kabul edilmiştir.

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ
UZMANLIK TEZ ÇALIŞMASI

ETİK BEYANI

Çukurova Üniversitesi Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesini okuduğumu ve anladığımı ve Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Uzmanlık Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Tez olarak sunduğum bu çalışmanın özgün olduğunu, bildirir, aksi bir durumda bu konuda hakkımda yapılacak tüm yasal işlemleri ve aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim. 04/10/2024

Dt. Cennet Şule DEMİREZER

Kayıtlı Olunan Program	: Ağız, Diş Ve Çene Cerrahisi
Tezin Konusu	: İlaçla İlişkili Çene Osteonekrozu Gelişen Hastalarda Mandibular Trabeküler Kemiğin Fraktal Analiz Yöntemiyle İncelenmesi.
Tezin Türü	: Uzmanlık Tezi
Danışmanın Adı-Soyadı	: Prof. Dr. M. Emre BENLİDAYI

Danışmanın İletişim Bilgileri

Telefon :

E-Posta :

Öğrencinin İletişim Bilgileri

Telefon :

E-Posta :

Adresi :

İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY	IV
ETİK BEYANI	V
TEŞEKKÜR.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.
İÇİNDEKİLER	VI
ŞEKİLLER DİZİNİ	VIII
TABLolar DİZİNİ	IX
RESİMLER DİZİNİ	X
SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ.....	XI
ÖZET	XII
ABSTRACT.....	XIII
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 İlaçla İlişkili Çene Osteonekrozu	4
2.1.1 Tanım.....	4
2.1.2. Evreleme.....	4
2.1.3. Mronj İnsidansı.....	6
2.1.4. İlaçlar.....	7
2.1.4.1. Bifosfonatlar	7
2.1.4.2. Monoklonal Antikorlar	14
2.1.4.2.1 Denosumab	14
2.1.4.2.2 Romosozumab	15
2.1.4.3. Anti-Anjiyojenik İlaçlar.....	15
2.1.5. Patofizyoloji	16
2.1.5.1. Kemik Remodelasyonunun Engellenmesi:	17
2.1.5.2. Enflamasyon veya Enfeksiyon:.....	18
2.1.5.3. Anjiyogenez İnhibisyonu:	19
2.1.5.4. Doğuştan veya Edinilmiş İmmün Disfonksiyon:	20
2.1.5.5. Genetik Faktörler:	20
2.1.6. Mronj Gelişiminde Risk Faktörleri	21
2.1.6.1. İlaçla İlişkili Risk Faktörleri	21

2.1.6.2. Osteoporoz Hastaları Arasında Mronj Riski	22
2.1.6.3. Malign Olmayan Kemik Hastalığı Olan Hastalarda Mronj Riski:..	23
2.1.6.4. Mronj İçin Bir Risk Faktörü Olarak İlaç Tedavisinin Süresi	24
2.1.6.5. Lokal Faktörler:.....	24
2.1.5.6. Demografik ve Sistemik Faktörler ve Diğer İlaçlar	26
2.1.7. Mronj Radyografik Özellikleri.....	27
2.1.8. Mronj'un Önlenmesi	28
2.1.9 Mronj Tedavi Seçenekleri	30
2.2. Fraktal Analiz.....	33
3. MATERYAL VE METOD.....	39
3.1 Çalışma Grubu	39
3.2. Panoramik Radyografik Görüntülerde Fraktal Analiz	40
3.3 İstatistiksel Analiz	48
4. BULGULAR.....	49
4.1. Çalışma grubunda ROI 1 VE ROI 1A'da ölçülen ortalama FB değerlerinin karşılaştırılması	50
4.2. Ortalama FB değerlerinin çalışma ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması	50
4.3. Çalışma grubunda ortalama FB değerlerinin cinsiyet açısından karşılaştırılması	51
4.4. Kontrol grubunda ortalama FB değerlerinin cinsiyet grupları açısından karşılaştırılması	52
4.5. Yaş ile ortalama FB değerleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi.....	52
4.6. Gözlemci İçi Uyum	53
4.7. Gözlemciler Arası Uyum	53
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇLAR.....	68
KAYNAKLAR	69

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Bifosfonat molekül yapısı	7
Şekil 2. Düzgün şekiller ve fraktal boyutları; A. Düz çizgi ve von Koch eğrisi, B. Üçgen ve Sierpinski üçgen	34
Şekil 3. Fraktal analizin aşamaları.....	47
Şekil 4. Değerlerin logaritmik ölçekte çizimi. Doğrunun eğimi Fraktal boyut şeklinde ‘D’ ile gösterilmiştir.	48
Şekil 5. Gruplar arasındaki yaş farklılığının dağılımı	49
Şekil 6. Grupların ROI 5 bulgularındaki farklılığın dağılımı	51
Şekil 7. Grupların ROI 4 bulgularındaki farklılığın dağılımı	52

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1. Çalışma grubunun tıbbi geçmiş dağılımı	40
Tablo 2. Demografik bulgular (n=60)	49
Tablo 3. Ortalama FB değerlerinin ROI 1 ve ROI 1A ölçümlerinin karşılaştırması (n=28)	50
Tablo 4. Her bir ROI bölgesi için ölçülen ortalama FB değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması (n=60)	50
Tablo 5. Çalışma grubunda ortalama FB değerlerinin cinsiyet grupları açısından karşılaştırılması (n=30)	51
Tablo 6. Kontrol grubunda ortalama FB değerlerinin cinsiyet grupları arasındaki farklılıklar (n=30)	52
Tablo 7. Yaş ile ortalama FB değerleri arasındaki ilişki.....	53
Tablo 8. Cronbach's alfa değerlerine göre gözlemci içi uyumun değerlendirilmesi.....	53
Tablo 9. ROI değerlerinin gözlemci içi uyumu (n=6).....	53
Tablo 10. ROI değerlerinin gözlemcilerin ölçümler arasındaki uyumu (n=6).....	53

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. 64 x 64 piksel boyutunda ROI 1 bölgesi	41
Resim 2. 64 x 64 piksel boyutunda ROI 1A bölgesi	41
Resim 3. 64 x 64 piksel boyutunda ROI2 bölgesi sağ.....	42
Resim 4. 64 x 64 piksel boyutunda ROI2 bölgesi sol	42
Resim 5. 32 x 32 piksel boyutunda ROI3 bölgesi sağ.....	43
Resim 6. 32 x 32 piksel boyutunda ROI3 bölgesi sol	43
Resim 7. 32 x 32 piksel boyutunda ROI4 bölgesi sağ.....	44
Resim 8. 32 x 32 piksel boyutunda ROI4 bölgesi sol	44
Resim 9. 32 x 32 piksel boyutunda ROI5 bölgesi sol	44
Resim 10. 32 x 32 piksel boyutunda ROI5 bölgesi sağ.....	45

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 Telopektid
FA	: Fraktal analiz
FB	: Fraktal boyut
FOV	: Görüş alanı
FDA	: Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi
GTP	: Guanozin trifosfat
IV	: İntravenöz
KIBT	: Konik ışıklı bilgisayarlı tomografi
KMY	: Kemik mineral yoğunluğu
MAB	: Monoklonal antikolar
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRONJ	: İlaçla ilişkili çene osteonekrozu
mTOR	: Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi
OPG	: Panoramik Radyografi
RANKL	: Reseptör aktivatör nükleer kappa B ligandı
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 endotelial büyüme faktörü

ÖZET

İlaçla İlişkili Çene Osteonekrozu Gelişen Hastalarda Mandibular Trabeküler Kemik Fraktal Analiz Yöntemiyle İncelenmesi

Bifosfonatlar başta onkoloji olmak üzere birçok tıbbi alanda kullanılan önemli ilaçlardır. Multiple myelom, metastatik kanser ve osteoporoz hastalarında çoklu tedavide antirezorptif veya antitümör potansiyelleri için reçete edilirler. Bifosfonat ile ilişkili çene osteonekrozu terimi ilk olarak 2003'te Robert E. Marx tarafından ortaya atılmıştır. 2007 yılında Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği Komisyonu bifosfonat ile ilişkili çene osteonekrozunu (BRONJ) bu tedaviler sonrası sıkça görülen bir komplikasyon olarak tanımlamıştır. Bu durum malign kemik metastazlarını ve osteoporozu tedavi etmek için bifosfonat alan hastalarda gözlenmiştir. 2014 yılında Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği Komisyonu, BRONJ'un terimini İlaçla İlişkili Çene Osteonekrozu (MRONJ) olarak değiştirmiştir. Bu değişiklik, diğer antirezorptif (denosumab) ve antianjiogenik tedavi ile ilişkili çene osteonekrozu vakalarının tespit edilmesi nedeniyle gerekli görülmüştür. Fraktal, kendine benzeme özelliğine sahip; kare, daire, üçgen gibi yaygın geometrik şekillerle tanımlanamayan, karmaşık bir yapı kümesi olarak karakterize edilir. Bir yapıdaki artan karmaşıklık fraktal boyutta (FD) da artışa neden olur. FD'si yüksek olan yapılar daha karmaşık iken, düşük FD'ye sahip yapılar daha basit bir düzen gösterir. Panoramik görüntüler üzerinde fraktal boyut değerlendirmesi MRONJ'un mandibuladaki erken değişiklikleri hakkında bilgi verebilmektedir. Çalışmamızın amacı MRONJ'un daha sık görüldüğü mandibuladaki erken değişiklikleri ve bu değişikliklerin mandibulanın hangi bölgelerinde daha erken görülebileceğini fraktal boyut analizi ile belirlemektir.

Bu retrospektif çalışmada, yaş ortalaması 64,2 olan 30 MRONJ hastası ve yaş ve cinsiyet açısından eşleşmiş 30 kontrol hastası dahil edilmiştir. Kontrol hastalarının sistemik rahatsızlıkları bulunmamaktadır. Hastalara ait panoramik (OPG/ Planmeca Promax, Helsinki, Finlandiya) görüntüler seçilmiş, TIFF formatında dışa aktarılmış ve Image J yazılımına (National Institutes of Health, Bethesda, MD, ABD) kaydedilmiştir. Görüntülerin standardizasyonu için anatomik yapı dikkate alınarak trabeküler kemiği içerecek şekilde belirli alanlar (region of interest – ROI) seçilmiş ve Image J programında fraktal boyut (FB) analizi yapılmıştır. Her örneğin FB analizi, kutu sayma yöntemi kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Verilerin istatistiksel analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 25.0 paket programı kullanıldı. Seçilen alanlar aşağıdaki şekildedir:

- ROI-1 Nekrotik alanın merkezinde
- ROI-1A. Nekrotik alanın simetriği olan sağlam kemikte
- ROI-2. Sigmoid çentik ile mandibular foramen arasındaki alanın geometrik merkezinde
- ROI-3. Mental foramenin önünde/mezialindeki bölgede
- ROI-4. Mandibular foramenin altında gonial bölgede
- ROI-5. İkinci küçük azı dişinin distal tarafında, mandibular kanalın üstündeki bölgede.

ROI'lerin ortalaması alındığında ise MRONJ'lu hastaların, kontrol grubunda yer alan hastalara göre ROI5 ölçümlerinin anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edildi. Diğer ROI bölgelerinde anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

Sonuç olarak MRONJ'un erken değişikliklerini saptamada FB analizinin kullanımının yararlı olabileceği söylenebilir. ROI 5 bölgesi değerlendirmede kullanılacak referans bölgesi olarak önerilebilir.

Anahtar Kelimeler: Mandibula, Fraktal Analiz, Osteonekroz

ABSTRACT

Investigation of Mandibular Trabecular Bone in Patients with Drug-Related Osteonecrosis of the Jaw Using Fractal Analysis Method

Bisphosphonates are important drugs used in many medical fields, especially in oncology. They are prescribed for their antiresorptive or antitumor potential in multiple therapy in patients with multiple myeloma, metastatic cancer and osteoporosis. The term bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw was first coined by Robert E. Marx in 2003. In 2007, the Commission of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons defined bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) as a common complication after these treatments. This has been observed in patients taking bisphosphonates to treat malignant bone metastases and osteoporosis. In 2014, the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Commission changed the term BRONJ to Medication-Related Osteonecrosis of the Maxilla (MRONJ). This change was deemed necessary due to the identification of cases of osteonecrosis of the jaw associated with other antiresorptive (denosumab) and antiangiogenic therapy. A fractal is characterized as a complex set of structures that are self-similar and cannot be described by common geometric shapes such as square, circle, triangle. Increasing complexity in a structure leads to an increase in fractal dimension (FD). Structures with high FD are more complex, while structures with low FD show a simpler layout. Fractal dimension assessment on panoramic images can provide information about the early changes of MRONJ in the mandible. The aim of our study was to determine the early changes in the mandible, where MRONJ is more common, and in which regions of the mandible these changes can be seen earlier by fractal dimension analysis.

In this retrospective study, 30 MRONJ patients with a mean age of 64.2 years and 30 age- and sex-matched control patients were included. Control patients had no systemic disorders. Panoramic images (OPG/Planmeca Promax, Helsinki, Finland) of the patients were selected, exported in TIFF format and saved in Image J software (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA). For standardization of the images, specific regions of interest (ROI) including trabecular bone were selected based on anatomical structure and fractal dimension (FD) analysis was performed in Image J software. FB analysis of each sample was performed using the

box counting method. Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 25.0 was used for statistical analysis of the data. The selected areas are as follows:

ROI-1 In the center of the necrotic area

ROI-1A. In intact bone symmetrical to the necrotic area

ROI-2. At the geometric center of the area between the sigmoid notch and mandibular foramen

ROI-3. In the area anterior/mezial to the mental foramen

ROI-4. In the gonial region below the mandibular foramen

ROI-5. On the distal side of the second premolar, in the region above the mandibular canal.

When the ROIs were averaged, it was found that patients with MRONJ had significantly lower ROI5 measurements than patients in the control group. No significant difference was observed in other ROI regions.

In conclusion, it can be said that the use of FB analysis may be useful in detecting early changes of MRONJ. ROI 5 region can be suggested as a reference region that can be used in the evaluation.

Keywords: Mandible, Fractal Analysis, Osteonecrosis

1.GİRİŞ

Bifosfonatlar başta onkoloji olmak üzere birçok tıbbi alanda kullanılan önemli ilaçlardır. Multiple myelom, metastatik kanser ve osteoporoz hastalarında çoklu tedavide antirezorptif veya antitümör potansiyelleri için kullanılmaktadır.(Demiralp et al., 2019)

Bifosfonat ile ilişkili çene osteonekrozu terimi ilk olarak 2003'te Robert E. Marx tarafından ortaya atılmıştır(Marx, 2003a). 2007 yılında Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği Komisyonu bifosfonat ile ilişkili çene osteonekrozunu (BRONJ) bu tedaviler sonrası sıkça görülen bir komplikasyon olarak tanımlamıştır. Bu durum malign kemik metastazlarını ve osteoporozu tedavi etmek için bifosfonat alan hastalarda gözlenmiştir. 2014 yılında Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği Komisyonu, BRONJ terimini İlaçla İlişkili Çene Osteonekrozu (MRONJ) olarak değiştirmiştir(Ruggiero et al., 2014a).Bu değişiklik, diğer antirezorptif (denosumab) ve antianjiyogenik tedavi ile ilişkili çene osteonekrozu vakalarının tespit edilmesi nedeniyle gerekli görülmüştür(Arduino et al., 2015). Normal bir kemik metabolizmasında osteoblastlar tarafından gerçekleştirilen kemik oluşumu ve osteoklastlar tarafından gerçekleştirilen kemik rezorpsiyonu arasında dengeyi koruyan dinamik bir döngü vardır. Bifosfonatlar osteoklastları inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu azaltır ve bu döngünün bozulmasına neden olur (Demiralp et al., 2019).

2015 yılında AOCMF de bifosfonat ve denosumabı antirezorptif ajanlar olarak tanımlamıştır. Bu tanımlamaya dayanarak "antirezorptif ilaç ilişkili çene osteonekrozu (ARONJ)" terimi de kullanılmaktadır.

MRONJ, diğer osteonekroz (ONJ) durumlarından ayırt edilmeli ve öykü ve klinik muayene ile tanımlanmalıdır. MRONJ tanısı koymak için gereken klinik kriterler 2014 ve 2022 AAOMS görüş belgelerinde aynı kalmıştır. -2022 AAOMS belgesine göre; MRONJ vaka tanımı aşağıdaki unsurların tümünü içerir:

1. Şu anda veya önceki bir zaman diliminde immün modülatörler veya antianjiyogenik ilaçlarla birlikte antirezorptif tedavi alınmış olması.
2. Maksillofasiyal bölgede 8 haftadan uzun süredir devam eden intraoral veya ekstraoral fistül yoluyla problemlenebilen kemik veya ekspoz kemik varlığı.
3. Çenelerde radyoterapi veya metastatik hastalık öyküsü olmaması.

Ekspoze olan veya henüz olmamış nekrotik kemik bölge uzun süre asemptomatik kalabilir. Semptomlar genellikle kemik ekspozite olduğunda ortaya çıkmaktadır. Osteonekroz klinik olarak belirlenebilir hale gelmeden önceki belirti ve semptomlar arasında ağrı, dişlerde mobilité, mukozada şişlik, eritem ve ülserasyon yer almaktadır. Semptomlar kendiliğinden gelişebileceği gibi daha sık olarak oral cerrahi işlemler sonrası veya kötü oral hijyen nedeniyle gelişebilmektedir. Nekrotik kemik üzerine enfeksiyon eklendiğinde; şişlik, pürülan drenaj, ekstraoral veya intraoral fistülizasyon görülebilmektedir (Ruggiero et al., 2022a).

Bifosfonat alan hastaların dental radyografileri herhangi bir radyografik bulgu vermemeleri nedeniyle erken tanıya izin vermemektedir. Bifosfonat alan hastalardaki radyografik bulgular arasında; osteoskleroz, osteoliz, yoğun örgü kemik, kalınlaşmış lamina dura, subperiosteal kemik depozisyonu ve cerrahi sonrası kemik iyileşmesi başarısızlığı yer alır (Arce et al., 2009a; Khosla et al., 2007a). İlerleyen vakalarda karışık radyolusensi ile belirgin kemik yıkımı ve radyoopasiteler ikş ve üç boyutlu radyograflarda gözlenebilir. MRONJ'un gelişimini gösteren erken radyografik kemik değişimlerinin bulunması, diş hekimlerine diş tedavi planlaması ve tedavi gören hastalar için bakım sunumu konusunda yardımcı olabilir (Demiralp et al., 2019).

Mandibular kemik kütlesi ve trabeküler kemik mikromimarisinin sayısal olarak değerlendirilmesine izin veren çeşitli görüntü işleme yöntemleri geliştirilmiştir. Fraktal analiz (FA) de bu tekniklerden biridir (Göller Bulut et al., 2018). Fraktal, kendine benzeme özelliğine sahip; kare, daire, üçgen gibi yaygın geometrik şekillerle tanımlanamayan, karmaşık bir yapı kümesi olarak karakterize edilir (Feder, 1988). Bu kavram ilk kez 1960-1970 yıllarında ünlü matematikçi Benoit Mandelbrot tarafından kullanılmıştır (Gulec et al., 2021). Literatürde bir yapıdaki artan karmaşıklık fraktal boyutta (FD) da artışa neden olur. FD'si yüksek olan yapılar daha karmaşık iken, düşük FD'ye sahip yapılar daha basit bir düzen gösterir (Dr. Fazzalari & Parkinson, 1997a; White & Rudolph, 1999). Fraktal analiz; erişilebilir olması, projeksiyon gibi değişkenlerden etkilenmemesi, geometri, radyodensite ve trabeküler iç yapılar hakkında objektif veri sağlaması ve kolay olması gibi özelliklerinden dolayı giderek yaygınlaşan bir yöntemdir (Ergün et al., 2009; Heo et al., 2002).

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; alveolar kemikte erken periodontal değişikliklerin belirlenmesi, osteoporozla ilişkili patolojilerde tanı, endodontide periapikal lezyonların değerlendirilmesi, implant bölgesine komşu kemik dokunun değerlendirilmesi, TME disfonksiyonu olan hastaların analizi gibi çeşitli alanlarda fraktal analiz çalışmaları yapılmıştır (Arsan et al., 2017; Updike & Nowzari, 2008a; Yaşar & Akgünlü, 2006a).

MRONJ hastalarında kemik değişikliklerinin tespitinde Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi (KIBT) ve Panoramik Radyografi (OPG) görüntülerinde FB değerlendirmesinin, yararlı bir erken tanı aracı olabileceği bildirilmiştir (Torres et al., 2011). Bu konuda çeşitli çalışmalar yapılmış (Bachtler et al., 2021; Torres et al., 2011) ve görüntüleme yöntemi olarak sadece KIBT kullanılmıştır; ancak panoramik radyograflar kullanılmamıştır. Aynı zamanda bu çalışmalarda hem maksilla hem de mandibulada gelişen MRONJ vakaları incelenmiştir. Biz çalışmamızda örneklem sayısını artırarak, yaş ve cinsiyet açısından uyumlu bir kontrol grubu oluşturarak MRONJ gelişme riski daha yüksek olan mandibulada MRONJ'un erken tanısına yardımcı olabilecek referans noktaları belirlemek amacıyla panoramik röntgenler üzerinde fraktal analiz yöntemiyle incelenmesiyle literatüre katkı sağlamasını amaçladık. Araştırmamızın amacı; alt çenede MRONJ gelişen hastaların panoramik radyografileri üzerinde osteonekroz gelişen ve gelişmeyen çene kemiği alanlarındaki FD değişimini incelemek, MRONJ gelişen hastalar ile kontrol grubu arasında referans alınan noktaları kıyaslamak ve bu noktalar arasında anlamlı bir fark olup olmadığını araştırmaktır. Bu şekilde MRONJ'un erken tanısında fraktal analizin etkinliği ve ayrıca seçilen referans noktalarının fraktal analiz değişimlerinin erken tanıda etkinliği ortaya konulmak istenmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İlaçla İlişkili Çene Osteonekrozu

2.1.1 Tanım

İlaçla ilişkili çene osteonekrozu (MRONJ) son dönemlerde artan sayıda hastayı etkileyen anti-rezorptif ve anti-anjiyojenik tedavilerle ilişkili iyi bilinen bir komplikasyondur. 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 ekspoz kemik varlığı olan klinik durumu ‘bisfosfonata bağlı çene kemiği osteonekrozu (BRONJ)’olarak tanımlamıştır (Ruggiero et al., 2009). İlerleyen yıllarda bifosfanatların yanı sıra diğer antirezorptif 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. 2022 yılında AAOMS belgesinde MRONJ vaka tanımını aşağıdaki unsurların tümünü içerir:

1. Şu anda veya önceki bir zaman diliminde immün modülatörler veya antianjiyojenik ilaçlarla birlikte antirezorptif tedavi alınmış olması.
2. Maksillofasiyal bölgede 8 haftadan uzun süredir devam eden intraoral veya ekstraoral fistül yoluyla problemlenabilen kemik veya ekspoz kemik varlığı.
3. Çenelerde radyoterapi veya metastatik hastalık öyküsü olmaması (Ruggiero et al., 2022a).

2.1.2. Evreleme

MRONJ için bir evreleme sistemi 2009 AAOMS görüş belgesinde tanıtılmış ve daha sonra MRONJ'un klinik sunumunun tüm yönlerini daha doğru bir şekilde karakterize etmek için 2014 görüş belgesinde değiştirilmiştir. Bu değişikliklerden bu yana, AAOMS evreleme sistemi, bu hastaları uygun şekilde sınıflandırmak için basit ve ilgili bir sistem olmaya devam etmiştir. Çeşitli profesyonel topluluklar ve araştırma kuruluşları tarafından benimsenmiştir. 2022 AAOMS görüş belgesinde evreleme sisteminde hiçbir değişiklik yapılmadan devam edilmiş ve şu şekilde tanımlanmıştır;

Risk Altındaki Hastalar:

IV veya oral antirezortif tedavi ile tedavi edilen asemptomatik hastalarda belirgin nekrotik kemik yoktur.

Evre 0 (Nekroze Olmayan Kemik Varyantı):

Nekrotik kemiğin klinik kanıtı olmayan ancak spesifik olmayan semptomlar veya klinik ve radyografik bulgularla başvuran hastalar,

Örnek semptomlar: Odontojenik bir neden ile açıklanamayan odontalji, çenede temporomandibular eklem bölgesine yayılabilen donuk kemik ağrısı, maksiller sinüs duvarının iltihaplanması ve kalınlaşması ile ilişkili olabilen sinüs ağrısı, değişmiş nörosensoryel fonksiyon.

Radyografik Bulgular: Kronik periodontal hastalığa bağlı olmayan alveolar kemik kaybı veya rezorpsiyonu, trabeküler paternde sklerotik kemik değişiklikleri, alveolar kemiği ve/veya çevresindeki baziller kemiği içeren osteoskleroz bölgeleri, periodontal ligamentin kalınlaşması/görünmez hale gelmesi (lamina duranın kalınlaşması, skleroz ve periodontal ligament boşluğunun boyutunun azalması) (Fleisher et al., 2010).

Evre 1:

Asemptomatik olan ve enfeksiyon/inflamasyon kanıtı bulunmayan hastalarda açığa çıkmış nekrotik kemik veya kemiğe ulaşan sondalanabilen fistül varlığı. Bu hastalar ayrıca Evre 0 için belirtilen ve alveolar kemik bölgesinde lokalize olan radyografik bulgularla da başvurabilir.

Evre 2:

Açıkta ve nekrotik kemik varlığı veya enfeksiyon/inflamasyon kanıtı ile kemiğe ulaşan sondalanabilen fistül varlığı. Bu hastalar semptomatiktir. Bu hastalar ayrıca alveolar kemik bölgesine lokalize Evre 0 için belirtilen radyografik bulgularla başvurabilir.

Evre 3:

Açıkta ve nekrotik kemik veya kemiğe ulaşan sondalanabilen fistül varlığı, enfeksiyon kanıtı ve aşağıdakilerden durumlardan bir veya daha fazlası:

Alveolar kemik bölgesinin ötesine uzanan açık nekrotik kemik (yani, mandibulada inferior sınır ve ramus, maksillada maksiller sinüs ve zigoma), patolojik kırık, ekstraoral fistül, oro-antral/oro-nazal ilişki, mandibula inferior sınırına veya sinüs tabanına uzanan osteoliz (Ruggiero et al., 2022a).

2.1.3. Mronj İnsidansı

Osteoporoz popülasyonunda görülme sıklığı:

Bifosfonatlar veya diğer nekrozla ilişkili olabilen ilaçlarla tedavi edilen hastalarda görülme sıklığını belirlemeyi amaçlayan prospektif kohort verilerinin yetersiz olması nedeniyle, osteoporoz hasta popülasyonunda MRONJ görülme sıklığının doğru bir şekilde tahmin edilmesi zordur. Osteoporoz hastalarında tahmini MRONJ insidansı, ilaca ve ilacım alım yoluna göre değişir. Khan, osteoporoz için oral bifosfonat kullanan hastalarda MRONJ riski, her 100.000 hasta başına yılda 1,04 ila 69 arasında değişebilir. Bununla birlikte, intravenöz bifosfonat alan hastalarda bu risk 100.000 hasta başına yılda 90'a kadar çıkabilir. Denosumab kullanan osteoporoz hastalarında ise bu risk 100.000 hasta başına yılda 30,2'ye kadar çıkabilir(Cranney et al., 2002). Osteoporoz hastalarında insidans oranı düşük olsa da, osteoporoz için tedavi gören mutlak insan sayısı yüksektir ve tedavi süresi onlarca yıl sürebilir; bu durumun, MRONJ gelişen nispeten yüksek sayıda osteoporoz hastası ile sonuçlanması beklenmektedir.

Kanser hastalarında görülme sıklığı:

Onkoloji hastalarındaki görülme sıklığı, osteoporoz hastalarına göre önemli ölçüde daha yüksektir, daha spesifik olarak intravenöz bifosfonat ile tedavi edilen onkoloji hastalarında, MRONJ görülme sıklığı 100.000 hastada senede 12.222'ye kadar çıkarken Denosumab ile tedavi edilen onkoloji hastalarında bu oran 100.000 hastada senede 2.316 olduğu tahmin edilmektedir(Cranney et al., 2002). Bevacizumab gibi antianjiyojenik ajanlarla tedavi edilen onkoloji hastalarında MRONJ riskinin %0,2 olduğu tahmin edilmektedir, ancak ek olarak bifosfonat almaları durumunda risk %0,9'a çıkmaktadır(Black et al., 2007a). Bu yüksek insidansın, onkoloji hastalarında osteoporozlu hastalarda kullanılan dozlara kıyasla kısa bir süre içinde de olsa daha yüksek dozlarda bisfosfonat kullanımına bağlı olduğuna inanılmaktadır (Miller et al., 2020; S. Papapoulos et al., 2012a; Ruggiero et al., 2014b). Onkoloji hastalarında osteoporoz

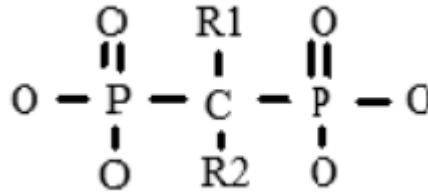
hastalarına kıyasla daha yüksek MRONJ insidansına ilişkin ek açıklamalar arasında, bifosfonat uygulama sıklığının daha yüksek olması ve osteoporoz hastalarında oral uygulamaya kıyasla onkoloji hastalarında ağırlıklı olarak intravenöz olan uygulama yolu yer almaktadır. Ek olarak, onkoloji hastalarının çoğuna, MRONJ gelişiminde rol oynadığı preklinik modellerde gösterilen anti-kanser ilaçları ve bifosfonatların yanı sıra kortikosteroid rejimi de verilmektedir.

2.1.4. İlaçlar

2.1.4.1. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar tıp alanında ilk defa, pirofosfatların kalsifikasyon üzerindeki inhibitör etkisinden yararlanmak amacıyla pirofosfat analoglarının araştırılması sırasında keşfedilen sentetik bileşiklerdir (Fleisch & Bisaz, 1962). Bifosfonatlar, osteoporoz, osteopeni, Paget hastalığı, osteoskleroz, fibröz displazi, osteogenezis imperfekta gibi kemik metabolizması hastalıklarının tedavisinde, akciğer ve meme kanserleri gibi kemiğe metastaz yapan tümörlerin tedavisinde ve multipl miyelom gibi kemik litik lezyonlarının kontrolünde kullanılır (Cremers & Papapoulos, 2011a).

Bifosfonatlar, stabil kemik mineralizasyonunu düzenleyen endojen inorganik pirofosfatların analoglarıdır. Bifosfonatlarda bulunan iki fosfat grubu, karbon atomuna fosfo-eter bağları (P-C-P) ile bağlanmıştır. Bifosfonatlarda merkezdeki karbon atomuna bağlı iki periferik zincir (R1, R2) mevcuttur. R1 pozisyonunda bulunan hidroksil grubu kalsiyuma ve kemik minerallerine olan afiniteyi arttırırken, azot grubu olan R2 zinciri antirezorptif mekanizmadan sorumludur (Stopeck et al., 2010).



Şekil 1. Bifosfonat molekül yapısı

Bifosfonatlar etki mekanizmalarına göre iki gruba ayrılır: nitrojen içermeyen bisfosfonatlar (örn. klodronat, etidronat, tiludronat) ve nitrojen içeren bisfosfonatlar (örn. aludronat, ibandronat, pamidronat, rosedronat, zoledronat) (RUSSELL et al., 2007a).

Nitrojen içermeyen bifosfonatlar eski nesil bifosfonatlardır ve kemik dokuda osteoklastlar tarafından tutularak hücre içinde adenosin trifosfat'ın (ATP) toksik analoglarına dönüştürülür ve etkilerini bu şekilde gösterirler. Vücutta hızla metabolize edilirler(Cizmeci Senel et al., 2007). Nitrojen içeren bifosfonatlar R2 yan zincirlerinde nitrojen atomu bulunduğu için kemiğe bağlanma kapasiteleri daha güçlüdür ve daha etkin olan ilaçlardır (Cremers & Papapoulos, 2011b). Bifosfonatların yapısında bulunan nitrojen içeren yan zincir ile amino terminal grup bu ilaçların antirezorptif potansiyelini arttırmaktadır (Ruggiero & Woo, 2008)Merkezlerindeki karbon atomu ile ise kemikteki hidroksiapatite bağlanırlar (Magremanne et al., 2014).

Bifosfonatların bağırsakta emilim oranı zayıftır. Bu nedenle bifosfonatların parenteral uygulaması daha etkilidir(Ezra & Golomb, 2000). Bifosfonatların yaklaşık üçte biri ila üçte ikisi kemik tarafından emilir ve kemik minerallerine bağlanır. Bifosfonatların kemik tarafından emilimi kemik dönüşüm hızına bağlıdır (Sato et al., 1991a). Bisfosfonatların geri kalanı böbrekler tarafından idrarla değişmeden atılır (RUSSELL et al., 2007a).

Bifosfonatlar hem oral yoldan hem de intravenöz olarak uygulanmaktadır. Bifosfonatlar oral olarak kullanıldıklarında emilimleri çok azdır ve kemikte artmış etkinlikte bu kompanse edilmektedir. Kan yoluyla vücutta dağılır, kemikte depo edilir ve böbreklerden değişmeden atılırlar (Crawford et al., 2009). Bifosfonatların kandaki ortalama ömürleri kısa olmasına rağmen (30 dakika-2 saat) kemikle bir kez bağlandıklarında ortalama 10 yıl bozulmadan kalabilirler. Bu nedenle, bifosfonatların terapötik etkileri yıllarca devam eder. Benzer şekilde, bifosfonatların olumsuz etkileri de uzun süre devam etmektedir (Coxon et al., 2008; Roelofs et al., 2010).

