



T.C.

GAZİANTEP ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**Non-Hodgkin Lenfoma Tanılı Bireylerde Radyolojik
Değişiklikler ile Klinik Bulguların Değerlendirilmesi ve Fraktal
Analiz Yöntemi ile Kemik Mikromimarisinin İncelenmesi**

MUHAMMED YAZICI

UZMANLIK TEZİ

AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. Betül TAŞ ÖZYURTSEVEN

Doç. Dr. Handan HAYDAROĞLU ŞAHİN

GAZİANTEP

2023

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün aşamalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgiler akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

Muhammed YAZICI



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimde ve tezimin hazırlanmasında destek ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen tez danışmanlarım, kıymetli hocalarım Doç. Dr. Betül TAŞ ÖZYURTSEVEN ve Doç. Dr. Handan HAYDAROĞLU ŞAHİN'e

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini esirgemeyen, desteğini her zaman yanımda hissettiğim değerli hocalarım; Anabilim Dalı Başkanı'm Sn. Prof. Dr. Metin GÜNGÖRMÜŞ, Dr. Öğr. Ebru Deniz KARSLI, Doç. Dr. Saim YANIK'a,

Uzmanlık eğitimim süresince yanımda olan, zor günlerimde desteğini üzerimden eksik etmeyen her türlü fedakarlığı yapan canım eşim Nursima YAZICI'ya

Sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim, bin bir türlü zorluklarla mücadele edip bugünlere gelmemi sağlayan ve hayatımın her aşamasında beni her zaman destekleyen çok sevdiğim aileme,

Uzmanlık eğitimim süresince yanımda olan birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum tüm çalışma arkadaşlarıma,

Sonsuz teşekkürler

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	İ
İÇİNDEKİLER	İİ
KISALTMALAR VE SİMGELER	İV
ŞEKİL LİSTESİ.....	V
RESİMLER	VI
TABLolar.....	Vİİ
ÖZET	1
ABSTRACT.....	2
1.GİRİŞ VE AMAÇ	3
2. GENEL BİLGİLER.....	5
2.1. Lenfoma	5
2.1.1. Hodgkin Lenfoma	5
2.1.1.1. Tanımı ve sınıflandırması	5
2.1.1.2. Epidemiyoloji.....	6
2.1.1.3. Etiyoloji	6
2.1.1.4. Klinik özellikler	6
2.1.1.5. Tanı ve Tedavi	6
2.1.2. Non-Hodgkin Lenfoma.....	7
2.1.2.1. Tanımı ve sınıflandırması	7
2.1.2.2. Epidemiyoloji.....	7
2.1.2.3. Etiyoloji	8
2.1.2.4. Klinik özellikler	9
2.1.2.5. Tanı	10
2.1.2.6. Evreleme ve prognoz	11
2.1.2.7. Tedavi yaklaşımı.....	14

2.2. Kemik Dokusu	14
2.2.1. Kemik dokusunun yapısı	14
2.2.2. Kemik yoğunluğunda azalma ve kemik mineral yoğunluğu ölçümleri.....	16
2.3. Diş Hekimliğinde Kemik Kalite ve Miktar Belirleme Yöntemleri.....	19
2.3.1. Kemik mineral yoğunluğu ölçümü:.....	19
2.3.2. Klinik değerlendirme:	19
2.3.3. Kemik biyopsisi:.....	20
2.3.4. Ultrasonografi:.....	20
2.3.5. Radyografik değerlendirme:.....	20
2.3.6. Mandibular radyomorfometrik indeksler	21
2.3.7. Fraktal analiz yöntemi.....	21
2.3.7.1. Fraktallar ve fraktal değer	21
2.3.7.2. Fraktal analiz.....	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Çalışma Grupları.....	28
3.2. Verilerin Kayıtları.....	29
3.2.1. Klinik bulguların kayıtları.....	29
3.2.2. Radyolojik bulguların kayıtları.....	30
3.3. Fraktal Boyut Analizi.....	33
3.3.1. İlgili alan (ROI) seçimi.....	34
3.3.2. Fraktal analiz basamakları:.....	36
3.4. İstatistiksel değerlendirme	38
4.BULGULAR.....	40
5.TARTIŞMA.....	53
6. SONUÇ	64
KAYNAKLAR	65

KISALTMALAR VE SİMGELER

%	Yüzde
<	Küçüktür
>	Büyüktür
HL	Hodgkin Lenfoma
NHL	Non-Hodgkin Lenfoma
NK	Naturel Killer
FA	Fraktal Analiz
FB	Fraktal Boyut
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBV	Epstein-Barr Virüsü
HIV	İnsan Bağışıklık Yetmezliği Virüsü
BT	Bilgisayarlı Tomografi
PET	Pozitron Emisyon Tomografi
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
IPI	Uluslararası Prognastik İndeks
R-IPI	Revize Uluslararası Prognastik İndeks
KMY	Kemik Mineral Yoğunluğu
DEXA	Dual-Enerji X-Işın Absorbsiyometresi
MRI	Manyetik Rezonans Görüntüleme
OPG	Ortopantomografi
KIBT	Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi
ROI	Region of Interest (İlgili Alan)
PL	Periodontal Ligament
TIFF	Tagged Image File Format
ARK	Arkadaşları

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Kompakt Ve Spongioz Kemik Görüntüsü.....	16
Şekil 2.2. Hasta, Reseptör Ve X-Işını Kaynağının Şematik Gösterimi	20
Şekil 2.3. Şekiller Ve Fraktal Boyut Değerleri.....	22
Şekil 2.4. Menger Süngeri	23
Şekil 2.5. Kutu Sayma Tekniği.....	25
Şekil 3.1. Fraktal Analiz Basamakları	37
Şekil 3.2. Fraktal Analizde Kutu Sayma Algoritması	38
Şekil 3.3. Değerlerin Logaritmik Ölçekte Çizimi.....	38

RESİMLER

Resim 2.1. B Hücreli Non-Hodgkin Lenfomada Mukoza Ülserasyonu	10
Resim 3.1 Panoramik Röntgen Cihazı	31
Resim 3.2 Genişlemiş Mandibular Kanal Ortopantomografi Görüntüsü	32
Resim 3.3 Sağlıklı Mandibular Kanal Ortopantomografi Görüntüsü.	32
Resim 3.4 Alveoler Kemik Kaybı İzlenen Ortopantomografi Görüntüsü	33
Resim 3.5 Radyolusensi Varlığının Ortopantomografi Görüntüsü	33
Resim 3.6 Sağ Taraf İlgili Alan (ROI) Bölgeleri.....	35
Resim 3.7 Sol Taraf İlgili Alan (ROI) Bölgeleri	36

TABLULAR

Tablo 2.1. Non-Hodgkin Lenfoma İçin Prognostik İndeks	12
Tablo 2.2. Non-Hodgkin Lenfoma İçin Gözden Geçirilmiş Uluslararası Prognostik İndeks.....	13
Tablo 2.3. Kemik Yoğunluğunda Azalma Tanısında Kullanılan Yöntemler	17
Tablo 4.1. Gruplardaki Katılımcıların Sayısı.....	40
Tablo 4.2. Gruplar Arası Cinsiyet Dağılımı	40
Tablo 4.3. Lenf Nodu Tutulum Lokalizasyonunun Gruplara Göre Dağılımı.....	41
Tablo 4.4. Lenfadenopati Kıvamının Gruplara Göre Dağılımı	42
Tablo 4.5. Lenfadenopati Muayenesinde Palpasyonda Ağrının Gruplara Göre Dağılımı	43
Tablo 4.6. Mandibular Kanal Genişlemesinin Gruplara Göre Dağılımı.....	44
Tablo 4.7. Periodontal Ligamentte Gözlenen Değişikliklerin Gruplara Göre Dağılımı. 45	
Tablo 4.8. Radyolusensi Varlığının Gruplara Göre Dağılımı.....	45
Tablo 4.9. İlgili Alan (ROI) Skorlarının Gruplara Göre Dağılımı.....	46
Tablo 4.10. İlgili Alan (ROI) Skorlarının İkili Grup Kıyaslamaları.....	47
Tablo 4.11. Mental Foramen, Mandibular Angulus Ve Mandibular Kondil Bölgeleri ROI Değerlerinin Ortalaması.....	49
Tablo 4.12. Katılımcıların Aldıkları Kemoterapi Kür Sayılarının Gruplara Göre Dağılımı	51
Tablo 4.13. Katılımcıların Aldıkları Steroid Doz Miktarlarının Gruplara Göre Dağılımı	51

ÖZET

NON-HODGKİN LENFOMA TANILI BİREYLERDE RADYOLOJİKDEĞİŞİKLİKLER İLE KLİNİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE FRAKTALANALİZ YÖNTEMİ İLE KEMİK MİKROMİMARİSİNİN İNCELENMESİ

Muhammed YAZICI

Uzmanlık Tezi

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Betül TAŞ ÖZYURTSEVEN

Doç. Dr. Handan HAYDAROĞLU ŞAHİN

Haziran2023

Non-Hodgkin lenfoma; farklı olgunluk evrelerindeki B veya T lenfositlerinden köken alan, lenfatik yapıların farklı malign neoplazmalarından oluşan ve Hodgkin Lenfoma dışındaki tüm lenfomaları kapsayan genel bir terimdir. Semptomları arasında ağrısız büyümüş lenf nodları, ateş, halsizlik ve kemik ağrısı görülür. NHL, nodal tutulum gösterdiği gibi ektranodal olarak da gözlenebilir. Ağız boşluğu içindeki yumuşak dokular (diş eti, sert damak mukozası, yanak, dil, ağız tabanı ve dudaklar) ve çene kemikleri ektranodal tutulum alanlarındandır. Çene kemiklerini tutan non-Hodgkin lenfoma parestezi, yutma güçlüğü, dişlerin sallanması ve mukozal kanama ile kendini gösterebilir. Ayrıca NHL; apse, epitelyal tümör veya çene osteonekrozu gibi durumlarla karıştırılabilir. Çalışmamızda NHL hastalarının klinik ve radyolojik muayene bulguları kaydedilmiştir, NHL'nin çene kemikleri üzerindeki etkisi fraktal analiz ile değerlendirilmiştir. Çalışmamız toplam 112 kişiden oluşan 4 gruptan oluşmaktadır. Grup 1: Yeni tanı almış ve tedaviye başlamamış 11 NHL hastası, Grup 2: NHL tanısı almış ve aktif tedavi gören 33 hastayı, Grup 3: NHL tanısı almış, tedavisi tamamlanmış ve 6 aydan uzun süredir remisyonda olan 34 hastayı, Grup 4: 34 sağlıklı gönüllüyü ifade etmektedir. Hastaların yapılan lenf nodu muayenesinde lenfadenopati varlığının hastalığın aktif olduğu gruplarda remisyonda olan katılımcı grubu ve kontrol grubuna göre daha fazla olduğu görülmüştür ($p<0.05$). OPG üzerinden mandibular kanal genişlemesi incelemesi yapılmış ve gruplar arasında anlamlı farklılıklar görülmüştür ($p<0.05$). Fraktal analiz sonucunda oluşan fraktal boyut değerleri incelendiğinde NHL hastalığının aktif olduğu gruplarda remisyonda olan katılımcı grubu ve kontrol grubuna göre fraktal boyut değerlerinin daha düşük çıktığı görülmüştür. Elde edilen bilgilere dayanarak NHL'nin çene kemikleri üzerine etkisi olduğunu söyleyebiliriz. Fakat bu etkilerin tam belirlenmesi için daha fazla sayıda ve daha uzun takiplerin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar kelimeler: Non-Hodgkin Lenfoma, Ortopantomograf, Mandibular kanal genişlemesi, Fraktal analiz

ABSTRACT

EVALUATION OF CLINICAL FINDINGS AND RADIOLOGICAL CHANGES IN INDIVIDUALS DIAGNOSED WITH NON-HODGKIN LYMPHOMA AND INVESTIGATION OF BONE MICROMARCHITIS BY FRACTAL ANALYSIS METHOD

Muhammed YAZICI

Specialty Thesis

Department of Oral and Maxillofacial Surgery

Supervisor: Dr. Öğr. Üye. Betül TAŞ ÖZYURTSEVEN

Doç. Dr. Handan HAYDAROĞLU ŞAHİN

June 2023

Non-Hodgkin lymphoma; Hodgkin Lymphoma is a general term that includes all lymphomas, consisting of different malignant neoplasms originating from B or T lymphocytes at different maturity stages, consisting of lymphatic tumors. Symptoms include painless enlarged lymph nodes, fever, malaise, and bone pain. NHL can be observed extranodal as it shows nodal involvement. Soft tissues in the oral cavity (gingiva, hard palate mucosa, cheek, tongue, floor of the mouth and lips) and jaw bones are extranodal areas of involvement. Non-Hodgkin lymphoma involving the jawbones may present with paresthesia, difficulty in swallowing, loosening of the teeth, and mucosal bleeding. Also NHL; It can be confused with conditions such as abscess, epithelial tumor or osteonecrosis of the jaw. In our study, clinical and radiological examination findings of NHL patients were recorded, and the effect of NHL on the jawbones was evaluated with fractal analysis. Our study consists of 4 groups consisting of a total of 112 people. Group 1: 11 newly diagnosed NHL patients who did not start treatment, Group 2: 33 patients diagnosed with NHL and receiving active treatment, Group 3: 34 patients diagnosed with NHL, whose treatment was completed and in remission for more than 6 months, Group 4: 34 healthy means volunteer. In the lymph node examination of the patients, it was observed that the presence of lymphadenopathy was higher in the active groups than in the remission group and the control group ($p<0.05$). Mandibular canal enlargement was examined on OPG and significant differences were observed between the groups ($p<0.05$). When the fractal dimension values formed as a result of the fractal analysis were examined, it was observed that the fractal dimension values were lower in the groups in which NHL disease was active compared to the participant group in remission and the control group. Based on the information obtained, we can say that NHL has an effect on the jaw bones. However, studies with larger numbers and longer follow-ups are needed to fully determine these effects.

Keywords: Non-Hodgkin Lymphoma, Orthopantomograph, Mandibular canal enlargement, Fractal analysis

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Lenfomalar, bağışıklık sistemiyle ilişkilendirilen solid tümörlerdir (1). B hücreleri, T hücreleri veya doğal öldürücü hücrelerin (NK), olgunlaşmış ya da olgunlaşmamış hücre farklılaşma aşamalarında duraksama sonucu meydana gelen klonal tümörlerdir (2). Lenfomalar, Hodgkin lenfoma (HL) ve Non-Hodgkin lenfoma (NHL) olmak üzere iki ana gruba ayrılır (3). Bu vakaların yaklaşık %90'ını NHL, geriye kalan %10'unu ise HL oluşturur. NHL genellikle B veya T lenfositleri olarak adlandırılan iki lenfosit tipinin farklılaşması sonucu ortaya çıkar (4). İlaç kullanımı, önceden geçirilmiş enfeksiyonlar, yaşam tarzı, genetik yatkınlık, etnik köken, aile geçmişi ve mesleki faktörler, lenfomanın oluşum mekanizmasında rol oynar (3,5).

Tedavi genellikle çeşitli kemoterapi kombinasyonlarını içermektedir. Kemoterapiye ek olarak, radyoterapi veya olog kök hücre nakli gibi yöntemler de kullanılabilir (6,7). NHL vakalarında kemik yapısı etkilenebileceği gibi, tedavi sırasında kullanılan kemoterapötik ajanlar da kemik metabolizmasını etkileyebilir. Pek çok kemoterapötik ilaç, kemik yapısına zararlı etkileri nedeniyle kemik kaybına yol açabilir (8,9). NHL hastalarının büyük bir bölümü, osteopeni ve osteoporoz riski taşımaktadır.

Non-Hodgkin lenfomanın çene kemiklerinde lezyon oluşturma ve kemik yapısını etkileme olasılığı bilinse de, bu hastalıkta ağız bölgesi takibine yönelik kabul edilmiş bir rehber henüz bulunmamaktadır (9). NHL vakalarında ağız içi lezyonlar çok sık görülmemekle birlikte, başlangıç odağı olarak izlenebilirler. Bu tür lezyonlar en sık vestibül, diş eti ve sert damağın arka kısmında görülür. Eğer mandibular veya maksiller kemiklere yayılmış bir lezyon söz konusu ise, bu durum diş ağrısıyla karışabilecek bir ağrıya neden olabilir. Radyografik incelemelerde, periapikal radyolüsen ve alveolar kemik kaybı gözlemlenebilir (10).

Radyografik değişikliklerin incelenmesinde kullanılan objektif yöntemlerden biri fraktal analizdir (FA). Bu analiz, herhangi bir şeklin bölgesel karmaşıklığını ölçer ve bu karmaşıklığı fraktal boyut (FB) olarak adlandırılan sayısal bir değerle değerlendirir. FA, radyografi alınırken oluşan hatalardan etkilenmeyen, girişimsel olmayan ve klinik

çalışmalarda yaygın olarak tercih edilen bir yöntemdir. Bu nedenle 2 boyutlu radyografilerde üç boyutlu trabeküler kemik paternlerinin incelenmesi için uygun bir seçenektir (11,12).

Bu çalışmanın amacı NHL hastalarında oral bulguların kemik mikromimarisi incelenerek ortaya konması, bu alandaki bilgi birikiminin artırılması ve dental muayene esnasında NHL ön tanısı için doğru yönlendirmelerin yapılabilmesine olanak sağlamaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Lenfoma

Lenfomalar, lenf nodundan veya farklı lenfatik dokulardan köken alan solid tümörlerdir. NK hücresi, T hücresi ve B hücresi alt kümelerinden farklı olgunlaşma aşamalarında kaynaklanan heterojen bir malign hastalıktır. Özellikle lenf nodlarını etkileyerek kendini gösterir; ancak vücudun çeşitli bölgelerinde ortaya çıkabilir. Lenfomalar, NHL ve HL üzere iki temel alt gruba ayrılır. Tanı anında lokalize veya yayılmış olarak teşhis edilebilirler (13,14)

2.1.1. Hodgkin Lenfoma

2.1.1.1. Tanımı ve sınıflandırması

Hodgkin lenfoma, ilk kez 1832 yılında Thomas Hodgkin tarafından anormal lenf nodu tutulumu olan bir dizi vakada tanımlanmıştır. HL'de Hodgkin ve Reed-Stenberg (HRS) hücreleri tanı koydurucu nitelikte ve karakteristik olarak bulunur. En sık karşılaşılan hematopoetik malignitelerden biridir. Genellikle nodal tutulum görülmesine rağmen ektranodal tutulum da gösterebilir. Ağrısız lenfadenopati, her histolojik alt tipin kendine özgü klinik özellikleri olmasına rağmen, klasik HL'nin en yaygın klinik belirtisidir. HL insidansı, genç erişkinlerde daha yüksektir, ancak yaşlı bireyleri de etkileyebilir (15).

HL'nin en sık görülen 4 alt tipi (15):

- Nodüler skleroz HL
- Karışık Selülarite HL
- Lenfositten zengin HL
- Lenfositten yoksun HL

2.1.1.2. Epidemiyoloji

Hodgkin lenfoma, yılda yaklaşık 10.000 yeni hastayı etkileyen B hücreli malign neoplazmadır. Genç erişkinlerde, ekonomik olarak gelişmiş bölgelerde ve yüksek sosyoekonomik seviyeye bireylerde HL riski daha yüksektir. Gelişmiş ülkelerde HL iki dönemde en sık görülür: genç ergenlik dönemi ve 55 yaş üzeri dönem. Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) HL her yıl yaklaşık 8480 yeni hastayı etkiler. Türkiye'de HL ile ilgili epidemiyolojik bulgular genel olarak Batı literatürü ile benzerlik göstermektedir. HL'nin genel insidansı düşük olmakla birlikte, genç erişkinlerde teşhis edilen en yaygın kanserlerden biridir. Erkeklerde görülme insidansı kadınlardan daha yüksektir (16).

2.1.1.3. Etiyoloji

Hodgkin lenfomanın gelişimi için belirgin şekilde tanımlanmış risk faktörleri yoktur ve nedeni tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak serolojik çalışmalar, Epstein-Barr virüsü (EBV) genomuna rastlanması sebebiyle gelişiminde EBV'nin rol aldığını göstermiştir. HL etiyojisinde en sık görülen faktörler ailesel yatkınlık, viral maruziyetler ve bağışıklık sisteminin baskılanmasıdır. Genel nüfusa kıyasla insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ile enfekte hastalarda HL riski önemli ölçüde artmaktadır (17–19).

2.1.1.4. Klinik özellikler

Hodgkin lenfomada ilk belirtiler arasında lenfadenopati yer alır. Lenfadenopati ağrısızdır ve etkilenen lenf nodu inflamatuvar nedenlerle büyüyen nodlardan daha sert bir yapıdadır. Sıklıkla servikal lenf nodları tutulur. Yüksek ateş, açıklanamayan aşırı kilo kaybı ve gece terlemesi HL'nin belirtileri arasında yer alır. HL'de primer kemik tutulumu nadir görülür. Tutulum bulunduğu durumlarda kemik ağrıları gözlemlenebilir (20,21).

2.1.1.5. Tanı ve Tedavi

Hodgkin lenfomanın kesin tanısı yalnızca biyopsi ile konulabilir. Yetersiz bir biyopsi, malign hücreleri içermekte başarısız olabilir. İnce iğne aspirasyonu biyopsisi, lenf düğümünün yapısını tam olarak göstermediği için HL tanısı koymak için yeterli değildir. Doğru tanı için lenf düğümünün yapısı son derece kritiktir bu nedenle eksizyonel biyopsi sıkça kullanılan bir yöntemdir (22).

Erken evre HL’de kısaltılmış kombine kemoterapi rejimleri uygulanırken, ileri evre HL’de uzun süreli kemoterapi kürleri tercih edilir. Genellikle tedaviye olumlu yanıt alınır ve bu hastaların %80’inden fazlasının sağ kalması beklenir (23).

2.1.2. Non-Hodgkin Lenfoma

2.1.2.1. Tanımı ve sınıflandırması

Non-Hodgkin lenfoma, farklı olgunlaşma aşamalarında B veya T lenfositlerden kaynaklanan, lenfatik yapıların farklı malign neoplazmalarından oluşan ve Hodgkin dışındaki tüm lenfomalara verilen genel bir isimdir. Semptomlar, vücutta görüldüğü yere bağlı olarak değişebilir; ancak başlıca belirtileri arasında ağrısız büyümüş lenf nodları, ateş, halsizlik ve kemik ağrısı bulunur (24).

Non-Hodgkin lenfomanın köken aldığı lenfositler, hematopoetik kök hücrelerden gelişen ve hücre reseptörlerine göre farklı tiplere ayrılan hücrelerdir. Bu nedenle, NHL çok sayıda alt tiplere ayrılır ve yaklaşık 60 farklı alt sınıflama mevcuttur. Bu alt tipler, klinik, immünolojik ve histolojik özelliklere dayanarak sınıflandırılmaya çalışılmış olsa da, halen tam anlamıyla mükemmel bir sınıflama sistemi bulunmamaktadır (25). Günümüzde en sık kullanılan sınıflandırma Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)’nün 2016 yılında düzenlediği sistemdir (26).

NHL’nin en sık görülen 4 alt tipi (27);

- Burkitt lenfoma
- Diffüz büyük hücreli lenfoma
- Foliküler lenfoma
- AIDS ile ilişkili lenfoma

2.1.2.2. Epidemiyoloji

Non-Hodgkin lenfoma, dünya genelinde hematolojik maligniteler arasında en sık rastlanan türdür (28). ABD’de yeni kanser teşhislerinin yaklaşık %4,2’sini NHL oluşturmaktadır. ABD’de ve Batı ülkelerinde hastalar genellikle 60-70 yaşları arasında teşhis edilirken, Asya ve Ortadoğu ülkelerinde bu yaş aralığı 40-50’dir. Türkiye’de NHL,

tüm kanser vakalarının yaklaşık %4'ünü oluştururken, kansere bağlı ölümlerin %4'ünden sorumludur. Türkiye Sağlık Bakanlığı'nın 2010 verilerine göre, NHL erkeklerde en sık görülen kanserler arasında 7., kadınlarda ise 8. sıradadır (29).

