

**T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

**İLAÇLARLA İLİŞKİLİ ÇENE OSTEONEKROZU HASTALARINDAKİ
RADYOGRAFİK BULGULARIN CERRAHİ İŞLEM KARARI VE TEDAVİ
SÜRECİNE ETKİSİ**

Dt. Şeydanur URHAN

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2019

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

İLAÇLARLA İLİŞKİLİ ÇENE OSTEONEKROZU HASTALARINDAKİ
RADYOGRAFİK BULGULARIN CERRAHİ İŞLEM KARARI VE TEDAVİ
SÜRECİNE ETKİSİ

Dt. Şeydanur URHAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Osman Taha KÖSEOĞLU

ANKARA

2019

10/05/2019

Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığına

Dt. Şeydanur Urhan'ın 10/05/2019 tarihinde jürimiz önünde yaptığı savunmasında "ilaçlarla ilişkili Çene Osteonekrozu Hastalarında Radyografik Bulguların Cerrahi İşlem Kararı ve Tedavi Sürecine Etkisi" başlıklı çalışması jürimiz tarafından Diş Hekimliğinde Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı ve Tez Danışması : Prof. Dr. Osman Taha KÖSEOĞLU



Üye : Prof. Dr. Ergun YÜCEL



Üye : Doç. Dr. Mustafa Yiğit SAYSEL



ONAY : Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıda jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi tarafından kabul edilmiştir.



Prof. Dr. A. Rüya YAZICI
Dekan

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü/Dekanlık tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan "**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**" kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. ⁽¹⁾
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6 (altı) ay ertelenmiştir. ⁽²⁾
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. ⁽³⁾

01 / 07 / 2019

Şeydanur ÜRHAN

ⁱ¹⁴Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge"

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir *. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlerle ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.
- Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

* Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

TEŞEKKÜR

Eğitim hayatım boyunca gerek akademik gerekse sosyal olarak yardıma ihtiyaç duyduğum her anda yardımını, bilgisini, tecrübesini ve desteğini esirgemeyen saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Osman Taha Köseoğlu'na,

Sadece bu tezin hazırlanması aşamalarında değil, tüm uzmanlık eğitimimde baştan sona desteğini her anlamda hissettiğim, ne zaman yardım istesem ne kadar yoğun olursa olsun zaman yaratan, benim için hem yol gösterici hem abla olmuş sayın Dr. Selen Adiloğlu'na,

Hacettepe Üniversitesi'ndeki lisans eğitimim süresince öğrendiklerimle minnettar olduğum, sonrasında uzmanlık eğitimim boyunca benimle sadece bilgi ve tecrübelerini paylaşmakla kalmayan aynı zamanda bir aile olduğumuzu hissettiğim, Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim dalında görev almış her biri birbirinden kıymetli hocalarıma ve birlikte çalışmaktan çok keyif aldığım tüm değerli çalışma arkadaşlarıma,

Uzmanlık eğitimimize aynı gün başladığımız, bilgisi ve becerisiyle her daim takdir ettiğim sevgili kıdemdaşım Dt. Ümit ÖZGÜR'e

Uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini her daim hissettiğim, tanıdığım için kendimi hep çok şanslı hissedeceğim çok sevgili arkadaşlarım Uzm. Dt. Canseda AVAĞ ve Uzm.Dt. Ezgi ERGEZEN ÖZAŞİR'a,

Bütün hayatım boyunca hep arkamda olduklarını bildiğim, türlü fedakarlıklarını asla ödeyemeyeceğim, şu anda olduğum konumu borçlu olduğum biricik annem Semra URHAN ve babam Muhammet URHAN'a

Üzerimdeki emeği apayrı olan, her daim sevgisini ve koşulsuz desteğini hissettiğim, hem en yakın arkadaşım hem de biricik ablam Hatice URHAN'a,

Tanıdığım ilk günden bugüne her düştüğümde yanımda olan, yeri geldiğinde benimle birlikte çalışan, onsuz eksik kalacağımı bildiğim biricik hayat arkadaşım Tolga GÜÇLÜ'ye,

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

ÖZET

URHAN Ş. İlaçlarla İlişkili Çene Osteonekrozu Hastalarındaki Radyografik Bulguların Cerrahi İşlem Kararı ve Tedavi Sürecine Etkisi. Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2019.

İlaçlarla ilişkili çene Osteonekrozu (MRONJ) insidansı tanımlandığı 2003 yılından bugüne oldukça artmıştır. Ancak MRONJ'un etyolojisi, ideal tedavi yöntemleri, tedavi yöntemlerinin başarısı ve evrelendirilmesi ile ilişkili halen ortak bir görüşe varılamamıştır. Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Derneği (AAOMS) tarafından sunulan evrelendirme sistemi sadece klinik ve sınırlı radyolojik bulguya dayandırılması nedeniyle tartışılmaktadır. Bu evrelendirme sistemine göre düzenlenen evre bağımlı tedavi stratejilerinde de yalnızca evre 3 hastalar için cerrahi tedavi önerilmesi tartışmalı bir diğer noktadır. AAOMS tedavi önerilerine göre evre 2 hastalar için önerilen cerrahi müdahaleler yüzeysel debridman ile sınırlı tutulmaktadır. Ancak bazı çalışmalar AAOMS önerilerinin aksine erken cerrahi tedavinin daha başarılı sonuçlar verebileceğini savunmaktadır. Ayrıca literatürde cerrahi tedavinin başarısını etkileyen radyolojik ve klinik bulguları birlikte değerlendirilerek yapılan bir evrelendirme sisteminin eksikliği göze çarpmaktadır. Çalışmamızın amacı cerrahi tedavi kararı verirken etkili olan klinik ve radyolojik bulgular ile bu bulguların tedavi başarısıyla olan ilişkisini incelemektir. Bu çalışmaya 28 hastada 34 lezyon ve bu lezyonların klinik formlar ile konik ışınli bilgisayarlı tomografi görüntü takipleri dahil edilmiştir. 28 hastanın 16'sında cerrahi tedavi tercih edilmiştir. Hastaların klinik durumları tanımlanırken K0-K6 arasında yedi sınıf kullanılmıştır. Bu yedi sınıf enfeksiyon bulguları ve cerrahi olması durumunda primer kapatma için dişeti yeterliliğine göre 4 alt gruba ayrılmıştır. Hastaların radyolojik olarak değerlendirilmesinde kompozit radyografik indeks 0-3 arasında kullanılmış ve skleroz, periosteal reaksiyon, litik değişiklikler ile sekester varlığı değerlendirilmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına göre litik değişiklikler ve sekester varlığının birlikte görüldüğü hastalarda klinik durumun daha kötü olduğu izlenmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada elde edilen verilere ve literatüre dayanarak 7 alt evreden oluşan, klinik ve radyolojik bulguları içeren bir evrelendirme sistemi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: MRONJ, evrelendirme sistemi, litik değişiklik, sekester

ABSTRACT

Urhan Ş. The Effect of Radiographic Findings on Surgical Treatment Decision and Treatment Process of Patients with Medication Related Osteonecrosis of The Jaw. Hacettepe University, Faculty of Dentistry, Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Specialty Thesis, Ankara, 2019. Medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)'s incidence is increasing since it was first defined in 2003. However, there is still no consensus on the etiology of MRONJ, ideal treatment methods, success rate of these treatment modalities and even MRONJ staging. The AAOMS' staging system is discussed because it is based on only clinical and limited radiographic findings. Stage-dependent treatment strategies according to AAOMS' staging system are also controversial due to the fact that they recommend surgical treatment only for stage 3 patients. The recommended surgical interventions for stage 2 patients were limited to superficial debridement according to the AAOMS treatment recommendations. However, some studies argue that early surgical treatment may yield more successful results in contrast to AAOMS suggestions. In addition, there is a lack of a staging system that evaluates the radiological and clinical findings that affect the success of surgical treatment in the literature. The aim of this study is to evaluate the clinical and radiological findings on surgical treatment decision and also the relationship between these findings and treatment success. In this study, 34 lesions in 28 patients and their follow up records on clinical forms and cone beam computed tomography images were included. Surgical treatment was preferred in 16 of the 28 patients. While the clinical status of the patients was defined, the cases were classified seven classes between K0-K6. These seven classes were divided into 4 subgroups according to the signs of infection and gingival adequacy for primary closure in case of surgery. Radiological evaluation of the patients was performed using a composite radiographic index between 0 to 3. Sclerosis, periosteal reaction, lytic changes, and presence of sequester were evaluated. According to the results of our study, it was seen that the clinical condition was worse in patients with presence of both lytic changes and sequester. In conclusion, based on the data and literature obtained in this study, a staging system is recommended that consist of 7 sub-stages and clinical and radiological findings.

Key Words: MRONJ, staging system, lytic changes, sequester.

İÇİNDEKİLER

	SAYFA
ONAY SAYFASI	iv
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xv
RESİMLER	xvi
1.GİRİŞ	1
2.GENEL BİLGİLER	5
2.1 Antirezortif tedavi	5
2.1.1 Bifosfonatların tarihçesi	5
2.1.2 Bifosfonatların kimyasal yapısı	5
2.1.3 Bifosfonatların etki mekanizması	9
2.1.4 Denosumab	10
2.2 Anti anjiojenik tedavi	11
2.2.1 Anti anjiojenik ilaç çeşitleri	12
2.3 MRONJ ve tarihçesi	13

2.4 MRONJ görölme sıklığı	14
2.5 MRONJ patofizyolojisi	15
2.6 MRONJ olgularının tanısı	17
2.7 MRONJ klinik bulguları	17
2.8 MRONJ radyolojik bulguları	18
2.9 MRONJ histolojik bulguları	19
2.10 MRONJ evrelendirme sistemi	19
2.11 MRONJ risk faktörleri	20
2.12 MRONJ tedavisi	22
3. BİREYLER VE YÖNTEM	25
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	74
5.1 Neden radyografik değerlendirme için KIBT bulguları ve KRİ tercih edildi?	76
5.2 Neden skleroz bulgusu değerlendirildi?	79
5.3 Neden periosteal reaksiyon bulgusu değerlendirildi?	81
5.4 Neden litik değişiklik bulgusu değerlendirildi?	90
5.5 Neden sekester bulgusu değerlendirildi?	94
5.6 MRONJ hastalarında kortikal kemik kalınlığı	96
5.7 MRONJ'da HU değerleri	100
5.8 MRONJ evrelendirme sistemleri	102
5.9 MRONJ tedavi yöntemleri	106
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	111

KAYNAKLAR	114
EKLER	122

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
Ark.	Arkadaşları
BRONJ	Bifosfonatlarla ilişkili çene Osteonekrozu
BT	Bilgisayarlı tomografi
CTX	C-terminal cross-linking telopeptide of type 1 kollagen
FBS	Farnezil pirofosfat sentaz
HU	Haunsfield unit
İ.v	İntravenöz (damar içi)
KIBT	Konik ışınli bilgisayarlı tomografi
KRİ	Kompozit radyografik indeks
MPR	Multiplanar rekonstrüksiyon
MRONJ	Medication related osteonecrosis of the jaw, ilaçlarla ilişkili çene osteonekrozu
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
mTOR	Mammalian target of rapamycin (rapamisin memeli hedefi)
PET/CT	Bilgisayarlı tomografi ile birlikte pozitron emisyon tomografi
RANK	RANKL reseptörü
RANKL	Reseptör aktivatör nükleer faktör kappa-B ligand
ROİ	Region of interest, ilgilenilen bölge
SERMs	Selektif östrojen reseptör modülatörleri
SPECT	Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi
TNF	Tümör nekrotizan faktör
VEGF	Vasküler endotelyal büyüme faktörü

ŞEKİLLER

	SAYFA
Şekil 2.1: Pirofosfonatlar ile bifosfonatlar arasındaki moleküler farklılıklar	6
Şekil 2.2: Bifosfonat molekülündeki yan zincirler ve görevleri	6
Şekil 2.3: 1. Nesil bifosfonatlar	7
Şekil 2.4: 2. Nesil bifosfonatlar	7
Şekil 2.5: 3. Nesil bifosfonatlar.	8
Şekil 2.6: Bifosfonat türü ilaçların etki mekanizması	9
Şekil 2.7: Bifosfonatlar ve denosumabın etki mekanizması	11
Şekil 3.1: Mandibula ölçümler için 1-5 arasında 5 farklı bölgeye ayrılmıştır	30
Şekil 3.2: MPR ekranında aksiyel ekseninde mandibula bölümleri	30
Şekil 3.3: Maksilla ölçümler için 6-8 arasında 3 farklı bölgeye ayrılmıştır	30
Şekil 3.4: MPR ekranında aksiyel ekseninde maksilla bölümleri	31
Şekil 3.5: Radyografik değerlendirmeler ve kullanılan KRİ değerleri	31
Şekil 3.6: Toplam KRİ puanına göre KRİ sınıfları	32
Şekil 4.1: Hastaları ilk başvurularında AAOMS sınıflamasına göre dağılımları	40
Şekil 4.2: Hastaların takip radyografilerinde AAOMS sınıflamasına göre dağılımları	40
Şekil 4.3: Radyografik bulguların tespit edildiği KIBT görüntü sayısı dağılımı	41
Şekil 4.4: Gözlemci içi ve gözlemciler arası güvenilirlik katsayıları	42
Şekil 4.5: Yeni evrelendirme sisteminde hastaların ait olduğu evrenin belirlenmesi adımları.	57
Şekil 4.6: KRİ ve klinik puan toplamının değerlendirildiği durumlar	58
Şekil 4.7: K0 klinik durumla başvuran Evre 1a hastanın alabileceği en yüksek klinik puan ve KRİ puan toplamı hesaplaması	60
Şekil 4.8: K0 klinik durumla başvuran Evre 1b hastanın alabileceği en yüksek klinik puan ve KRİ puan toplamı hesaplaması.	60
Şekil 4.9: Klinik olarak Grup 1(K1/K4)'ya dahil evre 1a hastalarda maksimum klinik ve KRİ puan toplamının hesaplanması.	62
Şekil 4.10: Klinik olarak grup 1 (K1 / K4)'ya dahil olan evre 1b hastalarda maksimum klinik ve KRİ puan toplamının hesaplanması.	63
Şekil 4.11: Klinik olarak grup 2 (K2 / K3) 'ye dahil olan evre 2a hastalarda maksimum klinik ve KRİ puan toplamının hesaplanması	65

Şekil 4.12: Grup 2b (K2/K3) evre 2b hastalarda maksimum klinik ve KRİ puan toplamının hesaplanması	66
Şekil 4.13: Grup 3 evre 2b hastalarda maksimum klinik ve KRİ puan toplamının hesaplanması.	67
Şekil 4.14: Klinik olarak grup 3 (K5/K6) evre 3 hastalarda maksimum klinik ve KRİ toplamının hesaplanması	68
Şekil 4.15: Evre 0 ve radyolojik bulgular.	70
Şekil 4.16: '1' ile başlayan evreler ve radyolojik bulgular	71
Şekil 4.17: '2' ile başlayan evreler ve radyolojik bulgular	71
Şekil 4.18: Evre 3 ve radyolojik bulgular	71
Şekil 4.19: 'a' ile devam eden evreler ve KRİ grupları	72
Şekil 4.20: 'b' ile devam eden evreler ve KRİ grupları.	72
Şekil 5.1: a) Solid tip b) Çok tabakalı veya soğan kabuğu formasyonu, c) kalın, düzensiz, d) spiküllü 'hair on end' e) güneş ışığı, f) 'Codman üçgeni'	81

TABLOLAR

SAYFA

Tablo 2.1: Bifosfonatların R ² yan zincirlerindeki modifikasyonlara bağlı potensleri	8
Tablo 2.2: MRONJ ile ilişkili bulunan ilaçlar, kullanım endikasyonları ve kullanım şekilleri	13
Tablo 2.3: Mronj radyografik bulguları tablo	18
Tablo 3.1: Gözlemciler arası güvenilirlikte Cohen'in Kappa değerlerinin yorumlanması	34
Tablo 4.1: Hastaların demografik verileri	35
Tablo 4.2: Lezyonların özellikleri	37
Tablo 4.3: İlk başvuruda mandibulada osteonekrozun çene bölgelerinde başlangıç ve bitişi	39
Tablo 4.4: İlk başvuruda mandibulada osteonekrozun çene bölgelerinde başlangıç ve bitişi	39
Tablo 4.5: Skleroz ve AAOMS evreleri arasındaki ilişki.	42
Tablo 4.6: Periosteal reaksiyon ve AAOMS evreleri arasındaki ilişki	42
Tablo 4.7: Litik değişiklikler ve AAOMS evreleri arasındaki ilişki	43
Tablo 4.8: Sekester ve AAOMS evreleri arasındaki ilişki	43
Tablo 4.9: İlk başvuru skleroz KRİ değerleri ve aaoms evre dağılımı	43
Tablo 4.10: İlk başvuru litik değişiklik KRİ değerleri ve AAOMS evre dağılımı	44
Tablo 4.11: İlk başvuru periosteal reaksiyon puanı, AAOMS evre dağılımı	44
Tablo 4.12: İlk başvuru sekester KRİ değeri ve AAOMS evre dağılımı.	45
Tablo 4.13: K puanı ile iyileşme arasındaki ilişki	45
Tablo 4.14: Bukkal,lingual ve inferior kortikal kemik kalınlıklarında artış	46
Tablo 4.15: Kortikal kemik kalınlığı artışı ve takip süresi arasındaki ilişki	47
Tablo 4.16: Kortikal kemik kalınlığı artışı ve cerrahi arasındaki ilişki	47
Tablo 4.17: Kortikal kemik kalınlığı ölçümleri ve bifosfonat kullanım süresi arasındaki ilişki	48
Tablo 4.18: Kortikal kemik kalınlığı artışı ile ilaç kullanım süresine bağlı risk artışı arasındaki ilişki	48
Tablo 4.19: Kortikal kemik kalınlığı artışı ve patolojik kırık riski arasındaki ilişki.	49
Tablo 4.20: Kortikal kemik kalınlığı artışı ve patolojik kırık riski arasındaki istatistiksel ilişki	51

Tablo 4.21: Osteonekroz alanı artışı ve iyileşme arasındaki ilişki	50
Tablo 4.22: Dansite ölçüm oranları ve bifosfonat kullanım süresi arasındaki ilişki.	51
Tablo 4.23: Dansite ölçüm oranları ile sekester ve litik değişiklikler arasındaki ilişki.	51
Tablo 4.24: Dansite oranları ile cerrahi arasındaki ilişki.	52
Tablo 4.25: Dansite oranları ile iyileşme arasındaki ilişki.	52
Tablo 4.26: Litik değişiklikler ve sekesterin birlikte kodlandığı durumlar ile iyileşme arasındaki ilişki	53
Tablo 4.27: Litik değişiklikler ve sekesterin birlikte kodlandığı durumlar ile iyileşme arasındaki istatistiksel ilişki	53
Tablo 4.28: Litik değişiklikler ve sekester bulgularının birlikte kodlandığı durumlar ve K puan arasındaki ilişki	54
Tablo 4.29: K puan ile litik değişiklikler ve sekester bulgularının birlikte görüldüğü durumlar arasındaki ilişki	54
Tablo 4.30: Hastaların klinik durumlarının grup ve puanları (K puan)	55
Tablo 4.31: K0 klinik duruma sahip hastalarda evre belirlenmesi	59
Tablo 4.32: Klinik durumun K0 olduğu durumlarda görülen evreler ve özellikleri	61
Tablo 4.33: K1 veya K4 klinik duruma sahip hastalarda evre belirlenmesi	62
Tablo 4.34: Klinik durumun K1 ve K4 olduğu durumlarda görülen evreler ve özellikleri	64
Tablo 4.35: K2 veya K3 klinik durumu olan hastalarda evre belirlenmesi	64
Tablo 4.36: Dişeti K2-K3 olduğu durumlarda görülen evreler ve özellikleri	66
Tablo 4.37: K5 veya K6 klinik durumu olan hastalarda evre belirlenmesi	67
Tablo 4.38: Dişeti grup 3 olduğu durumlarda görülen evreler ve özellikleri	68
Tablo 4.39: Yeni evrelendirme sistemi evreleri ve özellikleri.	69
Tablo 5.1: İlk başvuru KRİ değerleri ile AAOMS evreleri arasındaki ilişki	78

RESİMLER

SAYFA

Resim 3.1: K0: kemik açıklığı yok, sondlanabilir kemik yok, enfeksiyon bulgusu yok, yeterli sağlıklı dişeti (grup 1)	26
Resim 3.2: K1 kemik acikligi yok, sondlanabilir kemik var, enfeksiyon bulgusu yok (agri yok, pü yok) yeterli saglikli diseti (grup 2a)	26
Resim 3.3: K2: kemik acikligi yok sondlanabilir kemik var enfeksiyon bulgusu yok (agri yok pu yok) yetersiz saglikli diseti (grup 2b)	27
Resim 3.4: K3: kemik acikligi var enfeksiyon bulgusu yok (agri yok pu yok) yetersiz saglikli diseti (grup 2b)	27
Resim 3.5: K4: kemik acikligi var enfeksiyon bulgusu yok (agri yok pu yok) yeterli saglikli diseti (grup 2a)	28
Resim 3.6: K5: kemik acikligi yok, sondalanabilir kemik var, enfeksiyon bulgusu var (agri var pu var) yeterli sagliksiz diseti (grup 3)	28
Resim 3.7: Bukkal (1), lingual (2) ve inferior(3) kortikal kemik kalınlıkları ölçümleri	29
Resim 5.1: 12 numaralı hastanın ilk başvurusunda panoramik radyografide tespit edilen periosteal reaksiyon (16.01.2017)	83
Resim 5.2: 12 numaralı hastanın ilk başvuru KIBT görüntüsü. Periosteal reaksiyon (sarı oklar) (16.01.2017) (skleroz: 3, litik değişiklikler:2, periosteal reaksiyon:3, sekester:2)	84
Resim 5.3: 12 numaralı hastanın ilk başvuru 3 boyutlu görüntüsü	84
Resim 5.4: 12 numaralı hastanın ilk başvuru 3 boyutlu görüntüsü	85
Resim 5.5: 12 numaralı hastanın 20. Ay takibi panoramik radyografi görüntüsü. Periosteal reaksiyon (sarı ok) (25.06.2018)	85
Resim 5.6: 12 numaralı hastanın 20. Ay takibi KIBT görüntüsü. Periosteal reaksiyon (sarı ok) (27.09.2018) (KRİ değerlendirme skleroz:3, litik değişiklikler:3, periosteal reaksiyon:3, sekester:3, toplam KRİ değer: 12)	86
Resim 5.7: 12 numaralı hastanın 20. Ay takibi 3 boyutlu görüntüsü 1	86
Resim 5.8: 12 numaralı hastanın 20. Ay takibi 3 boyutlu görüntüsü 2	87
Resim 5.9: 9 numaralı hastanın ilk başvuru (8.12.2015) KIBT'de periosteal reaksiyon bulgusu (sarı ok)	87
Resim 5.10: 9 numaralı hastanın takip KIBT'de (20.06.2017) periosteal reaksiyon bulgusu (sarı ok).	88
Resim 5.11: 9 numaralı hastanın takip KIBT'de (22.11.2018) periosteal reaksiyon bulgusu (sarı ok)	88

- Resim 5.12:** 4 numaralı hasta ilk başvuru (11.02.2015) KIBT görüntüsü. litik değişiklikler KRİ (skleroz:3, litik değişiklikler:3, sekester:0 periosteal reaksiyon:3, toplam KRİ puan:9) 91
- Resim 5.13:** 4 numaralı hasta ilk başvuru 3 boyutlu görüntü 91
- Resim 5.14:** 4 numaralı hasta ilk başvuru üç boyutlu görüntü. Litik değişiklikler (kırmızı ok) ve periosteal reaksiyon (sarı ok) 92
- Resim 5.15:** 4 numaralı hasta 6. Ay takip (06.08.2015) KIBT görüntüsü. Litik değişiklikler (kırmızı ok), periosteal reaksiyon (sarı ok) 92
- Resim 5.16:** 4 numaralı hasta 6. Ay takibi 3 boyutlu görüntüsü. Litik değişiklikler (kırmızı ok) 93
- Resim 5.17:** 9 numaralı hasta, sekesterasyon örnek (KRİ değerlendirme skleroz:3 , litik değişiklik:2 , sekester:3 , periosteal reaksiyon:3 toplam KRİ:11) Sekester (yeşil ok), periosteal reaksiyon (sarı ok). 94
- Resim 5.18:** 11 numaralı hasta ilk başvuru sekester bulgusu (yeşil ok) (KRİ değerlendirmesi skleroz: 3, litik değişiklikler:0, periosteal reaksiyon:0, sekester:2, toplam KRİ: 5) 95

1. GİRİŞ

Antirezortif ilaçlar osteoporoz tedavisinin temelini oluşturan ilaçlardır. Bunun yanı sıra antirezortif ilaçlardan bazıları, kemiklerde yıkımla seyreden osteopenik hastalıkların, malign hiperkalsemi, multiple myeloma, akciğer kanseri, prostat kanseri ve meme kanseri gibi kemiğe metastazı yaygın olan tümörlerin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadırlar(1). Antirezortif ajanlar temel olarak beş grupta incelenirler. Bunlar; bifosfonatlar(alendronat, ibandronate,zolendronat...) , östrojen, selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERMs), kalsitonin ve reseptör aktivatör nükleer faktör kappa-B ligand (RANKL) monoklonal antikoru(2).

Antianjiyojenik ilaçlar ise, çeşitli mekanizmalarla yeni kan damarı oluşumunu engelleyerek bu sayede tümör büyümesinin ve metastazının azaltılması amacıyla kullanılan ilaçlardır(3). Antianjiyojenik ilaçlar da etki mekanizmalarına göre altı alt grupta incelenirler. Bunlar endotelial büyüme faktör inhibitörleri, endotel hücrelerine sinyal aktarım inhibitörleri, endotel hücreleri proliferasyon inhibitörleri, matriks metalloproteinaz inhibitörleri, endotel hücre sağ kalım inhibitörleri ve endotelial kemik iliği öncü hücre inhibitörleridir (4).

Bu iki farklı grupta yer alan bazı ilaçların ortak yan etkisi ise “ilaçlarla ilişkili çene kemiği osteonekrozu” (MRONJ: Medication related osteonecrosis of the jaw) oluşumunda rol oynamalarıdır. Antirezortif ilaçlar içerisinde bifosfonatlar ve denosumab; antianjiyojenik ilaçlarda ise sunitinib, sorafenib, bevacizumab, axitinib, cabozantinib ve pazopanib MRONJ a sebep olduğu kanıtlanmış ajanlardır(5).

MRONJ tanısını koyabilmek için mevcut olması gereken kriterler şöyledir:

- 1) Antirezortif veya antianjiyojenik ilaç kullanmış veya kullanmakta olmak,
- 2) Maksillofasial bölgede 8 haftadan daha uzun süredir mevcut olan, ekspoz kemik, intraoral veya ekstraoral fistül aracılığıyla sondalanabilen kemik varlığında,
- 3) Çene kemikleri bölgesinden radyoterapi hikayesi olmayan ve çene kemiklerine metastazı düşündürmeyen durumlar(6).

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Derneği (AAOMS: American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons) 2014 yılında yayınladıkları raporda MRONJ’u klinik özelliklerine göre beş alt grupta incelemişlerdir. Bunlar risk grubu, evre 0, evre 1, evre 2 ve evre 3’tür.

Risk grubu olarak tanımlanan hasta grubuna, oral veya intravenöz yolla antirezorptif veya antianjiyojenik tedavi almış/almakta olan ancak nekrotik kemik bulgusuna rastlanmayan hastalar dahil edilmiştir.

Evre 0 grubunda ise, klinik olarak nekrotik kemik bulgusuna rastlanmayan ancak spesifik olmayan klinik bulguların, radyografik değişikliklerin veya semptomların eşlik ettiği hastalar yer almaktadır.

Evre 1 grubunda asemptomatik ve enfeksiyon belirtisi olmayan, ancak ekspoz nekrotik veya fistüller aracılığıyla sondalanabilen kemiğin görüldüğü hastalar bulunmaktadır.

Evre 2 grubunda, evre 1’de bahsedilen bulgulara ek olarak ekspoz kemik bölgesinde ağrı ve eritem gibi enfeksiyon bulgularının eşlik ettiği, pürülan drenaja rastlanılabilen hasta grubu tanımlanmaktadır.

Evre 3 grubu evre 2’de bahsedilen bulgulara ek olarak, şu bulgulardan bir veya daha fazlasının görüldüğü hastaları tanımlar; alveolar kemiğin ötesine (ör: mandibulanın inferior sınırı ve ramus, maksiller sinüs, zigoma) uzanan nekrotik kemik, patolojik fraktür, ekstraoral fistül, oro-antral veya oro-nasal ilişki, mandibulanın inferior sınırına veya sinüs tabanına uzanan osteolizis varlığı(6).

MRONJ vakalarına eşlik eden radyografik bulgular ise yine aynı bildiriye aşağıdaki gibi belirtilmiştir:

- 1) Kronik periodontal hastalık ile ilişkili olmayan alveolar kemik kaybı veya rezorpsiyon

- 2) Trabeküler yapıda değişiklikler (dens kemik yapısı ve çekim soketlerinde yeni kemik oluşumuna rastlanmaması)
- 3) Alveolar kemikte veya baziste osteoskleroz alanları
- 4) Periodontal ligamentte kalınlaşma veya kaybolma, lamina durada kalınlaşma, skleroz ve periodontal ligament aralığında azalma (6).

MRONJ'un radyografik değerlendirilmesinde iki boyutlu panoramik radyografiler, üç boyutlu konik ışıklı bilgisayarlı tomografi (KİBT), bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), sintigrafi ve radyo-nükleotid kemik taramaları gibi pek çok görüntüleme yöntemleri denenmiştir(7, 8). Bu görüntüleme yöntemlerinden KİBT'nin, iki boyutlu panoramik radyografilerde saptanabilen bulguların görüntülenebilmesine izin vermesi, kortikal kemik kalınlığı ve ülserasyon gibi panoramik radyografilerde saptanamayan görüntüleri sağlaması, BT'ye göre düşük radyasyon dozu, kolay erişilebilir olması gibi pek çok faydası bulunmaktadır. Bundan dolayı çoğu ağız, diş ve çene cerrahı tarafından panoramik radyografilerde mevcut şüpheli alanların incelenmesi, cerrahi öncesi planlama ve cerrahi sonrası operasyon sahasının incelenmesi amaçlarıyla sıklıkla tercih edilmektedir(9).

AAOMS, tanımladığı her bir MRONJ evresine yönelik tedavi önerilerini de bildirmiştir. Risk grubu olarak tanımlanmış hasta grubunda, özel bir tedaviye gereksinim olmadığı ancak hastanın eğitilmesi önerilmektedir.

Evre 0 hasta grubunda AAOMS'a göre önerilen tedavi, semptomlara yönelik ağrı kesici veya antibiyotik kullanımudur.

Evre 1 hasta grubunda AAOMS antibakteriyal ağız gargaralarının kullanımını, üç aylık hasta takibi ile hastanın eğitimi önerilmektedir. Ayrıca antirezorptif veya antianjiyojenik ilaçların kullanımına devam etmek için endikasyonların gözden geçirilmesi de öneriler arasındadır.

Evre 2 MRONJ tedavisinde semptomlara yönelik tedavi önerilmektedir. Bu amaçla oral antibiyotikler ve oral antibakteriyal ağız gargaraları ile ağız hijyeni sağlanıp ağrı kontrol altına alınmalıdır. Ayrıca yumuşak doku irritasyonunun azaltılması ve enfeksiyonun kontrol altına alınabilmesi için debridman yapılabilir.

AAOMS evre 3 hasta grubunda antibiyotik tedavisi ve antibakteriyal ağız gargaralarının kullanımına ek olarak, akut enfeksiyon ve ağrının kontrol altına alınması ile semptomlarda daha uzun süreli rahatlamayı sağlamak amacıyla, cerrahi rezeksiyonu da içeren debridman tedavisi önerilmektedir.

AAOMS ayrıca MRONJ evresinden bağımsız olarak hareketli kemik sekesterlerinin yumuşak doku iyileşmesi için çıkarılması gerektiğini savunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı cerrahi yapılmış ve yapılmamış hasta gruplarında alınmış olan konik ışınli bilgisayarlı tomografi kayıtları ile klinik kayıtların incelenerek elde edilmiş olan bilgiler ve tedavi süreçlerinin ilişkisini ortaya koymaktır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Antirezorptif Tedavi

Antirezorptif tedavinin amacı yeterli kemik remodellingini ve kemikte oluşan mikro hasarların onarımını sağlayarak kemik yapısını güçlendirmektir(10). Antirezorptif tedavi için kullanılan ilaçlar mekanizmalarına göre beş alt gruba ayrılmaktadır; bifosfonatlar (alendronat, ibandronate, zolendronat...) , östrojen, selektif östrojen reseptör modülatörleri (SERMs), kalsitonin ve reseptör aktivatör nükleer faktör kappa-B ligand (RANKL) monoklonal antikorlarıdır (denosumab)(2). Bu ilaçlar arasında MRONJ'a neden olduğu bilinen ilaç grupları 'bifosfonatlar ve denosumab'tır.

2.1.1 Bifosfonatlar tarihçe

İlk olarak 1865 yılında Almanya'da sentezlenen bifosfonatlar uzun yıllar çeşitli endüstri alanlarında şelasyon ajanı, antikoroziv ajan, stabilizatör ve yapıştırıcı olarak uygulanmış olup günümüzde halen inşaat, kozmetik, gıda sanayii ve fotoğrafçılıkta kullanılmaktadır. Tıp alanında kullanımlarına ise, 1968'de difosfatın, hidroksiapatit çözünmesini ve kemik rezorpsiyonunu engellediğinin gösterilmesinden sonra başlamıştır. Başlangıçta sintigrafide ve diş macunlarının içinde anti-tartar ajanı olarak kullanılmıştır(11).

Bifosfonatlar 1969'da myositis ossifikans tedavisinde kullanımları rapor edildikten sonra Paget hastalığı gibi kemik metabolizması ile ilgili hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır(12). Malign hiperkalseminin tedavisinde kullanımları ise, 1990'lı yılların başında pamidronatın piyasaya sürülmesiyle başlamıştır. 2001 yılında zoledronik asit aynı amaçla kullanılmıştır. Kemik metastazının görüldüğü solid tümörler ve multiple myeloma tedavilerinde ise 2002 yılından sonra zoledronik asit ile başlanmıştır(13).

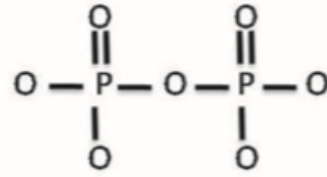
2.1.2 Bifosfonatların kimyasal yapısı

Bifosfonatlar, inorganik pirofosfatlara yapısal olarak benzeyen bileşiklerdir. Pirofosfat molekülündeki iki fosfat grubunun bağlı olduğu oksijen molekülünün

karbon molekülüyle yer değiştirmesi sonucu meydana gelirler (şekil 2.1). Bu yapı inorganik pirofosfatların aksine, bifosfonatları osteoklastlar tarafından kemik rezorpsiyonu sırasında salınan osteolitik enzimlerce hidrolize edilmelerine karşı dayanıklı hale getirir ve yapısal dayanıklılık sağlar(14).



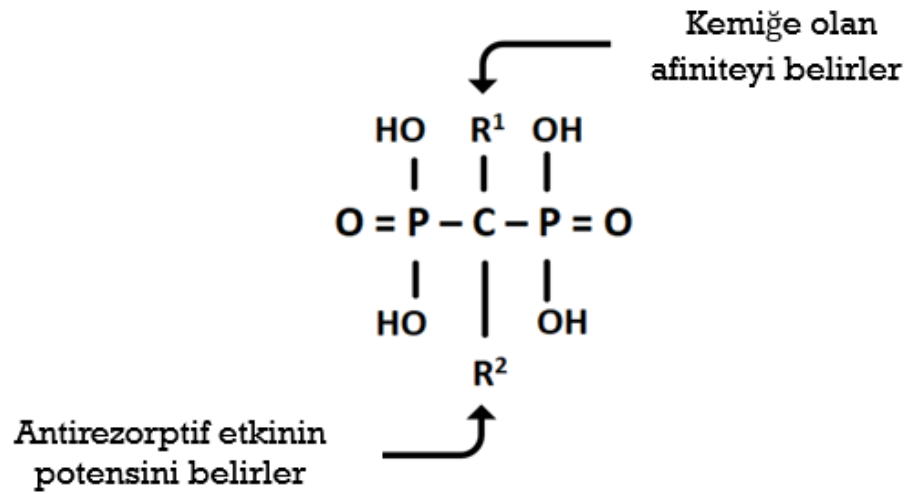
Bifosfonat kimyasal yapısı



Pirofosfat kimyasal yapısı

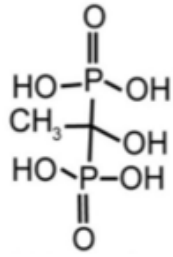
şekil 2.1: Pirofosfonatlar ile bifosfonatlar arasındaki moleküler farklılıklar.

Bifosfonatların merkezindeki P-C-P yapısı kemikteki hidroksiapatite bağlanır. Merkezdeki karbon atomuna bağlanabilen iki farklı yan zincirden R1 kemiğe olan afiniteyi, R2 ise antirezorptif etkinin potensini belirler (şekil 2.2)

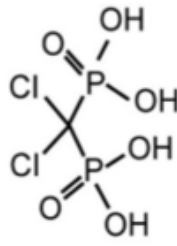


şekil 2.2: Bifosfonat molekülündeki yan zincirler ve görevleri.

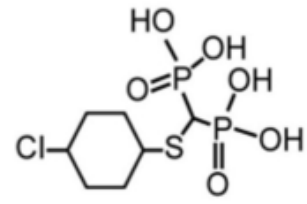
Bifosfonatlar yapılarındaki nitrojen içeriğine göre temel iki gruba ayrılırlar. Yan zincirlerinde nitrojen içermeyen ve 1. nesil bifosfonatlar olarak da bilinen grupta ilk sentezlenen bifosfonat bileşikleri yer almaktadır. Bu bifosfonatlar yan zincirlerinde basit alkil, halojen grubu (etidronat,klodronat) veya klorofenil grubu (tiludronat) içerebilirler (Şekil 2.3) (15).



Etidronate



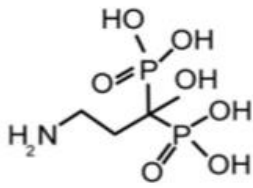
Clodronate



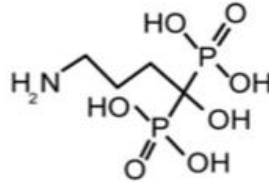
Tiludronate

Şekil 2.3: 1. Nesil bifosfonatlar

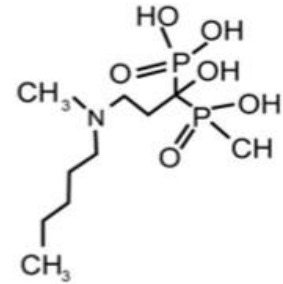
Nitrojen içeren bifosfonatlar 'Aminobifosfonatlar' olarak da adlandırılırlar. Alifatik yan zincirlerinde tek bir nitrojen atomu içerenler 2. nesil bifosfonatlar alendronat ve pamidronattır(16) (Şekil 2.4).



Pamidronate



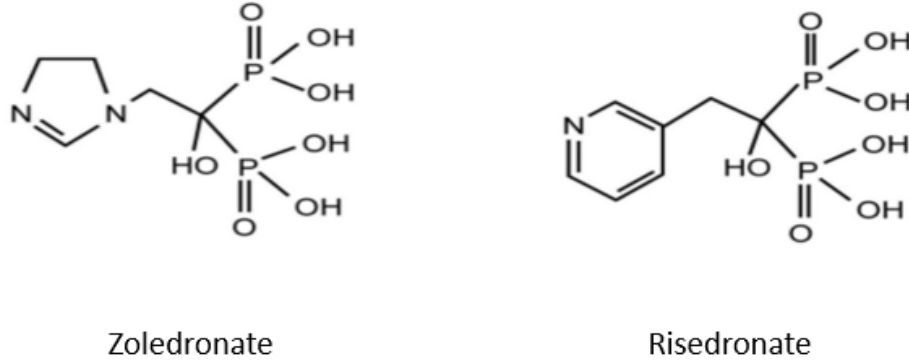
Alendronate



Ibandronate

Şekil 2.4: 2. Nesil bifosfonatlar

3. nesil bifosfonat olan Risedronat, İbandronat ve Zoledronat ise heterosiklik halka yapısında nitrojen içerirler(16) (Şekil 2.5).



Şekil 2.5: 3. Nesil bifosfonatlar.