Bifosfonatların en önemli ve en güçlü etkileri osteoklastik aktivitenin inhibe edilmesidir. Bu durum klinik olarak osteoporoz ve kemik metastazlı kanser tedavisinde kullanımlarının en önde gelen endikasyonudur. Bifosfonatlar kemik metabolizmasına, osteoklastların hem sayısını hem de aktivitesini azaltarak etki göstermektedirler (MIGLIORATI et al., 2005). Bifosfonatların kemik üzerinde etkisi doku, hücresel ve moleküler düzeyde incelenebilir

Bifosfonatlar moleküler düzeyde, alkil zincirlerindeki azot atomu, osteoklastlar üzerinde toksik etki yaratarak osteoklastların hücre içi mekanizmalarına zarar verir(M. Sarasquete et al., 2009). Bifosfonatların kalsiyuma afinitesi, özellikle de rezorpsiyon

alanlarında kemiğin kalsiyum içeren esas minerali olan hidroksiapatite hızlı ve özgün olarak bağlanmasını sağlar. Bifosfonatların temel işlevi hücre içi mekanizmalar yoluyla osteoklastik kemik rezorpsiyonunu engellemektir. Bifosfonatların kemik yüzeyinde birikmesi onları osteoklastlarla doğrudan temasa sokar (Azuma et al., 1995). Kemik rezorpsiyonu için osteoklastlar, membranlarının periferik sınırına proton pompalayarak subosteoklastik boşlukta asidik bir mikro ortam (pH 2-4 arasında) üretirler (Blair et al., 1989a). Subosteoklastik boşluktaki bu asidik mikro ortam, hidroksiapatiti çözmek için asit fosfataz gibi salgılanan enzimleri aktive eder, bu da bifosfonatların ayrışmasına ve dış kemik yüzeyi ile temasa geçmesine yol açar (RUSSELL et al., 2007a). Bifosfonat molekülleri daha sonra osteoklastik endositoz ile osteoklast tarafından alınır, bu da bifosfonatların endositik veziküllere ve daha sonra sitozole geçmesiyle sonuçlanır (Sato et al., 1991). Osteoklast sitozolünde nitrojen içermeyen bisfosfonatların metabolizması, osteoklast apoptozunu indükleyen ATP analoglarıyla sonuçlanır. Nitrojen içeren bifosfonatlar mevalonat yolundaki farnesil pirofosfat sentaz enzimini inhibe eder, küçük GTPaz proteinlerinin prenilasyonunu (hidrofobik moleküllerin eklenmesini) önler, farnesil difosfat ve geranil difosfat oluşumunu engellerler ve böylece bu proteinler, osteoklastların fonksiyonu ve hayatta kalmasıyla bağdaşmayan, prenil edilmemiş formlarında birikirler. Bunun sonucunda da osteoklastın kemik rezorpsiyonu oluşturabilmesi için gereken yüzey özellikleri oluşamaz ve osteoklastik aktivite baskılanmış ve osteoklast apoptozisi indüklenmiş olur (Fleisch, 1998a). Nitrojen içeren bifosfonatlar, nitrojen içermeyen bifosfonatlardan önemli ölçüde daha güçlü ve etkili olduklarından, kemik metabolik hastalığının tedavisi için daha yaygın olarak reçete edilirler (GREEN, 2001).

Bifosfonatların doku düzeyindeki temel etkisi, kemik yıkımının engellenmesine bağlı kemik rejenerasyon mekanizmasının bozulmasıdır. Kemik yıkımının engellenmesi, yeni oluşan kemikte aktivasyon sıklığını azaltarak kemiğin daha az mineralize ve daha inelastik bir hale gelmesine yol açar ve bu durum kemik vitalitesinde azalmaya sebebiyet verir (Watts, 2001).

Bifosfonatlar, kemik matriksi içerisinde yer aldıktan sonra, aylardan yıllara varan süreler boyunca devam eden biyoyararlanım sağlarlar ve bu nedenle her türlü etki ve yan etkileri de uzun süreli görülmektedir. Erken yarı ömürlerinin yaklaşık olarak 10 gün olduğu belirtilmişse de kemikteki yarı ömürlerinin 10 yıla kadar uzayabildiği

düşünülmektedir. Nitrojen içerikli bir bifosfonat olan alendronat'ın iskeletsel yarı ömrünün 10,9 yıl olduğu gösterilmiştir (Shannon et al., 2011).

Ön çalışmalar, bisfosfonatların osteoblastlar ve osteositler üzerinde osteoklastlardan farklı bir etki mekanizmasına sahip olabileceğini, bu sayede hem osteoblastların hem de osteositlerin canlılığını koruyabileceğini düşündürmektedir (Bellido & Plotkin, 2011). Bu nedenle, osteoklastları etkilemeyen bir bifosfonat, osteoblastların ve osteositlerin apoptozunu önleyebilir (Plotkin et al., 2006). Bu etki daha düşük dozlarda geçerlidir. Bisfosfonatların, konneksin 43 tarafından oluşturulan kanalların geçirgenliğini artırarak ve hücre dışı sinyalle düzenlenen kinazların (ERK'ler) aktivasyonu yoluyla osteoblastları ve osteosit apoptozunu inhibe ettiği görülmektedir (Bellido & Plotkin, 2011).

Bifosfonatlar prostat kanseri, meme kanseri ve multipl miyelom gibi kanser tedavisi bağlamında sıklıkla kullanılmaktadır (Hortobagyi et al., 1996; Major, 2002). Kemik metastazları osteoblastik, osteolitik veya karışık olabilir (Roodman, 2004). Multipl miyelom ve meme kanserinin bir özelliği olan osteolitik lezyonlarda aşırı kemik tahribatı meydana gelir. Meme kanserinde tümör hücreleri; paratiroid hormon, interlökin-6, prostaglandin E2, tümör nekrotizan faktör ve koloni uyarıcı faktör gibi RANKL ekspresyonunu artıran, osteoklast farklılaşmasını ve aktivasyonunu uyaran ve kemik lizisine neden olan peptitler üretir. Kemik erimesi süreci, insülin benzeri büyüme faktörleri (IGF'ler), fibroblast büyüme faktörleri, trombosit türevi büyüme faktörü ve kemik morfogenetik proteinleri gibi paratiroid hormonu ile ilişkili peptid üretiminin artmasına yol açan faktörleri serbest bırakır. Bu faktörler aynı zamanda tümör büyümesini de arttırır. Bu kısır döngü kemik yıkımının ve tümör büyümesinin daha da artmasına neden olur (YIN et al., 2005).

Prostat kanseri gibi diğer kanser türleri osteoblastik lezyona ve lokal kemik oluşumuna neden olabilir. Mevcut literatür, osteoblastik metastazın aynı zamanda artan osteoblast aktivasyonuna ve artan tümör büyümesine yol açan bir kısır döngünün sonucu olabileceğini öne sürmektedir. Osteoblastik lezyondaki denge, kemik rezorpsiyonunun azalması ve kemik oluşumunun artması yönündedir. Prostat kanserinde azalan kemik rezorpsiyonu, tümör hücreleri tarafından salınan Prostat Spesifik Antijen (PSA) tarafından N-terminalindeki paratiroid hormonu ile ilişkili peptidin (PTHrP) bölünmesinden kaynaklanır (Roodman, 2004). Tümör hücrelerinde artan kemik oluşumu,

ürokinaz tipi plazminojen aktivatörü (u-PA), trombosit türevli büyüme faktörü (PDGF) ve Endotelin-1 (ET-1) üretiminin artmasından kaynaklanır. Bu proteinler, kemik mikroçevresindeki insülin benzeri büyüme faktörleri I ve II veya dönüştürücü büyüme faktörü b gibi osteoblastik büyüme faktörlerini serbest bırakarak kemik metastazını uyarır ve osteoblastları aktive eder. u-PA, kemik mikro ortamında üretilen TGF- β 'yı parçalayabilir ve aktive edebilir. TGF- β 'nın aktivasyonu, osteoblast ve osteoklast farklılaşmasını ve tümör hücrelerinin büyümesini düzenler; bu da bir kısır döngüyü aklı getirir (YIN et al., 2005).

Bifosfonatlar kanser tedavisinde kemikle ilgili olayların sayısını azaltmak için kullanılmıştır. Tümörün tipine ve etki mekanizmasına bağlı olarak bifosfonatlar hem in vitro hem de in vivo osteoklast apoptozuna neden olur. Bifosfonatlar kemik yüzeyindeki osteoklast sayısını azaltır ve dolayısıyla osteoklastik kemik rezorpsiyonunu azaltır, bu da kemik bütünlüğünün korunmasına yardımcı olur ve tümör hücreleriyle ilişkili kısır döngüyü kırar. Ayrıca bazı bifosfonatların osteoklast dışındaki hücreler üzerinde de etkisi vardır. Örneğin zoledronik asit, tümör hücrelerinin yapışmasını, istilasını ve çoğalmasını engeller ve T hücrelerini tümör hücrelerine karşı aktive eder (Kabelitz et al., 2007; Senaratne et al., 2000; Sun et al., 2010).

Osteoporoz, kemik kütlesinin azalması, kemik kuvvetinin azalması ve kırılmaya yatkınlığın artması sonucu ortaya çıkan sistemik bir durumdur. En sık görülen tip olan primer osteoporoz, kadınlarda erkeklerden daha sık görülür. İkincil osteoporoz, uzun süreli glukokortikoid kullanımı veya hiperparatiroidizm gibi belirli tıbbi durumların bir sonucu olarak ortaya çıkar (Mosekilde et al., 2013; Pietschmann et al., 2009).

Primer osteoporoz, menopoz sonrası kadınlarda östrojen eksikliğinin bir sonucu olarak en sık görülenidir. Erkeklerde osteoporoz vakalarının %40'a varan oranı ikincil nedenler olmadan tespit edilmektedir (Ebeling, 2008). Osteoporotik kemik kırığı ağrıya, geçici sakatlığa ve artan ölüm oranına neden olur. Bifosfonatlar osteoporoz tedavisinde kemik erimesini ve hiperkalsemiyi azaltmak, patolojik kemik kırıklarını önlemek amacıyla başarıyla kullanılmaktadır (Iwata et al., 2006; RUSSELL et al., 2007b; Watts, 2003). Yaşam beklentisinin artmasıyla birlikte, bifosfonatların osteoporoz için kullanımının da artması ve kadınlarda kullanım sıklığının erkeklere göre altı kat daha fazla olması beklenmektedir.

Osteitis deformans olarak da bilinen Paget hastalığı, genç yaşlarda nadir görülür ve 40 yaş üzerindeki bireylerin %3-4'ünde görülür (Resnick, 1988). Düşük kaliteli kemiğin aşırı rezorpsiyon ve aşırı üretiminin neden olduğu, kemik hipertrofisi ve osteoskleroz ile karakterize, kronik ilerleyici bir iskelet hastalığıdır (Meunier et al., 1980). Erken evrelerinde Paget hastalığı asemptomatiktir ve hastalarda bir veya birden fazla kemik etkilenebilir (Britton & Walsh, 2012). Geç evrelerde ağrı, düzensiz kalınlaşma, kemik ve iskelet elemanlarının genişlemesi veya deformasyonu ile ilişkilidir (Theodorou et al., 2011). Paget hastalığının tedavisinde kemik erimesini ve anormal yeniden şekillenmeyi azaltmak için oral ve intravenöz bifosfonatlar kullanılmıştır (Cundy & Bolland, 2008).

Nitrojen içeren bifosfonatlar terapötik amaca bağlı olarak 2 farklı modda uygulanır: intravenöz veya oral uygulama. İntravenöz uygulama metastatik kemik hastalığı veya malignite hiperkalsemisi olan hastalarda yüksek dozda yaklaşık 3 ila 4 haftada bir kullanılır. Son araştırmalar, zoledronik asit alan hastaların %96,0'ının, 6 aylık takipte terapötik yanıt aldığını, buna karşılık rosedronat alan hastaların ise %74,3'ünün terapötik yanıt aldığını göstermektedir. Serumdaki alkalın fosfataz (ALP) seviyeleri, zoledronik asit alan hastaların %88,6'sında normale dönerken, Risedronat alan hastaların %57,9'unda normalize olmuştur (Reid et al., 2005).

Postmenopozal osteoporoz veya 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 et al., 1998).

Etidronat nitrojen içermeyen, birinci jenerasyon bifosfonatlardandır. Total kalça replasmanı geçirmiş hastalarda operasyondan sonra gelişebilecek ektopik kalsifikasyonu engellemek ve mobilitiyi iyileştirmek amacıyla (Russell, 2011), Paget hastalığı, heterotopik ossifikasyon ve maligniteye bağlı hiperkalsemi, osteoporoz tedavisinde kullanılmaktadır. Terapötik etkisi ve etki gücü en zayıf olan bifosfonattır (Watts et al., 2020)

Klodronat nitrojen içermeyen, oral ve intravenöz kullanımı olan bifosfonattır. Etidronattan daha güçlü antirezorptif etkiye sahip olmakla birlikte, daha az güçlü bir mineralizasyon inhibitörüdür. Kemik metastazlarının önlenmesinde, Paget hastalığı, maligniteye bağlı hiperkalsemi ve osteoporozun tedavisinde kullanılmıştır. Multiple myelomada iskeletsel komplikasyonların önlenmesi ve ağrının hafifletilmesi için kullanılmıştır (McCloskey et al., 2021).

Tiludronat nitrojen içermeyen, oral yolla kullanılan, kemik mineral birikimini önemli ölçüde baskılamadan, kemik rezorpsiyonunu belirgin şekilde engelleyen bifosfonattır. Osteoporoz tedavisinde ve Paget hastalığında kullanılmaktadır (Bonjour et al., 1995).

Pamidronat nitrojen molekülü içeren ilk üretilmiş bifosfonattır. Nitrojen içermeyen etidronat ve klodronata göre etki gücü 10 ila 100 kat daha fazladır. Oral ve intravenöz kullanılabilen formları olmasına rağmen, oral kullanımda biyoyararlanımı çok düşük olduğu ve özofagal komplikasyonlara yol açma riski bulunduğu için, intravenöz kullanımı önerilmektedir (S. E. Papapoulos, 2020). Meme ve prostat kanseri veya multiple myelomadan kaynaklanan osteolitik kemik metastazları, maligniteye bağlı hiperkalsemi ve Paget hastalığı olan hastaların tedavisinde kullanılmaktadır (Coukell & Markham, 1998).

Alendronat nitrojen içermekte ve oral yolla kullanılmaktadır. Başlıca postmenopozal osteoporoz ve kortikosteroid kaynaklı osteoporoz olmak üzere, Paget hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır (McClung, 2003).

İbandronat nitrojen içeren hem oral hem intravenöz yolla kullanılabilen, potent bir bifosfonattır (McCormack & Plosker, 2006). Maligniteye bağlı hiperkalsemide, metastatik kemik hastalıklarında, kortikosteroide bağlı osteoporozun tedavisinde ve Paget hastalığında efektif olarak kullanılmaktadır (LeBoff et al., 2022).

Risedronat, nitrojen içeren, oral yolla alınan, alendronattan sonra en sık kullanılan bir aminobifosfonattır. Alendronat ve ibandronat ile eşdeğer etki gücüne sahiptir (Umland, 2001).

Zoledronat imidazol halkası içeren, klinik kullanımdaki etki gücü en fazla ve uzun etkili bifosfonattır ve sadece intravenöz yol ile uygulanır. Başlıca kullanım alanları osteoporoz, Paget hastalığı, multiple myelomadır. Kanserin kemik ile ilişkili komplikasyonlarını azaltmakta da kullanılmaktadır (Reid et al., 2020). Pamidronat ile

beraber, ilaca bağlı çene osteonekrozunun ilk rapor edildiği bifosfonat turevi ilaçtır (Marx, 2003).

2.1.4.2. Monoklonal Antikorlar

Spesifik biyolojik markerları hedef alan monoklonal antikorların (MAB) üretimi, hızla gelişmekte olan bir biyoteknoloji alanıdır. MAB'lar oldukça spesifik ilaçlardır ve kanser, inflamatuvar ve otoimmün durumlar gibi çok sayıda hastalık için üretilmekte ve kullanılmaktadır (Gharwan & Groninger, 2016).

Kanser tedavisinde MAB'lar, hücre büyümesi ve farklılaşmasında yer alan yüzey antijenlerine bağlanarak kanser hücrelerini hedef alırlar. MAB'lar hücre içine giremeyecek kadar büyük olduklarından dolayı etkilerini hücre yüzeyinde gösterirler. MAB'lar spesifik antijenlerine bağlandıklarında hücre yıkımı başlar. Bu ilaçlar kanser hücrelerinin immün hücre aracılığıyla ölümünün yanı sıra doğrudan apoptozu da indükleyebilirler (Coulson et al., 2014).

2.1.4.2.1 Denosumab

Denosumab, osteoporozlu hastalarda vertebral ve vertebra dışı kırık riskini azaltmak ve ayrıca kemik döngüsünde hızlı ve geri dönüşümlü bir azalma sağlayarak tüm bölgelerdeki kemik mineral yoğunluğunu arttırmak için kullanılır. Ayrıca prostat ve meme kanseri için hormon ablasyon tedavisi gören hastalarda kemik kaybını tedavi etmek ve önlemek için de kullanılır (Dahiya et al., 2015). Denosumabın birincil endikasyonu, kemik mineral yoğunluğunu artırmanın yanı sıra vertebral, vertebra dışı ve kalça kırıkları riskini azaltmak için yılda iki kez 60 mg subkütanöz olarak osteoporozun tedavisidir (Miller, 2011; Rachner et al., 2011; Weinerman & Usera, 2015). Multipl miyelomlu hastalarda denosumabın henüz endike olmadığı belirtilmelidir (Ruggiero et al., 2014c). Nitrojen içeren bisfosfonatların aksine Denosumab herhangi bir antianjiyogenik aktivite göstermez (Stresing et al., 2011). Denosumab, osteoklastın birincil düzenleyicisi olduğu bilinen RANKL'a bağlanan bir insan monoklonal antikorudur (Zaheer et al., 2015). Denosumab, RANKL için yapay bir reseptör görevi gören ve RANKL'ın RANK'a bağlanma miktarını azaltan osteoprotegerinin (OPG) etkisini taklit eder. Bu, osteoklastların farklılaşmasında, aktivasyonunda ve hayatta kalmasında inhibisyona yol

açar ve sonuçta antirezorptif bir etki oluşturur(Dahiya et al., 2015). Denosumabın biyoyararlanımı subkutan enjeksiyondan sonra %60'tan fazladır (Miller, 2011).

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).

2.1.4.2.2 Romosozumab

Romosozumab, osteoporotik kadınlarda fraktür önlemede kullanılan, yeni geliştirilmiş bir monoklonal antikordur. İntravenöz olarak uygulandığında Wnt yolağı aracılığı ile sklerostini inhibe ederek, kemik formasyonunu artırır ve kemik rezorpsiyonunu azaltır. Osteoporoz tedavisi için 2019 yılında FDA onayı almıştır. Fraktür riski yüksek olan osteoporozu mevcut post-menopozal kadınlarda, alendronat tedavisini takiben 12 ay boyunca romosozumab uygulaması, tek başına alendronat tedavisi ile karşılaştırıldığında daha düşük fraktür riski ile sonuçlanmıştır (Miller et al., 2021; Saag et al., 2017).

2.1.4.3. Anti-Anjiyojenik İlaçlar

Tümörlerdeki kanser hücrelerinin büyümesi ve metastazı için beslenmeye ve dolayısı ile kan damarlarına ihtiyaç duyması nedeniyle, kan damarı oluşumunu engellemek mortalite ve morbidite oranını düşürmek için gerekmektedir (Jain, 2005 ilaçlar tez detay). Anjiogenezis inhibitörleri, anjiogenezis sinyalizasyon kaskatını çeşitli sinyal verici moleküllere bağlanarak yeni kan damarı oluşumuna müdahale eder. Bu yeni ilaçlar; gastrointestinal tümör, böbrek kanseri, endokrin tümörler ve diğerlerinin tedavisinde kendilerini göstermişlerdir (Ruggiero ve ark 2014). Bu ilaçlar, iskemiye sebep olarak osteonekroz gelişimini tetiklemektedir. Anti-anjiyojenik ilaçlar, kan damarları ve lenf düğümleri boyunca kanser metastazını önlemek için kullanılmaktadır (AlRowis et al., 2022).

Anti anjiyojenik ilaçlar antirezorptif ilaçlarla birlikte kullanıldığında MRONJ riskinin arttığı bilinmektedir (Guarneri ve ark 2010, Saad ve ark 2012). Ancak

antirezortif ilaç kullanım hikayesi olmayan, yalnızca antianjiyogenik ilaç kullanan hastalarda bildirilen MRONJ vakaları da mevcuttur. Anti anjiyogenik ilaç kullanımına bağlı olarak gelişen çene osteonekrozu nadir görülür ancak bu ilaçların ciddi bir yan etkisidir (Pimolbutr ve ark 2018).

Anti-anjiyogenik ilaçlar tirozin kinaz inhibitörleri ve protein biyolojik ajanlar olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır (Sacco et al., 2022). Tirozin kinaz inhibitörleri, reseptör tirozin kinazların, kinaz aktivitesini inhibe eden ajanlardır. Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü Reseptör (Vascular Endothelial Growth Factor [VEGFR-2])'ün hücre içi bağlanma bölgesinde güçlü inhibitör etkiye sahiptir. Birinci nesil tirozin kinaz inhibitörleri olan sunitinib, sorafenib ve pazopanibler daha geniş bir kinaz inhibisyon etkisine sahiptir (Falcon et al., 2016).

Protein biyolojik ajanları ise monoklonal antikorları olan bevacizumab ve aflibercepti içerir. Bevacizumab VEGF'nin tüm izoformlarının biyolojik inaktivatörü olan rekombinant, insan monoklonal bir immünoglobulin G1 antikorudur (Hopp et al., 2012). Tümör vaskülarizasyonunu azaltır ve tümörün büyümesini engeller (Ramírez et al., 2015). Aflibercept ise VEGF, VEGF-B ve plasental büyüme faktörünü bağlayan bir VEGF reseptörü olarak işlev gören ve inhibisyon yapan rekombinant bir füzyon proteinidir (Falcon et al., 2016). Aflibercept, intravitreal enjeksiyon yoluyla metastatik kolorektal kanser, maküler dejenerasyon ve maküler ödem tedavisinde kullanılır. Bu ilacın osteonekrozdaki rolü, ilacın ürün özelliklerinin özetinde vurgulanmıştır ve çeşitli çalışmalarda ilacın MRONJ'a neden olduğunu gösterilmiştir (Tabernero ve ark., 2014).

2.1.5. Patofizyoloji

2014 yılındaki AAOMS görüş belgesinden bu yana hem klinik hem de özellikle preklinik hayvan çalışmalarından MRONJ patofizyolojisine ilişkin önemli bilgiler edinilmiştir. Hayvan çalışmalarının birtakım kısıtlamaları olduğu, çoğunlukla supratherapötik dozlar kullanıldığı ve muhtemelen klinik ortamı tam olarak yansıtmadığı unutulmamalıdır. Bununla birlikte, hastalık mekanizmalarının anlaşılmasında kritik öneme sahiptirler ve kanıta dayalı klinik karar verme için bir referans noktası olarak hizmet edebilirler (T. Aghaloo et al., 2015; Carlson et al., 2013). Çenelere özgü hastalık spesifikliği, önde gelen patofizyoloji hipotezleri; kemik remodelinginin inhibisyonu, inflamasyon veya enfeksiyon, anjiyogenez inhibisyonu, doğuştan gelen veya edinilmiş

immün fonksiyon bozukluğu ve genetik yatkınlığı içerecek şekilde odaklamıştır. Hem hayvan hem de insan çalışmaları, inflamasyon veya enfeksiyonla birlikte bir antirezortif ilacın MRONJ'u indüklemek için gerekli ve yeterli olduğunu göstermektedir. Bununla birlikte, konu hakkında daha fazla bilgi edinildikçe, MRONJ'nun çok faktörlü olduğu ve birden fazla hipotezin bu hastalığın genel patofizyolojisini açıklayabileceği giderek daha belirgin hale gelmektedir (Carlson et al., 2013; Ruggiero et al., 2014c).

2.1.5.1. Kemik Remodelasyonunun Engellenmesi:

MRONJ'un tanımı, antirezortif ilaçların oral veya parenteral olarak uygulanmasını içerir, öyle ki kemik remodelasyonunun baskılanması patofizyolojisinde merkezi bir hipotezidir. BP'ler ve denosumab (DMB) dahil olmak üzere antirezortif ilaçların osteoklast oluşumu, farklılaşması veya işlevi üzerinde doğrudan etkileri vardır. Osteoporozda, BP'ler kemik remodelasyonunu azaltmak, kemik mineral yoğunluğunu artırmak ve vertebral ve uzun kemik kırıklarını azaltmak için ilk basamak tedavidir (Black & Rosen, 2016; Johnston & Dagar, 2020). BP'ler, daha yüksek dozlarda, malignitenin hiperkalsemisi de dahil olmak üzere SRE'leri (İskeletle İlişkili Olaylar) azaltmak, şiddetli kemik ağrısını azaltmak ve yaşam kalitesini iyileştirmek için primer kemik malignitesinde ve kemik metastazlarında da kullanılır (Schwartz et al., 2022; Stewart, 2005). DMB sadece 2010 yılından beri kullanım için onaylanmış olmasına rağmen, kullanımı son on yılda hem osteoporoz hem de malignite için önemli ölçüde artmıştır. DMB kullananlarda MRONJ prevalansı, muhtemelen kemik rezorpsiyonunu inhibe etme gücünün artması nedeniyle en az BP kullananlar kadar yüksektir (Benjamin et al., 2016; Fizazi et al., 2011; Hallmer et al., 2018a). Hayvan çalışmaları DMB ile tedavi edilen farelerin alveolar kemiği çevresinde osteoklast bulunmadığını göstermektedir (Soundia et al., 2016). İnsan kemiği örnekleri de BP ile tedavi edilen hastalarda nekrotik kemiği çevreleyen işlevsel olmayan osteoklastların sayısının arttığını göstermektedir (Wehrhan et al., 2019) bu da MRONJ patofizyolojisinde önde gelen bir hipotez olarak kemik remodelasyonunun engellenmesini daha da güçlendirmektedir. DMB ile tedavi edilen hastalarda MRONJ'nin ortaya çıkmasıyla birlikte, altta yatan patofizyolojinin işlevsiz osteoklastları içerdiği giderek daha belirgin hale gelmektedir.

BP'lerin veya DMB'nin bırakılmasıyla değerlendiren hayvan çalışmaları, MRONJ'nin önlenmesi ve çözülmesinde kemik remodelinginin önemini daha da

vurgulamaktadır. Yerleşik ONJ'si olan kemirgenler, antirezorptifler bırakıldığında çözölememiştir. Bununla birlikte, diş çekiminden önce BP'lerin değil DMB'nin kesilmesi sıçanlarda MRONJ gelişimini başarıyla önlemiştir (de Molon et al., 2015; Hadaya et al., 2021).

Ayrıca, kemik oluşumunu indüklemek için doğrudan osteoblastlar üzerinde etkili olan ve dolaylı olarak osteoklastik kemik rezorpsiyonunu ve genel yeniden şekillenmeyi artıran paratiroid hormonunun MRONJ'yi önlediği ve kemirgenlerde ve hastalarda ilk olarak çekim soketi iyileşmesini iyileştirdiği gösterilmiştir (Chopra & Malhan, 2021; Kuroshima et al., 2014). Bu gözlem, MRONJ patogeneğinde osteoklast inhibisyonunun merkezi rolü için daha fazla destek sağlamaktadır.

2.1.5.2. Enflamasyon veya Enfeksiyon:

Çoğu çalışma MRONJ gelişimi için başlıca tetikleyici olay olarak diş çekimini bildirirse de, çekilen dişlerin çoğunda önceden var olan periodontal veya periapikal hastalık olduğu açıktır (Ficarra et al., 2005; Thumbigere-Math et al., 2014). Bu hasta bilgilerinden hareketle, MRONJ'un klinik, radyografik ve histolojik özelliklerini taklit etmek için enflamasyon veya enfeksiyon hayvan modelleri geliştirilmiştir (Aguirre et al., 2012; Reed et al., 1987). Özellikle MRONJ bölgesinde enflamatuvar sitokinlerin varlığı da enflamasyonun güçlü rolünü desteklemektedir (Soma et al., 2021). Artan sistemik enflamasyonun ve bunun MRONJ gelişimine katkısının kanıtı olarak, deneysel olarak indüklenen romatoid artritli fareler, artan oral kemik ekspozu, daha belirgin radyografik özellikler, yoğun lokal enflamatuvar infiltrat ve daha geniş histolojik nekroz alanları ile daha şiddetli MRONJ göstermiştir (de Molon et al., 2016). İnflamatuvar etiyolojiye daha fazla destek olarak, ligatürle indüklenen periodontitiste inflamatuvar nidusun çıkarılmasının farelerde MRONJ gelişimini iyileştirdiğini, inflamasyonun azaldığını ve hastalığın ilerlemesinin önlendiğini göstermiştir (Kim et al., 2018a). Ayrıca, anti-enflamatuvar özelliklere sahip periferik kan mononükleer hücrelerinin transplantasyonu, yumuşak doku iyileşmesini iyileştirerek, enflamatuvar polimorfonükleer hücreleri ve enflamatuvar belirteç ekspresyonunu azaltarak ve damarlanmayı artırarak MRONJ prevalansını azaltmıştır (Kuroshima et al., 2019). Bu prelinik bulgular, MRONJ hastalığının yaygınlığı, şiddeti ve çözünürlüğünde enflamasyon veya enfeksiyonun reddedilemez rolünü doğrulamaktadır.

Ekspoz nekrotik kemikte bakterilerin varlığı da hastalığın şiddetine katkıda bulunur; ağrı ve enfeksiyon belirtileri Evre 2 MRONJ'u tanımlar(Hansen et al., 2006; Mawardi et al., 2011; Ruggiero et al., 2014d). Kötü ağız hijyeni ve biyofilm varlığı MRONJ gelişimi ile ilişkilidir (Sedghizadeh et al., 2009; Vandone et al., 2012) ve antirezorptif tedaviye başlamadan önce ağız sağlığının korunması ve dental profilaksi MRONJ prevalansını azaltabilecektir(Francini et al., 2011; Migliorati et al., 2005). Daha da önemlisi, biyofilmi azaltmaya ve enfeksiyonu ortadan kaldırmaya yönelik klinik tedavi protokolleri, cerrahi işlem için kontrendikasyonu olan hastalarda debridman ve rezeksiyona önemli alternatifler olarak ortaya çıkmıştır(Hadaya et al., 2018).

2.1.5.3. Anjiyogenez İnhibisyonu:

Osteonekroz geleneksel olarak avasküler nekroz veya aseptik nekroz olarak tanımlanır ve en yaygın olarak femur başına kan akışının azalmasından sonra osteosit ölümü olarak karakterize edilir(Petek et al., 2019). Ancak MRONJ, antirezorptif veya antianjiyojenik ilaçlara maruz kaldıktan sonra maksillofasiyal bölgedeki nekrotik kemik olarak tanımlanır. Zoledronik asit gibi BP'ler anjiyogenezi in vitro ve in vivo olarak doğrudan inhibe eder (Kün-Darbois et al., 2018; Wood et al., 2002) ve hayvan modelleri MRONJ bölgelerinde vaskülaritenin azaldığını ve kemik iyileşmesinin erken aşamalarında mikrodamar sayılarının azaldığını göstermektedir(Gao et al., 2021). Buna ek olarak, normalde çekim soketi iyileşmesi sırasında görülen anjiyogenez BP'ler tarafından inhibe edilir ve hem BP'lerin hem de DMB'nin erken ve geç MRONJ gelişimi sırasında arteriyel alanı, venöz alanı ve periodontal dokuların genel vaskülaritesini azalttığı gösterilmiştir(Bi et al., 2010; Gkouveris et al., 2019). Önemli olarak, VEGF inhibitörleri, tirozin kinaz reseptör inhibitörleri ve immünomodülatör ilaçlar gibi antianjiyojenik ilaçlar,(Akita et al., 2018; Vallina et al., 2019) MRONJ ile ilişkili olabilir. Ayrıca, çeşitli çalışmalarda gösterildiği gibi,(Filleul et al., 2010; Rugani et al., 2016) hem antirezorptif hem de antianjiyojenik ilaçlar alan multipl miyelomlu hastalarda MRONJ prevalansı daha yüksektir. MRONJ tedavisinin önemli yönleri arasında hastalık sınırlarının belirlenmesi yer almaktadır; bu, açık MRONJ lezyonlarına bitişik mikrovasküler mukozal anormallikler görülebileceğinden zor olabilir(Bastos et al., 2017). Antianjiyojenik ilaç kullanan hastalarda MRONJ insidansının antirezorptif ilaç kullananlara göre çok daha düşüktür.

2.1.5.4. Doğuştan veya Edinilmiş İmmün Disfonksiyon:

Hayvan çalışmaları, inflamasyon veya enfeksiyonla birlikte antirezorptif bir ilacın MRONJ oluşturmak için gerekli ve yeterli olduğunu doğrulasa da, dental enfeksiyonu olan tüm hastalarda MRONJ gelişmez. Diyabet veya romatoid artrit gibi tıbbi komorbiditeleri olan veya bağışıklık sistemi baskılanmış hastaların, antirezorptif ajanlara maruz kalsın veya kalmasın MRONJ açısından önemli ölçüde daha yüksek risk altında olduğu iyi bilinmektedir (Ruggiero et al., 2022b). Metastatik veya primer kemik maligniteleri olan hastaların bağışıklık sistemi baskılanmıştır (Kabilova et al., 2014). Bu durum, kemoterapi, steroidler ve hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaçların (DMARD), antianjiyojenik ilaçlar ve bir antirezorptif ile birlikte MRONJ şiddetini veya prevalansını artırdığı hayvan çalışmalarıyla da doğrulanmıştır (T. L. Aghaloo & Tetradis, 2017; Hayano et al., 2020). Ayrıca, birden fazla kemoterapötik ajan alan multipl miyelomlu hastalarda daha yüksek MRONJ oranları ortaya çıkmaktadır (Bamias et al., 2005; Rugani et al., 2016). İmmün fonksiyon bozukluğunun üstesinden gelmek için iyileşmeyen MRONJ lezyonlarının mezenkimal kök hücrelerle (MSC'ler) yenilenmesi, özellikle immün sistemi baskılanmış hastalarda potansiyel bir terapötik ilgi alanıdır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, insan ve sıçan MRONJ nekrotik kemik örneklerinde sağlıklı hastalara ve MRONJ olmayan bölgelere kıyasla değişen T-hücresi sayıları ve paternleri gösterilmiştir (Qu et al., 2020). Klinik öncesi çalışmalar da adipoz veya kemik iliği kaynaklı MKH'lerle sistemik infüzyon sonrasında MRONJ lezyonlarının iyileştiğini veya önlendiğini göstermektedir (Barba-Recreo et al., 2015; Rodríguez-Lozano et al., 2020).