NHL genetik ve morfolojik olarak değişiklik gösteren, birbirinde farklı özelliklere sahip birçok alt tipe sahiptir. Bu alt tiplerin sıklığı yaşa, cinsiyete, etnik kökene ve coğrafi konuma göre değişiklik gösterir. NHL'nin epidemiyolojisi, topluma tabanlı verilerle iyi bir şekilde anlaşılabilirken, alt sınıflarının epidemiyolojisi henüz tam olarak anlaşılammıştır (30).

2.1.2.3. Etiyoloji

Non-Hodgkin lenfoma hastalığının etiyolojisi tam anlamıyla belirlenememiştir. En güçlü risk faktörünün, konjenital veya kazanılmış immünoşüpresyon hastalıkları olduğu düşünülmektedir. Örnek olarak, ataksi-telanjektazi, Wiskott-Aldrich sendromu, yaygın değişken hipogamaglobulinemi, X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom ve ciddi kombine immün yetmezlikler gibi hastalıklar riski artırabilir (31).

Epstein-Barr virüsü, bağışıklık sisteminde enfeksiyona sebep olabilir ve yerleştiği konak hücrelerinde yol açtığı kusurlar nedeniyle B lenfositlerin anormal çoğalmasına yol açarak NHL gelişimine katkıda bulunabilir. HIV gibi edinilmiş immünoşüpresyon hastalıkları da NHL riskini artırabilir (32,33).

Radyoterapi veya kemoterapi, NHL riskini artırabilir (34). Ayrıca, çölyak hastalığı, Crohn hastalığı ve Sjögren sendromu gibi durumlar, gastrointestinal lenfoma insidansında artışa neden olabilmektedir. Ayrıca, B hücreli lenfoma etiyolojisi romatoid artrit ve sistemik lupus eritematozus gibi hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (35). Bunun yanı sıra çevresel faktörler ve yaşam tarzı da NHL etiyolojisinde önemli bir rol oynar (36).

2.1.2.4. Klinik özellikler

Non-Hodgkin lenfomanın klinik belirtileri, tutulum gösterdiği bölgeye, alt tipinin seyrine ve semptomlarına bağlı olarak değişebilir. Kilo kaybının %10'dan fazla olması, yüksek ateş ve gece terlemeleri en sık rastlanan belirtilerdir. NHL hızlı ilerlediği için 7 gün gibi çok kısa bir sürede bile semptomlar hızla gelişebilir (37,38).

NHL'nin en yaygın görülen klinik bulgusu lenfadenopatidir. Hastaların çoğu, ağrısız olan servikal, aksiller veya inguinal lenfadenopati ile başvururlar. Yavaş seyirli NHL tiplerinin tipik bulgusu, farklı boyutlarda periferik lenfadenopatidir. Daha hızlı ilerleyen NHL tipleri ise ani gelişen daha ciddi semptomlarla ortaya çıkabilir (37,38).

Non-Hodgkin lenfoma, sadece lenf bezlerini değil, ektranodal olarak yani lenf bezi dışındaki bölgeleri de tutabilir. En sık görülen ektranodal tutulum bölgesi gastrointestinal sistemdir. Baş ve boyun bölgesi ise ektranodal tutulumun en sık gözlendiği ikinci bölgedir. Waldeyer halkası, baş ve boyun bölgesinde en sık tutulan ektranodal bölgedir ve bu bölge tutulumunun yarısından fazlasını oluşturur. Bunu sinonazal alan, tükürük bezleri, yumuşak doku ve çene kemikleri takip eder. Oral bölgede NHL tutulumu olduğunda ilk bulgular şişlik ve ağrıdır (39,40).

Ektranodal tutulum bölgelerinden biri olan ağız boşluğunda, yumuşak dokuda (diş eti, sert damak mukozası, yanak, dil, ağız tabanı ve dudaklar) ve çene kemiklerinde tutulum gösterebilir (Resim 2.1). Çene kemiklerinde NHL tutulumu, parestezi, yutma güçlüğü, dişlerin hareketliliği ve mukozal kanama gibi belirtilerle kendini gösterebilir. Ayrıca, NHL vakaları apse, epitelyal tümör veya çene osteonekrozu gibi durumlarla karıştırılabilmektedir (40–42).



Resim 2.1. B hücreli Non-Hodgkin lenfomada mukoza ülserasyonu (43)

2.1.2.5. Tanı

Non-Hodgkin lenfomanın tanısı biyopsiye dayanır (44). Patolojik tanının doğru bir şekilde konulabilmesi için biyopsi yapılacak bölgenin, tercihen erişilebilir en büyük lenf nodu veya tutulumun kesin olduğu ektranodal bölge, seçilmiş olması önemlidir. NHL teşhisi için eksizyonel biyopsi en çok tercih edilen yöntemdir (45,46).

Oral NHL'nin ağız boşluğunda nadir görülmesi, ağız boşluğundaki belirtilerin yaygın olmaması ve NHL'ye özgü bir klinik belirtisinin bulunmaması, NHL teşhisini zorlaştırmaktadır. Radyolojik bulguların yeterli olmaması da NHL'nin tanısını karmaşık hale getiren bir durumdur. Sert dokuda görülen, örneğin çene kemikleri gibi, NHL'nin en yaygın radyolojik bulgusu, sınırları belirsiz osteolitik lezyonlardır. Bu radyolojik görüntüler, bazen osteomyeliti taklit edebilir (47). Endodontik bir lezyonu andıran periapikal radyolusensi izlenen bazı oral NHL vakaları da tespit edilmiştir (48,49). Çene kemiklerinde tutulum olduğunda dudaklarda uyuşukluk veya his kaybı meydana gelebilir ve ileri vakalarda patolojik kırıklar meydana gelebilir (49). Parestezi ve yutma güçlüğü gibi sinir hasarı belirtileri, genellikle belirgin bir yaralanma olmaksızın ortaya çıkabilir. Sinir hasarı sadece NHL'ye özgü bir durum değildir; endodontik enfeksiyonlar, periodontitis, osteomyelit, otoimmün hastalıklar ve diğer malign lezyonlar da sinir

hasarına yol açabilir. Bu nedenle tanıda kafa karışıklığına neden olabilecek bir faktör olabilir (50).

2.1.2.6. Evreleme ve prognoz

Lenfomaların evrelemede çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler arasında baş-boyun, pelvik, göğüs ve abdomen bölgelerinin bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) görüntüleri alınması, kemik iliği biyopsisi ve beyin omurilik sıvısı (BOS) incelemesi için lomber ponksiyon bulunmaktadır. NHL hastaları için Lugano sınıflandırma sistemi yaygın olarak kullanılır. Bu sınıflandırma, HL için 1974 yılında geliştirilen ve 1988 yılında modifiye edilen Ann-Arbor evreleme sistemini esas almaktadır. Lugano evrelemesi, tümörün nodal veya ektranodal olup olmadığı ve tümör sayısı gibi faktörleri dikkate alarak geliştirilmiştir (51–53). Bu evrelemeye göre;

- 1. Evre: Tekli lenf nodunda görülmesi ya da tekli lenfoid doku tutulmasını ifade eder.
- 2. Evre: Diyaframın aynı bölgesinde çoklu lenf nodunun tutulum göstermesidir. Hiler nodlar lateralize olarak evrelemede değerlendirilir. Çift taraflı tutulum olduğunda evre 2 olarak adlandırılır.
- 3. Evre: Diyaframın 2 tarafında da çoklu lenf nodu veya yapıların tutulumunu ifade eder.
- 4. Evre: Lenf nodu tutulumu görülsün ya da görülmesin bir veya daha çok ektranodal organ ya da dokunun yaygın veya ilerlemiş hastalığını ifade eder.

Cotswold modifikasyonu: Masif mediastinal hastalık, Cotswold toplantısı tarafından göğüs radyografisinde T5/6 intervertebral disk seviyesinde ölçülen maksimum transvers kitle çapının iç transvers torasik çapın %33'ünden daha büyük veya buna eşit torasik oranı olarak tanımlanmıştır.

NHL'nin prognozu hakkında kesin yorum yapabilmek için histopatolojik bir tanı gereklidir. Yapılan çalışmalar, prognozu etkileyen faktörlerin hastanın yaşı, hastalığın evresi ve ektranodal tutulum gibi parametreler olduğunu göstermektedir. Prognozu değerlendirmek için en yaygın kullanılan prognostik skorlama sistemi, uluslararası prognostik indeks (IPI) olarak bilinir. Tedavi yöntemlerindeki gelişmeler ve ilaç teknolojisinin ilerlemesi ile bu sistem revize edilmiş ve revize edilmiş uluslararası prognostik indeks (R-IPI) olarak adlandırılmıştır (54). Bu indeksler, hastaların prognozunu daha iyi anlamak ve tedavi seçeneklerini değerlendirmek için önemli araçlardır.

Kemik iliği tutulumu ve nörolojik tutulum, genellikle kötü bir prognozun göstergesi olarak kabul edilir. Yaşlı hastalarda, ileri yaşa bağlı olarak artan sağlık nedeniyle kemoterapi ve tedaviye ilişkin komplikasyonlar riski daha yüksektir ve ilerleyen yaşla birlikte morbidite artışı görülebilir. Erken evrelerde PET görüntüleme tekniğinde lenf nodlarında metabolik aktivitenin artmadığı vakalarda sağkalım genellikle daha iyidir. Ancak tedavi ortasında ve sonrasında PET görüntüleme tekniğinde lenf nodlarında metabolik aktivitenin arttığı vakalar daha kötü prognostik özellikler sergileyebilir (51,54).

Bu nedenle, kemik iliği tutulumu ve nörolojik tutulum gibi faktörlerin değerlendirilmesi ve hastanın yaşının dikkate alınması, prognoz tahmin edilmesinde önemlidir.

Non-Hodgkin Lenfoma için IPI (uluslararası prognostik indeksi) skorlaması aşağıdaki kriterlere göre yapılır:

60 yaş üzeri

Serum LDH düzeyinin normalin üzerinde olması

ECOG performans statüsü ≥ 2

Ann-Arbor evre 3 veya evre 4 olması

Ekstranodal hastalık tutulumu alan sayısı >2

Her bir kriter 1 puan olarak değerlendirilir. Bu kriterlere göre toplam puanlama yapılarak hastanın IPI skoru belirlenir. IPI skoru, hastanın prognozunu değerlendirmede kullanılan bir ölçüttür. Skorun düşük olması daha iyi prognozu, yüksek olması ise daha kötü prognozu gösterir.

Tablo 2.1. NHL için prognostik indeks

Skor	Risk Düzeyi
0-1	Düşük
2	Düşük-orta

3	Yüksek-orta
4-5	Yüksek

Revize edilmiş uluslararası prognostik indeks (R-IPI) skorlaması aşağıdaki kriterlere göre yapılır:

Serum LDH düzeyinin normalden fazla olması

ECOG performans statüsü ≥ 2

Ann Arbor evre 3 ya da evre 4 olması

Her bir kriter 1 puan olarak değerlendirilir. Bu kriterlere göre toplam puanlama yapılarak hastanın R-IPI skoru belirlenir. R-IPI skoru, hastanın NHL prognozunu değerlendirmede kullanılan bir ölçüttür. Skorun düşük olması daha iyi prognozu, yüksek olması ise daha kötü prognozu gösterir.

Tablo 2.2. NHL için gözden geçirilmiş uluslararası prognostik indeks

Skor	Risk Düzeyi
0	Düşük
1	Düşük-orta
2	Yüksek-orta
3	Yüksek

2.1.2.7. Tedavi yaklaşımı

Non-Hodgkin lenfoma, farklı alt tiplere ve evrelere sahip olabilir, bu nedenle tedavi yaklaşımı hastanın genel sağlık durumu, hastalığın evresi, histolojik tip ve yayılma derecesine göre kişiselleştirilir ve klinik sonuç açısından büyük farklılıklar gösterir. NHL tedavisi, genellikle kemoterapi, immünoterapi, radyoterapi ve nadiren kök hücre nakli gibi yöntemleri içerebilir. Çoğu zaman birden fazla tedavi yöntemi bir arada kullanılmakla birlikte, yaygın olarak başvurulan tedavi seçeneği kombine kemoterapidir. Tedavinin amacı, kanser hücrelerini yok etmek veya kontrol altına almak, semptomları hafifletmek, remisyon sağlamak ve hastanın yaşam kalitesini artırmaktır (55,56).

Kemoterapötik ilaçların yan etkileri, çeşitli şekillerde endokrin organları, hormonlara yanıt veren dokuları ve kemik dokusunu etkileyebilir. Özellikle büyüme ve gelişimi olumsuz yönde etkileyebilirken, aynı zamanda kemik mineralizasyonunu da olumsuz yönde etkilediği bilinmektedir. Kemoterapinin kemik döngüsü üzerinde sitotoksik etkileri olduğu ve tedavi sırasında bu döngüyü etkileyebileceği bildirilmiştir. Benzer şekilde, kemoterapötik ilaçların kullanımından sonra osteoporoz riskinin artabileceği de belirtilmektedir. Bu nedenle, kemoterapi sırasında ve sonrasında hastaların kemik sağlığına özel bir dikkat göstermeleri ve gerektiğinde ilgili önlemleri almaları önemlidir (55,57).

2.2. Kemik Dokusu

2.2.1. Kemik dokusunun yapısı

Kemik dokusu canlı, anabolik ve katabolik mekanizmaları içeren mineralize bir bağ dokusudur. Kemikler, hematopoezde görev alan aynı zamanda organları ve dokuları koruyan yapılar olarak işlev görürler. Bunun yanı sıra mineral dengesinin korunmasında ve büyüme faktörlerinin depolanmasında da rol oynarlar (58,59).

Kemik dokusunun temel yapısı iki ana tür hücre ve bir mineralize matristen oluşur. Osteoblastlar, kemik dokusunun inşa edilmesinden sorumlu hücrelerdir. Bu hücreler,

organik matrisin (kollajen gibi proteinler) üretilmesini ve mineralizasyonun (kalsiyum ve fosfor gibi minerallerin birikimi) gerçekleşmesini sağlar. Osteositler ise kemik dokusunun içinde yer alan hücrelerdir. Osteoblastların inşa ettiği kemik matrisi içinde yaşayan osteositler, kemik dokusunun sağlamlığını koruma ve metabolik işlevlerini yerine getirme görevlerini üstlenirler.

Kemik dokusunun diğer önemli hücresi ise osteoklastlardır. Osteoklastlar, kemik dokusunun yıkımından sorumlu hücrelerdir. Bu hücreler, eski veya hasarlı kemik matrisini parçalar ve mineralleri serbest bırakır. Bu süreç, kemik döngüsünün bir parçasıdır ve kemiklerin sürekli olarak yeniden şekillenmesini sağlar.

Kemik dokusunun mineralize matrisi, kemiklerin sağlamlığını ve dayanıklılığını sağlayan kalsiyum, fosfor ve diğer minerallerden oluşur. Kollajen gibi organik matris proteinleri ise kemik dokusunun esnekliğini sağlar. Bu organik ve mineral bileşenlerin birleşimi, kemik dokusunun sert ve esnek olmasını sağlar (56,57,58,59).

Kemiğin kesitsel yapısı, farklı tabakalar ve hücresel bileşenler içerir.

Kemik kesitindeki temel yapıyı, dıştan içe doğru üç ana bölge oluşturur: korteks, spongioz (trabeküler) kemik ve kemik iliği boşluğu (60).

Korteks: Kemik kesitinde en dışta yer alan bölgedir. Korteks, sert ve kompakt bir yapıya sahiptir ve kemik dokusunun dış yüzeyini oluşturur (Şekil 2.1). Kollajen lifleri ve mineral matrisi, korteksin dayanıklılığını sağlar. Korteks, kemikleri dış etkenlere karşı koruma görevini üstlenir.

Spongioz (Trabeküler) Kemik: Korteksin altında yer alan spongioz kemik, gözenekli bir yapısı vardır. Trabeküler olarak adlandırılan ince kemik lifleri, iç içe geçmiş bir şekilde bulunur ve kemik dokusunun dayanıklılığını artırır (Şekil 2.1). Bu kısım içerisinde yerleşmiş olan trabeküller dallanmış şekilde bulunurlar ve günlük hayatta kemiğe uygulanan basınç, kuvvet yüklenmesi ve burkulma gibi durumlarda kemiğin dayanıklı hale gelmesini sağlarlar (60). Bu bölgede, kemik hücreleri arasında boşluklar bulunur ve bu boşluklar kemik iliği boşluğunu oluşturur.

Kemik İliği Boşluğu: Trabeküler kemik içindeki boşluklar, kemik iliği olarak adlandırılan özel bir maddeyi barındırır. Kemik iliği, kan hücrelerinin üretildiği ve depolandığı, aynı zamanda yağ hücrelerinin yer aldığı bir bölgedir (60).



Şekil 2.1. Mandibula ve Maksillada Bulunan Kompakt ve Spongios Kemik Görüntüsü (58)

2.2.2. Kemik yoğunluğunda azalma ve kemik mineral yoğunluğu ölçümleri

Kemik mineral yoğunluğu hesaplamasıyla iskelet sisteminin dansite, kemik kütlesi ve mineral yoğunluğunun ölçümü yapılabilmektedir (61). Kemik dansitesindeki azalmanın teşhisinde konvansiyonel radyografiler önemli yer tutmaktadır. Kemik kütlesinde meydana gelen kayıplar, X-ışını emiliminin azalmasına neden olur. Mineral kaybı olan bölgeler, radyografide daha radyolusent alanlar olarak belirginleşir. 1950'lerden sonra kortikal kemik kalınlığı radyografiler aracılığıyla ölçülmüş ve tahmini kemik yoğunluğu hesaplanmaya çalışılmıştır. Ancak kemik yoğunluğunda azalmanın tespitinde konvansiyonel radyografiler yeterli hassasiyete sahip değildir. Kemik miktarındaki kayıpları radyografilerde görebilmek için kemik mineral yoğunluğunda %30-40 oranında bir azalma gerekmektedir (62).

Tablo 2.3. Kemik yoğunluğunda azalma tanısında kullanılan yöntemler (63–65)

Yöntem	Açıklama	Avantajları	Dezavantajları
DEXA (Dual-Energy X-Ray Absorptiometry)	X-ışınlarının kullanıldığı en yaygın yöntemdir. Kemik mineral yoğunluğunu ölçer	Hızlı, invaziv olmayan, düşük radyasyon seviyesi	Pahalı cihazlar gerektirir, sadece belirli bölgeleri ölçebilir
QCT (Quantitative Computed Tomography)	Bilgisayarlı tomografi ile yapılan ölçümlerdir. Üç boyutlu görüntüler sunar	Üç boyutlu ölçüm, kemik içeriği ve dansitesini ölçer	Daha yüksek radyasyon seviyeleri, DEXA'dan daha maliyetlidir
DXA (Dual X-Ray Absorptiometry)	İki ayrı enerji seviyesindeki X-ışınlarını kullanır. Kırık riskini tahmin eder	Kırık riskini tahmin etmede kullanışlı	Sadece belirli bölgeleri ölçer, özellikle obezite durumlarında doğruluk düşebilir
Ultrasound (Ultrasonografi)	Ses dalgalarını kullanarak kemik yoğunluğunu ölçer	Taşınabilir, radyasyon içermez	Daha az doğruluk, kalite ve standardizasyon eksikliği bulunur
Tek Foton Absorbsiyometre (TFA)	Tek enerjili bir foton ışını kullanarak kemik yoğunluğunu ölçer	Ucuz, hızlı ve ön kol bölgesinde kullanılabilir tekniktir	Bu ölçümün en önemli sınırlaması ışının geçtiği bölgede uniform yumuşak doku kalınlığı olması şartının aranmasıdır

Çift Foton Absorbsiyometre (ÇFA)	TFA ile aynı temel ilkelere dayanır. ÇFA'da, kemiği yumuşak dokudan ayırmak için iki ayrı foton enerjisi kullanılır ve kaynak gadaliniumdur	TFA'daki uniform yumuşak doku kalınlığı sınırlandırılması ortadan kaldırılmıştır	Ölçümde x ışını yerine radyoaktif madde kullanılmaktadır
Single-Energy X-Işını Absorbsiyometresi	TFA'dan farklı olarak radyoaktif madde yerine X ışını tüpü kullanılmaktadır	Ölçüm 5 dk. sürer. Ucuz, hızlı ve taşınabilir bir tekniktir	Yumuşak dokuların kalınlığı, ölçüm sonuçlarını etkilediği için, dokuların az olduğu kalkaneus ve ön kol gibi bölgelerde ölçüm yapılabilir
Yüksek Rezolüsyonlu Periferel Kantitatif Bilgisayarlı Tomografi (HRpQCT)	Kantitatif bilgisayarlı tomografi ile aynı temel ilkelere dayanmaktadır	Kortikal ve trabeküler kemikleri daha net görüntüleyerek birbirinden daha kolay ayrılmasını sağlar	Pahalı bir tekniktir, hareket artefaktları bulunur ve tarama süreleri uzundur
Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)	Artan metabolik aktivite alanlarını belirleyebildiği için klinik tıpta yaygın olarak kullanılan bir tekniktir	İnvaziv değildir. Kemikte avasküler nekrozu belirleyebilmek için kullanılan en hassas tekniktir.	Hareket artefaktlarına oluşması ve tarama sürelerinin uzun olması dezavantajlarındandır
Kemik Biyopsisi	Vücudun ağırlık taşımayan bölgelerinden alınan parçanın incelenmesine dayanır	Kemik kaybını belirlemede önemli bir yer tutmaktadır. Güvenli ve normatif referans verilere sahiptir	İnvazivdir

Tablo, kemik yoğunluğu azalmasının tanısında kullanılan farklı yöntemleri, avantajlarını ve dezavantajlarını göstermektedir.

2.3. Diş Hekimliğinde Kemik Kalite ve Miktar Belirleme Yöntemleri

Diş hekimliğinde kemik kalitesi ve miktarının belirlenmesi doğru teşhis konulması ve başarılı tedavi planlaması için son derece önemlidir. Kemik kalitesi ve miktarını değerlendiren yöntemler, hastaların özgün ihtiyaçlarına uygun tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine yardımcı olur.

Kemik mineral yoğunluğu (KMY)'nin belirlenmesi NHL gibi kemik hastalıklarının maksilla ve mandibulada oluşturabileceği etkilerin tespiti ve gerekli durumlarda bu hastaların ilgili bölümlere yönlendirilmesi açısından da oldukça faydalıdır (66). Herhangi bir semptom görülmeyen kemik mineral kaybı yaşayan ve kemik yoğunluğunda azalma olan hastalarının erken tanı için hastaneye başvurma ihtimalleri; çürük veya periodontal hastalık gibi toplumda çok sık rastlanılan dental sorunlar nedeniyle bir diş hekimine başvurma ihtimallerinden daha düşüktür. Bu nedenle dental radyograflerin kemik mineral kaybı tanısı ve oluşabilecek kemik hasarlarının öngörülebilmesi açısından önemi büyüktür (67,68). Diş hekimliğinde en çok kullanılan görüntüleme yöntemleri arasında Panoramik radyograflar (OPG) bulunur. Mandibular indeksler, OPG'lerde kemik miktarını ve mandibular morfolojik değişiklikleri değerlendirme amacıyla kullanılırlar (69).