Bifosfonatların kimyasal yapılarındaki farklılıklar nedeniyle sahip oldukları antirezorptif aktivite potensleri incelendiğinde nitrojen içermeyen 1. nesil bifosfonatlardan olan etidronatın en düşük, 3. nesil bifosfonatlardan olan zoledronatın ise en yüksek potense sahip olduğu görülmektedir(Tablo 2.1) (15).

İçerik	Prelinik antirezorptif potens
Kısa alkil veya halojen yan zincir	
Etidronate	1
Halka şeklinde klor yan zincir	
Tiludronate	10
Aminoterminal grup	
Pamidronate	100
Alendronate	100 -1000
Halka şeklinde nitrojen içeren yan zincir	
Risedronate	1000-10000
İbandronate	1000-10000
Zoledronate	≥ 10000

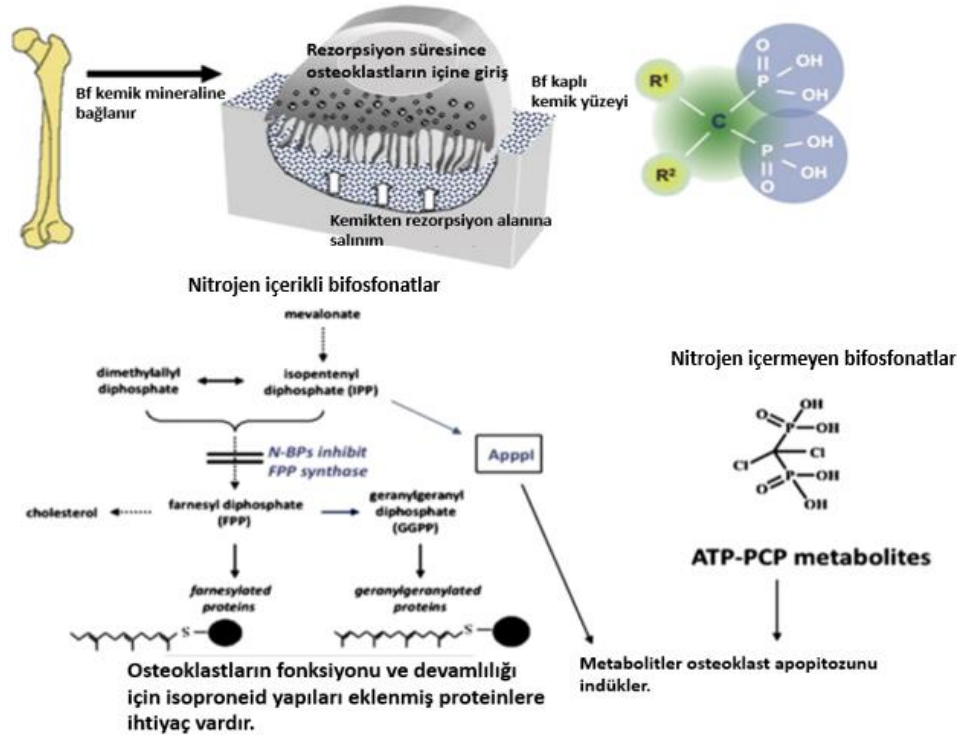
Tablo 2.1: Bifosfonatların R² yan zincirlerindeki modifikasyonlara bağlı potensleri(15).

2.1.3. Bifosfonatların etki mekanizması

Bifosfonatlar, kemik matriksinin ana maddesi olan hidroksiapatite bağlanma özelliği gösterirler(14). Bu nedenle oral olarak alındıktan sonra alınan dozun yaklaşık %60'ının kemiklerde depolandığı, kalan kısmın ise yaklaşık iki saat içerisinde plazmadan uzaklaştırıldığı görülmüştür(15).

Yapılarında nitrojen içermeyen bifosfonatlar kemik dokusunda adenozin trifosfatın (ATP) hidrolize olmayan toksik analoglarına metabolize olur. Böylece ATP bağımlı hücresel enzimleri inhibe eder ve osteoklast apoptozunu indükler(17).

Nitrojen içerikli bifosfonatlar ise sterol, isoprenoid ve diğer lipidlerin sentezinde önemli rol oynayan mevalonat yolu enzimlerinden 'farnesil pirofosfat sentaz'ı inhibe eder. Mevalonat yolunun inhibisyonu, post translasyonel modifikasyon için gerekli isoprenoidlerin sentezlenememesine, dolayısıyla da osteoklastların aktiviteleri ve hayatta kalabilmeleri için gerekli prenil olmuş proteinlerin üretilmemesine neden olur(18) (Şekil 2.6).

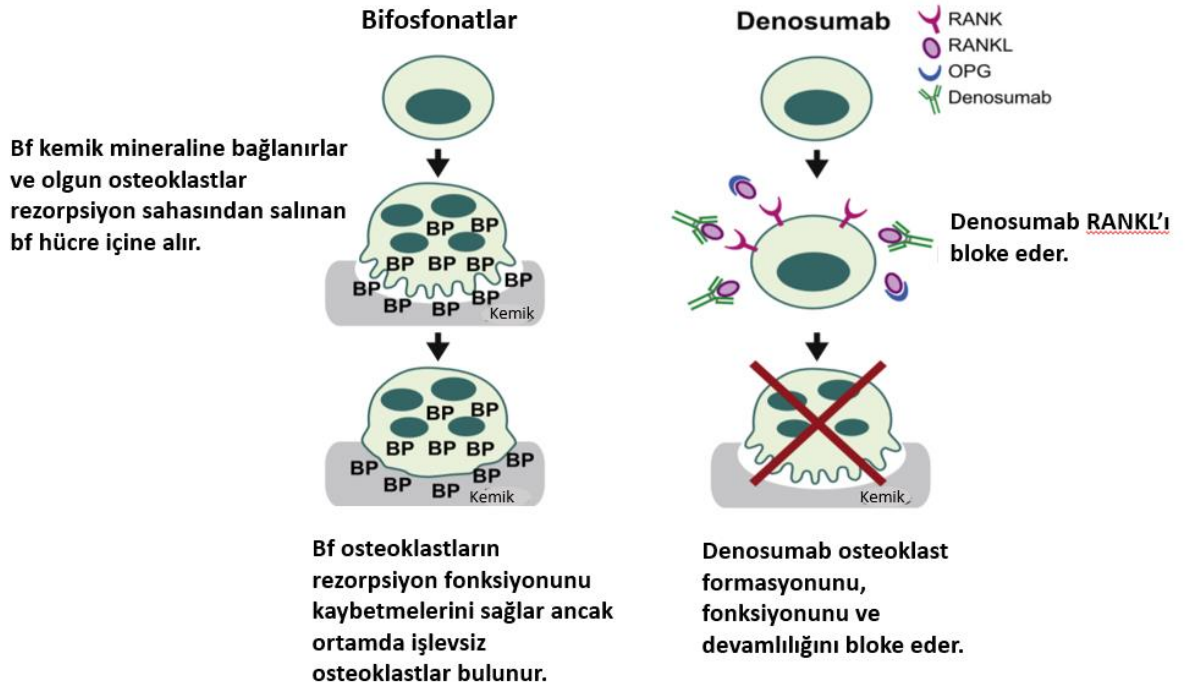


Şekil 2.6: Bifosfonat türü ilaçların etki mekanizması(13).

2.1.4. Denosumab

Denosumab, kemik rezorpsiyonunun düzenlenmesinde anahtar veya kritik bir rol oynayan 'Tümör Nekrotizan Faktör (TNF)' ailesinin bir üyesi olan 'Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör kB Ligand (RANKL)'a karşı geliştirilen, tamamen humanize bir monoklonal antikordur. RANKL, dolaşımdaki sitokinlere (interlökinler) ve hormonlara (glukokortikoidler) yanıt olarak aktif osteoblastlar tarafından salgılanır. Ardından yüzey reseptörlerine bağlanarak osteoklast olgunlaşması ve proliferasyonu ile sonuçlanan hücre içi sinyal kaskadını tetikler(19). 1990'lı yıllarda RANK/ RANKL yolunun tanımlanması ile RANKL'ı inhibe ederek osteoklastların inhibisyonuyla kemik rezorpsiyonunu azaltacak yeni ajanlar geliştirmeye yönelik çalışmalar da başlamıştır(20). Denosumab yüksek bir afinite ve spesifite ile RANKL'a bağlanarak RANK reseptörlerine bağlantıyı engeller. Böylece osteoklastların gelişimini,aktivasyonunu ve hayatta kalmasını engelleyerek güçlü bir antirezorptif etki gösterir(19).

Denosumab ve bifosfonat türevi ajanlar osteoklastlar üzerine etki gösterme konusunda benzer olsalar da etki mekanizmaları birbirinden farklıdır. Bifosfonatların osteoklastlar üzerine inhibe edici etkisi, öncelikle kemik mineral yapısına bağlanmaları, ardından kemik rezorpsiyonu esnasında açığa çıkmaları ile olgun osteoklastlar tarafından ortamdan alınmaları ile gerçekleşir. Bu sayede osteoklastın rezorpsiyon etkisi inhibe edilir; ancak ortamda halen yapısal olarak normal olmayan osteoklastlara rastlanılabılır(20). Denosumabın etki mekanizması ise osteoklastların gelişimini ve devamlılığını engellemesiyle ortamda osteoklastların izlenmemesi şeklindedir. (Şekil 2.7) Ayrıca, denosumab bifosfonatların aksine kemikte birikme eğilimi göstermez. 25-30 günlük bir yarı ömre sahiptir ve tedavi kesildikten sonraki 6 ay içerisinde eliminasyonu beklenir(19).



Şekil 2.7: Bifosfonatlar ve denosumabın etki mekanizması(20).

2.2 Anti anjiyogenik tedavi

Tümör dokusunun büyümesi, çevre dokulara invazyonu ve de farklı dokulara metastazı için gerekli olan besin maddeleri, oksijen ve büyüme faktörleri, tümör dokusu 1-2 mm³ hacme ulaşana kadar çevre dokudan difüzyon ile sağlanır. Ancak tümör dokusunun daha fazla büyümesi ve metastaz için yeni damar oluşumu gereklidir. Bu da tümör dokusundan salgılanan maddelerin anjiogenezi indüklemesiyle gerçekleşir.

Oluşan mikro damarlanmanın olgun hale gelebilmesi anjiogenezi uyaran ve baskılayan faktörler arasındaki dengeye bağlıdır. Bahsedilen faktörler öncelikle tümör hücreleri sonra da ortamdaki monosit, fibroblast gibi hücreler tarafından salınmaktadır. Bu faktörlerin en önemlisi de vasküler endotelial büyüme faktörüdür (VEGF). VEGF etkisini endotel hücrelerinde ve lenf damarlarının yüzeyinde bulunan transmembran tirozin kinaz reseptörlerine bağlanarak gösterir(21).

Anjiogenezisin inhibisyonu ile tümör dokusunun büyümesi ve metastazı engellenmiş olur. Bu nedenle antianjiogenik tedavinin amacı çeşitli mekanizmalarla anjiogenezisi inhibe etmektir.

2.2.1 Anti anjiogenik ilaç çeşitleri

Anti anjiogenik ilaçlar mekanizmalarına göre üç ana grupta incelenebilmektedir. Bunlar anti VEGF monoklonal antikorlar (bevacizumab), VEGF-Trap (aflibercept) ve küçük moleküllü tirozin kinaz inhibitörleridir (sunitinib, cabozantinib ve sorafenib).

Anti anjiogenik etkinin MRONJ oluşum mekanizmalarından biri olduğu düşünülmekte ve anti anjiogenik ilaçlar antirezorptif ilaçlarla birlikte kullanıldığında MRONJ riskinin arttığı bilinmektedir(22). Ancak antirezorptif ilaç kullanım hikayesi olmayan, yalnızca antianjiogenik ilaç kullanan hastalarda bildirilen MRONJ vakaları da mevcuttur. Tam olarak insidansı bilinmemekle birlikte anti anjiogenik ilaç kullanımına bağlı olarak gelişen kemik osteonekrozu nadir görülür ancak bu ilaçların ciddi bir yan etkisidir(23).

MRONJ'a neden olduğu bildirilen antirezorptif ve antianjiogenik özellikli ilaçlar, etki etme yolları, yarı ömürleri, kullanım şekil ve dozları tablo 2.2'de gösterilmektedir.

İlaç	Etki Etme Yolu	Yarı ömrü	Doz	Uygulama Şekli
Alendronate	FBS inhibisyonu	En az 10 yıl	5-10 mg günlük 35-70mg haftalık	Oral
Risendronate	FBS inhibisyonu	480-561 saat	5 mg günlük 35 mg haftalık 150 mg aylık	Oral
İbandronate	FBS inhibisyonu	5-25 saat i.v 37-157 saat oral	150 mg aylık 3 mg her 3 aylık	Oral i.v
Pamidronate	FBS inhibisyonu	21-35 saat	60-90 mg her 3-4 haftada	i.v
Zolendronate	FBS inhibisyonu	167 saat	5 mg yıllık 4 mg her 3-4 haftada	i.v
Denosumab	RANKL blokajı ile kemik remodelling inhibisyonu	25-28 gün	60 mg her 6 ayda 120 mg her 3-4 haftada	Subkutan
Bevacizumab	VEGF etkisinin blokajı ile anjiogenezis inhibisyonu	11-50 gün	5-10 mg her 2 haftada 15 mg her 3 haftada	i.v
Sunitinib	Tirozin kinaz inhibisyonu	40-60 saat	6 haftalık döngülerde 4 hafta boyunca günlük 50 mg	Oral
Sorafenib	Tirozin kinaz inhibisyonu	25-48 saat	400 mg günde iki kez	Oral
Everolimus	mTOR inhibisyonu	30 saat	0.75-1 mg günde iki kez 10 mg günlük	Oral
Temsirolimus	mTOR inhibisyonu	17 saat	25 mg haftalık	i.v
Cabozantinib	Tirozin kinaz inhibisyonu	55 saat	140 mg günlük	Oral

FPS: Farnesil pirofosfat sentaz

Tablo 2.2: MRONJ ile ilişkili bulunan ilaçlar, kullanım endikasyonları ve kullanım şekilleri(19).

2.3 MRONJ ve tarihçesi

MRONJ 2003 yılında ilk kez Marx tarafından nitrojen içeren bifosfonat grubu ilaçlarla ilişkili olarak tanımlandığında 'bifosfonatlarla ilişkili çene osteonekrozu' (BRONJ) olarak isimlendirilmiştir. Literatürde ise benzer vakalar 19.yy'da 'phossy jaw' veya 'fosfor nekrozu' olarak tanımlanmıştır(24). Osteonekroza sebep olduğu görülen başka ilaçların tanımlanmasıyla da 2014 yılında AAOMS tarafından MRONJ tanımı

kullanılmaya başlanmıştır(6). Günümüzde 'ilaç ilişkili çene osteonekrozu (drug related osteonecrosis of the jaw-DRONJ)', 'ilaçların indüklediği çene osteonekrozu (drug induced jaw osteonecrosis-DIONJ), antirezorptif ajanlarla ilişkili çene osteonekrozu (antiresorptive agent related osteonecrosis of the jaw- ARONJ) gibi başka adlandırmalar önerilmiş olsa da MRONJ bunların arasında en sık kullanılmakta olan terimdir(19, 25, 26).

2.4 MRONJ'un görülme sıklığı

MRONJ'un görülme sıklığı ile ilgili yapılmış olan pek çok çalışma olsa da, tanısı konulmamış vakaların mevcudiyeti, yapılan çalışmalarda düşük örneklem sayısı (<500), risk faktörlerinin varlığı gibi nedenlerle MRONJ'un gerçek insidansı bilinmemektedir. Erken dönem raporlarda Amerika Birleşik Devletleri'nde i.v bifosfonat kullanımı ile MRONJ görülme sıklığı %0,8 - 11, oral bifosfonatların kullanımıyla birlikte MRONJ görülme olasılığı ise %0,01 - 0,04 olarak bildirilmiştir(27). Avustralya'da yapılan bir çalışmada MRONJ'un i.v bifosfonat kullanımı ile %1,15, oral yolda bifosfonat kullanımı ile %0,04 oranında görüldüğü aktarılmıştır(28). Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan bir başka çalışmada ise oral bifosfonat kullanan hastalarda MRONJ görülme oranı %0,1 olarak bildirilmiştir(29). Sonraki çalışmalarda ise MRONJ görülme oranı i.v yolla bifosfonat kullanımı sonrası %1 ile 10, oral yolla bifosfonat kullanımı sonrası %0.00007 ile 0.04 arasında değişen değerlerde bildirilmiştir(6). Daha önce yapılan çalışmalarda verilen oranlar birbirinden çok farklı olsa da MRONJ görülme oranının i.v bifosfonat kullanan hastalarda daha yüksek olduğu kanıtlanmıştır(27). Ayrıca bifosfonat türü ilaçlar arasında zolendronatın pamidronattan daha potent olduğu, pamidronatın da oral bifosfonatlardan daha potent olduğu gösterilmiştir(27).

MRONJ görülme sıklığı ile bifosfonat kullanımının primer nedeni arasındaki ilişki incelendiğinde, Hoff ve ark. bifosfonat kullanan meme kanseri tedavi sürecindeki hastaların %1,2'sinde, multiple myeloma hastalarının ise %2,4'ünde MRONJ görüldüğünü bildirmişlerdir(30). Wand ve ark. ise MRONJ görülme oranını multiple

myeloma için %3,8, meme kanseri için %2,5 ve prostat kanseri için %2,9 olarak aktarmışlardır(31).

MRONJ görülme sıklığı ile oral bifosfonatların kullanım süresi arasındaki ilişkiyi araştıran bir çalışmada, Lo ve ark. oral bifosfonat kullanımı ile %0.1 olan MRONJ insidansının, dört yıldan uzun süre oral bifosfonat kullanımı sonrası %0.21'e yükseldiğini rapor etmişlerdir(32).

Yapılan çalışmalarda kanser tedavisinde denosumab kullanımı sonrası MRONJ görülme oranı %0,7 – 1,9 iken, osteoporoz tedavisinde kullanımı sonrası MRONJ görülme riskinin %0,017–0,04 olarak bildirildiği görülmektedir(6).

2.5 MRONJ patofizyolojisi

MRONJ patofizyolojisi ile ilişkili tam bir görüş birliği sağlanamamış olsa da öne sürülen pek çok hipotez mevcuttur. Bunlardan ilki MRONJ'un antirezorptif ajanların kemik remodellingi ve osteoklast aktivitesi üzerindeki inhibisyon etkisi ile ilişkili olduğudur(20). Bu teori kemik turnoverındaki artmış bir supresyonun osteonekrozu indüklemesine dayanır. Buna bağlı olarak MRONJ'un sadece çene kemiklerinde görülüyor olmasını, kemik turnoverının çene kemiğinde yaklaşık 10 kat daha yüksek olmasına ve antirezorptif ajanların kemik turnoverı üzerine yaptıkları supresyondan daha fazla etkilenmelerine dayandırır(26).

Kemik remodellinginin sağlıklı bir kemik doku için önemi büyüktür. Bu özellikle çene kemiklerinde çiğneme kuvvetleri ve dental enfeksiyonlardan kaynaklanan mikro hasarların giderilmesinde büyük rol oynar. Fakat bu önemli fizyolojik proses antirezorptif ajanlar tarafından bozulursa, nekrotik dokunun birikimi ve sonuç olarak da çene kemiklerinde osteonekroz kaçınılmaz olur. Bu teorinin MRONJ'un sadece çene kemiklerinde görülüyor olmasını açıkladığı da iddia edilmiştir(33). Mandibulanın, daha dens yapısı ve tek kaynaktan kan desteğinin olması gibi nedenlerle maksillaya oranla iki kat daha fazla MRONJ geliştiği daha önceki çalışmalarda bildirilmiştir(6). Bu oranın denosumab ile ilişkili MRONJ vakalarında da benzer olduğu gösterilmiştir(33). Bu iki güçlü antirezorptif ajanla ilişkili vakaların

varlığı, MRONJ başlangıcında osteoklast supresyonu ve dolayısıyla düşük kemik turnoverının etkili olduğunu düşündürmektedir. Kemik remodellingindeki bu supresyonun çene kemikleriyle sınırlı kalmadığı ancak buna rağmen iskelet kemiklerinin başka bir bölgesinde MRONJ vakalarının rapor edilmediği de akılda tutulmalıdır. Ayrıca östrojen ve kalsitonin gibi daha az potense sahip diğer antirezorptif etkili ilaçlarla MRONJ bildirilmemesi de kemik remodellingi supresyonunun tek başına MRONJ patolojisini açıklamakta yetersiz kalmasına neden olmaktadır(34).

MRONJ patofizyolojisi ile ilişkili bulunan bir diğer etken de inflamasyon veya enfeksiyondur(30). İnflamasyon veya enfeksiyonun MRONJ'ü indüklemek için yeterli olduğu çalışmalarda gösterilmiştir. MRONJ hastalarından alınan nekrotik kemik örneklerinde Aktinomikoz türlerine rastlanılan bazı çalışmalar, aktinomikoz enfeksiyonu ile MRONJ arasında bir ilişki olduğunu bildirmişlerdir(35, 36). Bu teori aynı zamanda bifosfonat kullanımı ile kemik hidroksiapatitine bakteri adezyonunun ve biofilm formasyonunun artması ile de desteklenmektedir(37). Ayrıca çene kemiklerinin ince bir mukozaya sahip olması ve dişlerin varlığı nedeniyle, dış ortamla direk temasa daha yatkın olmaları MRONJ'un bu bölgelerde görülmesine sebeplerindendir(38).

Üçüncü bir etken de angiogenezisin inhibisyonu olarak görülmektedir. Osteonekrozun vasküler destekte bir kayıp veya avasküler nekroz olarak tanımlandığı da göz önüne alınacak olursa, antianjiyojenik etkinin yarattığı iskeminin MRONJ'ü indükleyebileceği düşünülebilir(39, 40).

MRONJ etyolojisinde yer aldığı iddia edilen nedenlerden biri de bifosfonatların oral epitel hücrelerinde neden olduğu apoptozun artışı ve proliferasyonun azalması ile yumuşak dokuda yarattığı etkidir(41). Yumuşak doku toksisitesi olarak tanımlanabilen bu etki ile mukoza yaralanmasının kolaylaştığı savunulmaktadır. Ancak bifosfonatların aksine denosumab için böyle bir etki rapor edilmemiştir(6).

Antirezorptif ajanların yarattığı immün cevaptaki değişiklikler, kemikteki mikro çatlaklarla ilişkili inflamasyon, bazı gen aktivitelerindeki değişiklikler,

inflamasyon veya dentoalveolar cerrahinin neden olduğu pH değişiklikleri gibi nedenler MRONJ etyopatolojisinde etkili olduğu öne sürülmüş olan diğer mekanizmalardan bazılarıdır(42-44).

2.6 MRONJ olgularının tanısı

MRONJ tanısını koyabilmek için mevcut olması gereken kriterler şöyledir:

- 1) Antirezorptif veya antianjiyojenik ilaç kullanmış veya kullanmakta olmak,
- 2) Maksillofasiyal bölgede 8 haftadan daha uzun süredir mevcut olan, ekspoz kemik veya intraoral / ekstraoral fistül aracılığıyla sondalanabilen kemik varlığında,
- 3) Çene kemikleri bölgesinden radyoterapi hikayesi olmayan ve çene kemiklerine metastazı düşündürmeyen durumlarda(6)

Bunların dışında MRONJ vakalarında karşılaşılan klinik, radyografik ve histopatolojik bazı bulgular mevcuttur.

2.7 MRONJ klinik bulguları

MRONJ'un en sık karşılaşılan klinik bulgusunun ≈%94 oranda görülen ekspoz nekrotik kemik olduğu rapor edilmiştir(45). Diğer klinik bulgu ve semptomlar ise şöyle sıralanabilir;

- 1) Dental bir sebeple açıklanamayan diş ağrıları
- 2) Çenede görülen veya temporomandibular eklem bölgesine uzanan künt ağrı
- 3) Sinüs duvarındaki kalınlaşma ve inflamasyonla ilişkili olabilen sinüs ağrısı
- 4) Bozulmuş nörosensöryal fonksiyon (inferior alveolar sinir fonksiyonunda bozulma)
- 5) Dişlerde kronik periodontal hastalıkla açıklanamayan mobilite varlığı
- 6) Diş çürüğü, travma veya restorasyon kaynaklı nekroze pulpa ile ilişkilendirilemeyen periapikal veya periodontal fistül varlığı(46).

2.8 Mronj radyolojik bulguları

MRONJ vakalarına eşlik eden radyografik bulgular AAOMS tarafından 2014 yılındaki bildiride şöyle sıralanmıştır:

- 1) Kronik periodontal hastalık ile ilişkili olmayan alveolar kemik kaybı veya rezorpsiyon
- 2) Trabeküler yapıda değişiklikler (dens kemik yapısı ve çekim soketlerinde yeni kemik oluşumuna rastlanmaması)
- 3) Alveolar kemikte veya baziste osteoskleroz alanları
- 4) Periodontal ligamentte kalınlaşma veya izlenememe (lamina durada kalınlaşma, skleroz ve periodontal ligament aralığında azalma) (6).

Belirtilen bu radyografik bulgular AAOMS tarafından MRONJ tanısında kullanılması uygun bulunan değişikliklerdir. Ancak MRONJ olgularına eşlik ettiği bilinen başka radyolojik bulgular da mevcuttur. Bunlar özellikle periosteal reaksiyonun bir sonucu olarak görülen kortikal kemik kalınlığında artış ve sekestr oluşumudur(7, 47-49). MRONJ olgularında görülen tüm radyografik bulgular tablo 2.3'de özetlenmiştir.

Radyopak	Radyolusent	İleri evre/ komplikasyon bulguları
Skleroz, fokal/diffüz	Çekim soketlerinde gecikmiş iyileşme, persiste soketler	Sekestr
Lamina durada kalınlaşma	Kortikal/spongios kemikte osteolizis	Patolojik kırık
Belirgin mandibular kanal	Fokal kortikal bozulma	Sinüzit belirtileri
Periosteal reaksiyon	Periradikuler lusensi	

Tablo 2.3: Mronj radyografik bulguları tablo(50).

MRONJ'un radyolojik bulgularının tespitinde altın standart olarak kabul edilen bir görüntüleme yöntemi henüz bulunmamaktadır. Panoramik radyografiler,

bilgisayarlı tomografi, konik ışınli bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme en sık kullanılan görüntüleme yöntemleridir(7, 8). Panoramik radyografiler MRONJ görüntülemesinde kullanılan basit araçlardır. BT veya KIBT'ler ise bölgeyle ilgili üç boyutlu bilgi sağlayabilirler. MRG'nin MRONJ lezyonlarında erken dönem belirtilerinin tespit edebilmesinde yardımcı olduğu savunulmaktadır. Ayrıca yeni gelişmekte olan sintigrafi, tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve bilgisayarlı tomografiyle birlikte pozitron emisyon tomografi (PET/CT) gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemleri de MRONJ görüntülemesinde kullanılan görüntüleme yöntemleridir(51-53).

2.9 MRONJ histolojik bulgular

MRONJ lezyonlarının histopatolojik incelemelerinde rastlanılan bulgular şöyle rapor edilmiştir;

- 1) Vital osteositlerin bulunmadığı nekrotik kemik(54)
- 2) Nekrotik kemik yüzeyinde eroziv yüzey(55)
- 3) Nekrotik kemik ve yeni oluşan düzensiz yüzeyli kemik yüzeyine yakın ilişkide olan Haversian kanalları(54)
- 4) Medüller fibrozisle birlikte akut ve kronik inflamasyon(56)
- 5) Bakteriye kolonizasyon (özellikle aktinomiçes)(36, 56)

2.10 Mronj evrelendirme sistemi

Evrelendirme, bir hastalıkta hastalığın farklı aşamalarında veya türlerindeki semptomların ve bulguların gruplandırılarak değerlendirilmesidir. Evrelendirme ile bir hastalığın tanı ve tedavi takibinde standardizasyon sağlanabilir bu da bilime katkı sağlar. Literatürde MRONJ lezyonlarının evrelendirilmesine ilişkin pek çok farklı çalışma bulunmaktadır. Weitzman tarafından 2007 yılında önerilen semptomların ciddiyeti ile lezyon sayısı ve boyutlarına dayanan sınıflama bunlardan biridir(57). McMahan ve ark.nın önerdikleri altı alt sınıftan oluşan ve manyetik rezonans görüntüleme, kemik sintigrafisi değerleri ile yapılan sınıflama ise kullanımı yaygınlaşmayan sınıflamalardan biridir(58). AAOMS'un ilk olarak 2006 yılında

önerdiği ve daha sonra 2009 ve 2014 yıllarında yaptıkları güncellemeler ile oluşturulan MRONJ sınıflaması günümüzde tüm dünyada MRONJ vakalarının tanı, tedavi ve takibinde en yaygın olarak kullanılan evrelendirme sistemi olmuştur.

AAOMS'a göre MRONJ hastaları beş evrede incelenebilir, bunlar risk grubu, evre 0, evre 1, evre 2 ve evre 3'tür.

Risk grubu evresinde herhangi bir MRONJ bulgusuna rastlanmayan ancak oral ya da intravenöz yolla antirezorptif veya antianjiyojenik tedavi almış veya almakta olan hastalar yer almaktadır.

Evre 0 grubu MRONJ evrelerine 2009 yılında, spesifik olmayan semptomlara sahip, antirezorptif ilaca maruz kalma nedeniyle ortaya çıkmış olabileceği düşünülen klinik veya radyografik bulgulara sahip hastaları dahil edebilmek için eklenmiştir. Evre 0 aynı zamanda ekspoz olmayan MRONJ olarak da adlandırılmaktadır.

Evre 1 grubunda asemptomatik ve enfeksiyon belirtisi olmayan ancak ekspoz nekrotik kemiğin veya fistüller aracılığıyla sondalanabilen kemiğin var olduğu hastalar yer almaktadır.

Evre 2 grubunda evre 1'de bahsedilen bulgulara ek olarak ekspoz kemik bölgesinde ağrı ve eritem gibi enfeksiyon bulgularının eşlik ettiği, purulen drenaja da rastlanılabilen hasta grubu tanımlanmaktadır.

Evre 3 grubu, evre 2'de bahsedilen bulgulara ek olarak şu bulgulardan bir veya daha fazlasının görüldüğü hastaları tanımlar: alveolar kemiğin ötesine (ör: mandibulanın inferior sınırı ve ramus, maksiller sinüs, zigoma) uzanan nekrotik kemik, patolojik fraktür, extraoral fistül, oral antral veya oral nasal ilişki, mandibulanın inferior sınırına veya sinüs tabanına uzanan osteolizis varlığı(6).

2.11 Mronj risk faktörleri

MRONJ oluşumunda etkili olduğu düşünülen risk faktörleri beş grup altında incelenebilir.

1) Lokal Faktörler

Kemiği içeren invaziv dental tedaviler (diş çekim, dental implant, apikal veya periodontal cerrahi) sonrası MRONJ gelişme riskinin arttığı daha önce pek çok araştırmacı tarafından rapor edilmiştir(26, 59, 60). Ancak spontan gelişen MRONJ vakalarının varlığı da unutulmamalıdır(61).

Kötü ağız hijyeni, periodontal hastalıklar, gingival apse, apikal periodontitis gibi inflamatuvar hastalıklar da MRONJ gelişmesini kolaylaştıran faktörler olarak bilinmektedir(44).

MRONJ mandibulada maksillaya oranla daha fazla görülmektedir. Mandibular, palatal ve lingual torusların varlığı da birer risk faktörü olarak kabul edilmektedir(26). Ayrıca uyumu kötü olan protezler ile aşırı okluzal kuvvetler de MRONJ için risk faktörü olarak kabul edilmektedir(26).

Kanal tedavileri ve ortodontik tedaviler ise risk faktörü olarak düşünülmeyen dental işlemlerdir(26).

2) İlaça bağlı faktörler

Nitrojen içeren bifosfonatlar, nitrojen içermeyen bifosfonatlara göre, özellikle intravenöz kullanılıyorsa daha yüksek oranda MRONJ oluşumuna neden olmaktadır(45, 60, 62).

İlacın kullanılma endikasyonunda altta yatan hastalığı malign olan hastalarda osteoporoza göre daha yüksek MRONJ riski vardır(26). İlacın uygulama dozu, uygulama zamanı ve potensi de etkili faktörlerdendir(45, 60, 62). Yapılan çalışmalara göre MRONJ gelişimi için ilaca maruz kalınan ortalama süre zoledronate için 12-24 ay, pamidronate için 19-30 ay ve ibandronate için 13-21,5 ay olarak bildirilmiştir(63-65).

3) Sistemik faktörler

Hastanın primer hastalığına eşlik eden diabet, romatoid artrit, hipokalsemi, hipoparatiroidizm, osteomalazi, vitamin D eksikliği, renal dializ, anemi ve Paget hastalığı gibi komorbiditeyi arttırıcı durumlarda MRONJ gelişme olasılığı

artmaktadır(60, 63, 66). Ancak anemi, diabet veya kemoterapi ile MRONJ gelişimi arasında bir ilişki olmadığını bildiren yayınlar da vardır(22).

4) Konjenital faktörler

MMP-2 ve sitokrom P450-2C genlerinde tek nükleotid polimorfizmi, ACE geninde varyasyonlar gibi bazı konjenital faktörlerin MRONJ gelişiminde etkili olabileceğinin gösterildiği çalışmalar bulunmaktadır(67, 68).

5) Yaşam tarzı

Sigara, alkol kullanımı ve obezitenin MRONJ oluşumunda risk faktörü oldukları bildirilmiştir(26, 69).

Hastaların sistemik durumları gereği kullandıkları diğer ilaçların da MRONJ ile ilişkili risk faktörlerinden olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Örneğin kortikosteroidlerin yara iyileşmesini geciktirme etkileriyle MRONJ'ü tetiklemeleri beklenilebilir. Kortikosteroid kullanımı ile MRONJ arasında pozitif ilişki bulan çalışmalar olduğu gibi, anlamlı bir ilişki olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur(30, 69, 70). Bir başka çalışmada antianjiojenik ilaçların kortikosteroidlere göre MRONJ'a yatkınlığı arttırmada daha etkili olduklarının da bilinen bir durum olduğu belirtilmiştir(22). Antianjiojenik ilaçların tek başlarına kullanımlarıyla da MRONJ gelişebildiği düşünüldüğünde antirezorptif ilaçlarla birlikte kullanımlarının bu oranı arttırması olasıdır(71, 72). Bunlardan başka eritropoetin de MRONJ oluşum riskini arttıran ilaçlardan biri olarak bulunmuştur(70).

2.12 MRONJ Tedavisi

MRONJ tedavisinde amaç ağrıyı elimine etmek, yumuşak ve sert dokulardaki enfeksiyonu kontrol altına almak, kemik osteonekrozunu ortadan kaldırmak veya ilerleyişini durdurmaktır.

AAOMS, MRONJ hastalarında evreye bağlı tedavi planlanmasını önermektedir. Risk grubu hastalarda hastaların MRONJ'un ne olduğu, korunmak için

gerekli önlemler ve ağız hijyeni konularında eğitilmesi haricinde bir tedavi önerilmemektedir.

Evre 0 hastalarda ağrı kesici ve antibiyotik kullanımını da içeren sistemik tedavi uygundur.

Evre 1 hastalarda anti bakteriyel ağız gargaraları kullanılmalı, sık klinik gözlem yapılmalı, hasta eğitilmeli ve bifosfonat kullanımına devam etmenin gerekliliği gözden geçirilmelidir.

Evre 2 hastalarda oral antibiyotiklerle semptomatik tedavi, oral anti bakteriyel ağız gargaraları ile ağız hijyeninin sağlanması tedavi seçenekleri iken, ağrının eliminasyonu, yumuşak doku irritasyonunun giderilmesi ve enfeksiyonun kontrol altına alınması amacıyla cerrahi debridman tedavi yöntemi de tercih edilebilir.

Evre 3 hastalarda evre 2 hastalar için uygulanan tedavi yöntemlerine ek olarak uzun dönem ağrı ve enfeksiyona yönelik palyatif tedavi için cerrahi rezeksiyon da önerilmiştir.

Hareketli bir sekesterin geliştiği durumlarda ise evreye bakılmaksızın sekester alınmalıdır(6).

AAOMS'un önerdiği tedavi yöntemlerinden başka ek olarak bazı yardımcı tedavilerin de MRONJ hastalarında iyileşmeyi olumlu etkilediğine dair yayınlar mevcuttur. Örneğin cerrahi tedaviye ek olarak plateletten zengin plazma/ fibrin kullanımının cerrahinin başarısını artırması bunlardan biridir(44). Denenmiş diğer ek tedavi yöntemleri; hiperbarik oksijen uygulaması, low laser terapi, floresan rehberli cerrahidir(73-75).

AAOMS önerilerine göre cerrahi tedavi özellikle evre 3 hastalar için önerilmektedir. Ancak evre 2 hastalar için konservatif tedavi ile cerrahi tedavi arasında yapılacak seçimin kriterlerinin ne olması gerektiği bildirilmemiştir. Ayrıca literatürde evre 1 hastalar için de cerrahi uygulanan vakalar olduğu görülmektedir(76, 77).

Bu bilgiler ışığında bu tez çalışmasında

- Cerrahi işlem kararı verilirken dikkat edilmesi gereken klinik ve radyografik bulguların neler olduğunun belirlenmesi ve bu bulguların cerrahi tedavinin başarısına etkisinin belirlenmesi,
- Güncel olarak kullanılmakta olan AAOMS evrelendirme sisteminin hastaların tanı ve takibinde uygunluğunun incelenmesi,
- Radyografik ve klinik bulguların birlikte kullanılabilceği yeni bir evrelendirme sistemi geliştirilmesi amaçlanmıştır.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu'ndan 16.01.2018 tarihli GO 18/47-21 numaralı etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir. (Bkz. Ek 1)

Çalışmamıza 2012-2018 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvurmuş 139 hasta arasından, radyolojik takiplerinin Hacettepe Üniversitesi Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı'nda alınan konik ışınli bilgisayarlı tomografi (KİBT) görüntüleri kullanılarak yapılmış olan en az iki KİBT görüntüsü mevcut, klinik ve radyografik verilerinin paylaşılmasına izin vermiş olan 28 hasta dahil edildi. Bu hastaların klinik takiplerinde kullanılan MRONJ hastaları klinik takip formları (EK 2) incelenerek hastaların yaş, cinsiyet, primer hastalık, kullandıkları antirezortif ve antianjiojenik ilaçlar ve dozları, komorbiditeler, hastaların ilk başvuruları sırasında mevcut semptomları, ilk başvuruda tanısı konulmuş olan AAOMS MRONJ sınıflamasına göre evreleri, uygulanan tedavi, tedavi takibinde hastaların klinik bulgularındaki değişiklikler kaydedilmiştir.

Hastaların klinik durumları (K değeri) kemik açıklığı veya sondalanabilir kemik varlığı, enfeksiyon bulgusu varlığı ve diş etinin primer kapatılması için yeterliliği kriterlerine dayandırılarak K0 ile K6 arasında olmak üzere 7 alt başlıkta incelenmiştir.

K0: kemik açıklığı yok, sondlanabilir kemik yok, enfeksiyon bulgusu yok, yeterli sağlıklı dişeti (grup 1) (resim 3.1)

K1: kemik açıklığı yok, sondlanabilir kemik var enf bulgusu yok (ağrı yok pu yok) yeterli sağlıklı dişeti (grup 2a) (resim 3.2)

K2: kemik açıklığı yok sondlanabilir kemik var enf bulgusu yok (ağrı yok pu yok) yetersiz sağlıklı dişeti (grup 2b) (resim 3.3)

K3: kemik açıklığı var enf bulgusu yok (ağrı yok pu yok) yetersiz sağlıklı dişeti (grup 2b) (resim 3.4)

K4: kemik acikligi var enf bulgusu yok (agri yok pu yok) yeterli saglikli diseti (grup 2a) (resim 3.5)

K5: kemik acikligi yok, sondlanabilir kemik var enf bulgusu var (agri var pu var) yeterli sagliksiz diseti (grup 3) (resim 3.6)

K6: kemik acikligi var, enf bulgusu var (agri var pu var), yetersiz sagliksiz diseti (grup 3) (resim 3.7)



Resim 3.1: K0: kemik açıklığı yok, sondlanabilir kemik yok, enfeksiyon bulgusu yok, yeterli sağlıklı dişeti (grup 0)



Resim 3.2: K1 kemik acikligi yok, sondlanabilir kemik var enf bulgusu yok (agri yok, pü yok) yeterli saglikli diseti (grup 1)



Resim 3.3: K2: kemik acikligi yok sondlanabilir kemik var enf bulgusu yok (agri yok pu yok) yetersiz saglikli diseti (grup 2)



Resim 3.4: K3: kemik acikligi var enf bulgusu yok (agri yok pu yok) yetersiz saglikli diseti (grup 2)



Resim 3.5: K4: kemik acikligi var enf bulgusu yok (agri yok pu yok) yeterli saglikli diseti (grup 1)



Resim 3.6: K5: kemik acikligi yok, sondlanabilir kemik var enf bulgusu var (agri var pu var) yeterli sagliksiz diseti (grup 3)



Resim 3.7: K6: kemik acikligi var, enf bulgusu var (agri var pu var), yetersiz sagliksiz diseti (grup 3)

Bu 7 alt başlık da enfeksiyon varlığı ve dişetin primer kapatma için yeterli olması özelliklerine göre 4 alt başlıkta gruplanmıştır.