2.1.5.5. Genetik Faktörler:

MRONJ gelişimi ile ilişkili tek nükleotid polimorfizmlerini (SNP'ler) tanımlayan çeşitli raporlar mevcuttur. Bu SNP'lerin çoğu, genin kemik döngüsü, kolajen oluşumu veya belirli metabolik kemik hastalıkları ile ilişkili bölgelerinde yer almaktadır. Gerçekten de, SNP'lerin MRONJ'deki rolünü destekleyen kanıtlar giderek artmaktadır (M. E. Sarasquete et al., 2008; Yang et al., 2018). Kemik oluşumunu destekleyen bir kemik yeniden şekillendirme düzenleyicisi olan sirtuin-1 (SIRT1) MRONJ'ye karşı koruyucu olabilir. SIRT1 ayrıca hem enflamasyonun azaltılması hem de anjiyogenezin

indüklenmesinde rol oynar (Yang et al., 2020). PPAR gama, CYP2C8 dahil olmak üzere diğer genlerin de anjiyogenez, kemik yeniden şekillenmesi ve bağışıklık tepkilerindeki rolleri yoluyla MRONJ riskini artırdığı bildirilmiştir (K. H. Lee et al., 2019). Bu çalışmalar toplu olarak MRONJ'nin multifaktöriyel bir hastalık olduğunu ve gelişiminde genetik faktörlerin rol oynayabileceğini göstermektedir (Kastritis et al., 2017). Ancak genel olarak mevcut çalışmalar, ölçülen genetik faktörler ile MRONJ riski arasında ya zayıf bir ilişki olduğunu ya da hiç ilişki olmadığını belgelemektedir (Guo et al., 2020). Yatkınlığı belirlemek için, hem meme veya prostat kanseri metastazı, multipl miyelom veya osteoporozu olan hem de BP veya DMB ile tedavi edilen hastalarda, genetik risklerin doğrulandığı daha büyük örneklemeye sahip çalışmalar yapılmalıdır.

2.1.6. Mronj Gelişiminde Risk Faktörleri

2.1.6.1. İlaçla İlişkili Risk Faktörleri

MRONJ ile ilişkili ilaç riskini tahmin etmek için dikkate alınması gereken birincil parametre tedavi endikasyonudur (örn. malignite veya osteoporoz/osteopeni). Veriler, antirezorptif ilaçların (örn. BP'ler ve DMB) MRONJ gelişme riskinde artış ile ilişkili olduğunu göstermektedir. MRONJ riski malignite grubunda (<%5) osteoporoz grubuna (<%0,05) kıyasla oldukça yüksektir. Kanser hastaları arasında bir antirezorptif ilaca maruz kalan hastalar arasında MRONJ riskini tahmin etmek için, antirezorptif ilaçlara maruz kalmayan hastalarda MRONJ riski tahmin edilmelidir. Klinik çalışmalara kaydolun ve plasebo gruplarına atanan kanser hastaları arasında MRONJ riski yüzde 0 ile yüzde 0,7 arasında değişmektedir (Coleman et al., 2020; Valachis et al., 2013).

- a) Zoledronat ile tedavi edilen kanser hastaları arasında kümülatif MRONJ riski düşük tek haneli rakamlarda, < yüzde 5'te kümelenmekte ve yüzde 0 ile yüzde 18 arasında değişmektedir. Tahminlerdeki geniş varyasyon, çeşitli çalışmalarda bildirilen bir ila 10 yıllık farklı takip süreleri ile açıklanabilir. Zoledronata maruz kalan kanser hastaları arasında MRONJ riski, plasebo ile tedavi edilen kanser hastalarından 2-10 kat daha yüksektir.
- b) DMB ile tedavi edilen kanser hastaları arasında MRONJ riski yüzde 0 ile yüzde 6,9 arasında değişmektedir ve çoğu çalışmada bu oran yüzde 5'in altındadır. DMB'ye maruz kalan kanser hastaları arasındaki MRONJ riski,

zoledronata maruz kalan kanser hastalarındaki MRONJ riski ile karşılaştırılabilir (Ruggiero et al., 2022b).

Çeşitli araştırmalarda MRONJ için risk faktörü olarak çok sayıda ilaç ailesini gösterilmiştir. Bu ilaçlar arasında sunitinib gibi tirozin kinaz inhibitörleri (TKI'ler), monoklonal antikorlar (bevacizumab), füzyon proteinleri (aflibercept), mTOR inhibitörleri (everolimus), radyofarmasötikler (radyum 223), selektif östrojen reseptör modülatörleri (raloksifen) ve immünosupresanlar (metotreksat ve kortikosteroidler) bulunmaktadır.

Antirezorptif ilaçlarla karşılaştırıldığında, MRONJ için risk faktörü olarak diğer ilaç ailelerini destekleyen kanıt seviyesi seviye 5'tir (örneğin, izole vaka raporları veya mini vaka serileri [<5 vaka])(Fusco et al., 2016; Sacco et al., 2020). Kanser hastalarının çoklu ilaç yönetimi, kanser ve immünosupresyonun antirezorptif ajanlara maruz kalmadan MRONJ için risk faktörleri olduğu gerçeği ile birleştiğinde, AAOMS, tek bir ilacın MRONJ için etiyolojik ajan olarak tanımlanmasının vaka raporlarında veya mini vaka serilerinde olası görünmediğine inanmaktadır. Antiresorptif olmayan ajanlarla ilişkili MRONJ riskini ölçmek için daha fazla kontrollü prospektif çalışma yapılması gerekecektir.

2.1.6.2. Osteoporoz Hastaları Arasında Mronj Riski

- a. BP'lere maruz kalan osteoporotik hastalar arasında MRONJ riski. Osteoporoz klinik çalışmalarında kayıtlı plasebo gruplarına atanan çalışma denekleri arasında MRONJ riski yüzde 0 ile yüzde 0,02 arasında değişmektedir(Cosman et al., 2016a; Grbic et al., 2010; S. Papapoulos et al., 2012b). BP'lerle tedavi edilen çalışma denekleri arasında MRONJ riski yüzde 0,02 ile yüzde 0,05 arasındadır(Ruggiero et al., 2022b). IV zoledronata maruz kalan hastalar arasında MRONJ riskinin %0,02 (10.000'de 2) olduğu tahmin edilmektedir. Oral bifosfonatlara maruz kalan hastalar için MRONJ riskinin %0,05 (10.000'de 5) olduğu tahmin edilmektedir.
- b. RANK-L inhibitörlerine maruz kalan osteoporotik hastalar arasında MRONJ riski. 10 yıllık takip sonrasında, DMB'ye maruz kalan hastalar arasında

MRONJ riskinin yüzde 0,3 olduğu bildirilmiştir; bu oran BP'lerden neredeyse bir kat daha yüksektir(Bone et al., 2017).

- c. Romosozumab'a maruz kalındığında MRONJ riski yüzde 0,03 ila yüzde 0,05 arasındadır(Cosman et al., 2016b; Saag et al., 2017). Plasebo grubunda MRONJ vakası görülmemiştir(Cosman et al., 2016b). MRONJ için bir risk faktörü olarak rolünü değerlendirmek üzere romosozumabın izlenmeye devam edilmesi önemli olacaktır.

Bu mevcut veri incelemesine dayanarak, BP'ler, DMB ve romosozumaba maruz kalan osteoporotik hastalar arasında MRONJ gelişme riski düşüktür(Ruggiero et al., 2022b).

2.1.6.3. Malign Olmayan Kemik Hastalığı Olan Hastalarda Mronj Riski:

- a. AAOMS, DMB'nin agresif dev hücreli kemik tümörlerini tedavi etmek için kullanıldığı iki çalışma tespit etmiştir(Chawla et al., 2019; Rutkowski et al., 2018). Bu iki çalışmada MRONJ gelişme riski geniş olup yüzde 0,7 ila yüzde 5 arasında değişmektedir. Antirezorptiflerle tedavi edilen malign olmayan kemik hastalığı olan hastalar arasında MRONJ için risk tahminini doğrulamak için ek çalışmalara ihtiyaç duyulacaktır.
- b. Osteogenezis imperfekta ve diğer durumlar için pediatrik popülasyonda MRONJ oluşumunu tanımlayan çok sınırlı veri vardır. Osteogenezis imperfekta çocuklar arasında MRONJ riskini tahmin eden bir sistematik derlemede, 4,5 ila 6,8 yıl boyunca tedavi edilen 486 denekten oluşan bir örnekleme hiçbir MRONJ vakası tespit edilmemiştir (Hennedige et al., 2013). BP'ler kullanılarak tedavi edilen çeşitli durumlar için 24 yaşın altındakiler arasında MRONJ riskini tahmin eden farklı bir sistematik derlemede, hiçbir MRONJ vakası bildirilmemiştir (Duarte et al., 2020).

Her iki sistematik incelemeye dahil edilen çalışmaların genel kalitesi, küçük örneklem boyutları veya MRONJ ile ilgili risk faktörlerinin eksikliği ile sınırlıydı.

2.1.6.4. Mronj İçin Bir Risk Faktörü Olarak İlaç Tedavisinin Süresi

Tedavi endikasyonlarına bakılmaksızın, antirezorptif tedavinin süresi MRONJ gelişimi için bir risk faktörüdür. Zoledronat veya DMB'ye maruz kalan kanser hastaları arasında (n = 5.723), MRONJ gelişme riski sırasıyla 1 yılda yüzde 0,5 ve yüzde 0,8, 2 yılda yüzde 1,0 ve yüzde 1,8 ve 3 yılda yüzde 1,3 ve yüzde 1,8 olmuştur (Henry et al., 2014). Ng ve arkadaşları tarafından yapılan daha yeni bir sistematik incelemede, zoledronat ile tedavi edilen kanser hastaları arasında MRONJ riski, 2 yıllık tedaviden sonra yüzde 1,6 ila yüzde 4 ve 2 yıldan fazla tedavide yüzde 3,8 ila yüzde 18'dir. Benzer şekilde, DMB için MRONJ gelişme riskleri <24 ay ve >24 ay maruziyette sırasıyla yüzde 1,9 ve yüzde 6,9'dur (Ng et al., 2021).

Osteoporozu yönetmek için bifosfonat tedavisi alan hastalar için süreye ilişkin veriler karışıktır. İlk zamanlarda, MRONJ prevalansının retrospektif analize dayalı olarak başlangıçta yüzde 0'a yakın iken dört veya daha fazla yıl BP maruziyetinden sonra yüzde 0,21'e yükseldiği bildirilmiştir (Lo et al., 2010; Ruggiero et al., 2022b). Büyük bir prospektif, randomize plasebo kontrollü çalışmadan elde edilen daha yeni veriler, 9 yıla kadar tedavi edilen hastalarda MRONJ'da önemli bir artış olmadığını göstermektedir (Black et al., 2007b, 2012, 2015). Ayrıca, osteoporoz tedavisi gören herhangi bir grupta yüzde 0,21'lik bir MRONJ prevalansını destekleyen veri veya genel klinik deneyim yoktur. Bu nedenle, süre bir risk faktörü olsa da, genel risk düşük kalmaktadır.

2.1.6.5. Lokal Faktörler:

Dentoalveolar Operasyonlar:

Dentoalveolar operasyonlar MRONJ gelişimi için en yaygın tanımlanabilir predispozan faktördür. Çeşitli çalışmalar MRONJ'li hastalar arasında diş çekiminin yüzde 62 ila yüzde 82 arasında değişen oranlarda predispozan bir olay olarak gösterildiğini bildirmektedir (Aljohani et al., 2017; Hallmer et al., 2018a; Saad et al., 2012). BP'lere maruz kalan osteoporotik hastalar arasında diş çekimi sonrasında MRONJ riskine ilişkin güncel tahminler yüzde 0 ila yüzde 0,15 arasında değişmektedir (Gaudin et al., 2015; Shudo et al., 2018). DMB'ye maruz kalan osteoporotik hastalar için diş çekimi sonrasında MRONJ riski yüzde 1'dir.

BP'lere maruz kalan kanser hastalarında, diş çekiminden sonra MRONJ gelişme riski yüzde 1,6 ile yüzde 14,8 arasında değişmektedir(Mozzati et al., 2012; Scoletta et al., 2013). Küçük bir vaka serisinde, 102 diş çekimi yapılan 61 denekte, diş çekiminden sonra MRONJ riski yüzde 13,1'dir (Bodem et al., 2015). Gaudin ve arkadaşları tarafından yapılan sistematik bir incelemede, diş çekimi sonrası MRONJ riskinin (n = 564) yüzde 3,2 olduğu tahmin edilmiştir (Gaudin et al., 2015). Diş çekimi yapılan yüksek riskli hastalarda MRONJ gelişme tahminleri farklılık göstermekle birlikte, ışınlanmış hastalarda diş çekimi sonrası osteoradyonekroz tahminlerine benzer şekilde yüzde 1 ile yüzde 5 arasında kümelenmektedir.

Dental implant yerleştirme ve endodontik veya periodontal prosedürler gibi diğer dentoalveolar operasyonlar için antirezorptif ilaçlara maruz kalan hastalarda MRONJ gelişme riski bilinmemektedir (McGowan et al., 2018). DMB ile tedavi edilen hastalarda implant yerleştirme sonrası MRONJ riski yüzde 0,5 olarak bildirilmiştir(Watts et al., 2019).

Anatomik Faktörler:

MRONJ için anatomik risk faktörlerine ilişkin sınırlı sayıda yeni bilgi mevcuttur. MRONJ'un mandibulada (yüzde 75) görülme olasılığı maksillaya (yüzde 25) göre daha yüksektir ancak her iki çenede de (yüzde 4,5) görülebilir (Hallmer et al., 2018a; Saad et al., 2012). Protez kullanımı, zoledronata maruz kalan kanser hastaları arasında MRONJ için artmış risk ile ilişkilendirilmiştir (OR = 4. 9; yüzde 95 GA = 1,2 ila 20,1) (Kyrgidis et al., 2008). Vahtsevanos ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, intravenöz zoledronat, ibandronat veya pamidronat ile tedavi edilen 1.621 kanser hastasından oluşan bir örnekleme, protez kullananlar arasında MRONJ riski iki kat artmıştır (Vahtsevanos et al., 2009).

Eşlik Eden Ağız Hastalığı:

Periodontal hastalık veya periapikal patoloji gibi önceden var olan enflamatuar diş hastalığı bir risk faktörü olarak gösterilmektedir(Hallmer et al., 2018a; McGowan et al., 2018). MRONJ'lu kanser hastaları arasında, önceden var olan enflamatuar diş hastalığı vakaların yüzde 50'sinde bir risk faktörüydü(Saad et al., 2012; Yamazaki et al., 2012). Enflamatuar diş hastalığının yaygın bir tedavisinin diş çekimi olduğu göz önüne

alındığında, önceden var olan diş hastalığı diş çekimi ile MRONJ riski arasındaki ilişkiyi karıştırabilir. Diş çekimi, MRONJ'yi tetikleyen bir durumdan çok, MRONJ'nin ortaya çıkmasına neden olabilir. Diş çekimi ile MRONJ arasındaki ilişkinin, önceden var olan diş hastalığının etkileri göz önüne alınarak değerlendirilmesi önemli olabilir. Diş çekimi ve periodontal hastalık gibi belirgin dental risk faktörlerinin yanı sıra, bazen "spontan" MRONJ vakaları da görülebilmektedir, yani tanımlanabilir bir dental risk faktörü olmaksızın MRONJ gelişebilir (McGowan et al., 2018).

2.1.5.6. Demografik ve Sistemik Faktörler ve Diğer İlaçlar

Yaş ve cinsiyet MRONJ için risk faktörleri olarak değişken şekilde rapor edilmiştir. Kadın popülasyonunda MRONJ prevalansının daha yüksek olması muhtemelen ajanların reçete edildiği altta yatan hastalığın bir yansımasıdır (örn. osteoporoz, meme kanseri). Daha önce belirtildiği gibi, iyi huylu kemik hastalıkları için antirezorptiflerle tedavi edilen 24 yaşın altındaki kişilerde, uzun bir tedavi süresinden sonra bile MRONJ için herhangi bir risk görülmemiştir. Sistemik incelemelere dahil edilen çalışmaların genel kalitesi, küçük örneklem boyutlarına ve MRONJ ile ilgili diğer risk faktörlerinin eksikliğine dayanmaktadır. Pediatrik popülasyonda MRONJ gelişme riski sürekli gözetim gerektirmektedir. Kortikosteroidler MRONJ için artmış risk ile ilişkilidir(McGowan et al., 2018; Saad et al., 2012; Tsao et al., 2013). Kortikosteroidlerin antiresorptif ajanlarla birlikte verildiğinde MRONJ riskini artırdığına dair endişeler vardır. Anemi (hemoglobin < 10 g/dL) ve diyabet gibi komorbid durumların MRONJ riskinde artışla ilişkili olduğu tutarsız bir şekilde bildirilmiştir(Saad et al., 2012; Tsao et al., 2013). Kanser türü de değişken bir risk faktörü olarak bildirilmiştir (Vahtsevanos et al., 2009).

Tütün kullanımı MRONJ için bir risk faktörü olarak değişken bir şekilde rapor edilmiştir. Bir vaka kontrol çalışmasında, tütün kullanımı kanser hastalarında MRONJ için bir risk faktörü olarak istatistiksel öneme yaklaşmıştır (OR = 3.0; yüzde 95 CI = 0.8 ila 10.4)(Kyrgidis et al., 2008).

Daha yeni bir vaka kontrollü çalışmada, zolendronata maruz kalan kanser hastalarından oluşan bir örneklemde tütün kullanımı ONJ ile ilişkili bulunmamıştır(Tsao et al., 2013). Vahtsevanos tütün kullanımı ile MRONJ arasında bir ilişki bildirmemiştir(Vahtsevanos et al., 2009).

Özet olarak, mevcut literatür MRONJ riskinin antirezorptif tedavi alan kanser hastalarında osteoporoz için antirezorptif tedavi alan hastalara kıyasla önemli ölçüde daha yüksek olduğunu teyit etmektedir. Ayrıca, antirezorptif tedavi alan osteoporoz hastalarında MRONJ riski, ilaç türü (BP'ler, DMB, romoszumab) veya dozaj programı ne olursa olsun çok düşük olmaya devam etmektedir.

2.1.7. Mronj Radyografik Özellikleri

MRONJ'un radyografik özellikleri spesifik değildir. Panoramik ve periapikal radyografide hastalığın erken evrelerinde sınırlı derecede dekalsifikasyon olduğu için genellikle herhangi bir anormallik gözlenmez. Bifosfonat alan hastaların dental radyografileri herhangi bir radyografik bulgu vermemeleri nedeniyle erken tanıya izin vermemektedir. Bifosfonat alan hastalardaki radyografik bulgular arasında; osteoskleroz, osteoliz, yoğun woven kemik, kalınlaşmış lamina dura, subperiosteal kemik depozisyonu ve cerrahi sonrası kemik iyileşmesi başarısızlığı yer alır(Arce et al., 2009; Khosla et al., 2007). 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 yoğunluğunda artma, nekrotik kemiğin etrafındaki radyopak alanlarla birlikte görülen sekestr formasyonu, mandibular kanal ile maksiller sinüs tabanı kortikal kemiğinde kalınlaşma, periosteal reaksiyon ve patolojik fraktür görülebilmektedir (Khan et al., 2015). Panoramik ve periapikal radyografi, osteonekroz hastalarının takibinde de faydalıdır.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ile ilgili bulgular da iki boyutlu radyografilerdeki gibi spesifik değildir, ancak bu görüntüleme kemik mineralizasyonundaki değişikliklere daha duyarlı olduğu için fokal sklerozu, lamina durada kalınlaşmayı, erken sekestr oluşumunu ve periost reaksiyonunu gösterme olasılığı daha yüksektir(Bianchi et al., 2007). BT görüntülerinin ayrıca, cerrahi tedavi planlamasında etkilenen kemiğin belirlenmesinde daha yararlı olduğu kanıtlanmıştır (Treister et al., 2010). Konik ışınli bilgisayarlı tomografi, maksillofasiyal bölgenin görüntülenmesinde BT'ye kıyasla önemli ölçüde düşük radyasyon dozuna sahipken BT ile benzer şekilde kemik değişikliklerini inceleme imkanı sunar (Dimopoulos et al., 2006). Osteonekrotik alanların konik ışınli bilgisayarlı tomografi görüntülemeindeki bulguları bilgisayarlı tomografideki gibi artmış kemik

yoğunluğu, osteoliz, kortikal erozyonlar, sekestrasyon ve periosteal kemik reaksiyonunu içermektedir (Torres et al., 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 özgülüğünün düşük olması nedeniyle erken dönemde hastalığın teşhisinde sınırlı bir faydaya sahiptir (García-Ferrer et al., 2008).

2.1.8. Mronj'un Önlenmesi

Çok sayıda çalışma, tedaviye başlamadan önce yüksek riskli cerrahi prosedürlerin uygulanması, preoperatif ve postoperatif antibiyotiklerin ve antimikrobiyal ağız gargaralarının kullanılması, öncelikle çekim bölgelerinin primer kapatılması, ve iyi ağız hijyeninin sürdürülmesi dahil olmak üzere MRONJ riskini azaltmak için potansiyel olarak değiştirilebilir faktörleri göstermektedir(Ruggiero et al., 2022b). Sigarayı bırakma ve diyabet optimizasyonu gibi genel hasta sağlığının en üst düzeye çıkarılması her zaman endikedir. Hiçbir strateji veya stratejiler topluluğu tüm MRONJ risklerini ortadan kaldırmasa da, bu önleyici prosedürler tavsiye edilmektedir. MRONJ'nin önlenmesi, antirezorptif tedaviler alan hastaların kemik yara iyileşme kapasitesinin değişebileceğinin ve bunun da MRONJ gelişimi için bir risk oluşturabileceğinin farkına varılmasıyla başlar. Tıp ve diş hekimliğindeki diğer yaygın önleyici stratejilere benzer şekilde, sağlık hizmeti sağlayıcılarının MRONJ riskini en aza indirmek için koordineli diş bakımı ve tedavi öncesi yönetimin önemini kabul etmeleri gerekir. Bu da hastaları, diş hekimlerini ve tıp uzmanlarını bu tedavilerle ilişkili gerçek riskler ve MRONJ gelişimini azaltabilecek klinik önleme paradigmaları konusunda eğitmek için sürekli bir çaba gerektirmektedir.

AAOMS, antirezorptif tedaviler alan hastaların tedavisinde multidisipliner bir yaklaşımın önemini vurgulamaktadır. Bu, tek başına veya antirezorptiflerle birlikte alınan diğer immün modölatörler veya hedefe yönelik tedaviler için de geçerli olabilir. Bu yaklaşım, bir hastanın bu tedavilerden fayda göreceği belirlendiğinde uygun bir diş hekimi ile konsültasyonu da içerir.

Ağız Sağlığının Optimizasyonu:

2014 AAOMS görüş belgesi, MRONJ insidansını azaltan geçerli profilaktik tedavi stratejilerini tanımlamıştır. Bu stratejilerin etkinliği, tedavi öncesi dental taramanın ve düzenli dental gözetimin önemini ortaya koyan müteakip çalışmalarla doğrulanmaya devam etmektedir. Antirezorptif tedaviye başlamadan önce erken tarama ve uygun diş bakımının başlatılmasını destekleyen çalışmalar mevcuttur (Campisi et al., 2020; Khan et al., 2015b; Mücke et al., 2016). Bu önleyici yönetim stratejileri sadece MRONJ riskini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda tüm hastaların optimum ağız sağlığı ile elde ettiği faydaları da artırır (Edwards et al., 2008; Mücke et al., 2016).

Kemik metastazı bulunan prostat kanseri hastaları üzerinde gerçekleştirilen bir prospektif çalışmada, düzenli bir diş sağlığı izleme sisteminin uygulanması, sadece semptomatik tedaviye göre, MRONJ riskini 2,5 kat azaltmıştır (Mücke et al., 2016).

Periodontal veya periapikal enflamasyonun, sistemik antirezorptif tedavi bağlamında kemik nekrozu gelişimini destekleyen yerel bir ortam yaratmada kilit bir rol oynadığını gösteren birçok hayvan çalışması vardır (T. L. Aghaloo et al., 2011; de Molon et al., 2014; Kim et al., 2018; Messer et al., 2019). MRONJ gelişme riski olan hastalar için tedavi planlaması, ağız boşluğunun kapsamlı bir muayenesini ve endike olduğunda radyografik bir değerlendirmeyi içermelidir. İlaç tedavileri başladığında daha da kötüleşebilecek gelecekteki sekelleri önlemek için hem akut enfeksiyonu hem de potansiyel enfeksiyon bölgelerini belirlemek önemlidir. Klinik ve radyografik değerlendirme sırasında göz önünde bulundurulması gerekenler arasında hasta motivasyonu, diş bakımı konusunda hasta eğitimi, florür uygulaması, klorheksidin gargara, periodontal hastalık, kök parçalarının varlığı, çürük, periapikal patoloji, dişsizlik ve protez stabilitesi yer almaktadır (Hinchy et al., 2013).

Antirezorptif tedavi kullanımı düşünüldüğünde erken dental konsültasyonun ek bir faydası da hastanın tedaviye onay vermeden önce bu ilaç tedavileriyle ilişkili riskler ve önerilen dental önleyici tedbirlerin alınmamasından kaynaklanan riskler konusunda bilgilendirilmesidir.

Diş Çekimi veya Osseöz Yaralanma İçeren Diğer Prosedürler Öncesinde Risk Altındaki İlaç Tedavisinin Durdurulması (İlaç Tatili)

Dentoalveolar cerrahi geçiren hastalarda MRONJ riskini azaltmak amacıyla antirezorptif ilaç tatillerinin klinik uygulaması, hem 2014 öncesi AAOMS görüş belgesinde hem de 2021'de tartışmalı bir konu olmuştur. İlaç tatili uygulaması, birçok

uluslararası profesyonel topluluk tarafından önerilmiş ve kabul edilmiş olsa da, bu görüşleri destekleyen veya çürüten yeterli kanıt mevcut değildir. İlaç tatillerinin etkinliğini değerlendirmekteki zorluk, MRONJ'nin bu hasta grubunda nadir görülmesinden kaynaklanmaktadır. Dolayısıyla, az sayıda vaka rapor edildiğinden, randomize kontrollü çalışmalar, etkili tedavi protokollerini oluşturmak için yeterli veri sunmamaktadır. 2020 tarihli bir sistematik derlemede, antirezorptif ilaç tatillerinin etkinliğini inceleyen farklı makaleler, tatil uygulamasını destekleyen veya reddeden yüksek düzeyde kanıt bulunmadığını ortaya koymuştur (Ruggiero et al., 2022b).

İlaç tatilinin tarihsel olarak yüksek riskli cerrahi prosedürlerden sonra MRONJ prevalansını azaltmayı hedeflediği bilinmektedir. Ancak, bu uygulama ile ilgili endişeler, SRE'ler ve kırıkların ortaya çıkışı ile birlikte antirezorptif tedavinin etkinliğinin azalmasıdır. İlaç tatilini değerlendirirken dikkate alınması gereken faktörler şunlardır: hastalığa bağlı riskler (kansere bağlı osteoporoz gibi), ilaç dozaj sıklığı ve tedavi süresi, mevcut eşlik eden hastalıklar, kullanılan diğer ilaçlar (özellikle kemoterapi, steroidler veya antianjiyojenikler), altta yatan enfeksiyon veya inflamasyonun durumu ve uygulanacak cerrahinin kapsamı. Çalışma grubu, ilaç tatilleri hakkında ortak bir görüş oluşturamamış ve önceki tavsiyelere dayanarak, bazıları vaka bazında ilaç tatili önermişken, diğerleri antirezorptif tedavinin durdurulmasının potansiyel zararlarının yararlarından ağır basabileceğini savunarak ilaç tatillerini hiçbir şekilde önermemiştir. Sonuç olarak, grup üyeleri bu konuda eşit şekilde ikiye bölünmüştür.

2.1.9 Mronj Tedavi Seçenekleri

AAOMS, MRONJ'lu hastaların değerlendirilmesini ve yönetim stratejilerini kolaylaştırmak için bir dizi tedavi algoritması geliştirmiştir. Bu stratejiler, nonoperatif ve operatif tedavilerin ve bunlarla ilişkili sonuçların güncel bir incelemesine dayanmaktadır. Tedavi yöntemine karar verirken cerrahi yargıya ve hasta faktörlerine dayalı olarak hastalığın tüm evreleri için hem nonoperatif hem de operatif yönetimin kabul edilebilir olduğuna vurgu yapılmaktadır.

Nonoperatif tedavi:

MRONJ tedavisinde nonoperatif tedavilerin etkinliği literatürde belgelenmiştir ve operatif tedaviyi de içeren yönetim stratejileri yelpazesine faydalı bir ek sağlar.

Ameliyatsız stratejiler, özellikle önemli komorbiditelerin operatif tedaviyi engellediği durumlarda, tüm aşamalarda faydalı olabilir. Ayrıca hastalığın stabilizasyonu veya erken evrelerde iyileşme ile sonuçlanabilirler. Hem operatif hem de nonoperatif tedavilerin amacı küratif tedavi ve yaşam kalitesinin iyileştirilmesidir. Nonoperatif tedavi ağırlıklı olarak hasta eğitimi, ağrı kontrolü ve açıkta kalan nekrotik kemiğin sekestrasyonuna izin vermek için sekonder enfeksiyonun kontrolüne odaklanır (Hadaya et al., 2018; Ruggiero et al., 2014). Operatif ve nonoperatif tedaviye ilişkin kararlar hastaya özgü olmalı ve bireysel ihtiyaçlara göre uyarlanmalıdır. Risk ve fayda oranı (mevcut semptomolojileri ile yaşam kalitesi dahil), enfeksiyon ve hastalığın yayılmasını önlemek için iyi yara bakımı yapabilme yeteneği, büyük bir cerrahi prosedürden kaynaklanan morbidite ve marjinal veya segmental rezeksiyon sonrası oral fonksiyon veya dental rehabilitasyon dikkate alınmalıdır. MRONJ lezyonlarının değerlendirilmesinde radyografik görüntüleme son derece önemlidir. Üç boyutlu görüntüleme, oluşmakta olan veya tamamen oluşmuş sekestrları tanımlayabilir ve potansiyel olarak cerrahi prosedürün invazivliğini azaltabilir. Cerrahi defektin rekonstrüksiyonu için maksiller veya mandibular bütünlüğün korunması arzu edilir.

Evre 1 hastalar, biyofilmi nekrotik kemik yüzeyinden uzaklaştırmak için klorheksidin yara bakımı ve iyileştirilmiş ağız hijyeni ile yönetilebilir (Hadaya et al., 2018). Hastalığın ilerlemediği ve hastanın yeterli yaşam kalitesine sahip olduğu durumlarda cerrahi endike olmayabilir (Coropciuc et al., 2017; Hadaya et al., 2018). Evre 2 hastalar lokal yara bakımı ile mücadele edebilir ve semptom kontrolü için antibiyotik gerektirebilir. Nonoperatif tedaviye dirençli olan veya yeterli hijyeni sağlayamayan hastalar operatif tedaviden fayda görebilir. Gelişmekte olan veya yerleşik kemik sekestrlarının varlığında, nihai sekestrektomiye izin vermek için nonoperatif tedavi endike olabilir. Açıkta kalan nekrotik kemiğin eksfoliasyonu genellikle hastalığın rezolüsyonu ile sonuçlanacaktır (Hadaya et al., 2018; Soundia et al., 2018; Varoni et al., 2021). Bu nedenle, Evre 2 veya 3 hastalığı olan ve cerrahi tedavi için kontrendikasyonları olan hastalar için nonoperatif tedaviler endike olabilir. Hiperbarik oksijen veya ozon tedavisi gibi yardımcı tedavilerin kullanımının MRONJ rezolüsyonuna yol açabileceğini gösteren çok az kanıt vardır. Daha büyük çalışmalar ve kontrollü denemeler, yukarıda bahsedilen tedavilerin etkinliğini henüz göstermemiştir (Morishita et al., 2020; Ripamonti

et al., 2011). Bu nedenle, bu tedaviler şu anda tedavinin temel dayanağı olarak önerilmemelidir.

Operatif tedavi:

MRONJ için nonoperatif tedavi bir tedavi seçeneği olmaya devam ederken, operatif tedavi hastalığın tüm evrelerinde yüksek başarı oranlarıyla giderek daha uygun bir seçenek olarak bildirilmektedir.

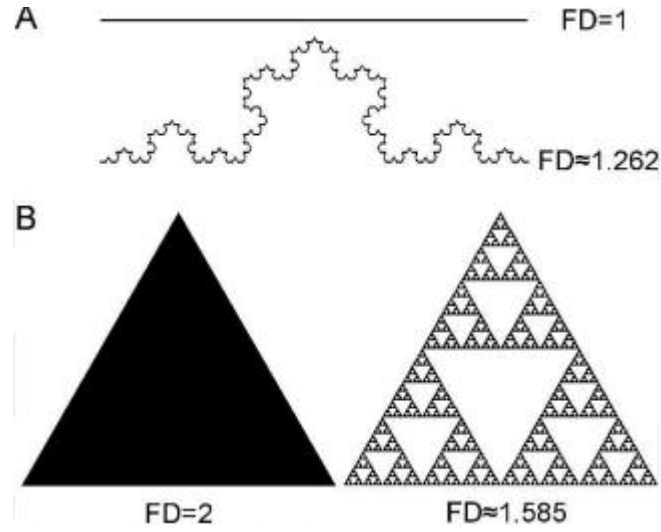
Çok sayıda rapor MRONJ lezyonlarının rezeksiyonu ile ilişkili yüksek başarı oranları tanımlamıştır (Carlson & Basile, 2009; Williamson, 2010). Önemli olarak, MRONJ'nin öngörülemeyen bir şekilde de olsa zaman içinde ilerleyebileceği göz önünde bulundurulmalıdır (Carlson, 2014). Ayrıca, MRONJ'ye nonoperatif bir yaklaşım benimsemek, hastalığın rezolüsyonu ile açıkta kalan nekrotik kemiğin sekestrasyonu ile tek tip olarak sonuçlanmaz (Watters et al., 2013). Bu nedenle, erken cerrahi müdahalenin faydalı hasta sonuçlarını öngörebileceği kabul edilerek, hastalığın ilerlemesini azaltmak amacıyla operatif müdahale araştırılmalı ve bir tedavi seçeneği olarak sunulmalıdır (Ristow et al., 2019). Mandibulanın segmental veya marjinal rezeksiyonu ve parsiyel maksillektomi, MRONJ'yi kontrol altına almak için etkili yöntemlerdir (Carlson, 2014; Carlson & Basile, 2009; Carlson & Schlott, 2014). Bu yaklaşım, Evre 1 hastalık da dahil olmak üzere MRONJ'nin tüm evrelerine sahip hastalara uygulanabilir (Kyrgidis et al., 2008). Bu rezeksiyonlar, nekrotik kemiğin sınırlarının ötesinde canlı, kanayan bir kemik alanına kadar sınır gerektirir. MRONJ'nin cerrahi rezeksiyonu deneyimli cerrahlar tarafından gerçekleştirildiğinde başarı elde edildiği bildirilmiştir. Cerrahi prensiplerle tutarlı olarak, MRONJ yönetiminde komorbidite durumların kontrolü çok önemlidir. Uzak metastatik hastalık yükü artan hastalar gibi fizyolojik olarak risk altındaki hastalar, osteonekrotik çenelerinin rezeksiyonuna olumlu yanıt vermeyebilir ve bazen refrakter hastalık geliştirebilirler (Ruggiero et al., 2022b). Son olarak, metastatik kanserli hastalarda MRONJ için cerrahi rezeksiyon, hastaların azınlığında da olsa çene örneğinde metastazları tespit edebilir (Carlson et al., 2013).