Diş hekimliğinde kemik kalitesi ve miktarının belirlenmesinde en yaygın kullanılan yöntemler şu şekildedir:

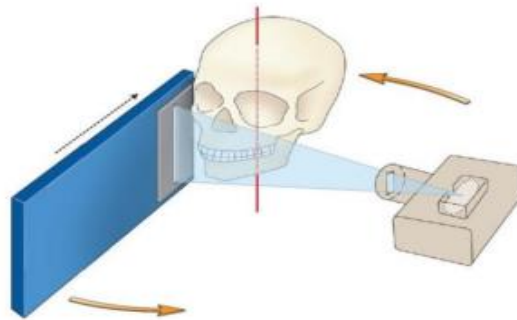
2.3.1. Kemik Mineral Yoğunluğu Ölçümü: Dental implantların başarısı, implantı çevreleyen kemik dokusunun mineral yoğunluğuna da bağlıdır. KMY ölçümü, DEXA veya QCT gibi yöntemlerle yapılabilir. Bu ölçümler, kemik dokusunun sağlamlığını ve dayanıklılığını değerlendirerek implant başarısını tahmin etmeye yardımcı olur.

2.3.2. Klinik Değerlendirme: Diş hekimleri, hastaların ağız içi muayenesi sırasında kemik miktarını ve kalitesini manuel olarak değerlendirir. Bu değerlendirme, cerrahi planlamayı etkiler. Özellikle çene kemiğinin kalitesi, patolojik oluşumun lokasyonu gibi faktörler cerrahi müdahalelerin seyrini belirlemek için önemlidir.

2.3.3. Kemik Biyopsisi: İleri vakalarda, kemik biyopsisi cerrahi bir prosedür olarak kullanılabilir. Bu yöntemle, çene kemiğinin kalitesi ve miktarı daha hassas bir şekilde değerlendirilebilir. Biyopsi aynı zamanda patolojik durumları tespit etmek veya kemik rejenerasyon tedavilerini yönlendirmek için de kullanılır.

2.3.4. Ultrasonografi: Kemik kalitesi ve doku yoğunluğu hakkında bilgi sağlamak amacıyla ultrasonografi kullanılabilir. Bu yöntem, non-invaziv bir yaklaşım sunar ve planlama sırasında ek bir değerlendirme aracı olarak kullanılabilir.

2.3.5. Radyografik değerlendirme: Panoramik röntgen, periapikal röntgenler ve bilgisayarlı tomografi gibi radyolojik görüntüleme yöntemleri, diş hekimlerinin kemik yapısını ve morfolojisini değerlendirmesine yardımcı olur. Bu yöntemler, kemik miktarı, kalitesi ve çene anatomisinin incelenmesini sağlar. Aynı zamanda kemik dokusunda lezyonları veya patolojileri tespit etmekte de önemlidir. Panoramik radyografi veya diğer adıyla OPG, maksiller ve mandibular dental arki ile çevresinde destekleyen sert dokuların ve yumuşak dokuların bir kısmının tek tomografik görüntüde izlenmesini sağlayan bir tekniktir (70). Asıl çalışma prensibi görüntü reseptörlerinin ve X ışını kaynağının karşılıklı hareketidir. Işın kaynağının karşısında yer alan filmle beraber, hastanın başının etrafında dönmesiyle görüntü alınır (Şekil 2.2). Panoramik radyografide imaj tabakasındaki yapıların görüntü kalitesinin en iyi olduğu kavisli alana 'fokal trough' denir. Bu bölgenin önündeki veya arkasındaki objenin görüntüsü temiz bir şekilde gözlenememektedir (71).



Şekil 2.2. Hasta, reseptör ve X-ışını kaynağının şematik gösterimi (72)

Hem mandibula hem maksillada büyük alanlarının görüntülenmesini gerektiren durumlarda klinik olarak en çok kullanılan görüntüleme yöntemi OPG'dir (73).

2.3.6. Mandibular radyomorfometrik indeksler

Kemik metabolizmasındaki değişikliklerin belirlenmesi için yapılan non-invaziv diagnostik modellemeler esas olarak radyografik tekniklere dayanır. Kemik yapısında değişikliklere yol açan hastalıkların çene kemiklerindeki etkilerini değerlendirmek için dental radyogramlar önemli yer tutmaktadır. Bu değişiklikleri radyomorfometrik indeksler yardımıyla alt çene kemik hacmini ve kemiğin trabeküler yapısını değerlendirerek ortaya çıkartabilir (74).

Konik ışınlı Bilgisayarlı Tomografi (KIBT) üzerinden yapılan mandibular radyomorfometrik indeksler (75,76):

- -Bilgisayarlı Tomografi Mental İndeks
- -Bilgisayarlı Tomografi Mandibular İndeks Superior
- -Bilgisayarlı Tomografi Kortikal İndeks
- -Kemik Kalite İndeksi

OPG üzerinden yapılan mandibular radyomorfometrik indeksler (77,78):

- Panoramik Mandibular İndeks
- Mandibular Kortikal İndeks
- Mental Foramenin Altındaki Kortikal Kalınlık (Mental İndeks)
- Antegonial İndeks
- Gonial İndeks

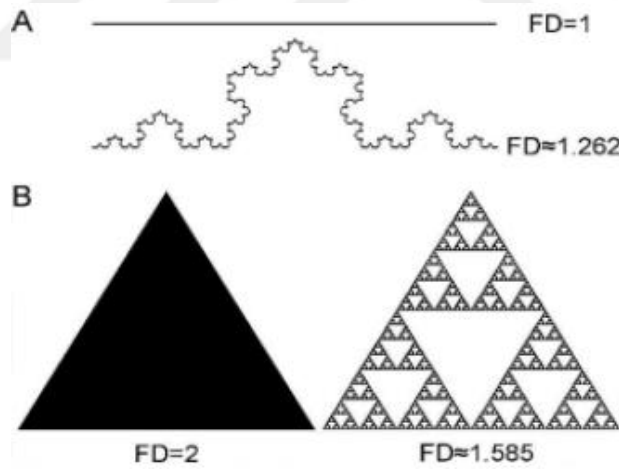
2.3.7. Fraktal analiz yöntemi

2.3.7.1. Fraktallar ve fraktal değer

Latince 'fractus' kelimesinden türetilen, parçalanmış veya kırılmış anlamında kullanılan fraktal terimi, matematikte birbirinden bağımsız noktalar, düzlemler ve sinyallerden oluşan ve geleneksel üçgen, kare daire gibi bilinen şekillerle tanımlanamayan, farklı bir geometriye sahip cisimleri ve şekilleri ifade etmek için kullanılmaktadır. Fraktal kelimesi, Benoit B. Mandelbrot tarafından ilk kez 1975 yılında tanımlanmıştır (77,78).

Fraktaller, öz benzerlik özelliği sergileyen ve karmaşık yapıdaki sistemlerin geometrik yapılarını belirleyen matematiksel fonksiyon kümeleridir (79). Fraktal geometri, geleneksel geometrinin yetersiz kaldığı diğer karmaşık nesnelere tanımlayabilir (80). Fraktal boyutlar, tam sayı değeri alabileceği gibi genellikle kesirli sayılardır ve bu kesirler nesnelere veya şekillerin karmaşıklığı hakkında bilgi sunar. Fraktal terimi sadece matematik ve geometri alanında değil, aynı zamanda jeolojik, fizyolojik, kimyasal, meteorolojik biyolojik ve birçok farklı alanda da önemli etkilere sahip yeni bir geometri sistemini ortaya çıkarmıştır. Gerçek fraktaller, farklı boyutlarda ve şekillerde kendi kendine benzerlik sunan izotropik yapılardır (81).

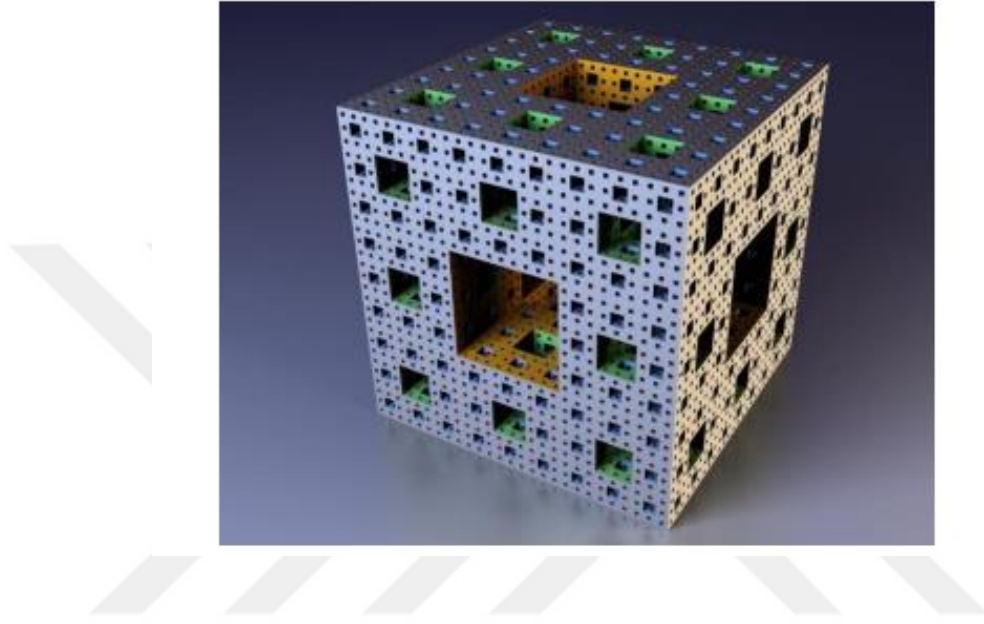
Fraktallerin temel özelliği, yakından veya uzaktan bakıldığında profillerinin aynı olmasıdır. Bu özellik 'öz benzerlik' olarak adlandırılır. Öz benzerliği olan bir nesne, boyutundan bağımsız olarak niteliksel olarak aynı görünür (82). von Koch eğrisi, ideal bir fraktal örneği olarak gösterilebilir. Bu eğri, düz bir çizginin belirli bir kurala göre bir bölümünün modifikasyonlarından oluşan tekrarlayan bir süreçle oluşturulur (Şekil 2.3) (80).



Şekil 2.3. Şekiller ve fraktal boyut değerleri; A. Düz çizgi ve von Koch eğrisi, B. Üçgen ve Sierpinski üçgeni (80)

Her iki yönde de hareket etme özgürlüğü vermeyen bir eğri çizginin düzlemdeki boyut değeri 1 veya 2 değildir. Fraktal boyut (FB), tanımlanamayan şekilleri ve olguları tanımlamak için kullanılır. Fraktal boyut, öz benzerlik gösteren bir sistemin karmaşıklığını yansıtır (83). Noktanın fraktal boyut değeri 0, doğrunun fraktal boyut

değeri 1, karenin fraktal boyut değeri 2, küpün fraktal boyut değeri ise 3'tür. Fraktal cisimlerin ve şekillerin değerleri tam sayı olmayabilir, genellikle kesirli sayılardır. Öklidyen geometriye uymayan bir fraktalin boyut değeri 2 ile 3 arasında yer alır. Örneğin, Menger süngerinin fraktal boyut değeri 2,7268 olarak hesaplanmıştır. İki boyutlu bir fraktalin boyut değeri ise 1 ile 2 arasındadır (84,85).



Şekil 2.4. Menger Süngeri (86)

2.3.7.2. Fraktal Analiz

Fraktal analiz (FA), şekillerin veya cisimlerin karmaşıklık derecesini değerlendiren bir yöntemdir. Bu analiz sayısal bir sonuç üretir ve bu sonuç fraktal boyut olarak ifade edilir (85,87). FA, geometrik şekillerle tanımlanamayan karmaşık yapılar, şekiller ve olguları nicel olarak ifade eden matematiksel bir yöntemdir. Eğer FB değeri yüksekse daha karmaşık bir yapıyı ifade ederken, düşük bir değer daha basit bir düzeni ifade eder (88). FA, çeşitli amaçlar için kullanılabilir. Başlangıçta pulmoner dallanma hakkında bilgi edinmek, borsa fiyatlarını tahmin etmek ve hesaplamak gibi farklı alanlarda kullanılmıştır (89,90). Günümüzde medikal alanda FA, klinik çalışmalarda pulmoner sistem, arteriyel dallanma, tümörlerin durumu gibi biyolojik dokuların ifade edilmesi, hastalığın ilerleyişi ve şiddeti hakkında bilgi toplamak amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca yapılan radyolojik

çalışmalarda FA'nın, açılandırma, dansite ve ışınlama geometrisindeki farklılıklardan etkilenmediği bildirilmiştir (91). Trabeküler kemik, kortikal kemikten daha aktif bir metabolizmaya sahip olması ve dallanma gösteren bir yapıda olması nedeniyle FB ölçümü için uygun bir yapı sunar. Bu nedenle, trabeküler kemikte meydana gelen mineral değişiklikleri ile FB değeri arasında bir ilişki bulunur (92,93).

Fraktal boyut hesaplamaları, farklı FA çalışmalarında kullanılan çeşitli yöntemler aracılığıyla gerçekleştirilebilir. Bu hesaplamalar için yaygın olarak kullanılan bazı yöntemler aşağıdaki gibidir (94,95):

Box Counting (Kutu Sayma) Yöntemi: Bu yöntem, fraktal boyutu hesaplamak için en yaygın kullanılan yöntemlerden biridir. Bir grid (kafes) veya kutu seti, incelenen fraktalin üzerine yerleştirilir. Ardından, fraktalin hangi kadar kutuyu kapsadığı hesaplanır ve bu bilgi kullanılarak fraktal boyutu tahmin edilir (şekil 2.5). Bu yöntemde, bir nesnenin veya bir olayın belirli bir alanda veya bölgede kaç kere görüldüğünü sayarak mesafe hesaplaması yapılır. Bu yöntem, özellikle harita oluşturma, biyolojik türlerin dağılımını inceleme, nesne yoğunluğunu belirleme gibi alanlarda yaygın olarak kullanılır.

Hausdorff Boyutu: Hausdorff boyutu, fraktalin öz benzerlik özelliğini değerlendiren bir yaklaşımdır. Bu yöntemde, fraktalin bir dizi altkümesi oluşturulur ve her altkümenin boyutu hesaplanır. Bu altkümelerin boyutlarının bir limiti alınarak fraktal boyutu tahmin edilir.

Kütle-Çap Boyutu: Bu yöntemde, incelenen fraktal parçalarının kütle ve çapı arasındaki ilişki kullanılarak fraktal boyutu tahmin edilir.

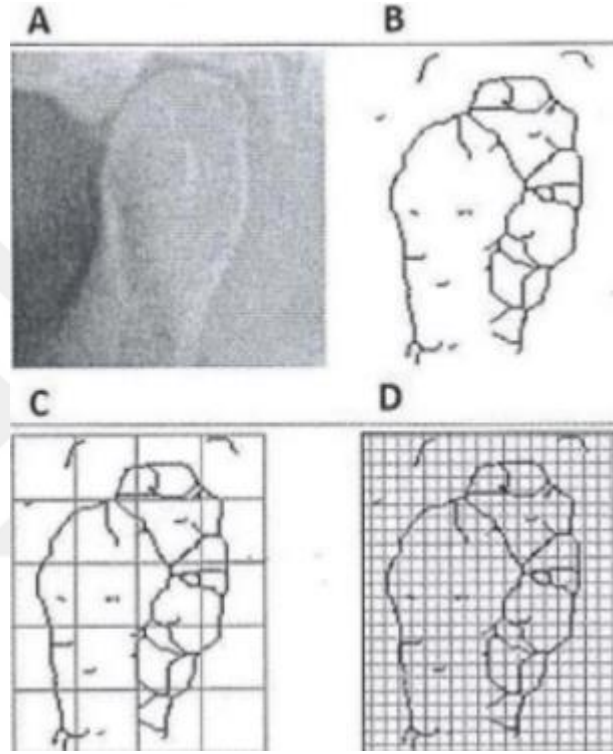
Beslenen Dönüşüm Metodu: Bu yöntemde, bir veri kümesi iteratif olarak bir matematiksel dönüşüme tabi tutulur ve dönüşüme uğramış veri kümesinin boyutu hesaplanarak fraktal boyut tahmin edilir.

Spektral Boyut: Bu yöntemde, fraktal yapının spektral özellikleri analiz edilir. Frekans domaininde yapılan analizlerle fraktal boyut hesaplanır.

Küme Boyutu: Bu yöntemde, küme boyutu hesaplanırken veri kümesinin belirli bir boyut aralığındaki yoğunluğu analiz edilir.

Özyineleme Metodu: Bu yöntem, fraktal yapının özyineleme (recursive) özelliğini kullanarak fraktal boyutunun hesaplandığı bir yöntemdir.

Bu yöntemler, fraktal boyut hesaplamaları için kullanılan temel yaklaşımlardır. Seçilecek yöntem, incelenen fraktalin doğası ve veri setine göre değişebilir. Belirli iki nokta arası mesafenin ölçümüne dayalı olarak hesaplanan yöntemler arasında en yaygın olarak kullanılan yöntem kutu sayma yöntemidir (77,82).



Şekil 2.5. Kutu sayma tekniği. A. OPG’de kondil görüntüsü B. Kondilin ana hattının tek pikselli olarak belirlenmesi C. ve D. Kutuların görüntü sınırına islenmesi (96)

White ve Rudolph radyolojik görüntüler üzerinde kemik yapısının trabeküler özelliklerini ve morfolojik yapısını değerlendirmek için bir program geliştirmişlerdir. Bu programda NIH Image yazılımını kullanmışlardır. Programın temel adımları şu şekildedir:

Kesit Seçimi ve ROI Belirleme: Görüntüler üzerinden ilgili kesitler seçilir ve bu kesitlere ‘Region of interest’ (ROI) adı verilen bölgeler atanır.

ROI İşleme: ROI bölgeleri duplike edilir. Duplike edilen görüntü özel bir filtre ile bulanıklaştırılır ve elde edilen detaylar kaydedilir. Kaydedilen bulanık görüntü orijinal ROI bölgesinden çıkartılır.

Gri Değer Ekleme: Görüntü üzerindeki tüm piksel değerlerine 128 gri değer eklenir, böylece kemik iliği lümeni ve trabeküler kemiğin özelliklerini yansıtması sağlanır.

Binarizasyon: Oluşan görüntü 128 parlaklık değerinde binarize edilir. Yani belirli bir parlaklık eşiği üzerindeki pikseller beyaz, altındaki pikseller siyah olarak işaretlenir.

Dilatasyon ve erozyon işlemleri uygulanarak görüntüler düzeltilir ve temizlenir.

İskeletleştirme: Binarize görüntüler iskeletleştirilir. İskeletleştirilmiş görüntülerde, örümcek ağı izlenimi veren görüntü kemik örüntüsünü temsil ederken bu görünümün dışarıda kalan yapılar kemik iliği boşluğunu temsil eder.

FB Değerleri Hesaplaması: Bu iskeletleştirilmiş görüntüler üzerinden kutu sayma yöntemi kullanılarak FB değerleri hesaplanır. Bu değerlerin hesaplamasında kullanılan formül: $\log N(E) / \log E = D'$ şeklindedir.

Fraktal boyut değerinin yüksek olması kemik yapısının artan karmaşıklığı ile ilişkilendirilmiştir (97). Updike ve Nowzari yaptıkları bir çalışmada periodontitisli bireylerin fraktal boyut değerlerinin sağlıklı bireylere göre daha düşük görüldüğünü bildirmişlerdir (98). Literatürde yer alan çalışmalar fraktal boyut değerinin yüksek olması sert dokunun daha sağlıklı yapıda olduğunu göstermektedir (67,77,99).

Bu programın temel amacı, kemik trabeküllerinin özelliklerini nicel olarak değerlendirmektir. Bu işlem, kemik sağlığı veya hastalıkların tanı ve izlemi gibi alanlarda kullanılabilir (100).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Gaziantep Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan alınan 17.08.2022 tarihli, 2022/233 karar numaralı onay ile Gaziantep Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD'nda gerçekleştirilmiştir.

Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD ile Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD iş birliğiyle gerçekleştirilmiştir. Çalışma süresi 20.08.2022 ile 01.02.2023 tarihleri arasında olup, patolojik olarak NHL tanısı almış 78 gönüllü hasta ve 34 gönüllü sağlıklı birey çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışma prospektif olarak gerçekleştirilmiş, katılımcıların tamamına çalışma hakkında bilgi verilmiş ve "Aydınlatılmış Onam Formu" imzalatılarak kendi rızalarıyla çalışmaya dahil edilmişlerdir. Tüm hastaların ayrıntılı bir tıbbi geçmişi alınmıştır.

Çalışmaya sadece NHL dışında herhangi bir metabolik kemik hastalığı (paget hastalığı, hiper veya hipoparatiroidizm, osteomalazi, osteogenezis imperfekta veya renal osteodistrofi) bulunmayan hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya Dahil Etme Kriterleri:

- NHL tanısı konmuş hastalar
- NHL tedavisine henüz başlamamış veya tedavi görmekte olan hastalar,
- Gönüllü bilgilendirme formunu anlayıp kabul edebilen bireyler,
- 18 yaşından büyük ve 65 yaşından küçük olan bireyler

Çalışma Dışı Tutulma Kriterleri:

- 18-65 yaş aralığı dışında olan bireyler,
- Madde ve alkol bağımlılığı olan bireyler,

- Psikiyatrik tedavi gören bireyler,
- Hamilelik şüphesi olan bireyler,
- Osteoporoz hastalığına sahip bireyler,
- Osteoporotik kırık gelişmiş hastalar,
- NHL dışında herhangi bir kemik metabolizma hastalığı olan bireyler,
- Çene kemiklerinde lezyon bulunan veya bu nedenle ameliyat edilmiş bireyler

Bu çalışma prospektif, analitik ve gözlemsel bir klinik çalışma tasarımına sahiptir. Çalışmanın temel amacı, NHL hastalarının çene kemiklerinde meydana gelen patolojilerin erken aşamada tespit edilmesini sağlamaktır. Bu hedefi gerçekleştirmek amacıyla, hastaların tanı anında ve tedavi sürecinde klinik ve radyolojik muayeneleri yapılmıştır. Bu değerlendirmeler, hastaların çene kemiklerinde meydana gelen değişikliklerin doğru bir şekilde anlaşılmasını sağlamayı amaçlamaktadır. Buna ek olarak, hastaların gerektiğinde uygun tedaviye yönlendirilmesi ve bu alandaki bilgi birikiminin artırılması hedeflenmektedir. Ayrıca, NHL hastalığının mandibular kanal üzerindeki etkileri ve olası sinir hasarı da değerlendirilmiştir. Bu amaçla, OPG görüntülerinin fraktal analizi kullanılarak çene kemiklerinin mikromimarisinin incelenmesi kemik kalitesi hakkında bilgi edinilmesi planlanmıştır. Bu çalışma, hastaların sağlık durumunu daha iyi anlamak ve tedaviye yönlendirmek için önemli bir adım olarak görülmektedir.

3.1. Çalışma Grupları

Bu araştırma, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji BD'nda NHL patolojik tanısı almış ve çalışmaya gönüllü olarak katılmak isteyen hastaları içermektedir. Bu hastaların, Gaziantep Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD'nda klinik ve radyolojik muayeneleri gerçekleştirilmiştir. Ardından hastalar, tedavi aşamalarına göre dört farklı gruba ayrılmıştır. Benzer yaş aralığına sahip sistemik olarak sağlıklı gönüllü bireyler ise kontrol grubu olarak seçilmiştir.

1. Grup:

Bu grup, NHL tanısı yeni konmuş, henüz tedaviye başlamamış olan 11 katılımcıdan oluşmaktadır.

2. Grup:

Bu grup, NHL tanısı konmuş, tedavisi aktif olarak devam eden veya tedavisi sonlandırılmış ve en fazla 6 ay süreyle kontrol altında olan 33 katılımcıdan oluşmaktadır.

3. Grup:

Bu grup, NHL tanısı konmuş ve tedavisi tamamlanmış, en az 6 ay süreyle kontrol altında olan 34 katılımcıdan oluşmaktadır.

4. grup

Bu grup, toplamda 34 sağlıklı bireyden oluşan kontrol grubudur. Bu bireyler, benzer yaş aralığına sahiptir ve sistemik olarak sağlıklıdır.

3.2. Verilerin Kayıtları

3.2.1. Klinik bulguların kayıtları

Hastaların klinik muayeneleri, iki ayrı ve bağımsız gözlemci tarafından gerçekleştirilmiştir. Öncelikle, hastaların ağız içi bulguları intraoral muayene ile kaydedilmiştir. Bu aşamada, hastaların ağız içi lezyonlarının varlığı veya yokluğu belirlenmiştir.