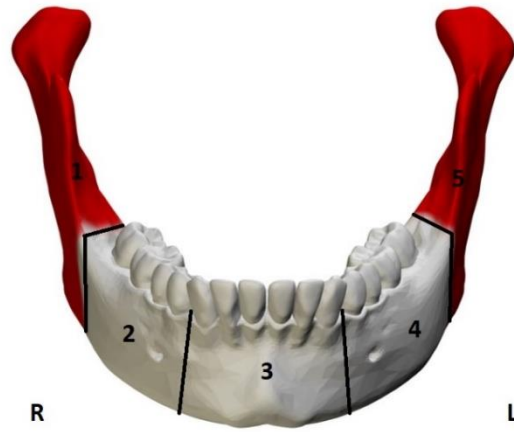
Grup 0: Hastalık bulgusu olmaması durumu, sağlıklı dişeti mevcut (K0), (K puan:0).

Grup 1: Kemik açıklığı veya sondalanabilir kemik var, yeterli sağlıklı dişeti mevcut (K1 ve K4), (K puan:1).

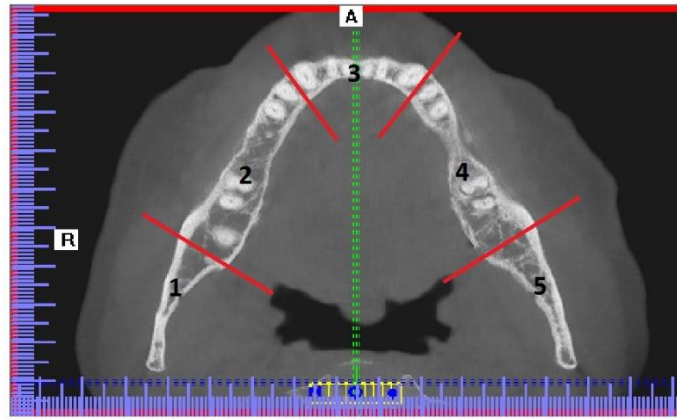
Grup 2: Kemik açıklığı veya sondalanabilir kemik var, yetersiz sağlıklı dişeti mevcut (K2 ve K3), (K puan:2).

Grup 3: Kemik açıklığı veya sondalanabilir kemik var, enfeksiyon bulgusu var. Yeterli veya yetersiz dişeti mevcut (K5 ve K6), (K puan:3).

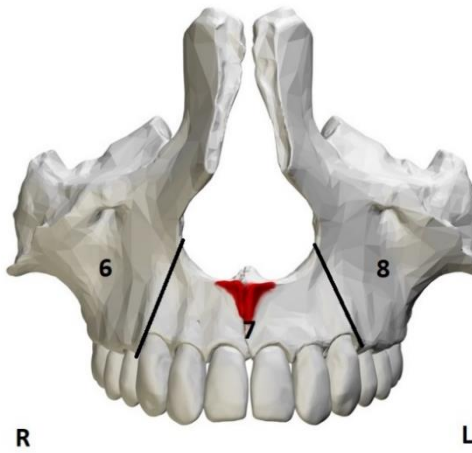
Hastaların KIBT görüntülerinin elde edilmesi ve incelenmesinde i-CAT Vision versiyon 17-19 programı kullanılmıştır. Artifakt olan görüntüler çalışma dışı bırakılmıştır. Verilerin değerlendirilmesi multiplanar rekonstrüksiyon (MPR) ekranı üzerinde yapılmıştır. Ölçümler 0.2 mm kesit aralığında değerlendirilmiştir. Mandibula 1-5 arasında beş bölgeye ayrılmış (Şekil 3.1 ve Şekil 3.2), maksilla 6-8 arasında 3 bölgeye ayrılmıştır (Şekil 3.3 ve Şekil 3.4).



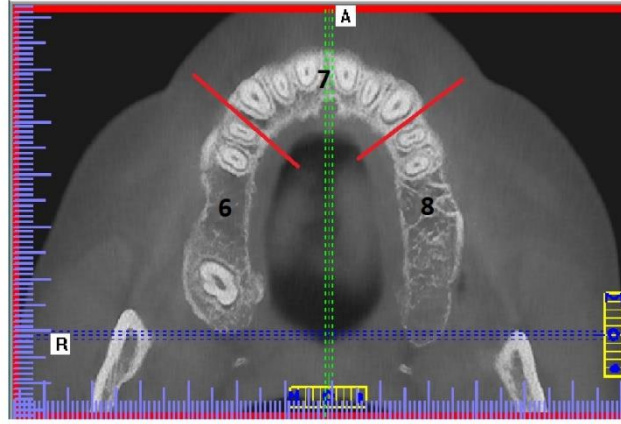
Şekil 3.1: Mandibula ölçümler için 1-5 arasında 5 farklı bölgeye ayrılmıştır.



Şekil 3.2: MPR ekranında aksiyel ekseninde mandibula bölümleri

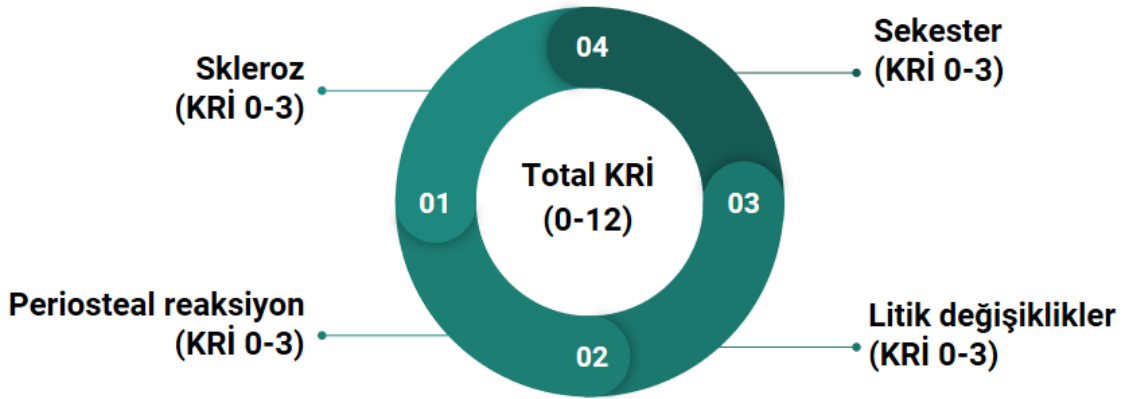


Şekil 3.3: Maksilla ölçümler için 6-8 arasında 3 farklı bölgeye ayrılmıştır.



Şekil 3.4: MPR ekranında aksiyel ekseninde maksilla bölümleri

Radyolojik değerlendirmeler skleroz, litik değişiklikler, periosteal reaksiyon ile sekestr varlığı ve bu bulguların yaygınlığının sübjektif olarak derecelendirilmesi ile yapılmıştır. Bu bulguların derecelendirilmesinde kompozit radyografik indeks (KRİ) 0-3 arasında olmak üzere kullanılmıştır. Bulgular değişiklik yok (0), lokalize (1), yaygın (2), çok yaygın (3) olmak üzere derecelendirilmiştir (Şekil 3.5).



Şekil 3.5: Radyografik değerlendirmeler ve kullanılan KRİ değerleri.

Radyografik incelemelerde meziodistal yönde tek diş boyutunu aşmayan, alveol kemikle sınırlı görüntüler lokalize (1) olarak derecelendirilmiştir. Yukarıda belirtilen bölgelerden yalnızca birinin sınırlarında kalmak şartıyla, meziodistal yönde tek diş boyutundan daha büyük, alveolar kemik seviyesindeki lezyonlar yaygın (2)

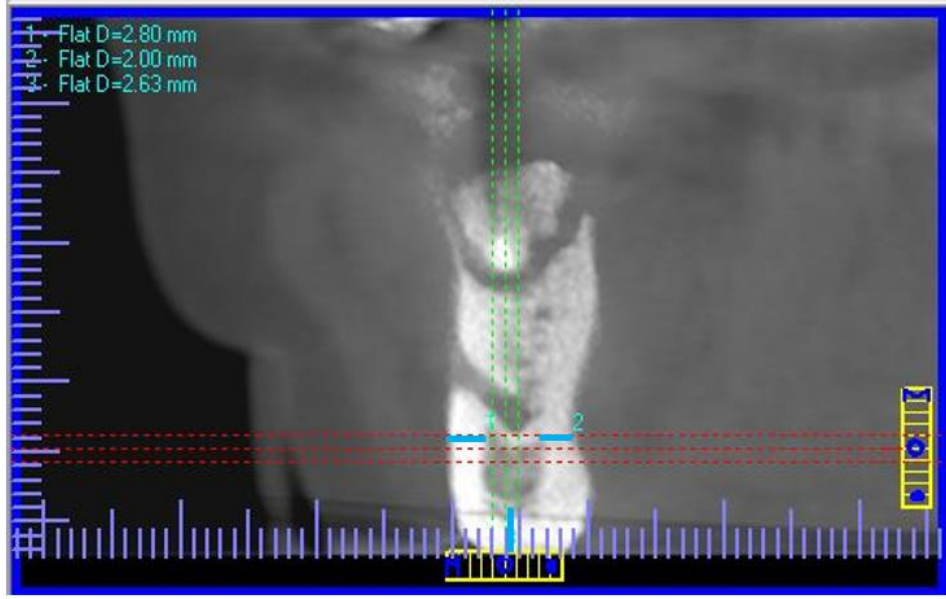
olarak kabul edilmiştir. Birden fazla çene bölgesini içine alan, mandibula bazisine, maksiller sinüse veya zigomatik kemiğe doğru uzanan lezyonlar çok yaygın (3) olarak sınıflandırılmıştır. Birbirinde bağımsız ancak aynı çenenin birden fazla bölgesinde lezyon olan hastalar yine çok yaygın radyografik bulgular olarak kaydedilmiş ve 3 ile puanlanmıştır. Maksilla ve mandibulada lezyon görülen hastalar ise her bir çene için ayrı puanlamalar yapılarak değerlendirilmiştir.

Radyografilerde puanlanan dört bulgu için toplam KRİ puanı, 0-12 arasındaki değerler için düşük, orta, yüksek ve çok yüksek olmak üzere sınıflandırılmıştır (Şekil 3.6).

Toplam KRİ	KRİ Sınıf	KRİ Puan
0-3	• Düşük	• 0
4-6	• Orta	• 1
7-9	• Yüksek	• 2
10-12	• Çok yüksek	• 3

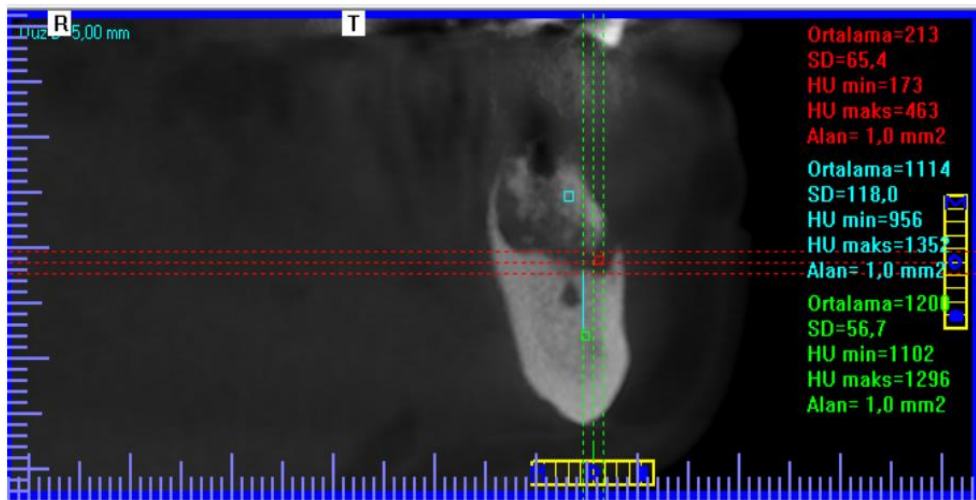
Şekil 3.6: Toplam KRİ puanına göre KRİ sınıfları.

KIBT görüntüleri üzerinde bukkal, lingual ve inferior kortikal kalınlık değerleri, mental foramenin en geniş olduğu noktada, aksiyel görüntü çevrilerek kesitsel (cross-sectional) görüntüler elde edilmiş ve bu kesitler üzerinde ölçülmüştür (Resim 3.7).



Resim 3.7: Bukkal (1), lingual (2) ve inferior(3) kortikal kemik kalınlıkları ölçümleri.

KIBT görüntülerinde sekester bulgusuna rastlanan hastalarda, sekester ortasından, sekester ve komşu kemik arasındaki radyolusent alandan ve komşu kemikte radyolusent sınıra 5 mm uzaklıktaki spongiyöz kemik içerisinde gri değer (*gray value*) ölçümü yapılmıştır (Resim 3.8). Hastalarda yapılan sekester, sekestere komşu radyolusent marker alanı ve marker alana komşu kemikte yapılan densite ölçümlerinden, sekester ve komşu kemik arasındaki oran ile sekester ve marker arasındaki oran ölçülmüştür.



Resim 3.8: Sekester, sekestere komşu kemik ile sekester ve komşu kemik arasındaki radyolusent sınırdan gri değer ölçümü.

Değerlendirmeler bir oral diağnoz ve radyoloji uzmanı (N.A) ve bir ağız, diş ve çene cerrahisi araştırma görevlisi (Ş.U) tarafından yapılmıştır. Gözlemciler arası ve gözlemciler içi güvenilirlik değerlendirmelerinin yapılabilmesi için her iki araştırmacı da aralıklarla ölçümlerini tekrarlamışlardır. Gözlemciler arası güvenilirlik değerlendirmelerinde Cronbach's Alpha değerleri kullanılmış ve değerlendirme aşağıdaki tabloya göre yapılmıştır (Tablo 3.2) (78).

Kappa istatistikleri	Anlaşmanın derecesi
< 0.00	Zayıf
0.00-0.20	Önemsiz
0.21-0.40	Makul
0.41-0.60	Orta
0.61-0.80	Önemli/Azımsanamayacak
0.81-1.00	Mükemmele yakın

Tablo 3.1: Gözlemciler arası güvenilirlikte Cohen'in Kappa değerlerinin yorumlanması.

İstatistik değerlendirmelerinde kör araştırmacı olması nedeniyle oral diağnoz ve radyoloji uzmanı (N.A) tarafından yapılan ölçümler kullanılmıştır. İstatistiksel analizler için SPSS 23.0 sürümü ve R paket sürüm 3.5 programları kullanılmıştır. Sabit ve rastgele değişkenlerin etkisini değerlendirebilmek için doğrusal karma model analizi yapılmıştır. İyileşme ile ilgili faktörler Fisher's exact testi veya Mann-Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. $P < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Hastaların en son KIBT görüntülerinin alındığı tarih takip süresinin sonu olarak kabul edilmiş ve iyileşme durumları (H değeri) kaydedilmiştir. İstatistik değerlendirmeleri yapılırken iyileşmenin ve klinik durumda gelişmenin olduğu durumlar başarılı kabul edilirken, stabil kalan veya kötüleşen klinik durumlar başarısız kabul edilmiştir;

H1: Mukozada tamamen kapanmayla iyileşme mevcuttur.

H2: Mukozada gecikmiş ama tamamen kapanmayla iyileşme mevcuttur.

H3: Klinik durumda gelişme olmakla birlikte mukozada tam iyileşmenin olmadığı durumdur.

H4: Klinik durumda bir gelişme yok veya hastalığın ilerlemesi halidir.

H5: İkinci bir cerrahi sonrası mukozada tamamen kapanmayla sonuçlanan durumdur.

4. BULGULAR

Araştırmamıza dahil edilmiş olan 28 hastanın 11'i erkek, 17'si kadındı. Hastaların primer hastalıkları meme kanseri (14), prostat kanseri (9), renal kanser (2), osteoporoz (4), akciğer kanseri (1), lenfoma (1), multiple myeloma (1) olarak görüldü. Yaş aralığı 36 - 85 arasında olup ortalama yaş $58,39 \pm 15,34$ olarak hesaplandı. Hastaların 22'sinin zoledronik asit kullanım hikayesi varken, 1 hasta oral klodranate, 1 hasta oral ibandoranate kullanmaktaydı. Bir hastada zoledronik asit ile kombine denosumab türevi ilaç kullanımı varken, 1 hasta zoledronik asit ile sonrası oral bifosfonat kullanımı, 2 hasta zoledronik asit ile birlikte antianjiyojenik ilaç olan sunitinib kullanım hikayesi vardı. Bir hastanın kullandığı bifosfonat doz miktarı bilinmemektedir. Yalnızca zoledronik asit kullanan hastaların kullandıkları doz aralığı 36-224 mg iken, ortalama doz $113,520 \pm 25,45$ mg olarak hesaplandı. Zoledronik asitle birlikte başka ilaç kullanım hikayesi olan hastalar da dahil edildiğinde 25 hastada kullanılan ortalama zoledronik asit dozu $111,2 \pm 49,66$ mg olarak hesaplandı. Bifosfonat kullanım süresi bilinen 27 hastadan 15'i 3 yıldan az, 12'si ise 3 yıl ve daha fazla süre bifosfonat kullanmışlardır. Hastaların KIBT ile takip süreleri 1 ay ile 37 ay arasında olup ortalama takip süresi $17,25 \pm 10,7$ ay olarak görüldü (Tablo 4.1).

Hasta No	Cinsiyet	Yaş	Primer Hastalık	İlaç	Kullanım Şekli	Doz	Takip Süresi (ay)
1	E	70	renal ca	zometa, sutent	Damar yolu Deri altı	16 mg	3
2	E	64	prostat ca	zometa	Damar yolu	112mg	25
3	K	62	meme ca	zometa, bonefos	Damar yolu Oral	172 mg	16
4	E	56	renal ca	Zometa, Sutent	Damar yolu Deri altı	96 mg	19
5	K	62	lenfoma	Zometa	Damar yolu	84 mg	24

Tablo 4.1: Hastaların demografik verileri

Hasta No	Cinsiyet	Yaş	Primer Hastalık	İlaç	Kullanım Şekli	Doz	Takip Süresi (ay)
6	K	46	Meme ca, multile myelom	Zometa	Damar yolu	224 mg	8
7	E	67	Prostat ca	Zometa	Damar yolu	176 mg	6
8	K	77	Osteoporoz	Bonviva	Oral	14.400 mg	1
9	K	45	Meme ca	Zometa	Damar yolu	20 mg	37
10	K	47	Meme ca	Zometa	Damar yolu	144 mg	32
11	E	36	Prostat ca	Zometa	Damar yolu	76 mg	26
12	E	69	Prostat ca	Zometa	Damar yolu	72 mg	20
13	K	43	Meme ca	Zometa	Damar yolu	96 mg	8
14	K	60	Meme ca ve osteoporoz	Zometa	Damar yolu	140 mg	7
15	E	82	Prostat ca	Zometa	Damar yolu	96 mg	9
16	K	59	Meme ca	Zometa	Damar yolu	72 mg	12
17	E	81	Prostat ca	Zometa	Damar yolu	120 mg	21
18	E	63	Prostat ca	Zometa	Damar yolu	96 mg	29
19	E	68	Prostat ca ve akciğer ca	Zometa	Damar yolu	36 mg	12
20	K	39	Osteoporoz	Alendronik Asit	Oral	8400 mg	2
21	K	36	Meme ca	Zometa	Damar yolu	116 mg	26
22	K	62	Meme ca	Zometa	Damar yolu	96 mg	1
23	K	41	Meme ca	Zometa, Pertuzumab	Damar yolu	96 mg	34
24	K	52	Meme ca	Zometa	Damar yolu	176 mg	31
25	K	43	Meme ca	Zometa	Damar yolu	112 mg	20
26	K	83	Meme ca ve osteoporoz	Zometa	Damar yolu	156 mg	14
27	K	37	Meme ca	Zometa	Damar yolu	112 mg	26
28	E	85	Prostat ca	Zometa	Damar yolu	148 mg	14

Tablo 4.1(Devam): Hastaların demografik verileri

İlk başvuruda 28 hastada, 31 çenede toplam 34 lezyona rastlanmıştır. Bu lezyonların 26'sı mandibulada, 8 lezyon ise maksilladadır. Aynı anda her iki çenede lezyon görülen hasta sayısı 6'dır. İlk başvuruda ağız içinde ekspoz nekrotik kemik boyutları lezyonların %24'ünde (8) ≤ 1 cm, %43'ünde(14) 1-2 cm ve %12'sinde (4) ≥ 2 cm olarak kaydedilmiştir. Ağız içinde ekspoz nekrotik kemik olmadan 1 lezyonda (%3) oroantral ilişki, 2 lezyonda (%6) ekstroral fistül ve 4 lezyonda (%12) intraoral fistül varlığı saptanmıştır. Etyolojik faktörler incelendiğinde 25 lezyonun diş çekimi sonrası, 3 lezyonun protez travmasıyla, 5 lezyonun spontan olarak ve 1 lezyonun da periimplantitis nedeniyle ortaya çıktığı görülmüştür (Tablo 4.2).

Hasta No/Lezyon no	İlk başvuru MRONJ evresi	Lokalizasyon	Lezyonun Boyutu	İlk başvuru klinik durum	Etyolojik Faktör
1/ 1	Evre 2	Mandibula sol posterior	1-2 cm	K6	Spontan
2/ 1	Evre 2	Mandibula sol posterior	≤ 1 cm	K1	Diş çekimi
3/ 1	Evre 2	Mandibula anterior	1-2 cm	K4	Diş çekimi
3/ 2	Evre 2	Mandibula sağ posterior	≤ 1 cm	K4	Diş çekimi
4/ 1	Evre 2	Mandibula sol posterior	1-2 cm	K6	Diş çekimi
5/ 1	Evre 2	Mandibula sağ posterior	1-2 cm	K6	Periimplantitis
5/ 2	Evre 2	Mandibula sol posterior	1-2 cm	K3	Diş çekimi
6/ 1	Evre 3	Maksilla sağ posterior	Oroantral fistül	K4	Diş çekimi
7/ 1	Evre 2	Maksilla anterior	1-2 cm	K6	Diş çekimi
8/ 1	Evre 2	Mandibula sol posterior	1-2 cm	K6	Diş çekimi
9/ 1	Evre 3	Mandibula sol posterior	≥ 2 cm	K6	Diş çekimi
10/ 1	Evre 2	Mandibula anterior	1-2 cm	K6	Diş çekimi
11/ 1	Evre 2	Mandibula sağ posterior	≤ 1 cm	K4	Diş çekimi
12/1	Evre 2	Mandibula sağ posterior	≤ 1 cm	K6	Diş çekimi

Tablo 4.2: Lezyonların özellikleri.

Hasta No/Lezyon no	İlk başvuru MRONJ evresi	Lokalizasyon	Lezyonun Boyutu	İlk başvuru klinik durum	Etyolojik Faktör
13/1	Evre 2	Maksilla anterior	≤ 1 cm	K5	Diş çekimi
14/ 1	Evre 2	Maksilla sağ posterior ve anterior	1-2 cm	K6	Spontan
14/ 2	Evre 2	Mandibula sol posterior	≤ 1 cm	K3	Protez travması
15/ 1	Evre 2	Mandibula sağ posterior	1-2 cm	K6	Protez travması
15/ 2	Evre 2	Mandibula sol posterior	0	K0	Protez travması
16/ 1	Evre 2	Maksilla sağ posterior ve anterior	1-2 cm	K6	Diş çekimi
16/ 2	Evre 2	Mandibula sol posterior	1-2 cm	K6	Diş çekimi
17/ 1	Evre 3	Mandibula sağ posterior	≥ 2 cm	K6	Diş çekimi
18/ 1	Evre 0	Maksilla sol posterior ve anterior	0	K0	Diş çekimi
18/ 2	Evre 3	Mandibula sağ posterior	1-2 cm	K6	Diş çekimi
19/ 1	Evre 2	Mandibula sağ posterior	0	K2	Spontan
20/1	Evre 2	Maksilla sağ posterior	0	K5	Diş çekimi
21/ 1	Evre 2	Mandibula sağ posterior	≤ 1 cm	K6	Diş çekimi
22/ 1	Evre 2	Mandibula sağ posterior	≤ 1 cm	K6	Spontan
23/ 1	Evre 0	Mandibula sağ posterior	0	K0	Diş çekimi
24/ 1	Evre 1	Mandibula sağ posterior	extraoral fistül	K6	Diş çekimi
25/ 1	Evre 3	Mandibula sağ posterior	extraoral fistül	K3	Diş çekimi
26/ 1	Evre 3	Maksilla sol posterior ve anterior	1-2 cm	K3	Diş çekimi
27/ 1	Evre 1	Mandibula sağ posterior	≥ 2 cm	K3	Spontan
28/ 1	Evre 2	Mandibula sol posterior	≥ 2 cm	K6	Diş çekimi

Tablo 4.2 (Devam): Lezyonların özellikleri.

Hastaların ilk başvurularındaki radyolojik görüntülerinde osteonekroz alanının çene bölgelerine göre dağılımı tablo 4.3 ve tablo 4.4'te 'te gösterilmiştir.

BAŞLANGIÇ \ BİTİŞ	Mandibula sağ ramus(1)	Mandibula sağ posterior(2)	Mandibula anterior(3)	Mandibula sol posterior(4)	Mandibula sol ramus(5)
Mandibula sağ ramus(1)	0	5	6	2	0
Mandibula sağ posterior(2)	5	1	0	1	0
Mandibula anterior(3)	6	0	0	1	0
Mandibula sol posterior(4)	2	1	1	2	5
Mandibula sol ramus(5)	0	0	0	5	0

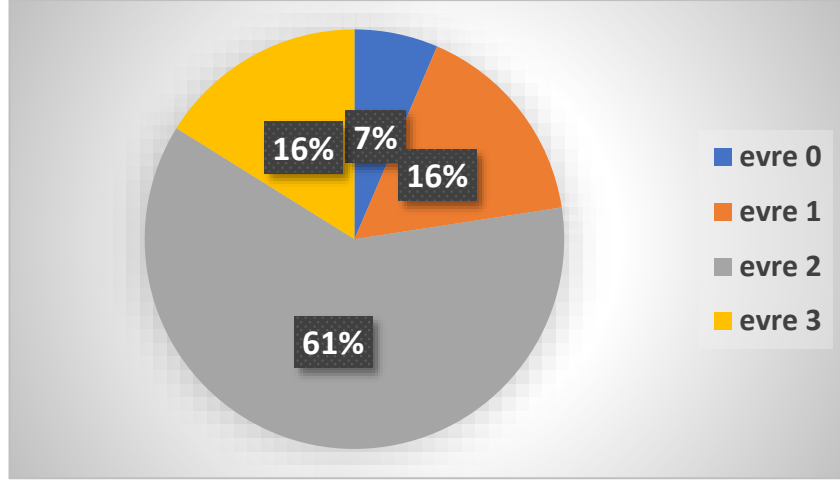
Tablo 4.3: İlk başvuruda mandibulada osteonekrozun çene bölgelerinde başlangıç ve bitişi.

BAŞLANGIÇ \ BİTİŞ	Maksilla sağ posterior	Maksilla anterior	Maksilla sol posterior
Maksilla sağ posterior	1	3	1
Maksilla anterior	3	1	2
Maksilla sol posterior	1	2	0

Tablo 4.4: İlk başvuruda mandibulada osteonekrozun çene bölgelerinde başlangıç ve bitişi.

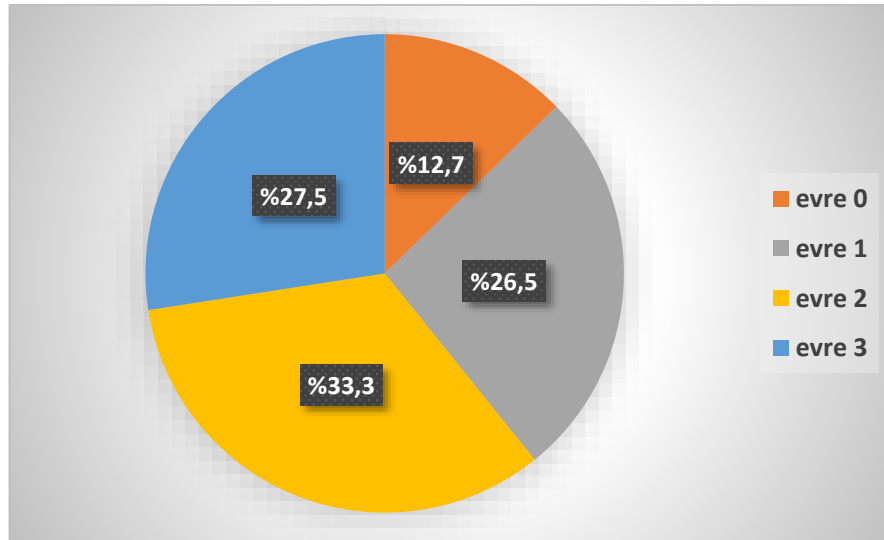
Hastaların takipleri boyunca yalnızca 3 hastada osteonekroz bölgesinin genişlediğine dair kodlamanın yapıldığı görüldü. Hastaların son radyolojik verileri incelendiğinde yalnızca bir bölgeyi içerisine alan 3 lezyon olduğu, iki bölgeyi içine alan 18 lezyon, üç bölgeye uzanan 7 lezyon ve dört bölgeyi içeren 3 lezyon olduğu izlendi.

Hastaların ilk başvurularındaki klinik formlar incelendiğinde AAOMS sınıflamasına göre 2 hastanın evre 0, 5 hastanın evre 1, 19 hastanın evre 2 ve son olarak 5 hastanın evre 3 olarak kaydedildiği görüldü (Şekil 4.1).



Şekil 4.1: Hastaları ilk başvurularında AAOMS sınıflamasına göre dağılımları

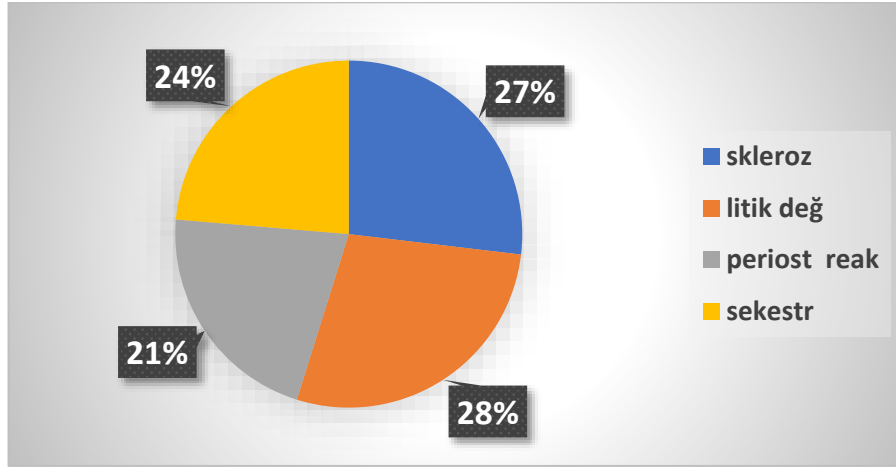
Hastaların takip radyografileri ve AAOMS sınıflamasına göre değerlendirilmeleri incelendiğinde 13 lezyonun (%12,7) evre 0, 27 lezyonun (%26,5) evre 1, 34 lezyonun (%33,3) evre 2, 28 lezyonun (%27,5) evre 3 olarak sınıflandırıldığı görüldü (Şekil 4.2).



Şekil 4.2: Hastaların takip radyografilerinde AAOMS sınıflamasına göre dağılımları

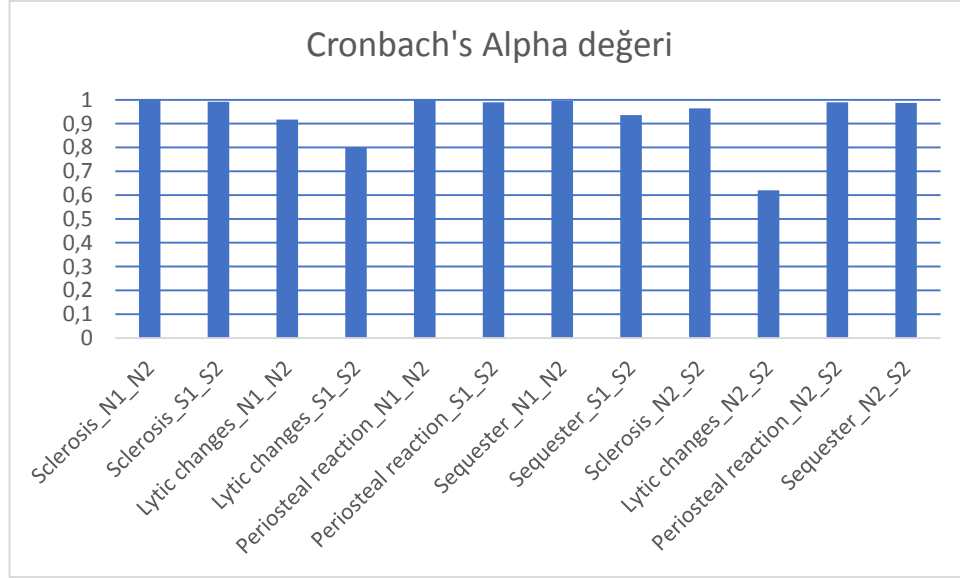
Hastaların klinik formlarına dayanılarak ilk başvuruda dişeti durumu dağılımı gruplara göre; K0 iki hasta, K2 bir hasta, K3 üç hasta, K4 üç hasta, K5 iki hasta ve K6 yirmi hasta olacak şekilde izlendi.

Hastaların radyografik görüntüleri incelendiğinde ilk başvuruda 25 görüntüde skleroz, 26 görüntüde litik değişiklik, 20 görüntüde periosteal reaksiyon ve 22 görüntüde sekestr bulgusuna rastlandığı görüldü (Şekil 4.3).



Şekil 4.3: Radyografik bulguların tespit edildiği KIBT görüntü sayısı dağılımı.

Radyografik bulguların değerlendirilmesinde gözlemciler içi ve gözlemciler arası güvenilirlik ölçümleri yapıldı. Cronbach's alpha değerlerine göre 1. gözlemci için ölçümler arasındaki güvenilirlik değerleri skleroz, litik değişiklikler, periosteal reaksiyon ve sekester için sırasıyla 1.000, 0.917, 1.000, 0.995 olmak üzere, Kappa istatistiklerine göre her bir ölçüm için güvenilirlik değeri mükemmele yakın bulundu. İkinci gözlemci için ölçümler arasındaki güvenilirlik değerleri skleroz, litik değişiklikler, periosteal reaksiyon ve sekester için sırasıyla 0.992, 0.798, 0.990, 0.936 olmak üzere, Kappa istatistiklerine göre litik değişiklik dışındaki ölçüm değerleri mükemmele yakın, litik değişiklik ölçümleri ise önemli/azımsanmayacak güvenilirlikte kaydedildi. Ölçümlerin gözlemciler arası güvenilirlik değerleri ise skleroz, litik değişiklik, periosteal reaksiyon ve sekester için sırasıyla 0.964, 0.620, 0.990 ve 0.987 olmak üzere, yine litik değişiklik ölçümleri dışındaki değerler için mükemmele yakın, litik değişiklik ölçümleri için ise önemli/azımsanmayacak güvenilirlikte olduğu izlendi (Şekil 4.4).



Şekil 4.4: Gözlemci içi ve gözlemciler arası güvenilirlik katsayıları.

İstatistiksel olarak tekrarlayan ölçümlerde AAOMS sınıflaması ve skleroz ile AAOMS sınıflaması ve periosteal reaksiyon arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p > 0.05$) (Tablo 4.5 ve Tablo 4.6).

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	0.604	0.223	2.701	0.007
Repeat	-0.044	0.060	-0.738	0.461
skleroz	0.013	0.080	0.166	0.868

Tablo 4.5: Skleroz ve AAOMS evreleri arasındaki ilişki.

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	0.548	0.194	2.827	0.005
Repeat	-0.051	0.059	-0.864	0.387
periosteal	0.053	0.070	0.765	0.444

Tablo 4.6: Periosteal reaksiyon ve AAOMS evreleri arasındaki ilişki.

İstatistiksel olarak tekrarlayan ölçümlerde AAOMS sınıflaması ve litik değişiklikler ile AAOMS sınıflaması ve sekester arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Tablo 4.7 ve Tablo 4.8).

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	0.175	0.219	0.798	0.425
Repeat	-0.014	0.057	-0.238	0.812
litik	0.225	0.071	3.159	0.002

Tablo 4.7: Litik değişiklikler ve AAOMS evreleri arasındaki ilişki.

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	0.344	0.213	1.618	0.106
Repeat	-0.047	0.059	-0.799	0.424
sekester	0.157	0.074	2.124	0.034

Tablo 4.8: Sekester ve AAOMS evreleri arasındaki ilişki.

İlk başvuruda hastalarda skleroz bulgusu için belirlenen KRİ değerleri ve AAOMS evreleri dağılımı tablo 4.9 'da gösterilmiştir. Verilere göre ilk başvuruda lezyon tespit edilen 31 çenenin 25'inde skleroza rastlanmaktadır.

	Evre 0	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Skleroz 0	1	1	4	0
Skleroz 1	0	0	2	1
Skleroz 2	0	0	2	0
Skleroz 3	1	4	11	4

Tablo 4.9: İlk başvuru skleroz KRİ değerleri ve AAOMS evre dağılımı.

İlk başvuruda hastalarda litik değişiklik bulgusu için belirlenen KRİ değeri ve AAOMS evreleri dağılımı tablo 4.10'da gösterilmiştir. Verilere göre ilk

başvuruda lezyon tespit edilen 31 çenenin 26'sında litik değişikliklere rastlanmaktadır.

	Evre 0	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Litik 0	1	1	3	0
Litik 1	0	1	5	0
Litik 2	0	2	8	2
Litik 3	1	1	3	3

Tablo 4.10: İlk başvuru litik değişiklik KRİ değerleri ve AAOMS evre dağılımı.

İlk başvuruda hastalarda periosteal reaksiyon puanı ve AAOMS evreleri tablo 4.11'de gösterilmiştir. Verilere göre ilk başvuruda lezyon tespit edilen 31 çenenin 20'sinde periosteal reaksiyona rastlanmaktadır.

	Evre 0	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Periost reaksiyonu 0	1	1	8	1
Periost reaksiyonu 1	0	0	1	0
Periost reaksiyonu 2	0	1	4	0
Periost reaksiyonu 3	1	3	6	4

Tablo 4.11: İlk başvuru periosteal reaksiyon KRİ değerleri ve AAOMS evre dağılımı.

İlk başvuruda periosteal reaksiyon tespit edilmiş olan hastalar incelendiğinde, 20 hastanın 11'inin evre 2 tanısı aldığı görüldü. Periosteal reaksiyonla birlikte 4 hastanın evre 1, 4 hastanın evre 3 ve 1 hastanın da evre 0 tanısı aldığı fark edildi.

İlk başvuruda hastalarda sekester puanı ve AAOMS evreleri tablo 4.11’de gösterilmiştir. Verilere göre ilk başvuruda lezyon tespit edilen 31 çenenin 22’sinde sekester bulgusuna rastlanmaktadır.

	Evre 0	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Sekester 0	1	0	8	0
Sekester 1	0	0	1	0
Sekester 2	0	3	7	1
Sekester 3	1	2	3	4

Tablo 4.12: İlk başvuru sekester KRİ değeri ve AAOMS evre dağılımı.

Değerlendirdiğimiz klinik bulgulardan olan K değerleri ve iyileşme arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak bu sonucun, çalışmamıza dahil olan hasta sayısının azlığı ile de ilişkili olduğu düşünülmektedir. Klinik olarak incelenecek olursa K puanı arttıkça iyileşme oranının düştüğü görülmektedir. K puanı 0 ve 1 iken iyileşme oranları %100, K puanı 2 için ise bu oran %66,7 ve K puanı 3 için %54,5’tir (Tablo 4.12).