Evre 1, 2 ve 3 hastalığı olan hastaların ameliyatsız tedavisinde, hastalığın ilerleme belirtilerini izlemek için aktif klinik ve radyografik gözetim kritik öneme sahiptir. Ameliyatsız tedavinin başarısız olduğunu gösterilen hastalarda erken operatif müdahale önerilir. İlerleyici klinik veya radyografik hastalığı olan veya başvuru sırasında daha

ilerlemiş hastalığı olan hastalarda, önce uzun süreli nonoperatif önlemler alınmadan MRONJ'nin cerrahi rezeksiyonu yapılmalıdır (Carlson & Schlott, 2014; Park et al., 2010). Operatif ve nonoperatif tedaviler arasında tartışmalar olmasına rağmen, hastaların operatif tedavisi, mukozal örtünün korunduğunu, yaşam kalitesinin arttığını ve MRONJ hastalığının tüm aşamaları için antirezorptif tedavinin hızlı bir şekilde yeniden başlatıldığını göstermiştir (Giudice et al., 2020). MRONJ'nin operatif müdahalesi için ilaç tatillerinin yararı kanıtlanmamıştır.

2.2. Fraktal Analiz

Fraktal terimi, Latince kırılmış ya da parçalanmış anlamına gelen ‘fractus’ kelimesinden türetilmiştir. İlk olarak 1975 de Benoit B. Mandelbrot tarafından tanımlanmıştır. Fraktal kavramı, geometrideki klasik kare, daire, üçgen gibi şekillerle tanımlanamayan, karmaşık geometriye sahip objeleri tanımlamak için kullanılmaktadır (Leu et al., 2006). Fraktal geometriye göre, şeklin her bir parçası cismin bütününe benzemektedir. Yani bir fraktal şekil kendi kendine benzer parçalardan meydana gelmiş karmaşık bir şekildir (Fleisch, 1998b). Fraktal analiz ise, şekillerin veya yapıların karmaşıklık derecesini gösteren bir metottur ve değeri sayısal olarak fraktal boyut (FB) ile belirtilir (Kuźnik et al., 2020; Parfitt et al., 1996). Fraktallar farklı ölçeklerden görüntülendiğinde yapıların uzunluk ve alanları değişmektedir. Ölçek büyüdükçe, şekil veya yapıların detayları daha belirginleşmekte ve fraktal boyutları artmaktadır. Örneğin; tek bir çizginin FB'sini hesaplırsak 1 değerini elde ederiz. Von Koch eğrisinin FB'sini hesaplırsak $\approx 1,26$ elde ederiz (Şekil 2). Bu değer bize Von Koch eğrisinin karmaşıklığı hakkında bilgi verir (Blair et al., 1989).



Şekil 2. Düzgün şekiller ve fraktal boyutları; A. Düz çizgi ve von Koch eğrisi, B. Üçgen ve Sierpinski üçgen

Topolojik boyut ise, yapının içerisindeki birbirinden bağımsız değişkenlerin sayısıdır. Klasik geometrik şekillerin topolojik boyutu sabit olmakla birlikte, topolojik boyutları şeklin iç yapısının karmaşıklığına dair bir bilgi vermemektedir. Örneğin, topolojik boyutu 1 olan bir çizginin, eğri ya da düz çizgi olup olmadığını ayırt edemeyiz. Fraktalin klasik geometrik şekillerden diğer bir farkı da, boyutunun tam sayı değeri almamasıdır. Klasik geometrik şekillerin boyutlarına örnek olarak düz bir çizginin 1, dikdörtgen gibi düzlemsel bir şeklin 2 ve belli bir hacme sahip, küp veya prizma gibi bir şeklin 3 boyutlu olması örnek olarak gösterilebilir. Fraktal boyut, hem bir yapının boşlukta kapladığı alanı hem de yapının karmaşıklığını temsil etmektedir; Mandelbrot, İngiltere'nin sahil kenarının boyutunu fraktal analiz ile ölçtüğünde 1,25'e yakın bir değer bulmuştur. Değerin 1 ve 2 tam sayıları arasında bulunması, tek boyutu olan düz bir çizgiden daha fazla alan kapladığını ve daha karmaşık bir yapıya sahip olduğunu ancak 2 boyutu olan bir düzlemin tamamını dolduracak kadar bir yer ihtiva etmediğini göstermektedir (Lopes & Betrouni, 2009; Sánchez & Uzcátegui, 2011; Smith et al., 1996).

Fraktal analiz, geometrik şekillerle ifade edilemeyen kompleks yapıların, niceliksel olarak tanımlanmasını mümkün kılan matematiksel bir yöntemdir. Genel olarak FB'nin yüksek olması yapının daha karmaşık, düşük olması ise yapının daha basit bir düzene sahip olduğunu göstermektedir. Fraktal analiz ilk olarak borsa fiyatlarını hesaplamak, hücre dış sınırlarını belirlemek, pulmoner dallanmayı incelemek, kalp ve

temporomandibular eklem (TME) seslerini dinlemek gibi amaçlarla bir çok farklı alanda kullanılmıştır (Buckland-Wright et al., 1994; Lynch et al., 1991). Medikal klinik çalışmalarda tümörleri analiz etmek amacıyla, arteriyel dallanma ve pulmoner sistem gibi biyolojik fenomenlerin ifade edilmesi, mevcut hastalığın şiddeti ve ilerleyişi hakkında bilgi edinmek amacıyla kullanılmaktadır. Medikal radyoloji çalışmalarında fraktal analizin, ışınlama geometrisi, açılardırma ve dansite değışikliklerinden etkilenmediğı bildirilmiştir (Amer et al., 2012). Trabeküler kemiğın metabolizmasının kortikal kemikten sekiz kat daha fazla olması sebebiyle trabeküler kemikte meydana gelen değışimlerin daha belirleyici olduğı görüşü hakimdir. Ayrıca trabeküler kemiğın, fraktal özellik sergileyen ve dallanmalar gösteren bir yapıda olması fraktal boyut ölçümü için ideal bir yapı olduğunu göstermektedir. Bu nedenlerden dolayı, radyogramlarda trabeküler kemik üzerinden tespit edilen FB'nin kemikteki mineral kaybını yansıttığı belirtilmektedir (Huh et al., 2011; Jolley et al., 2006). Trabeküler kemik mimarisi ve FB arasında korelasyon olduğı gösterilmiştir (Pothuaud et al., 2000; Sansare et al., 2012).

Fraktal boyutun hesaplanmasında farklı yöntemler kullanılmakla birlikte, kullanılan her yöntemde takip edilen belli basamaklar vardır. Yöntemlerde incelenecek yapının ölçülebilir özelliğı ve uygulanan yöntemin basamaklarının logaritmik ölçekte grafiğı çizilir. Elde edilen değerlere en iyi uyan doğru çizilerek, bu doğrunun eğimi hesaplanır. Eğimin değeri incelenen yapının fraktal boyutunu vermektedir (Lopes & Betrouni, 2009b; Sánchez & Uzcátegui, 2011; Smith et al., 1996).

Fraktal boyutun hesaplanmasında çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler başlıca iki ana grupta incelenir:

FB'yi belirlenen iki nokta arasındaki mesafe ölçümüne bağılı olarak hesaplayan yöntemler

FB'yi hacim ölçümüne bağılı olarak hesaplayan yöntemler.

Fraktal boyut hesaplaması için kullanılan başlıca yöntemler şunlardır;

1. Caliper Yöntemi
2. Tile Counting Yöntemi
3. Piksel Dilatasyon Yöntemi
4. Intensite Varyans Metodu
5. Hurst Metodu

6. Varyans Metodu
7. Blanket Metodu
8. Power Spectrum Metodu
9. Kutu Sayma Metodu (Box Counting Dimension)

Belirlenen iki nokta arasındaki mesafe ölçümüne bağlı olarak hesaplanan yöntemler kendi içerisinde Richardson, kutu sayma (box counting) metodu ve piksel dilatasyon yöntemleri olmak üzere üç başlığa ayrılabilir. Richardson metodunda incelenecek olan objenin çevresi çeşitli uzunluktaki cetvellerle ölçülür. Yapının ölçülen çevresi ile her bir ölçümün yapıldığı cetvel uzunluğunun logaritmik ölçekte grafiği çizilir. Grafikteki noktalar birleştirildiğinde eğimi eksi olan ve fraktal boyutu veren düz bir çizgi elde edilir (Smith et al., 1996).

Piksel dilatasyon yöntemi ilk olarak Flook tarafından geliştirilmiştir. Bu yöntemde incelenecek olan görüntünün bir piksel genişliğinde ana hatları oluşturulur. Daha sonra görüntü sınırları çeşitli çaptaki daireler kullanılarak genişletilir. Genişleme miktarı dairenin çapına bağlıdır. Kullanılan dairenin çapı ve ana hattın genişleme miktarının logaritmik ölçekte grafiği çizilir. Elde edilen noktalara uyan doğrunun eğimi fraktal boyutu verir (W. G. Geraets & van der Stelt, 2000; Smith et al., 1996).

Mesafe ölçümüne bağlı yöntemler arasında en sık kullanılanı ise kutu sayma (box counting) yöntemidir (Smith et al., 1996). Trabeküler kemik bu yöntemle değerlendirildiğinde, kutular içeren bir kılavuz incelenecek olan trabeküler kemik üzerine yerleştirilir. Boyutları 2-64 piksel arasında değişen kutulardan oluşturulan kılavuzlarda trabeküler kemik içeren kutular sayılır. Trabeküler kemik içeren kutu sayısı ile kılavuzdaki toplam kutu boyutunun logaritmik ölçekte grafiği çizilir ve elde edilen doğrunun eğimi ile FB hesaplanır (Demirbaş et al., 2008). Fraktal boyutun yüksek olması kemik mimarisinin daha karmaşık, kemiğin daha yoğun olduğunu gösterirken, düşük fraktal boyut kemiğin daha porozlu olduğunu göstermektedir (A. M. Bollen et al., 2001; Demirbaş et al., 2008a; Southard et al., 1996).

Fraktal boyutu hacim ölçümüne bağlı olarak hesaplayan ikinci grupta, görüntü sınırına rastgele yerleştirilen değişik çaptaki dairelerin içerdiği görüntü sınırına ait pikseller sayılır. Yöntem kutu sayma yönteminin bir varyasyonu olup, kum havuzu "sandbox" yöntemi olarak da bilinmektedir. Dairelerin içerdiği görüntü sınırına ait

piksellerin sayısı dairenin çapına bağlı olup, bu iki değişkenin logaritmik ölçekte grafiği çizilir. Elde edilen noktalara uyan doğrunun eğimi, fraktal boyutu vermektedir (Smith et al., 1996).

Kemiğin morfolojik olarak değerlendirilmesi için, kemik biyopsisi ve bilgisayarlı tomografi gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Kemik biyopsisinin invaziv bir yöntem olması, üç boyutlu görüntülerin kolay elde edilebilirliği ve klinikte rutin kullanımı olmaması nedeniyle, son yıllarda araştırmacılar iki boyutlu görüntüler üzerinden kemik mimarisinin belirlenmesine yönelik çalışmalara yoğunlaşmıştır. İki boyutlu radyografilerde, kortikal ve trabeküler kemik yapıları çeşitli gri tonlarında görüntülenmektedir, Fraktal analizde görüntünün işlenmesiyle görüntüye ait farklı gri tonları kendilerine en yakın olan siyah veya beyaz renklerine indirgendiğinde, trabeküller arası boşluklar ve trabeküllerin dizilimi netlik kazanır. Ortaya çıkan şekilde tekrarlayan geometrik düzene göre fraktal boyut hesaplanır. Elde edilen fraktal boyut değeri ile kemiğin iç yapısı (kemik mimarisi) karakterize edilir. Literatürdeki çalışmalarda fraktal boyut ile trabeküler yapı içerisindeki porozite ve trabeküler dizilim yani kemik mimarisi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir (Lespessailles et al., 1998; Zeytinoğlu et al., 2015).

Fraktal boyutun ilgili bölge seçimine (region of interest: ROI) ait parametrelerden, boyut, şekil ve yerleştirildiği bölgeden etkilendiği literatürde yapılan çalışmalarda bildirilmiştir. Görüntü analizinde kullanılacak bölge seçiminde çizgisel ROI kullanımının trabeküler yapının karakterize edilmesinde yetersiz kaldığı gösterilmiştir. Fraktal boyutun radyasyon dozundan etkilenmediği bildirilmiş olsa da, periapikal grafilerde kVp değeri, ekspozur süresi ve projeksiyon açısındaki minimal değişikliklerin, fraktal boyut değerlerini etkileyebileceği belirtilmiştir (Jolley et al., 2006).

Periapikal grafilerde elde edilen fraktal boyutun, diş köklerini çevreleyen trabeküler kemik mimarisini yansıttığı rapor edilmiştir. Aynı hastaya ait periapikal ve panoramik grafilerde elde edilen fraktal boyut değerleri karşılaştırıldığında, panoramik grafilere ait fraktal boyut değerlerinin periapikal grafilerden elde edilen değerlere göre daha düşük olduğu görülmüştür. Panoramik grafilerde çözünürlüğün periapikal grafilere göre daha düşük olması nedeniyle, panoramik grafilerde daha az detay görüntülenmekte olup, yalnız kalın trabeküler yapılar belirlenebilmektedir, Panoramik grafilerden elde edilen fraktal boyut değerlerinin periapikal grafilerden daha düşük olmasına rağmen,

trabeküler kemikteki osteoporotik değişimlerin belirlenmesinde yeterli olduğu belirtilmiştir (A. M. Bollen et al., 2001).

Diş Hekimliğinde Fraktal Analizin Kullanım Alanları;

Fraktal analizden diş hekimliğinde de çeşitli alanlarda yararlanılmaktadır. Periodontolojide gingivitis ve periodontitisli hastaların kemik değerlendirilmesinde kullanılmıştır (Dr. Fazzalari & Parkinson, 1997). Periodontal sağlığın bozulması ile FB azalması olduğu belirtilmiştir. Endodontide periapikal lezyonlu dişlerin kanal tedavisi sonrasındaki trabeküler değişiminin takibinde kullanılmıştır (Podsiadlo et al., 2008). Cerrahi alanında ise implant cerrahisi ve ortognatik cerrahi vakalarının iyileşmesini değerlendiren çalışmalar bulunmaktadır. Oral kanserlerin değerlendirilmesinde de fraktal analizden faydalanılmıştır. Margaritescu ve arkadaşları (Ahmad et al., 2009) dilin lenfatik damarları üzerinde bir çalışma yapmışlar ve skuamöz hücreli karsinom olgularında FB'yi daha yüksek bulmuşlardır. Normal, pre-malign ve tümöral doku ayrımında fraktal analizden yardım alınabileceğini belirtmişlerdir. Temporomandibular eklem rahatsızlıklarının değerlendirilmesinde de fraktal analiz yapılmış ve bu rahatsızlığa sahip olan vakalarda kondil üzerinde yapılan ölçümlerde FB normal bireylere göre daha düşük olarak değerlendirilmiştir. Bu alanlar dışında ayrıca çürük tayini ve dental materyal analizinde de yapılmış çalışmalar bulunmaktadır (K. I. Lee et al., 1999).

3. MATERİYAL VE METOD

Çalışma, Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim dalında ve Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim dalının eşliği ile yürütüldü. Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim dalına 2012-2024 yılları arası, ilaçla ilişkili çene osteonekrozu şikâyetiyle başvuran yetişkin hastalar dahil edildi. Çalışma için etik kurul onayı Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2023/23 protokol numarası ile alındı.

3.1 Çalışma Grubu

Bu retrospektif çalışmaya, çalışma grubu olarak; Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda. MRONJ teşhisi alınan anamnez ve radyografik değerlendirme ile koyulmuş, Panoramik (OPG/ Planmeca Promax, Helsinki, Finlandiya) görüntülemesi yapılmış, 51-90 yaşları arasında, 19 kadın ve 11 erkek olmak üzere 30 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak; daha önce çeşitli nedenlerle Panoramik görüntülemesi yapılmış, kemik metabolizmasını etkileyen sistemik bir hastalığı olmayan, yaş ve cinsiyet açısından hasta grubuyla uyumlu olan 30 sağlıklı birey dahil edildi. Çalışma grubundaki 30 bireyden alınmış olan anamnezde bu hastaların çeşitli kanser tanıları ile takipli oldukları intravenöz olarak zoledronik asit tedavisi gördükleri öğrenildi. (Tablo-1) Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi bölümünün mevcut radyolojik veri tabanında, Panoramik görüntüsü bulunan ve çalışmaya dahil edilen 30 MRONJ hastası ve 30 kontrol grubunun görüntüleri seçildi. Güç analizi için Torres ve ark.'ın (Torres et al., 2011) çalışmasında elde edilen veriler referans alındı ve MRONJ gelişen hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasındaki alveoler kemik fraktal analiz değeri araştırma ölçütü olarak belirlendi. 0.80'lik bir güç elde edebilmek için çalışmaya dahil edilecek hasta sayısı 21 olarak bulundu. Hasta takipleri sırasında veri kaybı ihtimali göz önünde bulundurularak, örneklem boyutu 30 olarak belirlendi. MRONJ lezyonlarının %75'i mandibulada, %25'i maksillada geliştiği bildirilmiştir. Her iki çenede de görülme sıklığı ise %4,5'tir (Hallmer et al., 2018; Ruggiero et al., 2022). Bu sebeple çalışmamızda MRONJ görülme sıklığı yüksek olan mandibulada lezyonu olan hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışma grubunda çalışmaya dahil olma kriterleri;

- Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Kliniği'nde alınmış OPG görüntüsü bulunmak,
- 18 yaş ve üzeri olmak,
- Kemik metabolizmasını etkileyen herhangi bir sistemik hastalığın (osteoporozis, hiperparatiroidizm, Paget hastalığı vb.) bulunmaması,
- Mandibulada ilaçla ilişkili çene osteonekrozu tanısı bulunmasıdır.
- Çalışma grubunda çalışma harici bırakılma kriterleri;
- Çene kemiklerini etkileyen sistemik hastalıklar, kist tümör gibi çene lezyonlarının bulunması,
- Mandibulada çift taraflı osteonekrozu olması
- Panoramik görüntüsünde ölçüme izin vermeyen artefaktı bulunmasıdır.

Tablo 1. Çalışma grubunun tıbbi geçmiş dağılımı

Kanser Türü	Meme Kanseri	Akciğer Kanseri	Prostat Kanseri
Hasta Sayısı	8	13	9

Kontrol grubunda çalışmaya dahil olma kriterleri;

- Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Kliniği'nde alınmış OPG görüntüsü bulunmak,
- 18 yaş ve üzeri olmak,
- Kemik metabolizmasını etkileyen herhangi bir sistemik hastalığın (osteoporozis, hiperparatiroidizm, Paget hastalığı vb.) bulunmamasıdır.
- Kontrol grubunda çalışma harici bırakma kriterleri;
- Çene kemiklerini etkileyen sistemik hastalıklar, geniş kist tümör gibi çene lezyonlarının bulunması,
- Daha önceden uygulanmış dental implantı olan hastalar

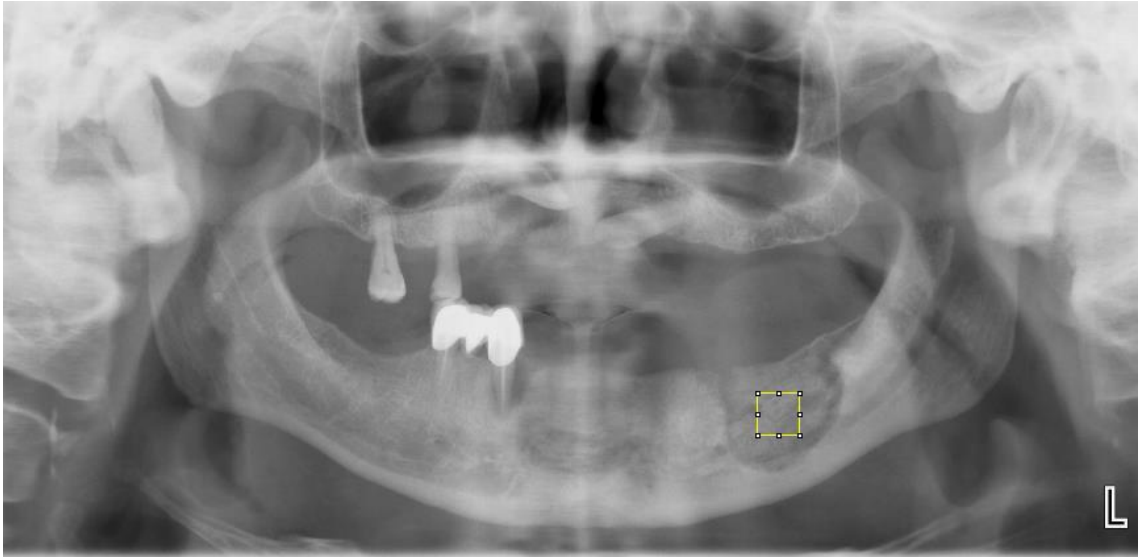
3.2. Panoramik Radyografik Görüntülerde Fraktal Analiz

Hastaların dijital panoramik radyograflarının aynı görüntüleme prosedürlerinde (OPG; Planmeca Promax, Helsinki, Finlandiya – 66 kVp, 9 mA ve 16 sn) alınmış

olmasına dikkat edildi. Fraktal analizin ilk aşamasında incelenecek olan ROI belirlendi. İnflamatuvar durumlar yanlış değerlendirmeye yol açabileceğinden ROI'lerin periodontal ve periapikal alanları içermemesine özen gösterildi. ROI boyutları dişlere yakın komşu olan bölgelerde 32 x 32, dişlerden uzak bölgelerde ise 64 x 64 piksel boyutunda olacak şekilde seçildi (Kato et al., 2020). OPG'de mandibulada seçilen ROI'ler hasta ve kontrol grubu için aşağıdaki gibidir:

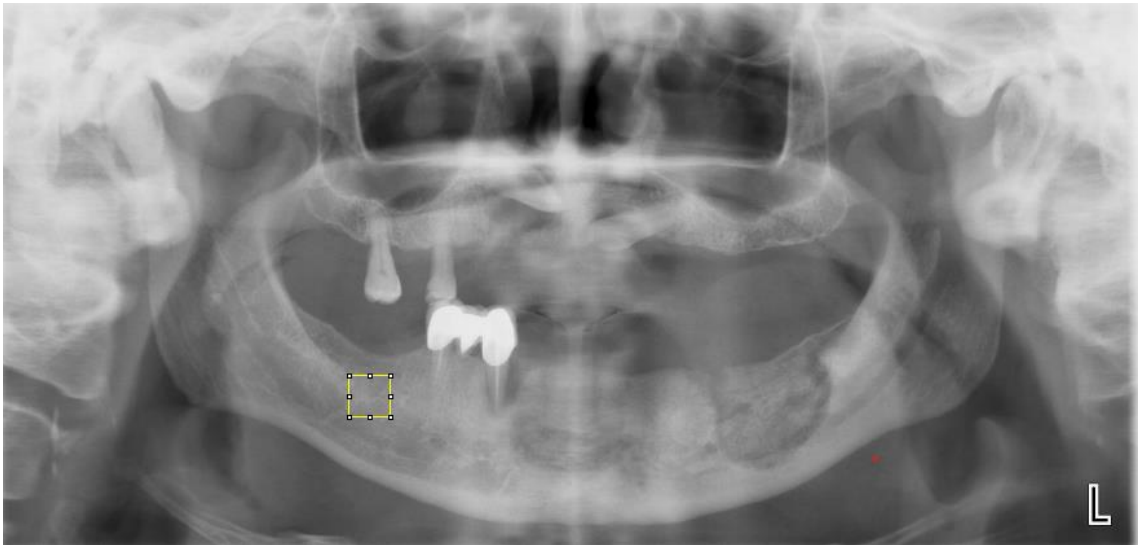
Hasta grubunda;

ROI-1. Nekrotik alanın merkezinde,



Resim 1. 64 x 64 piksel boyutunda ROI 1 bölgesi

ROI-1A. Nekrotik alanın bulunduğu bölgenin simetriği olan sağlam kemikte



Resim 2. 64 x 64 piksel boyutunda ROI 1A bölgesi

ROI-2. Sigmoid çentik ile mandibular foramen arasındaki alanın geometrik merkezi

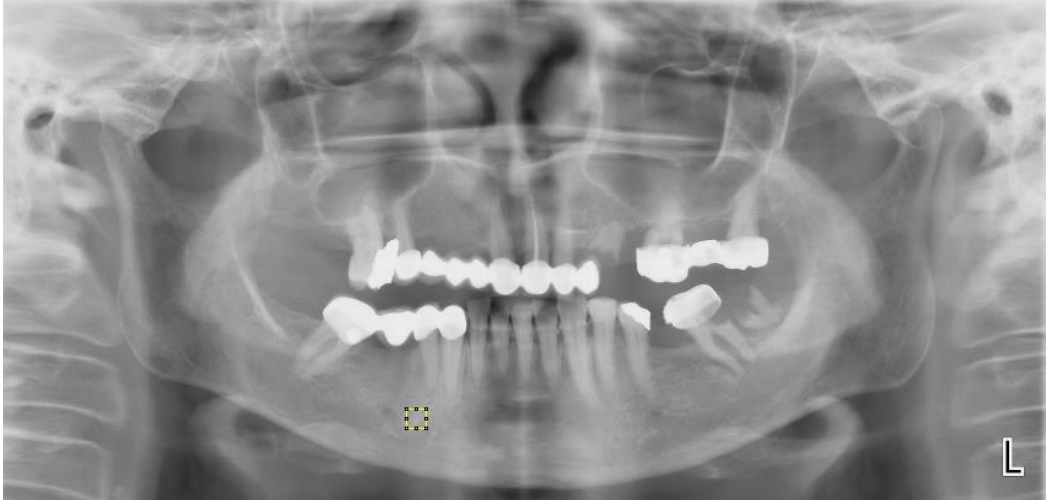


Resim 3. 64 x 64 piksel boyutunda ROI2 bölgesi sağ

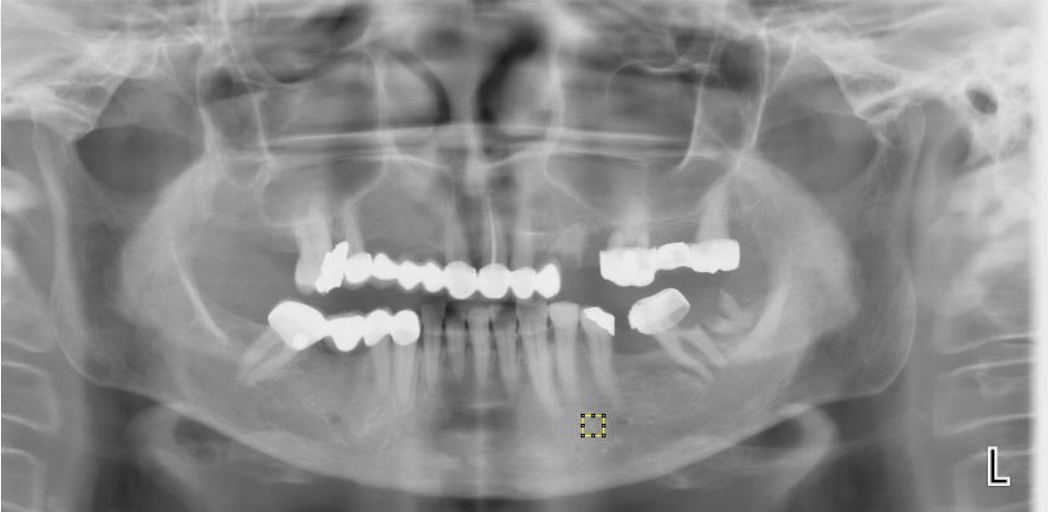


Resim 4. 64 x 64 piksel boyutunda ROI2 bölgesi sol

ROI-3. Mental foramenin önünde/mezialindeki bölge



Resim 5. 32 x 32 piksel boyutunda ROI3 bölgesi sağ



Resim 6. 32 x 32 piksel boyutunda ROI3 bölgesi sol
ROI-4. Mandibular foramenin altında gonial bölge

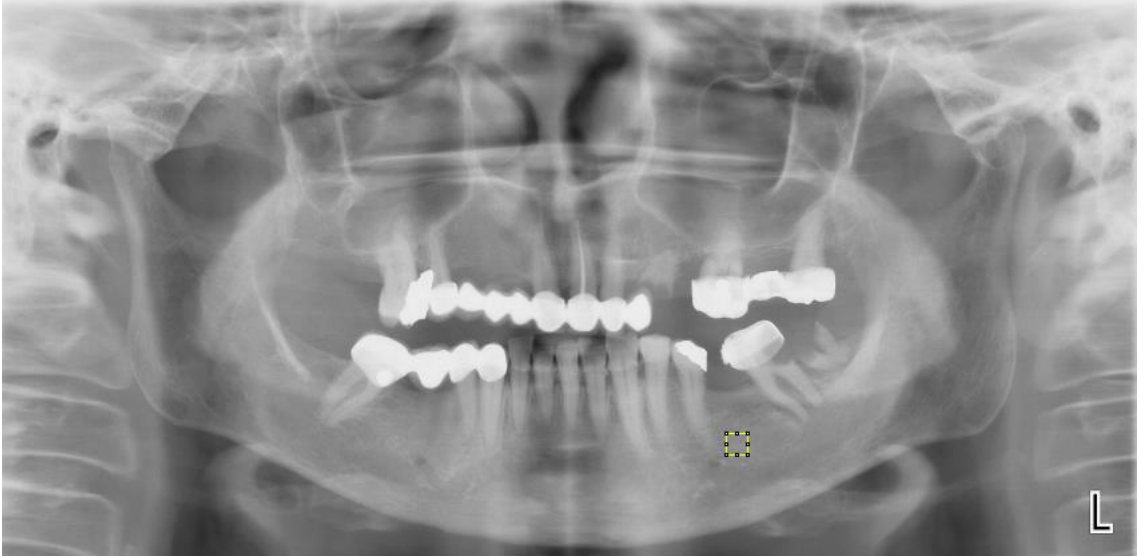


Resim 7. 32 x 32 piksel boyutunda ROI4 bölgesi sağ

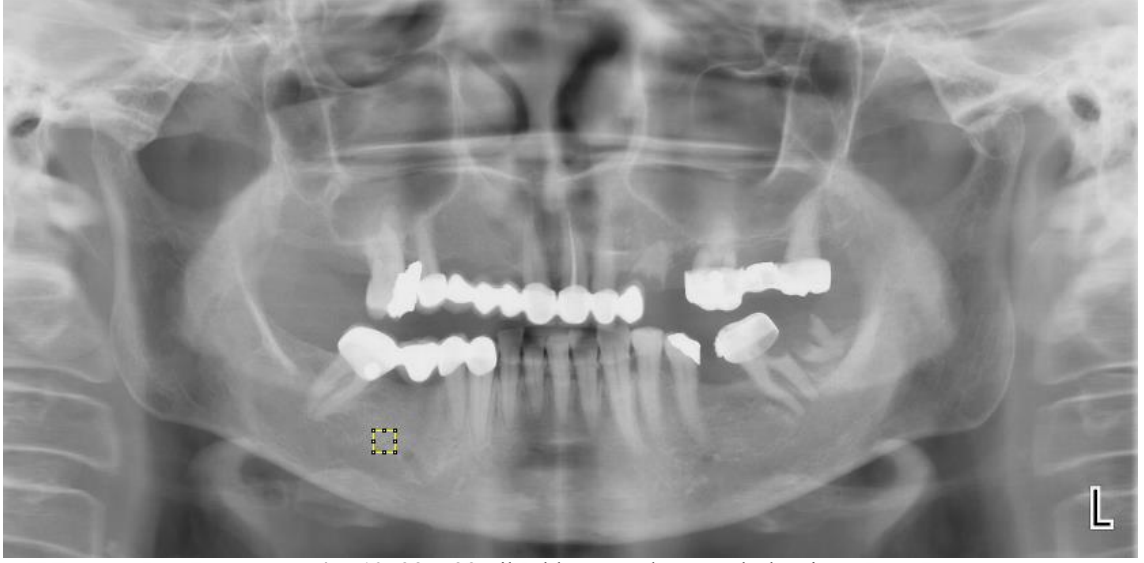


Resim 8. 32 x 32 piksel boyutunda ROI4 bölgesi sol

ROI-5. İkinci küçük azı dişinin distal tarafında, mandibular kanalın üstündeki bölge



Resim 9. 32 x 32 piksel boyutunda ROI5 bölgesi sol



Resim 10. 32 x 32 piksel boyutunda ROI5 bölgesi sağ

Kontrol grubunda;

ROI-2. Sigmoid çentik ile mandibular foramen arasındaki alanın geometrik merkezi (Resim3, Resim-4)

ROI-3. Mental foramenin önünde/mezialindeki bölge (Resim-5, Resim-6)

ROI-4. Mandibular foramenin altında gonial bölge (Resim-7, Resim-8)

ROI-5. İkinci küçük azı dişinin distal tarafında, mandibular kanalın üstündeki bölge(Resim-9, Resim-10)

ROI 1 ve ROI 1A yani nekrotik alanın merkezi ve bu alanın simetriği için fraktal boyut ölçüldü ve kıyaslandı. Geriye kalan her bir ROI bölgesi hem çalışma hem de kontrol grubunda sağ ve sol bölgede olmak üzere her iki tarafta da ölçüldü, sağ ve sol ölçümlerin ortalaması çalışma ve kontrol grubunda kıyaslandı.

Fraktal analiz Imagej J programı kullanılarak gerçekleştirildi. ROI seçiminin ardından aşağıdaki basamaklar uygulandı (Şekil 3).