Daha sonra hastaların lenf muayeneleri yapılmıştır. Bu lenf muayenesi esnasında aşağıdaki bilgiler kaydedilmiştir:

- Lezyonun lokalizasyonu
- Lezyonun boyutu
- Lezyonun kıvamı
- Lezyonun ağrı veya hassasiyet durumu

Ayrıca hastaların alt dudak, çene ucu, ağız içi dokular ve dil bölgeleri parastezi/anestezi/hiperestezi açısından değerlendirilmiştir. Bu aşamada uyuşukluk durumu varlığı veya yokluğu kaydedilmiştir.

Katılımcıların aldıkları toplam steroid uygulama sayısı ve kemoterapi protokollerinin yanı sıra uygulanan kür sayısı hasta dosyalarındaki kayıtlar ve dijital hasta veri sistemindeki kayıtlar kontrol edilerek hesaplanmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen hastalara uygulanan kemoterapi protokolleri aşağıda listelenmiştir:

- Rituksimab, siklofosfamid, doksorubisin, vincristin, metilprednizolon (R-CHOP)
- Siklofosfamid, doksorubisin, vincristin, metilprednizolon (CHOP)
- Rituksimab, fosfamid, carboplatin, etoposid (R-ICE)
- Etoposid, solu medrol(metilprednizolon), ARA-C (sitozin arabinozid), platinol-cisplatin (ESHAP)

Katılımcıların aldıkları toplam steroid uygulama sayısı hesaplanırken, etken maddesi metilprednizolon olan ve intravenöz olarak uygulanan steroid ilaçları göz önünde bulundurulmuştur. Katılımcılara uygulanan steroid dozları 40mg ile 100mg arasında değişiklik göstermektedir. Bu dozlar hastanın aldığı kemoterapi protokolüne ve hastanın vücut kitle indexine göre hesaplanmaktadır.

3.2.2. Radyolojik bulguların kayıtları

Hastaların OPG görüntüleri, Planmeca promax XC cihazı (00880 Helsinki, FİNLANDIYA) (Resim 3.1) kullanılarak alınmıştır. Görüntülerin alınmasında 67 Kv, 5.0 mA 18 saniye aralığındaki şutlama parametreleri kullanılmıştır. OPG görüntülerinin alınmasında Planmeca programı kullanılmış ve standardizasyon sağlanması için, anatomik referans noktalarına uygunluk sağlanmıştır. Görüntü alınması esnasında hastaların başı, hastaların sagittal düzlemi yere 90 derece açılı ve Frankfurt düzlemi yer düzlemine paralel olacak şekilde pozisyonlandırılmıştır. Ayrıca, servikal vertebraların görüntüsünün mandibula keser diş bölgesine süperpozisyonunu önlemek için uygun pozisyonlama yapılmıştır. Tüm görüntüler aynı teknisyen tarafından alınmıştır.

Görüntülerin değerlendirilmesi için, mandibula kortikal kemiğin alt ve üst sınırlarının net bir şekilde izlenebildiği, Foramen mentalenin etrafında bulunan radyoopak sınırların açıkça görüldüğü, mandibula kondilinin anatomik pozisyonunda bulunduğu ve herhangi

bir artefakt olmayan görüntüler seçilmiştir. Bu koşulları karşılamayan görüntüler çalışma dışı bırakılmıştır. Alınan dijital panoramik görüntüler üzerinde fraktal analiz yöntemi kullanılarak analizler gerçekleştirilmiştir.

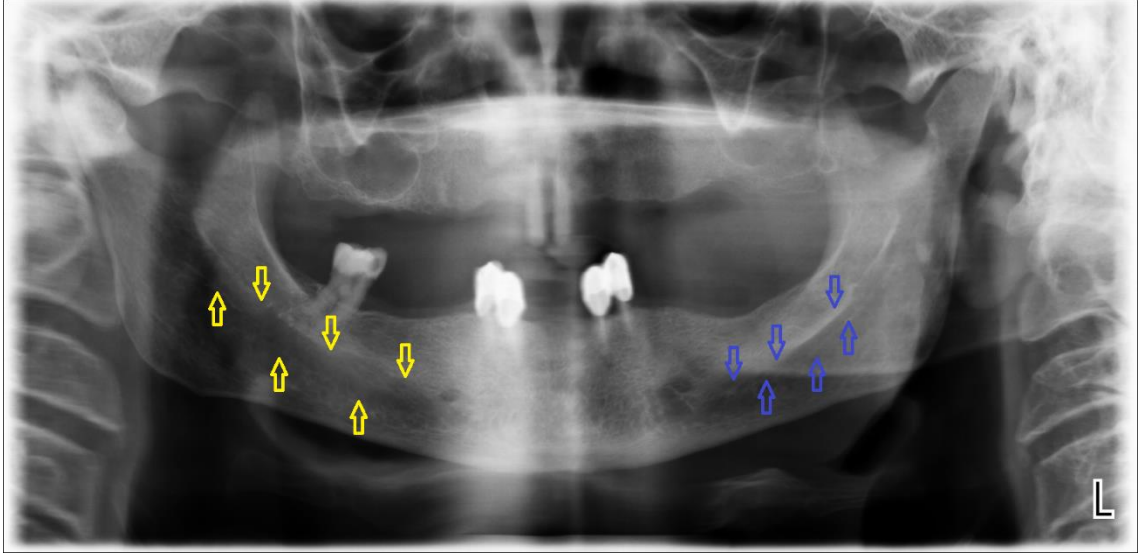


Resim 3.1. Planmeca Promax Panoramik Röntgen Cihazı

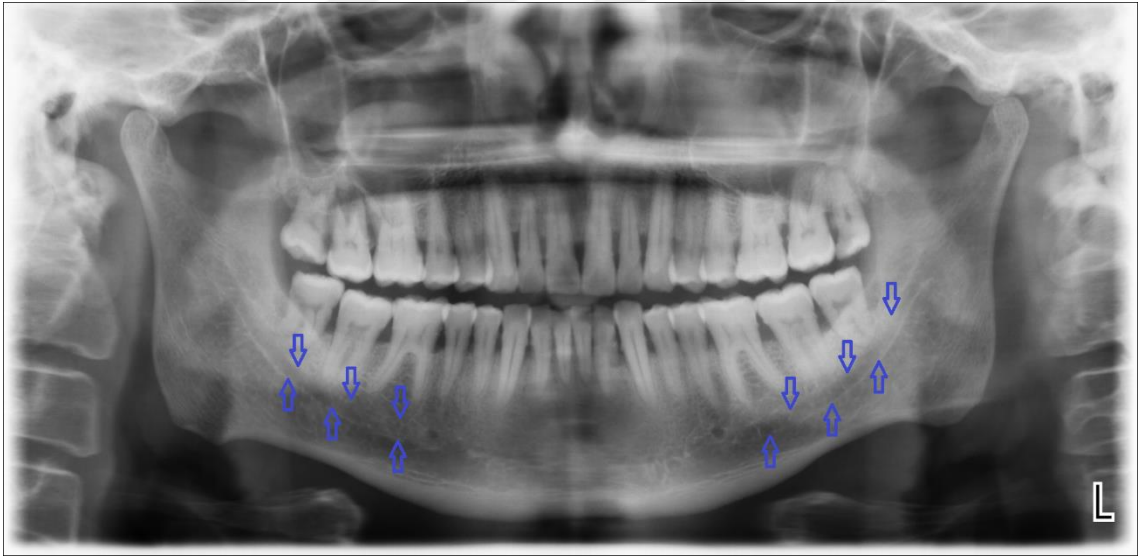
Radyolojik muayenede değerlendirilen parametreler aşağıdaki şekildedir:

- İnfierior alveolar kanal genişlemesi (Resim 3.2., Resim 3.3.)
- Dişlerin periodontal destek durumu (Resim 3.4.)
- Radyolusensi varlığı (Resim 3.5.)

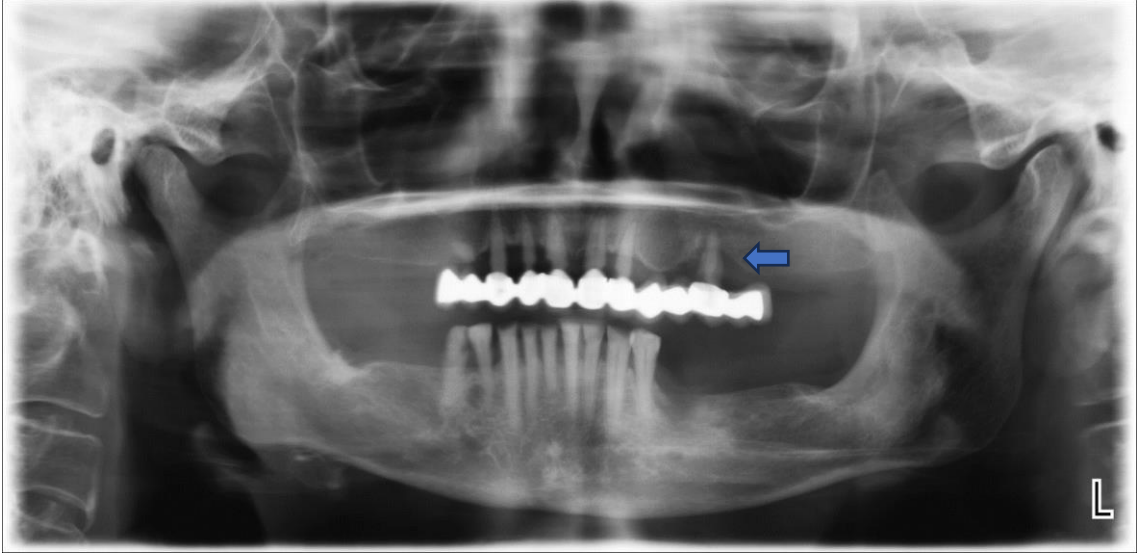
Ayrıca, inferior alveolar kanal genişlemesi var veya yok olarak kayıt altına alınmıştır.



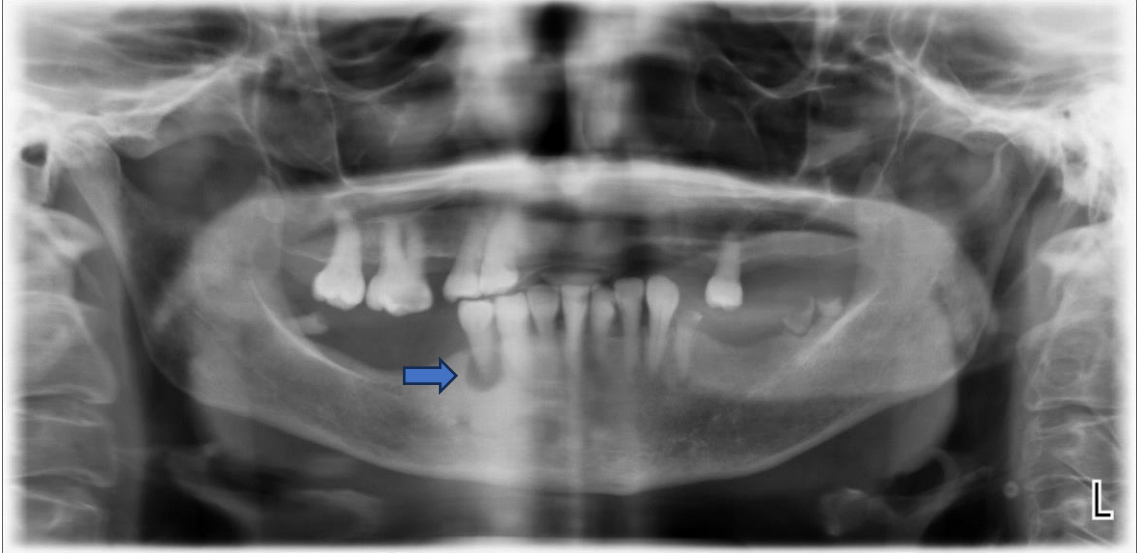
Resim 3.2. Sarı oklar genişlemiş mandibular kanal sınırlarını gösterir. Mavi oklar ise normal kanal sınırlarını gösterir



Resim 3.3. Sağlıklı hastada çift taraflı mandibular kanalın kortikal sınırı takip edilebilmektedir ve mavi ok ile gösterilmiştir



Resim 3.4. Dişlerde alveoler kemik kaybı izlenen OPG görüntüsü



Resim 3.5. Radyolusensi varlığının OPG görüntüsü

3.3. Fraktal Boyut Analizi

Bu çalışmada fraktal boyut analizi, National Institute of Health Image'in bir versiyonu olan ImageJ 1.52v görüntü analiz programı üzerinde White ve Rudolph'un kutu sayma metodu kullanılarak gerçekleştirildi. OPG görüntülerinin işlenebilmesi için Ağız Diş ve Çene Cerrahisi AD'nın veri tabanından kontrol ve çalışma grubu hastalarının yüksek çözünürlüklü tagged image file formatında (tiff) görüntü biçimleri alınmıştır. ImageJ 1.52v programı ile tiff formatındaki görüntüler açılarak hastaya ait OPG görüntülerinde

50x50 piksel boyutunda ROI'ler belirlenmiştir. Sağ tarafta 3 adet (mandibular kondil, angulus ve mental foramenin anterioru) sol tarafta 3 adet (mandibular kondil, angulus ve mental foramenin anterioru) ve bunlar birbirinin simetriği olacak şekilde her bir hastada toplam 6 tane ROI incelenmiştir. Altı ayrı bölgeden elde edilen FB değerleri kaydedilmiştir. FB değerinin düşük olması trabeküler kemikte kayıp ve kemik mineral yoğunluğunda azalma olduğunu göstermektedir. FB değerinin yüksek olması ise daha sağlıklı bir kemik yapısının olduğunu göstermektedir.

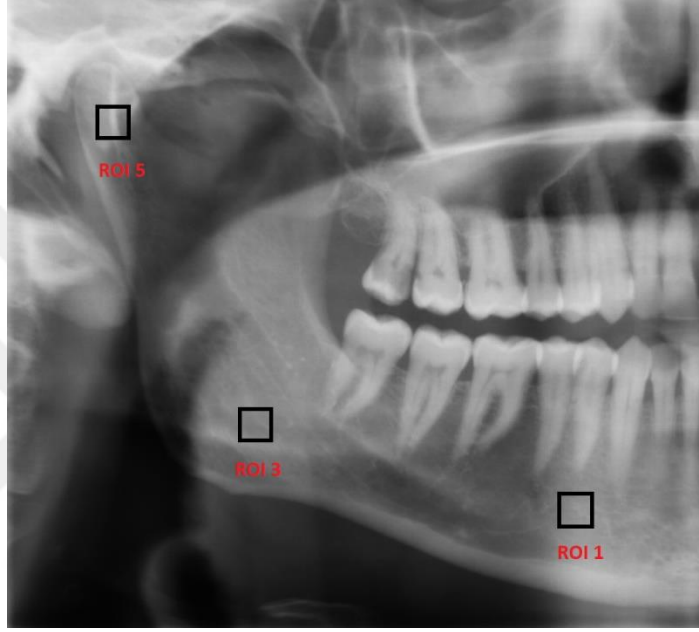
3.3.1. İlgili alan (ROI) seçimi

İlgili bölgenin seçimi sırasında aşağıdaki kriterlere dikkat edilmiştir:

- Lamina dura, diş kökleri, periodontal ligament, mandibular kanal gibi anatomik yapıların uzak olması sağlanmıştır.
- Herhangi bir patolojik lezyon veya odontojenik enfeksiyonun bulunmamasına özen gösterilmiştir.
- Radyografik artefaktlar görüntüyü etkilememiş ve bozmamıştır.
- Hyoid kemik, hava yolu boşluğu, dil, yumuşak damak gibi anatomik yapıların birbirine süperpoze olmamasına dikkat edilmiştir.
- Seçilen bölgeler tekrarlanabilir nitelikte olup aynı görüntüde birden fazla kez rahatça belirlenebilmiştir.
- Standardizasyonun sağlanabilmesi için yeterli trabeküler kemiğe sahip bölgeler

Sağ taraf ROI bölgeleri aşağıdaki şekildedir (Resim 3.6):

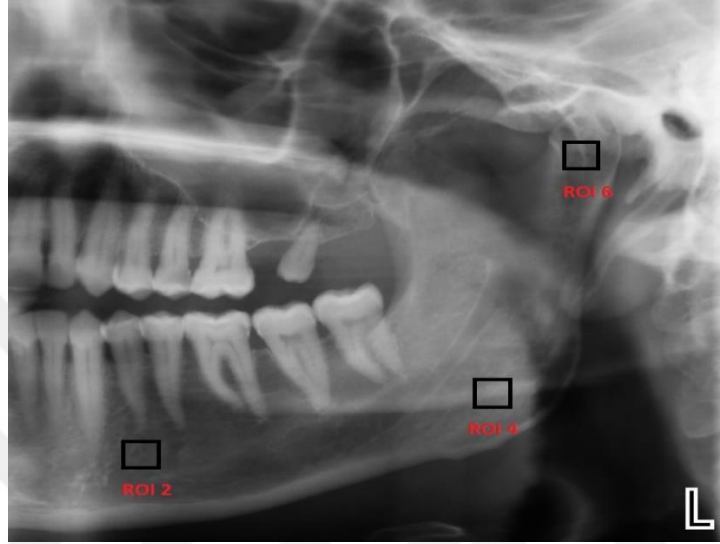
- ROI 1: sağ mental foramenin anterioru
- ROI 3: sağ mandibular angulus
- ROI 5: sağ mandibular kondil



Resim 3.6. Sağ taraf ROI bölgeleri

Sol taraf ROI bölgeleri aşağıdaki şekildedir (Resim 3.7):

- ROI 2: sol mental foramen anterioru
- ROI 4: sol mandibular angulus
- ROI 6: sol mandibular kondil



Resim 3.7. Sol taraf ROI bölgeleri

3.3.2. Fraktal Analiz basamakları:

FB analizi için gerekli işlemler aşağıdaki sıraya göre yapılmıştır (Şekil 3.1);

1. OPG görüntüleri ImageJ programı içinde açılmıştır.
2. Daha önce belirlenen şekilde ROI noktaları seçilmiştir.
3. Orijinal radyograflardan elde edilen ROI alanı dublike edilmiştir.
4. Seçtiğimiz ROI, “Gaussian Blur” filtresi ile işlenerek bulanıklaştırılmıştır. Bu işlemin yapılma amacı; kemik yüzeyini örten yumuşak doku ve kemiğin değişen kalınlığına bağlı oluşan görüntüdeki orta ve yüksek derecedeki detayların kaldırılıp sadece büyük dansite farklılıkların kalmasının sağlanmasıdır.
5. Bulanık görüntü orijinal görüntüden çıkarılarak, her bir piksel için 128 gri tonu eklenmiştir. Ortalama değeri 128 gri tonu olarak elde edilen görüntüdeki farklı

parlaklıktaki alanlar, kemik iliği ile trabeküler yapının ayırt edilmesine yardımcı olur.

6. Daha sonra görüntüye binarizasyon işlemi uygulanarak siyah ve beyaz hale getirilmiş, böylece iki renkli görüntü oluşturularak, trabeküler yapı ve kemik iliğinin ana hatları fark edilebilir duruma getirilmiştir.
7. Görüntü “Erode” seçeneği ile gürültünün azaltılması amacıyla aşındırılmış, sonra “Dilate” seçeneği ile mevcut alanlar genişletilerek daha belirgin duruma getirilmiştir.
8. Görüntüde “Invert” seçeneği ile beyaz alanlar siyaha ve siyah alanlar beyaza çevrilerek, trabeküler kemiğin ana hatları ortaya çıkartılmıştır.
9. “Skeletonize” işlemi ile trabeküler kemiğin ana hatları çizgilerle iskeletsel olarak belirlenip, fraktal analiz için hazır hale getirilmiştir.

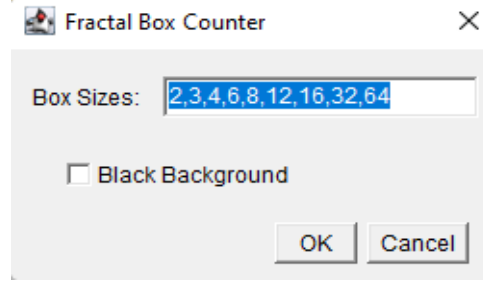


Şekil 3.1. Fraktal analiz basamakları

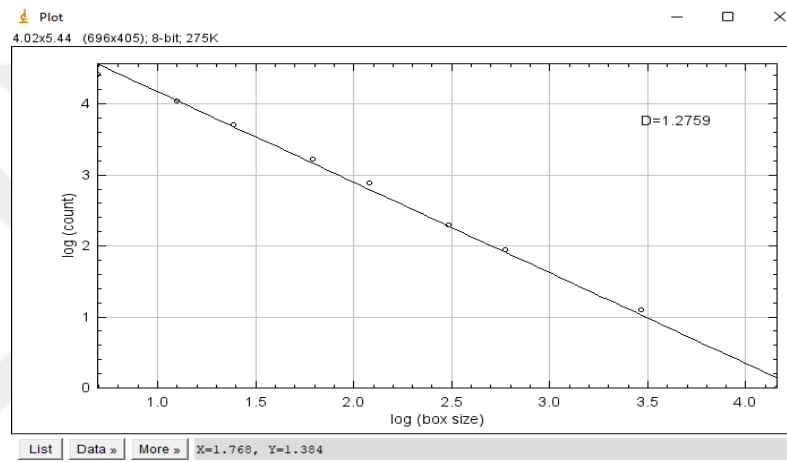
a.İlgili bölge seçimi (ROI), **b.** Gauss bulanıklığı, **c.** ROI'nin arka plandan orijinal görüntüden çıkarılması, **d.** Her piksele 128 gri değer eklenmesi, **e.** İki renkli görüntü oluşturma (Binarize etme), **f.** Aşındırma (erode) işlemi, **g.** Genişletme (Dilatasyon), **h.** Renkleri tersine çevirme (inversiyon) **i.** İskeletleştirme

Program içerisinde “Analyze” seçeneği kullanılarak görüntünün ana hatları için fraktal boyut hesaplanmıştır. “Fractal Box Count” seçeneği ile görüntü, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 32, 64 piksel boyutlarında karelere bölünmüştür (Şekil 3.2). Her bir farklı boyuttaki kare için, görüntüde bulunan toplam kare sayısı ve trabeküllerin yer aldığı kare sayısı hesaplanmıştır

Elde edilen bu değerler logaritmik ölçekte bir grafik üzerinde işaretlenmiş, grafikteki noktalardan geçen bir doğru çizilmiştir (Şekil 3.3). Bu doğrunun eğimi, yapının karmaşıklık derecesini ifade eden fraktal boyut değerini oluşturmuştur.



Şekil 3.2. Fraktal analizde kutu sayma algoritması



Şekil 3.3. Değerlerin logaritmik ölçekte çizimi. Doğrunun eğimi (Fraktal boyut) şekilde ‘D’ ile gösterilmiştir

Ölçümlerin güvenilirliğini sağlamak amacıyla, 10 gün sonra aynı kişiler tarafından rastgele seçilen 20 radyografi üzerinde ölçümler tekrarlanmıştır. Bu tekrar ölçümleri sonucunda, sınıf içi korelasyon katsayısı 0.90 ile 1.00 arasında değişerek mükemmel bir güvenilirlik düzeyi göstermiştir. Bu durum, ölçümlerin tutarlı ve güvenilir olduğunu vurgulamaktadır.

3.4. İstatistiksel Değerlendirme

Sürekli verilerin analizinde SPSS 28.0 paket programı kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı ile normal dağılım arasındaki farklılıklar Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleriyle incelenmiştir. Normal dağılıma sahip değişkenlerin bağımsız iki grup

karşılaştırılmalarında bağımsız örneklerde t-testi kullanılmıştır. Üç grup karşılaştırılmalarında ise One-Way ANOVA testi tercih edilmiştir.