K_puan * iyileşme

		iyileşme		Total	
		0	1		
K_puan	0	Count	0	2	2
		% within K_puan	0.0%	100.0%	100.0%
	1	Count	0	3	3
		% within K_puan	0.0%	100.0%	100.0%
	2	Count	2	4	6
		% within K_puan	33.3%	66.7%	100.0%
	3	Count	10	12	22
		% within K_puan	45.5%	54.5%	100.0%
Total	Count	12	21	33	
	% within K_puan	36.4%	63.6%	100.0%	

Tablo 4.13: K puanı ile iyileşme arasındaki ilişki.

Mandibulada MRONJ tanısı konulmuş hastalarda bukkal, lingual ve inferior kortikal kemik kalınlıkları ölçülmüş ve hastaların ilk ölçümleri ile son ölçümleri arasındaki farklar hesaplanmıştır. Bukkal, lingual ve inferior kortikal kemik kalınlıklarındaki fark ile takip süresi arasında ilişki olup olmadığı araştırılmıştır. Takip süresi 12 aydan az olan 5 hastada bukkal kemikteki artışın daha fazla olduğu görülmüştür. 12 aydan daha uzun süre takip edilmiş olan hastalarda ise en fazla artışın lingual kortikal kemikte olduğu kaydedilmiştir (tablo 4.13). Ancak kortikal kemik kalınlıklarındaki artış ile takip süresi arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür (tablo 4.14).

follow_upbuyuk12	Inferior_fark	Bukkal_fark	Lingual_fark
< 12			
N	5	5	5
Mean	.3600	.4400	.120
Median	0.0000	.4000	0.000
Std. Deviation	.69857	.51769	.6573
Minimum	0.00	-.20	-.6
Maximum	1.60	1.20	1.2
>= 12			
N	11	11	11
Mean	.3991	.4045	.464
Median	.4000	.4500	.300
Std. Deviation	.54095	.62628	.6786
Minimum	-.80	-1.00	-.2
Maximum	1.20	1.40	2.0
Total			
N	16	16	16
Mean	.3869	.4156	.356
Median	.3000	.4250	.100
Std. Deviation	.57059	.57727	.6703
Minimum	-.80	-1.00	-.6
Maximum	1.60	1.40	2.0

Tablo 4.14: Bukkal,lingual ve inferior kortikal kemik kalınlıklarında artış.

Test Statistics^a

	Inferior_fark	Bukkal_fark	Lingual_fark
Mann-Whitney U	19.000	26.000	18.500
Wilcoxon W	34.000	41.000	33.500
Z	-.972	-.171	-1.037
Asymp. Sig. (2-tailed)	.331	.864	.300
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.377 ^b	.913 ^b	.320 ^b

a. Grouping Variable: follow_upbuyuk12

Tablo 4.15: Kortikal kemik kalınlığı artışı ve takip süresi arasındaki ilişki.

Kortikal kemik kalınlık ölçümü yapılan hastalardan 6'sı cerrahi tedavi olmadan, 8'i cerrahi tedavi sonrası takiplerine devam edilmiş hastalardır. Bukkal, lingual ve inferior kortikal kemikteki farklar ile cerrahi arasında bir ilişki olup olmadığı istatistiksel olarak Mann – Whitney U testiyle araştırılmış ve yine anlamlı bir fark bulunamamıştır (tablo 4.15).

Test Statistics^a

	Bukkal_fark	Lingual_fark	Inferior_fark
Mann-Whitney U	10.500	12.000	21.500
Wilcoxon W	46.500	48.000	57.500
Z	-1.762	-1.561	-.325
Asymp. Sig. (2-tailed)	.078	.118	.746
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.081 ^b	.142 ^b	.755 ^b

a. Grouping Variable: surgery

Tablo 4.16: Kortikal kemik kalınlığı artışı ve cerrahi arasındaki ilişki.

Kortikal kemik kalınlık ölçümleri yapılan hastalardan bifosfonat kullanımı 3 yıldan az olan 6, 3 yıldan fazla olan 5 hasta mevcuttur. İlaç kullanım süresi ile kortikal

kemik kalınlıkları arasındaki ilişki araştırılmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (tablo 4.16).

Test Statistics^a

	Bukkal_fark	Lingual_fark	Inferior_fark
Mann-Whitney U	22.500	14.000	17.000
Wilcoxon W	37.500	29.000	32.000
Z	0.000	-1.142	-.737
Asymp. Sig. (2-tailed)	1.000	.253	.461
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	1.000 ^b	.298 ^b	.518 ^b

a. Grouping Variable: yıl

Tablo 4.17: Kortikal kemik kalınlığı ölçümleri ve bifosfonat kullanım süresi arasındaki ilişki.

İlaç kullanım süresi oral bifosfonat kullanan hastalarda 3 yıldan uzun olanlarda, intravenöz bifosfonat kullanan hastalarda ise 12 aydan sonra risk olarak kabul edilmiş ve kortikal kemik kalınlığı ile ilaç kullanım süresine bağlı risk artışı arasında ilişki olup olmadığı araştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (tablo 4.17).

Test Statistics^a

	Bukkal_fark	Lingual_fark	Inferior_fark
Mann-Whitney U	15.500	12.000	8.000
Wilcoxon W	21.500	18.000	14.000
Z	-.157	-.706	-1.331
Asymp. Sig. (2-tailed)	.875	.480	.183
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.885 ^b	.555 ^b	.225 ^b

a. Grouping Variable: risk_do

Tablo 4.18: Kortikal kemik kalınlığı artışı ile ilaç kullanım süresine bağlı risk artışı arasındaki ilişki.

Kortikal kemik kalınlık ölçümü yapılan hastalar arasında 7 hastada radyolojik olarak patolojik kırık riski olduğu düşünülürken, 7 hastada böyle bir bulguya rastlanmamıştır. Patolojik kırık riski bulunmayan hastalarda en fazla artış inferior

kemikte görülürken, patolojik kırık riski olan hastalarda en fazla artış lingual kortikal kemikte izlenmiştir (tablo 4.18). Ancak kortikal kemik kalınlığı ile hastalarda patolojik kırık riski mevcudiyeti arasındaki ilişki bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır (tablo 4.19).

Bukkal_fark Lingual_fark Inferior_fark * risk_evre

risk_evre		Bukkal_fark	Lingual_fark	Inferior_fark
.00	N	7	7	7
	Mean	.5500	.4714	.5757
	Median	.4500	.3000	.6200
	Std. Deviation	.42525	.51870	.53488
	Minimum	0.00	0.00	0.00
	Maximum	1.20	1.20	1.60
	1.00	N	7	7
Mean		.4286	.7143	.5286
Median		.4000	.8000	.4000
Std. Deviation		.26904	.73808	.39461
Minimum		0.00	-.20	.20
Maximum		.80	2.00	1.20
Total		N	14	14
	Mean	.4893	.5929	.5521
	Median	.4250	.4000	.5000
	Std. Deviation	.34762	.62569	.45223
	Minimum	0.00	-.20	0.00
	Maximum	1.20	2.00	1.60

Tablo 4.19: Kortikal kemik kalınlığı artışı ve patolojik kırık riski arasındaki ilişki.

Test Statistics^a

	Bukkal_fark	Lingual_fark	Inferior_fark
Mann-Whitney U	21.000	21.500	23.500
Wilcoxon W	49.000	49.500	51.500
Z	-.452	-.386	-.128
Asymp. Sig. (2-tailed)	.651	.699	.898
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.710 ^b	.710 ^b	.902 ^b

a. Grouping Variable: risk_evre

Tablo 4.20: Kortikal kemik kalınlığı artışı ve patolojik kırık riski arasındaki istatistiksel ilişki.

Hastalarda ilk başvuruda radyografilerde tespit edilen osteonekroz alanının takip süresince artması ve iyileşme arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği tespit edilmiştir (tablo 4.20).

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	.040 ^a	1	.841	1.000	.672	
Continuity Correction ^b	0.000	1	1.000			
Likelihood Ratio	.041	1	.839	1.000	.672	
Fisher's Exact Test				1.000	.672	
Linear-by-Linear Association	.039 ^c	1	.843	1.000	.672	.457
N of Valid Cases	31					

a. 2 cells (50.0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1.16.

b. Computed only for a 2x2 table

c. The standardized statistic is .198.

Tablo 4.21: Osteonekroz alanı artışı ve iyileşme arasındaki ilişki.

Hastalarda yapılan dansite ölçümlerinden sekester ve komşu kemik arasındaki oran ve sekester ve marker arasındaki oran ölçülmüş olup bu değerler ile bifosfonat kullanım süresi arasındaki ilişki anlamlı bulunmamıştır (tablo 4.21).

Test Statistics^a

	oran_sekester_kk	oran_sekester_marker
Mann-Whitney U	39.000	32.000
Wilcoxon W	75.000	68.000
Z	-.089	-.711
Asymp. Sig. (2-tailed)	.929	.477
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.965 ^b	.515 ^b

a. Grouping Variable: yıl

b. Not corrected for ties.

Tablo: 4.22: Dansite ölçüm oranları ve bifosfonat kullanım süresi arasındaki ilişki.

Sekester ile komşu kemik arasındaki oran ve sekester ile marker arasındaki oranının litik değişiklikler ve sekester oluşumunun birlikte görülmesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır.

	oran_sekester_kk	oran_sekester_marker
Mann-Whitney U	34.000	38.000
Wilcoxon W	62.000	104.000
Z	-.408	-.045
Asymp. Sig. (2-tailed)	.684	.964
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.724 ^b	1.000 ^b

a. Grouping Variable: sekester_litik_beraber

b. Not corrected for ties.

Tablo: 4.23: Dansite ölçüm oranları ile sekester ve litik değişiklikler arasındaki ilişki.

Sekester-komşu kemik oranı ve sekester – marker oranı ile cerrahi arasındaki ilişki araştırılmış ve cerrahi kararı verilmiş hastalarda sekester - komşu kemik oranının anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu görülmüştür (tablo 4.23). Sekester ve marker değeri arasındaki oran ile cerrahi işlem kararı arasında ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir (tablo 4.23).

Test Statistics^a

	oran_sekester_kk	oran_sekester_marker
Mann-Whitney U	13.000	31.000
Wilcoxon W	91.000	52.000
Z	-2.154	-.468
Asymp. Sig. (2-tailed)	.031	.640
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.032^b	.682 ^b

a. Grouping Variable: surgery

b. Not corrected for ties.

Tablo 4.24: Dansite oranları ile cerrahi arasındaki ilişki.

Sekester-komşu kemik oranı ve sekester – marker oranı ile iyileşme arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo 4.24).

Test Statistics^a

	oran_sekester_kk	oran_sekester_marker
Mann-Whitney U	21.000	29.000
Wilcoxon W	112.000	44.000
Z	-1.134	-.345
Asymp. Sig. (2-tailed)	.257	.730
Exact Sig. [2*(1-tailed Sig.)]	.289^b	.775 ^b

a. Grouping Variable: **heal_point2**

b. Not corrected for ties.

Tablo 4.25: Dansite oranları ile iyileşme arasındaki ilişki.

Litik değişiklikler ve sekester bulgularının birlikte kodlandığı durumlar ile iyileşme arasındaki ilişki araştırılmış istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir (Tablo 4.26 ve Tablo 4.27).

litik_sekester * heal2 Crosstabulation

		heal2		Total	
		0	1		
litik_sekester	0	Count	3	11	14
		% within litik_sekester	21.4%	78.6%	100.0%
	1	Count	9	9	18
		% within litik_sekester	50.0%	50.0%	100.0%
Total		Count	12	20	32
		% within litik_sekester	37.5%	62.5%	100.0%

Tablo 4.26: Litik değişiklikler ve sekesterin birlikte kodlandığı durumlar ile iyileşme arasındaki

ilişki.

Chi-Square Tests^c

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	2,743 ^a	1	.098	.147	.098	
Continuity Correction ^b	1.659	1	.198			
Likelihood Ratio	2.839	1	.092	.147	.098	
Fisher's Exact Test				.147	.098	
Linear-by-Linear Association	2,657 ^d	1	.103	.147	.098	.078
N of Valid Cases	32					

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 5,25.

b. Computed only for a 2x2 table

Tablo 4.27: Litik değişiklikler ve sekesterin birlikte kodlandığı durumlar ile iyileşme arasındaki istatistiksel ilişki.

Litik değişiklikler ve sekester bulgularının birlikte görüldüğü durumlarla K puanı arasındaki ilişki incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Sonuçlarımıza göre litik değişiklikler ve sekester bulguları birlikte görülen hastaların K puanı artmış, bir başka deyişle klinik durumu kötüleşmiştir (Tablo 4.28). K puanı

yükseldikçe, litik değişiklikler ve sekester bulgularının birlikte görülmesi durumuna da istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha fazla rastlanılmıştır (Tablo 4.29).

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	-1.453	0.942	-1.543	0.123
Repeat	0.248	0.211	1.174	0.240
k_puan	0.730	0.294	2.485	0.013

Tablo 4.28: Litik değişiklikler ve sekester bulgularının birlikte kodlandığı durumlar ve K puan arasındaki ilişki.

	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	0.775	0.167	4.650	0.000
Repeat	-0.082	0.052	-1.575	0.115
litik_sekesterVar	0.294	0.145	2.034	0.042

Tablo 4.29: K puan ile litik değişiklikler ve sekester bulgularının birlikte görüldüğü durumlar arasındaki ilişki.

MRONJ hastalarının tanı ve takibinde kullanılması için geliştirmiş olduğumuz sistemde, hastaların klinik durumlarını gösteren K puanı değerlerini ve KRİ değerlerinin birlikte kullanılmasını inceledik. Çalışmamızda K puanı değerleri iyileşme ile ilişkili buldukları için, KRİ değerleri ise evre ciddiyeti ile ilişkili olduklarından dolayı evrelendirme sistemimizde kullanılmıştır.

Hastaların klinik durumları (K değeri), kemik açıklığı veya sondalanabilir kemik varlığı, enfeksiyon bulgusu varlığı ve diş etinin primer kapatılması için yeterliliği kriterlerine dayanılarak yukarıda da belirtildiği gibi K0 ile K6 arasında olmak üzere 7 alt başlıkta incelenmiştir. Bu 7 alt başlık da enfeksiyon varlığı ve diş etinin primer kapatma için yeterli olma özelliklerine göre 4 alt başlıkta gruplanmıştır. Bu 4 alt grup 0-3 arasında puanlanarak hastaların klinik puanını oluşturmuştur (tablo 4.29).

K0: kemik açıklığı yok, sondalanabilir kemik yok, enfeksiyon bulgusu yok, yeterli sağlıklı dişeti (**grup 0**) **Klinik puan: 0**

K1: kemik açıklığı yok, sondalanabilir kemik var enfeksiyon bulgusu yok (ağrı yok, pü yok) yeterli sağlıklı dişeti (**grup 1**) Klinik puan:1

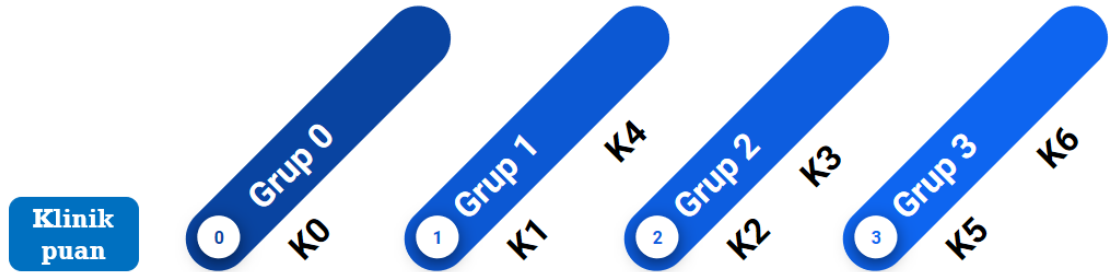
K2: kemik açıklığı yok sondalanabilir kemik var enfeksiyon bulgusu yok (ağrı yok, pü yok) yetersiz sağlıklı dişeti (**grup 2**) Klinik puan:2

K3: kemik açıklığı var enfeksiyon bulgusu yok (ağrı yok, pü yok) yetersiz sağlıklı dişeti (**grup 2**) Klinik puan: 2

K4: kemik açıklığı var enfeksiyon bulgusu yok (ağrı yok, pü yok) yeterli sağlıklı dişeti (**grup 1**) Klinik puan:1

K5: kemik açıklığı yok, sondalanabilir kemik var enfeksiyon bulgusu var (ağrı var, pü var) yeterli sağlıksız dişeti (**grup 3**) Klinik puan:3

K6: kemik açıklığı var, enfeksiyon bulgusu var (ağrı var, pü var), yetersiz sağlıksız dişeti (**grup 3**) Klinik puan:3



Tablo 4.30: Hastaların klinik durumlarının grup ve puanları (K puan).

Klinik puan aynı zamanda prognozla ilgili de bilgi vermektedir. Hastanın ilk başvurudaki klinik durumunun ciddiyeti ile cerrahi işlem esnasında primer kapatmanın sağlanıp sağlanamayacağı ameliyatın başarısı için önemlidir. Çalışmamızda K puan ile iyileşme arasındaki ilişki incelendiğinde, K puanı arttıkça hastaların klinik durumunun kötüleştiği, cerrahi başarısının düştüğü söylenebilir (Bkz. Tablo 4.12).

Önerdiğimiz evrelendirme sisteminde KRİ hesaplamasında değerlendirdiğimiz bulgular skleroz, litik değişiklikler, periosteal reaksiyon ve sekester varlığıdır. Bu bulgular içerisinde skleroz ve periosteal reaksiyon her evrede karşılaşılabildiği gibi yüksek evrelerde daha şiddetli olarak ortaya çıktıkları bilinen, ancak bir kez oluştuktan sonra geri dönüşü olmayan bulgulardır. Sekester ve litik değişiklikler ise yine her evrede karşılaşılabilen, yüksek evrelerde daha şiddetli olarak görülen ancak cerrahi sonrası ortadan kaldırılabilen bulgulardır. Bu nedenle KRİ hesaplamasında kullanmamıza rağmen evrelendirme sistemimizin takiplerde de kullanılabileceğinden emin olmak amacıyla, yalnızca sekester ve litik değişikliklerin mevcudiyetini ana bulgu olarak değerlendirdik. Böylece litik değişiklik ve sekesterin birlikte görüldüğü durumlarda klinik durumun ciddileştiği, bir başka deyişle K puanının artmasıyla iyileşme oranının azalması ile sonuçlandığı da göz önünde bulundurulabilir (Bkz. Tablo 4.12 ve Tablo 4.27 ve Tablo 4.28).

Hastaların ilk başvurularında ve takiplerinde aşağıdaki adımlar takip edilerek, önerdiğimiz yeni sisteme göre hastaların dahil oldukları MRONJ evresi kolaylıkla bulunabilir.

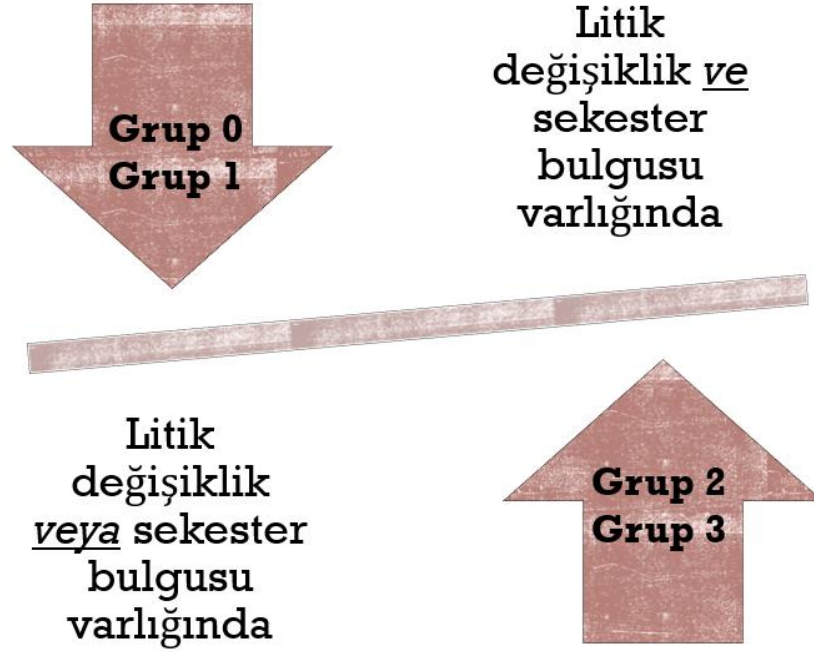
- İlk başvuruda klinik muayene sonuçlarına göre hastanın dişeti durumu belirlenir ve form üzerinde işaretlenir. (Ek 2)
- KIBT görüntüleri multiplanar rekonstrüksiyon ekranında değerlendirilir. Skleroz ve periosteal reaksiyon varlığının kontrolünde aksiyel ve koronal eksende öncelikle etkilenen ve etkilenmeyen taraf karşılaştırmasıyla radyolojik inceleme yapılır. Litik değişiklik veya sekester tespit edilen hastalarda sagittal eksende yeni bir kesit elde edilerek sekester ve litik değişiklik varlığı her üç eksende de tespit edilir. Görüntü değerleri puanlanır. (Ek 2)
- Klinik bulgular, radyolojik bulgular değerlendirilerek hastanın ait olduğu evre tespit edilir. (Ek 2) (Şekil 4.4)



Şekil 4.5: Yeni evrelendirme sisteminde hastaların ait olduğu evrenin belirlenmesi adımları.

Hastaların radyografik ve klinik değerlendirmeleri yapıldıktan sonra, KRİ ve klinik puanlarının toplamının hesaplanması gereken durumlar AAOMS evrelendirme sisteminde evre kaymasına neden olabilen, aynı grup altında değerlendirildiklerinde evre ciddiyetleri ve prognozu belirlenemeyen hasta gruplarıdır. Çalışmamızın sonuçlarından litik değişikliklerin ve sekester bulgusunun birlikte görüldüğü durumlarda k puanının arttığını da göz önünde bulundurarak, düşük klinik puana sahip hasta gruplarında (Grup 0 ve grup 1) prognoz ayrımı yapılması gereken ve daha yüksek oranda rastlanılan litik değişiklikler ve sekester bulgularının birlikte görülmediği hasta gruplarında KRİ ve klinik puan toplam değeri kullanılarak hastaların ait olduğu evre belirlenir. Daha yüksek klinik puana sahip hasta gruplarında ise litik değişiklikler ve sekester bulgusunun bir arada görüldüğü durumun daha fazla olduğu

düşünülerek, KRİ ve klinik puan toplam değeri bu hastaların ayırımında kullanılır (şekil 4.5).



Şekil 4.6: KRİ ve klinik puan toplamının değerlendirildiği durumlar.

Klinik değerlendirmede ekspoz veya sondalanabilir kemiğe ve enfeksiyon bulgusuna rastlanmayan, cerrahi uygulanması durumunda primer kapatma için yeterli sağlıklı dişeti mevcut (K0) olan hastalarda, radyolojik bulgularında litik değişiklik veya sekester varlığı olup olmadığı sorgulanır. Hastaların litik değişiklik ve sekester varlığı beraber kodlanmayan hastalarda KRİ ve klinik puan toplamına bakılır (Tablo 4.30).



Tablo 4.31: K0 klinik duruma sahip hastalarda evre belirlenmesi.

K0 klinik durum ile başvuran hastada eğer herhangi bir litik değişiklik veya sekester bulgusu yoksa, skleroz ve periosteal reaksiyon olmasına bakılmaksızın evre 0 olarak kabul edilir. Bu şekilde cerrahi sonrası dişetin tamamen kapanmasıyla iyileşmiş hastalar, MRONJ riski olan ama bir şikâyeti olmayan hastalar bu grubu oluşturur. Bu AAOMS sınıflaması evre 0'a benzer bir evredir. Ancak AAOMS evre 0'dan, non ekspoz MRONJ vakalarını içermemesiyle ayrılır (tablo 4.31).

Klinik durumu K0 olarak kodlanan bir hastada litik değişiklik ve/veya sekester bulgusu varsa, birlikte görülme durumları değerlendirilir. Eğer litik değişiklikler ve sekester birlikte görülüyorsa, KRİ değerlerine bakılır. Maksimum KRİ değeri 6 olan hastalar evre 1a olarak sınıflandırılır (şekil 4.6). Evre 1a cerrahi geçirmiş ve kemikte iyileşme devam eden hastalarda litik değişikliklerin kodlandığı durumu ifade ettiği gibi, non ekspoz MRONJ vakalarını da içermektedir (tablo 4.31).

Klinik durum puanı	KRİ puanı	Klinik + KRİ puanı
K0 hasta Grup 0 Klinik durum puanı:0	Skleroz Periosteal reaksiyon Sekester Litik değişiklik Maksimum KRİ değeri:6 KRİ değeri 4-6 arası: Orta KRİ grup puan: 1	Klinik puan:0 Maksimum KRİ puan:1 Maksimum toplam puan:1

Şekil 4.7: K0 klinik durumla başvuran Evre 1a hastanın alabileceği en yüksek klinik puan ve KRİ puan toplamı hesaplaması.

Klinik durumu K0 olan, litik değişiklik ve sekester bulguları birlikte görülmeyen hastalarda KRİ değeri 6'dan büyükse bu hastalar evre 1b olarak sınıflandırılır. Evre 1b hastaların alabileceği maksimum klinik ve KRİ puan toplamı 2'dir (şekil 4.7). Evre 1b cerrahi geçirmiş ve kemikte iyileşme devam eden hastalarda litik değişikliklerin görüldüğü durumu göstermektedir. Ayrıca radyografik bulguların daha şiddetli olduğu non ekspoz MRONJ vakalarını da içermektedir (tablo 4.31).

Klinik durum puanı	KRİ puanı	Klinik + KRİ puanı
K0 hasta Grup 0 Klinik durum puanı:0	Skleroz:3 Periosteal reaksiyon: 3 Sekester:3/0 Litik değişiklik:0/3 Maksimum KRİ değeri:9 KRİ değeri 7-9 arası: Yüksek grup Yüksek KRİ grup puan: 2	Klinik puan:0 KRİ puan:2 Maksimum toplam puan:2

Şekil 4.8: K0 klinik durumla başvuran Evre 1b hastanın alabileceği en yüksek klinik puan ve KRİ puan toplamı hesaplaması.

Klinik durumu K0 olarak kodlanmış, litik değişiklikler ile sekester aynı anda mevcutsa KRİ değerlerine bakılmaksızın bu hastalar evre 2a olarak değerlendirilir. Bu evre, AAOMS evrelerine göre evre 0 olarak tanımlanan, mukozal iyileşmenin tamamlandığı ama kemik iyileşmesinin gerçekleşmediği hastalar, rekürrens gösteren hastalar ve non ekspoz MRONJ vakalarına karşılık gelmektedir (tablo 4.31).

K0	<i>Litik değişiklik yok Sekester yok Periosteal reaksiyon, skleroz olabilir.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Maksimum KRİ + Klinik puan = 1 • AAOMS Evre 0 (ekspoz görülmeyen MRONJ vakaları hariç) • Mukozanın tamamen kapanması ile iyileşen hastalar. 	Evre 0
K0	<i>Litik değişiklik var iken sekester yok veya Sekester var iken litik değişiklik yok.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Maksimum KRİ + Klinik puan = 1 • AAOMS evre 0 • Ekspoz görülmeyen MRONJ vakaları • MRONJ rekürrensi • Mukozanın tamamen kapanması ile iyileşmiş ancak kemik iyileşmesi eksik olan veya devam eden hastalar 	Evre 1a
K0	<i>Litik değişiklik var iken sekester yok veya Sekester var iken litik değişiklik yok.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Maksimum KRİ + Klinik puan = 2 • AAOMS evre 0 • Ekspoz görülmeyen MRONJ vakaları • MRONJ rekürrensi • Mukozanın tamamen kapanmasıyla iyileşmiş ancak kemik iyileşmesi eksik olan veya devam eden hastalar 	Evre 1b
K0	<i>Litik değişiklikler ve sekester birlikte izleniyor.</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Maksimum KRİ + Klinik puan = 3 • AAOMS evre 0 • Ekspoz görülmeyen MRONJ vakaları • MRONJ rekürrensi • Mukozanın tamamen kapanmasıyla iyileşmiş ancak kemik iyileşmesi eksik olan hastalar. 	Evre 2a

Tablo 4.32: Klinik durumun K0 olduğu durumlarda görülen evreler ve özellikleri.

Klinik durumu K1 veya K4 (grup 1) olarak kodlanmış yani primer kapatma için yeterli sağlıklı dişeti dokusunun bulunduğu, ekspoz veya sondalanabilir kemik bulgusu olan hastalarda, litik değişiklikler ve sekester birlikte görülüyorsa KRİ değerlerine bakılır (tablo 4.32).



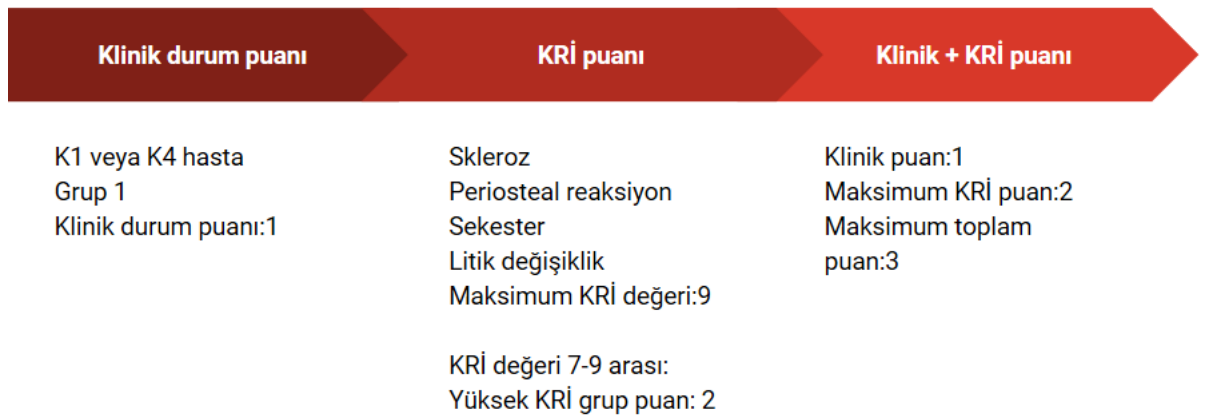
Tablo 4.33: K1 veya K4 klinik duruma sahip hastalarda evre belirlenmesi.

Grup 1 klinik duruma sahip, litik değişiklik ve sekester bulgularının birlikte izlenmediği hastalarda KRİ değeri maksimum 6 olan hastalar (düşük ve orta KRİ değeri) evre 1a olarak sınıflandırılır. Evre 1a'nın maksimum KRİ +klinik durum puanı toplam 2 olmalıdır (şekil 4.8). Bu evre cerrahi sonrası iyileşmesi devam eden, mukozal kapatmanın tam olarak gerçekleşmediği hastalarda görülebileceği gibi, MRONJ gelişimi yeni başlamış erken dönem hastalar olarak da karşımıza çıkabilir (tablo 4.33).

Klinik durum puanı	KRİ puanı	Klinik + KRİ puanı
K1 veya K4 hasta Grup 1 Klinik durum puanı:1	Skleroz Periosteal reaksiyon Sekester Litik değişiklik Maksimum KRİ değeri:6	Klinik puan:1 Maksimum KRİ puan:1 Maksimum toplam puan:2
	KRİ değeri 4-6 arası: Orta KRİ grup puan: 1	

Şekil 4.9: Klinik olarak Grup 1(K1/K4)'ya dahil evre 1a hastalarda maksimum klinik ve KRİ puan toplamının hesaplanması.

Grup 1 (K1 ve K4) klinik grubuna dahil, litik değişiklikler ile sekester bulgularının birlikte görülmediği ancak KRİ değeri olarak 7-9 arasında değerler alan yüksek KRİ grup hastalar evre 1b olarak sınıflandırılır. Bu hastalarda maksimum KRİ + klinik durum puan toplamı maksimum 3 olacaktır (şekil 4.9). Bu gruptaki hastalar yüksek KRİ değerleri nedeniyle sıklıkla ameliyata hazırlanan, enfeksiyon bulguları baskılanmış AAOMS evre 2 hastalardır. Bu nedenle evre 1b evre kayması olarak da bilinen duruma karşılık gelen bir evredir (tablo 4.33).



Şekil 4.10: Klinik olarak grup 1 (K1 / K4)'ya dahil olan evre 1b hastalarda maksimum klinik ve KRİ puan toplamının hesaplanması.

Klinik durumu K1 veya K4 olarak kodlanmış hastalar, litik değişiklik ile sekester bulguları birlikte görülüyorsa hasta evre 2a olarak değerlendirilirler. Evre 2a'nın temsil ettiği hasta grubu sıklıkla semptomlara yönelik tedavi ile enfeksiyon bulgularının baskılandığı, cerrahiye hazır olan ve primer kapatma yapılabilecek hastalardır. Bir başka deyişle AAOMS evrelendirme sisteminde 'evre kayması (stage shifting)' olarak tanımlanan, antibiyotik tedavisi ve diğer tedavilerle enfeksiyon bulguları baskılanmış olan, evre 2 hasta gruplarını karşılamaktadır (tablo 4.33).

K1-K4	<i>Litik değişiklik var iken sekester yok veya Sekester var iken litik değişiklik yok.</i>	<ul style="list-style-type: none"> Maksimum KRİ + Klinik puan = 2 AAOMS Evre 1 Cerrahi sonrası mukozal kapanma sekonder olarak devam eden, iyileşmekte olan hastalar 	Evre 1a
K1-K4	<i>Litik değişiklik var iken sekester yok veya Sekester var iken litik değişiklik yok.</i>	<ul style="list-style-type: none"> Maksimum KRİ + Klinik puan = 3 AAOMS Evre 1 Enfeksiyon belirtileri baskılanmış AAOMS Evre 2 hastalar (Evre Kayması) 	Evre 1b
K1-K4	<i>Litik değişiklikler ve sekester birlikte izleniyor.</i>	<ul style="list-style-type: none"> Maksimum KRİ + Klinik puan = 4 AAOMS Evre 1 Enfeksiyon belirtileri baskılanmış AAOMS Evre 2 hastalar (Evre Kayması) 	Evre 2a

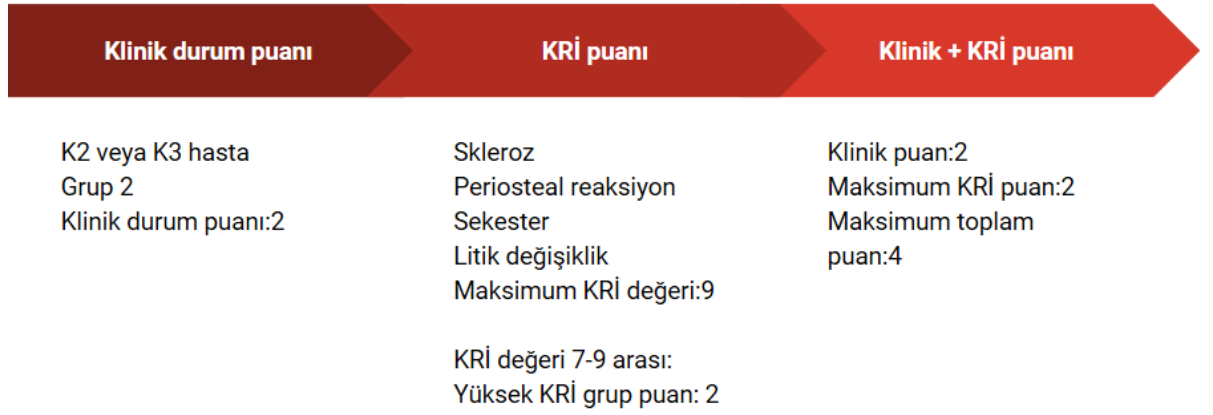
Tablo 4.34: Klinik durumun K1-K4 olduğu durumlarda görülen evreler ve özellikleri.

Grup 2 diye sınıflanmış olan K2 veya K3 klinik duruma sahip, başka bir deyişle ekpoz veya sondalanabilir kemik olan, enfeksiyon belirtisi olmaksızın primer kapatma için yetersiz sağlıklı dişetin olduğu hastalarda, litik değişiklikler ve sekester birlikte kodlanmadıysa hastalar evre 1b olarak kodlanır (Tablo 4.34). Evre 1b, AAOMS evrelerine göre evre 1 olarak tanımlanmış hastaları ve evre 2 olarak tanımlanıp enfeksiyon bulguları baskılanan hastaları (evre kayması) tanımlar (tablo 4.35).



Tablo 4.35: K2 veya K3 klinik durumu olan hastalarda evre belirlenmesi.

Grup 2 hastalarda litik değişiklikler ve sekester birlikte kodlanıyorsa KRİ puanına bakılır. Eğer hastanın KRİ puanı 9 ve daha az ise (düşük, orta ve yüksek grup KRİ) hasta evre 2a olarak sınıflanır. Bu hastalarda KRİ + klinik durum puan toplamı maksimum 4 olabilir (şekil 4.10). Evre 2a hastalar AAOMS evrelendirme sistemine göre evre 1 olarak tanımlanan hasta grubu ile evre 2 olarak tanımlanıp enfeksiyon bulguları baskılanan hastaları (evre kayması) tanımlar (tablo 4.35).



Şekil 4.11: Klinik olarak grup 2 (K2 / K3) 'ye dahil olan evre 2a hastalarda maksimum klinik ve KRİ puan toplamının hesaplanması.

Grup 2 hastalarda litik değişiklikler ve sekester bir arada görülüyorsa ve KRİ puanı toplamı 9'dan fazla ise evre 2b olarak sınıflandırılır. Bu evrede maksimum klinik ve KRİ puan toplamı 5 olur (şekil 4.11). Grup 2b ile birlikte görülen evre 2b, enfeksiyon belirtisi baskılanmış AAOMS evre 2 hastaları (evre kayması) ve evre 1 hastalardan oluşur (tablo4.35). Bu hasta grubunda radyografik değişikliklerin daha ciddi olması nedeniyle prognoz evre 2a'ya göre daha kötüdür denilebilir.

Klinik durum puanı	KRİ puanı	Klinik + KRİ puanı
K2 veya K3 hasta Grup 2 Klinik durum puanı:2	Skleroz Periosteal reaksiyon Sekester Litik değişiklik Maksimum KRİ değeri >9	Klinik puan:2 Maksimum KRİ puan:3 Maksimum toplam puan:5
	KRİ değeri 10-12 arası: Çok yüksek KRİ grup puan: 3	

Şekil 4.12: Grup 2b (K2/K3) evre 2b hastalarda maksimum klinik ve KRİ puan toplamının hesaplanması.

K2-K3	<i>Litik değişiklik var iken sekester yok veya Sekester var iken litik değişiklik yok.</i>	<ul style="list-style-type: none"> Maksimum KRİ + Klinik puan = 4 AAOMS Evre 1 Enfeksiyon belirtileri baskılanmış AAOMS Evre 2 hastalar (Evre Kayması) 	Evre 1b
K2-K3	<i>Litik değişiklikler ve sekester birlikte izleniyor.</i>	<ul style="list-style-type: none"> Maksimum KRİ + Klinik puan = 4 AAOMS Evre 1 Enfeksiyon belirtileri baskılanmış AAOMS Evre 2 hastalar (Evre Kayması) 	Evre 2a
K2-K3	<i>Litik değişiklikler ve sekester birlikte izleniyor.</i>	<ul style="list-style-type: none"> Maksimum KRİ + Klinik puan = 5 AAOMS Evre 1 Enfeksiyon belirtileri baskılanmış AAOMS Evre 2 hastalar (Evre Kayması) 	Evre 2b

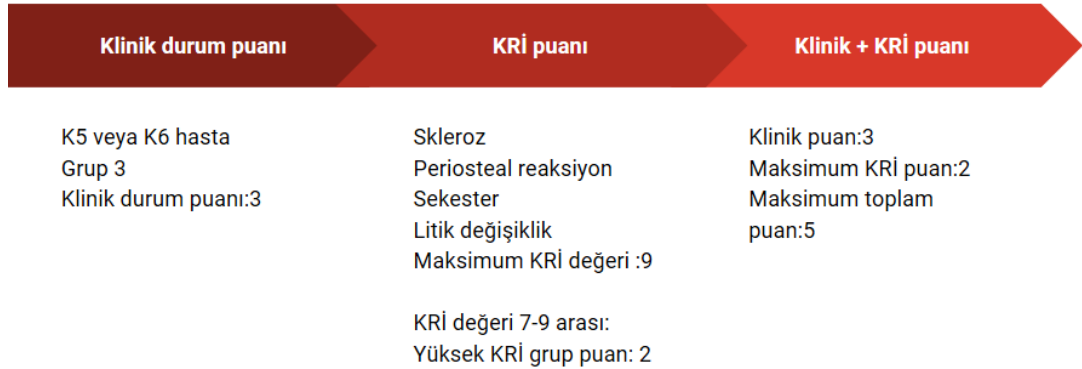
Tablo 4.36: Dişeti K2-K3 olduğu durumlarda görülen evreler ve özellikleri.