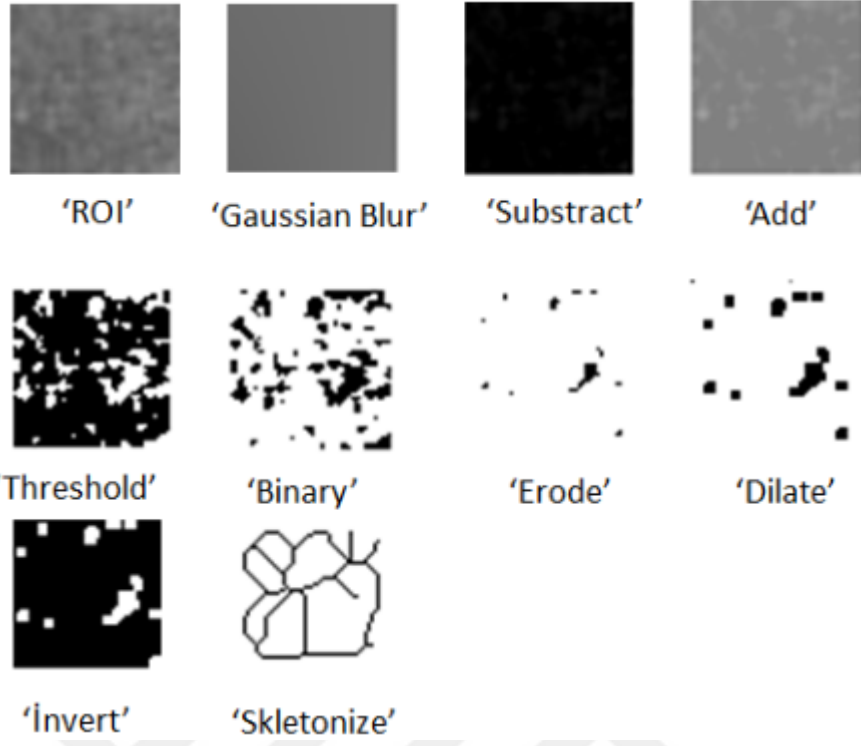
- Oluşturulan ROI'lerin kopyası alındı.
- Kopya görüntüler üzerindeki 'Gaussian Blur' filtresi '35,00' olarak ayarlandı.

Bu filtre sayesinde orta ve küçük detaylar ortadan kaldırılarak yalnızca büyük detaylar kalmış oldu.

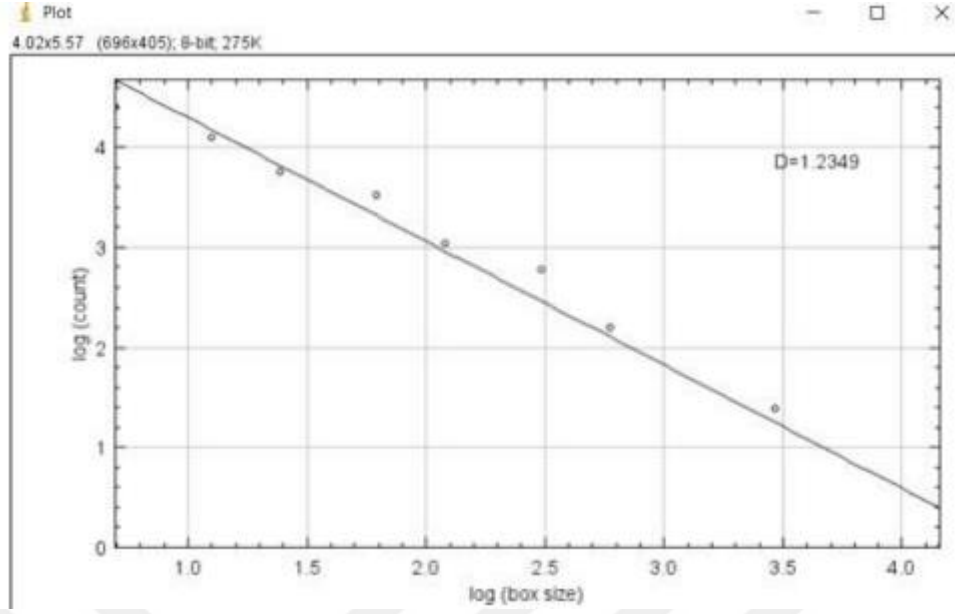
- Filtre uygulanan görüntüden ilk görüntüyü çıkarmak amacıyla 'Image calculator' bölümüne girilerek 'image 1' ilk seçilen ROI, 'image 2' kopyalanmış ROI, 'operation' seçeneği ise 'subtract' olacak şekilde düzenlendi.
- 'Math' bölümündeki 'Add' seçeneği seçilerek doygunluk 128 olarak ayarlandı.

Sonrasında 'Threshold' seçeneğide 128 olarak düzenlendi. Bu sayede bulanık görüntü orjinal görüntüden çıkarılarak, her piksel için 128 gri tonu eklenmiş oldu. 128 eklenme sebebi trabeküler yapı ve kemik iliğinin ayırt edilmesi için yoğunluk değerinin en az 128 olmasıdır.

- 'Binary' seçeneği ile siyah-beyaz ikili görüntü oluşturuldu. Bu görüntüde siyah bölgeler trabeküler kemiği temsil etmektedir.
- Görüntü gürültüsünü gidermek amacıyla sırasıyla 'erode' seçeneği ile aşındırma ve 'dilate' seçeneği ile ilgili alanlara genişletme işlemleri uygulandı.
- 'Edit' bölümünde bulunan 'invert' seçeneği ile görüntü tersine çevrildi
- Son olarak analize hazırlamak için 'skeletonize' işlemi ile ana hatlar çizgilerle belirlenlendi ve iskeletleştirildi.
- Fraktal boyut hesaplanması için 'Analyze' seçeneği ve 'Fraktal box count' seçeneği kullanıldı. Bu işlemler sonucunda görüntü karelere bölündü. Trabeküllerin bulunduğu kareler belirlenerek toplam kare sayısı hesaplandı. Bu değerlerin logaritmik ölçekte grafiği çizilerek, grafikteki noktalara uyan bir doğru çizildi. Bu doğrunun eğimi de fraktal boyutu değeri olarak kaydedildi (Soylu et al., 2021).



Şekil 3. Fraktal analizin aşamaları



Şekil 4. Değerlerin logaritmik ölçekte çizimi. Doğrunun eğimi Fraktal boyut şeklinde 'D' ile gösterilmiştir.

3.3 İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 25.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma, gerekli yerlerde medyan (ortanca) ve min-maks olarak özetlendi. Kategorik ifadelerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanıldı. Çalışmada yer alan parametrelerin normal dağılım gösterip göstermediğini belirlemede Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen ikili grup analizlerinde Mann Whitney U testi, normal dağılım gösteren parametrelerde ise bağımsız student t-testi kullanıldı. Birinci ve ikinci ölçümler arasındaki farklılıkların incelenmesinde ise Wilcoxon sign-rank testi kullanıldı. Sürekli ölçümler arasındaki ilişkinin belirlenmesinde Spearman's rho korelasyon testi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önemlilik düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

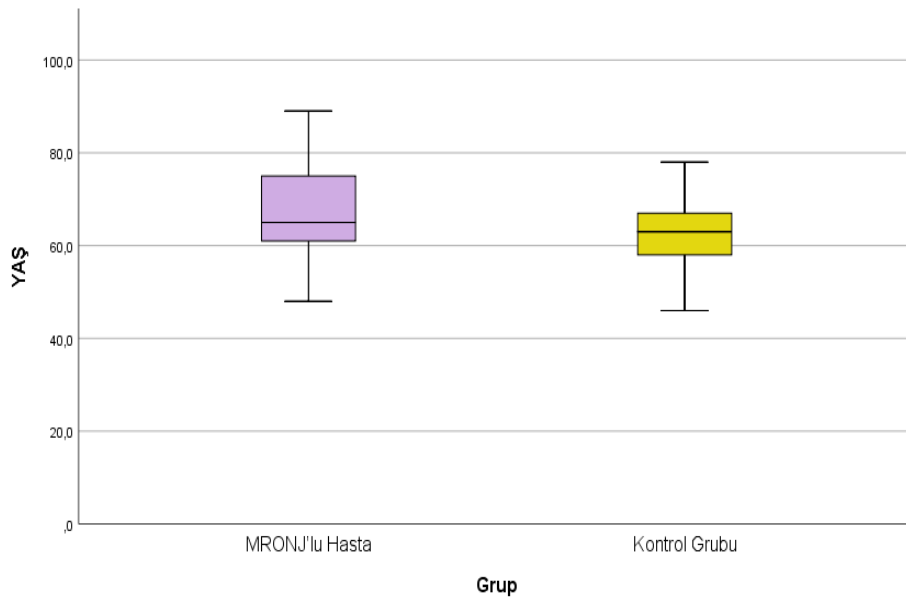
Araştırmaya çalışma grubunda yer alan MRONJ tanısı konulan 30 hasta ile kontrol grubunda yer alan 30 hasta olmak üzere toplam 60 hasta dahil edildi. Tüm hastaların yaş ortalamaları $63,0 \pm 9,4$ yıl iken; çalışma grubundaki hastaların yaş ortalamalarının ($64,2 \pm 9,8$) kontrol grubunda yer alan hastalara ($61,8 \pm 8,9$) göre daha yüksek olmasına karşın aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunamadı ($p=0,595$) (Tablo-2 ve Şekil 4).

Araştırmaya dahil edilen popülasyonun 32'si kadın (% 53,3), 28'i erkek (% 46,7) idi. Çalışma grubunda kadın hasta sayısı (19 kadın), kontrol grubuna (13 kadın) kıyasla daha yüksek olmasına karşın, aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunamadı ($p=0,121$) (Tablo 2).

Tablo 2. Demografik bulgular (n=60)

	Çalışma Grubu (n=30)		Kontrol Grubu (n=30)	Toplam (n=60)	P
	n(%)		n(%)	n(%)	
Cinsiyet					
Kadın	19 (63,3)		13 (43,3)	32 (53,3)	0,121↑
Erkek	11 (36,7)		17 (56,7)	28 (46,7)	
	Ort±Ss		Ort±Ss	Ort±Ss	P
Yaş	$64,2 \pm 9,8$		$61,8 \pm 8,9$	$63,0 \pm 9,4$	0,595†

* $p < 0,05$, ↑: Ki-kare, †: Bağımsız student t-test



Şekil 5. Gruplar arasındaki yaş farklılığının dağılımı

4.1. Çalışma grubunda ROI 1 VE ROI 1A'da ölçülen ortalama FB değerlerinin karşılaştırılması

Çalışma grubunda ortalama fraktal boyut değeri ROI 1'de($1,34 \pm 0,13$), ROI 1A'ya ($1,52 \pm 0,08$) kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük bulundu ($p < 0,001$).

Tablo 3. Ortalama FB değerlerinin ROI 1 ve ROI 1A ölçümlerinin karşılaştırması (n=28)

	ROI 1	ROI 1A	P
	Ort±Ss	Ort±Ss	
ROI 1	$1,34 \pm 0,13$	$1,52 \pm 0,08$	<0,001**

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, Wilcoxon sign-rank test

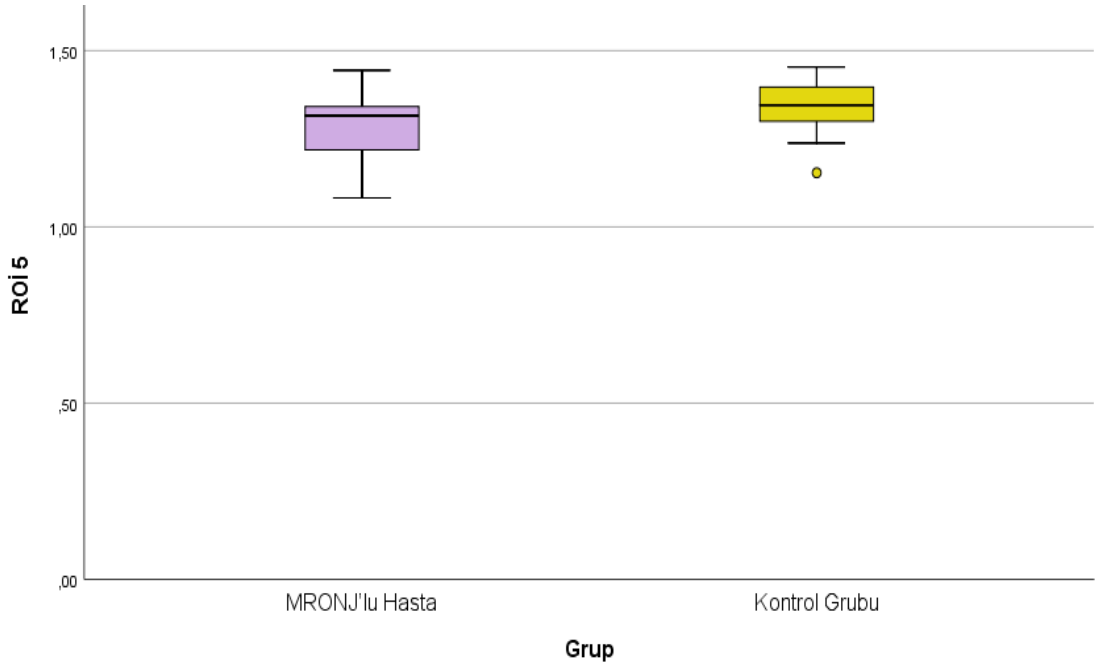
4.2. Ortalama FB değerlerinin çalışma ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması

Çalışma grubunda, kontrol grubuna kıyasla ortalama FB değerinin ROI 5'de istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük olduğu saptandı (sırasıyla $p = 0,008$) (Tablo 4 ve Şekil 5). Diğer ROI'ler için ölçülen ortalama FB değerleri analiz edildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p > 0,05$).

Tablo 4. Her bir ROI bölgesi için ölçülen ortalama FB değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılması (n=60)

	Çalışma (n=30)	Kontrol (n=30)	Toplam (n=60)	P
	Ort±Ss	Ort±Ss	Ort±Ss	
ROI 2	$1,39 \pm 0,13$	$1,43 \pm 0,11$	$1,40 \pm 0,12$	0,268†
ROI 3	$1,28 \pm 0,09$	$1,31 \pm 0,09$	$1,29 \pm 0,09$	0,162†
ROI 4	$1,44 \pm 0,09$	$1,47 \pm 0,15$	$1,45 \pm 0,12$	0,139‡
ROI 5	$1,28 \pm 0,09$	$1,34 \pm 0,07$	$1,31 \pm 0,08$	0,008**‡

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, †: Bağımsız student t-test, ‡: Mann Whitney U



Şekil 6. Grupların ROI 5 bulgularındaki farklılığın dağılımı

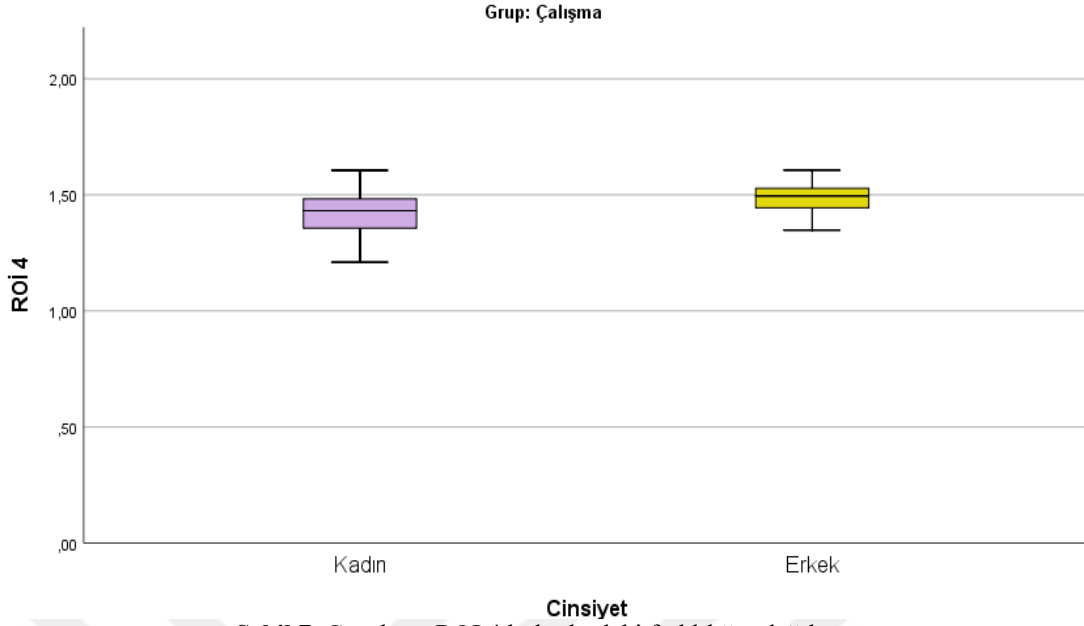
4.3. Çalışma grubunda ortalama FB değerlerinin cinsiyet açısından karşılaştırılması

Çalışma grubunda her bir ROI için ölçülen ortalama FB değerinin kadın ve erkek arasında yapılan karşılaştırılması Tablo 5’de gösterildi. Yapılan analizde ROI 4’te ölçülen ortalama FB değerinin kadın hastalarda erkek hastalara kıyasla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha düşük olduğu bulundu ($p=0,041$). Her iki cinsiyet arasında diğer ROI’lerde yapılan ölçümlerde ortalama FB değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi ($p>0,05$).

Tablo 5. Çalışma grubunda ortalama FB değerlerinin cinsiyet grupları açısından karşılaştırılması (n=30)

	Kadın (n=19)	Erkek (n=11)	P
	Ort±Ss	Ort±Ss	
ROI 1	1,43±0,12	1,46±0,07	0,651
ROI 2	1,41±0,11	1,36±0,16	0,451
ROI 3	1,27±0,09	1,29±0,06	0,292
ROI 4	1,41±0,10	1,48±0,07	0,041*
ROI 5	1,28±0,08	1,28±0,10	0,966

* $p<0,05$, †: Bağımsız student t-test, ‡: Mann Whitney U



Şekil 7. Grupların ROI 4 bulgularındaki farklılığın dağılımı

4.4. Kontrol grubunda ortalama FB değerlerinin cinsiyet grupları açısından karşılaştırılması

Tablo 6’da çalışmada yer alan 30 kontrol grubu hastaya ait her bir ROI bölgesindeki ortalama FB değerlerinin kadın ve erkek arasındaki farklılıkları gösterildi. Yapılan analiz sonucunda kontrol grubunda yer alan hastalarda tüm ROI bölgelerinde ölçülen ortalama FB değerlerinin kadın ve erkek hastalarda benzer sonuçlar verdiği tespit edildi ($p>0,05$). (Tablo 6)

Tablo 6. Kontrol grubunda ortalama FB değerlerinin cinsiyet grupları arasındaki farklılıklar (n=30)

	Kadın (n=13)	Erkek (n=17)	Toplam (n=30)	P
	Ort±Ss	Ort±Ss	Ort±Ss	
ROI 2	1,42±0,08	1,43±0,14	1,43±0,12	0,544
ROI 3	1,32±0,09	1,31±0,10	1,31±0,09	0,917
ROI 4	1,47±0,15	1,47±0,15	1,47±0,15	0,917
ROI 5	1,35±0,06	1,34±0,08	1,34±0,07	0,851

* $p<0,05$, †: Bağımsız student t-test, ‡: Mann Whitney U

4.5. Yaş ile ortalama FB değerleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi

Çalışma ve kontrol grubunda yer alan hastaların yaşları ile ortalama FB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı ($p>0,05$).

Tablo 7. Yaş ile ortalama FB değerleri arasındaki ilişki

	Çalışma&Yaş		Kontrol&Yaş	
	r	P	r	P
ROI 1	-0,060	0,755		
ROI 2	0,151	0,426	0,017	0,930
ROI 3	-0,121	0,525	0,100	0,606
ROI 4	-0,114	0,549	-0,022	0,910
ROI 5	-0,161	0,395	0,090	0,641

*p<0,05, Spearman's rho korelasyon

4.6. Gözlemci İçi Uyum

Kontrol grubundan 6 hastaya ait OPG görüntüleri üzerinde ikinci ölçümler aynı araştırmacı tarafından, ilk ölçümlerden 15 gün sonra tekrarlandı..Tablo 8'de Cronbach's alfa değerlerine göre mevcut çalışmadaki tüm ölçümler yüksek derecede güvenilir bulundu.

Tablo 8. Cronbach's alfa değerlerine göre gözlemci içi uyumun değerlendirilmesi

Güvenilirlik Katsayısı (Cronbach's alfa)	Yorum
≥ 0.9	Mükemmel
$0.7 \leq \alpha < 0.9$	İyi
$0.6 \leq \alpha < 0.7$	Kabul edilebilir
$0.5 \leq \alpha < 0.6$	Zayıf
$\alpha < 0.5$	Kabul edilemez

Tablo 9. ROI değerlerinin gözlemci içi uyumu (n=6)

	Birinci Ölçüm	İkinci Ölçüm	Uyumluluk
ROI 2	1,40±0,08	1,44±0,09	0,933
ROI 3	1,35±0,07	1,35±0,04	0,907
ROI 4	1,50±0,10	1,48±0,05	0,934
ROI 5	1,36±0,08	1,43±0,06	0,950

4.7. Gözlemciler Arası Uyum

Kontrol grubundan 6 hastaya ait OPG görüntüleri üzerinde ikinci ölçümler farklı bir araştırmacı tarafından, ilk ölçümlerden 15 gün sonra tekrarlandı. Tablo 8'de Cronbach's alfa değerlerine göre mevcut çalışmadaki tüm ölçümler yüksek derecede güvenilir bulundu.

Tablo 10. ROI değerlerinin gözlemcilerin ölçümler arasındaki uyumu (n=6)

	Birinci Gözlemci	İkinci Gözlemci	Uyumluluk
ROI 2	1,40±0,07	1,40±0,08	0,978
ROI 3	1,35±0,07	1,35±0,07	0,972
ROI 4	1,49±0,09	1,49±0,10	0,911
ROI 5	1,36±0,08	1,35±0,07	0,906

5. TARTIŞMA

Bifosfonatlar başta onkoloji olmak üzere birçok tıbbi alanda kullanılan önemli ilaçlardır. Multiple myelom, metastatik kanser ve osteoporoz hastalarında çoklu tedavide antirezorptif veya antitümör potansiyelleri için kullanılır. Bifosfonat ile ilişkili çene osteonekrozu terimi ilk olarak 2003'te Robert E. Marx tarafından ortaya atılmıştır. 2007 yılında Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği Komisyonu bifosfonat ile ilişkili osteonekrozunu (BRONJ) bu tedaviler sonrası sıkça görülen bir komplikasyon olarak tanımlamıştır. Bu durum malign kemik metastazlarını ve osteoporozu tedavi etmek için bifosfonat alan hastalarda gözlenmiştir. 2014 yılında Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği Komisyonu, BRONJ'un terimini İlaçla İlişkili Çene Osteonekrozu (MRONJ) olarak değiştirmiştir (Ruggiero et al., 2014). Bu değişiklik, diğer antirezorptif (denosumab) ve antianjiyogenik tedavi ile ilişkili çene osteonekrozu vakalarının tespit edilmesi nedeniyle gerekli görülmüştür (Arduino et al., 2015). Normal kemik, osteoblastlar tarafından kemik oluşumu ve osteoklastlar tarafından kemik rezorpsiyonu arasında dengeyi koruyan dinamik bir organdır. Bifosfonatlar osteoklastları inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu azaltır (Demiralp et al., 2019). MRONJ'un oluşum mekanizması, etyolojik faktörler, en uygun tedavi seçenekleri tartışılmaya devam edilmektedir. Son yıllarda AAOMS'un ilk olarak 2006, daha sonra 2009, 2014 ve 2022 yıllarında güncellemiş olduğu evrelendirme sistemi ve bu sisteme dayanan tedavi seçeneklerinin uygunluğu tartışılmaktadır. 2022 AAOMS görüş belgesine göre; MRONJ vaka tanımı aşağıdaki unsurların tümünü içerir:

1. Şu anda veya önceki bir zaman diliminde immün modülatörler veya antianjiyogenik ilaçlarla birlikte antirezorptif tedavi alınmış olması.
2. Maksillofasiyal bölgede 8 haftadan uzun süredir devam eden intraoral veya ekstraoral fistül yoluyla problemlenebilen kemik veya ekspoz kemik varlığı.
3. Çenelerde radyoterapi veya metastatik hastalık öyküsü olmaması.

Ekspoze olan veya henüz olmamış nekrotik kemik bölge uzun süre asemptomatik kalabilir. Semptomlar genellikle kemik ekspoze olduğunda ortaya çıkmaktadır. Osteonekroz klinik olarak belirlenebilir hale gelmeden önceki belirti ve semptomlar

arasında ağrı, dişlerde mobilité, mukozada şişlik, eritem ve ülserasyon yer almaktadır. Semptomlar kendiliğinden gelişebileceği gibi daha sık olarak oral cerrahi işlemler sonrası veya kötü oral hijyen nedeniyle gelişebilmektedir. Nekrotik kemik üzerine enfeksiyon eklendiğinde; şişlik, pürülan drenej, ekstraoral veya intraoral fistülizasyon görülebilmektedir (Ruggiero et al., 2022).

MRONJ'un radyografik özellikleri spesifik değildir. Panoramik ve periapikal radyografide hastalığın erken evrelerinde sınırlı derecede dekalsifikasyon oluştuğu için genellikle herhangi bir anormallik gözlenmez. Bifosfonat alan hastaların dental radyografileri herhangi bir radyografik bulgu vermemeleri nedeniyle erken tanıya izin vermemektedir. Bifosfonat alan hastalardaki radyografik bulgular arasında; osteoskleroz, osteoliz, yoğun örgü kemik, kalınlaşmış lamina dura, subperiosteal kemik depozisyonu ve cerrahi sonrası kemik iyileşmesi başarısızlığı yer alır (Arce et al., 2009; Khosla et al., 2007).

İlerleyen durumlarda, iki ve üç boyutlu görüntülerde radyolüsent ve radyopak olarak mikst yapıda kemik lizisi gözlenebilmektedir. MRONJ'un çeşitli radyolojik bulguları bildirilmiş olmasına rağmen, bu bulgular MRONJ için spesifik değildir ve çene osteomiyelitiyle karışabilmektedir. Her iki klinik durum da bilgisayarlı tomografide sekestrem oluşumuyla birlikte litik ve/veya sklerotik lezyon olarak ortaya çıkar ve periost reaksiyonu, kortikal kemikte perforasyon gibi radyolojik bulgular görülebilir. Osteomiyelitin yanı sıra osteoradyonekroz, kanser metastazı ve Paget hastalığı gibi kemik metabolizma hastalıkları da MRONJ ile benzer radyografik bulgulara sahiptir (Fatterpekar et al., 2011). MRONJ'un gelişimini gösteren erken radyografik kemik değişimlerinin bulunması, diş hekimlerine diş tedavi planlaması ve tedavi gören hastalar için bakım sunumu konusunda yardımcı olabilir.

Kubo ve ark. MRONJ'un gelişimini tahmin edebilmek için kullanılabilecek panoramik radyografik özellikleri araştırdı. Osteonekrozlu hastalarda etkilenen ve kontralateral tarafta endosteal marjinde semilunar defektler sıklıkla görüldü ve bu özelliğin MRONJ gelişimini öngören bir faktör olduğu belirlendi. Trabeküler kemiğin sklerozu sıklıkla görüldü. Osteonekrozlu ve bifosfonat alan hastalarda etkilenen tarafta lamina durada kontrol grubuna göre daha sık kalınlaşma görüldü (Kubo et al., 2018).

Serum CTX değeri, kemiğin remodeling ve rezorpsiyonunu ölçmek için kullanılan biyolojik bir parametredir ve osteoklastik aktivitenin belirtecidir (Rosen et al., 2000). Organik kemik matriksinin %90'dan fazlası, kemikte sentezlenen tip 1 kollajenden oluşur. Normal kemik metabolizması sırasında, olgun tip 1 kollajen yıkılır ve küçük parçalar halinde kana geçer ve böbrekler yoluyla atılır. C-terminal telopeptidler, Beta-Crosslaps/Serum tahlili (CTX testi) ile ölçülen tip 1 kollajen fragmanıdır. Artmış kemik döngüsü olan hastalarda (örn. Paget hastalığı), yüksek CTX değeri görülürken, antiresorptif ilaç (örn. Bisfosfonatlar) kullanan hastalarda CTX azalabilir (Kunchur et al., 2009).

Marx ve arkadaşları MRONJ'lu 30 hastanın CTX değerleri hakkında rapor verdi. Yazarlar, 100 pg/ml'den(pikogram/mililitre) düşük bir değer yüksek MRONJ riskini temsil ettiğini bildirmiştir; 100 ila 150 pg/ml, orta risk; 150 pg/ml'den büyük, minimum risk veya risksiz olarak belirledi (Marx et al., 2007). Ancak bu değerler, MRONJ'li hastaların retrospektif bir incelemesi ile elde edilmiştir ve MRONJ'si olmayan bisfosfonat kullanan hastaları, yani bir kontrol grubunu içermemektedir. Literatürde başka araştırmacılar da idrar veya kandaki CTX'in MRONJ için artmış riskin bir göstergesi olarak hizmet edebileceği hipotezini öne sürmüştür (O'Connell et al., 2012). Şu anda, CTX testinin MRONJ geliştirecek hastaları tahmin etme yeteneği konusunda net bir fikir birliği yoktur. Kwon ve ark. serum CTX değerleri ile MRONJ şiddeti arasında bir korelasyon buldular. Ancak yazarlar, düşük bir CTX değerinin mutlaka daha yüksek risk ve ciddi semptomlar anlamına gelmediği sonucuna varmışlardır. İlaveten bulgular, CTX değerlerinin MRONJ gelişimini öngörebileceği önerisini de desteklememektedir (Kwon et al., 2009). Bagan ve ark., 15 hastadan oluşan küçük bir kohort çalışmasında, CTX değerleri ile MRONJ lezyonlarının sayısı ve/veya boyutu arasında bir ilişki bulamadı (Bagan et al., 2008). Bir prospektif çalışma, bisfosfonat alan hastalarda CTX düzeylerini değerlendirdi ve CTX'in, invaziv dental tedaviyi takiben MRONJ gelişimini öngörmediğini öne sürdü (O'Connell et al., 2012).

MRONJ'un erken teşhisi için diğer bir yöntem de kemik radyodensitesinin değerlendirilmesi kullanılabilir. Hamada ve ark. bilgisayarlı tomografi (BT) kesitlerinde Hounsfield Ünitesi (HU) değerlerini ölçerek radyodansitenin MRONJ'un erken teşhisindeki etkisini belirlemek için 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 bildirdi (Hamada et al., 2014). Bir başka çalışmada Taniguchi ve ark., bifosfonat ile tedavi edilen, semptom ve radyolojik bulguları olan ancak klinik olarak ekspoze nekrotik kemiği olmayan hastalarda BT’de süngerimsi kemik HU 71 değerlerinin daha yüksek olduğunu bildirdiler (Taniguchi et al., 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 et al., 2010).

Fraktal, büyük ölçekli yapıya benzer küçük alt birimlerin oluşturduğu ve kendi kendine benzerlik veya ölçek değişmezliği olarak bilinen bir özelliktir (W. G. M. Geraets et al., 2007; Goldberger, 1997). İnsan vücudunda, akciğerlerin dallanma yapısı ve trabeküler kemik gibi birçok doğal ve biyolojik fraktal bulunur (Sanchez-Molina et al., 2013). Fraktal analiz, bu fraktal yapıların karmaşıklığını ölçmek için kullanılır ve bu karmaşıklık sayısal olarak FD (fraktal boyut) olarak ifade edilir (Lopes & Betrouni, 2009).

Fraktal analiz, düzensiz ve karmaşık yapıları matematiksel olarak değerlendiren bir yöntemdir ve son yıllarda tıp ve diş hekimliğinde giderek daha fazla kullanılmaktadır. Özellikle osteoporoz, hiperparatiroidizm ve orak hücreli anemi gibi sistemik hastalıkların değerlendirilmesinde önemli bir araç olmuştur. Yapılan çalışmalarda, hasta gruplarının ve sağlıklı kontrol gruplarının fraktal boyut (FB) değerleri karşılaştırılmış ve bu farkların trabeküler kemik yapısındaki değişikliklerle ilişkilendirildiği görülmüştür.

Diş hekimliğinde fraktal analiz, çeşitli alanlarda kullanılmaktadır. Ortognatik cerrahi, implant cerrahisi ve endodontik tedavi sonrası lezyon iyileşmesi gibi konularda bu yöntemden yararlanılmıştır (Chen et al., 2005; Wilding et al., 1995). İyileşme bölgelerinde fraktal boyut (FB) değerlerinin artmasının, kemik yapısındaki karmaşıklığın artışıyla ilişkilendirildiği düşünülmektedir.

Kurşun-Çakmak ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada, Tip 1 ve Tip 2 diyabetli hastaların panoramik radyografileri incelenmiş ve hem morfometrik analizler (panoramik mandibular indeks, mandibular kortikal indeks ve mandibular kortikal genişlik) hem de fraktal boyut analizi yapılmıştır. Bu çalışmada, FB ve kortikal değerler

arasında anlamlı bir fark bulunamamış, ancak Tip 1 diyabetli hastaların kortikal değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu gözlemlenmiştir. Ayrıca, mandibula kortikal genişliği ile FB arasında pozitif bir korelasyon saptanmıştır (Kurşun-Çakmak & Bayrak, 2018).

Demirbaş ve arkadaşlarının orak hücreli anemi hastaları üzerinde yaptıkları çalışmada ise, 35 hastanın panoramik radyografilerinde fraktal analiz gerçekleştirilmiş ve sonuçlar kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır. 20 yaş altı hastalarda FB'nin anlamlı şekilde daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu durumun, hasta bireylerde trabeküler yapının karmaşıklığının azalmasına ve daha gözenekli bir yapının oluşmasına bağlı olarak FB değerlerinin düştüğü belirtilmiştir (Demirbaş et al., 2008).

Gümüşsoy ve arkadaşları, kronik böbrek yetmezliği yaşayan 35 hastayı sağlıklı bir kontrol grubu ile karşılaştırdıkları çalışmalarında, panoramik radyografi kullanarak fraktal analiz gerçekleştirmişlerdir. Bu analiz sonucunda hasta grubundaki bireylerin fraktal boyut (FB) değerlerinin daha düşük olduğunu gözlemlemişlerdir. Ayrıca, bu hastaların bazı biyokimyasal parametreleri (parathormon, alkalen fosfataz, kalsiyum, fosfor, vitamin D) ile FB değerleri arasında bir korelasyon aramışlar ancak anlamlı bir ilişki bulamamışlardır (Gumussoy et al., 2016).

Torres ve arkadaşları, bisfosfanat tedavisine bağlı osteonekroz yaşayan 9 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, 5 farklı bölgeden fraktal analiz yapmışlardır. Çalışmada, bilgisayarlı tomografi (KIBT) görüntülerini kullanmış ve hasta grubunda FB değerlerinin daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Özellikle, en yüksek FB değerinin kemik lezyonlarının bulunduğu bölgede olduğunu belirterek, fraktal analiz yönteminin osteonekrozun izlenmesinde kullanılabileceğini vurgulamışlardır (Torres et al., 2011).