Anlamli farklılık tespit edildiğinde, bu farkın hangi iki grup arasında olduğunu belirlemek için post-hoc Tukey testi kullanılmıştır. İki kategorik değişken arasındaki ilişki ki-kare yöntemiyle test edilmiştir. Sürekli değişkenler arasındaki ilişki ise Pearson korelasyonu ile araştırılmıştır.

İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiş, bu eşik değerin altında olan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edilmiştir.



4.BULGULAR

Çalışmamızda incelenen verilerin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirilmiştir. Yapılan analiz sonucunda, tüm verilerin normal dağılıma uyduğu görülmüştür.

Çalışmaya toplamda 112 katılımcı dahil edilmiş ve bu katılımcıların gruplara göre dağılımı tablo 4.1’de sunulmuştur.

Tablo 4.1. Gruplardaki katılımcıların sayısı (n+%)

		n	%
Grup	Grup 1	11	9.8
	Grup 2	33	29.5
	Grup 3	34	30.4
	Grup 4	34	30.4

Çalışmada toplam 112 katılımcı yer almaktadır. Bu katılımcıların %45.5’i kadın, %54.5’i erkektir. Gruplar arası cinsiyet dağılımına yönelik ki-kare testi uygulanmıştır. Çalışmamızda incelenen veriler cinsiyet bakımından anlamlı farklılık göstermemektedir.

Tablo 4.2. Gruplar arası cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Toplam	χ^2	p
Kadın	3	19	14	15	51	3.696	0.296
Erkek	8	14	20	19	61		
Toplam	11	33	34	34	112		

Katılımcıların yaş ortalaması grup 1 için 47.8, grup 2 için 50.7, grup 3 için 51.5 ve grup 4 için 47.1'dir. Yapılan analiz sonucunda, çalışmamızda incelenen veriler yaş bakımından anlamlı farklılık göstermemiştir.

Katılımcılar Türk ve Suriyeli olmak üzere 2 farklı etnik gruptan oluşmaktadır. Bunlardan 101 (%90,1) bireyi Türk katılımcılar oluştururken, 11 (%9,9) bireyi Suriyeli katılımcılar oluşturmaktadır.

Lenfadenopati muayenesi sonucunda 45 katılımcıda lenf nodu tutulumu izlenmiştir. Grup 1'de 11 katılımcıda, grup 2'de 29 katılımcıda, grup 3'te 5 katılımcıda lenfadenopati görülmüş ancak grup 4'teki katılımcılarda lenfadenopati tespit edilmemiştir. Tutulumun submandibular, servikal veya hem submandibular hem de servikal lenf nodlarında izlendiği görülmüştür (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Lenf nodu tutulum lokalizasyonunun gruplara göre dağılımı

	Submandibular	Servikal	Submandibular + servikal	Toplam	χ^2	P
Grup 1	4	4	3	11	84.586	0.001
Grup 2	7	14	8	29		
Grup 3	5	0	0	5		
Grup 4	0	0	0	0		
Toplam	16	18	11	45		

Grup 1’de servikal lenf nodu ve submandibular lenf nodu tutulumu eşit oranda gözlenmektedir. Grup 2’de ise servikal lenf nodu tutulumu daha yaygınken, 4 hastada lenf nodu tutulumu bulunmamaktadır. Grup 3’te sadece submandibular lenfadenopati saptanırken, 29 katılımcıda lenfadenopati tespit edilmemiştir. Grup 4’te ise katılımcıların tamamında lenfadenopati gözlenmemiştir. Bu çalışmada yeni teşhis edilen 11 NHL hastasının 7’sinde servikal lenf nodu tutulumu belirlenmiştir. Tedavisi devam eden hastalardan oluşan grup 2’de, 33 katılımcının 22’sinde servikal lenf nodu tutulumu mevcuttur. Remisyon dönemindeki NHL hastalarından oluşan grup 3’te ise hiçbir katılımcıda servikal lenf nodu tutulumu bulunmamaktadır. NHL hastalığının aktif dönemini içeren grup 1 ve grup 2’den toplam 44 katılımcının %9,1’inde lenfadenopati gözlenmezken, %40,1’inde servikal, %25,4’ünde submandibular ve %25,4’ünde hem servikal hem de submandibular lenf nodu tutulumu gözlenmiştir. Çalışmamızda incelenen veriler lenfadenopatinin lokalizasyonuna göre anlamlı farklılıklar sergilemektedir (Tablo 4.3).

Lenfadenopati tutulumu görülen katılımcıların lenf nodlarının kıvamı da değerlendirilmiştir. Bu kıvam sert ve yumuşak olarak iki gruba ayrılmıştır. Grup 1’de, sert kıvamlı lenfadenopati yumuşak kıvama göre daha sık görülmüştür. Grup 2 ve 3’te ise yumuşak kıvamlı lenfadenopati daha yaygındır. Yapılan analizler lenfadenopati kıvamının gruplar arasında anlamlı farklılıklar gösterdiğini ortaya koymuştur. Grup 1 katılımcılarında sert kıvamlı lenfadenopati anlamlı şekilde daha yüksek oranda görülürken, grup 2 ve 3 katılımcılarında yumuşak kıvamlı lenfadenopati tutulumu daha sık gözlenmiştir (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Lenfadenopati kıvamının gruplara göre dağılımı

	Kıvam	Submandibular	Servikal	Submandibular + servikal	Toplam	χ^2	P
Grup 1	Yumuşak	2	1	0	3	34.33	0.001
	Sert	2	3	3	8		

Grup 2	Yumuşak	4	10	6	20	33.62	0.001
	Sert	3	4	2	9		
Grup 3	Yumuşak	5	0	0	5	34.00	0.001
	Sert	0	0	0	0		

Grup 1’de lenfadenopati tespit edilen 11 katılımcının 7’sinde lenfadenopati palpasyona hassas değildir. Grup 2’de 29 katılımcının 6’sında, grup 3’te 5 katılımcının 1’inde palpasyon hassasiyeti görülmemiştir. Elde edilen veriler, lenfadenopatiye bağlı hassasiyette gruplar arasında anlamlı farklılıklar olduğunu göstermektedir (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Lenfadenopati muayenesinde palpasyonda ağrının gruplara göre dağılımı

Lenfadenopati palpasyonda ağrı	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Toplam	χ^2	p
Hassas	4	23	4	0	31	13.394	0.001
Hassas değil	7	6	1	0	14		
Toplam	11	29	5	0	45		

Grup 1’de yer alan 11 katılımcıdan 2’si alt dudak bölgesinde kısa süreli uyuşukluk hissi yaşadığını bildirmiştir. Grup 2’de, 33 katılımcının 7’si tat duyusunda azalma yaşadığını ifade etmiştir. Ayrıca, aynı gruptaki bir katılımcının alt dudağında his kaybı olduğu kayıt altına alınmıştır. Grup 3’te ise, 2 katılımcı alt dudak bölgesinde his kaybı yaşadığını, 1 katılımcı da tat duyusunda azalma olduğunu belirtmiştir. Bununla birlikte grup 3’teki tüm katılımcılar tedavi sonrasında bu şikayetlerinin normale döndüğünü belirtmiştir.

Grup 1’de katılımcıların %36,3’ünde, grup 2’de katılımcıların %18,1’inde, grup 3’te katılımcıların %14,7’sinde mandibular kanal genişlemesi izlenmiştir. Grup 4’te ise %5,8 oranında mandibular kanal genişlemesi tespit edilmiştir. Grup 1, grup 2 ve grup 3’te mandibular kanal genişlemesi benzer bir dağılıma sahipken, Grup 4’e göre daha yüksek oranda mandibular kanal genişlemesi gözlenmiştir (Resim 3.2) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Mandibular kanal genişlemesinin gruplara göre dağılımı (n, %)

Mandibular kanal genişlemesi	Grup 1 (n,%)	Grup 2 (n,%)	Grup 3 (n,%)	Grup 4 (n,%)	Toplam (n,%)	χ^2	p
Var	4(%36,3)	6(%18,1)	5(%14,7)	2(%5,8)	17(%15,1)	12.54 0	0.00 6
Yok	7(%63,7)	27(%81,9)	29(%85,3)	32(%94,2)	95(%84,9)		
Toplam	11	33	34	34	112		

Grup 1’deki katılımcıların %63,6’sında, grup 2’deki katılımcıların %39,4’ünde, grup 3’teki katılımcıların %50’sinde PL değişikliği tespit edilirken, bu oranın grup 4’teki katılımcılarda %29,4 olduğu izlenmiştir (Tablo 4.7). Çalışmamız sonucunda elde

ettiğimiz verilere göre, PL değişikli gruplar arasında anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

Tablo 4.7. Periodontal ligamentte gözlenen değişikliklerin gruplara göre dağılımı (n,%)

PL Değişikliği	Grup 1 (n,%)	Grup 2 (n,%)	Grup 3 (n,%)	Grup 4 (n,%)	Toplam (n,%)	χ^2	p
Var	7(%63,6)	13(%39,4)	17(%50)	10(%29,4)	47(%41,9)	5.312	0.150
Yok	4(%36,4)	20(%60,6)	17(%50)	24(%70,6)	65(%58,1)		

Grup 1'deki katılımcıların %45,5'inde, grup 2'deki katılımcıların %36,4'ünde, grup 3'teki katılımcıların %35,3'ünde OPG görüntülerinde radyolusensi varlığı izlenmiştir. Bu durum grup 4'teki katılımcılarda %23,6 oranıyla daha düşük gözlenmekle birlikte gruplar arasında radyolusensi varlığı açısından anlamlı farklılık bulunmadığı izlenmiştir (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Radyolusensi varlığının gruplara göre dağılımı (n, %)

Radyolusensi varlığı	Grup 1 (n,%)	Grup 2 (n,%)	Grup 3 (n,%)	Grup 4 (n,%)	Toplam (n,%)	χ^2	p
Var	5(%45,5)	12(%36,4)	12(%35,3)	8(%23,6)	37(%33,1)	2.468	0.455
Yok	6(%54,5)	21(%63,6)	22(%64,7)	26(%76,4)	75(%66,9)		

Trabeküler kemik yapısının değerlendirilmesi için ROI1-ROI6 skorlarının ortalama değerleri referans alınmıştır. Bu değerler incelendiğinde, grup 4 diğer gruplardan daha yüksek değerler gösterirken, grup 1 ve 2'nin birbirlerine benzer olmakla birlikte diğer gruplardan daha düşük değerler gösterdiği izlenmiştir. Grupların ROI değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar olduğu görülmüştür (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. ROI skorlarının gruplara göre dağılımı (Ort±SS)

	Grup 1 Ort±SS	Grup 2 Ort±SS	Grup 3 Ort±SS	Grup 4 Ort±SS	p
ROI 1	1.30±0.16	1.41±0.16	1.46±0.16	1.53±0.08	0.001
ROI 2	1.34±0.14	1.48±0.13	1.49±0.12	1.51±0.07	0.001
ROI 3	1.38±0.15	1.38±0.17	1.38±0.20	1.51±0.09	0.002
ROI 4	1.30±0.16	1.43±0.14	1.45±0.14	1.52±0.07	0.001
ROI 5	1.34±0.18	1.42±0.13	1.50±0.10	1.51±0.07	0.001
ROI 6	1.37±0.18	1.41±0.16	1.49±0.13	1.50±0.09	0.003

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre ROI skorları gruplar arasında anlamlı farklılıklar göstermektedir. Farkın belirlenmesi için One-Way ANOVA ve post-hoc Tukey testleri yapılmıştır. Bu test sonuçları farklılığın grup 1 ve 2 arasında ROI3 ve ROI

4 değerlerinden kaynaklandığını göstermiştir. Ayrıca, grup 3 ve 4'te ölçülen ROI değerleri grup 1 ve 2'de ölçülen değerlerden anlamlı ölçüde düşük çıkmıştır (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. ROI skorlarının ikili grup kıyaslamaları

			Ort. Fak	SH	p
ROI 1	Grup 1	Grup 2	-0.11723	0.04808	0.099
		Grup 3	-0.16243	0.04804	0.005
		Grup 4	-0.23315	0.04804	0.001
	Grup 2	Grup 1	0.11723	0.04808	0.099
		Grup 3	-0.04520	0.03375	0.183
		Grup 4	-0.11533	0.03375	0.001
	Grup 3	Grup 1	0.16243	0.04804	0.005
		Grup 2	0.04520	0.03375	0.183
		Grup 4	-0.07072	0.03359	0.158
	Grup 4	Grup 1	0.23315	0.04804	0.001
		Grup 2	0.11533	0.03375	0.001
		Grup 3	0.07072	0.03359	0.158
ROI 2	Grup 1	Grup 2	-0.13776	0.03972	0.068
		Grup 3	-0.14773	0.03939	0.002
		Grup 4	-0.17630	0.03939	0.001
	Grup 2	Grup 1	0.13776	0.03939	0.058
		Grup 3	-0.00998	0.02788	0.721
		Grup 4	-0.03854	0.02788	0.170
	Grup 3	Grup 1	0.14773*	.03939	0.002
		Grup 2	0.00998	.02788	0.721
		Grup 4	-0.02857	.02754	0.728
	Grup 4	Grup 1	0.17630*	.03939	0.001
		Grup 2	0.03854	0.02788	0.170
		Grup 3	0.02857	0.02754	0.728
	Grup 1	Grup 2	-0.00507	0.05625	1.000
		Grup 3	-0.00325	0.05582	1.000
		Grup 4	-0.13326	0.05582	0.005

ROI 3	Grup 2	Grup 1	0.00507	0.05625	1.000
		Grup 3	0.00182	0.03948	1.000
		Grup 4	-0.12819	0.03948	0.002
	Grup 3	Grup 1	0.00325	0.05582	1.000
		Grup 2	-0.00182	0.03948	1.000
		Grup 4	-0.13001	0.03903	0.006
	Grup 4	Grup 1	0.13326	0.05582	0.005
		Grup 2	0.12819	0.03948	0.002
		Grup 3	0.13001	0.03903	0.006
ROI 4	Grup 1	Grup 2	-0.12756	0.04466	0.005
		Grup 3	-0.15329	0.04436	0.004
		Grup 4	-0.21929	0.04436	0.001
	Grup 2	Grup 1	0.12756	0.04466	0.005
		Grup 3	-0.02573	0.03135	0.413
		Grup 4	-0.09173	0.03135	0.014
	Grup 3	Grup 1	0.15329	0.04436	0.004
		Grup 2	0.02573	0.03135	0.413
		Grup 4	-0.06599	0.03101	0.151
	Grup 4	Grup 1	0.21929	0.04436	0.001
		Grup 2	0.09173	0.03135	0.014
		Grup 3	0.06599	0.03101	0.151
ROI 5	Grup 1	Grup 2	-0.07660	0.03785	0.281
		Grup 3	-0.16175	0.03965	0.001
		Grup 4	-0.17111	0.03965	0.001
	Grup 2	Grup 1	0.07660	0.03785	0.281
		Grup 3	-0.09579	0.02677	0.001
		Grup 4	-0.09451	0.02657	0.001
	Grup 3	Grup 1	0.16175	0.03965	0.001
		Grup 2	0.09579	0.02677	0.001
		Grup 4	-0.00936	0.02772	0.987
	Grup 4	Grup 1	0.17111	0.03965	0.001
		Grup 2	0.09451	0.02657	0.001
		Grup 3	0.00936	0.02772	0.987

ROI 6	Grup 1	Grup 2	-0.03485	0.04636	0.454
		Grup 3	-0.11559	0.04692	0.071
		Grup 4	-0.12876	0.04692	0.035
	Grup 2	Grup 1	0.03485	0.04636	0.454
		Grup 3	-0.08075	0.03254	0.015
		Grup 4	-0.09392	0.03254	0.012
	Grup 3	Grup 1	0.11559	0.04692	0.071
		Grup 2	0.08075	0.03254	0.015
		Grup 4	-0.01317	0.03280	0.978
	Grup 4	Grup 1	0.12876	0.04692	0.035
		Grup 2	0.09392	0.03254	0.012
		Grup 3	0.01317	0.03280	0.978

Mental foramen, mandibular angulus ve mandibular kondil bölgelerinde sağ ve sol taraf ROI ölçümlerinin ortalaması alınarak bu bölgeler için ROI değerleri belirlenmiştir (Tablo 4.11);

- ROI A: sağ ve sol tarafta mental foramenlerin anteriorunda ölçülen ROI değerlerinin ortalaması
- ROI B: sağ ve sol tarafta mandibular angulusta ölçülen ROI değerlerinin ortalaması
- ROI C: sağ ve sol tarafta mandibular kondilde ölçülen ROI değerlerinin ortalaması

Tablo 4.11. Mental foramen, mandibular angulus ve mandibular kondil bölgeleri ROI değerlerinin ortalaması (Ort±SS)

	Grup 1 (Ort±SS)	Grup 2 (Ort±SS)	Grup 3 (Ort±SS)	Grup 4 (Ort±SS)	P
ROI A	1.32±0.14	1.44±0.13	1.47±0.12	1.52±0.16	0.556
ROI B	1.34±0.15	1.41±0.13	1.42±0.13	1.51±0.06	0.550

ROI C	1.35±0.17	1.41±0.13	1.50±0.09	1.50±0.06	0.154
-------	-----------	-----------	-----------	-----------	-------

Mental foramen, mandibular angulus ve mandibular kondil bölgeleri ortalama ROI değerlerinin karşılaştırılmasında gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı gözlenmiştir.

İncelenen dört grupta, ROI değerleri cinsiyet yönünden anlamlı farklılık göstermemektedir.

Sürekli yaş değişkeni ile ROI skorları arasında anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Bu durum, yaşın ROI skorları üzerinde önemli bir etkisi olmadığını göstermektedir.

Lenfadenopati varlığı olan hastalarda, tüm gruplar için 6 ROI bölgesinde lenfadenopati lokalizasyonu, kıvamı ve palpasyonda ağrı bulguları yönünden anlamlı bir ilişki bulunmadığı gözlenmiştir.

Çalışmadaki tüm gruplar için kanal genişlemesi görülme sıklığı ile 6 ROI bölgesinde ölçülen değerler arasındaki ilişki incelenmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

Çalışmadaki tüm gruplar için PL değişikliği ile 6 ROI bölgesinde ölçülen değerler arasındaki ilişki incelenmiş ve PL değişikliğinin incelenen ROI değerleri üzerinde anlamlı bir etkisinin olmadığı görülmüştür.

Radyolusensi varlığının ROI değerleri ile anlamlı bir ilişki göstermediği anlaşılmıştır.

Tüm gruplar için PL kaybı, radyolusensi varlığı ve mandibular kanal genişlemesi varlığı ile toplam kemoterapi kürü sayısı ve toplam steroid uygulama sayısı arasında anlamlı bir ilişki olmadığı izlenmiştir.

Katılımcıların aldıkları kemoterapi kür sayısı ile gruplar arasındaki ilişki, ki kare testi kullanılarak incelenmiştir. Grup 2’de kür sayısı daha azken, grup 3’te bu sayının daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 4.12). Bu durumun grup 3’teki katılımcıların

tedavilerinin tamamlanmış olması ve remisyonda olmaları ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Tablo 4.12. Katılımcıların aldıkları kemoterapi kür sayılarının gruplara göre dağılımı (n,%)

Kemoterapi Kür sayısı	Grup 1 (n,%)	Grup 2 (n,%)	Grup 3 (n,%)	Grup 4 (n,%)	Total (n,%)	χ^2	p
0 kür	11(%100)	0(%0)	0(%0)	34(%100)	45(%40,2)	50.246	0.001
1-5 kür	0(%0)	19(%57,5)	8(%23,5)	0(%0)	27(%24,1)		
6-10 kür	0(%0)	14(%42,5)	26(%76,5)	0(%0)	40(%35,7)		

Katılımcıların aldıkları toplam steroid dozu ile gruplar arasındaki ilişki, ki kare testi kullanılarak incelenmiştir. Grup 2’de steroid dozu daha azken, grup 3’te daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 4.13). Bu durumun grup 3’teki katılımcıların tedavilerinin tamamlanmış olması ve remisyonda olmaları ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.

Tablo 4.13. Katılımcıların aldıkları steroid doz miktarlarının gruplara göre dağılımı

Alınan Steroid dozu (mg)	Grup 1	Grup 2	Grup 3	Grup 4	Total	χ^2	p
0	11	0	0	34	45		
0-1	0	7	4	0	11		

1-3	0	22	15	0	37	126.205	0.001
3<	0	4	15	0	19		

Trabeküler kemik yapısının değerlendirilmesi için ROI değerleri referans alınmıştır. Hastaların tedavi süresince aldıkları kemoterapi kür sayıları ile ROI skorları arasındaki ilişki incelenmiş ve anlamlı bir ilişki görülmemiştir. Benzer şekilde, toplam steroid uygulama sayıları ile 6 ROI bölgesinde ölçülen değerler arasındaki ilişkiye bakılmış ve anlamlı bir ilişki görülmemiştir.

5.TARTIŞMA

Non-Hodgkin Lenfoma, lenf nodlarından veya ektranodal lenfatik dokudan kaynaklanan B ya da T hücrelerinin klonal proliferatif bir hastalığıdır (1,2). Bu çalışma, NHL'nin oral patolojik etkilerini ve çene kemiklerine olan etkisini değerlendirmeyi amaçlamıştır. Ayrıca radyolojik görüntüler üzerinden fraktal analiz kullanılarak sağlıklı katılımcılarla karşılaştırması yapılmıştır.

NHL, tüm lenfomaların büyük bir kısmını oluşturan ve kanser vakalarının ise %4'ünü temsil eden bir hastalıktır (1,2). Lenfomalar hem klinik hem de patolojik olarak heterojendir. NHL'nin klinik özellikleri, coğrafi faktörlere bağlı olarak değişiklik gösterir. Bu yüzden farklı coğrafi bölgelerdeki hastaların klinik özelliklerinin belirlenmesi ve uygun prognostik parametrelerin tanımlanması önem taşımaktadır (101).

Non-Hodgkin Lenfoma insidansı ve NHL'ye bağlı ölüm hızı 1970-80 yılları arasında %4 oranında büyük bir artış göstermiştir. Bu artışın nedenleri tam olarak anlaşılamamış olsa da, çevresel faktörler ve değişen yaşam tarzları gibi etkenlerin rol oynaması muhtemeldir. Bu dönemde kimyasal maruziyet, beslenme alışkanlıkları ve bağışıklık sistemini etkileyebilecek diğer faktörlerdeki değişiklikler ve bu faktörlerin kombinasyonu hastalığın gelişimine katkıda bulunmuş olabilir (102). Takip eden yıllarda NHL insidansındaki artış hızı, tüm dünyada %1-2 oranlarında olacak şekilde azalmış olmakla birlikte NHL'nin önlenmesi ve tedavisi için daha fazla araştırma ve farkındalık gerekmektedir.

Non-Hodgkin lenfoma, çocukluk döneminde ve yetişkinlikte görülebilen bir kanser türüdür. Bu hastalığın çocuklarda ve yetişkinlerde farklı seyir göstermesi ve sağkalım oranlarının değişiklik göstermesi, birkaç önemli faktöre bağlıdır. Çocuklarda görülen NHL, yetişkinlerdekinden daha agresif bir seyir gösterir. Çocukluk döneminde görülen NHL'lerin sağkalım oranları, yetişkin dönemde görülenlere kıyasla genellikle daha düşüktür. Ancak, tedavi seçeneklerinin ve kemoterapi rejimlerinin geliştirilmesi ile bu oranlar artmıştır. Erken tanı, uygun tedavi yaklaşımları ve hasta takibi sağkalım oranlarını iyileştirebilir. Ayrıca hastalığın evresi, kan dolaşımındaki laktat dehidrogenaz (LDH)

düzeıı, histopatolojik alt tipi, tedaviye yanıt durumu ve ektranodal tutulumun varlığı gibi klinik faktörler de sağkalım oranlarını etkilemektedir. Tüm bunların yanı sıra, Hastaların eğitim düzeıı, tedaviye uyumları, sosyo-ekonomik durumları ve tedaviye erişim kolaylığı, sağkalım oranları üzerinde önemli etkilere sahiptir. İyi bir sağlık hizmetine erişim ve tedaviye uyum, tedavi sonuçlarını olumlu yönde etkileyebilmektedir (103).