Grup 3 olarak sınıflanan K5 veya K6 klinik duruma sahip hastalarda, başka bir deyişle kemik açıklığı olan veya sadece sondalanabilir kemik mevcut, primer kapatma için yeterli veya yetersiz ancak sağlıklı dişeti bulunan hastalarda, litik değişiklik ve sekester birlikte kodlanmadıysa hasta evre 1c olarak sınıflandırılır (tablo 4.36). Evre 1c hastalar, AAOMS sınıflamasına göre evre 2 olarak tanımlanmış hastalardır (tablo 4.37).



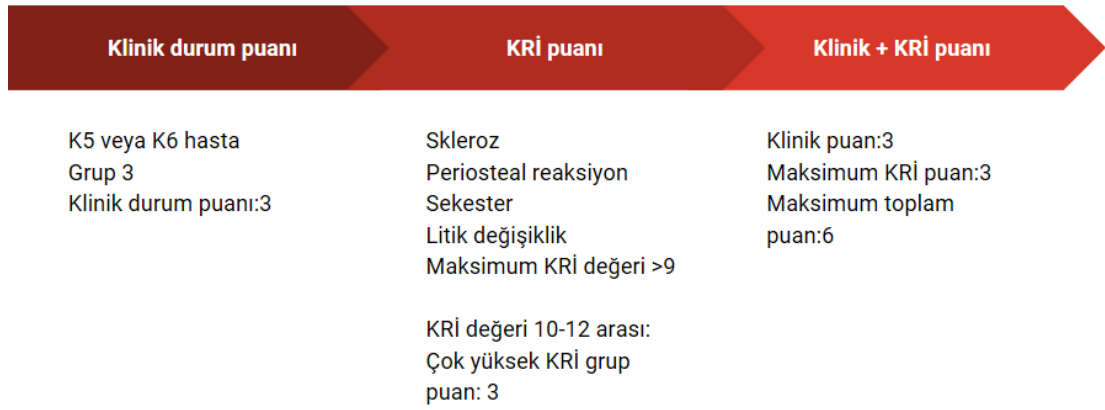
Tablo 4.37: K5 veya K6 klinik durumu olan hastalarda evre belirlenmesi.

Grup 3 hastalarda litik değişiklikler ve sekester birlikte kodlandıysa KRİ puanına bakılır. KRİ puanı 9 ve 9'dan küçük olan hastalar evre 2b olarak kabul edilirler. Bu şekilde KRİ + klinik durum puan toplamı yine maksimum 5 olacaktır (şekil 4.11). Evre 2b hastalar AAOMS sınıflamasına göre evre 2 olarak sınıflanmış hastalardır (tablo 4.37).



Şekil 4.13: Grup 3 evre 2b hastalarda maksimum klinik ve KRİ puan toplamının hesaplanması.

Grup 3 hastalarda litik değişiklikler ve sekesterin birlikte kodlandığı ve KRİ puanı 9'dan yüksek hastalar evre 3 olarak kodlanır. Bu hastalarda KRİ + klinik durum puan toplam 6 olarak hesaplanır (şekil 4.13). Patolojik kırık, sinüs ile ilişkili lezyon, oroantral açıklık, oronasal açıklık durumlarında hastanın dişeti durumu göz önüne alınmaksızın hasta evre 3 olarak sınıflandırılır. Evre 3 hastalar AAOMS sınıflamasına göre evre 2 veya evre 3 olarak tanımlanmış hastalardır (tablo 4.37).



Şekil 4.14: Klinik olarak grup 3 (K5/K6) evre 3 hastalarda maksimum klinik ve KRİ toplamının hesaplanması.

K5-K6	<i>Litik değişiklik var iken sekester yok veya Sekester var iken litik değişiklik yok.</i>	<ul style="list-style-type: none"> Maksimum KRİ + Klinik puan = 5 AAOMS Evre 2 	Evre 1c
K5-K6	<i>Litik değişiklikler ve sekester birlikte izleniyor.</i>	<ul style="list-style-type: none"> Maksimum KRİ + Klinik puan = 5 AAOMS Evre 2 	Evre 2b
K5-K6	<i>Litik değişiklikler ve sekester birlikte izleniyor. Patolojik kırık, sinüse, zigomaya veya bazise uzanan lezyon, oroantral açıklık, oronasal açıklık</i>	<ul style="list-style-type: none"> Maksimum KRİ + Klinik puan = 6 AAOMS Evre 2 ve 3 	Evre 3

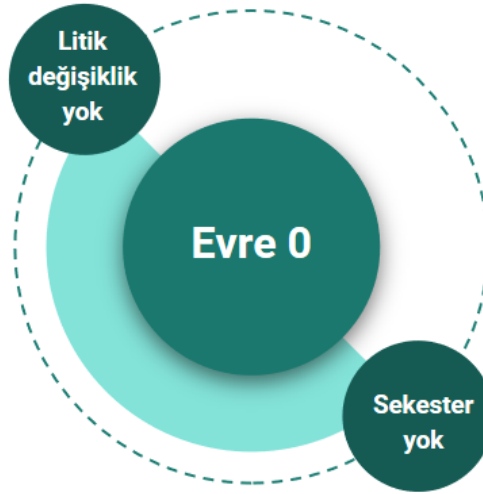
Tablo 4.38: Dişeti grup 3 olduğu durumlarda görülen evreler ve özellikleri.

Özet olarak yeni evrelendirme sistemimizde tanımlanmış olan evreler ve özellikleri tablo 4.38’de gösterilmektedir.

Evre 0	<i>Litik değişiklik yok Sekester yok</i>	<ul style="list-style-type: none"> • AAOMS Evre 0 (non ekspoz MRONJ vakaları hariç) • Tamamen mukozal kapanmayla iyileşen hastalar.
Evre 1a	<i>Litik değişiklik var, Sekester yok veya Sekester var Litik değişiklik yok</i>	<ul style="list-style-type: none"> • AAOMS evre 0 ve evre 1 • Non ekspoz MRONJ vakaları • MRONJ rekürrensi • Grup 0’da; tamamen mukozal kapanmayla iyileşmiş ama kemik iyileşmesi tamamlanmamış veya devam eden hastalar • Grup 1’de; cerrahi sonrası sekonder mukozal iyileşme devam eden hastalar.
Evre 1b	<i>Litik değişiklik var, Sekester yok veya Sekester var Litik değişiklik yok</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Evre 1a ile aynı özelliklere sahip ama radyolojik olarak daha ciddi bulguların mevcut olduğu hastalar. • AAOMS evre kayması (evre 2→ evre 1)
Evre 2a	<i>Litik değişiklik var Sekester var</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Non ekspoz MRONJ • MRONJ rekürrensi • AAOMS evre kayması (evre 2→evre 1)
Evre 1c	<i>Litik değişiklik var, Sekester yok veya Sekester var Litik değişiklik yok</i>	<ul style="list-style-type: none"> • AAOMS evre 2
Evre 2b	<i>Litik değişiklik var Sekester var</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Evre 2a ile aynı özelliklere sahip ama radyolojik olarak daha ciddi bulguların mevcut olduğu hastalar.
Evre 3	<i>Litik değişiklik var Sekester var</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Evre 2b ile aynı ama radyolojik olarak daha ciddi özelliklere sahip hastalar. • Ayrıca enfeksiyon bulgusuna bakılmaksızın patolojik kırık, maksiller sinüse, zigomatik kemiğe, mandibular ramusa ve bazise uzanan osteonekroz olan hastalar.

Tablo 4.39: Yeni evrelendirme sistemi evreleri ve özellikleri.

Yeni evrelendirme sistemi önerimiz incelendiğinde öncelikle incelenen iki radyografik bulgunun litik değişiklikler ve sekester varlığı olduğu görülmektedir. Evrelerin isimlendirilmesinde kullanılan 0,1,2 ve 3 rakamları aynı zamanda bu radyolojik bulgulara rastlanma durumunu da tanımlamaktadır. Evre 0 olarak belirlenen evrede bu iki radyografik bulguya rastlanmamaktadır (Şekil 4.14). '1' ile başlayan evre 1a, evre 1b ve evre 1c olarak belirlenen evrelerde ise bu iki radyografik bulgudan yalnızca birisine rastlanmaktadır (Şekil 4.15). '2' ile başlayan evre 2a ve evre 2b olarak belirlenen evrelerde ise bu bulgulardan her ikisine de aynı anda rastlanılmaktadır (Şekil 4.16). Evre 3 ise bu iki bulguya ek olarak başka radyografik bulguların örneğin patolojik kırıklar veya alveol kemiği dışına uzanan litik değişiklikler gibi bulguların da eşlik ettiği evre olarak tanımlanabilir (Şekil 4.17).



Şekil 4.15: Evre 0 ve radyolojik bulgular.



Şekil 4.16: '1' ile başlayan evreler ve radyolojik bulgular.



Şekil 4.17: '2' ile başlayan evreler ve radyolojik bulgular.

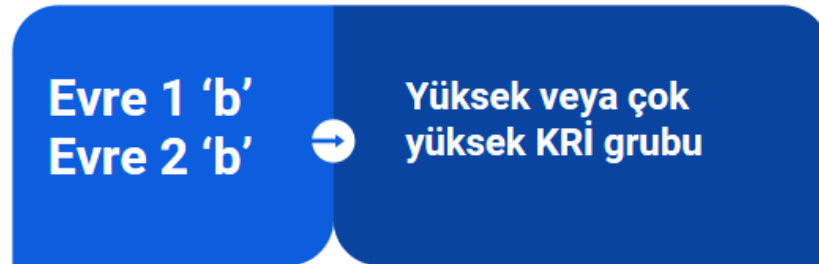


Şekil 4.18: Evre 3 ve radyolojik bulgular.

Yeni evrelendirme sistemi önerimizde, evreler belirlenirken rakamlardan sonra gelen harfler KRİ puan toplamına göre hastaların ait olduğu KRİ grubunu ifade eder. Evre numarasından 'a' ile devam eden evrelerde KRİ grubunun düşük veya orta grup olduğunu göstermektedir (Şekil 4.18). Evre numarasından sonra 'b' ile devam eden evrelerde ise KRİ grubunun yüksek veya çok yüksek olduğu görülmektedir (Şekil 4.19).



Şekil 4.19: 'a' ile devam eden evreler ve KRİ grupları.



Şekil 4.20: 'b' ile devam eden evreler ve KRİ grupları.

5. TARTIŞMA

Multiple myeloma ve kemik metastazıyla seyreden tümör tanısıyla takipli hastalarda, osteomyelitte benzer ancak alışılmadık ağız içi lezyonların bifosfonat kullanımı ile birlikte rapor edilmesi 2003 yılına dayanmaktadır(62, 79, 80). Daha sonrasında artan vaka sayısıyla bifosfonat tedavisinin ciddi bir yan etkisi olarak BRONJ tanımlanmıştır. İlk bildirilen vaka raporları her ne kadar damar yolundan uygulanan bifosfonatlara odaklanmış olsa da ağız yoluyla bifosfonat kullanan az sayıda hastayı bildiren BRONJ vakaları da literatürde görülmektedir(62, 81, 82). İlerleyen yıllarda denosumab ve bevacizumab gibi bifosfonat içerikli olmayan başka ilaçların da çene kemiklerinde osteonekroza neden olabildiğine dair ilk vaka raporları yayınlanmaya başlamıştır(25, 71). Bu nedenle BRONJ terimi yerine 2014 yılında AAOMS tarafından MRONJ teriminin kullanılmasına karar verilmiştir(6). Ancak zaman geçtikçe MRONJ'la ilgili elde edilen bilgiler etken olan ilaçlarla sınırlı kalmamıştır. MRONJ'un oluşum mekanizması, etyolojik faktörler, en uygun tedavi seçenekleri tartışılmaya devam edilmektedir. Son yıllarda AAOMS'un ilk olarak 2006, daha sonra 2009 ve 2014 yıllarında güncellemiş olduğu evrelendirme sistemi ve bu sisteme dayanan tedavi seçeneklerinin uygunluğu tartışılmaktadır.

MRONJ tanısında klinik bulgular göz önüne alınır, radyografik bulgular yardımcı olarak kullanılabilir. Biyopsi ise MRONJ tanısı konulabilmesi için şart değildir. Sıklıkla MRONJ ile karıştırılan durumlar şunlardır; alveolar osteitis, sinüzit, gingivitis, periodontitis, diş çürükleri, periapikal patolojiler, fibroosseoz lezyonlar, sarkoma, kronik sklerozan osteomyelitis ve temporomandibular eklem bozuklukları, kemik ekspozu veya sekester oluşumunun herhangi bir antirezorptif veya antianjiyojenik ilaç kullanımına bağlı olmadığı hastalar(6).

MRONJ'un radyografik bulguları, üzerinde fazlaca çalışılan bir konu olmuştur. Hem ileri evre hem de erken evre lezyonların bulgularıyla ilgili pek çok çalışma, farklı birçok görüntüleme yöntemi kullanılarak yapılmıştır ve yapılmaktadır. MRONJ görüntülemesinde en sık kullanılan araçlardan biri diş hekimliğinin tüm dallarında sıklıkla kullanılan panoramik radyografilerdir. Panoramik radyografilerle alveol kemiği

ile sınırlı veya bazal kemiğe uzanan sklerotik ve litik değişiklikler, sekester oluşumu, patolojik kırıklar, lamina dura kalınlaşması ve iyileşmeyen çekim soketleri tespit edilebilir. Ancak panoramik radyografinin sınırlı çözünürlüğü, iki boyutlu olması ile anatomik yapıların süperpozisyonu ve bunlara bağlı kemik defektlerinin gerçek boyutunun tespit edilememesi gibi nedenlerle panoramik radyografilerin MRONJ lezyonlarının erken evrelerinde teşhis için kullanımı sınırlıdır(49, 83).

Cardoso ve ark. 35 MRONJ hastasının panoramik radyografilerini osteolizis, kortikal kemik erozyonu, fokal ve yaygın sklerozis, sekester , lamina dura kalınlaşması, inferior alveolar kanalın belirginleşmesi, persiste alveolar soketler ve patolojik kırık varlığı yönünden değerlendirmişlerdir. Radyografilerde en çok rastladıkları bulgular skleroz ve osteolizis olup, bunları lamina dura kalınlaşması takip etmektedir. Bu çalışmada skleroz ve AAOMS evresi arasında pozitif ilişki olduğu, hastalığın klinik ciddiyeti arttıkça sklerozun arttığı bildirilmiştir. Cardoso ve ark.ları panoramik radyografinin hızlı sonuç veren, nispeten ucuz ve diş hekimliğinde en çok tercih edilen görüntüleme tekniği olduğu için MRONJ görüntülemesinde uygun bir araç olduğunu belirtmişlerdir(84).

Treister ve ark.ları 7 hastanın görüntülerini hem dijital panoramik radyografiler hem de KIBT görüntüleri üzerinde değerlendirdikleri çalışmalarında, KIBT görüntülerinin dijital panoramik radyografi görüntülerine göre daha ayrıntılı inceleme olanağı sunduğunu bildirmişlerdir. Çalışmada KIBT ile skleroz, kortikal düzensizlikler, lusensiler, fragmentasyon ve sekester formasyonu, sinüs ilişkisi ve iyileşmeyen çekim soketlerinin daha yüksek güvenilirlikte tespit edilebildiği vurgulanmıştır. Treister ve ark.ları baş boyun bölgesinde oldukça kısa bir görüntüleme süresinde (≤ 10 saniye), yüksek çözünürlükte 3 boyutlu görüntü sağlayan ve geleneksel BT'lere göre oldukça düşük radyasyona neden olan KIBT'nin MRONJ tanı ve takibinde kullanımının oldukça faydalı olduğunu, bu nedenlerle MRONJ ile ilgili prospektif çalışmalar planlanırken KIBT kullanımının tercih edilmesini önermişlerdir(7). Bizim çalışmamızda da bu sonuçlara dayanılarak radyografik bulguların belirlenmesinde güvenilir ve detaylı bilgi sağlayabildiği için KIBT

görüntüleme tekniği tercih edilirken, panoramik radyografi tekniğinin standardizasyonu sağlanamadığı için çalışma dışı bırakılmıştır.

KIBT görüntülerinin boyutsal hassasiyeti BT ile karşılaştırılabilir, ancak KIBT'deki gri değer ölçümleri, BT'deki Haunsfield ünite (HU) ölçümlerinin aksine kesin değildir. Haunsfield skalası dokuların zayıflama katsayılarına dayanan ve suyun zayıflama katsayısının 0 HU, hava -1000 HU olarak kabul edildiği bir skaldır ve BT görüntüleri için sabittir. Ancak KIBT görüntülerinde bu değerler üretici tarafından kalibre edilmiştir ve sabit değildir(85). Bu nedenle KIBT görüntüleri üzerinden ölçülen gri değerleri kullanırken ortaya çıkabilecek hatalar endişe verici olmakla birlikte, BT'de ölçülen HU değerleri ile KIBT'de ölçülen gri değerlerin birbiri ile korele olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur(86, 87). Yapılan bir çalışmada KIBT'de kaydedilen gri değerler ile BT'deki HU değerlerinin korelasyonunun yapılabileceği belirtilirken, bu iki ölçümdeki gri değerler arasındaki dönüşüm oranının 0.7 olduğu rapor edilmiştir. Bu çalışmaya göre KIBT'den elde edilen bir gri değer 0.7 ile çarpılarak, BT gri değer ölçümünün elde edilebileceği söylenmektedir(88). Çalışmamızda da Haunsfield Unit ölçümlerinde hem önceki çalışmalardan elde edilen sonuçlar, hem de elimizde KIBT görüntülerinin mevcut olması ile hastalardan yeni radyografilerin alınmasını istenmemesi nedeniyle KIBT görüntüleri tercih edilmiştir.

5.1 Neden radyografik değerlendirme için KIBT bulguları ve KRİ tercih edildi?

Olutayo ve ark. 2010 yılında yaptıkları çalışmada KIBT görüntülerinin MRONJ'un erken tanısında rolünü incelemişlerdir. Çalışmalarının sonuçlarından birisi klinik olarak en sık rastlanılan bulgunun ekspoze nekrotik kemik bölgesindeki ülser mukozal olduğu(49). Bu vakalarda nekrotik kemik boyutunun, ülserasyon alanından daha büyük olduğunu Bedogni ve ark.ları da bildirmiştir(89). Bu iki veri MRONJ hastalarının tanı ve tedavisinde radyografik verilerin de kullanımının gerektiğini savunan diğer araştırmacılara benzer olarak bizim çalışmamızı da desteklemektedir.

MRONJ'un kemik ekspoze olmayan varyantı olarak kabul edilen evre 0'ın radyografik özelliklerinin araştırıldığı bir çalışmada Saundia ve ark., antirezortif veya

antianjiojenik ilaç kullanım hikayesi olan 23 hastanın KIBT görüntülerinde, trabeküler skleroz, kortikal erozyon, periosteal reaksiyon, sekesterasyon ve krater benzeri defekt varlığını araştırmışlardır. Bizim çalışmamıza benzer şekilde KRİ değerleriyle bulguları 0-2 arasında derecelendirerek incelemişlerdir. Çalışmanın sonuçlarına göre 23 hastanın 20'sinin evre 0 tanısı doğrulanmış, 3 hastanın ise şikayetlerinin dental tedaviler sonrası geçmesi nedeniyle hastaların tanısı dental hastalık olarak değiştirilmiştir. 20 hastanın 10'unda takipler sürecinde kemik ekspozu görüldüğü, bu hastaların 3'ünün evre 1, 5'inin evre 2, 2'sinin de evre 3'e ilerlediği görülmüştür. Kemik ekspozu gerçekleşene kadar geçen süre $3,9 \pm 2,6$ ay olarak tespit edilmiştir. Elde ettikleri sonuçlara göre kemik ekspozu gelişen hastalarda KRİ değerlerinin, ekspoz gelişmeyenlere göre daha yüksek olduğu görülmüştür(90). Bu sonuç çalışmamızda evrelendirme sisteminde KRİ kullanımını destekleyen sonuçlardan biri olarak yorumlanabilir. Ayrıca aynı çalışmada yazarlar kemik ekspozu olan hastalarda ilk başvuruda %90 oranında sekester formasyonu görüldüğünü vurgulamışlardır(90). Bu sonuç, çalışmamızda radyografik incelemeler kullanmanın MRONJ evrelendirmesinde önemli olduğunu ve radyografik bulgular içinde sekester varlığını özellikle incelememizi desteklemektedir.

Wilde ve ark. yaptıkları çalışmada, 5 araştırmacı 27 lezyonun KIBT görüntüleri üzerinde kansellöz kemik yıkımı, kortikal kemik erozyonu, sekester oluşumu, osteoskleroz ve periosteal kemik varlığını var ve yok olarak değerlendirmişlerdir. Hastaları değerlendirirken daha önce yayınlamış oldukları evre 0 ve evre 4 arasında değişen sistemi kullanmışlardır. Yazarlar kansellöz kemikte yıkım ve kortikal kemik erozyonunun en sık karşılaşılan bulgular olduğunu bildirmişlerdir. MRONJ evresinin ciddiyeti azaldıkça bu iki bulgunun da daha az görüldüğünü vurgulamışlardır(91). Bu bulgu litik değişiklikleri MRONJ sınıflamasında evre ciddiyeti belirlemede kullanmamızı destekler niteliktedir. Yine aynı çalışmada periosteal kemik formasyonunun daha yüksek evredeki MRONJ vakalarıyla uyumlu olduğu bildirilmiştir(91). Bu veriler bizim çalışmamızla da uyumludur. Wilde ve ark. kansellöz kemikte trabeküler yapıdaki yıkımın ve sekester oluşumunun değerlendirmesinde araştırmacılar arasında daha yüksek tutarsızlık olduğu görmüşlerdir(91). Bizim

çalışmamızda ise sekester oluşumunda araştırmacılar arasında mükemmel yakın tutarlılık, litik değişiklikler için ise önemli miktarda tutarlılık tespit edilmiştir.

Walton ve ark. skleroz, litik değişiklikler, periosteal reaksiyon ve sekester varlığını panoramik radyograflar ile KIBT görüntüleri üzerinde inceledikleri çalışmalarında KRİ (0-2 arasında) kullanmışlar ve toplam 0-8 arasında puanlanan 3 KRİ grubu elde etmişlerdir. Çalışmalarında asıl amaçları osteoporotik hastalarla, onkolojik hastalar arasında MRONJ görüntülerindeki farklılıkları değerlendirmektir. Bu çalışmanın sonuçlarına göre skleroz, litik değişiklikler, sekester ve periosteal reaksiyon bulguları ile AAOMS evre 1, evre 2 ve evre 3 arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki mevcuttur. Skleroz, litik değişiklikler ve sekester formasyonu AAOMS evre 1 ve evre 2'de sık görülen bulgular iken evre 3'te çok yaygın görülen bulgulardır. Periosteal değişiklikler ise AAOMS evre 1 ve 2 'de daha az rastlanılan, evre 3'te ise hastaların yarısından fazlasında karşılaşılan bir bulgudur. Yazarlar düşük KRİ değerlerine evre 1 hastalarda rastlanırken, yüksek KRİ değerlerinin evre 3 hastalarla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir(92). Walton ve ark. çalışması panoramik radyografileri de inceleme için kullanmaları ile çalışmamızdan ayrılmaktadır. Ölçümler iki radyolog tarafından birlikte yapılmış ve dolayısıyla araştırmacılar arası güvenilirlik incelenmemiştir. KRİ değerlerini bulgu yok, lokalize (bir diş bölgesi ile alveolde sınırlı) ve yaygın (bir diş bölgesinden geniş veya alveolü aşan) olarak kabul ettikleri bir skala kullanmışlardır. Bizim çalışmamızda ise iki diş bölgesini kaplayan ancak alveolden öteye uzanmayan bir lezyonla, mandibular ramusa uzanan bir lezyon arasındaki farkın da değerlere yansıtılabilmesi için KRİ değerleri 0-3 arasında tutulmuş ve KRİ bulguları bulgu yok, lokalize, yaygın ve çok yaygın olmak üzere oluşturulmuştur. Çalışmamızdaki hastaların ilk başvurularındaki KRİ değerleri ile AAOMS evrelendirme sistemi arasındaki ilişkinin incelendiği tablo aşağıdadır (Tablo 5.1). Düşük örneklem sayısı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamakla birlikte Walton ve ark. çalışması incelendiğinde o çalışmaya benzer olarak yüksek evre hastalarda düşük KRİ skoruna rastlanmadığı görülmektedir. Evre 3 olmasına rağmen orta KRİ skoruna (toplam 6) sahip olan tek hastanın maksillada oroantral açıklık hikayesi nedeniyle yüksek evrede sınıflandırıldığı fark edilmiştir.

AAOMS evre \ KRI grubu	Evre 0	Evre 1	Evre 2	Evre 3
Düşük	1	1	3	0
Orta	0	0	6	4
Yüksek	1	2	6	0
Çok yüksek	0	2	4	3

Tablo 5.1: İlk başvuru KRI değerleri ile AAOMS evreleri arasındaki ilişki.

Guggenberg ve ark. MRONJ tanısında kantitatif ve kalitatif görüntü parametrelerinden hangilerinin daha geçerli olduğunu inceledikleri çalışmalarında 22 hastanın KIBT görüntülerini incelemişlerdir. Çalışmalarında kalitatif değerlendirmede Likert skalasını 1(mevcut değil)-5 (mevcut, çok belirgin) olmak üzere kullanmışlardır(9). Bizim çalışmamızda ise radyolojik bulguların izlenebilmesinin yanı sıra etkiledikleri bölgeleri de belirleyebilmek amaçlı KRI değerleri kullanılmıştır.

5.2 Neden skleroz bulgusu değerlendirildi?

Osteoskleroz radyografilerde densite artışı olarak görüntü veren bir durumdur. Antirezorptif ilaçların indüklediği düzensiz kemik yapım yıkım dengesi nedeniyle skleroz MRONJ vakalarında sıklıkla karşılaşılan bir bulgudur(50).

Olutayo ve ark.ları çalışmalarında sklerotik değişikliklerin MRONJ'un ilerleyen evrelerinde artarak ortaya çıktıklarını savunmuşlardır(49). Benzer bir sonuç Bagan ve ark. tarafından da savunulmaktadır. Yazarlar BT kullanarak yaptıkları çalışmada MRONJ tanısı konulmuş 43 mandibulanın dansite değerlerini ölçmüşler, evre yükseldikçe dansite değerinin arttığını ve skleroz için en yüksek değerlerin evre 3'te bulunduğunu rapor etmişlerdir. Ayrıca sklerozun derecesi ile mandibular lusensinin uzunluğu arasında da anlamlı bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir(93). Ancak Wilde ve ark. sklerozu densite değerlerine göre değil, var veya yok olarak kodlayarak sklerozun evreler arasında düzensiz bir dağılım gösterdiğini ve Olutayo ve ark. sonuçlarına

katılmadıklarını bildirmişlerdir(49, 91). Benzer sonuçlar Taniguchi ve ark. tarafından da rapor edilmiştir. Taniguchi ve ark.nın yaptıkları çalışmada kansellöz kemikteki değerler arasında evre 0 ve evre 2-3 hastalarda anlamlı bir farklılık görülmediğini başka bir deyişle kansellöz kemikte sklerozun MRONJ'un her evresinde izlenebileceğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada Taniguchi ve ark. MRONJ'un etkilenmemiş alanlarda da ortaya çıkabildiğini bu durumun kronik inflamasyon ve ardından gelişen dolaşım bozukluklarının sklerozu indüklemesi ile ortaya çıktığını belirtmişlerdir(94). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer şekilde skleroz her evrede rastlanılabilen bir bulgu olarak karşımıza çıkmıştır ve yaygın olarak kodlanılan skleroz bulgusu hem düşük hem de yüksek MRONJ evrelerinde izlenmiştir.

Hamada ve ark. 2014 yılında yaptıkları çalışmada BT görüntüleri üzerinde 20 MRONJ hastası ve 20 kontrol grubu hastasının mandibuladaki kansellöz ve kortikal kemik densite değerlerini incelemişlerdir. Kansellöz kemik dansite değeri ölçümlerinde 3×3 mm kare ROİ (region of interest.....) kansellöz kemikte, alveolde ve korpusta belirlenerek ölçüm yapılmıştır. Kortikal kemik kalınlıkları, bukkal ve lingual kortekste ölçülmüştür. Kortikal kemik densite değerleri ise 1×3 mm dikdörtgen ROİ belirlenerek bukkal ve lingualden geçen çizgilerin tam ortasından olacak şekilde ölçüm yapılmıştır. Çalışmanın sonucuna göre kortikal kemik kalınlığı açısından MRONJ hastaları ve kontrol grubu arasında belirgin fark görülmüştür. Kansellöz kemik densitesi ise hem MRONJ olan ve olmayan taraflar arasında, hem de kontrol grubuna göre anlamlı farklılıklar göstermiştir. Ancak kortikal kemik kalınlığında MRONJ evresine göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Evre 0 da görülen kansellöz kemik densitesi ile evre 1-3 arasında görülen kansellöz kemik densitesi arasında da anlamlı bir fark bulunamamıştır. Yazarlar bu sonuçlara dayanarak kansellöz kemik dansitesinin MRONJ'un erken teşhisinde faydalı olabileceğini savunmuşlardır(95).

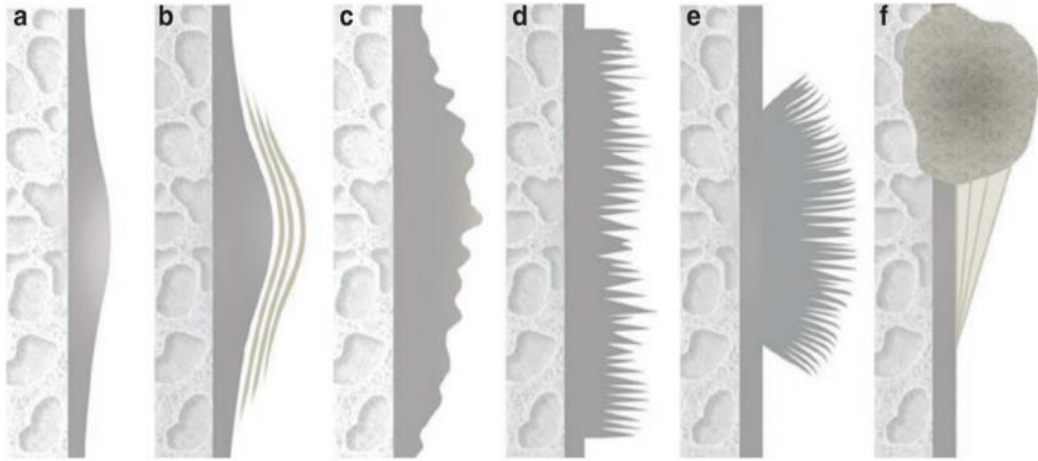
Bagan ve ark.ları BT kullanarak yaptıkları çalışmada mandibulayı sağ ve sol segmentlere ayırarak,MRONJ görülen ve görülmeyen bölgelerdeki skleroz şiddetindeki farkı incelemişlerdir. Araştırmacılar skleroz miktarının evre 3'te en şiddetli olduğunu, en az ise evre 1'de izlendiğini savunmuşlardır. Aynı çalışmada

MRONJ başlangıcında alveol kemiğinde görülen sklerozun belirgin olduğunu, lezyon ileri seviyelere ilerledikçe alveol kemik ve bazal kemik arasındaki sklerozun farklılığının belirginliğini kaybettiğini ve sklerozun tüm mandibulada görüldüğünü belirtmişlerdir. Ayrıca sağ ve sol mandibula arasında MRONJ görülen tarafta belirgin şekilde daha fazla skleroz olduğunu bildirmişlerdir(96). Özcan ve ark. benzer bir çalışmayı MRONJ hastalarında D1-D4 kemik kalite indeksini kullanarak KIBT üzerinde yapmışlardır. Bu çalışmaya göre skleroza bağlı etkilenen ve etkilenmeyen taraf mandibula arasında kemik kalitesinde belirgin değişiklikler olduğunu rapor etmişlerdir(97). Literatürde benzer sonuçlar Hamada ve ark. ile Taniguchi ve ark. tarafından da desteklenmektedir(94, 95). Bu sonuçlar çalışmamızda da uyguladığımız yöntem olan sklerozun varlığını aynı hastada simetrik tarafa göre değerlendirmeyi doğrulamaktadır.

Çalışmamızda literatürü destekler nitelikte sklerozun varlığı ve genişliği ile evreler arasında anlamlı bir farklılık görülmediği sonucuna ulaşılmıştır. Bu nedenle yeni evrelendirme sistemimizde skleroz her evrede karşılaşılabilen ve KRİ puanını etkileyen bir veri olarak kabul edilmiştir.

5.3 Neden periosteal reaksiyon bulgusu değerlendirildi?

Periosteal reaksiyon, herhangi bir uyarana karşı periostun altında gelişen reaktif kemik formasyonudur. KIBT 'de gözlemlenen periosteal reaksiyon paterni altta yatan sebebin benign ya da agresif karakterli olduğu hakkında fikir verebilir. Bu farklı periosteal reaksiyon paternleri etken olan uyarının anormal prosese ilerleyişi ne kadar hızlı tetiklediği ile ilişkilidir. Periosteal reaksiyon çeşitleri Şekil 5.1'de gösterilmektedir.



Şekil 5.1: a) Solid tip b) Çok tabakalı veya soğan kabuğu formasyonu, c) kalın, düzensiz, d) spiküllü 'hair on end' e) güneş ışığı, f) 'Codman üçgeni'

Solid tip: Bu tip periosteal reaksiyon osteoma veya iyileşen osteomyelit gibi benign, agresif olmayan, yavaş büyüyen lezyonlarla ilişkilidir. Radyografik olarak kalın veya ince kemik katmanları olarak tespit edilir.

Çok tabakalı tip: Hızlı ve agresif lezyonlar katmanlı veya soğan kabuğu şeklinde görüntü verirler. Bu lezyonlarda çok katmanlı oluşu yeni kemik yapımında aralıklar olduğunu işaret etmektedir.

Spiküllü tip: Çok agresif ve hızlı gelişen sarkoma gibi lezyonlarla ilişkilidir. Bu paternde osseoz fiberler kemik yüzeyinden dışarı yayılıyormuş gibi görüntü verirler. Spiküller kemiğe dik şekilde uzanabildikleri gibi kemikten dağılan şekilde de (güneş ışığı formasyonunda) görülebilirler.

Codman üçgeni: Bu durum hızlı büyüyen patolojik durumun periosteumu eleve ederek periferde keskin köşeli bir lezyonun gelişmesiyle ortaya çıkar. Sarkoma ile birlikte de görülebilmektedir(98).

MRONJ olgularında periosteal reaksiyon bulgusuna değişen oranlarda rastlanmıştır. Baba ve ark.nın 75 hastanın 11'inde tespit ettikleri periosteal reaksiyon oranı %14,7 olarak bildirilirken, bu oran Obinata ve ark. için %44,1, Fatterpaker ve ark. için %50, Guo ve ark. için ise %67,9 olarak rapor edilmiştir(99-102). Bizim

çalışmamızda ise ilk başvuru sırasında 28 hastada 30 çenenin 20'sinde periosteal reaksiyon görülmüştür (%66,6).

Periosteal reaksiyonun MRONJ hastalarında nispeten yüksek oranlarda görülmesine karşın, MRONJ ile benzer bir durum olan osteoradyonekrozda görülmeşi de ayırıcı tanıda önemlidir. Buna sebep olarak antirezorptif ajanların temel olarak osteoklastik aktiviteyi etkilemesi, yumuşak doku üzerinde minimal toksik etkisi, ancak diğer yandan da radyasyon terapisinin de kemiğin beslenmesini bozarak skar oluşumuna yatkınlığı arttıran, periost da dahil olmak üzere hem kemiği hem de çevresindeki yumuşak dokuları büyük ölçüde etkileyen bir tedavi olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

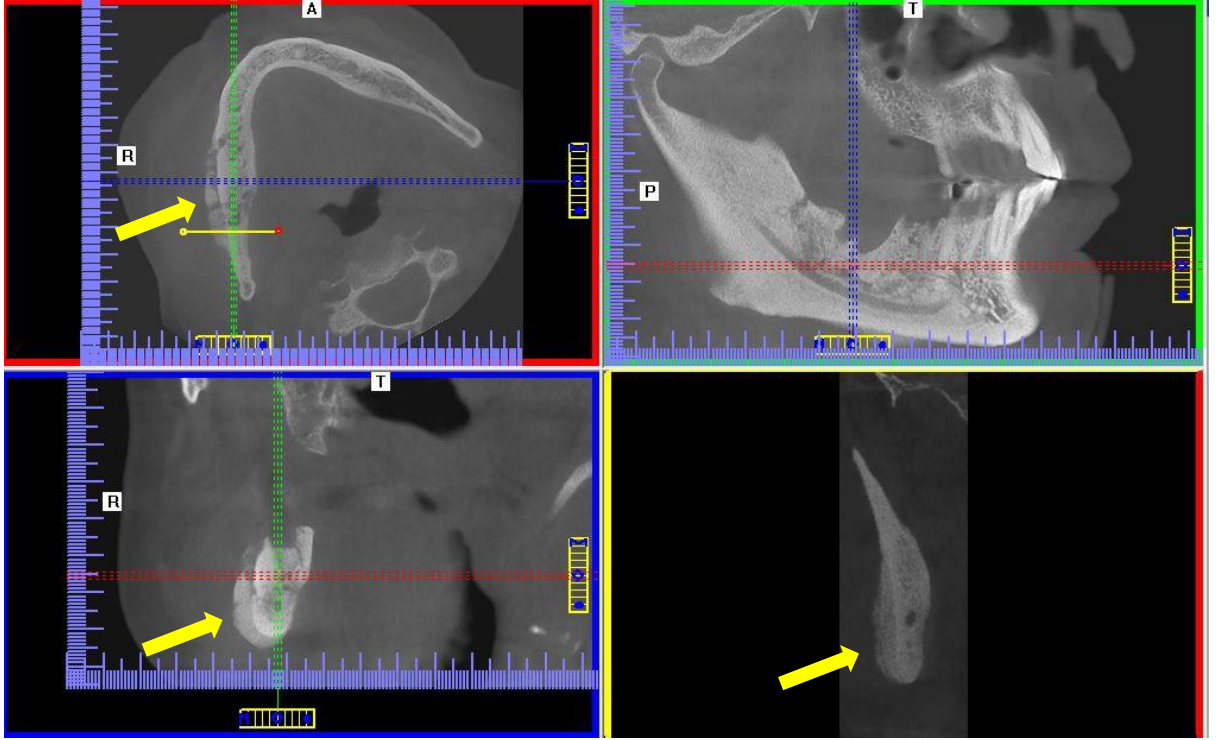
Wilde ve ark.na göre periosteal reaksiyon özellikle yüksek evrelerde rastlanılan bir bulgudur(91). Bianchi ve ark.nın 32 hastanın panoramik ve BT görüntüleri üzerinde yaptıkları çalışmada periosteal reaksiyonun, sekester varlığı ile de ilişkili olarak görüldüğü bu nedenle her iki bulguya da yüksek evrelerde daha sık rastlandığını rapor etmişlerdir(103). Çalışmamızda periosteal reaksiyon görülen hastaların 11'inin AAOMS evre 2, 4'ünün AAOMS evre 3 olarak sınıflanması da bu bulguyu destekler niteliktedir.