Bachtler ve arkadaşları, ilaca bağlı osteonekroz (MRONJ) yaşayan hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında yaptıkları çalışmada, KIBT üzerinde maksilla ve mandibula bölgelerinde FB ölçümleri gerçekleştirmişlerdir. Sonuçlar, hasta grubundaki bireylerin FB değerlerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu ortaya koymuştur (Bachtler et al., 2021).

Apolinário ve arkadaşları, Tip 1, Tip 2, Tip 3 ve Tip 4 osteogenezis imperfekta tanısı konmuş 62 çocuk hastanın tedavi sonrası mandibular kortikal genişlik ve FB değerlerindeki değişiklikleri incelemişlerdir. Fraktal analiz ölçümleri, hem trabeküler hem de kortikal kemik bölgelerinde yapılmıştır. Çalışma sonuçları, tedavi gören

bireylerde kortikal FB değerlerinin ve kortikal genişliklerinin arttığını göstermiştir. Ancak, trabeküler FB değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlenmemiştir. Bu bulgular, osteogenezis imperfekta hastalarının tedavi etkinliğini değerlendirirken kortikal kemik analizlerinin daha faydalı olabileceğini işaret etmektedir (Apolinário et al., 2016).

Osteoporoz hastaları üzerinde yapılan çalışmalarda literatürde gözlemlenen sonuçlar arasında önemli farklılıklar bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar, osteoporozlu hastalarda fraktal boyut (FB) değerlerinin sağlıklı kontrol grubuna göre daha düşük olduğunu belirtirken (Fazzalari & Parkinson, 1998; Southard et al., 2000), diğerleri ise FB'nin daha yüksek olduğunu rapor etmiştir (A.-M. Bollen et al., 2000; Ruttimann et al., 1992).

Bu farklılıkların nedenleri arasında birçok faktör yer almaktadır. Bunlar arasında hasta seçimi, kullanılan görüntüleme yöntemi, görüntü kalitesi, örneklem büyüklüğü, ROI'lerin (ilgililenen bölge) konumu ve boyutu, ROI seçimindeki kişisel değişkenlikler, örneklem gruplarının yaş ve cinsiyet dağılımları ve bireylerin anatomik varyasyonları gibi etkenler bulunmaktadır (Yaşar & Akgünlü, 2006).

Updike ve Nowzari, hafif ve şiddetli periodontitis hastaları ile sağlıklı bireylerin periapikal radyografilerinde fraktal analiz yapmışlardır. Periodontitisli bireylerde FB değerlerinin sağlıklı bireylerden anlamlı şekilde düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Bu bulgular, trabeküler yapıdaki küçük değişikliklerin yıkım şiddeti artmadan fraktal analiz yoluyla tespit edilebileceğini göstermektedir (Updike & Nowzari, 2008b).

Shrout ve arkadaşları, periapikal radyografiler kullanarak gingivitisli ve periodontitisli hastaları karşılaştırmış ve periodontitisli bireylerde FB değerlerinin belirgin şekilde düşük olduğunu bulmuşlardır (Shrout et al., 1998).

Chen ve arkadaşları, periapikal lezyonları olan 27 hastanın kanal tedavisi sonrası 3., 6. ve 12. ayda takip radyografilerini incelemişlerdir. Tedavi öncesi ve sonrası FB değerlerini karşılaştırdıklarında, 3. ayda 25 hastanın FB değerlerinin anlamlı ölçüde yüksek olduğunu belirlemişlerdir. Bu sonuç, kanal tedavisi sonrası erken kemik yapımını izlemek için fraktal analizin faydalı bir araç olabileceğini göstermektedir (Chen et al., 2005).

Huang ve arkadaşları, kronik apikal periodontitis hastaları üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada, kanal tedavisi veya apikal cerrahi öncesi ve sonrası 1 yıl boyunca periapikal radyografileri değerlendirmişlerdir. Lezyonlu dişin hemen

apikalinden T1, lezyon çevresindeki sağlıklı kemikten T2, sağlıklı diş bölgelerinden kontrol grubu olarak seçilen C1 ve C2, kontrol radyografisinin benzer projeksiyon açısı ve doz parametreleriyle H1-4 olarak adlandırılan toplam 8 ROI bölgesi seçilmiş ve fraktal analiz uygulanmıştır. Sonuçlar, H1-4 ve C1-2 bölgeleri arasında anlamlı bir fark göstermemiş, ancak T1 bölgelerinde FB değerlerinde belirgin bir artış, T2 bölgelerinde ise bir azalma gözlemlenmiştir. Bu bulgular, fraktal analizin iyileşme takibinde değerli bir belirteç olabileceğini vurgulamaktadır (Huang et al., 2013).

Lee ve arkadaşları, implant cerrahisi öncesi ve sonrasında panoramik radyografiler üzerinde fraktal analiz uygulamışlardır. Cerrahi sonrası FB değerlerinde bir artış gözlemlenmişler ve bu artışı osteointegrasyonun başarılı bir şekilde gerçekleştiği şeklinde yorumlamışlardır (D.-H. Lee et al., 2010).

Sansare ve arkadaşları, benzer bir çalışmada, FB değerlerindeki artışı trabekülasyonun artışı ve implantın daha stabil bir yapıya sahip olmasıyla ilişkilendirmiştir. Bu sonuçlar, osteointegrasyon başarısının ve implantın prognozunun değerlendirilmesinde fraktal analizin etkili bir yöntem olabileceğini göstermektedir (Sansare et al., 2012).

Zeytinoğlu ve arkadaşları, implant yerleştirildikten 3 ay sonra protetik yükleme öncesi panoramik radyografi almışlar, ardından yüklemeden 6 ay ve 1 yıl sonra tekrar panoramik radyografiler çekmişlerdir. Yapılan fraktal analiz sonucunda, yüklemenin 6. ayında FB değerlerinin 3. aya göre anlamlı şekilde düştüğünü bulmuşlardır. Ancak 6. ay ile 1 yıl arasındaki dönemde FB değerlerinde anlamlı bir değişiklik gözlemlenmemiştir. Bu bulgular, osteointegrasyon başarısının değerlendirilmesinde fraktal analizin umut verici bir yöntem olduğunu vurgulamaktadır (Zeytinoğlu et al., 2015).

Arsan ve arkadaşları, panoramik radyografiler kullanarak temporomandibular eklem (TME) rahatsızlığı olan hastaları sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırmış ve hastalarda FB değerlerinin daha düşük olduğunu tespit etmişlerdir. Bu düşük FB değerlerini şiddetli dejeneratif değişikliklerle ilişkilendirmişlerdir (Arsan et al., 2017).

Diş hekimliğinde radyolojik değerlendirme amacıyla en yaygın olarak kullanılan görüntüleme yöntemi panoramik radyografidir. Bunu periapikal radyografiler ve bilgisayarlı tomografi (KIBT) takip etmektedir (Veenland et al., 1996). Fraktal analiz yapılabilen görüntüleme yöntemleri arasında panoramik, periapikal, bite-wing, sefalometrik ve KIBT bulunmaktadır. Ayrıca, diş hekimliğinde daha az yaygın olarak

kullanılan ultrason, mikro-CT ve siyalografi gibi yöntemlerle de çalışmalar yapılmaktadır (Kato et al., 2020).

Bir çalışmada, panoramik ve periapikal radyografilerde fraktal boyut ölçümleri karşılaştırıldığında, panoramik radyografilerde ölçülen FB değerlerinin daha düşük olduğu bulunmuştur. Bunun nedeni, periapikal radyografilerin daha yüksek çözünürlük sunması ve daha fazla görüntü detayı sağlaması olabilir. Ancak, panoramik radyografilerden elde edilen verilerin osteoporotik değişimlerin takibinde yeterli olduğu belirtilmiştir (A. M. Bollen et al., 2001).

KIBT'nin panoramik radyografiye göre birçok avantajı vardır. Üç boyutlu görüntü sunması, süperpozisyonların olmaması, minimal distorsiyon ve kemik değerlendirilmesinde yüksek uzaysal çözünürlük, KIBT'nin önemli avantajları arasındadır. Ancak, panoramik radyografiye kıyasla daha yüksek maliyetli olması, yüksek radyasyon dozuna sahip olması ve klinik pratikte daha az uygun olması nedeniyle rutin fraktal analiz değerlendirmeleri için genellikle uygun bulunmamaktadır (White & Rudolph, 1999).

Panoramik radyografiler ise hareket artefaktları ve süperpozisyon gibi dezavantajlara sahip olmasına rağmen, hasta konforunun yüksek olması, daha hızlı ve düşük radyasyon dozuyla görüntü elde edilebilmesi gibi avantajları nedeniyle sıklıkla tercih edilmektedir. Ayrıca hem dijital panoramik radyografiler (DPR) hem de konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (CBCT) kullanılarak yapılan bir çalışmada, CBCT'nin daha düşük görüntü çözünürlüğü ve daha yüksek radyasyon dozu gibi dezavantajları nedeniyle trabeküler kemiğin değerlendirilmesinde DPR'lerin tercih edilmesi gerektiği vurgulanmıştır (Magat & Ozcan Sener, 2019).

Çalışmamızda, MRONJ hastalarında çene kemiklerindeki erken kemik değişikliklerini incelemek amacıyla panoramik görüntüler üzerinde fraktal boyut analizi gerçekleştirdik. Bu analiz ile, bifosfonat kullanan kanserli hastaların panoramik görüntülerinde trabeküler kemik paternlerini sağlıklı deneklerle karşılaştırmayı ve farklı anatomik bölgelerdeki potansiyel farkları değerlendirmeyi hedefledik. MRONJ görülme sıklığı mandibulada %75 iken maksillada %25'tir. Bu nedenle MRONJ görülme sıklığı daha fazla olan mandibular trabeküler kemikteki değişimi inceleme kararı aldık. Literatür taramalarımızda, MRONJ hastalarında OPG görüntüsü üzerinde fraktal analiz yapılmış bir çalışma bulunamadı. Torres ve arkadaşları ile Bachtler ve ekibi, MRONJ hastalarında

yalnızca KIBT görüntüleri üzerinde fraktal boyut analizi yapmışlardır; panoramik radyograflar kullanmamışlardır (Bachtler et al., 2021; Torres et al., 2011). Ayrıca, Torres ve arkadaşlarının çalışmasında örnek sayısının az olması (9 hasta, 27 kontrol), bifosfonatın tipi, kullanım süresi ve yolunun belirtilmemiş olması gibi eksiklikler bulunmaktaydı (Torres et al., 2011). Bachtler ve arkadaşları ise, kontrol ve çalışma grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından uyumsuzluk olduğunu ve bunun sonuçları etkileyebileceğini bildirmişlerdir (Bachtler et al., 2021). Bizim çalışmamızda, yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 30 MRONJ hastası ve 30 sağlıklı kontrol grubunun panoramik görüntüleri üzerinde fraktal analiz yapıldı. MRONJ hastalarının tamamı intravenöz zoledronik asit kullanıyordu.

Görüntülerin depolanması ve aktarılmasında kullanılan formatlar, sıkıştırma sırasında bilgi kaybına yol açabilmektedir. Yaşar ve arkadaşları, bu kayıpların yaklaşık %5 oranında olabileceğini ve geri dönüşümsüz olduğunu belirtmiştir (Yasar et al., 2012). Radyograflar üzerinde radyomorfometrik indeksler, fraktal boyut (FB) ve histogram analizlerinin doğru şekilde yapılabilmesi için, bilgi kaybını önleyen görüntü formatlarının kullanılması gerekmektedir. Dijital sistemlerde standart formatları sağlamak amacıyla çeşitli görüntü formatları geliştirilmiştir. TIFF formatı, yüksek kaliteli ve ayrıntılı görüntüler sunarken, büyük hafıza gerektirmektedir (Janhom et al., 2000; Wenzel et al., 1996). Yaşar ve ekibi, TIFF ve JPEG formatlarındaki panoramik radyografların görüntü dansitesi, FB ve radyomorfometrik indeksler üzerindeki etkilerini araştırmış ve her iki formatta da farklı sonuçlar elde edilmiştir. Araştırmanın sonuçlarına göre, FB, radyomorfometrik indeksler ve görüntü dansitesi değerlerinin kullanılan sıkıştırma formatlarına bağlı olarak değiştiği görülmüştür. TIFF formatındaki görüntüler, JPEG formatındaki görüntülerden daha az detay kaybına sahip olup, bu nedenle daha yüksek FB değerleri vermektedir (Yasar et al., 2012). Gürdal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışma ise, TIFF ve JPEG formatlarının gri skala değerlerini korumadaki başarısını üç farklı yazılım ile değerlendirmiş ve TIFF formatının JPEG'ten daha başarılı olduğunu ortaya koymuştur (Gürdal et al., 2001). Çalışmamızda, OPG görüntüleri TIFF formatında kaydedilip ImageJ programında açılarak FB analizi yapılmıştır. Veri kaybını önlemek amacıyla, hasta ve kontrol grubuna ait görüntüler önerilen şekilde TIFF formatında saklanmış ve FD ölçümleri gerçekleştirilmiştir.

Samarabandhu ve ekibinin 1993 yılında gerçekleştirdiği çalışmada, femur başından alınan grafilerde trabeküler kemik yapısının fraktal analiz yöntemiyle değerlendirildiği ve radyasyon dozunun ile projeksiyon açısındaki 20 dereceye kadar olan değişimlerin fraktal boyut üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmadığı ortaya konmuştur (Samarabandhu ve ark., 1993). Bununla birlikte, Baksı ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı başka bir çalışmada, fraktal boyutun ROI'nin (Region of Interest) boyutu, şekli ve konumundan etkilendiği belirlenmiştir (Baksı ve ark., 2011).

Çalışmamızda, panoramik radyograflar 66 kVp ve 9 mA değerlerinde çekilmiş olup, mandibula dişlerden uzak olan gonial bölge ve sigmoid çentik ile mandibular foramen arasındaki alanda 64 x 64 piksel, dişlere yakın olan alanlarda ise 32 x 32 piksel boyutlarında ROI belirlenmiştir. ROI boyutlarını seçerken, trabeküler kemiği kapsayan ancak kortikal kemiği içermeyen en büyük alanları tercih ettik. ROI boyutlarının fraktal analiz sonuçlarını etkileyebileceği düşünülerek, her hastanın aynı anatomik bölgelerindeki ROI'ler eşit boyutlarda tutulmuştur.

Torres ve arkadaşlarının çalışmasında, MRONJ hastalarına ait KIBT tomograflarında mandibuladan dört ROI belirlenmiştir: iki tanesi ramus bölgesinden, iki tanesi korpus bölgesinden ve biri de ekspozite nekrotik kemik alanından seçilmiştir. Maksilla bölgesini ise değerlendirmemişlerdir (Torres ve ark., 2011). Bachtler ve ekibi ise MRONJ hastalarının KIBT görüntülerinde fraktal analiz yapmak için, mandibular molar dişlerin altındaki süngerimsi kemik alanından ve maksillar dişlerin kök apekslerinin üstündeki süngerimsi kemik alanından ROI belirlemişlerdir (Bachtler ve ark., 2020).

Demiralp ve arkadaşları, panoramik radyografik görüntüler üzerinde bifosfonat kullanan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunu fraktal boyut analiziyle karşılaştırmışlardır. Çalışmada, mandibular korpus ve mandibular ramus bölgelerinden ikişer adet olmak üzere toplam dört ROI belirlenmiştir (Demiralp ve ark., 2019). Benzer şekilde, Şahin ve ekibi bifosfonat kullanan hastalar üzerinde panoramik radyografik görüntülerde bir tanesi mandibular korpus, bir tanesi mandibular angulus ve iki tanesi mandibular ramus bölgelerinden olmak üzere dört ROI seçmişlerdir (Şahin ve ark., 2019). Panoramik radyograflarda bazı çalışmalar mandibular kemik korteksini ROI'ye dahil etmiş olsa da, genellikle fraktal boyut analizlerinde ROI trabeküler kemik bölgelerinden seçilmiştir (Kavitha ve ark., 2015; Tosoni ve ark., 2006; Yaşar ve ark., 2008; Apolinario ve ark.,

2016). Bizim çalışmamızda OPG görüntüleri üzerinde hasta grubunda mandibulada toplam 6 ROI belirlendi. Biri mandibula gonial bölgede, biri mandibula ramusta, ikisi korpusta, biri nekrotik alanın merkezinde diğeri ise nekrotik alanın simetriği olan sağlam kemikte idi. Kontrol grubunda ise nekrotik alan ve onun simetriği olan alanlar olmadığı için 4 tane ROI bölgesinde ölçüm yapıldı. ROI bölgeleri seçilirken kortikal kemik içermemesine dikkat edildi.

Fraktal analizde çeşitli ölçüm yöntemleri mevcut olmakla birlikte, kutu sayma (box-counting) metodu en yaygın kullanılanlardan biridir. Bizim çalışmamızda da ImageJ yazılımını kullanarak White ve Rudolph tarafından tanımlanan fraktal boyut ölçüm adımlarını izledik ve FB hesaplamasında kutu sayma yöntemini tercih ettik. Bu yöntemde, trabeküler kemiğin trabekülleri ve boşlukları sayılarak fraktal boyut ölçülür ve daha yüksek FB değerlerinin daha karmaşık bir yapı gösterdiği ifade edilmiştir (Updike ve ark., 2008; Ergün ve ark., 2009).

Teorik olarak, MRONJ hastalarında tipik olarak görülen radyografik bulgular göz önüne alındığında, kemik yapısının daha kaba, yani daha az karmaşık hale gelmesi beklenir. Bu görüşü destekler nitelikte çalışmamızda, lezyon bölgesi FB değeri ve lezyon bölgesinin simetriği alandaki FB değeri yapılan ölçümler kıyaslanınca lezyon bölgesinde FB anlamlı olarak daha düşük bulundu, yine; kontrol grubuyla karşılaştırıldığında çalışma grubunda tüm ROI bölgelerinde fraktal boyut daha düşük ölçülmüştür ancak yalnızca ROI 5 bölgesinde (ikinci premolar dişin distalinde, mandibular kanalın üzerindeki alan) istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük ölçülmüştür. Benzer şekilde, Bachtler ve arkadaşlarının KIBT görüntüleri üzerinde yaptığı fraktal analizde, kontrol grubundaki FB değeri ile çalışma grubundaki FB değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş gözlemlenmiştir (Bachtler ve ark., 2020). Torres ve arkadaşlarının KIBT görüntülerinde bifosfonatla ilişkili çene osteonekrozu olan hastalar ile sağlıklı kontrol grubu arasında yaptığı FB karşılaştırmasında ise, çalışma grubunda FB değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur; ancak bu fark yalnızca mandibular kanal üzerindeki süngerimsi kemik bölgesindeki ROI için istatistiksel olarak anlamlı olmuştur (Torres ve ark., 2001). Torres ve ark.'ın çalışmasında hasta sayısının az olması, ilaç türünü ve kullanım yolunu belirtmemesi sonuçları etkilemiş olabilir.

Demiralp ve arkadaşlarının bifosfonat kullanan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun FB değerlerini karşılaştırdığı çalışmada iki grup arasında anlamlı bir fark

gözlenmemiştir (Demiralp ve ark., 2019). Ayrıca, Şahin ve arkadaşlarının ekspoze kemik bulunan ve bulunmayan MRONJ hasta gruplarını karşılaştırdığı çalışmada da benzer şekilde bir bölge dışında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (Şahin ve ark., 2019).

Trabeküler kemik yapısındaki yüksek FB değerlerinin daha karmaşık bir yapıyı gösterdiği belirtilmiştir. Ancak, hastalıkların trabeküler yapının karmaşıklığını ve FB sonuçlarını nasıl etkilediği konusunda henüz net bir görüş birliği oluşmamıştır (Pornprasertsuk ve ark., 2001; Yaşar ve Akgünlü, 2005; Demirbaş ve ark., 2008; Gümüşsoy ve ark., 2019). Demirbaş ve arkadaşlarının orak hücreli anemisi bulunan 35 hastanın panoramik radyografilerinde FB değerlerini ölçtüğü ve bunları bir kontrol grubuyla karşılaştırdığı çalışmada, çalışma grubunda FB değerlerinin kontrol grubuna kıyasla daha düşük olduğu gözlemlenmiştir (Demirbaş ve ark., 2008). Benzer şekilde, Gümüşsoy ve arkadaşlarının kronik böbrek yetmezliği olan hastaların panoramik radyografik görüntülerindeki trabeküler kemik yapısını sağlıklı bireylerin görüntüleriyle FB analiz yöntemiyle karşılaştırdığı çalışmada, kronik böbrek yetmezliği olan hastaların FB değerlerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur (Gümüşsoy ve ark., 2016). Ayrıca, Arsan ve arkadaşları temporomandibular eklem bozukluğu yaşayan hastalarda mandibular kondilin trabeküler yapısındaki osteoartritik değişiklikleri panoramik radyograflar üzerinden fraktal analiz yöntemiyle değerlendirmişlerdir (Arsan ve ark., 2017). Bu çalışmada, kontrol grubunun FB değeri ile karşılaştırıldığında, çalışma grubunda daha düşük FB değerleri bulunmuş, bu da dejeneratif değişikliklerin FB değerlerini düşürebileceğini öne sürmektedir. Bu çalışmalarda, bizim çalışmamızda olduğu gibi çene kemiklerinde dejeneratif hastalıklar söz konusu olduğunda kontrol grubuna göre daha düşük FB değerlerinin belirlendiği görülmüştür.

Cinsiyetin FB üzerindeki etkisini araştıran çalışmalarda genellikle kadınların FB değerlerinin erkeklerden daha düşük olduğu bulunmuştur. Örneğin, Arsan ve arkadaşları panoramik radyografik görüntülerde fraktal analiz yaparak, erkeklerin ortalama FB değerinin 2,54, kadınların ise 2,49 olduğunu tespit etmiş ve bu bulgu, kadınların FB değerlerinin erkeklerden daha düşük olduğunu doğrulamıştır. Güleç ve arkadaşları, bruksizmin FB üzerindeki etkilerini araştırdıkları 212 kişilik örnekleme kadınlarda FB değerlerinin erkeklerden daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (Güleç ve ark., 2021).

Kayıpmaz ve arkadaşları, 35 sağlıklı birey ve 35 TME artriti hastasından oluşan toplam 70 kişilik bir örnekleme KIBT görüntülerinin kondil bölgelerinde 64×32 piksel boyutlarındaki ROI'lerde fraktal analiz gerçekleştirmiştir. Bu çalışmada kadınların FB değerlerinin erkeklerden istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük olduğu belirlenmiştir (Alman ve ark., 2012). Erkeklerde daha yüksek FB değerlerinin, trabeküler yapının erkeklerde daha karmaşık ve daha fazla trabekülasyon içeren bir yapıda olmasıyla ilişkilendirildiği öne sürülmüştür. Bununla birlikte, cinsiyet ile FB arasında ilişki bulunmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur. Updike ve arkadaşları, 56 erkek ve 52 kadının yer aldığı çalışmada kronik periodontitisin FB üzerindeki etkisini incelemiş ve cinsiyet ile FB arasında anlamlı bir ilişki bulamamıştır (Updike ve ark., 2008). Gümüşsoy ve arkadaşlarının kronik böbrek yetmezliğinin mandibula trabeküler yapısındaki değişiklikleri fraktal analiz yöntemiyle araştırdığı çalışmada ise cinsiyet, yaş ve FB arasında ilişki bulunmamıştır (Gümüşsoy ve ark., 2016). Çalışmamızda erkek ve kadın gruplarının arasında FB değerleri açısından anlamlı bir fark görülmemiştir. Yalnızca MRONJ'lu hasta grubunda ROI 4 bölgesinde kadın hastalarda erkek hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük bulunmuştur.

Demirbaş ve arkadaşlarının orak hücreli anemili hastalar üzerinde yaptığı çalışmada, bireyleri yaşa göre alt gruplara ayırdıklarında, 20 yaş altı hastaların ortalama fraktal boyut (FB) değerlerinin, 20 yaş üstü hastaların ortalama FB değerlerinden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğunu bildirmiştir. Öte yandan, Demiralp ve arkadaşları bifosfonat kullanan hastalar arasında yaş ile FB değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır. Mevcut çalışmamızda çalışma ve kontrol grubunda yer alan hastaların yaşları ile ROI ölçümleri arasında anlamlı bir ilişkiye rastlanılmadı.

Geraets ve arkadaşları, 20 kadına ait dijital radyografik görüntülerde trabeküler yapının kantitatif analizinin tekrarlanabilirliğini değerlendirmek amacıyla 1200 görüntü üzerinde fraktal analiz (FA) dahil çeşitli parametreler uygulamışlardır. Yapılan istatistiksel analizlerde Cronbach's alfa değerlerinin yüksek olduğunu ve ROI'lerin manuel seçiminin önemli ölçüde hata oluşturmadığını belirtmişlerdir (Geraets ve ark., 2007). Çalışmamızda, güvenilirlik ve tutarlılığın sağlanması amacıyla bir araştırmacı tarafından farklı bir zamanda görüntüler üzerinden FB yeniden ölçüldü ve daha sonra 2.

bir araştırmacı tarafından ölçümler tekrar edildi. Deęerlendirilen tüm ROI bölgelerinde Cronbach's Alfa değerleri yüksek derecede güvenilir bulunmuştur.



6. SONUÇLAR

Bu çalışmada MRONJ lezyonları izlenen hastaların çene kemiklerinde meydana gelen değişikliklerin belirlenmesi amacıyla OPG görüntülerinde 10 farklı ROI'da FB ölçümü yapılmıştır.

OPG görüntülerinde bütün ROI bölgelerinde FB değeri MRONJ grubunda kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görülmüş ancak ikinci küçük azı dişinin distalinde mandibular kanalın üzerindeki bölge (ROI5) hariç FB değerleri açısından MRONJ grubuyla kontrol grubu arasında anlamlı bir fark yoktur.

Hasta grubunda lezyon bölgesinin merkezindeki FB ölçümü, simetriği olan sağlam olduğu düşünülen bölgedeki FB ölçümüne göre anlamlı olarak daha düşük bulundu.

OPG görüntülerindeki FB değerleri arasında cinsiyetler açısından anlamlı bir fark gözlemlenmemiştir. Ancak, yalnızca cinsiyet parametresini değerlendirmeye yönelik bir çalışmanın faydalı olabileceği düşünülmektedir; bu amaca ulaşmak için örnek sayısının artırılması önerilmektedir.

Çalışmamızda FB ile yaş arasında bir korelasyon bulunmamıştır. Örneklem sayısının artırılarak sadece yaş parametresinin değerlendirileceği yeni çalışmaların dizayn edilmesinin yararlı olacağı düşünülmektedir.

Çalışmamızdaki hasta grubunda ilaç kullanım süresi bilinmemektedir. İlaç kullanım süresi belli olan bir örneklem üzerinde ilaç kullanımının FB üzerindeki etkisi araştırılması önerilmektedir.

Sonuç olarak, invaziv olmaması, ekonomik olması, ulaşılabilir olması ve teknik hassasiyetinin daha düşük olması gibi avantajları göz önüne alındığında, OPG görüntülerinde fraktal boyut analizi MRONJ'un kemik değişikliklerini tespit etmek için etkili bir yöntem olarak değerlendirilebilir. Fraktal boyut analizinin, MRONJ gibi çene kemiklerini etkileyen hastalıkların özellikle trabeküler kemikte neden olduğu değişiklikleri tespit etmek için umut verici bir yöntem olduğu düşünülmektedir. Ancak, mevcut çalışmalar arasında yöntemin uygulanmasında bir standardizasyon eksikliği gözlemlenmektedir. Bu nedenle, gelecekteki araştırmaların fraktal boyut ölçümünde standart bir metodoloji geliştirmeye odaklanması önerilmektedir. Çalışmamızda ROI5 bölgesindeki FB düşüşü anlamlı olduğunda MRONJ hastaları değerlendirilirken bakılması gereken ilk yer olarak düşünülmesi önerilebilir.

KAYNAKLAR

1. **Aghaloo, T., Hazboun, R., & Tetradis, S.** (2015). Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 27(4), 489–496. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2015.06.001>
2. **Aghaloo, T. L., Kang, B., Sung, E. C., Shoff, M., Ronconi, M., Gotcher, J. E., Bezouglaia, O., Dry, S. M., & Tetradis, S.** (2011). Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. *Journal of Bone and Mineral Research*, 26(8), 1871–1882. <https://doi.org/10.1002/jbmr.379>
3. **Aghaloo, T. L., & Tetradis, S.** (2017). Osteonecrosis of the Jaw in the Absence of Antiresorptive or Antiangiogenic Exposure: A Series of 6 Cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 75(1), 129–142. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2016.07.019>
4. **Aguirre, J. I., Akhter, M. P., Kimmel, D. B., Pingel, J. E., Williams, A., Jorgensen, M., Kesavalu, L., & Wronski, T. J.** (2012). Oncologic doses of zoledronic acid induce osteonecrosis of the jaw-like lesions in rice rats (*Oryzomys palustris*) with periodontitis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 27(10), 2130–2143. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1669>
5. **Ahmad, M., Hollender, L., Anderson, Q., Kartha, K., Ohrbach, R., Truelove, E. L., John, M. T., & Schiffman, E. L.** (2009). Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders (RDC/TMD): development of image analysis criteria and examiner reliability for image analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 107(6), 844–860. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.02.023>
6. **Akita, Y., Kuroshima, S., Nakajima, K., Hayano, H., Kanai, R., Sasaki, M., & Sawase, T.** (2018). Effect of anti-angiogenesis induced by chemotherapeutic monotherapy, chemotherapeutic/bisphosphonate combination therapy and anti-VEGFA mAb therapy on tooth extraction socket healing in mice. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 36(5), 547–559. <https://doi.org/10.1007/s00774-017-0872-1>
7. **Aljohani, S., Fliefel, R., Ihbe, J., Kühnisch, J., Ehrenfeld, M., & Otto, S.** (2017). What is the effect of anti-resorptive drugs (ARDs) on the development of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in osteoporosis patients: A systematic review. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 45(9), 1493–1502. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2017.05.028>
8. **Amer, M. E., Heo, M.-S., Brooks, S. L., & Benavides, E.** (2012). Anatomical variations of trabecular bone structure in intraoral radiographs using fractal and particles count analyses. *Imaging Science in Dentistry*, 42(1), 5. <https://doi.org/10.5624/isd.2012.42.1.5>

9. **Apolinário, A. C., Sindeaux, R., de Souza Figueiredo, P. T., Guimarães, A. T. B., Acevedo, A. C., Castro, L. C., de Paula, A. P., de Paula, L. M., de Melo, N. S., & Leite, A. F.** (2016). Dental panoramic indices and fractal dimension measurements in osteogenesis imperfecta children under pamidronate treatment. *Dentomaxillofacial Radiology*, 45(4), 20150400. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20150400>
10. **Arce, K., Assael, L. A., Weissman, J. L., & Markiewicz, M. R.** (2009). Imaging Findings in Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(5), 75–84. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2008.12.002>
11. **Arduino, P. G., Scully, C., Chiusa, L., & Broccoletti, R.** (2015). Oral Squamous Cell Carcinoma Arising in a Patient after Hematopoietic Stem Cell Transplantation with Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Case Reports in Dentistry*, 2015, 1–3. <https://doi.org/10.1155/2015/831418>
12. **Arsan, B., Köse, T. E., Çene, E., & Özcan, İ.** (2017). Assessment of the trabecular structure of mandibular condyles in patients with temporomandibular disorders using fractal analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 123(3), 382–391. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.11.005>
13. **Azuma, Y., Sato, H., Oue, Y., Okabe, K., Ohta, T., Tsuchimoto, M., & Kiyoki, M.** (1995). Alendronate distributed on bone surfaces inhibits osteoclastic bone resorption in vitro and in experimental hypercalcemia models. *Bone*, 16(2), 235–245. [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(94\)00035-X](https://doi.org/10.1016/8756-3282(94)00035-X)
14. **Bachtler, R., Walter, Ch., & Schulze, R. K. W.** (2021). Fractal dimension in CBCT images as predictor for MRONJ: a retrospective cohort study. *Clinical Oral Investigations*, 25(4), 2113–2118. <https://doi.org/10.1007/s00784-020-03523-x>
15. **Bagan, J. V., Jiménez, Y., Gómez, D., Sirera, R., Poveda, R., & Scully, C.** (2008). Collagen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patients on intravenous bisphosphonates. *Oral Oncology*, 44(11), 1088–1089. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.01.012>
16. **Bamias, A., Kastritis, E., Bamia, C., Moulopoulos, L. A., Melakopoulos, I., Bozas, G., Koutsoukou, V., Gika, D., Anagnostopoulos, A., Papadimitriou, C., Terpos, E., & Dimopoulos, M. A.** (2005). Osteonecrosis of the Jaw in Cancer After Treatment With Bisphosphonates: Incidence and Risk Factors. *Journal of Clinical Oncology*, 23(34), 8580–8587. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.8670>
17. **Barba-Recreo, P., Del Castillo Pardo de Vera, J. L., Georgiev-Hristov, T., Ruiz Bravo-Burguillos, E., Abarrategi, A., Burgueño, M., & García-Arranz, M.** (2015). Adipose-derived stem cells and platelet-rich plasma for preventive

treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in a murine model. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 43(7), 1161–1168. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2015.04.026>