Bu çalışma, NHL teşhisi konmuş hastalarda NHL'ye bağlı olarak gelişebilecek oral bulguları, bunların lokalizasyonunu, klinik ve radyolojik özelliklerini analiz etmeyi amaçlamıştır. Bu çalışmanın; hastalığın klinik özelliklerini ve tanı yöntemlerini daha iyi anlamamıza yardımcı olarak hastaların daha etkili bir şekilde tedavi edilmesine katkı sağlayacağı düşünölmüştür. Ayrıca, fraktal analiz gibi modern tekniklerin kullanılması, hastalığın dokusal özelliklerini daha derinlemesine inceleme fırsatı sunmuştur.

Non-Hodgkin lenfoma insidansının cinsiyet dağılımı konusundaki literatürdeki farklı sonuçlar, coğrafi bölgelere, çalışma popölyasyonlarına ve metodolojilere bağlı olarak değişebilir. Yapılan çalışmalarda elde edilen cinsiyet oranları, NHL'nin cinsiyetle ilişkili bir yatkınlığı olduğunu düşöndürmektedir. Birçok çalışma, NHL insidansında erkeklerde kadınlara göre 1.3 ile 1.5 kat arasında değişen oranlarda bir artış olduğunu göstermektedir (44,49,104–109). Van der Waal ve ark. (2005), erkeklerin NHL'den daha sık etkilendiğini göstermiştir.(110,111). Bizim çalışmamızda incelenen 78 hastada erkek sayısı 42, kadın sayısı 36 ile erkek/kadın oranı 1.2:1'dir. Bununla birlikte, FB değerlerinin cinsiyet ile ilişkisi incelendiğinde farklı görüşleri savunan çalışmalar karşımıza çıkmaktadır. Temporomandibular eklem rahatsızlığı bulunan bireylerde FB değerlerinin erkeklerde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (112). Sağlıklı bireylerde mandibular kemiğin trabeköler yapısı değerlendirildiğinde sağ gonial bölge ve sol kondil FB değerlerinin erkeklerde daha yüksek olduğu rapor edilmiştir (113). Benzer sonuçlar yayınlayan farklı çalışmalara rastlanmakla birlikte (114,115), FB değerlerinin cinsiyet faktöründen etkilenmediğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Periodontal hastalıkların ve kronik böbrek yetmezliğinin, çene kemikleri üzerindeki etkisi incelendiğinde kadın ve erkekler arasında FB değerleri açısından anlamlı bir fark bulunmadığı bildirilmektedir (98,116). Bizim çalışmamız da FB değerlerinin cinsiyet faktöründen etkilenmediğini göstermektedir.

Non-Hodgkin lenfoma vakalarının ortalama yaşı, coğrafi bölgelere ve popülasyonlara göre değişiklik gösterebilmekle birlikte ilerleyen yaş ile hastalık riskinin arttığı bir kanser türüdür. Avrupa ve Kuzey Amerika'da yapılan araştırmalar, NHL popülasyonunun ortalama yaşının 58 olduğunu göstermektedir. Bu yaş Güney Afrika popülasyonlarıyla karşılaştırıldığında yüksek kalmaktadır (104,105,110,117,118). Gante ve arkadaşlarının çalışması, NHL'nin ortalama görülme yaşı 5. dekattır olduğunu belirtmektedir (119). Bizim çalışmamızda ise ortalama yaş erkeklerde 51.8 ve kadınlarda 48.2 olmak üzere toplamda 50,1'dir. Cinsiyet ve yaş ile ilgili farklı sonuçlar, çalışma popülasyonları, coğrafya ve metodolojik farklılıklardan kaynaklanabilir. Ayrıca, zaman içinde NHL insidansının değişebileceği ve ortalama yaşın da bu değişime tabi tutulabileceği akılda tutulmalıdır. Bununla birlikte, kondillerin trabeküler kemik yapısı incelendiğinde, FB değerinin yaş ile birlikte değişen kemik kalitesi ve miktarından etkilenebileceği ifade edilmektedir (120). Ancak FB değerinin yaş ile değişmediğini savunan çalışmalar da mevcuttur (116). Bizim çalışmamızda FB değerlerinin yaş faktöründen etkilenmediği görülmüştür.

Non-Hodgkin lenfomanın, farklı etnik gruplar ve coğrafi bölgeler arasında farklı prevalanslara sahip olduğu bilinmektedir. Peh ve ark. 'nın çalışması, Çinlilerde (%22,51-79) NHL'nin daha yaygın olduğunu göstermektedir. Ardından Malezyalılarda (%5-16,37) ve Hintlilerde (%2,5-16) görüldüğünü bildirmişlerdir. Shah ve ark. 'nın çalışması ise Malezyalılar ve Çinliler arasında eşit oranda (%43,9) NHL insidansı olduğunu ve Hintlilerde NHL oluşumunun nadir olduğunu göstermiştir. Yine aynı bölgede Ramanathan ve ark. yaptığı çalışma Shah ve ark. 'nın çalışmasıyla uyumlu bulgulara sahiptir (111,121,122). Türkiye'de NHL hastalığının etnik köken tutulumu ile ilgili veri bulunmamakla birlikte bizim çalışmamızda hastaların %90,1'i Türk ve %9,9'u Suriye uyrukludur. Bu farklılıklar, etnik gruplar arasındaki genetik farklılıklar, yaşam tarzı faktörleri, çevresel etkenler ve diğer bilinmeyen faktörlerden kaynaklanabilir. Ayrıca, coğrafi bölgeler arasındaki farklılık da insidansı etkileyebilir.

Lenf nodu tutulumu, NHL hastalığının sık görülen bir belirtisi olarak öne çıkar. Lenf nodları, lenfomanın başlangıç noktası olabilir veya hastalığın yayılma paternini gösterebilir. Hastalığın tedavi sürecinde önemli bir rol oynadığı için lenf nodu tutulumunun doğru değerlendirilmesi önemlidir. İlgili çalışmalar, bizim çalışmamızla benzer olarak, özellikle servikal lenf nodları olmak üzere lenf nodlarının sıklıkla etkilendiğini göstermektedir. Laila ve ark. ilk başvuruda lenf nodu tutulumunun %96 olduğunu bildirmişlerdir. Togo ve ark. ise servikal lenf nodu tutulumunun %71.4 olduğunu bildirmişlerdir (123). Çalışmamızda, lenf nodu tutulum oranı yeni teşhis konmuş ve aktif tedavi gören katılımcılarda %90 olmakla birlikte, bunun %72,5'inin servikal lenf nodu tutulumu olduğu görülmüştür. Bu veriler NHL'nin baş boyun bölgesinde sıkça görüldüğünü ve bu lenf nodlarının hastalığın tanısı ve takibi açısından önemli olduğunu göstermektedir.

Non-Hodgkin lenfomada, ilk belirtiler arasında lenfadenopati yaygın olarak görülür. Lenf nodları inflamatuvar nedenlere bağlı olarak büyüyebileceği gibi, etkilenen lenf nodu, inflamatuvar nedenlerle büyüyen nodlardan daha sert bir dokuya sahiptir. Lenfadenopatinin sertliği ve palpasyona duyarlılığı hastalığın seyrini değerlendirmek açısından önem taşır. Sert kıvamlı ve palpasyonda ağrısız lenf nodu tutulumu, genellikle kötü huylu bir tutulumla işaret edebilir (20,21,24). Mahajan ve ark., 2023 yılında yayınladıkları bir vaka raporunda oral bölgede görülen NHL'de sert kıvamlı ve ağrısız servikal lenf nodu tutulumu tespit etmişlerdir (124). Kantar ve ark. ise 2008 yılında yayınladıkları bir vaka raporunda NHL'de lenf nodunun sert ve ağrısız olduğunu vurgulamışlardır (125). Bizim çalışmamızda ise toplam 78 NHL hastasının 45'inde lenf nodu tutulumu gözlenmiştir. Bunlardan 17'si sert kıvamlı iken 28'i yumuşak kıvamlıdır. Ayrıca bu hastalardan 14'ünde palpasyonda ağrıya duyarlılık saptanmamışken, 31'inde palpasyonda ağrıya duyarlılık tespit edilmiştir. Bu sonuçlar NHL hastalarında lenfadenopati türlerinin ve palpasyona hassasiyet durumlarının çeşitliliğini vurgulamaktadır. Sert ve ağrısız lenf nodları, hastalığın kötü huylu bir şekilde ilerleyebileceğine işaret edebilir. Bu nedenle, klinik muayene sırasında bu bulguların değerlendirilmesi, hastaların yönlendirilmesi ve tedavi planlarının oluşturulması açısından önemlidir.

Tseng ve ekibinin yaptığı çalışmalar, oral lenfoma vakalarının anlaşılmasında önemli bulgular sunmaktadır. Bu bulgulara göre, diş eti en sık etkilenen bölge olarak öne

çıkılmaktadır. Bunu damak, maksilla, mandibula, dil, yanak mukozası, dudak ve ağız tabanı izlemektedir (126). Oral lenfoma vakalarında sıklıkla görülen radyografik bulgu ise belirsiz sınırlara sahip olan osteolitik lezyonlardır. Bu lezyonlar osteomyeliti veya periapikal endodontik lezyonları taklit edebilir (47,48). Kusuke ve arkadaşlarının çalışması, NHL'nin ağız içinde en çok alveolar çukıntıyı/diş etini içeren bölgeyi etkilediğini ve daha sonra en çok etkilenen bölgenin damak bölgesi olduğunu belirtmektedirler. Ancak bazı çalışmalar, damak bölgesi diş etine göre daha fazla etkilendiğini göstermektedir, ve bu durumun Waldeyer halkasına yakınlığıyla ilişkilendirilebileceği düşünülmektedir (104,111,127–129). Ağız içinde görülen NHL vakaları, bazı kötü huylu veya iyi huylu tümörleri taklit edebilir. Özellikle diş eti etkilendiğinde, piyojenik granülom veya diş absesine benzer bir görüntü oluşturabilir (130). Bizim çalışmamızda, oral bölgede yumuşak dokuda NHL tutulumu gözlenmemiştir. Bu, literatürle karşılaştırıldığında farklı bir sonuç olarak değerlendirilebilir, ancak önemli bir not olarak çalışmamızın oral lenfoma hastaları yerine tüm NHL vakalarını içerdiği ve bu nedenle farklı bir hasta grubunu temsil ettiği göz önünde bulundurulmalıdır.

Buric ve ark. 2010 yılında yayınladıkları vaka raporunda NHL'nin çene kemiklerini etkileyebildiğini belirtmiş ve ilk belirti olarak mandibular kanal genişlemesinin görüldüğünü vurgulamışlardır (131). Mortazavi ve ark. (2019) yayınladıkları bir derleme de NHL'nin mandibular kanal genişlemesine yol açtığını vurgulamışlardır (132). 2000 yılında yayınlanmış bir vaka raporunda ise NHL'nin yine mandibular kanal da genişlemeye sebep olduğu bildirilmiştir (133). Ayrıca literatürde yer alan pek çok çalışma NHL'nin mandibular kanal genişlemesine yol açabildiği görüşünü destekler niteliktedir (134–136). Bizim çalışmamızda ise NHL hasta gruplarında sağlıklı kontrol grubuna göre daha fazla mandibular kanal genişlemesi görülmüştür ve bu sonuç anlamlı çıkmıştır. Bu durum literatürde yer alan çalışmalarla uyumlu bulgulara sahiptir.

Munhoz ve ekibi 2017'de, mandibular kanal genişlemesinin ekstranodal primer NHL'nin erken belirtisi olabileceğine işaret etmişlerdir. Her iki vakada da hastada parestezi görülmediği bildirilmiştir. Buric ve ark. ise yayınladıkları vaka raporunda ilk belirti olarak mandibular kanal genişlemesinin görüldüğünü bildirmişlerdir (131,135). Bu vaka raporlarının aksine, NHL hastalarında alt dudakta parestezi geliştiğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır. Galan Gil ve ark. malignitelere bağlı olarak mandibulada görülen

parestezilerin %20'sinden mandibula veya kafa tabanındaki NHL'nin sorumlu olduğunu bildirmişlerdir (137). Kemp ve ark. 40 NHL hastasından 8'inde mandibular tutulum olduğunu ve bu hastalardan 5'inde inferior alveolar sinir hasarına bağlı parestezi görüldüğünü rapor etmişlerdir. Bununla benzer olarak 40 NHL hastasından oluşan bir çalışma grubunda mandibulanın etkilendiği 7 hastadan 3'ünde alt dudak parestezi görüldüğü bildirilmiştir. (104,138). Çalışmamızda, NHL hasta gruplarındaki 15 hastada mandibular kanal genişlemesi görülmüş, bu hastaların 2'si geçici bir paresteziden bahsederken, 3'ünde alt dudakta devam eden bir parestezi izlenmiştir. Bunun yanı sıra 8 katılımcı tat alma duyusunda azalma olduğunu belirtmiştir. Sağlıklı grupta bu şikayetlerin bulunmadığı görülmüştür. Tüm bu bilgiler göz önünde bulundurulduğunda, dental muayene esnasında, buna neden olabilecek herhangi bir durum bulunmadığı halde inferior alveolar sinir hattında parestezi görülen durumlarda, diş hekiminin maligniteden şüphelenmesi öneren çalışmalar ön plana çıkmaktadır (139,140).

NHL hastalarında oral bulguların incelendiği çalışmalara literatürde rastlanmamış, bu nedenle oral tutulum gösteren NHL çalışmaları derlenmiştir. Larson ve ark. (1984) yürüttükleri araştırmada, oral tutulum görülen 100 NHL hastasını incelemiştir. Bu çalışmada ağız içi NHL'nin %15-45'inin çenelerde meydana geldiğini ortaya koymuştur. Eisenbound ve ark. (1984) 31 ağız içi NHL vakası üzerinde çalışmış ve 14 hastada kemik tutulumu olduğunu, bunların ise 5'inin mandibulada lokalize olduğunu tespit etmişlerdir. Bunun aksine, Etemad-Moghadam ve ark. (2010) oral NHL'nin mandibulada maksilladan daha fazla görüldüğünü söylemişlerdir. Yine Ramanathan ve ark. NHL'lerin %38,1 kemik içi tutulum gösterdiğini ve en yaygın olarak mandibulanın etkilendiğini gözlemlemişlerdir (47,141-143). Çalışmamız, literatür ışığında planlanırken, NHL'nin özellikle mandibula üzerindeki etkilerine odaklanılmıştır. Oral NHL hastaları genellikle alveolar kemik kaybına bağlı ağrı, lokal şişlik, ülserasyon, diş eti ödemi veya diş hareketliliği ile ilişkilendirilmiştir (49,107,144-147). Çalışmamızda NHL hasta gruplarında PL değişikliklerinin %47.5 oranında izlendiği bulunmuşken, sağlıklı kontrol grubunda bu oran %41.6 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca, çene kemiklerinde radyolusensi varlığının NHL hasta gruplarında %34, sağlıklı kontrol grubunda ise %13 oranında olduğu gözlemlenmiştir. Hem PL değişikliği hem de radyolusensi varlığı değerlendirildiğinde, hasta grupları ile sağlıklı grup arasındaki farkın anlamlı olmadığı belirlenmiştir. Bu sonuçlar, NHL'nin alt çene üzerindeki etkilerini incelemek için önemli

bir veri seti sunmakla birlikte, bu bulguların derinlemesine değerlendirilmesi ve doğrulanması için daha büyük ölçekli çalışmalar gereklidir.

Fraktal analiz yöntemini diş hekimliğinde ilk kez Sanchez ve Uzcategui, kemik yapısını değerlendirmek ve analiz etmek için kullanmıştır (148). Bunu takiben FA yöntemi diş hekimliğinde kendine geniş bir uygulama alanı bulmuştur. Kemik kalitesi, peri-implantitis, implantın primer stabilitesi ve erken yükleme sonucu kemikte rezorptif değişiklikler, temporomandibuler eklem hastalıkları, kemik ve kan hastalıklarının çene kemikleri üzerindeki etkileri gibi çeşitli konular literatürde yer bulmuştur. Ancak, çok az sayıda vaka raporu NHL'nin çene kemikleri üzerindeki etkisini araştırmıştır. Bildiğimiz kadarıyla bizim çalışmamız NHL'li hastalarda çene kemiklerinde görülen değişiklikleri ve kemik mineral yoğunluğunu değerlendiren ilk çalışma olacaktır.

Diş hekimliğinde çene kemiklerinde, kemik kalitesi ve mineral yoğunluğu değerlendirmek için çeşitli yöntemler uygulanmaktadır. En yaygın kullanılan yöntemlerden biri olan bilgisayarlı tomografi cihazının pahalı olması ve cihaza erişimin zor olması, uygulanan radyasyon dozunun yüksek olması gibi dezavantajlara sahiptir. KIBT nispeten daha düşük radyasyon dozuna sahip olmakla birlikte maliyet yönünden dezavantaj sergilemeye devam etmektedir. Histomorfometrik analizler, bu yöntemlerden daha net sonuç vermekle birlikte, örnek edilmesinin zor olması ve tekrarlanamayan tek seferlik ölçümler sağlaması, bu tekniğin insanlarda kullanımını kısıtlamaktadır. Bununla birlikte FA, trabeküler kemik kalitesini 2 boyutlu radyografilerde değerlendirmeyi mümkün kılan, invaziv olmayan, hassas bir görüntü analiz yöntemidir (149,150). Ancak literatürde FB değerinin kemik hastalıkları tanısında destekleyici bir belirteç olarak uygulanmasına ilişkin tartışmalı bulgular bildirilmiştir. Bu konudaki anlaşmazlık, trabeküler yapıdaki karmaşıklığın FB değerlerinde artışa mı azalışa mı neden olduğu konusundadır (87,151–153) (112,154,155). Bu çalışmaların sonuçlarını yorumlarken, metodolojik farklılıkların bilincinde olunmalı ve sonuçlar daha geniş bir bağlamda değerlendirilmelidir. Bizim çalışmamızda FB değeri sağlıklı kontrol grubunda NHL hasta gruplarına göre daha yüksek çıkmıştır ve sonuçlarımız bize trabeküler yapının daha karmaşık olduğu durumlarda FB değerlerinin yükseldiğini göstermiştir. Benzer şekilde, Fraktal analizin ortognatik cerrahi ameliyatlarının etkilerini incelediği çalışmalar, FB değerlerinin ameliyattan hemen sonra azaldığını 2 gün ile 6 hafta arasında değişen sürelerde tekrar artmaya başladığını bildirmişlerdir (156) (157). Bu bağlamda, FB

değerlerindeki artışın kemik iyileşme sürecinden sonra kemik oluşumu ve trabeküler patern üzerindeki bir artışı yansıttığı varsayılabilir.

Dental muayenelerin rutin olarak yapılması ve dental röntgenlerin bunun ayrılmaz bir parçası olması, çene kemiklerinin değerlendirilmesinde büyük önem taşımaktadır. Dental radyografiler invaziv olmayan, maliyeti düşük ve yaygın olarak erişilebildikleri için popüler bir görüntüleme yöntemidir. Bu nedenle, OPG ile elde edilen FB değerleri, kemik kaybının anlaşılmasında destekleyici bir araç olarak kabul edilebilir. Fraktal analizin sayısal sonucu, X-ışınlarına maruz kalmadaki değişikliklerden ve ışın hizalamasındaki küçük değişikliklerden etkilenmez, ancak FB değerlendirmesinden önceki görüntü ön işleme ve ROI seçimi (şekil ve boyut) sonuçları etkileyebilir (100,158). Özellikle ROI'lerin konumlandırılması önemli olabilir. Çalışmamızda 6 adet ROI bölgesi belirlenmiştir. Bunların değişmez ve ölçüm yapılabilir bölgeler olmasına dikkat edilmiştir. Ayrıca ROI bölgeleri seçilirken NHL'nin mandibula üzerinde etkilerinin en sık gözlemlendiği bölgeler tercih edilmiştir. Dental radyografi ve fraktal analiz gibi invaziv olmayan ve erişilebilir teknikler, kemik kaybının değerlendirilmesinde önemli bir rol oynayabilir ve NHL gibi hastalıkların teşhisinde destekleyici araçlar olarak kullanılabilir. Bununla birlikte, bu analizlerin güvenilirliğini artırmak için yöntemin hassasiyetini etkileyen metodolojik ayrıntılara dikkat edilmesi önemlidir.

Ergün ve ark. hiperparatiroid hastalığının alveolar kemik yapısı üzerindeki etkisini FA ile incelemişlerdir. Hastalığın tedavi öncesi döneminde, kemikte meydana gelen demineralizasyon ile FB değerlerinde azalma olduğu gözlenirken, paratiroidektomi ameliyatından sonraki iki yıl içinde kemikte remineralizasyon görülerek FB değerlerinde artış gözlemlendiğini vurgulamışlardır (159). Orak hücreli anemi hastalarını inceleyen bir çalışmada 20 yaş altı hastalarda FB değerinin, trabeküler yapı karmaşıklığının azalması ve daha gözenekli bir yapı oluşması nedeniyle daha düşük çıktığı bildirilmiştir (160). Gümüşsoy ve ekibi kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda FB değerlerinin sağlıklı kontrollere göre daha düşük olduğunu gözlemişlerdir (116). Ancak literatürde NHL hastalarının OPG'leri üzerinden FA incelemesi yapılan bir çalışmaya rastlanılmamıştır. Bu durum, çalışmamızın bu alandaki bir boşluğu doldurabileceği ve NHL hastalığının ve tedavisinin çene kemikleri üzerindeki etkisinin anlaşılmasına katkı sağlayacağını düşündürmektedir. Çalışmamızda yeni teşhis almış hastaların FB değerleri en düşük görülürken bu değerlerin aktif tedavi alan hastalara benzer olduğu izlenmiştir. Bu

hastaların FB değerlerinin remisyon dönemindeki NHL katılımcı grubu ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde düşük olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, NHL hastalarının kemik sağlığı üzerindeki potansiyel etkilerini daha ayrıntılı bir şekilde anlamamıza yardımcı olabilir ve bu alandaki gelecekteki araştırmalara rehberlik edebilir.

Kemik yapısındaki gözle görülemeyen detayları inceleyerek, radyografik muayeneye katkıda bulunacağı düşünülen fraktal analiz yöntemi günümüzde daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Updike ve arkadaşları (2008) periodontitis hastalığını dijitalleştirilmiş periapikal radyografiler üzerinde değerlendirmiş ve sağlıklı bireylerle ve periodontitisli bireylerin ayırt edilmesinde faydalı bir yöntem iken, periodontitisin şiddetini ayırt etmekte yetersiz kaldığını belirtmişlerdir (98). Endodontik lezyonları inceleyen bir çalışma tedavi sonrası iyileşme görülen dişlerin apeksleri hizasında FB değerlerinde artış olduğunu göstermiştir (161). Bizim çalışmamızda ise PL kaybı ve radyolusensi görülen katılımcılar ile görülmeyenlerin FB değerleri arasında anlamlı fark görülmemiştir. Bu durum çalışmamızda ROI seçiminin dental yapıları içermeyen ve lezyon bulunmayan trabeküler kemik bölgelerinde yapılmış olması ile açıklanabilir.

Non-Hodgkin Lenfomanın ana tedavisi kemoterapidir. Tedavide en yaygın olarak kullanılan rejim siklofosfamid, hidrodaunorubisin, vinkristin ve prednizolon içeren bir kombinasyondan oluşur. Kemoterapi genellikle 6 ila 8 kür süresince uygulanır ve 2, 3 veya 4 haftalık döngüler halinde verilir (111,162,163).