Periosteal reaksiyon bir kez başladıktan sonra kortikal kemik kalınlığında artışla sonlanır, geriye dönüş görülmez. Bu nedenle yüksek evrelerde olup iyileşme gösteren hastaların takiplerinde karışıklığa neden olmamak için, çalışmamızda periosteal reaksiyon tüm evrelerde karşılaşılabilen bir bulgu olarak kaydedilmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına göre düşük örneklem sayısı nedeniyle, istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da periosteal reaksiyon varlığı durumunda iyileşmenin daha güç olduğu dikkat çekicidir. Periosteal reaksiyon değeri yüksek olan 21 hastadan 14 hastanın iyileşme belirtileri gösterdiği, 7 hastanın ise iyileşmediği görülmüştür. Bu 7 hastanın 6'sında periosteal reaksiyon değeri 3 olarak bildirilmiş ve litik değişiklikler ile sekesterin birlikte görüldüğü hastalar olduğu tespit edilmiştir. İyileşme tespit edilemeyen diğer hastada ise periosteal reaksiyon değeri 2 iken litik değişiklikler değeri 3 olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar periosteal reaksiyon şiddeti ile litik

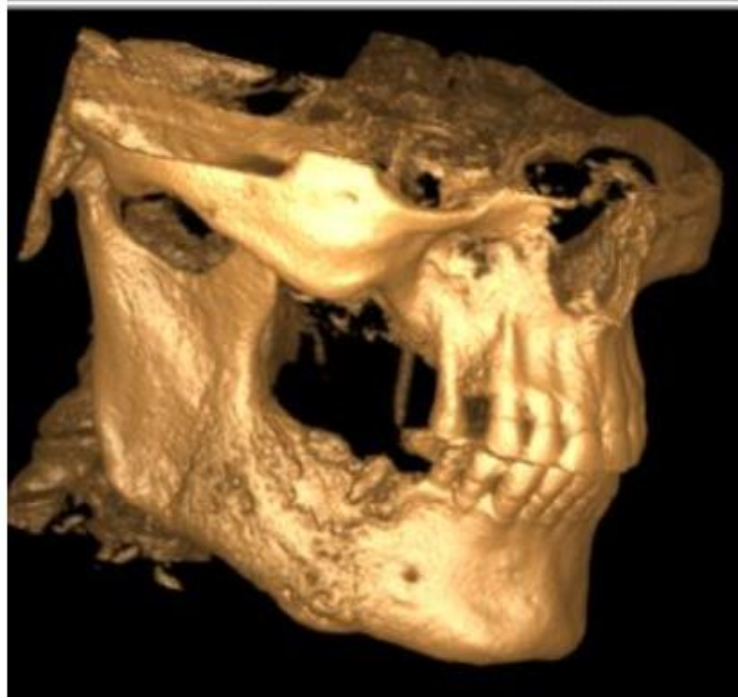
değişiklikler ve sekesterin birlikte görülmesinin ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Çalışmamızın sonuçlarına benzer sonuçlara 2019 yılında Kojima ve ark.'nın yayınladıkları makalede 136 hasta üzerinde yaptıkları retrospektif çalışmada periosteal reaksiyon varlığında iyileşme oranının, periosteal reaksiyon görülmeyen hastalara göre anlamlı bir şekilde (p değeri < 0.001) daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (104). Bu verilere dayanarak yüksek aktif periosteal reaksiyon varlığı ile başvuran ancak düşük evrelerde sınıflanan hastaların daha sık kontrollere çağırılması önerilebilir. Resim 5.1 – resim 5.8 'de yüksek periosteal reaksiyon ile başvuran hastada ilerleyen dönemde görülen kemik değişiklikleri görülmektedir. Resim 5.9, resim 5.20 ve resim 5.11 periosteal reaksiyon ile başvuran hastada periosteal reaksiyonun, kortikal kemik kalınlığında kalıcı değişimlerle sonuçlandığı görülmektedir.



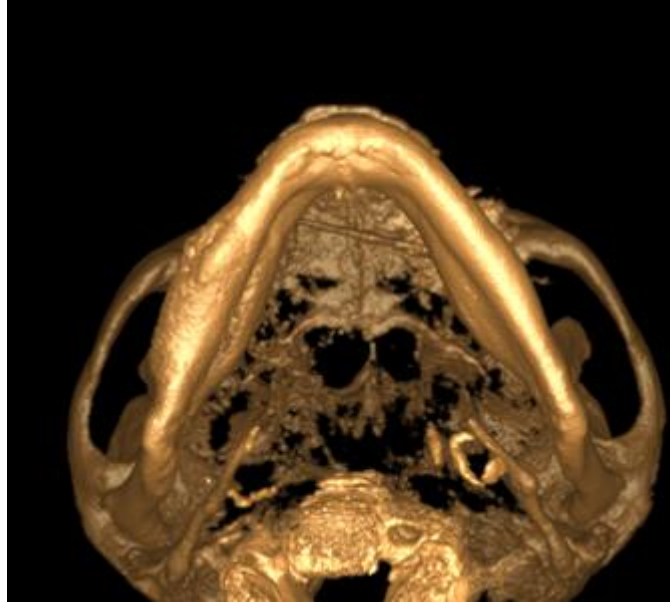
Resim 5.1: 12 numaralı hastanın ilk başvurusunda panoramik radyografide tespit edilen periosteal reaksiyon (16.01.2017)



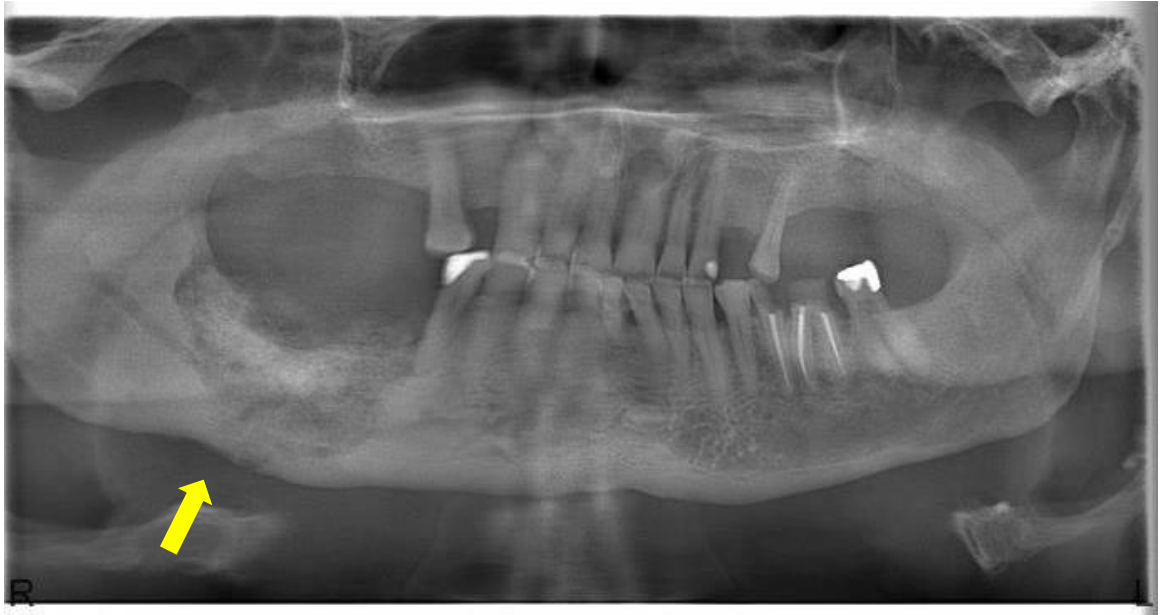
Resim 5.2: 12 numaralı hastanın ilk başvuru KIBT görüntüsü. Periosteal reaksiyon (sarı oklar) (16.01.2017) (skleroz: 3, litik değişiklikler:2, periosteal reaksiyon:3, sekester:2)



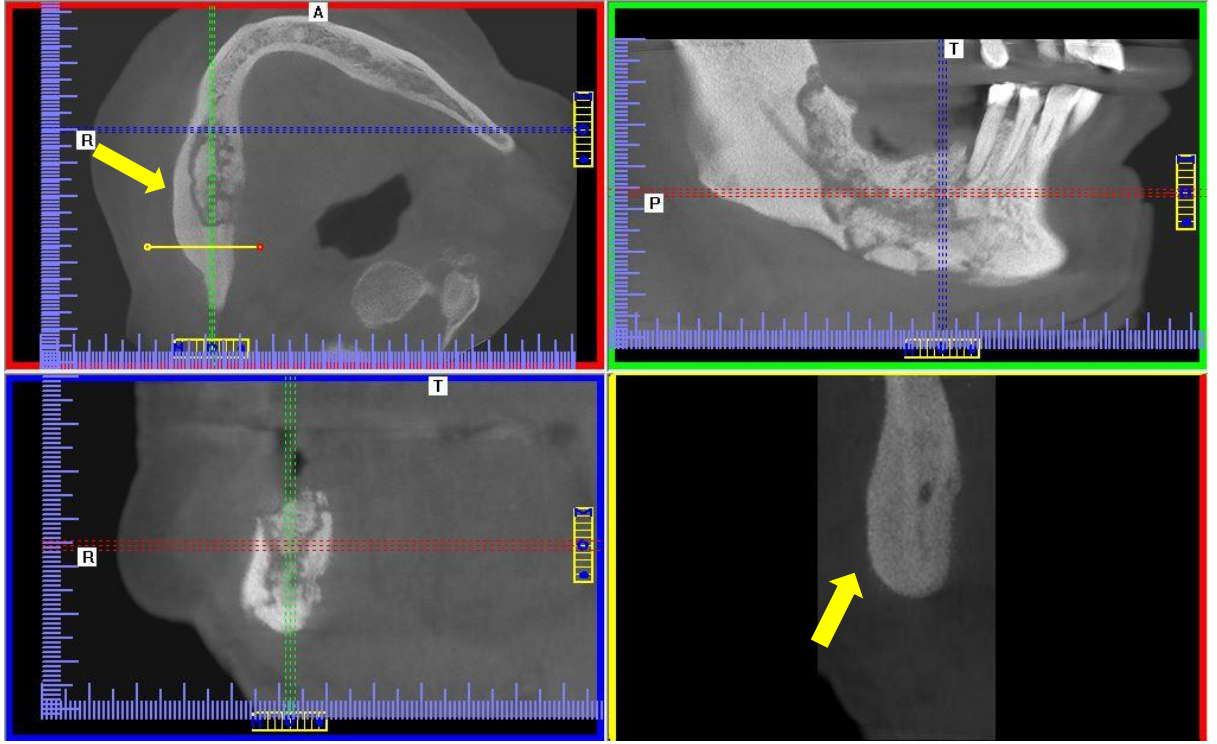
Resim 5.3: 12 numaralı hastanın ilk başvuru 3 boyutlu görüntüsü.



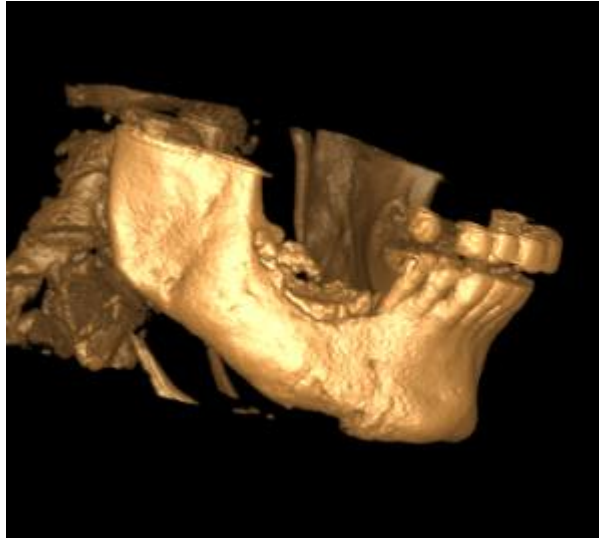
Resim 5.4: 12 numaralı hastanın ilk başvuru 3 boyutlu görüntüsü.



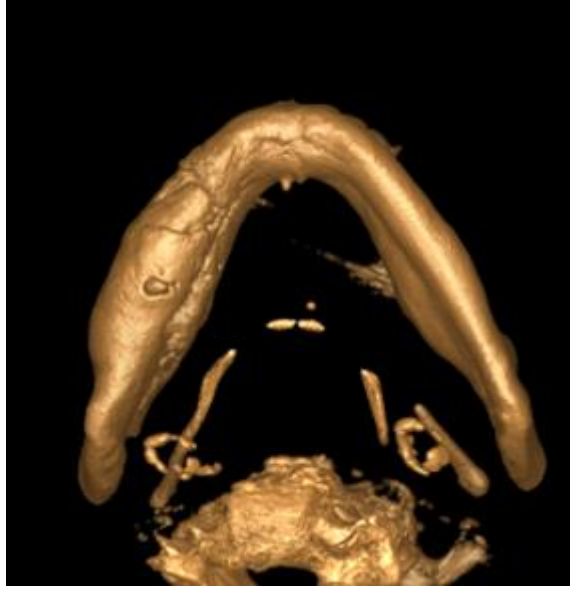
Resim 5.5: 12 numaralı hastanın 20. Ay takibi panoramik radyografi görüntüsü. Periosteal reaksiyon (sarı ok) (25.06.2018)



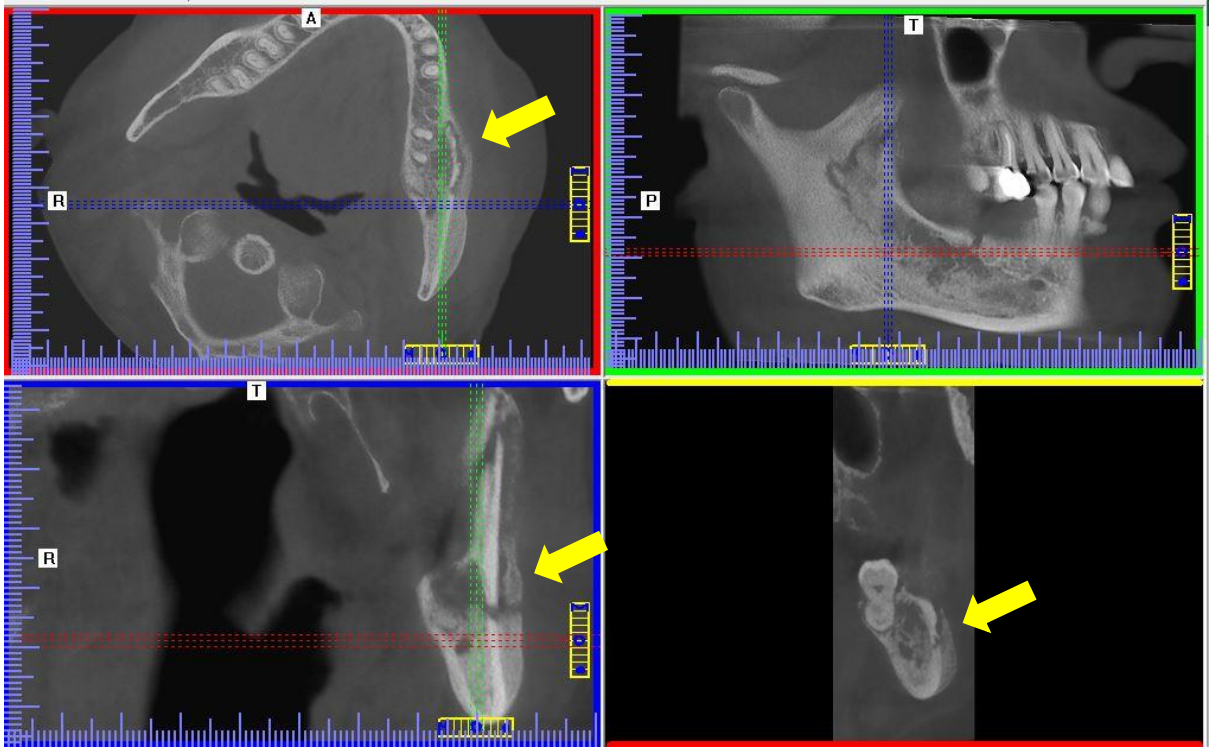
Resim 5.6: 12 numaralı hastanın 20. Ay takibi KIBT görüntüsü. Periosteal reaksiyon (sarı ok) (27.09.2018) (KRİ değerlendirme skleroz:3, litik değişiklikler:3, periosteal reaksiyon:3, sekester:3, toplam KRİ değer: 12)



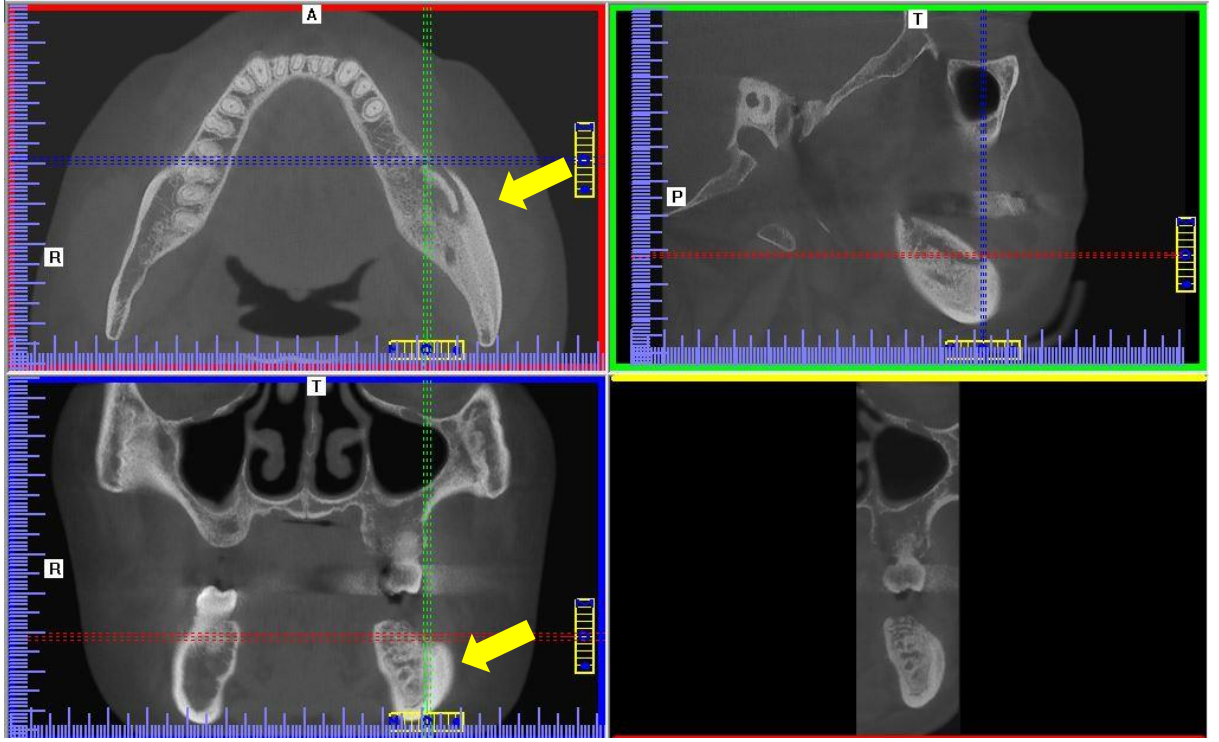
Resim 5.7: 12 numaralı hastanın 20. Ay takibi 3 boyutlu görüntüsü 1.



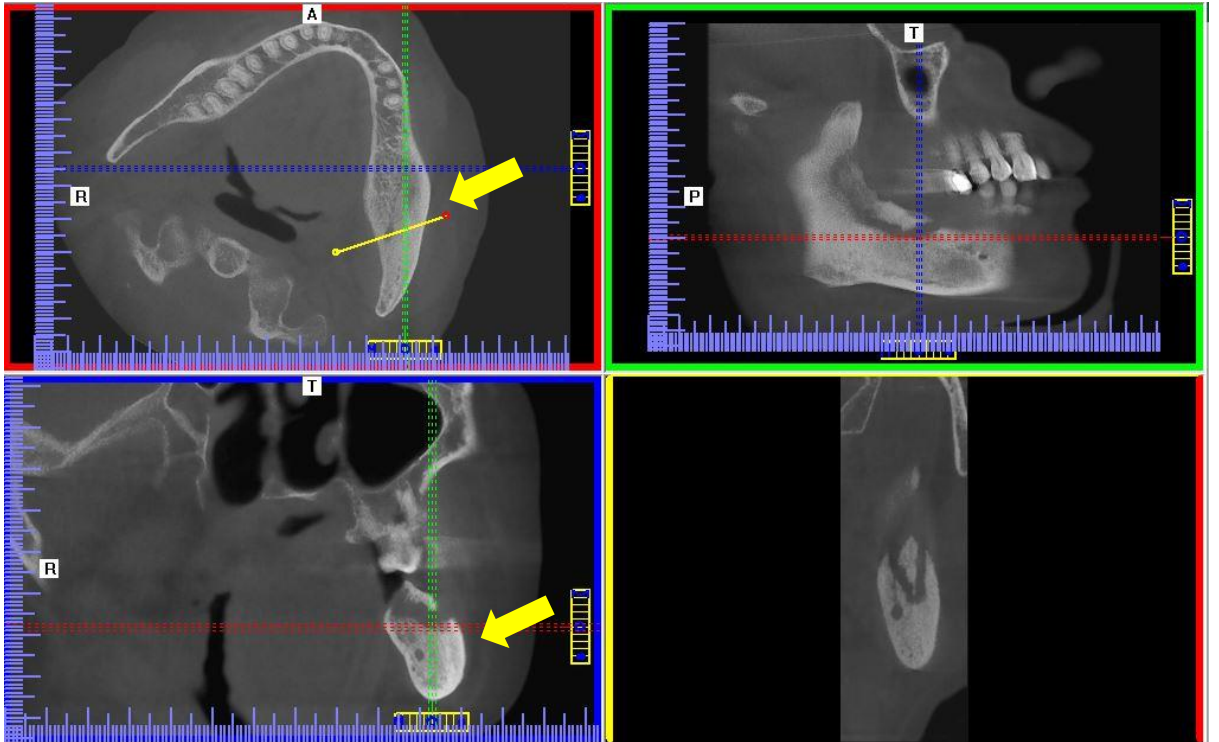
Resim 5.8: 12 numaralı hastanın 20. Ay takibi 3 boyutlu görüntüsü 2.



Resim 5.9: 9 numaralı hastanın ilk başvuru (8.12.2015) KIBT'de periosteal reaksiyon bulgusu (sarı ok).



Resim 5.10: 9 numaralı hastanın takip KIBT’de (20.06.2017) periosteal reaksiyon bulgusu (sarı ok).



Resim 5.11: 9 numaralı hastanın takip KIBT’de (22.11.2018) periosteal reaksiyon bulgusu (sarı ok)

Literatürde periosteal reaksiyonun reaktif bir fenomen olmadığı, osteoklastların apopitozisi ile ilişkili olan kemiğin yeniden şekillenmesinin önündeki engeller nedeniyle oluşan daha yıkıcı bir lezyonu temsil ettiği rapor edilmiştir(104). Bu nedenle oluşturduğumuz yeni evrelendirme sisteminde yukarıda da bahsedildiği gibi evre belirleyici esas faktör olmamasına rağmen, periosteal reaksiyon varlığında hastalara daha dikkatli yaklaşılması gerektiğini düşünmekteyiz.

5.4 Neden litik değişiklik bulgusu değerlendirildi?

Litik değişiklikler kemikte yıkıma neden olan durumlar olarak tanımlanabilir. MRONJ'da izlenen radyografik bulgularda litik değişiklikler önemli bir yer tutmaktadır. Bazı çalışmalar radyograflarda osteolizisi incelediklerini belirtirken, başka çalışmalar ise kansellöz kemikteki yıkım, kortikal kemikteki erozyon, kortikal kemikte fragmentasyon gibi bulguları ayrı ayrı değerlendirmişlerdir(49, 84, 91). Çalışmamızda herkes tarafından kolaylıkla uygulanabilecek bir radyolojik inceleme yöntemi kullanmak istediğimiz için yukarıda bahsedilen tüm radyografik bulguları litik değişiklikler başlığı altında incelenmiştir.

Wilde ve ark.nın 27 MRONJ hastasının KIBT görüntülerinde yaptıkları çalışmaya göre kansellöz kemikteki yıkım ve kortikal kemik erozyonu en sık rastlanılan bulgulardır. Her evrede izlenebilirler ancak MRONJ evresinin şiddeti azaldıkça daha az görülürler. Wilde ve ark. 5 farklı araştırmacının, radyografik bulguları var ve yok olarak değerlendirdiği bu çalışmalarında gözlemciler arası güvenilirliğe bakmış ve erken evrelerde kansellöz kemikteki destrüksiyon ve sekester varlığının en düşük değerlere (%60) sahip olduklarını bildirmişlerdir(91). Bizim çalışmamızda da bu sonuçlara benzer şekilde litik değişiklikler değerlendirmesinde iki araştırmacı arasındaki güvenilirlik önemli derecede mevcut bulursa da tüm değerlendirmeler arasında en düşük güvenilirlik değerlerine sahiptir.

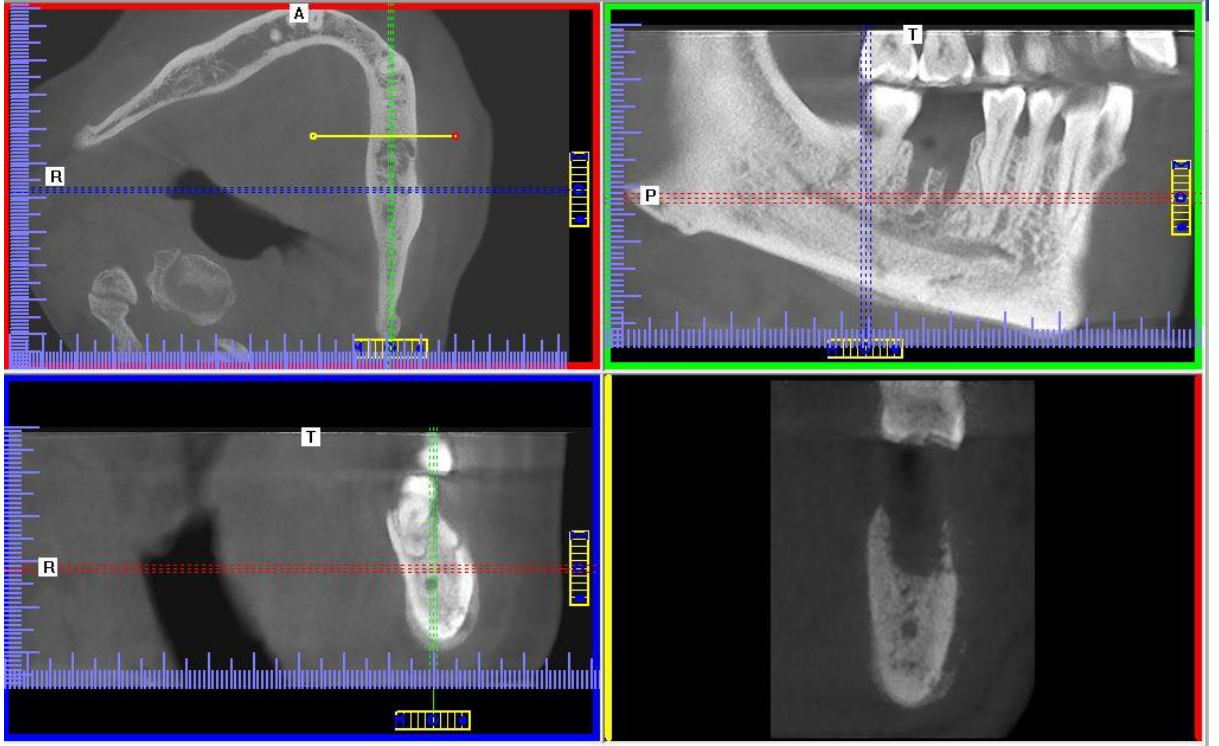
Olutayo ve ark. yaptıkları çalışmada MRONJ'da görülen radyografik bulguları evre ciddiyetine göre sınıflandırmışlardır. Hem panoramik hem de KIBT'de izlenebilen litik değişikliklerin, yaptıkları sınıflandırmada evre 3 ile ilişkili olduğunu savunmuşlardır. Önerdikleri sınıflamada evre 3, AAOMS evre 2 hastalara karşılık

gelmektedir(49). Bizim çalışmamızda ise litik değişikliklerin her evrede rastlanılabilen bir bulgu olduğu, ancak şiddetli litik değişikliklerin yüksek evrelerle daha ilişkili bulunduğu görülmüştür.

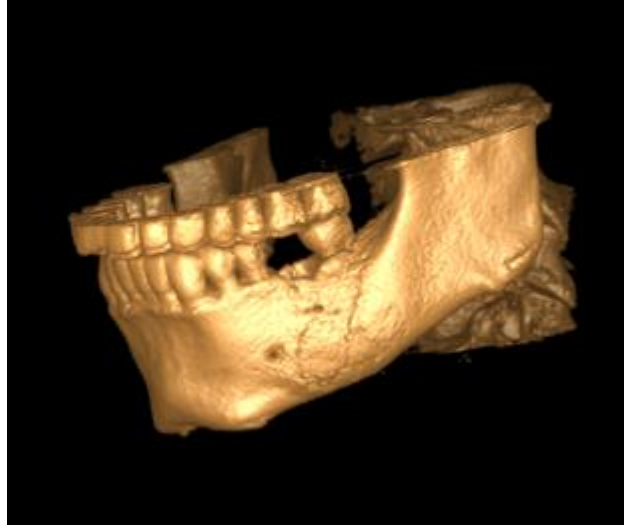
Guo ve ark. BT ve panoramik radyografi üzerinde yaptıkları değerlendirmelerde, evre 2 hastalarda kortikal perforasyona daha sık rastlandığını ve bu incelemenin BT ile yapılmasının panoramik radyografilere göre daha doğru olduğunu iddia etmişlerdir(102). Çalışmamızda ise kortikal perforasyon litik değişiklikler içerisinde kabul edilerek ayrıca değerlendirilmemiştir.

Soundia ve ark. evre 0 hastaları değerlendirdikleri çalışmalarında kortikal erozyon ve krater benzeri defekt bulgularını panoramik radyograf ve KIBT görüntüleri üzerinde incelemişlerdir. Hastaların %13'ünde yaygın kortikal erozyona rastlanırken, %57'sinde lokalize kortikal erozyon görülmüştür. Krater benzeri defektler ise %13 oranında yaygın olarak, %57 oranında da lokalize olarak izlenmiştir(105). Bu çalışmada non ekspoz MRONJ vakalarının ekspoz hale dönüşmesiyle, bahsi geçen litik değişiklikler arasında bir ilişki bulunamamıştır. Bizim çalışmamızda da kortikal erozyon, krater benzeri defektler ve kortikal perforasyon da dahil olmak üzere tüm litik değişiklikler ile güncel AAOMS sınıflaması arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Literatürdeki non ekspoz MRONJ vakalarında da litik değişikliklerin görüldüğü ve şiddeti arttıkça evre ciddiyetinin arttığı bulgusuna dayanarak, yeni evrelendirme sistemimizde litik değişiklikler değerlendirmede önemli bir yer almaktadır.

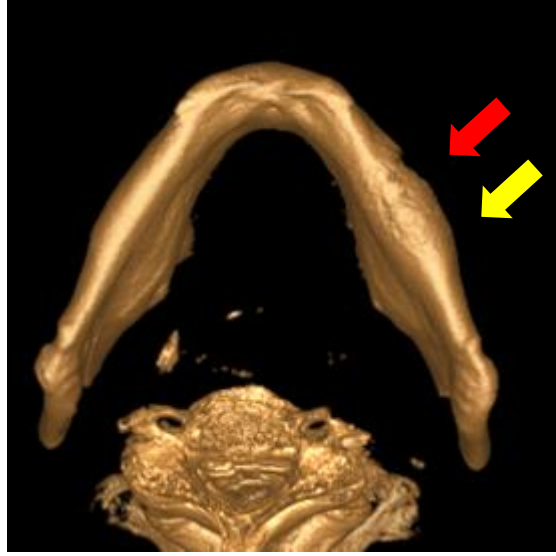
Shin ve ark.nın yaptıkları çalışmada MRONJ hastalarında cerrahi tedavinin başarısını etkileyen faktörleri araştırmışlar ve osteolizisin büyüklüğü ile iyileşme arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulmuşlardır(106). Çalışmamızda örneklem sayısının azlığı nedeniyle istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamış olsa da, litik değişikliklerin genişliğinin MRONJ'dan etkilenen alan genişliği ve MRONJ'un şiddeti ile ilişkili olduğu literatürde kabul görmektedir. Shin ve ark.nın yaptıkları çalışma litik değişikliklerin mevcudiyeti ve genişliğinin yeni evrelendirme sistemimizde önemli kabul edilen verilerden biri olduğunu destekler niteliktedir.



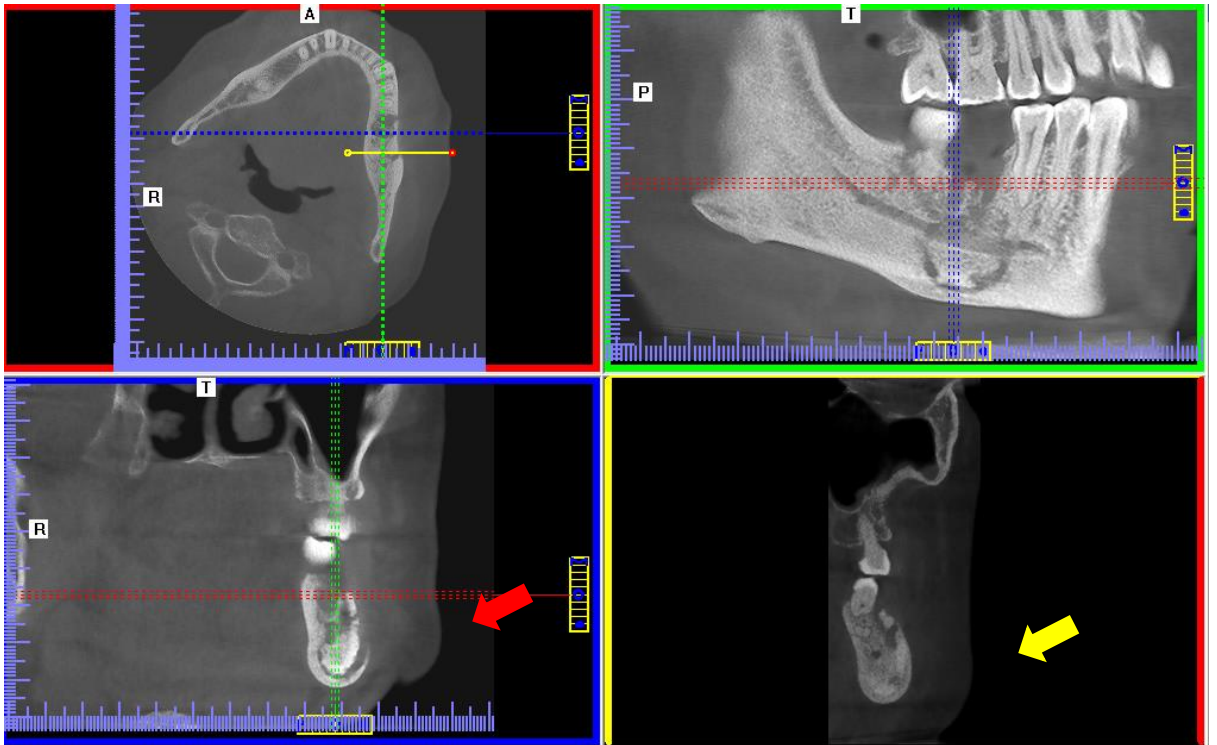
Resim 5.12: 4 numaralı hasta ilk başvuru (11.02.2015) KIBT görüntüsü. litik değişiklikler KRİ (skleroz:3, litik değişiklikler:3, sekester:0 periosteal reaksiyon:3, toplam KRİ puan:9)



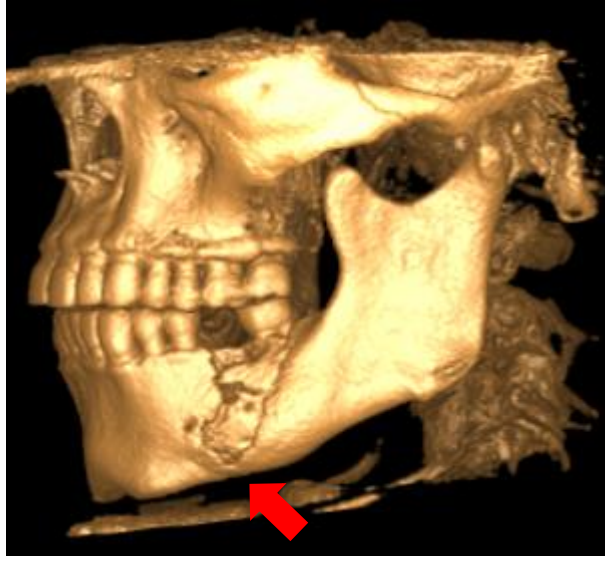
Resim 5.13: 4 numaralı hasta ilk başvuru 3 boyutlu görüntü.



Resim 5.14: 4 numaralı hasta ilk başvuru üç boyutlu görüntü. Litik değişiklikler (kırmızı ok) ve periosteal reaksiyon (sarı ok).



Resim 5.15: 4 numaralı hasta 6. Ay takip (06.08.2015) KIBT görüntüsü. Litik değişiklikler (kırmızı ok), periosteal reaksiyon (sarı ok).



Resim 5.16: 4 numaralı hasta 6. Ay takibi 3 boyutlu görüntüsü. Litik değişiklikler (kırmızı ok)

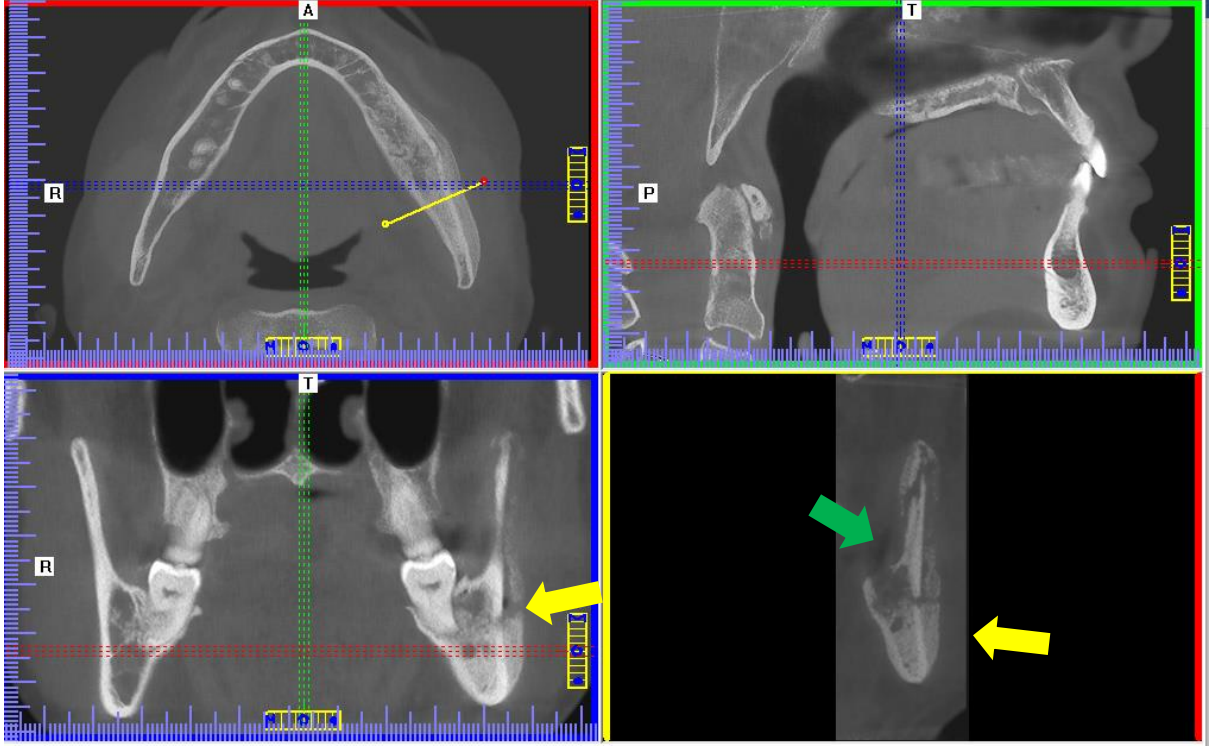
5.5 Neden sekester bulgusu değerlendirildi?

Sekesterasyon cansız kemiğin etrafını çevreleyen bir granülasyon dokusuyla canlı kemik dokusundan ayrılmasıdır. Zamanla ayrılmış olan nekrotik kemiğin etrafında epitelden bir sınır oluşur ve sonunda nekrotik kemik yumuşak dokudan kendiliğinden eksfoliye olur veya bir fistül oluşturur(107, 108).