18. **Bastos, P., Patel, V., Festy, F., Hosny, N., & Cook, R. J.** (2017). In-vivo imaging of the microvasculature of the soft tissue margins of osteonecrotic jaw lesions. *British Dental Journal*, 223(9), 699–705. <https://doi.org/10.1038/sj.bdj.2017.888>
19. **Bellido, T., & Plotkin, L. I.** (2011). Novel actions of bisphosphonates in bone: Preservation of osteoblast and osteocyte viability. *Bone*, 49(1), 50–55. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.08.008>
20. **Benjamin, B., Benjamin, M. A., Swe, M., & Sugathan, S.** (2016). Review on the comparison of effectiveness between denosumab and bisphosphonates in post-menopausal osteoporosis. *Osteoporosis and Sarcopenia*, 2(2), 77–81. <https://doi.org/10.1016/j.afos.2016.03.003>
21. **Bi, Y., Gao, Y., Ehirchiou, D., Cao, C., Kikuri, T., Le, A., Shi, S., & Zhang, L.** (2010). Bisphosphonates Cause Osteonecrosis of the Jaw-Like Disease in Mice. *The American Journal of Pathology*, 177(1), 280–290. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2010.090592>
22. **Bianchi, S. D., Scoletta, M., Cassione, F. B., Migliaretti, G., & Mozzati, M.** (2007). Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 104(2), 249–258. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.01.040>
23. **Black, D. M., Delmas, P. D., Eastell, R., Reid, I. R., Boonen, S., Cauley, J. A., Cosman, F., Lakatos, P., Leung, P. C., Man, Z., Mautalen, C., Mesenbrink, P., Hu, H., Caminis, J., Tong, K., Rosario-Jansen, T., Krasnow, J., Hue, T. F., Sellmeyer, D., ... Cummings, S. R.** (2007). Once-Yearly Zoledronic Acid for Treatment of Postmenopausal Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 356(18), 1809–1822. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa067312>
24. **Black, D. M., Reid, I. R., Boonen, S., Bucci-Rechtweg, C., Cauley, J. A., Cosman, F., Cummings, S. R., Hue, T. F., Lippuner, K., Lakatos, P., Leung, P. C., Man, Z., Martinez, R. L. M., Tan, M., Ruzicky, M. E., Su, G., & Eastell, R.** (2012). The effect of 3 versus 6 years of Zoledronic acid treatment of osteoporosis: A randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *Journal of Bone and Mineral Research*, 27(2), 243–254. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1494>
25. **Black, D. M., Reid, I. R., Cauley, J. A., Cosman, F., Leung, P. C., Lakatos, P., Lippuner, K., Cummings, S. R., Hue, T. F., Mukhopadhyay, A., Tan, M., Aftiring, R. P., & Eastell, R.** (2015). The Effect of 6 versus 9 Years of Zoledronic Acid Treatment in Osteoporosis: A Randomized Second Extension to the

- HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *Journal of Bone and Mineral Research*, 30(5), 934–944. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2442>
26. **Black, D. M., & Rosen, C. J.** (2016). Postmenopausal Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 374(3), 254–262. <https://doi.org/10.1056/NEJMcpl513724>
 27. **Blair, H. C., Teitelbaum, S. L., Ghiselli, R., & Gluck, S.** (1989). Osteoclastic Bone Resorption by a Polarized Vacuolar Proton Pump. *Science*, 245(4920), 855–857. <https://doi.org/10.1126/science.2528207>
 28. **Bodem, J. P., Kargus, S., Eckstein, S., Saure, D., Engel, M., Hoffmann, J., & Freudlsperger, C.** (2015). Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in high-risk patients undergoing surgical tooth extraction. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 43(4), 510–514. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2015.02.018>
 29. **Bollen, A. M., Taguchi, A., Hujoel, P. P., & Hollender, L. G.** (2001). Fractal dimension on dental radiographs. *Dento Maxillo Facial Radiology*, 30(5), 270–275. <https://doi.org/10.1038/sj/dmfr/4600630>
 30. **Bollen, A.-M., Taguchi, A., Hujoel, P. P., & Hollender, L. G.** (2000). Case-control study on self-reported osteoporotic fractures and mandibular cortical bone. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 90(4), 518–524. <https://doi.org/10.1067/moe.2000.107802>
 31. **Bone, H. G., Wagman, R. B., Brandi, M. L., Brown, J. P., Chapurlat, R., Cummings, S. R., Czerwiński, E., Fahrleitner-Pammer, A., Kendler, D. L., Lippuner, K., Reginster, J.-Y., Roux, C., Malouf, J., Bradley, M. N., Daizadeh, N. S., Wang, A., Dakin, P., Pannacciulli, N., Dempster, D. W., & Papapoulos, S.** (2017). 10 years of denosumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis: results from the phase 3 randomised FREEDOM trial and open-label extension. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(7), 513–523. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30138-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30138-9)
 32. **Bonjour, J.-P., Ammann, P., Barbier, A., Caverzasio, J., & Rizzoli, R.** (1995). Tiludronate: Bone pharmacology and safety. *Bone*, 17(5), S473–S477. [https://doi.org/10.1016/8756-3282\(95\)00344-9](https://doi.org/10.1016/8756-3282(95)00344-9)
 33. **Britton, C., & Walsh, J.** (2012). Paget disease of bone - an update. *Australian Family Physician*, 41(3), 100–103.
 34. **Buckland-Wright, J. C., Lynch, J. A., Rymer, J., & Fogelman, I.** (1994). Fractal signature analysis of macroradiographs measures trabecular organization in lumbar vertebrae of postmenopausal women. *Calcified Tissue International*, 54(2), 106–112. <https://doi.org/10.1007/BF00296060>

35. **Campisi, G., Mauceri, R., Bertoldo, F., Bettini, G., Biasotto, M., Colella, G., Consolo, U., Di Fede, O., Favia, G., Fusco, V., Gabriele, M., Lo Casto, A., Lo Muzio, L., Marcianò, A., Mascitti, M., Meleti, M., Mignogna, M. D., Oteri, G., Panzarella, V., ... Bedogni, A.** (2020). Medication-Related Osteonecrosis of Jaws (MRONJ) Prevention and Diagnosis: Italian Consensus Update 2020. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 17(16), 5998. <https://doi.org/10.3390/ijerph17165998>
36. **Carlson, E. R.** (2014). Management of Antiresorptive Osteonecrosis of the Jaws With Primary Surgical Resection. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(4), 655–657. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2013.12.007>
37. **Carlson, E. R., & Basile, J. D.** (2009). The Role of Surgical Resection in the Management of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(5), 85–95. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.01.006>
38. **Carlson, E. R., Fleisher, K. E., & Ruggiero, S. L.** (2013). Metastatic Cancer Identified in Osteonecrosis Specimens of the Jaws in Patients Receiving Intravenous Bisphosphonate Medications. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 71(12), 2077–2086. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2013.05.014>
39. **Carlson, E. R., & Schlott, B. J.** (2014). Anti-Resorptive Osteonecrosis of the Jaws. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 26(2), 171–191. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.01.005>
40. **Chawla, S., Blay, J.-Y., Rutkowski, P., Le Cesne, A., Reichardt, P., Gelderblom, H., Grimer, R. J., Choy, E., Skubitz, K., Seeger, L., Schuetze, S. M., Henshaw, R., Dai, T., Jandial, D., & Palmerini, E.** (2019). Denosumab in patients with giant-cell tumour of bone: a multicentre, open-label, phase 2 study. *The Lancet Oncology*, 20(12), 1719–1729. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30663-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30663-1)
41. **Chen, S.-K., Oviir, T., Lin, C.-H., Leu, L.-J., Cho, B.-H., & Hollender, L.** (2005). Digital imaging analysis with mathematical morphology and fractal dimension for evaluation of periapical lesions following endodontic treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 100(4), 467–472. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2005.05.075>
42. **Chopra, K., & Malhan, N.** (2021). Teriparatide for the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *American Journal of Therapeutics*, 28(4), e469–e477. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000001182>
43. **Cizmeci Senel, F., Saracoglu Tekin, U., Durmus, A., & Bagis, B.** (2007). Severe Osteomyelitis of the Mandible Associated With the Use of Non-Nitrogen-Containing Bisphosphonate (Disodium Clodronate): Report of a Case. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65(3), 562–565. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2006.10.043>

44. **Coleman, R., Finkelstein, D. M., Barrios, C., Martin, M., Iwata, H., Hegg, R., Glaspy, J., Periañez, A. M., Tonkin, K., Deleu, I., Sohn, J., Crown, J., Delaloge, S., Dai, T., Zhou, Y., Jandial, D., & Chan, A.** (2020). Adjuvant denosumab in early breast cancer (D-CARE): an international, multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 21(1), 60–72. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30687-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30687-4)
45. **Coropciuc, R. G., Grisar, K., Aerden, T., Schol, M., Schoenaers, J., & Politis, C.** (2017). Medication-related osteonecrosis of the jaw in oncological patients with skeletal metastases: conservative treatment is effective up to stage 2. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 55(8), 787–792. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2017.06.014>
46. **Cosman, F., Crittenden, D. B., Adachi, J. D., Binkley, N., Czerwinski, E., Ferrari, S., Hofbauer, L. C., Lau, E., Lewiecki, E. M., Miyauchi, A., Zerbini, C. A. F., Milmont, C. E., Chen, L., Maddox, J., Meisner, P. D., Libanati, C., & Grauer, A.** (2016). Romosozumab Treatment in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 375(16), 1532–1543. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1607948>
47. **Coukell, A. J., & Markham, A.** (1998). Pamidronate. *Drugs & Aging*, 12(2), 149–168. <https://doi.org/10.2165/00002512-199812020-00007>
48. **Coulson, A., Levy, A., & Gossell-Williams, M.** (2014). Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy: Mechanisms, Successes and Limitations. *West Indian Medical Journal*. <https://doi.org/10.7727/wimj.2013.241>
49. **Coxon, F. P., Thompson, K., Roelofs, A. J., Ebetino, F. H., & Rogers, M. J.** (2008). Visualizing mineral binding and uptake of bisphosphonate by osteoclasts and non-resorbing cells. *Bone*, 42(5), 848–860. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.12.225>
50. **Cranney, A., Wells, G., Willan, A., Griffith, L., Zytaruk, N., Robinson, V., Black, D., Adachi, J., Shea, B., Tugwell, P., & Guyatt, G.** (2002). II. Meta-Analysis of Alendronate for the Treatment of Postmenopausal Women. *Endocrine Reviews*, 23(4), 508–516. <https://doi.org/10.1210/er.2001-2002>
51. **Crawford, B. S., McNulty, R. M., Kraut, E. H., & Turowski, R. C.** (2009). Extended Use of Intravenous Bisphosphonate Therapy for the Prevention of Skeletal Complications in Patients with Cancer. *Cancer Investigation*, 27(10), 984–988. <https://doi.org/10.3109/07357900902783203>
52. **Cremers, S., & Papapoulos, S.** (2011). Pharmacology of bisphosphonates. *Bone*, 49(1), 42–49. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.01.014>
53. **Cundy, T., & Bolland, M.** (2008). Paget disease of bone. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 19(7), 246–253. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2008.06.001>

54. **Dahiya, N., Khadka, A., Sharma, A. K., Gupta, A. K., Singh, N., & Brashier, D. B. S.** (2015). Denosumab: A bone antiresorptive drug. *Medical Journal Armed Forces India*, 71(1), 71–75. <https://doi.org/10.1016/j.mjafi.2014.02.001>
55. **de Molon, R. S., Cheong, S., Bezouglaia, O., Dry, S. M., Pirih, F., Cirelli, J. A., Aghaloo, T. L., & Tetradis, S.** (2014). Spontaneous osteonecrosis of the jaws in the maxilla of mice on antiresorptive treatment: A novel ONJ mouse model. *Bone*, 68, 11–19. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.07.027>
56. **de Molon, R. S., Hsu, C., Bezouglaia, O., Dry, S. M., Pirih, F. Q., Soundia, A., Cunha, F. Q., Cirelli, J. A., Aghaloo, T. L., & Tetradis, S.** (2016). Rheumatoid Arthritis Exacerbates the Severity of Osteonecrosis of the Jaws (ONJ) in Mice. A Randomized, Prospective, Controlled Animal Study. *Journal of Bone and Mineral Research*, 31(8), 1596–1607. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2827>
57. **de Molon, R. S., Shimamoto, H., Bezouglaia, O., Pirih, F. Q., Dry, S. M., Kostenuik, P., Boyce, R. W., Dwyer, D., Aghaloo, T. L., & Tetradis, S.** (2015). OPG-Fc but Not Zoledronic Acid Discontinuation Reverses Osteonecrosis of the Jaws (ONJ) in Mice. *Journal of Bone and Mineral Research*, 30(9), 1627–1640. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2490>
58. **Demiralp, K. Ö., Kurşun-Çakmak, E. Ş., Bayrak, S., Akbulut, N., Atakan, C., & Orhan, K.** (2019). Trabecular structure designation using fractal analysis technique on panoramic radiographs of patients with bisphosphonate intake: a preliminary study. *Oral Radiology*, 35(1), 23–28. <https://doi.org/10.1007/s11282-018-0321-4>
59. **Demirbaş, A. K., Ergün, S., Güneri, P., Aktener, B. O., & Boyacıoğlu, H.** (2008). Mandibular bone changes in sickle cell anemia: fractal analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 106(1), e41–e48. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2008.03.007>
60. **Dimopoulos, M. A., Kastiris, E., Anagnostopoulos, A., Melakopoulos, I., Gika, D., Moulopoulos, L. A., Bamia, C., Terpos, E., Tsionos, K., & Bamias, A.** (2006). Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica*, 91(7), 968–971.
61. **Dr. Fazzalari, N. L., & Parkinson, I. H.** (1997). Fractal Properties of Subchondral Cancellous Bone in Severe Osteoarthritis of the Hip. *Journal of Bone and Mineral Research*, 12(4), 632–640. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.4.632>
62. **Dr. Melton, L. J., Atkinson, E. J., O'Connor, M. K., O'Fallon, W. M., & Riggs, B. L.** (1998). Bone Density and Fracture Risk in Men. *Journal of Bone and Mineral Research*, 13(12), 1915–1923. <https://doi.org/10.1359/jbmr.1998.13.12.1915>

63. **Duarte, N. T., Rech, B. de O., Martins, I. G., Franco, J. B., & Ortega, K. L.** (2020). Can children be affected by bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? A systematic review. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 49(2), 183–191. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2019.08.004>
64. **Ebeling, P. R.** (2008). Osteoporosis in Men. *New England Journal of Medicine*, 358(14), 1474–1482. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp0707217>
65. **Edwards, B. J., Hellstein, J. W., Jacobsen, P. L., Kaltman, S., Mariotti, A., & Migliorati, C. A.** (2008). Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy. *The Journal of the American Dental Association*, 139(12), 1674–1677. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2008.0110>
66. **Ergün, S., Saraçoğlu, A., Güneri, P., & Özpınar, B.** (2009). Application of fractal analysis in hyperparathyroidism. *Dentomaxillofacial Radiology*, 38(5), 281–289. <https://doi.org/10.1259/dmfr/24986192>
67. **Ezra, A., & Golomb, G.** (2000). Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 42(3), 175–195. [https://doi.org/10.1016/S0169-409X\(00\)00061-2](https://doi.org/10.1016/S0169-409X(00)00061-2)
68. **Fatterpekar, G. M., Emmrich, J. V., Eloy, J. A., & Aggarwal, A.** (2011). Bone-Within-Bone Appearance. *Journal of Computer Assisted Tomography*, 35(5), 553–556. <https://doi.org/10.1097/RCT.0b013e318227a81d>
69. **Fazzalari, N. L., & Parkinson, I. H.** (1998). Fractal Properties of Cancellous Bone of the Iliac Crest in Vertebral Crush Fracture. *Bone*, 23(1), 53–57. [https://doi.org/10.1016/S8756-3282\(98\)00063-5](https://doi.org/10.1016/S8756-3282(98)00063-5)
70. **Feder, J.** (1988). *Fractals*. Springer US. <https://doi.org/10.1007/978-1-4899-2124-6>
71. **Ficarra, G., Beninati, F., Rubino, I., Vannucchi, A., Longo, G., Tonelli, P., & Pini Prato, G.** (2005). Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *Journal of Clinical Periodontology*, 32(11), 1123–1128. <https://doi.org/10.1111/j.1600-051X.2005.00842.x>
72. **Filleul, O., Crompton, E., & Saussez, S.** (2010). Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 136(8), 1117–1124. <https://doi.org/10.1007/s00432-010-0907-7>
73. **Fizazi, K., Carducci, M., Smith, M., Damião, R., Brown, J., Karsh, L., Milecki, P., Shore, N., Rader, M., Wang, H., Jiang, Q., Tadros, S., Dansey, R., & Goessl, C.** (2011). Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised,

- double-blind study. *The Lancet*, 377(9768), 813–822. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62344-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62344-6)
74. **Fleisch, H.** (1998). Bisphosphonates: Mechanisms of Action. *Endocrine Reviews*, 19(1), 80–100. <https://doi.org/10.1210/edrv.19.1.0325>
 75. **Fleisch, H., & Bisaz, S.** (1962). Isolation from urine of pyrophosphate, a calcification inhibitor. *American Journal of Physiology-Legacy Content*, 203(4), 671–675. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1962.203.4.671>
 76. **Fleisher, K. E., Welch, G., Kottal, S., Craig, R. G., Saxena, D., & Glickman, R. S.** (2010). Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 110(4), 509–516. <https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.04.023>
 77. **Francini, F., Pascucci, A., Francini, E., Miano, S. T., Bargagli, G., Ruggiero, G., & Petrioli, R.** (2011). Osteonecrosis of the jaw in patients with cancer who received zoledronic acid and bevacizumab. *The Journal of the American Dental Association*, 142(5), 506–513. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2011.0220>
 78. **Fusco, V., Santini, D., Armento, G., Tonini, G., & Campisi, G.** (2016). Osteonecrosis of jaw beyond antiresorptive (bone-targeted) agents: new horizons in oncology. *Expert Opinion on Drug Safety*, 15(7), 925–935. <https://doi.org/10.1080/14740338.2016.1177021>
 79. **Gao, S., Lin, R., Huang, S., Liang, Y., Li, X., Zhang, S., Ouyang, D., Li, K., Zheng, G., & Liao, G.** (2021). PDGF-BB exhibited therapeutic effects on rat model of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw by enhancing angiogenesis and osteogenesis. *Bone*, 144, 115117. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.115117>
 80. **García-Ferrer, L., Bagán, J. V., Martínez-Sanjuan, V., Hernandez-Bazan, S., García, R., Jiménez-Soriano, Y., & Hervás, V.** (2008). MRI of Mandibular Osteonecrosis Secondary to Bisphosphonates. *American Journal of Roentgenology*, 190(4), 949–955. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.3045>
 81. **Gaudin, E., Seidel, L., Bacevic, M., Rompen, E., & Lambert, F.** (2015). Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology*, 42(10), 922–932. <https://doi.org/10.1111/jcpe.12455>
 82. **Geraets, W. G. M., Verheij, J. G. C., Van Der Stelt, P. F., Horner, K., Lindh, C., Nicopoulou-Karayianni, K., Jacobs, R., & Devlin, H.** (2007). Osteoporosis and the general dental practitioner: reliability of some digital dental radiological measures. *Community Dentistry and Oral Epidemiology*, 35(6), 465–471. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.2006.00357.x>

83. **Geraets, W. G., & van der Stelt, P. F.** (2000). Fractal properties of bone. *Dento Maxillo Facial Radiology*, 29(3), 144–153. <https://doi.org/10.1038/sj/dmfr/4600524>
84. **Gharwan, H., & Groninger, H.** (2016). Kinase inhibitors and monoclonal antibodies in oncology: clinical implications. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 13(4), 209–227. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.213>
85. **Giudice, A., Barone, S., Diodati, F., Antonelli, A., Nocini, R., & Cristofaro, M. G.** (2020). Can Surgical Management Improve Resolution of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw at Early Stages? A Prospective Cohort Study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 78(11), 1986–1999. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2020.05.037>
86. **Gkouveris, I., Hadaya, D., Soundia, A., Bezouglaia, O., Chau, Y., Dry, S. M., Pirihi, F. Q., Aghaloo, T. L., & Tetradis, S.** (2019). Vasculature submucosal changes at early stages of osteonecrosis of the jaw (ONJ). *Bone*, 123, 234–245. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2019.03.031>
87. **Goldberger, A. L.** (1997). Fractal Variability Versus Pathologic Periodicity: Complexity Loss and Stereotypy in Disease. *Perspectives in Biology and Medicine*, 40(4), 543–561. <https://doi.org/10.1353/pbm.1997.0063>
88. **Göller Bulut, D., Bayrak, S., Uyeturk, U., & Ankarali, H.** (2018). Mandibular indexes and fractal properties on the panoramic radiographs of the patients using aromatase inhibitors. *The British Journal of Radiology*, 91(1091), 20180442. <https://doi.org/10.1259/bjr.20180442>
89. **Grbic, J. T., Black, D. M., Lyles, K. W., Reid, D. M., Orwoll, E., McClung, M., Bucci-Rechtweg, C., & Su, G.** (2010). The Incidence of Osteonecrosis of the Jaw in Patients Receiving 5 Milligrams of Zoledronic Acid. *The Journal of the American Dental Association*, 141(11), 1365–1370. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2010.0082>
90. **GREEN, J.** (2001). Chemical and biological prerequisites for novel bisphosphonate molecules: Results of comparative preclinical studies. *Seminars in Oncology*, 28, 4–10. [https://doi.org/10.1016/S0093-7754\(01\)90259-3](https://doi.org/10.1016/S0093-7754(01)90259-3)
91. **Gulec, M., Tassoker, M., Ozcan, S., & Orhan, K.** (2021). Evaluation of the mandibular trabecular bone in patients with bruxism using fractal analysis. *Oral Radiology*, 37(1), 36–45. <https://doi.org/10.1007/s11282-020-00422-5>
92. **Gumusoy, I., Miloglu, O., Cankaya, E., & Bayrakdar, I. S.** (2016). Fractal properties of the trabecular pattern of the mandible in chronic renal failure. *Dentomaxillofacial Radiology*, 45(5), 20150389. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20150389>
93. **Guo, Z., Cui, W., Que, L., Li, C., Tang, X., & Liu, J.** (2020). Pharmacogenetics of medication-related osteonecrosis of the jaw: a systematic review and meta-

analysis. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 49(3), 298–309. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2019.07.016>

94. **Gürdal, P., Hildebolt, C. F., & Akdeniz, B. G.** (2001). The effects of different image file formats and image-analysis software programs on dental radiometric digital evaluations. *Dento Maxillo Facial Radiology*, 30(1), 50–55. <https://doi.org/10.1038/sj/dmfr/4600570>
95. **Hadaya, D., Soundia, A., Freymiller, E., Grogan, T., Elashoff, D., Tetradis, S., & Aghaloo, T. L.** (2018). Nonsurgical Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws Using Local Wound Care. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 76(11), 2332–2339. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2018.05.025>
96. **Hadaya, D., Soundia, A., Gkouveris, I., Bezouglaia, O., Dry, S. M., Pirih, F. Q., Aghaloo, T. L., & Tetradis, S.** (2021). Antiresorptive-Type and Discontinuation-Timing Affect ONJ Burden. *Journal of Dental Research*, 100(7), 746–753. <https://doi.org/10.1177/0022034520986804>
97. **Hallmer, F., Andersson, G., Götrick, B., Warfvinge, G., Anderud, J., & Bjørnland, T.** (2018). Prevalence, initiating factor, and treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw—a 4-year prospective study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 126(6), 477–485. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.08.015>
98. **Hamada, H., Matsuo, A., Koizumi, T., Satomi, T., & Chikazu, D.** (2014). A simple evaluation method for early detection of bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible using computed tomography. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 42(6), 924–929. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2014.01.012>
99. **Hansen, T., Kunkel, M., Weber, A., & James Kirkpatrick, C.** (2006). Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates – histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *Journal of Oral Pathology & Medicine*, 35(3), 155–160. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2006.00391.x>
100. **Hayano, H., Kuroshima, S., Sasaki, M., Tamaki, S., Inoue, M., Ishisaki, A., & Sawase, T.** (2020). Distinct immunopathology in the early stages between different antiresorptives-related osteonecrosis of the jaw-like lesions in mice. *Bone*, 135, 115308. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115308>
101. **Hennedige, A. A., Jayasinghe, J., Khajeh, J., & Macfarlane, T. V.** (2013). Systematic Review on the Incidence of Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw in Children Diagnosed with Osteogenesis Imperfecta. *Journal of Oral and Maxillofacial Research*, 4(4). <https://doi.org/10.5037/jomr.2013.4401>

102. **Henry, D., Vadhan-Raj, S., Hirsh, V., von Moos, R., Hungria, V., Costa, L., Woll, P. J., Scagliotti, G., Smith, G., Feng, A., Jun, S., Dansey, R., & Yeh, H.** (2014). Delaying skeletal-related events in a randomized phase 3 study of denosumab versus zoledronic acid in patients with advanced cancer: an analysis of data from patients with solid tumors. *Supportive Care in Cancer*, 22(3), 679–687. <https://doi.org/10.1007/s00520-013-2022-1>
103. **Heo, M.-S., Park, K.-S., Lee, S.-S., Choi, S.-C., Koak, J.-Y., Heo, S.-J., Han, C.-H., & Kim, J.-D.** (2002). Fractal analysis of mandibular bony healing after orthognathic surgery. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 94(6), 763–767. <https://doi.org/10.1067/moe.2002.128972>
104. **Hinchy, N. V., Jayaprakash, V., Rossitto, R. A., Anders, P. L., Korff, K. C., Canallatos, P., & Sullivan, M. A.** (2013). Osteonecrosis of the jaw – Prevention and treatment strategies for oral health professionals. *Oral Oncology*, 49(9), 878–886. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.06.008>
105. **Hortobagyi, G. N., Theriault, R. L., Porter, L., Blayney, D., Lipton, A., Sinoff, C., Wheeler, H., Simeone, J. F., Seaman, J., Knight, R. D., Heffernan, M., Reitsma, D. J., Kennedy, I., Allan, S. G., & Mellars, K.** (1996). Efficacy of Pamidronate in Reducing Skeletal Complications in Patients with Breast Cancer and Lytic Bone Metastases. *New England Journal of Medicine*, 335(24), 1785–1792. <https://doi.org/10.1056/NEJM199612123352401>
106. **Huang, C. C., Chen, J. C., Chang, Y. C., Jeng, J. H., & Chen, C. M.** (2013). A fractal dimensional approach to successful evaluation of apical healing. *International Endodontic Journal*, 46(6), 523–529. <https://doi.org/10.1111/iej.12020>
107. **Huh, K.-H., Baik, J.-S., Yi, W.-J., Heo, M.-S., Lee, S.-S., Choi, S.-C., Lee, S.-B., & Lee, S.-P.** (2011). Fractal analysis of mandibular trabecular bone: optimal tile sizes for the tile counting method. *Imaging Science in Dentistry*, 41(2), 71. <https://doi.org/10.5624/isd.2011.41.2.71>
108. **Iwata, K., Li, J., Follet, H., Phipps, R. J., & Burr, D. B.** (2006). Bisphosphonates suppress periosteal osteoblast activity independently of resorption in rat femur and tibia. *Bone*, 39(5), 1053–1058. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2006.05.006>
109. **Janhom, A., van der Stelt, P. F., & van Ginkel, F. C.** (2000). Interaction between noise and file compression and its effect on the recognition of caries in digital imaging. *Dento Maxillo Facial Radiology*, 29(1), 20–27. <https://doi.org/10.1038/sj/dmfr/4600488>
110. **Johnston, C. B., & Dagar, M.** (2020). Osteoporosis in Older Adults. *Medical Clinics of North America*, 104(5), 873–884. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2020.06.004>

111. **Jolley, L., Majumdar, S., & Kapila, S.** (2006). Technical factors in fractal analysis of periapical radiographs. *Dentomaxillofacial Radiology*, 35(6), 393–397. <https://doi.org/10.1259/dmfr/30969642>
112. **Kabelitz, D., Wesch, D., & He, W.** (2007). Perspectives of $\gamma\delta$ T Cells in Tumor Immunology. *Cancer Research*, 67(1), 5–8. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-3069>
113. **Kabilova, T. O., Kovtonyuk, L. V, Zonov, E. V, Ryabchikova, E. I., Popova, N. A., Nikolin, V. P., Kaledin, V. I., Zenkova, M. A., Vlassov, V. V, & Chernolovskaya, E. L.** (2014). Immunotherapy of hepatocellular carcinoma with small double-stranded RNA. *BMC Cancer*, 14(1), 338. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-338>
114. **Kastritis, E., Melea, P., Bagratuni, T., Melakopoulos, I., Gavriatopoulou, M., Roussou, M., Migkou, M., Eleutherakis-Papaïakovou, E., Terpos, E., & Dimopoulos, M. A.** (2017). Genetic factors related with early onset of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma under zoledronic acid therapy. *Leukemia & Lymphoma*, 58(10), 2304–2309. <https://doi.org/10.1080/10428194.2017.1300889>
115. **Kato, C. N., Barra, S. G., Tavares, N. P., Amaral, T. M., Brasileiro, C. B., Mesquita, R. A., & Abreu, L. G.** (2020). Use of fractal analysis in dental images: a systematic review. *Dentomaxillofacial Radiology*, 49(2), 20180457. <https://doi.org/10.1259/dmfr.20180457>
116. **Khan, A. A., Morrison, A., Hanley, D. A., Felsenberg, D., McCauley, L. K., O’Ryan, F., Reid, I. R., Ruggiero, S. L., Taguchi, A., Tetradis, S., Watts, N. B., Brandi, M. L., Peters, E., Guise, T., Eastell, R., Cheung, A. M., Morin, S. N., Masri, B., Cooper, C., ... Compston, J.** (2015). Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus. *Journal of Bone and Mineral Research*, 30(1), 3–23. <https://doi.org/10.1002/jbmr.2405>
117. **Khosla, S., Burr, D., Cauley, J., Dempster, D. W., Ebeling, P. R., Felsenberg, D., Gagel, R. F., Gilsanz, V., Guise, T., Koka, S., McCauley, L. K., McGowan, J., McKee, M. D., Mohla, S., Pendrys, D. G., Raisz, L. G., Ruggiero, S. L., Shafer, D. M., Shum, L., ... Shane, E.** (2007). Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of Bone and Mineral Research*, 22(10), 1479–1491. <https://doi.org/10.1359/jbmr.0707onj>
118. **Kim, T., Kim, S., Song, M., Lee, C., Yagita, H., Williams, D. W., Sung, E. C., Hong, C., Shin, K.-H., Kang, M. K., Park, N.-H., & Kim, R. H.** (2018). Removal of Pre-Existing Periodontal Inflammatory Condition before Tooth Extraction Ameliorates Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw-Like Lesion in Mice. *The American Journal of Pathology*, 188(10), 2318–2327. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2018.06.019>

119. **Kubo, R., Ariji, Y., Taniguchi, T., Nozawa, M., Katsumata, A., & Ariji, E.** (2018). Panoramic radiographic features that predict the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Radiology*, 34(2), 151–160. <https://doi.org/10.1007/s11282-017-0293-9>
120. **Kunchur, R., Need, A., Hughes, T., & Goss, A.** (2009). Clinical Investigation of C-Terminal Cross-Linking Telopeptide Test in Prevention and Management of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(6), 1167–1173. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.02.004>
121. **Kün-Darbois, J.-D., Libouban, H., Mabileau, G., Pascaretti-Grizon, F., & Chappard, D.** (2018). Bone mineralization and vascularization in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: an experimental study in the rat. *Clinical Oral Investigations*, 22(9), 2997–3006. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2385-2>
122. **Kuroshima, S., Entezami, P., McCauley, L. K., & Yamashita, J.** (2014). Early effects of parathyroid hormone on bisphosphonate/steroid-associated compromised osseous wound healing. *Osteoporosis International*, 25(3), 1141–1150. <https://doi.org/10.1007/s00198-013-2570-8>
123. **Kuroshima, S., Nakajima, K., Sasaki, M., I, T., Sumita, Y., Asahara, T., Asahina, I., & Sawase, T.** (2019). Systemic administration of quality- and quantity-controlled PBMCs reduces bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw-like lesions in mice. *Stem Cell Research & Therapy*, 10(1), 209. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1308-8>
124. **Kurşun-Çakmak, E. Ş., & Bayrak, S.** (2018). 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 Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 126(2), 184–191. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.04.010>
125. **Kuźnik, A., Październiok-Holewa, A., Jewula, P., & Kuźnik, N.** (2020). Bisphosphonates—much more than only drugs for bone diseases. *European Journal of Pharmacology*, 866, 172773. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.172773>
126. **Kwon, Y.-D., Kim, D.-Y., Ohe, J.-Y., Yoo, J.-Y., & Walter, C.** (2009). Correlation Between Serum C-Terminal Cross-Linking Telopeptide of Type I Collagen and Staging of Oral Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(12), 2644–2648. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.04.067>
127. **Kyrgidis, A., Vahtsevanos, K., Koloutsos, G., Andreadis, C., Boukovinas, I., Teleioudis, Z., Patrikidou, A., & Triaridis, S.** (2008). Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Case-Control Study of Risk Factors in Breast

- Cancer Patients. *Journal of Clinical Oncology*, 26(28), 4634–4638. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.16.2768>
128. **LeBoff, M. S., Greenspan, S. L., Insogna, K. L., Lewiecki, E. M., Saag, K. G., Singer, A. J., & Siris, E. S.** (2022). The clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. *Osteoporosis International*, 33(10), 2049–2102. <https://doi.org/10.1007/s00198-021-05900-y>
 129. **Lee, D.-H., Ku, Y., Rhyu, I.-C., Hong, J.-U., Lee, C.-W., Heo, M.-S., & Huh, K.-H.** (2010). A clinical study of alveolar bone quality using the fractal dimension and the implant stability quotient. *Journal of Periodontal & Implant Science*, 40(1), 19. <https://doi.org/10.5051/jpis.2010.40.1.19>
 130. **Lee, K. H., Kim, S.-H., Kim, C. H., Min, B. J., Kim, G. J., Lim, Y., Kim, H.-S., Ahn, K.-M., & Kim, J. H.** (2019). Identifying genetic variants underlying medication-induced osteonecrosis of the jaw in cancer and osteoporosis: a case control study. *Journal of Translational Medicine*, 17(1), 381. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-2129-3>
 131. **Lee, K. I., Choi, S. C., Park, T. W., & You, D. S.** (1999). Fractal dimension calculated from two types of region of interest. *Dento Maxillo Facial Radiology*, 28(5), 284–289. <https://doi.org/10.1038/sj/dmfr/4600458>
 132. **Lespessailles, E., Roux, J. P., Benhamou, C. L., Arlot, M. E., Eynard, E., Harba, R., Padonou, C., & Meunier, P. J.** (1998). Fractal Analysis of Bone Texture on Os Calcis Radiographs Compared with Trabecular Microarchitecture Analyzed by Histomorphometry. *Calcified Tissue International*, 63(2), 121–125. <https://doi.org/10.1007/s002239900501>
 133. **Leu, C.-T., Luegmayr, E., Freedman, L. P., Rodan, G. A., & Reszka, A. A.** (2006). Relative binding affinities of bisphosphonates for human bone and relationship to antiresorptive efficacy. *Bone*, 38(5), 628–636. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2005.07.023>
 134. **Lo, J. C., O’Ryan, F. S., Gordon, N. P., Yang, J., Hui, R. L., Martin, D., Hutchinson, M., Lathon, P. V., Sanchez, G., Silver, P., Chandra, M., McCloskey, C. A., Staffa, J. A., Willy, M., Selby, J. V., & Go, A. S.** (2010). Prevalence of Osteonecrosis of the Jaw in Patients With Oral Bisphosphonate Exposure. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 68(2), 243–253. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.03.050>
 135. **Lopes, R., & Betrouni, N.** (2009). Fractal and multifractal analysis: A review. *Medical Image Analysis*, 13(4), 634–649. <https://doi.org/10.1016/j.media.2009.05.003>
 136. **Lynch, J. A., Hawkes, D. J., & Buckland-Wright, J. C.** (1991). Analysis of texture in macroradiographs of osteoarthritic knees, using the fractal signature.