Lenfoma hastalarında kemoterapi tedavisinin kemik yapısı üzerindeki etkileri ve hastalığın kemik kaybına olan katkısı günümüzde tam olarak anlaşılammıştır (164,165). Kemoterapötik ajanlar, kemik metabolizmasını etkileyerek kemik kaybını artırma potansiyeline sahiptir (8). Kemoterapi ile tedavi gören hastalar osteopeni ve osteoporoz riski ile karşı karşıya kalabilmektedir (166). NHL hastalarında tanı esnasında görülen düşük KMY'nin kemoterapi tedavisinden sonra iyileşme gösterebileceği gibi daha da kötüleşebileceği de görülmektedir (9,167). Kanser tedavisiyle ortaya çıkan KMY kaybı genellikle kadınlarda menopoz sonrası görülen KMY kaybından veya erkeklerde yaşa bağlı görülen KMY'de azalmadan on kata kadar daha yüksek olabilir (168–171).

Kemoterapi tedavisinden bağımsız olarak NHL hastalarında hastalığın erken evrelerinde KMY'de azalma olduğu rapor edilmiştir. Liu ve arkadaşları 2022 yılında yayınladıkları

bir çalışmada NHL'nin çene kemiklerinde periosteal reaksiyon olmaksızın kortikal bozulma ile birlikte tekli veya çoklu osteolitik alanlar oluşturduğunu bildirmiştir (172). Buna ek olarak Holmes ve ekibi HL için uygulanan kemoterapi tedavisinin tamamlandığı hastalarla sağlıklı bireyleri karşılaştırmış ve KMY'de azalma olduğunu bildirmiştir (165). Biz çalışmamızda kemoterapi kür sayısının artması ile ROI skorları arasında anlamlı bir ilişki olmadığını gözlemledik. Sonuçlarımıza benzer şekilde, Brown ve ark. kemoterapi tedavisi gören hastalar ile tedavi olmamış kanser hastalarını karşılaştırdıklarında kemoterapinin KMY üzerinde herhangi bir etkisi olmadığını gözlemişlerdir (164). Bu bulgular, kemoterapi ile tedavi edilen NHL hastalarının kemik sağlığını anlamamıza ve bu hastaların risklerini değerlendirmemize yardımcı olabilir. Ancak, bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

NHL hastalarında kemoterapi kürlerine steroid eklenmesi gerekliliği literatürde yaygın olarak yer bulmaktadır (173–177). Ancak, steroidlerin faydalı etkilerine rağmen, çeşitli kanser türlerine sahip hastalarda steroid tedavisi ile osteopeni veya osteoporoz arasında bir ilişki olduğunu gösteren yeterli kanıt vardır (178–181). Bu nedenle, steroidlerin kullanımı sırasında kemik sağlığının izlenmesi ve gerekirse önleyici veya tedavi edici önlemlerin alınması önemlidir (182,183). Böylelikle, tedavinin yan etkileri asgari seviyede tutularak hastaların yaşam kalitesi artırılabilir.

Ofshenko ve ark. kemoterapi ve eş zamanlı steroid tedavisi gören hastaların %48'inde tedavi süresince %15'lik bir KMY azalması olduğunu izlemiş ve steroid dozajı ile KMY kaybı derecesi arasında anlamlı bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. KMY'de oluşan bu azalmanın tedavi bitiminden 6 aydan sonra iyileşme gösterdiğini vurgulamışlardır (184). Çalışmamızın sonuçları bu çalışma ile benzer şekilde aktif kemoterapi tedavisi alan hastaların ROI değerlerinin, remisyonda olup aktif tedavi almayan hastalar ve sağlıklı katılımcılardan daha düşük olduğunu göstermiştir. Ancak çalışmamızda steroid dozları benzer seviyelerde kullanıldığı için, bu durumun kemoterapötik ajanlardan mı steroidten mi kaynaklandığı belirlemek mümkün olmamıştır.

Steroid ile birlikte uygulanan kemoterapi rejiminin hastalarda KMY kaybına yol açtığını ve bu durumun önüne geçmek için uygulanacak steroid dozunun azaltılabileceğini bildirilmekle (185), hematolojik hastalığı olan bireylerde KMY'nin azalmış olduğunu ve bu durumun osteoporotik kırıklara neden olabileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır

(186)(187). Bu hastalarda tedavi rejimleri belirlenirken, steroidlerin özellikle uzun süreli kullanımlarının kemik sağlığı üzerindeki etkileri göz önünde bulundurulmalıdır. Bizim çalışmamızda, steroid uygulanma sayısı ile ROI değerleri arasında ilişki bulunamamış olmakla birlikte, kemoterapi ve steroid kullanılan hastalarda ROI değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı olmasa da sağlıklı bireylerden daha düşük olduğu gözlenmektedir. Ancak tüm hastalarda steroid kullanıldığı için bu durumun hangi ilaç grubundan kaynaklandığını anlamak mümkün olmamıştır.



6. SONUÇ

Görülme sıklığı her geçen gün artan NHL hastalığının çene kemikleri üzerine etkisini belirleyebilmek için NHL hastası olan katılımcılar ile sağlıklı gönüllü katılımcıların klinik ve radyolojik muayenesi yapılarak elde edilen bulgular kıyaslanmıştır. Ayrıca fraktal analiz yöntemi kullanılarak NHL hastası olan katılımcılar ile sağlıklı gönüllü katılımcıların çene kemiği mikromimarisi kıyaslaması yapılan bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Non-Hodgkin lenfoma hastalarında mandibular kanal genişlemesi görülebilmektedir. Bu yüzden NHL hastaları dental muayenelerde dikkatli incelenmelidir. Yine aynı şekilde mandibular kanal genişlemesi olan kişilerinde NHL hastası olma ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır.
2. Non-Hodgkin lenfoma hastalığının oral bölgede yıkıcı etkileri vardır. NHL oral bölgede yumuşak dokuda tutulum göstermeden de çene kemiklerinde kemik mikromimari yapısını bozarak kemik kalitesinde azalmaya sebep olabilir

Fakat NHL'nin oral bölgedeki etkilerinin tam belirlenmesi için daha fazla sayıda ve daha uzun takiplerin yapıldığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Goldman L, Andrew I. Goldman's Cecil Medicine, Çev. Serhat ÜNAL, Ankara, Güneş Tıp Kitapevleri, 2015, cilt 1, Bölüm 191:1218-1248.
2. Lenz G, Salles G. Aggressive Lymphomas, Springer, 2019:3.
3. Phillips A, Smith D. Health Disparities and the Global Landscape of Lymphoma Care Today. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2017:526-534.
4. Miller, K.D., et al., Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. CA: a cancer journal for clinicians, 2016. 66(4): p. 271-289.
5. Armitage J O, Gascoyne R D, Lunning M, Cavalli F, Non-hodgkin lymphoma, Lancet., 2017 Jul 15:298-310.
6. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, Lathan B, Paulus U, Hasenclever D, et al. Standard and increased-dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Engl J Med. 2003;348(24):2386-95.
7. Mendler JH, Friedberg JW. Salvage Therapy in Hodgkin's Lymphoma. Oncologist. 2009;14(4):425-32.
8. J. Pfeilschifter , IJ Diel Kanser tedavisine bağlı osteoporoz: patogenez ve yönetim J Clin Oncol , 18 (2000) , s. 1570 – 1593.
9. Paccou J, Merlusca L, Henry-Desailly I, et al. Alterations in bone mineral density and bone turnover markers in newly diagnosed adults with lymphoma receiving chemotherapy: a 1-year prospective pilot study, Annals of Oncology, 2014: 481-486.
10. Ünür M, Onur Ö.D. Ağız Hastalıklarının Tanı ve Tedavisi. Quintessence Yayıncılık, 2008.
11. Buckland-Wright JC, Lynch JA, Rymer J, Fogelman I. Frac-tal signature analysis

- of macroradiographs measures tra-becular organization in lumbar vertebrae of postmeno-pausal women. *Calcif Tissue Int* 1994;54:106-12.
12. Fazzalari NL, Parkinson IH. Fractal properties of cancellous bone of the iliac crest in vertebral crush fracture. *Bone* 1998;23:53-7.
 13. Mugnaini EN, Ghosh N. Lymphoma. *Prim Care*. 2016 Dec;43(4):661-675.
 14. Matasar MJ, Zelenetz AD. Overview of lymphoma diagnosis and management. *Radiol Clin North Am*. 2008 Mar;46(2):175-98.
 15. Connors JM, Cozen W, Steidl C, Carbone A, Hoppe RT, Flechtner HH, Bartlett NL. Hodgkin lymphoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Jul 23;6(1):61. doi: 10.1038/s41572-020-0189-6. Erratum in: *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Oct 20;7(1):79. PMID: 32703953.
 16. Correa, P. & O'Connor, G. Epidemiologic patterns of Hodgkin's disease. *Int. J. Cancer* 8, 192–201 (1971).
 17. Franceschi S, Dal Maso L, La Vecchia C. Advances in the epidemiology of HIV-associated non-Hodgkin's lymphoma and other lymphoid neoplasms. *Int J Cancer* 1999; 83: 481– 485.
 18. Weiss LM, Strickler JG, Warnke RA, et al. Epstein-Barr viral DNA in tissues of Hodgkin's disease. *Am J Pathol* 1987; 129: 86– 91.
 19. Glaser SL, Jarrett RF. The epidemiology of Hodgkin's disease. *Baillieres Clin Haematol* 1996; 9: 401– 416.
 20. Guermazi A, Brice P, de Kerviler E E, et al. Extranodal Hodgkin disease: spectrum of disease. *Radiographics* 2001;21:161-179.
 21. Hutchison RE and Uner A. Biology and Pathology of Hodgkin Disease. Weinstein HJ, Hudson MM, Link MP eds. In: *Pediatric Lymphomas*. Berlin Heidelberg, Springer-Verlag 2007:7-33.

22. Stein H, Delsol G, Pileri SA. Hodgkin lymphoma. In ES Jaffe, NL Harris, H Stein, J Vardiman, editors. World Health Organization (WHO) Classification of Tumours; Pathology and Genetics; Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. Lyon: IARC Press; 2001. pp 237.
23. Ansell SM, Armitage JO. Management of Hodgkin lymphoma. *Mayo Clin Proc.* 2006 Mar; 81(3):419-26. doi: 10.4065/81.3.419. PMID: 16529147.
24. Morton LM, Wang SS, Devesa SS, Hartge P, Weisenburger DD, Linet MS. Lymphoma incidence patterns by WHO subtype in the United States, 1992-2001. *Blood.* 2006; 107(1):265-76.
25. Fisher SG, Fisher RI. The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma. *Oncogene* 2004; 23:6524-34.
26. Yanik EL, Shiels MS, Smith JM, Clarke CA, Lynch CF, Kahn AR, et al. Contribution of solid organ transplant recipients to the pediatric non-hodgkin lymphoma burden in the United States. *Cancer.* 2017; 123(23):4663-71.
27. S. Kemp, G. Gallagher, S. Kabani, V. Noonan, C. O'Hara Oral non-Hodgkin's lymphoma: review of the literature and World Health Organization classification with reference to 40 cases *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 105 (2008), pp. 194-201.
28. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide. IARC CancerBase No. 11 [Internet] Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Available from: [http:// globocan.iarc.fr](http://globocan.iarc.fr).
29. Roman E, Smith AG. Epidemiology of lymphomas. *Histopathology* 2011; 58:4-14.
30. Chihara D, Ito H, Matsuda T, et al. Differences in incidence and trends of haematological malignancies in Japan and the United States. *Br J Haematol* 2014; 164(4):536-45.

31. Filipovich AH, Mathur A, Kamat D, Shapiro RS (1992) Primary immunodeficiencies: genetic risk factors for lymphoma. *Cancer Res* 52(19S):5465–5467.
32. Grulich AE, van Leeuwen MT, Falster MO, Vajdic CM (2007) Incidence of cancers in people with HIV/AIDS compared with immunosuppressed transplant recipients: a metaanalysis. *Lancet* 370(9581):59–67.
33. Palackdharry CS (1994) The epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma: why the increased incidence? *Oncology* 8(8):67–78.
34. Kim CJ, Freedman DM, Curtis RE, Berrington de Gonzalez A, Morton LM (2013) Risk of non-Hodgkin lymphoma after radiotherapy for solid cancers. *Leuk Lymphoma* 54(8): 1691– 1697.
35. Bracci PM, Benavente Y, Turner JJ, Paltiel O, Slager SL, Vajdic CM et al (2014) Medical history, lifestyle, family history, and occupational risk factors for marginal zone lymphoma: the InterLymph non-hodgkin lymphoma subtypes project. *J Natl Cancer Inst* .
36. Chiu BC, Hou N. Epidemiology and etiology of non-hodgkin lymphoma. *Cancer Treat Res.* 2015;165:1-25. doi: 10.1007/978-3-319-13150-4_1. PMID: 25655604.
37. Aka P, Kawira E, Masalu N, Emmanuel B, Brubaker G, Magatti J, et al. Incidence and trends in Burkitt lymphoma in northern Tanzania from 2000 to 2009. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;59(7):1234–8.
38. S Narayanan , KJ Savage,JO Armitage , PM Mauch , NL Harris , B Coiffier , R Dalla Favera (Eds.) , *Non-Hodgkin Lymphoma (2. baskı)* , Wolters Kluwer ve Lippincott Williams ve Wilkins , Philadelphia, PA (2010) , s. 149 – 171.
39. Alli, N.; Meer, S. Head and neck lymphomas: A 20-year review in an oral pathology unit, Johannesburg, South Africa, a country with the highest global incidence of HIV/AIDS. *Oral Oncol.* 2017, 67, 17–23.

40. Guastafierro, S.; Falcone, U.; Celentano, M.; Cappabianca, S.; Giudice, A.; Colella, G. Primary mantle-cell non-Hodgkin's lymphoma of the tongue. *Int. J. Hematol.* 2008, 88, 206–208.
41. Das, U.; Chennagiri, S.P.; Sirsath, N.T.; Lakshmaiah, K.; Lokanatha, D.; Ramarao, C. Primary extranodal non-Hodgkin's lymphoma of oral cavity—A single centre retrospective study. *J. Cancer Res. Ther.* 2014, 10, 945–950.
42. Giudice, A.; Liborio, F.; Averta, F.; Barone, S.; Fortunato, L. Oral lichenoid reaction: An uncommon side effect of rituximab. *Case Rep. Dent.* 2019, 2019, 3154856.
43. Barone S, Buffone C, Ferrillo M, Pasqua F, Parrotta S, Salviati M, Bennardo F, Antonelli A. Oral Malignant Non-Hodgkin Lymphoma: A Retrospective Single-Center Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Feb 24;19(5):2605. doi: 10.3390/ijerph19052605. PMID.
44. Epstein, J.B.; Epstein, J.D.; Le, N.D.; Gorsky, M. Characteristics of oral and paraoral malignant lymphoma: A population-based review of 361 cases. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endodontol.* 2001, 92, 519–525.
45. Storck, K.; Brandstetter, M.; Keller, U.; Knopf, A. Clinical presentation and characteristics of lymphoma in the head and neck region. *Head Face Med.* 2019, 15, 1.
46. Deng, D.; Wang, Y.; Liu, W.; Qian, Y. Oral and maxillofacial non-Hodgkin lymphomas: Case report with review of literature. *Medicine* 2017, 96, e7890.
47. Eisenbud, L.; Sciubba, J.; Mir, R.; Sachs, S.A. Oral presentations in non-Hodgkin's lymphoma: A review of thirty-one cases. Part I. Data analysis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.* 1983, 56, 15.
48. Nocini, P.; Muzio, L.L.; Fior, A.; Staibano, S.; Mignogna, M.D. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the jaws: Immunohistochemical and genetic review of 10 cases. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2000, 58, 636–644.

49. Silva, T.D.B.; Ferreira, C.B.T.; Leite, G.B.; Pontes, J.R.D.M.; Antunes, H.S. Oral manifestations of lymphoma: A systematic review. *Ecancermedicalscience* 2016, 10, 665.
50. Fortunato, L.; Barone, S.; Bennardo, F.; Giudice, A. Management of facial pyoderma gangrenosum using platelet-rich fibrin: A technical report. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 2018, 76, 1460–1463.
51. Karam M, Novak L, Cyriac J, vd. Düşük dereceli lenfomaları olan hastaların değerlendirilmesi ve takibinde flor-18 floro-deoksiglukoz pozitron emisyon tomografi taramasının rolü. *Kanser* 2006; 107: 175.
52. Cheson BD, Fisher RI, Barrington SF, et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: the Lugano classification. *J Clin Oncol* 2014; 32:3059.
53. Armitage JO. Staging non-Hodgkin lymphoma. *CA Cancer J Clin.* 2005 Nov-Dec;55(6):368-76. doi: 10.3322/canjclin.55.6.368. PMID: 16282281.
54. Allen-Auerbach M, Quon A, Weber WA, vd. Lenfoma hastalarının evrelemesi için 2- deoksi-2- [18F] floro-D-glukoz pozitron emisyon tomografisi ve pozitron emisyon tomografisi/bilgisayarlı tomografi donanım füzyonu arasında karşılaştırma. *Mol Imaging Biol* 200.
55. Sehn LH: Introduction to a review series: The paradox of indolent B-cell lymphoma. *Blood* 127:2045-2046, 2016 Crossref, Google Scholar.
56. MacDonald D, Prica A, Assouline S, et al: Emerging therapies for the treatment of relapsed or refractory follicular lymphoma. *Curr Oncol* 23:407-417, 2016 Crossref, Google Scholar.
57. Colli C, Leinweber B, Mullengger R, Chott A, Ker IH, Cerroni L. (2004). *Borrelia burgdorferi*-associated lymphocytoma cutis: clinicopathologic, immunophenotypic, and molecular study of 106 cases. *J Cutan Pathol.* 31: 232–40.

58. Misch C. Misch's Contemporary Implant Dentistry. Elsevier books & journals; 2007. 1120 p.
59. Taichman RS. Blood and bone: two tissues whose fates are intertwined to create the hematopoietic stem-cell niche. *Blood*. 2005 Apr;105(7):2631–9.
60. Saridoğan ME. Osteoporoz Epidemiyolojisi. Y Gökçe Kutsal, editör. Osteoporoz. 2.Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2005, 17(4):5–36.
61. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2019, 30(1):3–44.
62. Garn SM. The course of bone gain and the phases of bone loss. *Orthop Clin North Am* 1972, 3(3):503–20.
63. Cameron JR, Sorenson J. Measurement of bone mineral in vivo: an improved method. *Science* 1963, 142(3589):230–2.
64. Mack PB, O'Brien AT, Smith JM, Bauman AW. A method for estimating the degree of mineralization of bones from tracings of roentgenograms. *Science* 1939, 89(2316):467.
65. Akpolat V. A. Osteoporoz tanısında kullanılan kemik mineral yoğunluğu ölçüm yöntemleri. *Dicle Tıp Dergisi*. 2008, 35(3):216-220.
66. Karayianni K, Horner K, Mitsea A, Berkas L, Mastoris M, Jacobs R, et al. Accuracy in osteoporosis diagnosis of a combination of mandibular cortical width measurement on dental panoramic radiographs and a clinical risk index (OSIRIS): The OSTEODENT project.
67. Lee K, Taguchi A, Ishii K, Swei Y, Fujita M, Nakamoto T, et al. Visual assessment of the mandibular cortex on panoramic radiographs to identify postmenopausal women with low bone mineral densities. *Oral Surgery, Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontol*.

68. Taguchi A, Suei Y, Sanada M, Ohtsuka M, Nakamoto T, Sumida H, et al. Validation of dental panoramic radiography measures for identifying postmenopausal women with spinal osteoporosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(6):1755-1760. 114.
69. Muramatsu C, Horiba K, Hayashi T, Fukui T, Hara T, Katsumata A, et al. Quantitative assessment of mandibular cortical erosion on dental panoramic radiographs for screening osteoporosis. *Int J Comput Assist Radiol Surg* 2016 , 11(11):2021–32.
70. Pasler FA, Visser H. *Pocket Atlas of Dental Radiology* (1st ed). Stuttgart: Thieme, 139. 2007.
71. White S. PM. *Oral Radiology; Principles and Interpretation Edition;6.* 2009:175.
72. Pharoah M, White S. *Oral Radiology Principles and Interpretation. 7th Edition.* St. Louis, Mosby, 2013.
73. Whaites E. *Essentials of dental radiography and radiology. Third ed.* Sydney, Churchill Livingstone, p. 161-76. 2003.
74. Yaşar F, Akgünlü F. The differences in panoramic mandibular indices and fractal dimension between patients with and without spinal osteoporosis. *Dentomaxillofacial Radiol.* 2006;35(1):1-9. doi:10.1259/dmfr/97652136.
75. Barnett E, Nordin BEC. The radiological diagnosis of osteoporosis: a new approach. *Clin Radiol* 1960, 11(3):166–74.
76. Akshita D, Asha V. Reliability of panoramic radiographic indices in identifying osteoporosis among postmenopausal women. *J Oral Maxillofac Radiol* 2017 , 5(2):35.
77. Sansare K, Singh D, Karjodkar F. Changes in the fractal dimension on pre- and post-implant panoramic radiographs. *Oral Radiol.* 2012, 28(1):15–23.

78. Arsan B, Köse TE, Çene E, Özcan İ. Assessment of the trabecular structure of mandibular condyles in patients with temporomandibular disorders using fractal analysis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*. 2017 Mar 1;123(3):382–91.
79. Sánchez I, Uzcátegui G. Fractals in dentistry. *Journal of Dentistry*. 2011 Apr 1;39(4):273–92.
80. Heymans O, Fissette J, Vico P, Blacher S, Masset D, Brouers F. Is fractal geometry useful in medicine and biomedical sciences? *Medical Hypotheses*. 2000 Mar 1;54(3):360–6.
81. Mandelbrot B, Mandelbrot B. *The fractal geometry of nature*. 1982.
82. Smith TG, Lange GD, Marks WB. Fractal methods and results in cellular morphology — dimensions, lacunarity and multifractals. *Journal of Neuroscience Methods*. 1996 Nov 1;69(2):123–36.
83. Kumar DK, Arjunan SP, Aliahmad B. *Fractals: Applications in Biological Signalling and Image Processing*. CRC Press; 2017.
84. Hollender L, Bollen AM, Taguchi A, Hujoel PP, Hollender LG. Fractal dimension on dental radiographs. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2001;30(5):270–5.
85. Sanchez-Molina D, Velazquez-Ameijide J, Quintana V, Arregui-Dalmases C, Crandall JR, Subit D, et al. Fractal dimension and mechanical properties of human cortical bone. *Medical Engineering & Physics*. 2013 May 1;35(5):576– 82.
86. Menger sponge [Internet]. [cited 2022 May 31]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Menger_sponge.
87. Bollen AM, Taguchi A, Hujoel PP, Hollender LG. Fractal dimension on dental radiographs. *Dentomaxillofac Radiol*. 2001, 30(5):270-275.
88. Güleç M, Taşşöker M, Özcan S *Tıpta ve Diş Hekimliğinde Fraktal Analiz*. Ege

Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi. 2019; 40(1): 17 - 31.