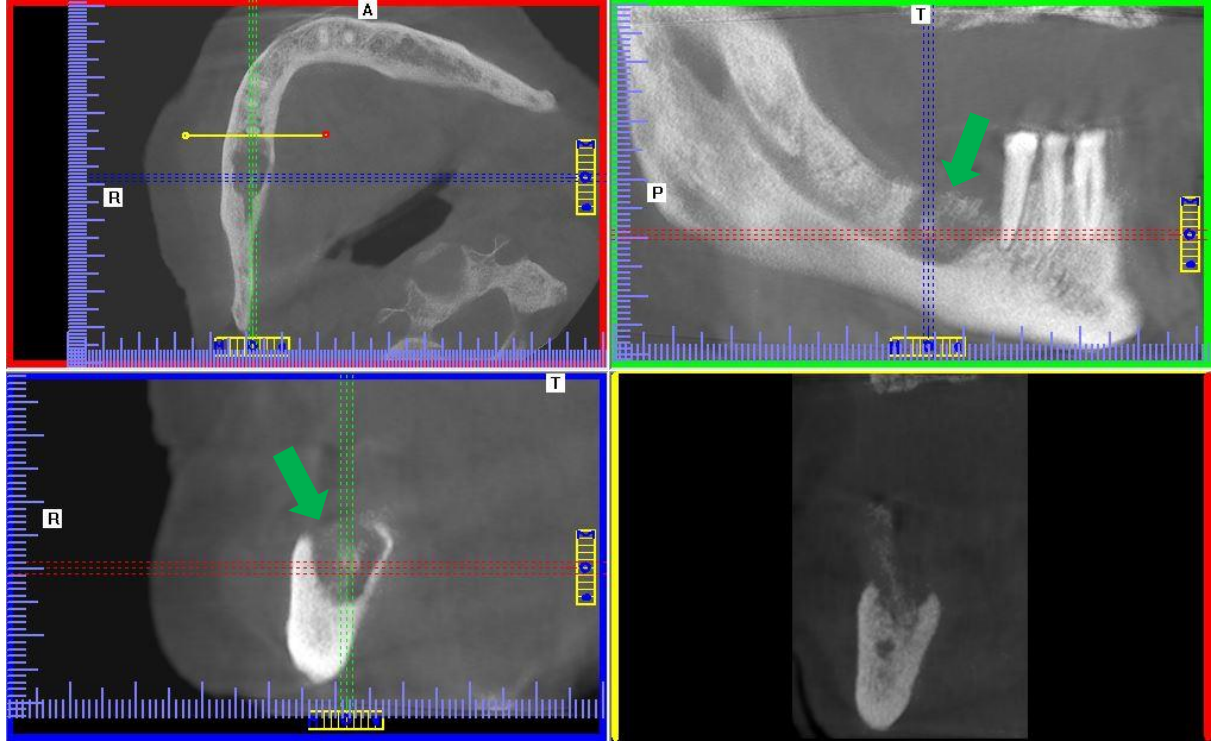
Wilde ve ark. yaptıkları çalışmada sekester bulgusunun MRONJ'un her evresinde karşılaşılabilen bir bulgu olduğunu ve diğer bulgulara göre daha az rastlandığını bildirmişlerdir. Çalışmalarında Wilde ve ark.ları kendi önerdikleri evrelendirme sistemini kullanmışlardır(91). Bu veri AAOMS sınıflaması ile benzerdir. Örneğin evre 0'da non ekspoz MRONJ'da sekester bulgusuna rastlanılabılırken, çok daha geniş bölgeleri kapsayan, enfeksiyon bulguları da gösteren bir sekester evre 2 olarak kaydedilebilir. Sekester varlığı görülen bir hasta konservatif tedavilerle durumu stabil olması sağlansa bile, sekesterin tekrar beslenebilmesi mümkün olmadığı için spontan iyileşme göstermeyecektir. Sekester kendiliğinden eksfoliye olabilir veya cerrahi tedavi gerektirebilir.

Soundia ve ark. çalışmalarında non ekspoz MRONJ vakalarında sekester izlenen hastaların %90'ında, takip sürecinde MRONJ evresinde artış ve ekspoz kemiğe rastlandığını belirtmişlerdir(105). Bizim çalışmamızda da ilk başvurusunda evre 0

olarak değerlendirilmiş 4 hastada 5 lezyona rastlanmıştır. Bu 5 lezyondan 4'ü (%80) takip sürecinde ağız içerisine ekspoz olurken, 1(%20) lezyon non ekspoz olarak kalmıştır. Bu veri de Soundia ve ark.nın çalışmasını destekler niteliktedir. Yeni evrelendirme sistemimizde tamamen kapalı mukoza varlığında sekester görülen hastalar, ekspoz olma riskinin yüksek olması nedeniyle prognozu doğru tespit edebilmek için evre 0 olarak değerlendirilmemiştir.



Resim 5.17: 9 numaralı hasta, sekesterasyon örnek (KRİ değerlendirme skleroz:3 , litik değişiklik:2 , sekester:3 , periosteal reaksiyon:3 toplam KRİ:11) Sekester (yeşil ok), periosteal reaksiyon (sarı ok).



Resim 5.18: 11 numaralı hasta ilk başvuru sekester bulgusu (yeşil ok) (kri değerlendirmesi skleroz: 3, litik değişiklikler:0, periosteal reaksiyon:0, sekester:2, toplam KRİ: 5)

Literatürde MRONJ lezyonlarının boyutu, tedavinin türü, yardımcı tedavilerin etkisi, komorbiditeler, litik değişikliklerin genişliği gibi pek çok etkenin MRONJ tedavisinde başarıyla ilişkisi araştırılmıştır. Ancak litik değişiklikler ve sekesterin birlikte görülmesinin iyileşmeyle olan ilişkisinin incelendiği bir yayına rastlanmamıştır. Çalışmamızda litik değişiklikler ve sekesterin birlikte kodlandığı durumda, klinik durumun kötüleştiği istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, iyileşmeyle olan ilişki örneklem azlığının da etkisi ile istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır. Ancak litik değişiklikler ve sekesterin birlikte görülmesi durumunun MRONJ lezyonunun gelişmeye devam etmesi ile ilişkili olabileceği düşünülerek, oluşumu tamamlanmış aynı boyutlardaki bir MRONJ lezyonuna göre prognozunun daha şüpheli olduğu söylenebilir. Bu nedenle evlendirme sistemimizde litik değişiklikler ve sekesterin birlikte görülmesi durumu belirleyici bir faktör olarak kullanılmıştır.

5.6 MRONJ hastalarında kortikal kemik kalınlığı

Torres ve ark. mandibular inferior kortikal kemik kalınlığını panoramik radyografi görüntüleri kullanarak ölçtükleri çalışmalarında MRONJ hastalarında

inferior kortikal kemik kalınlığının belirgin şekilde arttığını ve bu artışın kümülatif zolendronate dozuyla anlamlı derecede bir ilişki sergilediğini bildirmişlerdir(109). İntravenöz bifosfonat kullanımı için 12 dozdan fazla olan, oral bifosfonat kullanımı için 3 yıldan uzun süredir kullanım hikayesi bulunan hastalar daha yüksek risk grubu olarak kabul edilmektedir. Çalışmamızda da kortikal kemik kalınlığı ile artan MRONJ riskinin ilişkisi araştırılmıştır ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışmamızda daha yüksek risk grubu diye tanımlayabildiğimiz 11 hasta varken, risk grubu dışında tanımlanan hasta grubunun yalnızca 3 kişi olduğu belirtilmelidir. Bu da istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç çıkmamasının nedenidir. Ancak veriler incelendiğinde bukkal, lingual ve inferior kortikal kemik kalınlığı artışları için risk grubu dışında kalan hastalarda ortalama değerler sırasıyla 0.41, 0.36 ve 0.28 mm iken, risk grubu hasta grubunda 0.50, 0.65 ve 0.62 mm olarak tespit edilmiştir. Çalışmaya dahil edemediğimiz diğer hastalarımızda da, Torres ve ark. yaptıkları çalışmadaki bulguları destekler nitelikte kümülatif bifosfonat dozuyla kortikal kemikte kalınlaşma miktarı arasında bir ilişki olduğunu görmekteyiz.

Hamada ve ark. ile Taniguchi ve ark. yaptıkları çalışmalarda kortikal kemik , kansellöz kemik dansitelerinde ve kortikal kemik kalınlığı ile bifosfonat uygulama yolu , kullanım süresi (3yıldan az veya 3 yıldan fazla) arasında bir ilişki bulunmadığını bildirmişlerdir(94, 95). Literatürde oral bifosfonatlar için 3 yıl kullanım sonrası, intravenöz bifosfonat kullanımı için 12 ay kullanım sonrası MRONJ gelişim riskinin arttığı bildirilen çalışmalar da mevcuttur(28, 56). Bizim çalışmamızda da kortikal kemik ölçümleri ve bifosfonat kullanım süresi ile ilgili yaptığımız değerlendirmelerde önceki bulguları destekler yönde anlamlı bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır. Çalışmamıza dahil olan hastalardan 3 yıldan daha az süredir bifosfonat kullanımı olan 9 hasta varken, 3 yıldan daha uzun süredir bifosfonat kullanan 5 hasta bulunmaktadır. Hamada ve ark. çalışmalarında toplam 20 MRONJ hastasında ölçüm yapmışlar ancak 3 yıldan az ve 3 yıldan fazla süredir ilaç kullanan hasta sayılarını belirtmemiştir(95). Taniguchi ve ark.nın çalışmasında ise 21 hastada 3 yıl ve daha uzun süre ilaç kullanımı mevcutken, 3 yıldan az bifosfonat kullanım hikayesi olan yalnızca 3 hasta

bulunmaktadır(94). Çalışmaya dahil olan kişi sayısının az olması da istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara ulaşmayı etkileyen faktörlerdendir.

Koo ve ark. yaptıkları çalışmada BT üzerinde kortikal kemik kalınlığı ve kortikal kemik oranı adını verdikleri ölçümleri yapmışlardır. Kortikal kemik oranını koronal kesitlerde okluzal plana paralel, tüm kemik kalınlığından, kansellöz kemik kalınlığını çıkarıp bu değeri tüm kemik kalınlığına bölerek elde etmişlerdir. Araştırmacılar mandibular kortikal kemik kalınlığında anlamlı farkın MRONJ hastaları ve kontrol grubu arasında olduğunu, MRONJ gelişmeyen ancak bifosfonat kullanımı hikayesi olan hastalarda ise belirgin bir fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Bu nedenle yazarlara göre mandibular kortikal kemik kalınlığı erken tanıda kullanılamaz. Ancak kortikal kemik oranının MRONJ hastaları ile hem kontrol grubu hem de bifosfonat kullanımı olan ama MRONJ gelişmeyen hasta grubu arasında anlamlı farklılıklar gösterdiği, buna bağlı olarak da erken tanıda kullanımının düşünülebileceği çalışmanın sonuçları arasındadır. Koo ve ark. yaşa ve 4 yıllık bifosfonat uygulama perioduna göre kortikal kemik kalınlığında anlamlı bir değişiklik olup olmadığını da araştırmış ancak anlamlı bir farklılık bulamamışlardır. Araştırmacılara göre bu sonuç hasta grubunun düşük sayıda olmasıyla ilişkilidir(48). Bizim çalışmamızda da ilaç kullanım süresi ile kortikal kemik kalınlıkları arasında anlamlı bir fark bulunamamış olup, bu durumun az sayıda hastanın değerlendirilmesinden kaynaklandığı düşünülebilir.

Iwata ve ark. MRONJ hastalarında kortikal kemik kalınlığı ölçümleri yaptıkları çalışmada, bu ölçümlerin MRONJ hastaları ile kontrol grubu arasındaki değerlendirmede kullanılabileceğini ancak gözlemciler arası güvenilirliğin düşük olduğunu bildirmişlerdir. Ayrıca kortikal kemik kalınlığı ile ilaç uygulama periodu (3 yıldan az, 3 yıl ve daha fazla olmak üzere) karşılaştırılmış, ancak bizim çalışmamıza benzer bir şekilde anlamlı bir sonuç bulunamamıştır. Bunun yanı sıra, evreler ve kortikal kemik kalınlığı arasındaki ilişki araştırılmış ve yine anlamlı bir ilişki bulunamadığı bildirilmiştir(47). Bu nedenle araştırmacılar Hamada ve ark. daha önce bildirdiği kortikal kemik kalınlığı ile MRONJ evreleri arasında bir ilişki bulunmadığı sonucuna katıldıklarını belirtmişlerdir(95). Iwata ve ark. na göre evre 0 ve evre 1

hastalarda kortikal kemik ölçümüne dayalı tanı konulması mümkün görülmemektedir. Bu nedenle yazarlara göre göz önünde bulundurulması gereken diğer bir olasılık kortikal kemik kalınlığının yalnızca antirezorptif ajanların etkileriyle değil, nedenin osteosklerozun yanı sıra osteolitik değişikliklerle de ilişkili olmasından kaynaklanıyor olabileceğidir.

Gönen ve ark. 25 MRONJ hastası ve 20 kontrol grubu hastasını dahil ettikleri çalışmalarında KIBT görüntüleri üzerinde bukkal, lingual ve apikal kortikal kemik kalınlıklarını ölçmüşlerdir. Bukkal ve lingual kalınlık ölçümlerin koronal kesitte mental foramenin altından çizilen horizontal doğrunun hemen altından, apikal kalınlık ölçümlerini ise mandibula alt kenarında dik çizilen bir çizginin yanından yapmışlardır. Yazarlar bukkal ve apikal kemik kalınlıklarının kontrol grubuna göre anlamlı derecede daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Sonuçlara göre MRONJ ile kontrol grubundaki hastaların lingual kortikal kemik kalınlıkları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır(110).

Gönen ve ark.'nın çalışmasında kullanılan ölçüm metodu ile benzer teknik kullanılmış olsa da bizim sonuçlarımız sağlıklı bireylerden oluşan bir kontrol grubuyla kıyaslanmamıştır. Çalışmamızın daha önce Koo ve ark., Hamada ve ark., Iwata ve ark. ve Torres ve ark.'nın çalışmalarından farkı ise bukkal, lingual ve kortikal kemik kalınlıklarının ayrı ayrı ölçülerek tekrarlayan ölçümlerden elde edilen farkın değerlendirilmiş olmasıdır. Literatürde kemik kalınlıklarının bifosfonat kullanımı ve benzeri ilaçlarla artmış olduğu bilgisi mevcuttur ancak takip edilen MRONJ hastalarında bukkal, lingual ve apikal kortikal kemik kalınlıklarındaki değişikliklerin incelendiği bir çalışmaya rastlanmamıştır. Çalışmamızda bu yöntemi kullanma amacımız da MRONJ hastalarının evreleri, ilaç kullanım süreleri ve dozları, patolojik kırık riski ile kemik kalınlıklarındaki artış miktarlarını incelemektir. Elde ettiğimiz sonuçlar daha önce de bahsettiğimiz gibi istatistiksel olarak anlamlı bulunamamış olsa da klinik olarak anlamlı olduğu düşünülebilir. Cerrahi geçiren hastalarda kortikal kemik kalınlıkları arasında en büyük değişim sırasıyla inferior, lingual ve bukkal kortikal kemikte gerçekleşmiştir (0.50, 0.43, 0.35 mm). Cerrahi olmayan hastalarda ise

kortikal kemik artışı sırasıyla lingual, bukkal ve inferior kortikal kemikte izlenmiştir (0.80,0.66,0.62).

Kortikal kemik kalınlık farkları ve patolojik kırık riski arasındaki ilişki incelendiğinde anlamlı bir fark bulunamamasına rağmen, klinik olarak patolojik kırık riski olmayan hastalarda en fazla kortikal kemik artışı inferior kortekste görülürken, patolojik kırık riski olan hastalarda en fazla kortikal kemik artışı lingual kemikte kaydedilmiştir. Patolojik kırık riski var olan belirlediğimiz hastalarda litik değişikliklerin inferior alveolar kemik sınırını aşmış olduğu düşünülecek olursa, bukkal ve inferior kortikal kemiklerin daha fazla etkilenmesi beklenen bir sonuçtur. Çalışmamıza göre bir başka görüş de patolojik kırık riski olan hastalarda, lingual kemikte görülen artışın, lingual flebin çoğu vakada intakt bırakılan bir bölge olması ve buna bağlı ilaç etkinliğinin devamlılığının bu kemikte daha rahat izlenmesi olarak düşünülebileceğidir.

5.7 MRONJ'da HU değerleri

Güncel literatür incelendiğinde implant stabilitesi, periapikal lezyonların iyileşmesi gibi çeşitli sorulara yanıt bulmak için, kemik mineral dansite değerlerini KIBT görüntüleri üzerinde ölçen pek çok çalışma bulunmaktadır(111-113).

Yüksek kontrastlı yapıların düşük dozda yüksek uzaysal çözünürlükte görüntülenebilmesi ve 3 boyutlu görüntülerinin elde edilebilmesi nedeniyle KIBT, kemik yapıların kantitatif ve kalitatif ölçümlerinin yapılabilmesine izin vermektedir. Dolayısıyla hem sosyoekonomik maliyetler, hem de sık takip gerektiren durumlarda pek çok araştırmacı KIBT'yi tercih etmektedir(114).

Çankaya ve ark. da yaptıkları hayvan deneylerine dayanarak KIBT üzerinde ölçülen HU değerlerinin MRONJ tanısında etkili olduğunu bildirmişlerdir(115).

Metzler ve ark. yaptıkları çalışmada 24 MRONJ ve 24 kontrol grubunda KIBT görüntüleri kullanarak kemik dansite değerlerini ölçmüşlerdir. MRONJ görülen hastalarda yaptıkları ölçümler, MRONJ bölgesinin yakın komşuluğundaki alandan, MRONJ görülen taraftan ve çenenin karşı tarafındaki alandan yapılmıştır. MRONJ'a

komşu bölgenin kemik dansitesini ölçerken, demarkasyon hattının anterior, posterior ve kaudalinde bulunan 3 ölçüm değerlendirilmiştir. Bulgularına göre MRONJ sahasına komşu kansellöz kemikteki dansite değerleri diğer bölgelerden daha yüksektir. Yazarlar bu durumu ekspoz kemik varlığının ve gecikmiş yara iyileşmesinin inflamatuvar bir sürece ilerleyerek kondensing osteitiste de olduğu gibi osteosklerotik kemik alanı oluşması için tetikleyici bir faktör olmasına bağlamaktadırlar (114). Çalışmamızda Metzler ve ark.dan farklı olarak yalnızca demarkasyon hattının kaudalinden yapılan ölçüm kullanılmıştır. Ayrıca çalışmamızda Metzler ve ark.nın çalışmalarına benzer şekilde kemik dansite değerlerinde AAOMS evre 1 ve 2 arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır(114). Kemik dansite değerleri, dansite değerlerinden elde edilen oranlar ve evreler arasındaki korelasyonun incelenmesi sonucunda anlamlı bir ilişki gözlenememiştir. Bu durum MRONJ evrelendirme sistemlerinin yalnızca radyolojik verilere dayandırılmaması gerektiğini gösterir.

Gönen ve ark. çalışmalarında 25 MRONJ ve 25 kontrol hastasında KIBT üzerinde intrakortikal ve kansellöz kemik dansite değerlerini ölçmüşlerdir. Ölçümlerde ROİ'yi 0.5 mm² olarak belirlemişler ve intrakortikal kemik dansitesinin kontrol grubuyla karşılaştırıldığında azaldığı sonucuna varmışlardır. Bunun nedeni olarak da bifosfonatların intrakortikal ve endokortikal remodellingi engellemelerini göstermişlerdir.

Guggenber ve ark.nın yaptıkları bir çalışmada kantitatif ölçümleri her iki taraf mandibula posterior ve anterioru kapsayan 10 mm² ROİ (region of interest, ilgilenilen bölge) üzerinde olacak şekilde kaydetmişlerdir. Yaptıkları çalışmada ölçümleri yapan iki radyolog arasındaki tutarlılık neredeyse mükemmel (0,864 ve 0,948) olarak bulunmuştur. Bu çalışmada mandibula sağ posteriora etkilenen tarafta yapılan dansite değerleri ortalama 946,1 (±63.3), etkilenmeyen taraf mandibula posterior bölge dansite değeri ortalama 855,6 (±76,6) olarak ölçülmüştür ve bu değerler arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur. Guggenberg ve ark. çalışmalarında MRONJ hastalarında BT'de dansite ölçmede karşılaşılan zorluklardan da bahsetmiştir. Araştırmacılara göre MRONJ'dan etkilenen bu nedenle hacim kaybı ve dansite değişikliklerinin yaşandığı bölgelerde ROİ belirlenirken istemeden sklerotik

alanlardan ölçüm yapılabileceğini bildirmişlerdir(9). Ölçümlerde bu hataları aza indirebilmek amacıyla çalışmamızda ROİ değeri 5mm² olarak belirlenmiştir.

Literatürde çalışmamızda olduğu gibi sekester ve komşu kemik üzerinde dansite değeri ölçen başka bir çalışmaya rastlanmamıştır. Daha önce yapılan çalışmalar, farklı doz ve sürede gelişen MRONJ sonucu kortikal ve kansellöz kemikte dansite değişiklikleri olduğunu bildirmiştir. Yine literatürde kemik turnoverının kansellöz kemikte kortikal kemiğe göre daha hızlı olduğu ve kansellöz kemik dansite ölçümlerinin MRONJ erken tanısında kullanılabileceğini bildirilmiştir(95).Ancak daha önce kemikteki bu değişimlerin tedavi başarısını nasıl etkilediğine ilişkin bir değerlendirmeye literatür taramasında rastlanmamıştır. Çalışmamızda sekester, komşu kemik ve marker alanından yapılan ölçümler ve bu ölçümlerden elde edilen değerler ile iyileşme, ilaç kullanım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Ancak daha geniş sayıda hasta gruplarıyla yapılacak olan çalışmalarda daha anlamlı sonuçlar elde edilebileceğine inanmaktayız.

5.8 MRONJ evrelendirme sistemleri

MRONJ'un ilk tanımlandığı zamandan günümüze, çeşitli evrelendirme sistemleri öne sürülmüştür. Weitzman ve ark. tarafından 2007 yılında önerilen MRONJ evrelendirme sistemi bunlardan birisidir. Weitzman ve ark.ları MRONJ hastalarına yaklaşımda ağız içi bulguları MRONJ'u düşündüren ve altı haftalık uygun tedavi ile takip süresinden sonra iyileşme görülmeyen vakaları MRONJ olarak kabul etmişlerdir. Vakaları lezyonların ciddiyeti ve genişliğine göre sınıflandırmışlardır. Lezyon ciddiyeti sınıflamasında semptomları 1-4 arasında, sırasıyla asemptomatik, hafif, orta ve şiddetli olarak derecelendirmişlerdir. Lezyon büyüklüğüne bağlı sınıflamaları ise 1A ile 4B arasında sekiz alt grubu içermekte olup; en geniş çaptaki ölçümü 0.5 cm'den küçük lezyonlardan 2cm'den büyük lezyonlara kadar, tek veya birden fazla lezyon olmasını da göz önüne alan bir evrelendirme sistemidir(57). Fakat bu sınıflama yalnızca klinik bulguları göz önüne alması ve nispeten karmaşık bir sınıflama olması nedeniyle yaygın bir şekilde kabul görmemiştir.

McMahon ve ark.ları AAOMS sınıflamasının sadece ileri evrelerdeki hastalara yönelik olduğunu, bir hastalığa ideal tedavi bulunabilmesi için erken dönem bulguların da sınıflama sistemlerinde yer alması gerektiğini savunmuşlardır. Bu nedenle femur başı osteonekroz sistemine benzer, altı alt gruptan oluşan bir evrelendirme sistemi önermişlerdir. Bu sistem ağrı ve diğer enfeksiyon bulguları, ekspo nekrotik kemiğin boyutunun 2 mm'den az, 2 mm'den çok veya 4 mm'den çok olması gibi klinik bulguların yanı sıra, BT, sintigrafi ve MR görüntülerine de dayanan bir sistemdir(58). Ancak yine günlük klinik uygulamalar için karmaşık bir sistem olması nedeniyle kullanımı yaygınlaşmamıştır.

Kwon ve ark. Tip 1 kolajen C terminal telopeptid (C-terminal Cross-Linking Telopeptide of Type 1 Kollagen, CTX) seviyesinin MRONJ evrelendirmesinde hastalığın ciddiyetinin ve risk değerlendirmesinin yapılması açısından faydalı olduğunu öne sürmüşlerdir. Bu amaçla hastaların CTX değerleri düşük, orta ve yüksek riskli olarak ayrılmış, MRONJ lezyonları da buldukları çene ve AAOMS sınıflamasındaki evresine göre puanlandırılmıştır(116). Bu yaklaşım da CTX değer hesaplaması klinik kullanımda yaygınlaşmadığı için sıklıkla tercih edilmemektedir.

Bedogni ve ark. önerdikleri evrelendirme sisteminde BT bulguları ile klinik bulguları birlikte değerlendirmişlerdir. 2012 tarihli çalışmaları, daha önce yapılan MRONJ ile ilgili literatürdeki çalışmalara dayanmaktadır ve klinik olarak sistemin uygulanabilirliğini incelememişlerdir. Bu evrelendirme sisteminde lokal, yaygın ve komplike MRONJ olmak üzere 3 ana evre bulunmaktadır. Lokal ve yaygın MRONJ vakalarında semptomatik veya asemptomatik olmalarına göre iki alt evre daha tanımlamışlardır. Komplike MRONJ olarak tanımlanan evrede ise hastalığın semptom verip vermemesine bakılmaksızın; ekstraoral fistül, ora nasal fistül, patolojik kırıklar gibi bulguların mevcut olması yeterli bulunmuştur(117).

Ruggiero ve Kohn 2015 yılında yayınladıkları makalede 337 hastanın MRONJ özellikleri ile tedavi sonuçlarını incelemişler, evre 1 ve 2'de evre 3'e göre olumlu sonuçlara ulaşma olasılığının daha yüksek olduğunu, bu durumun da güncel kullanılmakta olan evrelendirme sisteminin geçerliliğini ispatlayan bir sonuç

olduğunu bildirmişlerdir. Ancak çalışmanın sonuçları incelendiğinde 82 evre 1 hastasından 42 hastada iyileşme veya iyi yönde gelişme, 40 hastada ise kötüleşme veya stabil kalma kaydedilmiştir. 163 evre 2 hastasının 99'unda iyileşme 64'ünde ise kötüleşme veya stabil kalma görülmüştür. 92 evre 3 hastasının 55'inde iyileşme veya gelişme, 37'sinde kötüleşme veya stabil kalma görülmüştür. Evre 1 ve evre 3 ile evre 2 ve evre 3'teki pozitif sonuçlar kıyaslandığında, evre 3'e göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha iyi sonuçlar alınabildiği görülmektedir. Fakat her üç evre arasındaki iyileşme değerleri incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşamadığı dikkat çekmektedir. Bu sonuçlar da bizim görüşümüzce evre 1 ile evre 3 hastalar ve evre 2 ile evre 3 hastalar arasında belirgin farklılıklar düşünülebileceğini; ancak evre 1 ve evre 2 arasındaki farkın halen belirsizliğini koruduğunu göstermektedir. Ayrıca çalışmalarında ulaştıkları bir diğer sonuç da cerrahi olan hastaların iyileşmesindeki olumlu sonuçların cerrahi olmayan hastalara göre 28 kat daha yüksek olduğudur(61).

AAOMS sisteminin eleştirilen yönleri incelendiğinde, bunlardan birinin evre belirlenmesinde radyolojik bulgulara başvurulmuyor olmasıdır. Komisyon üyeleri yalnızca radyografik verilere dayalı bir sistemin faydalarının ve risklerinin farkında olduklarını, vakaların güncel tanımlamasında hastalığın gerçek frekansını olduğundan az göstermeye neden olabileceklerini vurgulamışlardır. Diğer bir açıdan da radyografik bulguların tanıya dahil edilmesiyle hastalık insidansının yanlış pozitif olgularla artmasının muhtemel olduğunu belirtmişlerdir(6). Bu nedenle sınırlı radyografik bulgu vaka tanımlamasında yer almaktadır. Fakat öncelikle klinik gözlemlere ve sınırlı radyografik verilere dayalı bu sistem ile hastaların tanı ve takibinde zorluklar yaşanmaktadır.

AAOMS evrelendirme sistemi ile ilgili en çok tartışılan konulardan biri, non ekspoz MRONJ olarak tanımlanmış vakaların sınıflamadaki yeridir. Bu vakaları güncel sınıflamaya dahil edebilmek için AAOMS 2014 yılında son güncellemesi ile evre 0'ın non ekspoz MRONJ vakalarını kapsadığını bildirmiştir. Ayrıca evre 0'ın daha önce evre 1, evre 2 ve evre 3 hastalarının iyileşmesi ve klinik ekspoz kemik izlenmemesi durumunu da kapsadığını bildirmişlerdir(6). Bu evrenin birbirinden çok farklı bu iki

durumu kapsıyor olması tartışılması gereken noktadır. Çünkü evre 0'ın kapsamı değiştirilse de tedavi yönetimi değiştirilmemiştir. Evre 0 için önerilen tedavi seçeneği antibiyotik ve ağrı kesicilerin kullanımınıdır. Ancak iyileşme olarak kabul edilen bir durumda semptomların devam etmesine rağmen, bu hastaların halen evre 0 olarak kabul edilmesi, tedavi başarı sonuçlarında yanıtıcı rol oynamaktadır. Ayrıca evre 0 hastalarının %50'sinin evre 1, 2 ve 3'e ilerlediği literatürde belirtilmektedir(118). Saundia ve ark yaptıkları çalışmada, non ekspoz klinik durumdan ekspoz kemik görülen evreye geçişte, sekester varlığının önemli rol oynadığını, sekester görülen hastaların %90'ının ekspoz kemik görülen evrelere ilerlediğini bildirmişlerdir(90).

Sonuç olarak AAOMS'un en son 2014'te güncellemiş olduğu evrelendirme sistemi halen en yaygın kullanılan sistemdir. Ancak mevcut sistemle ilgili tartışmalı birçok nokta bulunmaktadır. Bagan ve ark.'na göre güncel AAOMS evrelendirme sistemindeki eksiklerden biri, MRONJ lezyonlarının kemikte sebep olduğu değişikliklerin kapsamının belirlenememesidir(96). Mandibulada 1cm² boyutlarında enfeksiyon bulguları gösteren bir lezyon evre 2 olarak sınıflandırılırken, alveol kemikle sınırlı ancak tüm sağ mandibula yarısını etkilemiş olan ve enfeksiyon bulgularına rastlanılan bir lezyon yine evre 2 olarak sınıflandırılmaktadır. Bu iki lezyona tedavi yaklaşımlarının da tedaviye alınacak cevabın da farklı olması ise kaçınılmaz bir sonuçtur. Bu nedenle literatürde yalnızca evre bilgisine ulaşılabilen, lezyonların büyüklükleri, radyolojik olarak etkiledikleri alanların belirgin olmadığı vakalar sebebiyle MRONJ tedavilerinin başarısının belirlenmesi de yanıtıcı olabilmektedir.

AAOMS evrelendirme sistemiyle ilgili tartışılan tüm bu noktalar göz önüne alınarak klinik durumun ve radyografik bulguların göz önüne alındığı bir evrelendirme sisteminin hasta tanı ve takibinde daha faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Literatürde MRONJ değerlendirilmesinde rutin olarak kullanılması kabul edilen bir radyografi türü ve radyolojik inceleme yöntemi bulunmaması çalışmaların değerlendirilmesinde standardizasyonu engeller. Çalışmamız MRONJ hastalarında radyolojik inceleme yöntemi önermesi nedeniyle de büyük bir öneme sahiptir.

5.9 MRONJ tedavi yöntemleri

AAOMS'un mevcut MRONJ tedavi önerileri konusunda birçok tartışma mevcuttur. Bunlardan biri AAOMS sınıflamasında cerrahi tedavinin yalnızca evre 3 için öneriliyor olmasıdır. Bu önerilere göre evre 2 için sadece yumuşak doku irritasyonunu azaltmaya yönelik yüzeysel debridman tavsiye edilirken, cerrahi rezeksiyon evre 3 için öneriler arasında yer almaktadır. Bir diğer tartışmalı konu ise AAOMS'un belirlediği tedavi amaçlarıdır. Bunlar öncelikle enfeksiyonun ve ağrının kontrol altına alınması, nekrotik kemiğin ortadan kaldırılması veya ilerleyişinin yavaşlatılmasıdır. Ancak hastaların hayat kalitesinin arttırılmasından bahsedilmemektedir.

Ferlito ve ark. yaptıkları gözlemsel çalışmada, 94 hastayı kemik sekesteri oluşuncaya kadar anti bakteriyel ağız gargaraları, antibiyotikler ve anti inflamatuvar ajanlar kullanarak takip etmişler ve sekesterin oluşmasının ardından hastaları opere etmişlerdir. Çalışmalarında hastaların ilk gözlem altına alındıkları andan sekester oluşumuna kadar geçen sürenin ortalama 8 ay (5-11 ay aralığında) olduğunu bildirmişlerdir. 3 hastanın ise sekester oluşumundan önce ağrı şikayetlerinin giderilememesi nedeniyle opere edildiğini belirtmişlerdir. Çalışmaya dahil ettikleri hastalar arasında 86 hasta evre 2, 8 hasta ise evre 1 olarak kaydedilmiştir. Bütün hastalarda yumuşak doku iyileşmesinin tamamlandığı, 6. ay kontrolünde yeni MRONJ oluşumuna rastlanmadığı bildirilmiştir. Sekester oluşumundan önce opere edilerek çalışma dışı bırakılan 3 hastada da MRONJ rekürrensi ve ekspoz nekrotik kemiğe rastlandığı görülmüştür. Takipler sırasında zoledronata ara verilen veya başka bir bifosfonatla tedaviye devam edilen hastalarda sekester gelişiminin daha hızlı olduğu da Ferlito ve ark.'nın bulgularından biridir(119). Bu çalışma bizim bulgularımızı destekler niteliktedir. Sekester oluşumu tamamlanarak tedavi edilen hastaların, sekester oluşumu tamamlanmadan litik değişiklikler devam ederken tedavi edilen hastalara göre daha başarılı olduğu bizim çalışmamızın da bir sonucudur. Ferlito ve ark.'nın çalışmasından farklı olarak çalışmamızda radyolojik olarak sekester tanımı yapılmış ve demarkasyon hattı olarak tanımlanan hatta dikkat çekilmiştir. Oluşumu başlamış ancak 3'te 2 oranında tamamlanmış sekester varlığında yapılacak olan cerrahi sonrası rekürrens riskinin daha yüksek olduğunu öngörmekteyiz. Bu nedenle

özellikle sistemik durumu tekrarlayan cerrahiler için uygun olmayan, zoledronat tedavisine ara veremeyen, antibiyotik ve ağız gargaraları kullanımı ile semptomlarında rahatlama sağlanabilen hastalarda Ferlito ve ark.nın da önerdiği gibi sekester oluşumunun tamamlanması için beklenilerek hastaların daha sonra opere edilmesi tarafımızdan daha iyi bir tedavi seçeneği olarak görülmektedir.

Ristow ve ark.'nın AAOMS evre 1 hastalarda cerrahi olmayan konservatif tedavinin uygunluğunu inceledikleri çalışmalarında, 75 hastada 92 lezyon takip edilmiş ve bunlardan yalnızca 8 lezyonda (%8,7) mukoza bütünlüğünün tamamen sağlanabildiği görülmüştür. Ortalama $16,1 \pm 14,1$ aylık takipten sonra tedaviye direnç gösteren 84 lezyonun ise daha ileri evreye geçiş gösterdiği izlenmiştir. Antibiyotik ve anti inflamatuvar tedavinin her 10 vakadan 3'ünde (%32) enfekte bir evreden, enfekte olmayan stabil bir evreye geçişi sağladığı görülmüştür. Ancak bu vakalarda ekpoz nekrotik kemik varlığı ve mukozal bütünlüğün sağlanamamasına bağlı olarak, hastaların protetik tedavileri yapılamamıştır. Bu durum hastaların hayat kalitesinde bir düşüşe yol açmaktadır. Bu çalışmaya göre evre 1'de cerrahi olmayan konservatif tedavi nadiren iyileşme ile sonuçlanmaktadır, bu endikasyon cerrahi tedaviyi kabul etmeyen veya sistemik durumu cerrahi için uygun olmayan hastalarla sınırlandırılmalıdır(120).

Bazı yazarlar AAOMS önerilerinin aksine erken evrelerde yapılan cerrahi tedavinin daha başarılı sonuçlar verdiğini savunmaktadır.

Hayashida ve ark. cerrahi olmayan konservatif tedavinin amacının tam iyileşme sağlamak olamayacağını, ancak tedavinin semptomlarda iyileşmeyi hedeflediğini ve bu nedenle konservatif tedavinin sıklıkla hastaların yaşam kalitesini düşürdüğünü belirtmişlerdir. Buna dayanarak yaptıkları çok merkezli çalışmada, 361 hastayı 3 ila 81 ay arasında takip etmişlerdir. Cerrahi olmayan hastaların %25,2'sinde, cerrahi olan hastaların ise %76,7'sinde tamamen iyileşme görüldüğünü bildirmişlerdir. Çalışmada iyileşme üzerinde etkili olan diğer faktörler de gözden geçirilmiş ve düşük doz bifosfonat kullanan hastalarda iyileşmenin daha yüksek oranda olduğu rapor edilmiştir. Yazarların vurguladığı bir diğer konu da konservatif

cerrahiye savunan pek çok yazarın aksine geniş cerrahi sınırların daha başarılı sonuçlar sağladığıdır. Ancak çalışmada sekester etrafını çevreleyen tüm sklerotik kemiğin alınması ve cerrahi tedavide primer kapatmanın gerekliliği gibi cevap bekleyen sorular olduğu da belirtilmiştir. Sonuç olarak Hayashida ve ark. erken cerrahi tedaviyi savunmaktadır(121).

Aljohani ve ark. denosumab ile ilişkili MRONJ görülen hastalarda yaptıkları retrospektif çalışmada cerrahi tedavinin, özellikle de floresan rehberli cerrahi tedavinin konservatif tedaviye tercih edilmesi gerektiğini savunmuşlardır. Çalışmanın retrospektif doğası gereği dahil edilen tedavi grupları arasında sayısal olarak farklılık bulunmaktadır. Hastaların 60'ına floresan rehberli veya konvansiyonel cerrahi tedavi uygulanırken, yalnızca 3 hastaya sadece konservatif tedavi denenmiştir. Yazarlar konvansiyonel cerrahi tedavinin başarı oranını %67,7, floresan rehberli cerrahinin başarı oranını ise %77,3 olarak bildirmişlerdir. Çalışmaya dahil olan hastalardaki lezyonların 49'u evre 2, 10'u evre 3, 7'si evre 1 ve 3'ü evre 0 olarak tanımlanmıştır. Aljohani ve ark.'nın çalışmasında opere olan bazı hastalarda konservatif tedavinin denendiği ve başarılı olmadığı bildirilmiş ancak sayı belirtilmemiştir(33).

MRONJ tedavisi ile ilgili literatürde pek çok yayın bulunmasına karşın bir tedavi protokolü üzerinde anlaşılmasının nedenlerinden birinin de hastaların klinik durumlarının tam olarak açıklanmaması olduğunu düşünmekteyiz. Pek çok çalışmada hastalar ilk başvurduklarında mevcut MRONJ evresi belirtilmesine karşın cerrahinin hemen öncesinde hastaların klinik durumundan bahsedilmemektedir. Pek çok çalışmada evre 2 ve evre 3 olarak başvuran hastalara operasyon öncesi semptomların giderilmesine yönelik rutin olarak antibiyotik verildiğini varsayabiliriz. Antibiyotik kullanımından bahsedilen çalışmalar olduğu gibi bu konuya hiç değinmeyen çalışmalar da mevcuttur. Ancak yine AAOMS sınıflaması üzerinden değerlendirildiğinde bu hastalar operasyon esnasında evre 1 olarak sınıflanabilecek hasta grupları olabilir. Bu evre kayması olarak tabir edilen durum, tedavilerin gerçek başarısının saptanmasında doğru sonuçlar elde etmemizi engelliyor olabilir.

Erken evrede cerrahi tedaviyi savunan yazarların makaleleri incelendiğinde, erken evre için kastedilenin yalnızca enfeksiyon belirtileri olmadan müdahale midir, yoksa MRONJ olgularının daha fazla genişlemesi beklenmeden yapılan müdahale mi kastedilmektedir bilinmemektedir. Pek çok çalışmada bu ayırım belirtilmemiştir. MRONJ'dan etkilenen alan genişliği arttıkça hastalığın kontrol altına alınmasının zorlaşabileceği ve morbiditenin arttığı düşünülürse, daha az alanı etkilemiş olan lezyonlar erken evre olarak kabul edilebilir. Ancak literatürde primer kapatmanın cerrahi tedavinin başarısını etkilediğine ve rekürrens riskiyle ilişkili olduğuna dair yayınlar mevcuttur(122, 123). Ve MRONJ'dan etkilenen alan arttıkça yumuşak doku etkilenme oranının da arttığı ve tedavi başarısını azaltan önemli faktörlerden birisinin de primer kapatma için yeterli dişeti bulunması durumu olduğu sonucuna varılabilir. Bu nedenle hastaların prognozunu değerlendirebilmek için dokunun durumunun incelenmemesi tarafımızca AAOMS evrelendirme sistemindeki eksikliklerden biri olarak görülmektedir.