Physics in Medicine and Biology, 36(6), 709–722. <https://doi.org/10.1088/0031-9155/36/6/001>

137. **Magat, G., & Ozcan Sener, S.** (2019). 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 Radiology*, 35(1), 35–42. <https://doi.org/10.1007/s11282-018-0316-1>
138. **Magremanne, M., Picheca, S., & Reyhler, H.** (2014). Etiologic diagnosis of jaw osteonecrosis, other than bisphosphonate and radiotherapy related osteonecrosis. *Revue de Stomatologie, de Chirurgie Maxillo-Faciale et de Chirurgie Orale*, 115(1), 45–50. <https://doi.org/10.1016/j.revsto.2013.12.012>
139. **Major, P.** (2002). The Use of Zoledronic Acid, a Novel, Highly Potent Bisphosphonate, for the Treatment of Hypercalcemia of Malignancy. *The Oncologist*, 7(6), 481–491. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.7-6-481>
140. **Marx, R. E.** (2003a). Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 61(9), 1115–1117. [https://doi.org/10.1016/S0278-2391\(03\)00720-1](https://doi.org/10.1016/S0278-2391(03)00720-1)
141. **Marx, R. E., Cillo, J. E., & Ulloa, J. J.** (2007). Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65(12), 2397–2410. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.08.003>
142. **Mawardi, H., Giro, G., Kajiya, M., Ohta, K., Almazrooa, S., Alshwaimi, E., Woo, S.-B., Nishimura, I., & Kawai, T.** (2011). A Role of Oral Bacteria in Bisphosphonate-induced Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of Dental Research*, 90(11), 1339–1345. <https://doi.org/10.1177/0022034511420430>
143. **McCloskey, E., Paterson, A. H., Powles, T., & Kanis, J. A.** (2021). Clodronate. *Bone*, 143, 115715. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115715>
144. **McClung, M. R.** (2003). Bisphosphonates. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 32(1), 253–271. [https://doi.org/10.1016/S0889-8529\(02\)00079-8](https://doi.org/10.1016/S0889-8529(02)00079-8)
145. **McCormack, P. L., & Plosker, G. L.** (2006). Ibandronic Acid. *Drugs*, 66(5), 711–728. <https://doi.org/10.2165/00003495-200666050-00011>
146. **McGowan, K., McGowan, T., & Ivanovski, S.** (2018). Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: A systematic review. *Oral Diseases*, 24(4), 527–536. <https://doi.org/10.1111/odi.12708>
147. **Messer, J. G., Jiron, J. M., Mendieta Calle, J. L., Castillo, E. J., Israel, R., Phillips, E. G., Yarrow, J. F., Van Poznak, C., Kesavalu, L., Kimmel, D. B.,**

- & Aguirre, J. I.** (2019). Zoledronate treatment duration is linked to bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw prevalence in rice rats with generalized periodontitis. *Oral Diseases*, 25(4), 1116–1135. <https://doi.org/10.1111/odi.13052>
148. **Meunier, P. J., Coindre, J. M., Edouard, C. M., & Arlot, M. E.** (1980). Bone histomorphometry in paget's disease quantitative and dynamic analysis of pagetic and nonpagetic bone tissue. *Arthritis & Rheumatism*, 23(10), 1095–1103. <https://doi.org/10.1002/art.1780231005>
 149. **MIGLIORATI, C. A., CASIGLIA, J., EPSTEIN, J., JACOBSEN, P. L., SIEGEL, M. A., & WOO, S.-B.** (2005). Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. *The Journal of the American Dental Association*, 136(12), 1658–1668. <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2005.0108>
 150. **Migliorati, C. A., Schubert, M. M., Peterson, D. E., & Seneda, L. M.** (2005). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone. *Cancer*, 104(1), 83–93. <https://doi.org/10.1002/cncr.21130>
 151. **Miller, P. D.** (2011). A review of the efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*, 3(6), 271–282. <https://doi.org/10.1177/1759720X11424220>
 152. **Miller, P. D., Pannacciulli, N., Malouf-Sierra, J., Singer, A., Czerwiński, E., Bone, H. G., Wang, C., Huang, S., Chines, A., Lems, W., & Brown, J. P.** (2020). Efficacy and safety of denosumab vs. bisphosphonates in postmenopausal women previously treated with oral bisphosphonates. *Osteoporosis International*, 31(1), 181–191. <https://doi.org/10.1007/s00198-019-05233-x>
 153. **Morishita, K., Yamada, S., Kawakita, A., Hashidume, M., Tachibana, A., Takeuchi, N., Ohbayashi, Y., Kanno, T., Yoshiga, D., Narai, T., Sasaki, N., Shinohara, H., Uzawa, N., Miyake, M., Tominaga, K., Kodani, I., Umeda, M., & Kurita, H.** (2020). Treatment outcomes of adjunctive teriparatide therapy for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): A multicenter retrospective analysis in Japan. *Journal of Orthopaedic Science*, 25(6), 1079–1083. <https://doi.org/10.1016/j.jos.2020.01.012>
 154. **Mosekilde, L., Vestergaard, P., & Rejnmark, L.** (2013). The Pathogenesis, Treatment and Prevention of Osteoporosis in Men. *Drugs*, 73(1), 15–29. <https://doi.org/10.1007/s40265-012-0003-1>
 155. **Mozzati, M., Arata, V., & Gallesio, G.** (2012). Tooth extraction in patients on zoledronic acid therapy. *Oral Oncology*, 48(9), 817–821. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2012.03.009>

156. **Mücke, T., Deppe, H., Hein, J., Wolff, K.-D., Mitchell, D. A., Kesting, M. R., Retz, M., Gschwend, J. E., & Thalgott, M.** (2016). Prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in patients with prostate cancer treated with zoledronic acid – A prospective study over 6 years. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 44(10), 1689–1693. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.07.026>
157. **Ng, T. L., Tu, M. M., Ibrahim, M. F. K., Basulaiman, B., McGee, S. F., Srikanthan, A., Fernandes, R., Vandermeer, L., Stober, C., Sienkiewicz, M., Jeong, A., Saunders, D., Awan, A. A., Hutton, B., & Clemons, M. J.** (2021). Long-term impact of bone-modifying agents for the treatment of bone metastases: a systematic review. *Supportive Care in Cancer*, 29(2), 925–943. <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05556-0>
158. **O’Connell, J. E., Ikeagwani, O., & Kearns, G. J.** (2012). 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? *Irish Journal of Medical Science*, 181(2), 237–242. <https://doi.org/10.1007/s11845-011-0790-5>
159. **Papapoulos, S., Chapurlat, R., Libanati, C., Brandi, M. L., Brown, J. P., Czerwiński, E., Krieg, M.-A., Man, Z., Mellström, D., Radominski, S. C., Reginster, J.-Y., Resch, H., Ivorra, J. A. R., Roux, C., Vittinghoff, E., Austin, M., Daizadeh, N., Bradley, M. N., Grauer, A., ... Bone, H. G.** (2012). Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: Results from the first two years of the FREEDOM extension. *Journal of Bone and Mineral Research*, 27(3), 694–701. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1479>
160. **Papapoulos, S. E.** (2020). Pamidronate: A model compound of the pharmacology of nitrogen-containing bisphosphonates; A Leiden historical perspective. *Bone*, 134, 115244. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115244>
161. **Parfitt, A. M., Mundy, G. R., Roodman, G. D., Hughes, D. E., & Boyce, B. F.** (1996). Theoretical perspective: A new model for the regulation of bone resorption, with particular reference to the effects of bisphosphonates. *Journal of Bone and Mineral Research*, 11(2), 150–159. <https://doi.org/10.1002/jbmr.5650110203>
162. **Park, H., Copeland, C., Henry, S., & Barbul, A.** (2010). Complex Wounds and Their Management. *Surgical Clinics of North America*, 90(6), 1181–1194. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2010.08.001>
163. **Petek, D., Hannouche, D., & Suva, D.** (2019). Osteonecrosis of the femoral head: pathophysiology and current concepts of treatment. *EFORT Open Reviews*, 4(3), 85–97. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.4.180036>
164. **Pietschmann, P., Rauner, M., Sipos, W., & Kersch-Schindl, K.** (2009). Osteoporosis: An Age-Related and Gender-Specific Disease – A Mini-Review. *Gerontology*, 55(1), 3–12. <https://doi.org/10.1159/000166209>

165. **Plotkin, L. I., Manolagas, S. C., & Bellido, T.** (2006). Dissociation of the proapoptotic effects of bisphosphonates on osteoclasts from their anti-apoptotic effects on osteoblasts/osteocytes with novel analogs. *Bone*, 39(3), 443–452. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2006.02.060>
166. **Podsiadlo, P., Dahl, L., Englund, M., Lohmander, L. S., & Stachowiak, G. W.** (2008). Differences in trabecular bone texture between knees with and without radiographic osteoarthritis detected by fractal methods. *Osteoarthritis and Cartilage*, 16(3), 323–329. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2007.07.010>
167. **Pothuau, L., Benhamou, C. L., Porion, P., Lespessailles, E., Harba, R., & Levitz, P.** (2000). Fractal Dimension of Trabecular Bone Projection Texture Is Related to Three-Dimensional Microarchitecture. *Journal of Bone and Mineral Research*, 15(4), 691–699. <https://doi.org/10.1359/jbmr.2000.15.4.691>
168. **Qu, X., Wang, Z., Zhou, T., & Shan, L.** (2020). Determination of the molecular mechanism by which macrophages and γ -T cells contribute to ZOL-induced ONJ. *Aging*, 12(20), 20743–20752. <https://doi.org/10.18632/aging.104006>
169. **Rachner, T. D., Khosla, S., & Hofbauer, L. C.** (2011). Osteoporosis: now and the future. *The Lancet*, 377(9773), 1276–1287. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62349-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62349-5)
170. **Reed, K., Lessem, M., & O'Malley, M.** (1987). Consultation liaison. *Hospital & Community Psychiatry*, 38(6), 673–674. <https://doi.org/10.1176/ps.38.6.673-a>
171. **Reid, I. R., Green, J. R., Lyles, K. W., Reid, D. M., Trechsel, U., Hosking, D. J., Black, D. M., Cummings, S. R., Russell, R. G. G., & Eriksen, E. F.** (2020). Zoledronate. *Bone*, 137, 115390. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115390>
172. **Reid, I. R., Miller, P., Lyles, K., Fraser, W., Brown, J. P., Saidi, Y., Mesenbrink, P., Su, G., Pak, J., Zelenakas, K., Luchi, M., Richardson, P., & Hosking, D.** (2005). Comparison of a Single Infusion of Zoledronic Acid with Risedronate for Paget's Disease. *New England Journal of Medicine*, 353(9), 898–908. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044241>
173. **Resnick, D.** (1988). Paget disease of bone: current status and a look back to 1943 and earlier. *American Journal of Roentgenology*, 150(2), 249–256. <https://doi.org/10.2214/ajr.150.2.249>
174. **Ripamonti, C. I., Cislighi, E., Mariani, L., & Maniezzo, M.** (2011). Efficacy and safety of medical ozone (O₃) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I–II study. *Oral Oncology*, 47(3), 185–190. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.01.002>

175. **Ristow, O., Rückschloß, T., Müller, M., Berger, M., Kargus, S., Pautke, C., Engel, M., Hoffmann, J., & Freudlsperger, C.** (2019). Is the conservative non-surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaw an appropriate treatment option for early stages? A long-term single-center cohort study. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 47(3), 491–499. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2018.12.014>
176. **Rodríguez-Lozano, F. J., Oñate-Sánchez, R., González-García, M., Vallés-Bergadá, M., Martínez, C. M., Revilla-Nuin, B., Guerrero-Gironés, J., Moraleda, J. M., & García-Bernal, D.** (2020). Allogeneic Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Tooth Extractions Sites Ameliorates the Incidence of Osteonecrotic Jaw-Like Lesions in Zoledronic Acid-Treated Rats. *Journal of Clinical Medicine*, 9(6), 1649. <https://doi.org/10.3390/jcm9061649>
177. **Roelofs, A. J., Coxon, F. P., Ebetino, F. H., Lundy, M. W., Henneman, Z. J., Nancollas, G. H., Sun, S., Blazewska, K. M., Bala, J. L. F., Kashemirov, B. A., Khalid, A. B., McKenna, C. E., & Rogers, M. J.** (2010). Fluorescent risedronate analogues reveal bisphosphonate uptake by bone marrow monocytes and localization around osteocytes in vivo. *Journal of Bone and Mineral Research*, 25(3), 606–616. <https://doi.org/10.1359/jbmr.091009>
178. **Roodman, G. D.** (2004). Mechanisms of Bone Metastasis. *New England Journal of Medicine*, 350(16), 1655–1664. <https://doi.org/10.1056/NEJMra030831>
179. **Rosen, H. N., Moses, A. C., Garber, J., Iloputaife, I. D., Ross, D. S., Lee, S. L., & Greenspan, S. L.** (2000). Serum CTX: A New Marker of Bone Resorption That Shows Treatment Effect More Often Than Other Markers Because of Low Coefficient of Variability and Large Changes with Bisphosphonate Therapy. *Calcified Tissue International*, 66(2), 100–103. <https://doi.org/10.1007/PL00005830>
180. **Rugani, P., Walter, C., Kirnbauer, B., Acham, S., Begus-Nahrman, Y., & Jakse, N.** (2016). Prevalence of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw in Patients with Breast Cancer, Prostate Cancer, and Multiple Myeloma. *Dentistry Journal*, 4(4), 32. <https://doi.org/10.3390/dj4040032>
181. **Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Aghaloo, T., Carlson, E. R., Ward, B. B., & Kademani, D.** (2022). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons' Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws—2022 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 80(5), 920–943. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2022.02.008>
182. **Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Assael, L. A., Landesberg, R., Marx, R. E., & Mehrotra, B.** (2009). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws—2009 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(5), 2–12. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.01.009>

183. **Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., & O’Ryan, F.** (2014). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(10), 1938–1956. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031>
184. **Ruggiero, S. L., & Woo, S.-B.** (2008). Biophosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *Dental Clinics of North America*, 52(1), 111–128. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2007.09.002>
185. **Russell, R. G. G.** (2011). Bisphosphonates: The first 40years. *Bone*, 49(1), 2–19. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.04.022>
186. **RUSSELL, R. G. G., XIA, Z., DUNFORD, J. E., OPPERMAN, U., KWAASI, A., HULLEY, P. A., KAVANAGH, K. L., TRIFFITT, J. T., LUNDY, M. W., PHIPPS, R. J., BARNETT, B. L., COXON, F. P., ROGERS, M. J., WATTS, N. B., & EBETINO, F. H.** (2007). Bisphosphonates. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1117(1), 209–257. <https://doi.org/10.1196/annals.1402.089>
187. **Rutkowski, P., Gaston, L., Borkowska, A., Stacchiotti, S., Gelderblom, H., Baldi, G. G., Palmerini, E., Casali, P., Gronchi, A., Parry, M., Campanacci, D. A., Scoccianti, G., Wagrodzki, M., Ferrari, S., Dijkstra, S., Pińkowski, A., & Grimer, R.** (2018). Denosumab treatment of inoperable or locally advanced giant cell tumor of bone – Multicenter analysis outside clinical trial. *European Journal of Surgical Oncology*, 44(9), 1384–1390. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.03.020>
188. **Ruttimann, U. E., Webber, R. L., & Hazelrig, J. B.** (1992). Fractal dimension from radiographs of peridental alveolar bone. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 74(1), 98–110. [https://doi.org/10.1016/0030-4220\(92\)90222-C](https://doi.org/10.1016/0030-4220(92)90222-C)
189. **Saad, F., Brown, J. E., Van Poznak, C., Ibrahim, T., Stemmer, S. M., Stopeck, A. T., Diel, I. J., Takahashi, S., Shore, N., Henry, D. H., Barrios, C. H., Facon, T., Senecal, F., Fizazi, K., Zhou, L., Daniels, A., Carrière, P., & Dansey, R.** (2012). 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. *Annals of Oncology*, 23(5), 1341–1347. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr435>
190. **Saag, K. G., Petersen, J., Brandi, M. L., Karaplis, A. C., Lorentzon, M., Thomas, T., Maddox, J., Fan, M., Meisner, P. D., & Grauer, A.** (2017). Romosozumab or Alendronate for Fracture Prevention in Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 377(15), 1417–1427. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708322>
191. **Sacco, R., Shah, S., Leeson, R., Moraschini, V., de Almeida Barros Mourão, C. F., Akintola, O., & Lalli, A.** (2020). Osteonecrosis and osteomyelitis of the

- jaw associated with tumour necrosis factor-alpha (TNF- α) inhibitors: a systematic review. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 58(1), 25–33. <https://doi.org/10.1016/j.bjoms.2019.09.023>
192. **Sánchez, I., & Uzcátegui, G.** (2011). Fractals in dentistry. *Journal of Dentistry*, 39(4), 273–292. <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2011.01.010>
 193. **Sanchez-Molina, D., Velazquez-Ameijide, J., Quintana, V., Arregui-Dalmases, C., Crandall, J. R., Subit, D., & Kerrigan, J. R.** (2013). Fractal dimension and mechanical properties of human cortical bone. *Medical Engineering & Physics*, 35(5), 576–582. <https://doi.org/10.1016/j.medengphy.2012.06.024>
 194. **Sansare, K., Singh, D., & Karjodkar, F.** (2012). Changes in the fractal dimension on pre- and post-implant panoramic radiographs. *Oral Radiology*, 28(1), 15–23. <https://doi.org/10.1007/s11282-011-0075-8>
 195. **Sarasquete, M. E., García-Sanz, R., Marín, L., Alcoceba, M., Chillón, M. C., Balanzategui, A., Santamaria, C., Rosiñol, L., de la Rubia, J., Hernandez, M. T., Garcia-Navarro, I., Lahuerta, J. J., González, M., & San Miguel, J. F.** (2008). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. *Blood*, 112(7), 2709–2712. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-04-147884>
 196. **Sarasquete, M., González, M., San Miguel, J., & García-Sanz, R.** (2009). Bisphosphonate-related osteonecrosis: genetic and acquired risk factors. *Oral Diseases*, 15(6), 382–387. <https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2009.01568.x>
 197. **Sato, M., Grasser, W., Endo, N., Akins, R., Simmons, H., Thompson, D. D., Golub, E., & Rodan, G. A.** (1991). Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *Journal of Clinical Investigation*, 88(6), 2095–2105. <https://doi.org/10.1172/JCI115539>
 198. **Schwartz, E., Reichert, Z., & Van Poznak, C.** (2022). Pharmacologic management of metastatic bone disease. *Bone*, 158, 115735. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115735>
 199. **Scoletta, M., Arata, V., Arduino, P. G., Lerda, E., Chiecchio, A., Gallesio, G., Scully, C., & Mozzati, M.** (2013). Tooth Extractions in Intravenous Bisphosphonate-Treated Patients: A Refined Protocol. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 71(6), 994–999. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2013.01.006>
 200. **Sedghizadeh, P. P., Kumar, S. K. S., Gorur, A., Schaudinn, C., Shuler, C. F., & Costerton, J. W.** (2009). Microbial Biofilms in Osteomyelitis of the Jaw and Osteonecrosis of the Jaw Secondary to Bisphosphonate Therapy. *The Journal of*

- the American Dental Association*, 140(10), 1259–1265.
<https://doi.org/10.14219/jada.archive.2009.0049>
201. **Senaratne, S. G., Pirianov, G., Mansi, J. L., Arnett, T. R., & Langrish, V.** (2000). Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines. *British Journal of Cancer*, 82(8), 1459–1468.
<https://doi.org/10.1054/bjoc.1999.1131>
 202. **Shannon, J., Shannon, J., Modelevsky, S., & Grippo, A. A.** (2011). Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59(12), 2350–2355. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03713.x>
 203. **Shrout, M. K., Roberson, B., Potter, B. J., Mailhot, J. M., & Hildebolt, C. F.** (1998). A Comparison of 2 Patient Populations Using Fractal Analysis. *Journal of Periodontology*, 69(1), 9–13. <https://doi.org/10.1902/jop.1998.69.1.9>
 204. **Shudo, A., Kishimoto, H., Takaoka, K., & Noguchi, K.** (2018). Long-term oral bisphosphonates delay healing after tooth extraction: a single institutional prospective study. *Osteoporosis International*, 29(10), 2315–2321.
<https://doi.org/10.1007/s00198-018-4621-7>
 205. **Smith, T. G., Lange, G. D., & Marks, W. B.** (1996). Fractal methods and results in cellular morphology — dimensions, lacunarity and multifractals. *Journal of Neuroscience Methods*, 69(2), 123–136. [https://doi.org/10.1016/S0165-0270\(96\)00080-5](https://doi.org/10.1016/S0165-0270(96)00080-5)
 206. **Soma, T., Iwasaki, R., Sato, Y., Kobayashi, T., Nakamura, S., Kaneko, Y., Ito, E., Okada, H., Watanabe, H., Miyamoto, K., Matsumoto, M., Nakamura, M., Asoda, S., Kawana, H., Nakagawa, T., & Miyamoto, T.** (2021). Tooth extraction in mice administered zoledronate increases inflammatory cytokine levels and promotes osteonecrosis of the jaw. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 39(3), 372–384. <https://doi.org/10.1007/s00774-020-01174-2>
 207. **Soundia, A., Hadaya, D., Esfandi, N., de Molon, R. S., Bezouglaia, O., Dry, S. M., Piri, F. Q., Aghaloo, T., & Tetradis, S.** (2016). Osteonecrosis of the jaws (ONJ) in mice after extraction of teeth with periradicular disease. *Bone*, 90, 133–141. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2016.06.011>
 208. **Soundia, A., Hadaya, D., Mallya, S. M., Aghaloo, T. L., & Tetradis, S.** (2018). Radiographic predictors of bone exposure in patients with stage 0 medication-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 126(6), 537–544.
<https://doi.org/10.1016/j.oooo.2018.08.005>
 209. **Southard, T. E., Southard, K. A., Jakobsen, J. R., Hillis, S. L., & Najim, C. A.** (1996). Fractal dimension in radiographic analysis of alveolar process bone. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and*

Endodontology, 82(5), 569–576. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(96\)80205-8](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(96)80205-8)

210. **Southard, T. E., Southard, K. A., Krizan, K. E., Hillis, S. L., Haller, J. W., Keller, J., & Vannier, M. W.** (2000). Mandibular bone density and fractal dimension in rabbits with induced osteoporosis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 89(2), 244–249. <https://doi.org/10.1067/moe.2000.102223>
211. **Soylu, E., Coşgunarslan, A., Çelebi, S., Soydan, D., Demirbaş, A. E., & Demir, O.** (2021). Fractal analysis as a useful predictor for determining osseointegration of dental implant? A retrospective study. *International Journal of Implant Dentistry*, 7(1), 14. <https://doi.org/10.1186/s40729-021-00296-0>
212. **Stewart, A. F.** (2005). Hypercalcemia Associated with Cancer. *New England Journal of Medicine*, 352(4), 373–379. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp042806>
213. **Stopeck, A. T., Lipton, A., Body, J.-J., Steger, G. G., Tonkin, K., de Boer, R. H., Lichinitser, M., Fujiwara, Y., Yardley, D. A., Viniegra, M., Fan, M., Jiang, Q., Dansey, R., Jun, S., & Braun, A.** (2010). Denosumab Compared With Zoledronic Acid for the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Breast Cancer: A Randomized, Double-Blind Study. *Journal of Clinical Oncology*, 28(35), 5132–5139. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.29.7101>
214. **Stresing, V., Fournier, P. G., Bellahcène, A., Benzaïd, I., Mönkkönen, H., Colombel, M., Ebetino, F. H., Castronovo, V., & Clézardin, P.** (2011). Nitrogen-containing bisphosphonates can inhibit angiogenesis in vivo without the involvement of farnesyl pyrophosphate synthase. *Bone*, 48(2), 259–266. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2010.09.035>
215. **Sun, M., Iqbal, J., Singh, S., Sun, L., & Zaidi, M.** (2010). The crossover of bisphosphonates to cancer therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1211(1), 107–112. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05812.x>
216. **Takaishi, Y., Ikeo, T., Nakajima, M., Miki, T., & Fujita, T.** (2010). A pilot case–control study on the alveolar bone density measurement in risk assessment for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Osteoporosis International*, 21(5), 815–825. <https://doi.org/10.1007/s00198-009-1021-z>
217. **Taniguchi, T., Ariji, Y., Nozawa, M., Naitoh, M., Kuroiwa, Y., Kurita, K., & Ariji, E.** (2016). Computed tomographic assessment of early changes of the mandible in bisphosphonate-treated patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 122(3), 362–372. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2016.06.002>
218. **Theodorou, D. J., Theodorou, S. J., & Kakitsubata, Y.** (2011). Imaging of Paget Disease of Bone and Its Musculoskeletal Complications: Review. *American*

Journal of Roentgenology, 196(6_supplement), S64–S75.
<https://doi.org/10.2214/AJR.10.7222>

219. **Thumbigere-Math, V., Michalowicz, B. S., Hodges, J. S., Tsai, M. L., Swenson, K. K., Rockwell, L., & Gopalakrishnan, R.** (2014). Periodontal Disease as a Risk Factor for Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of Periodontology*, 85(2), 226–233.
<https://doi.org/10.1902/jop.2013.130017>
220. **Torres, S., Chen, C., Leroux, B., Lee, P., Hollender, L., & Schubert, M.** (2011). Fractal dimension evaluation of cone beam computed tomography in patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. *Dentomaxillofacial Radiology*, 40(8), 501–505. <https://doi.org/10.1259/dmfr/14636637>
221. **Treister, N. S., Friedland, B., & Woo, S.-B.** (2010). Use of cone-beam computerized tomography for evaluation of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 109(5), 753–764.
<https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.12.005>
222. **Tsao, C., Darby, I., Ebeling, P. R., Walsh, K., O'Brien-Simpson, N., Reynolds, E., & Borromeo, G.** (2013). Oral Health Risk Factors for Bisphosphonate-Associated Jaw Osteonecrosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 71(8), 1360–1366.
<https://doi.org/10.1016/j.joms.2013.02.016>
223. **Umland, E.** (2001). Risedronate: a new oral bisphosphonate. *Clinical Therapeutics*, 23(9), 1409–1421. [https://doi.org/10.1016/S0149-2918\(01\)80116-8](https://doi.org/10.1016/S0149-2918(01)80116-8)
224. **Updike, S. X., & Nowzari, H.** (2008). Fractal analysis of dental radiographs to detect periodontitis-induced trabecular changes. *Journal of Periodontal Research*, 43(6), 658–664. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0765.2007.01056.x>
225. **Vahtsevanos, K., Kyrgidis, A., Verrou, E., Katodritou, E., Triaridis, S., Andreadis, C. G., Boukovinas, I., Koloutsos, G. E., Teleioudis, Z., Kitikidou, K., Paraskevopoulos, P., Zervas, K., & Antoniadis, K.** (2009). Longitudinal Cohort Study of Risk Factors in Cancer Patients of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of Clinical Oncology*, 27(32), 5356–5362.
<https://doi.org/10.1200/JCO.2009.21.9584>
226. **Valachis, A., Polyzos, N. P., Coleman, R. E., Gnant, M., Eidtmann, H., Brufsky, A. M., Aft, R., Tevaarwerk, A. J., Swenson, K., Lind, P., & Mauri, D.** (2013). Adjuvant Therapy With Zoledronic Acid in Patients With Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Oncologist*, 18(4), 353–361. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2012-0261>

227. **Vallina, C., Ramirez, L., Torres, J., Casanas, E., Hernandez, G., & Lopez-Pintor, R.** (2019). Osteonecrosis of the jaws produced by sunitinib: a systematic review. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, e326–e338. <https://doi.org/10.4317/medoral.22858>
228. **Vandone, A. M., Donadio, M., Mozzati, M., Ardine, M., Polimeni, M. A., Beatrice, S., Ciuffreda, L., & Scoletta, M.** (2012). Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience. *Annals of Oncology*, 23(1), 193–200. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr039>
229. **Varoni, E. M., Lombardi, N., Villa, G., Pispiero, A., Sardella, A., & Lodi, G.** (2021). Conservative Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ): A Retrospective Cohort Study. *Antibiotics*, 10(2), 195. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10020195>
230. **Veenland, J. F., Grashuis, J. L., van der Meer, F., Beckers, A. L. D., & Gelsema, E. S.** (1996). Estimation of fractal dimension in radiographs. *Medical Physics*, 23(4), 585–594. <https://doi.org/10.1118/1.597816>
231. **Watters, A. L., Hansen, H. J., Williams, T., Chou, J. F., Riedel, E., Halpern, J., Tunick, S., Bohle, G., Huryn, J. M., & Estilo, C. L.** (2013). Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Long-term follow-up of 109 patients. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 115(2), 192–200. <https://doi.org/10.1016/j.oooo.2012.05.017>
232. **Watts, N. B.** (2001). Treatment of Osteoporosis with Bisphosphonates. *Rheumatic Disease Clinics of North America*, 27(1), 197–214. [https://doi.org/10.1016/S0889-857X\(05\)70194-0](https://doi.org/10.1016/S0889-857X(05)70194-0)
233. **Watts, N. B.** (2003). Bisphosphonate treatment of osteoporosis. *Clinics in Geriatric Medicine*, 19(2), 395–414. [https://doi.org/10.1016/S0749-0690\(02\)00069-1](https://doi.org/10.1016/S0749-0690(02)00069-1)
234. **Watts, N. B., Chesnut, C. H., Genant, H. K., Harris, S. T., Jackson, R. D., Licata, A. A., Miller, P. D., Mysiw, W. J., Richmond, B., & Valent, D.** (2020). History of etidronate. *Bone*, 134, 115222. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115222>
235. **Watts, N. B., Grbic, J. T., Binkley, N., Papapoulos, S., Butler, P. W., Yin, X., Tierney, A., Wagman, R. B., & McClung, M.** (2019). Invasive Oral Procedures and Events in Postmenopausal Women With Osteoporosis Treated With Denosumab for Up to 10 Years. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 104(6), 2443–2452. <https://doi.org/10.1210/jc.2018-01965>
236. **Wehrhan, F., Gross, C., Creutzburg, K., Amann, K., Ries, J., Kesting, M., Geppert, C.-I., & Weber, M.** (2019). Osteoclastic expression of higher-level regulators NFATc1 and BCL6 in medication-related osteonecrosis of the jaw

secondary to bisphosphonate therapy: a comparison with osteoradionecrosis and osteomyelitis. *Journal of Translational Medicine*, 17(1), 69. <https://doi.org/10.1186/s12967-019-1819-1>

237. **Weinerman, S., & Usera, G. L.** (2015). Antiresorptive Therapies for Osteoporosis. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America*, 27(4), 555–560. <https://doi.org/10.1016/j.coms.2015.07.001>
238. **Wenzel, A., Gotfredsen, E., Borg, E., & Gröndahl, H.-G.** (1996). 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*, 81(3), 351–355. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(96\)80336-2](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(96)80336-2)
239. **White, S. C., & Rudolph, D. J.** (1999). Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 88(5), 628–635. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(99\)70097-1](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(99)70097-1)
240. **Wilding, R. J. C., Slabbert, J. C. G., Kathree, H., Owen, C. P., Crombie, K., & Delport, P.** (1995). The use of fractal analysis to reveal remodelling in human alveolar bone following the placement of dental implants. *Archives of Oral Biology*, 40(1), 61–72. [https://doi.org/10.1016/0003-9969\(94\)00138-2](https://doi.org/10.1016/0003-9969(94)00138-2)
241. **Williamson, R. A.** (2010). Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 39(3), 251–255. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2009.11.014>
242. **Wood, J., Bonjean, K., Ruetz, S., Bellahcène, A., Devy, L., Foidart, J. M., Castronovo, V., & Green, J. R.** (2002). Novel Antiangiogenic Effects of the Bisphosphonate Compound Zoledronic Acid. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 302(3), 1055–1061. <https://doi.org/10.1124/jpet.102.035295>
243. **Yamazaki, T., Yamori, M., Ishizaki, T., Asai, K., Goto, K., Takahashi, K., Nakayama, T., & Bessho, K.** (2012). Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 41(11), 1397–1403. <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2012.06.020>
244. **Yang, G., Collins, J. M., Rafiee, R., Singh, S., Langaee, T., McDonough, C. W., Holliday, L. S., Wang, D., Lamba, J. K., Kim, Y. S., Pelliccioni, G. A., Vaszilko, M., Kosa, J. P., Balla, B., Lakatos, P. A., Katz, J., Moreb, J., & Gong, Y.** (2020). SIRT1 Gene SNP rs932658 Is Associated With Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Journal of Bone and Mineral Research*, 36(2), 347–356. <https://doi.org/10.1002/jbmr.4185>

245. **Yang, G., Hamadeh, I. S., Katz, J., Riva, A., Lakatos, P., Balla, B., Kosa, J., Vaszilko, M., Pelliccioni, G. A., Davis, N., Langaee, T. Y., Moreb, J. S., & Gong, Y.** (2018). *SIRT1/HERC4* Locus Associated With Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaw: An Exome-Wide Association Analysis. *Journal of Bone and Mineral Research*, 33(1), 91–98. <https://doi.org/10.1002/jbmr.3285>
246. **Yaşar, F., & Akgünlü, F.** (2006). The differences in panoramic mandibular indices and fractal dimension between patients with and without spinal osteoporosis. *Dentomaxillofacial Radiology*, 35(1), 1–9. <https://doi.org/10.1259/dmfr/97652136>
247. **Yasar, F., Apaydin, B., & Yilmaz, HH.** (2012). The effects of image compression on quantitative measurements of digital panoramic radiographs. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*, e1074–e1081. <https://doi.org/10.4317/medoral.17912>
248. **YIN, J. J., POLLOCK, C. B., & KELLY, K.** (2005). Mechanisms of cancer metastasis to the bone. *Cell Research*, 15(1), 57–62. <https://doi.org/10.1038/sj.cr.7290266>
249. **Zaheer, S., LeBoff, M., & Lewiecki, E. M.** (2015). Denosumab for the treatment of osteoporosis. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 11(3), 461–470. <https://doi.org/10.1517/17425255.2015.1000860>
250. **Zeytinoglu, M., İlhan, B., Dündar, N., & Boyacioğlu, H.** (2015). Fractal analysis for the assessment of trabecular peri-implant alveolar bone using panoramic radiographs. *Clinical Oral Investigations*, 19(2), 519–524. <https://doi.org/10.1007/s00784-014-1245-y>