89. Buckland-Wright JC, Lynch JA, Bird C. Microfocal Techniques in Quantitative Radiography: Measurement of Cancellous Bone Organization. *Rheumatology* 1996 , 35(suppl_3):18–22.
90. Lynch JA, Hawkes DJ, Buckland-Wright JC. Analysis of texture in macroradiographs of osteoarthritic knees, using the fractal signature. *Phys Med Biol* 1991, 36(6):709.
91. Sumer AP, Sumer M, Celenk P, Danaci M, Gunhan Ö. Anatomical variations of trabecular bone structure in intraoral radiographs using fractal and particles count analyses. *Imaging Sci Dent* 2012, 42(1):5.
92. Huh KH, Baik JS, Yi WJ, Heo MS, Lee SS, Choi SC, et al. Fractal analysis of mandibular trabecular bone: optimal tile sizes for the tile counting method. *Imaging Sci Dent* 2011, 41(2):71.
93. Pothuaud L, Benhamou CL, Porion P, Lespessailles E, Harba R, Levitz P. Fractal dimension of trabecular bone projection texture is related to three-dimensional microarchitecture. *J Bone Miner Res* 2000, 15(4):691–9.
94. Smith TG, Lange GD, Marks WB. Fractal methods and results in cellular morphology — dimensions, lacunarity and multifractals. *J Neurosci Methods*. 1996 , 69(2):123–36.
95. Lopes R, Betrouni N. Fractal and multifractal analysis: a review. *Medical image analysis*. 2009;13(4):634-49.
96. Vanlı Temizkanlı G. Kronik Periodontitisin Temporomandibular Eklemden Görülen Dejenerasyon Olgularına Etkisinin Retrospektif Olarak Panoramik Radyografi Üzerinden Fraktal Analiz İle Değerlendirilmesi . [Kayseri]: Sağlık bilimleri enstitüsü.
97. Wilding RJ, Slabbert JC, Kathree H, Owen CP, Crombie K, Delport P. The use of

- fractal analysis to reveal remodelling inhuman alveolar bone following the placement of dental implants. *Arch Oral Biol.* 1995;40:61-72.
98. Updike SX, Nowzari H. Fractal analysis of dental radiographs to detect periodontitis-induced trabecular changes. *J Periodontal Res* 2008; 43: 658-664.
 99. Zeytinoğlu M, İlhan B, Dündar N, Boyacıoğlu H. Fractal analysis for the assessment of trabecular peri-implant alveolar bone using panoramic radiographs. *Clin Oral Investig* 2014; 19: 519-524.
 100. White SC, Rudolph DJ. Alterations of the trabecular pattern of the jaws in patients with osteoporosis. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology.* 1999 Nov 1;88(5):628–35.
 101. Isıkdoğan A, Ayyıldız O, Buyukcelik O, et al. Non-Hodgkin's lymphoma in southeast Turkey: clinicopathologic features of 490 cases. *Ann Hematol*, 2004;83:265-9.
 102. Dr. Umut DİŞEL: *Turkiye Klinikleri J Med Oncol-Special Topics* 2009;2.
 103. Gross TG, Termuhlen AM. Pediatric non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Oncol Rep.* 2007;9(6):459–65.
 104. Kemp, S.; Gallagher, G.; Kabani, S.; Noonan, V.; O'Hara, C. Oral non-Hodgkin lenfoma: 40 vakaya referansla literatürün ve Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasının gözden geçirilmesi. *Ağız Cerrahisi Oral Med. Oral Patol. Oral Radyol. Endodontol.* 2008 , 105 , 1.
 105. Jacobs, C.; Hoppe, RT Baş ve boyun ektranodal bölgelerinin Hodgkin olmayan lenfomaları. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. fizik* 1985 , 11 , 357–364.
 106. Agraval, MG; Agraval, SM; Kambalimath, DH Maksilla Hodgkin dışı lenfoma: Nadir bir antite. *Natl. J. Maksillofak. cerrahi* 2011 , 2 , 210–213. [Google Scholar] [CrossRef] [PubMed].

107. Walter, C.; Ziebart, T.; Sagheb, K.; Rahimi-Nedjat, RK; Manz, A.; Hess, G. Baş ve boyun bölgesindeki malign lenfomalar—41 yılı aşkın retrospektif, tek merkezli bir çalışma. *Int. J. Med. bilim* 2015 , 12 , 141–145. [Google Akademik] [CrossRef] [PubMed].
108. Malaguarnera, M.; Giordano, M.; Russo, C.; Puzzo, L.; Trainiti, M.; Konsoli, AS; Catania, VE Yanak Lenfoması: Olgu sunumu. *EUR. Rahip Med. Eczane. bilim* 2012 , 16 , 4–7.
109. Biamonte, F.; Buffone, C; Santamaria, G.; Battaglia, AM; Mignogna, C.; Fortunato, L.; Costanzo, FS; Giudice, A. Lökoplaki ve oral karsinomda otofloresan marjlarının gen ekspresyon analizi: Bir pilot çalışma. *Oral Dis.* 2021 , 27 , 193–203.
110. van der Waal, R.; Huijgens, P.; van der Valk, P.; van der Waal, I. Yeni WHO sınıflandırması ve Uluslararası Prognostik İndeks perspektifinde ağız boşluğunun 40 birincil ektranodal Hodgkin olmayan lenfomasının özellikleri. *Int. J. Oral Maksillofak. cerrah.*
111. Ramanathan A, Mahmoud HA, Hui LP, Mei NY, Valliappan V, Zain RB. Oral extranodal non Hodgkin's lymphoma: series of forty two cases in Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(4):1633-7. doi: 10.7314/apjcp.2014.15.4.1633. PMID: 24641380.
112. Alman AC, Johnson LR, Calverley DC, Grunwald GK, Lezotte DC, Hokanson JE. Diagnostic capabilities of fractal dimension and mandibular cortical width to identify men and women with decreased bone mineral density. *Osteoporos Int.* 2012;23(5):1631–1636. doi: .
113. Güleç M. , Taşşöker M. , Özcan S. Mandibular trabeküler karbon fraktal boyutu: Yaş, cinsiyet ve ilgi alanı seçiminin önemi nedir?. *Selçuk Diş Dergisi.* 2019; 6(4): 15-19.
114. Cassetta, M., Sofan, A. A. A., Altieri, F., ve Barbato, E. (2013). Evaluation of alveolar cortical bone thickness and density for orthodontic mini-implant

placement. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, 5(5), e245.

115. Hiasa, K., Abe, Y., Okazaki, Y., Nogami, K., Mizumachi, W., ve Akagawa, Y. (2011). Preoperative Computed Tomography-Derived Bone Densities in Hounsfield Units at Implant Sites Acquired Primary Stability. *ISRN Dentistry*, 2011, 1–5.
116. Gumussoy I, Miloglu O, Cankaya E, Bayrakdar IS. Fractal properties of the trabecular pattern of the mandible in chronic renal failure. *Dentomaxillofac Radiol* 2016; 45: 20150389.
117. Söderholm, AL; Lindqvist, C.; Heikinheimo, K.; Forssell, K.; Happonen, RP Oral semptomlarla ortaya çıkan Hodgkin dışı lenfomalar. *Int. J. Oral Maksillofak. cerrahi* 1990 , 19 , 131–134.
118. Scherfler, S.; Freier, K.; Seeberger, R.; Bacon, C.; Hoffmann, J.; Thiele, OC Kranio-maksillofasiyal non-Hodgkin lenfoma: Klinik ve histolojik sunum. *J. Cranio-Maxillofac. cerrahi* 2011 , 40 , e211–e213.
119. Gante J, Georg S, Robez JG, Dubuc A, Lauwers F. Primary extra-nodal non-Hodgkin's lymphoma affecting mandibular bone: a case report. *Pan Afr Med J*. 2022 Mar 22;41:231. doi: 10.11604/pamj.2022.41.231.33778. PMID: 35721648; PMCID: PMC9167483.
120. Kayipmaz, S., Akçay, S., Sezgin, Ö. S., ve Çandırli, C. (2019). Trabecular structural changes in the mandibular condyle caused by degenerative osteoarthritis: a comparative study by cone-beam computed tomography imaging. *Oral Radiology*, 35(1), 51–58.
121. Peh SC, Nadarajah VS, Tai YC, et al (2004). Pattern of Epstein-Barr virus association in childhood non-Hodgkin's lymphoma: experience of University of Malaya Medical Center. *Pathol Int*, 54, 151-7.
122. Shah GH, Panwar SK, Chaturvedi PP, et al (2011). Isolated primary extranodal lymphoma of the oral cavity: a series of 15 cases and review of literature from a

tertiary care cancer centre in India. *Indian J Med Paediatr Oncol*, 32, 76-81.

123. Togo B, Traoré F, Togo AP, Traoré CB, Dumke K, Diawara M, Diakité AA, Sylla M, Traoré-Dicko F, Traoré B, Sidibé T. Hodgkin lymphoma at the paediatric oncology unit of gabriel touré teaching hospital, bamako, mali: 5-year experience. *Adv Hematol*. 2011;2011.
124. Mahajan R, Davila A, Alawi F, Tanaka TI, Stoopler ET, Sollecito TP. Oral involvement of cutaneous T-cell lymphoma: A rare entity. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2023 May;135(5):e102-e107. doi: 10.1016/j.oooo.2022.12.006. Epub 2022 Dec 23. PMI.
125. Kantar, Mehmet, et al. "Çocuklarda lenfadenopati ayırıcı tanısında seyrek görülen bir durum: Kikuchi-Fujimoto hastalığı." *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 51 (2008): 153-7.
126. Tseng CH; Wang, tuvalet; Chen, CY; Hsu, HJ; Chen, YK Oral lenfomaların klinik belirtileri e Tayvan popülasyonundaki 15 olgunun retrospektif çalışması ve literatürden 592 olgunun gözden geçirilmesi. *J. Formos. Med. Doç*. 2020 , 120 Nokta 2 , 361–370.
127. Matsuzaki H, Hara M, Yanagi Y et al (2012) Magnetic resonance imaging (MRI) and dynamic MRI evaluation of extranodal non-Hodgkin lymphoma in oral and maxillofacial regions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 113:126–133.
128. Akbari ME, Bastani Z, Mokhtari S, Atarbashi Moghadam S (2015) Oral lymphoma prevalence in Iranian population: a multicenter retrospective study. *Iran J Cancer Prev*.
129. Kusuke N, Custódio M, de Sousa SCOM. Oral lesion as the primary diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma: a 20-year experience from an oral pathology service and review of the literature. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019 Oct;276(10):2873-2879. doi: 10.1007/s004.
130. Manjunatha BS, Gowramma R, Nagarajappa D, Tanveer A. Extranodal non-

- Hodgkin's lymphoma presenting as gingival mass. *J Indian Soc Periodontol* 2011;15: 418–20.
131. Buric N, Jovanovic G, Radovanovic Z, Buric M, Tijanac M. Radiographic enlargement of mandibular canal as first feature of non-Hodgkin's lymphoma. *Dentomaxillofac Radiol*. 2010 Sep;39(6):383-8. doi: 10.1259/dmfr/16059055. PMID: 20729189; PMCID: PMC3520239.
 132. Mortazavi H, Baharvand M, Safi Y, Dalaie K, Behnaz M, Safari F. Common conditions associated with mandibular canal widening: A literature review. *Imaging Sci Dent*. 2019 Jun;49(2):87-95. doi: 10.5624/isd.2019.49.2.87. Epub 2019 Jun 24. PMID: 31281785; PMCI.
 133. Yamada T, Kitagawa Y, Ogasawara T, Yamamoto S, Ishii Y, Urasaki Y. Enlargement of mandibular canal without hypesthesia caused by extranodal non-Hodgkin's lymphoma: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2000 Mar;89(3):388-92. doi.
 134. Hakkou F, Chbicheb S, El Wady W. Elargissement du canal mandibulaire et hypoesthésie labiale révélant in lymphoma non-hodgkinien mandibulaire de phenotype B [Enlargement of mandibular canal and lower lip hypoesthesia revealing non-Hodgkin's lymphoma of t.
 135. Munhoz L, Marsan FP, Arita ES. Radiographic Enlargement of Mandibular Canal as an Extranodal Primary Non-Hodgkin's Lymphoma Early Sign in an Asymptomatic Patient. *Case Rep Dent*. 2017;2017:9193165. doi: 10.1155/2017/9193165. Epub 2017 Feb 19. PMID: 2829921.
 136. De La Guerra JA, Kufta K, Shanti R, Panchal N. Enlargement of Inferior Alveolar Nerve Canal and Mental Neuropathy Associated With B-Cell Lymphoma: A Case Report and Literature Review. *J Oral Maxillofac Surg*. 2022 Sep;80(9):1534-1543. doi: 10.1016/j.joms.2.
 137. Galan Gil S, Penarrocha Diago M, Penarrocha Diago M. Malignant mental nerve neuropathy: systematic review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;1: E616–21.

138. van der Waal RI, Huijgens PC, van der Valk P, et al (2005). Characteristics of 40 primary extranodal non-Hodgkin lymphomas of the oral cavity in perspective of the new WHO classification and the International Prognostic Index. *Int J Oral Maxillofac Surg*, .
139. Pereira DL, Fernandes DT, Santos-Silva AR, Vargas PA, de Almeida OP, Lopes MA. Intraosseous Non-Hodgkin Lymphoma Mimicking a Periapical Lesion. *J Endod*. 2015 Oct;41(10):1738-42. doi: 10.1016/j.joen.2015.06.001. Epub 2015 Jul 31. PMID: 26234541.
140. Scarano A, Di Carlo F, Quaranta A, Piattelli A. Injury of the inferior alveolar nerve after overfilling of the root canal with endodontic cement: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104:e56–9.
141. Larson DL, Robbins KT, Butler JJ (1984). Lymphoma of the head and neck. A diagnostic dilemma. *Am J Surg*, 148, 433-7.
142. Pazoki A, Jansisyanont P, Ord RA (2003). Primary nonHodgkin's lymphoma of the jaws: report of 4 cases and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*, 61, 112-7.
143. Etemad-Moghadam S, Tirgary F, Keshavarz S, et al (2010). Head and neck non-Hodgkin's lymphoma: a 20-year demographic study of 381 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 39, 869-72.
144. Picard, A.; Cardin, C.; Denoux, Y.; Wagner, I.; Chabolle, F.; Bach, C. Baş ve boyun ekstranodal lenfoması: 67 vakalık bir seri. *EUR. Ann. Otorinolaringol. Baş Boyun Dis.* 2015 , 132 , 71–75.
145. Zou H, Yang H, Zou Y, Lei L, Song L. Primary diffuse large B-cell lymphoma in the maxilla: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2018 May;97(20): e10707.
146. Longo F, De Maria G, Esposito P, Califano L. Primary non-Hodgkin's lymphoma of the mandible. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004 Dec;33(8): 801-3.

147. Potier J, Wajszczak B-L, Petrella T, Ahossi V. Diagnostic d'un lymphome non hodgkinien mandibulaire primitif pour mobilités dentaires multiples: un cas. *Médecine Buccale Chir Buccale*. 2016 Jan;22(1): 59-62.
148. Iván S, Uzcátegui G. Fractals in dentistry. *J Dent*. 2011;39(4):273–292. doi: 10.1016/j.jdent.2011.01.010.
149. Önem E, Baksı G, Soğur E. Changes in the fractal dimension, feret diameter, and lacunarity of mandibular alveolar bone during initial healing of dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2012;27(5).
150. Jolley L, Majumdar S, Kapila S. Technical factors in fractal analysis of periapical radiographs. *Dentomaxillofac Radiol*. 2006;35(6):393–7.
151. Kavitha MS, An SY, An CH, Huh KH, Yi WJ, Heo MS, Lee SS, Choi SC. Texture analysis of mandibular cortical bone on digital dental panoramic radiographs for the diagnosis of osteoporosis in Korean women. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015;119(.
152. Koh KJ, Park HN, Kim KA. Prediction of age-related osteoporosis using fractal analysis on panoramic radiographs. *Imaging Sci Dent*. 2012;42(4):231–235. doi: 10.5624/isd.2012.42.4.231.
153. Camargo AJ, Cortes ARG, Aoki EM, Baladi MG, Arita ES, Watanabe PCA. Diagnostic performance of fractal dimension and radiomorphometric indices from digital panoramic radiographs for screening low bone mineral density. *Braz J Oral Sci*. 2016;15(2):131–136. d.
154. Hua Y, Nackaerts O, Duyck J, Maes F, Jacobs R. Bone quality assessment based on cone beam computed tomography imaging. *Clin Oral Implants Res*. 2009;20(8):767–771. doi: 10.1111/j.1600-0501.2008.01677.x.
155. Roberts MG, Graham J, Devlin H. Image texture in dental panoramic radiographs as a potential biomarker of osteoporosis. *IEEE Trans Biomed Eng*. 2013;60(9):2384–2392. doi: 10.1109/tbme.2013.2256908.

156. Heo MS, Park KS, Lee SS, Choi SC, Koak JY, Heo SJ, et al. Fractal analysis of mandibular bony healing after orthognathic surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 2002;94(6):763–767. doi: 10.1067/moe.2002.128972.
157. Ellis E, III, Carlson DS, Billups J. Osseous healing of the sagittal ramus osteotomy: a histologic comparison of rigid and nonrigid fixation in *Macaca mulatta*. *J Oral Maxillofac Surg*. 1992;50(7):718–723. doi: 10.1016/0278-2391(92)90106-A.
158. ShROUT MK, Potter BJ, Hildebolt CF. The effect of image variations on fractal dimension calculations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1997;84(1):96–100. doi: 10.1016/s1079-2104(97)90303-6.
159. Ergün S, Saraçoğlu A, Güneri P, Özpinar B. Application of fractal analysis in hyperparathyroidism. *Dentomaxillofacial Radiology*. 2009 Jul;38(5):281–8.
160. Demirbaş AK, Ergün S, Güneri P, Aktener BO, Boyacıoğlu H. Mandibular bone changes in sickle cell anemia: fractal analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 106(1): 41-48.
161. Chen SK, Oviir T, Lin CH, Leu LJ, Cho BH, Hollender L. Digital imaging analysis with mathematical morphology and fractal dimension for evaluation of periapical lesions following endodontic treatment. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radio*.
162. Hoffbrand AV, Moss PAH, Pettit JE (2006). *Essential hematology*. 5th ed. Blackwell, Massachusetts, USA. 213-5.
163. Feugier P, Van Hoof A, Sebban C, Solal-Céligny P, Bouabdallah R, Fermé C et al. Long-term results of the R-CHOP study in the treatment of elderly patients with diffuse large B-cell lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte. *J Clin* .
164. J.E. Brown, S.P. Ellis, P. Silcocks, et al. Effect of chemotherapy on skeletal health in male survivors from testicular cancer and lymphoma *Clin Cancer Res*, 12 (2006), pp. 6480-6486.

165. S.J. Holmes, R.W. Whitehouse, S.T. Clark, et al. Reduced bone mineral density in men following chemotherapy for Hodgkin's disease *Br J Cancer*, 70 (1994), pp. 371-375.
166. Bedatsova I, Drake MT. L'impatto scheletrico delle terapie contro il cancro. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(6):1161–1168. 10.1111/bcp.13866.(disponibile il 2020–06-).
167. Westin JR, Thompson MA, Cataldo VD, Fayad LE, Fowler N, Fanale MA, Neelapu S, Samaniego F, Romaguera J, Shah J, McLaughlin P, Pro B, Kwak LW, Sanjorjo P, Murphy WA, Jimenez C, Toth BB, Dong W, Hagemester FB. Acido zoledronico per la prevenzione della perdita ossea.
168. Higano CS. Understanding treatments for bone loss and bone metastases in patients with prostate cancer: a practical review and guide for the clinician. *Urol Clin North Am* 2004;31:331–352.
169. Kanis JA. Osteoporosis. *Journal of Medical Sciences*. 2010; 3(3):124-130.
170. Eastell R, Hannon RA, Cuzick J et al. Effect of anastrozole on bone density and bone turn over: results of the 'Arimidex' (anastrozole), Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) study. *J Bone Miner Res* 2002;17(suppl 1):S165.
171. Gnant M, Hausmaninger H, Samonigg H et al. Changes in bone mineral density caused by anastrozole or tamoxifen in combination with goserelin (\pm zoledronate) as adjuvant treatment for hormone receptor-positive premenopausal breast cancer: results of a random.
172. Liu Y, Wang Y, Wang P, Yu Q. A retrospective study to evaluate the CT and MR imaging findings of non-Hodgkin's lymphoma affecting the jaw bones. *Oral Radiol*. 2022 Oct;38(4):509-516. doi: 10.1007/s11282-021-00582-y. Epub 2022 Jan 15. PMID: 35032248.
173. Tobinai. K., Minato, K., Ohtus, T., Mukai, K., Kagami, Y., Miwa, M., Watanabe, S., Shimoyama, M. (1988) Clinicopathologic, immunophenotypic and

immunogenotypic analyses of immunoblastic lymphadenopathy-like T-cell lymphoma. *Blood*, 72, 1~1006.

174. Siegert, W., Agathe, A., Griesser, H., Schwerdtfeger, R., Britinger, G., Fingelhard, M., Kuse, R., Tiemann, M., Lennert, K., Huhn, D. (1992) Treatment of angioimmunoblastic lymphadenopathy (AILD) type T-cell lymphoma using prednisone with or without the C.
175. Pangalis, G. A., Moran, E. M., Nathwani, B. H., Zrlzman, R. J., Kim, H. Rappaport H. (1983) Angioimmunoblastic lymphadenopathy. Long-term follow-up study. *Cancer*; 52.3 18-321.
176. Compston, J. Glucocorticoid-induced osteoporosis: An update. *Endocrine* 2018, 61, 7–16. [Google Scholar] [CrossRef][Green Version].
177. Ottanelli, S. Prevention and treatment of bone fragility in cancer patient. *Clin. Cases Min. Bone Metab.* 2015, 12, 116–129. [Google Scholar] [CrossRef].
178. van Staa, T.P.; Leufkens, H.G.; Cooper, C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: A meta-analysis. *Osteoporos. Int.* 2002, 13, 777–787. [Google Scholar] [CrossRef][Green Version].
179. van Staa, T.P.; Leufkens, H.G.; Abenhaim, L.; Zhang, B.; Cooper, C. Oral corticosteroids and fracture risk: Relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology* 2000, 39, 1383–1389. [Google Scholar] [CrossRef][Green Version].
180. Khan, M.N.; Khan, A.A. Cancer treatment-related bone loss: A review and synthesis of the literature. *Curr. Oncol.* 2008, 15, S30–S40.
181. Nakamura, M.; Ishiguro, A.; Muranaka, T.; Fukushima, H.; Yuki, S.; Ono, K.; Murai, T.; Matsuda, C.; Oba, A.; Itaya, K.; et al. A Prospective Observational Study on Effect of Short-Term Periodic Steroid Premedication on Bone Metabolism in Gastrointestinal .

182. Gralow, J.R.; Biermann, J.S.; Farooki, A.; Fornier, M.N.; Gagel, R.F.; Kumar, R.N.; Shapiro, C.L.; Shields, A.; Smith, M.R.; Srinivas, S.; et al. NCCN Task Force Report: Bone Health in Cancer Care. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2009, 7, S1–S32.
183. Gralow, J.R.; Biermann, J.S.; Farooki, A.; Fornier, M.N.; Gagel, R.F.; Kumar, R.; Litsas, G.; McKay, R.; Podoloff, D.A.; Srinivas, S.; et al. NCCN Task Force Report: Bone Health In Cancer Care. *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* 2013, 11, S1–S50.
184. Ofshenko N, Bercovich E, Mashiach T, Weiler-Sagie M, Militianu D, Dann EJ. Reduction of the Vertebral Bone Mineral Density in Patients with Hodgkin Lymphoma Correlates with Their Age and the Treatment Regimen They Received. *Cancers.* 2022; 14(3):495. <https://doi.org/10.3390/cancers14030495>.
185. Borchmann, S.; Muller, H.; Haverkamp, H.; Baues, C.; Markova, J.; Huttmann, A.; Glunz, A.; Fuchs, M.; Borchmann, P.; Engert, A. Symptomatic osteonecrosis as a treatment complication in Hodgkin lymphoma: An analysis of the German Hodgkin Study Group (GHSg).
186. Ruchlemer, R.; Amit-Kohn, M.; Tivito, A.; Sindelovsky, I.; Zimran, A.; Raveh-Brawer, D. Bone loss and hematological malignancies in adults: A pilot study. *Support. Care Cancer* 2018, 26, 3013–3020.
187. Paccou, J.; Merlusca, L.; Henry-Desailly, I.; Parcelier, A.; Gruson, B.; Royer, B.; Charbonnier, A.; Ursu, D.; Desailoud, R.; Garidi, R.; et al. Alterations in bone mineral density and bone turnover markers in newly diagnosed adults with lymphoma receive.