Önerdiğimiz yeni evrelendirme sistemi prognoz ile ilgili bilgi vermesi nedeniyle evre bağımlı tedavi stratejilerinin uygulanabilmesi için uygun bir sistemdir. Antirezorptif ve antianjiyogenik ilaç kullanımı hikayesi olan, halen devam eden veya kullanımı planlanan hastalarda MRONJ'un nasıl geliştiği, bulguları ve alınması gereken önlemler ile ilgili eğitimler yapılmalı bu hastaların ağız hijyenine maksimum özeni göstermesi sağlanmalıdır. Genel olarak asemptomatik durumda olan hastalarda tarafımızca herhangi bir tedavi yöntemi önerilmemektedir. Özellikle evre 0, evre 1a ve evre 1b hastalar KO klinik durumda başvurduklarında tedaviye gerek yoktur. Ancak bu hasta gruplarında ilk başvuruda yüksek periosteal reaksiyona rastlanıyorsa bu hastalar sık kontrollere çağrılmalıdır. Oluşumu tamamlanmış bir sekester tespit edilen hasta gruplarında AAOMS önerilerinde de olduğu gibi cerrahi tedavi planlanmalıdır. AAOMS önerilerinden farklı olarak sekester ile birlikte litik değişiklik gözlenen hastalar 3-6 aylık takipler sonrasında litik değişiklik miktarında artış gözlemlenmiyorsa bu hastalarda cerrahi tedavi yapılabilir. Artmakta olan litik değişikliklerin izlendiği hastalarda eğer hastanın durumunun stabilitesi aralıklı veya devamlı antibiyotik, antiinflamatuvar tedavi ile sağlanabiliyorsa litik değişikliklerin sonlanması beklenebilir.

Cerrahi işlem esnasında mümkün olduğunca periosta zarar verilmemeli ve primer kapatma sağlanmaya çalışılmalıdır. Primer kapatmanın başarılamayacağı durumlarda sekester altında oluşan inflame epitel korunarak sağlıklı epitele dönüşene dek sık aralıklarla hasta takibi yapılmalıdır. Cerrahi tedavi türleri arasındaki başarının belirlenebilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

MRONJ hastalarında klinik ve radyografik bulguları birlikte değerlendirdiğimiz çalışmamızın sonuçlarına ve mevcut literatür bilgisine dayanarak;

- Hastaların klinik durumları, yapılacak olan tedavinin prognozunu etkilemektedir. K puanı ile anlatılan klinik durum ile iyileşme arasındaki ilişkiye bakıldığında k puanı arttıkça iyileşme oranının azaldığı görülmüştür.
- Skleroz, periosteal reaksiyon gibi radyolojik bulgular evre ciddiyeti ile direk ilişkili bulunmamıştır ($p>0.05$).
- AAOMS evrelendirme sisteminde radyolojik bulgulara özellikle yer verilmemesine rağmen litik değişiklikler ve sekester bulguları ile AAOMS evre ciddiyeti ilişkili bulunmuştur ($p<0.05$).
- Litik değişiklikler ve sekester bulgularının birlikte görüldüğü durumlarda klinik durumun kötüleştiği görülmüştür($p<0.05$). Klinik durumun kötüleştiği hallerde prognozun da kötüleştiği düşünülecek olursa litik değişiklikler ve sekester bulgusunun birlikte bulunması durumu ayrıca değerlendirilmesi gereken önemli bir veri olmaktadır.
- Takipler süresince litik değişiklikler ve sekester bulgusunun birlikte görüldüğü hastalarda cerrahi tedavi başarısıyla istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Çalışmamızda hasta sayısının az olması nedeniyle bu verilerin daha geniş örnekleme sahip çalışmalarda değerlendirilmesi uygun görülmektedir.
- Cerrahi tedavi uygun görülmüş hastalarda sekester – komşu kemik dansite oranının istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha düşük olduğu görülmüştür.
- MRONJ tedavilerinin gerçek başarısını belirleyebilmek için çalışmamızda olduğu gibi tedavi süresince dişetinin primer kapatmaya uygunluğu ve enfeksiyon bulgularının dahil edildiği, çalışmamızda

kullandığımız 4 gruptan ve 7 alt sınıftan oluşan klinik değerlendirme sistemine benzer bir klinik değerlendirme sistemi faydalı olacaktır.

- Literatürde önerilen bir radyolojik görüntü inceleme sistemi bulunmamaktadır. Çalışmamız bu nedenle de önemlidir. Radyolojik bulgulardan skleroz ve periosteal reaksiyon aksiyal eksende her iki taraf çene bölgesi birbiri ile kıyaslanarak incelenip, daha sonra litik değişiklik ve sekester bulguları MPR ekranında yeni kesitler oluşturularak koronal, sagittal ve aksiyel eksende doğrulanmalıdır.
- MRONJ olgularının ciddiyetinin belirlenebilmesi için radyolojik değerlendirmede KRİ puanlaması kullanılması faydalı görülmektedir.
- AAOMS evrelendirme sisteminden farklı olarak klinik bulguların yanısıra radyolojik bulgular da yeni sisteme dahil edilmiş olup, prognoz için daha doğru bilgi sağlayan bir sistem oluşturulmuştur. Çalışmamızın sonuçlarına göre bu sistem iyileşmeyi en çok etkileyen bulgulardan biri olan primer kapatmaya uygun yeterli diş eti varlığı ve enfeksiyon bulgularını, litik değişiklikler ve sekester bulgularının birlikte görülmesi durumunu ve toplam KRİ puan değerini dikkate almaktadır.
- Güncel AAOMS evrelendirme sisteminde en çok tartışılan konular olan non ekspoz MRONJ vakaları, evre kayması durumları önerdiğimiz yeni sistemde çözüme kavuşmuştur. Bu vakalar MRONJ ciddiyetinde bir yanılmaya sebep vermeyecek şekilde evrelendirilmişlerdir.
- Çalışmamızda evre bağımlı tedavi stratejilerinin uygulanabilmesi için daha uygun bir evrelendirme sistemi gereksinimine cevap veren bir evrelendirme sistemi önerilmiştir.

Çalışmamız yeni bir evrelendirme sistemi önermesi, prognoz ile ilişkili bazı radyolojik ve klinik faktörlere açıklık getirmesi açısından önemlidir. Ancak tek merkezli bir çalışma olması ve çalışmanın retrospektif doğası çalışmamızın eksiklerindedir. Ayrıca hasta grubumuzun çoğunlukla onkolojik nedenlerle bifosfonat kullanan hastalardan oluşması, buna bağlı olarak genel sağlık durumlarından dolayı artmış morbidite ve hasta takiplerinin zor olması da tedavi

başarımızla ilgili yorumlarımızı etkilemiş olabilir. Bu nedenle çok merkezli, prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Marx RE. Oral & intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: History, etiology, prevention, and treatment: Quintessence Publishing Company; 2007.
2. Chen JS, Sambrook PN. Antiresorptive therapies for osteoporosis: a clinical overview. *Nature Reviews Endocrinology*. 2012;8(2):81-91.
3. Erdem F, Gündoğdu M. Anjiogenesis ve anti-anjiogenik tedavi. *AÜTD*. 2005;37(1):1-6.
4. Al-Husein B, Abdalla M, Trepte M, Deremer DL, Somanath PR. Antiangiogenic therapy for cancer: an update. *Pharmacotherapy*. 2012;32(12):1095-111.
5. Mohamed HAM, Nielsen CEN, Schiodt M. Medication related osteonecrosis of the jaws associated with targeted therapy as monotherapy and in combination with antiresorptives. A report of 7 cases from the Copenhagen Cohort. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2018;125(2):157-63.
6. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014;72(10):1938-56.
7. Treister NS, Friedland B, Woo SB. Use of cone-beam computerized tomography for evaluation of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med O*. 2010;109(5):753-64.
8. Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, Fenner M, Vairaktaris E, Neukam FW, et al. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clin Oral Investig*. 2010;14(3):311-7.
9. Guggenberger R, Koral E, Zemann W, Jacobsen C, Andreisek G, Metzler P. Cone beam computed tomography for diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: evaluation of quantitative and qualitative image parameters. *Skeletal Radiol*. 2014;43(12):1669-78.
10. Stepan JJ, Alenfeld F, Boivin G, Feyen JH, Lakatos P. Mechanisms of action of antiresorptive therapies of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Regul*. 2003;37(4):225-38.
11. Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocrine reviews*. 1998;19(1):80-100.
12. Francis MD, Valent DJ. Historical perspectives on the clinical development of bisphosphonates in the treatment of bone diseases. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2007;7(1):2-8.
13. Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*. 2011;49(1):2-19.
14. Jung A, Bisaz S, Fleisch H. The binding of pyrophosphate and two diphosphonates by hydroxyapatite crystals. *Calcif Tissue Res*. 1973;11(4):269-80.
15. Licata AA. Discovery, clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates. *Ann Pharmacother*. 2005;39(4):668-77.
16. Watts NB. Treatment of osteoporosis with bisphosphonates. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1998;27(2):419-39.
17. Lehenkari PP, Kellinsalmi M, Napankangas JP, Ylitalo KV, Monkkonen J, Rogers MJ, et al. Further insight into mechanism of action of clodronate: Inhibition of mitochondrial ADP/ATP translocase by a nonhydrolyzable, adenine-containing metabolite. *Mol Pharmacol*. 2002;61(5):1255-62.
18. Russell RG, Croucher PI, Rogers MJ. Bisphosphonates: pharmacology, mechanisms of action and clinical uses. *Osteoporos Int*. 1999;9 Suppl 2(8):S66-80.
19. Hamadeh IS, Ngwa BA, Gong Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(5):455-64.

20. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone*. 2011;48(4):677-92.
21. Demirer E, Ayten Ö, Taş D. Angiogenesis and Anti-Angiogenic Treatments. *J Clin Anal Med*. 2014;5(1):75-9.
22. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol*. 2012;23(5):1341-7.
23. Pimolbutr K, Porter S, Fedele S. Osteonecrosis of the jaw associated with antiangiogenics in antiresorptive-naïve patient: A comprehensive review of the literature. *BioMed research international*. 2018;2018.
24. Hellstein JW, Marek CLJoo. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg*. 2005;63(5):682-9.
25. Yarom N, Elad S, Madrid C, Migliorati CAJJoCO. Osteonecrosis of the jaws induced by drugs other than bisphosphonates—a call to update terminology in light of new data. *J Oral oncology*. 2010;46(1):e1.
26. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, et al. Antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw: Position Paper 2017 of the Japanese Allied Committee on Osteonecrosis of the Jaw. *J Bone Miner Metab*. 2017;35(1):6-19.
27. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(5):2-12.
28. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(3):415-23.
29. Lo J, O’Ryan F, Gordon N, Yang J, Hui R, Martin D, et al. Predicting Risk of Osteonecrosis of the Jaw with Oral Bisphosphonate Exposure (PROBE) Investigators. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(2):243-53.
30. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res*. 2008;23(6):826-36.
31. Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ, Raje N, Troulis MJ. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(7):1328-31.
32. Lo JC, O’Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, et al. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(2):243-53.
33. Aljohani S, Gaudin R, Weiser J, Troltsch M, Ehrenfeld M, Kaeppler G, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients treated with denosumab: A multicenter case series. *J Craniomaxillofac Surg*. 2018;46(9):1515-25.
34. Yamashita J, McCauley LK. Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. *J Evid Based Dent Pract*. 2012;12(3 Suppl):233-47.
35. Li CL, Seneviratne CJ, Huo L, Lu WW, Zheng LW. Impact of *Actinomyces naeslundii* on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in ovariectomized rats with periodontitis. *J Craniomaxillofac Surg*. 2015;43(8):1662-9.
36. Schipmann S, Metzler P, Rössle M, Zemann W, von Jackowski J, Obwegeser J, et al. Osteopathology associated with bone resorption inhibitors—which role does *Actinomyces* play? A presentation of 51 cases with systematic review of the literature. *Journal of Oral Pathology*

Medicine & Health. 2013;42(8):587-93.

37. Kos M, Junka A, Smutnicka D, Szymczyk P, Gluza K, Bartoszewicz M. Bisphosphonates enhance bacterial adhesion and biofilm formation on bone hydroxyapatite. *J Craniomaxillofac Surg.* 2015;43(6):863-9.
38. Kos M, Luczak K. Bisphosphonates promote jaw osteonecrosis through facilitating bacterial colonisation. *Biosci Hypotheses.* 2009;2(1):34-6.
39. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates—histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med.* 2006;35(3):155-60.
40. Allen MR, Burr DB. The Pathogenesis of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: So Many Hypotheses, So Few Data. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5):61-70.
41. Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S, et al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(5):839-47.
42. Migliorati CA, Epstein JB, Abt E, Berenson JR. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates in cancer: a narrative review. *Nat Rev Endocrinol.* 2011;7(1):34-42.
43. Sun J, Wen X, Jin F, Li Y, Hu J, Sun Y. Bioinformatics analyses of differentially expressed genes associated with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *Onco Targets Ther.* 2015;8:2681-8.
44. Otto S, Hafner S, Mast G, Tischer T, Volkmer E, Schieker M, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: is pH the missing part in the pathogenesis puzzle? *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(5):1158-61.
45. Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Craniomaxillofac Surg.* 2012;40(4):303-9.
46. Ruggiero SL. Diagnosis and Staging of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2015;27(4):479-87.
47. Iwata E, Akashi M, Kishimoto M, Kusumoto J, Hasegawa T, Furudo S, et al. Meaning and limitation of cortical bone width measurement with DentaScan in medication-related osteonecrosis of the jaws. *Kobe J Med Sci.* 2016;62(5):E114.
48. Koo CH, Lee JH. Evaluation of mandibular cortical bone ratio on computed tomography images in patients taking bisphosphonates. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2018;40(1):17.
49. Olutayo J, Agbaje JO, Jacobs R, Verhaeghe V, Velde FV, Vinckier F. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw Bone: Radiological Pattern and the Potential Role of CBCT in Early Diagnosis. *J Oral Maxillofac Res.* 2010;1(2):e3.
50. Otto S. Medication-related osteonecrosis of the jaws: Springer; 2016.
51. Hong CM, Ahn BC, Choi SY, Kim DH, Lee SW, Kwon TG, et al. Implications of three-phase bone scintigraphy for the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Nucl Med Mol Imaging.* 2012;46(3):162-8.
52. Miyashita H, Shiba H, Kawana H, Nakahara T. Clinical utility of three-dimensional SPECT/CT imaging as a guide for the resection of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2015;44(9):1106-9.
53. Fleisher KE, Pham S, Raad RA, Friedman KP, Ghesani M, Chan KC, et al. Does fluorodeoxyglucose positron emission tomography with computed tomography facilitate treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw? *J Oral Maxillofac Surg.* 2016;74(5):945-58.

54. Eckert A, Maurer P, Meyer L, Kriwalsky M, Rohrberg R, Schneider D, et al. Bisphosphonate-related jaw necrosis—severe complication in maxillofacial surgery. *Cancer Treat Rev.* 2007;33(1):58-63.
55. Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P, et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol.* 2005;32(11):1123-8.
56. Dannemann C, Gratz KW, Zwahlen R. Clinical experiences with bisphosphonate-induced osteochemonecrosis of the jaws - A new entity for clinicians. *Swiss Med Wkly.* 2006;136(31-32):504-9.
57. Weitzman R, Sauter N, Eriksen EF, Tarassoff PG, Lacerna LV, Dias R, et al. Critical review: updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients—May 2006. *J Critical reviews in oncology/hematology.* 2007;62(2):148-52.
58. McMahon RE, Bouquot JE, Glueck CJ, Griep JA, Adams WR, Spolnik KJ, et al. Staging bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw should include early stages of disease. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(9):1899-900.
59. Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, Hernandez S, Poveda R, Sanchis JM, et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral Oncol.* 2006;42(3):327-9.
60. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63(11):1567-75.
61. Ruggiero SL, Kohn N. Disease Stage and Mode of Therapy Are Important Determinants of Treatment Outcomes for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Oral Maxillofac Surg.* 2015;73(12 Suppl):S94-S100.
62. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: A review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(5):527-34.
63. Thumbigere-Math V, Sabino MC, Gopalakrishnan R, Huckabay S, Dudek AZ, Basu S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical features, risk factors, management, and treatment outcomes of 26 patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(9):1904-13.
64. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol.* 2009;27(32):5356-62.
65. Mücke T, Krestan CR, Mitchell DA, Kirschke JS, Wutzl A, editors. *Bisphosphonate and medication-related osteonecrosis of the jaw: a review. Seminars in musculoskeletal radiology;* 2016: Thieme Medical Publishers.
66. Then C, Horauf N, Otto S, Pautke C, von Tresckow E, Rohnisch T, et al. Incidence and Risk Factors of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in Multiple Myeloma Patients Having Undergone Autologous Stem Cell Transplantation. *Onkologie.* 2012;35(11):658-64.
67. Yapijakis C, Papakosta V, Vassiliou SJIV. ACE Gene Variant Causing High Blood Pressure May Be Associated With Medication-related Jaw Osteonecrosis. *J In Vivo.* 2019;33(2):559-62.
68. Katz J, Gong Y, Salmasinia D, Hou W, Burkley B, Ferreira P, et al. Genetic polymorphisms and other risk factors associated with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011;40(6):605-11.

69. Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66(4):625-31.
70. Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece D, Wang L. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol.* 2007;18(12):2015-9.
71. Estilo CL, Fornier M, Farooki A, Carlson D, Bohle G, 3rd, Huryn JM. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol.* 2008;26(24):4037-8.
72. Hopp RN, Pucci J, Santos-Silva AR, Jorge J. Osteonecrosis after administration of intravitreal bevacizumab. *J Oral Maxillofac Surg.* 2012;70(3):632-5.
73. Altay MA, Tasar F, Tosun E, Kan B. Low-level laser therapy supported surgical treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of jaws: a retrospective analysis of 11 cases. *Photomed Laser Surg.* 2014;32(8):468-75.
74. Freiberger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon RE, et al. Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65(7):1321-7.
75. Otto S, Ristow O, Pache C, Troeltzsch M, Fliefel R, Ehrenfeld M, et al. Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A prospective cohort study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2016;44(8):1073-80.
76. Atalay B, Yalcin S, Emes Y, Aktas I, Aybar B, Issever H, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery? *Lasers Med Sci.* 2011;26(6):815-23.
77. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Fornaini C, Nammour S, et al. Conservative surgical management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Dent.* 2014;2014:107690.
78. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-74.
79. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115-7.
80. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol.* 2003;21(22):4253-4.
81. Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer.* 2005;104(1):83-93.
82. Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y, Hamed W, Regev E, Elad S. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int.* 2007;18(10):1363-70.
83. Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(5 Suppl):75-84.
84. Cardoso CL, Barros CA, Curra C, Fernandes LM, Franzolin SO, Junior JS, et al. Radiographic Findings in Patients with Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *Int J Dent.* 2017;2017:3190301.
85. Cassetta M, Stefanelli LV, Di Carlo S, Pompa G, Barbato E. The accuracy of CBCT in measuring jaws bone density. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2012;16(10):1425-9.
86. Aranyarachkul P, Caruso J, Gantes B, Schulz E, Riggs M, Dus I, et al. Bone density assessments of dental implant sites: 2. Quantitative cone-beam computerized tomography. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2005;20(3):416-24.

87. de Oliveira RCG, Leles CR, Normanha LM, Lindh C, Ribeiro-Rotta RF. Assessments of trabecular bone density at implant sites on CT images. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;105(2):231-8.
88. Cassetta M, Stefanelli LV, Pacifici A, Pacifici L, Barbato E. How Accurate Is CBCT in Measuring Bone Density? A Comparative CBCT-CT In Vitro Study. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2014;16(4):471-8.
89. Bedogni A, Saia G, Ragazzo M, Bettini G, Capelli P, D'Alessandro E, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis can hide jaw metastases. *Bone.* 2007;41(6):942-5.
90. Soundia A, Hadaya D, Mallya SM, Aghaloo TL, Tetradis S. Radiographic predictors of bone exposure in patients with stage 0 medication-related osteonecrosis of the jaws. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2018;126(6):537-44.
91. Wilde F, Heufelder M, Lorenz K, Liese S, Liese J, Helmrich J, et al. Prevalence of cone beam computed tomography imaging findings according to the clinical stage of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114(6):804-11.
92. Walton K, Grogan TR, Eshaghzadeh E, Hadaya D, Elashoff DA, Aghaloo TL, et al. Medication related osteonecrosis of the jaw in osteoporotic vs oncologic patients—quantifying radiographic appearance and relationship to clinical findings. *J Dentomaxillofacial Radiology.* 2019;48(1):20180128.
93. Bagan JV, Cibrian RM, Lopez J, Leopoldo-Rodado M, Carbonell E, Bagan L, et al. Sclerosis in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and its correlation with the clinical stages: study of 43 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2015;53(3):257-62.
94. Taniguchi T, Ariji Y, Nozawa M, Naitoh M, Kuroiwa Y, Kurita K, et al. Computed tomographic assessment of early changes of the mandible in bisphosphonate-treated patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2016;122(3):362-72.
95. Hamada H, Matsuo A, Koizumi T, Satomi T, Chikazu D. A simple evaluation method for early detection of bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible using computed tomography. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.* 2014;42(6):924-9.
96. Bagan L, Leopoldo-Rodado M, Poveda-Roda R, Murillo-Cortes J, Diaz-Fernandez JM, Bagan J. Grade of sclerosis in the contralateral mandibular area in osteonecrosis of the jaws. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2017;46(2):167-72.
97. Ozcan G, Sekerci AE, Gönen ZB. Are there any differences in mandibular morphology of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws?: a case-control study. *Dentomaxillofac Rad.* 2016;45(6):201600471.
98. Scarfe WC, Angelopoulos C. *Maxillofacial cone beam computed tomography: principles, techniques and clinical applications*: Springer; 2018.
99. Baba A, Goto TK, Ojiri H, Takagiwa M, Hiraga C, Okamura M, et al. CT imaging features of antiresorptive agent-related osteonecrosis of the jaw/medication-related osteonecrosis of the jaw. *Dentomaxillofac Radiol.* 2018;47(4):20170323.
100. Obinata K, Shirai S, Ito H, Nakamura M, Carrozzo M, Macleod I, et al. Image findings of bisphosphonate related osteonecrosis of jaws comparing with osteoradionecrosis. *Dentomaxillofac Radiol.* 2017;46(5):20160281.
101. Fatterpekar GM, Emmrich JV, Eloy JA, Aggarwal A. Bone-within-bone appearance: a red flag for bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *J Comput Assist Tomogr.* 2011;35(5):553-6.
102. Guo YX, Wang DC, Wang Y, Peng X, Guo CB. Imaging features of medication-related osteonecrosis of the jaws: comparison between panoramic radiography and computed tomography. *Or Surg or Med or Pa.* 2016;122(2):E69-E76.

103. Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB, Migliaretti G, Mozzati M. Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;104(2):249-58.
104. Kojima Y, Kawaoka Y, Sawada S, Hayashida S, Okuyama K, Yutori H, et al. Clinical significance of periosteal reaction as a predictive factor for treatment outcome of medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Bone Miner Metab.* 2019:1-7.
105. . !!! INVALID CITATION !!! {}.
106. Shin WJ, Kim CH. Prognostic factors for outcome of surgical treatment in medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2018;44(4):174-81.
107. Jennin F, Bousson V, Parlier C, Jomaah N, Khanine V, Laredo JD. Bony sequestrum: a radiologic review. *Skeletal Radiol.* 2011;40(8):963-75.
108. Aghaloo TL, Kang B, Sung EC, Shoff M, Ronconi M, Gotcher JE, et al. Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. *J Bone Miner Res.* 2011;26(8):1871-82.
109. Torres SR, Chen CSK, Leroux BG, Lee PP, Hollender LG, Lloid M, et al. Mandibular inferior cortical bone thickness on panoramic radiographs in patients using bisphosphonates. *Or Surg or Med or Pa.* 2015;119(5):584-92.
110. Gonen ZB, Asan CY, Zararsiz G, Kilic E, Alkan A. Osseous changes in patients with medication-related osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Rad.* 2018;47(1):20170172.
111. Fuster-Torres MA, Penarrocha-Diago M, Penarrocha-Oltra D, Penarrocha-Diago M. Relationships Between Bone Density Values from Cone Beam Computed Tomography, Maximum Insertion Torque, and Resonance Frequency Analysis at Implant Placement: A Pilot Study. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 2011;26(5):1051-6.
112. Kaya S, Yavuz I, Uysal I, Akkus Z. Measuring Bone Density in Healing Periapical Lesions by Using Cone Beam Computed Tomography: A Clinical Investigation. *J Endod.* 2012;38(1):28-31.
113. Hakim SG, Glanz J, Ofer M, Steller D, Sieg P. Correlation of cone beam CT-derived bone density parameters with primary implant stability assessed by peak insertion torque and periotest in the maxilla. *J Craniomaxillofac Surg.* 2019;47(3):461-7.
114. Metzler P, Zemann W, Lubbers HT, Guggenberger R, Lussi A, Obwegeser JA, et al. Bone mineral density measurements performed by cone-beam computed tomography in the bisphosphonate-related osteonecrosis-affected jaw. *Oral Radiol.* 2012;28(2):101-8.
115. Cankaya AB, Erdem MA, Isler SC, Demircan S, Soluk M, Kasapoglu C, et al. Use of Cone-Beam Computerized Tomography for Evaluation of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws in an Experimental Rat Model. *Int J Med Sci.* 2011;8(8):667-72.
116. Kwon YD, Kim DY, Ohe JY, Yoo JY, Walter C. Correlation Between Serum C-Terminal Cross-Linking Telopeptide of Type I Collagen and Staging of Oral Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009;67(12):2644-8.
117. Bedogni A, Fusco V, Agrillo A, Campisi G. Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Oral Dis.* 2012;18(6):621-3.
118. Fedele S, Porter SR, D'Aiuto F, Aljohani S, Vescovi P, Manfredi M, et al. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med.* 2010;123(11):1060-4.
119. Ferlito S, Puzzo S, Palermo F, Verzi P. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: presentation of a protocol and an observational longitudinal study of an Italian series of cases. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2012;50(5):425-9.
120. Ristow O, Rückschloß T, Müller M, Berger M, Kargus S, Pautke C, et al. 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. *J Craniomaxillofac Surg.* 2019;47(3):491-9.


121. Hayashida S, Soutome S, Yanamoto S, Fujita S, Hasegawa T, Komori T, et al. Evaluation of the Treatment Strategies for Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ) and the Factors Affecting Treatment Outcome: A Multicenter Retrospective Study with Propensity Score Matching Analysis. *J Bone Miner Res.* 2017;32(10):2022-9.

122. Kang M-H, Lee D-K, Kim C-W, Song I-S, Jun S-H. Clinical characteristics and recurrence-related factors of medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2018;44(5):225-31.

123. Ristow O, Rückschloß T, Bodem J, Berger M, Bodem E, Kargus S, et al. Double-layer closure techniques after bone surgery of medication-related osteonecrosis of the jaw—A single center cohort study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2018;46(5):815-24.

EKLER

Ek 1: Etik kabul formu



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969587 - 112

Konu : ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 16 OCAK 2018 SALI
Toplantı No : 2018/02
Proje No : GO 18/47 (Değerlendirme Tarihi: 16.01.2018)
Karar No : GO 18/47-21

Üniversitemiz Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Osman İbrahim KÖSEÖĞLU'nun sorumlu araştırmacı olduğu, Yrd. Doç. Dr. Nursel AKFAVA, Dr. Selin ADILOĞLU ile birlikte çalışacakları ve Dr. Şeydanur ULLAN'ın uzmanlık tezi olan, GO 18/47 kayıt numaralı, "Hacchetti Hişikli Çene Osteonekrozu Hastalarındaki Radyografik Bulguların, Cerrahi İşlem Kararı ve Tedavi Sürecine Etikisi" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Nürten AKARSU (Başkan)	İZİNLI	10. Prof. Dr. Oya Nurcan EMİROĞLU (Üye)
2. Prof. Dr. Sevdâ B. MÜFTÜOĞLU (Üye)	İZİNLI	11. Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye)
3. Prof. Dr. M. Yıldırım (Üye)	İZİNLI	12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye)
4. Prof. Dr. Nedret SAĞLAM (Üye)	İZİNLI	13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye)
5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye)	İZİNLI	14. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye)
6. Prof. Dr. R. Kâksal ÖZGÜN (Üye)	İZİNLI	15. Yrd. Doç. Dr. H. Hisrev TURNAGÖL (Üye)
7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye)	İZİNLI	16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye)
8. Prof. Dr. Filiz Furu SATÇIN (Üye)	İZİNLI	17. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELİN (Üye)
İZİNLI	İZİNLI	18. Av. Meltem ONURLU (Üye)
9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye)	İZİNLI	

EK 2: MRONJ hastaları hasta takip formu

HASTA TAKİP FORMU

- 1- Hastanın Adı, Soyadı:
- 2- Hastanın Yaşı:
- 3- Hastanın Diğer Sistemik Problemleri:

4- Extraoral Bulgular:

- LAP
- Ekstraoral Fistül
- TME Şikayeti
- Çene Kırığı

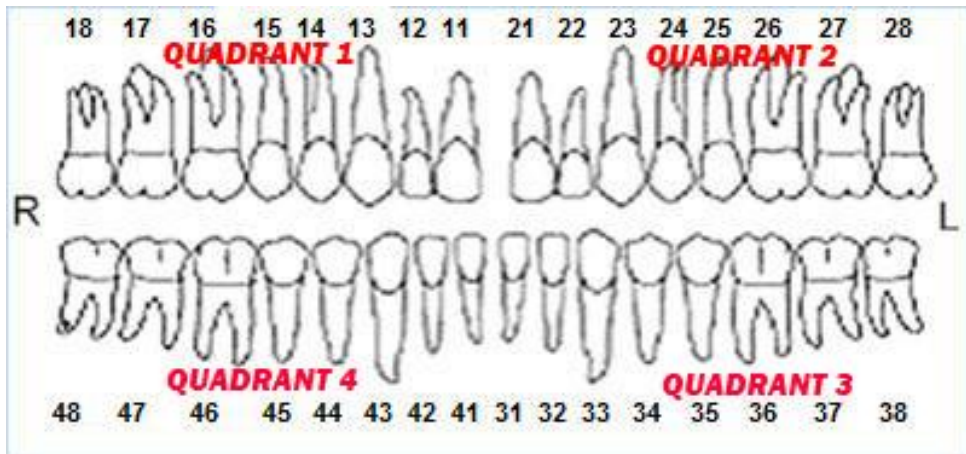
5- İnteraoral Bulgular:

Genel Ağız Hijyeni

- Çok İyi İyi Orta Kötü

Dişlerin Genel Durumu

- Periodontitis VAR YOK
- Diş Çürüğü VAR YOK
- Dental Abse VAR YOK



6- Hastanın Primer Hastalığı(Konulan Tanısı):

Osteoporoz	<input type="checkbox"/>	Meme CA	<input type="checkbox"/>
Multiple Myelom	<input type="checkbox"/>	Prostat CA	<input type="checkbox"/>
Transplant hastası	<input type="checkbox"/>	Renal CA	<input type="checkbox"/>
Sistemik Lupus Eritematozus	<input type="checkbox"/>	Akciğer CA	<input type="checkbox"/>

Diğer:

7- Hikayesi:

8- Hastanın Kullandığı İlaçlar:

a) Genel sistemik durumu ile ilgili kullandığı ilaçlar:

b) Kullandığı kematerapötikler:

c) Radyoterapi almış mı? EVET HAYIR d) Kemik iliği transplantasyonu yapılmış mı? EVET HAYIR 9- Hasta Ne Zamandır Bifosfonat Kullanıyor? EVET HAYIR 10- Kullandığı Bifosfanat türü? Zolendronate Alendronate Diğer.....

11- Bifosfonatların verilış yolu: I.V. M. O

Miktarı:

12- Kullanım Zamanı:

13- İlacın Kesilme Zamanı: (Ne kadar süreyle kesilmiş)

Daha önce BRONJ tedavisi yapılmış mı? EVET HAYIR
14- Yapıldıysa ne zaman?

15- Klinik Bulguları:

Hiperemi Ödem Ağrı

Püy formasyonu Nekrotik kemik

Nekrotik kemik ekspoz sayısı: Uniloküler Multiloküler

16- Osteonekroz (BRONJ) VAR YOK
Primer gelişmiş Sekonder gelişmiş

17- BRONJ Lokalizasyonu:

Mandibula	<input type="checkbox"/>	Maksilla	<input type="checkbox"/>
Anterior	<input type="checkbox"/>	Anterior	<input type="checkbox"/>
Premolar	<input type="checkbox"/>	Premolar	<input type="checkbox"/>
Molar	<input type="checkbox"/>	Molar	<input type="checkbox"/>

18- Osteonekroz (BRONJ) Boyutları: (nekrotik kemik var ise)

< 1cm

1-2 cm

> 2 cm

20- Bronj Evreleri:

Evre 0

Evre 1

Evre 2

Evre 3

21- Oluşum Faktörleri:

Spontan

Periodontitis

İmplant uygulaması

Enükleasyonu

Dental Travma

Diş Çekimi

Apikal Rezeksiyon

Protez Travması

Diğer...

Kist

22- BRONJ Oluşum Risk Faktörleri:

Sigara kullanımı

Kalp Hastalığı

Kortikostreoid Kullanımı

Diabet

Karaciğer Hastalığı

Diğer.....

Hipertansiyon

23- BRONJ teşhisinde kullanılan Kemik görüntüleme yöntemleri:

Sintigrafi

Panoramik

3D Görüntüleme

Fotoğraf

Konvansiyonel Yöntem

CT

Periapikal Film

24- Hastanın Kan Bulguları:

- C-Terminal Telopektid
- Paratiroid
- Kemik Spesifik Alkalen Fosfataz
- Osteokalsin
- Kalsitonin
- Trombosit-CBC
- CRP
- Sedimentasyon

25- Hastaya biyopsi yapıldı mı?

EVET

HAYIR

26- Hastanın biyopsisi yapıldıysa biyopsi sonucu:

A) Sert Doku:

a) Osteonekroz

b) Aktinomikoz

c) Metastaz

B) Yumuşak Doku:

27- Hastanın biyopsi sonucunda farklı herhangi bir mikroorganizma üremiş mi?

Ürediye hangileri?

28- Antibiyotik duyarlılık testi yapılmış mı?

EVET

HAYIR

29- Yapıldıysa Sonucu:

30- Tedavi Yöntemleri:

Grup I: Antibiyotik

Grup II: Konservatif Cerrahi

Grup III: Hiperbarik O₂

Grup IV: Er:YAG Lazer

Grup V: LLT

Grup VI: Kombinasyonlar

Diğer Grup: Platelet Zengin Plazma

Paratiroid Hormon

Bone Morfojenik Protein (BMP)

31- Tedavi Sonucu:

Komple İyileşme

Rekürrens

Progressif Nekroz

Stabilize Nekroz

İLAÇLARLA İLİŞKİLİ ÇENE OSTEONEKROZU (BRONJ) HASTALARI BİLGİ FORMU VERİLERİNİN PAYLAŞIMI ONAM FORMU

Sayın hastamız,

Kliniğimize başvurunuz sonrası yapılan klinik ve radyografik incelemeler sonucu 'Çene Kemiklerinin İlaç Kullanımına Bağlı Osteonekrozu (kemik ölümü)' olarak isimlendirilen hastalığa aday/ sahip olduğunuz tespit edilmiştir. Bu hastalık; genel sağlık durumunuz sebebiyle (kemik erimesi, meme kanseri, prostat kanseri, akciğer kanseri ve kemik metastazı bulunan diğer kanserler, kemiklerin metabolizmasıyla ilgili hastalıklar vb.) kullandığınız kemik yapım/ yıkım süreçlerine etkili bazı ilaçların yan etkisi nedeniyle ortaya çıkmaktadır.

Tedaviniz ve takibiniz süresince hekimlerinizin; genel sağlık durumunuz, ilaç kullanım süreniz, şikâyetleriniz, başvurunuz esnasında ağız içi muayene kayıtlarınız gibi takibinizde gerekli olan bu bilgilere hızlıca ulaşabilmesi amacıyla, size yöneltilen sorulara verdiğiniz cevaplar, radyolojik bulgularınız ve ağız içi muayenenize dayanılarak doldurulmuş olan işbu formda işlenmiş olan verileriniz eğitim ve bilimsel araştırma amaçlı kullanılabilir. Verilerinizin bahsedilen amaçlarla kullanılması durumunda kimlik bilgileriniz (isim, soy isim, T.C kimlik numarası, Diş Hekimliği Fakültesi Dosya numarası) ve iletişim bilgileriniz (telefon numaraları, adresler) paylaşılmayacaktır. Ancak ilgili veriler bilimsel bir çalışma amaçlı kullanılırsa çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Doldurulmuş olan işbu form arşivimizde saklanarak verileriniz arşivimizde saklanacaktır. Verilerinizin paylaşımına izin vermemeniz durumunda eğitim ve bilimsel araştırma gibi amaçlarla kullanılmayacaktır. Veri paylaşımına vereceğiniz onayı dilediğiniz zaman geri çekebilirsiniz. Lütfen aşağıda uygun gördüğünüz şıkkı işaretleyiniz.

Verilerimin eğitim ve bilimsel amaçlı çalışmalarda kullanılmasını ONAYLIYORUM.

Verilerimin eğitim ve bilimsel amaçlı çalışmalarda kullanılmasını ONAYLAMİYORUM.

İsim Soyisim

İmza

EK 3: MRONJ hastaları evre değerlendirme formu

MRONJ Hastaları Evre Değerlendirme Formu

Hasta Adı Soyadı:

Tarih:

Hasta Takip Randevu No:

Hastaların takibinde sırasıyla aşağıdaki adımlar değerlendirilerek aşağıda verilen tabloya göre ait olduğu MRONJ evresi belirlenir;

1) Klinik Durum

	K0 (0 puan)	K1 (1 puan)	K2 (2 puan)	K3 (2 puan)	K4 (1 puan)	K5 (3 puan)	K6 (3 puan)
Diş eti durumu							

K0: kemik açıklığı yok, sondlanabilir kemik yok, enfeksiyon bulgusu yok, yeterli sağlıklı dişeti (grup 1)

K1: kemik acıklığı yok, sondlanabilir kemik var enf bulgusu yok (agri yok pu yok) yeterli sağlıklı dişeti (grup 2a)

K2: kemik acıklığı yok sondlanabilir kemik var enf bulgusu yok (agri yok pu yok) yetersiz sağlıklı dişeti (grup 2b)

K3: kemik acıklığı var enf bulgusu yok (agri yok pu yok) yetersiz sağlıklı dişeti (grup 2b)

K4: kemik acıklığı var enf bulgusu yok (agri yok pu yok) yeterli sağlıklı dişeti (grup 2a)

K5: kemik acıklığı yok, sondlanabilir kemik var enf bulgusu var (agri var pu var) yeterli sağlıksız dişeti (grup 3)

K6: kemik acikligi var, enf bulgusu var (agri var pu var), yetersiz sagliksiz diseti (grup

3)

2) Radyografik İnceleme (Kompozit Radyografik İndeks)

	Değişiklik yok (0)	Lokalize (1)	Yaygın (2)	Çok Yaygın (3)
Skleroz				
Periosteal Reaksiyon				
Litik Değişiklikler				
Sekester				
Toplam KRİ				

3) Toplam KRİ değeri puanı

Toplam KRİ puanı	Toplam KRİ puana göre grup	Toplam KRİ'ye göre aldığı KRİ değer
0-3	Düşük	0
4-6	Orta	1
7-9	Yüksek	2
10-12	Çok Yüksek	3

4) Klinik puan ve KRİ puan toplamı:

5) Litik değişiklik ve sekester her ikisi de birlikte kodlanıyor mu?

6) Hasta ait olduğu MRONJ evresi:

Dişeti	K0	K0	K0	K0	K1-K4	K1-K4	K1-K4
Litik değişiklik-Sekester	yok	ayrı	ayrı	birlikte	ayrı	ayrı	birlikte
KRİ + Klinik puan toplam	1	1	2	3	2	3	4
Evre	0	1a	1b	2a	1a	1b	2a

Dişeti	K2-K3	K2-K3	K2-K3	K5-K6	K5-K6	K5-K6
Litik değişiklik-Sekester	ayrı	birlikte	birlikte	ayrı	birlikte	birlikte
KRİ + Klinik puan toplam	4	4	5	5	5	6
Evre	1b	2a	2b	1c	2b	3