

Denosumab Santral Dev Hücreli Tümör Tedavisinde Alternatif Bir Yöntem Olabilir mi? Bibliyometrik Bir Analiz

Can Denosumab Be An Alternative Treatment for Central Giant Cell Tumors? A Bibliometric Analysis

Uzm. Dt. Cansu Görürgöz

Bolu İzzet Baysal Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi
Alpağut Mahallesi 3.Cadde No:59 Merkez/ Bolu
ORCID ID: 0000-0002-3083-1660

Geliş tarihi: 19.08.2024

Kabul tarihi: 04.02.2025

doi: 10.5505/yeditepe.2025.70456

Yazışma adresi:

Uzm. Dt. Cansu Görürgöz
Bolu İzzet Baysal Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi
Adres:Alpağut Mahallesi 3.Cadde No:59
Merkez/ Bolu
Tel: +90 545 416 23 81
Fax: +90 374 212 24 35
E-posta: cansugorurgoz@gmail.com

ÖZET

Amaç: Son yıllarda, santral dev hücreli granülomun (SDHG) tedavisi osteoklast farklılaşmasını ve proliferasyonunu engellemeye odaklanmıştır. Dev hücreli kemik tümörlerini ve metastatik iskelet hastalığında kemik rezorpsiyonunu tedavi etmek için geliştirilen ilaçlarla SDHG tedavisinde bazı başarılar elde edilmiştir. Bu çalışmanın amacı, SDHG için denosumab tedavisinin bibliyometrik bir analizini yaparak mevcut durumu daha iyi anlamak ve potansiyel yeni araştırma yönlerini belirlemektir.

Gereç ve Yöntem: Alandaki araştırmaların ilerleyişini belirlemek amacıyla bu çalışmada Web of Science Core Collection'daki (WoSCC) yayınlar analiz edilmiş ve görselleştirme haritaları oluşturulmuştur. Araştırmada şu bilgiler kaydedildi: dergi adı, atıf sayısına göre sıralama, ilk yazarın adı, yayın yılı, ilk yazarın kurumu ve ülkesi, anahtar kelimeler, çalışma türü, çalışma tasarımı ve araştırma alanları.

Bulgular: Yayın tarihi 2007 ile 2024 arasında olan toplam 52 makale tespit edildi. Bunlardan dahil edilme kriterlerini karşılayan 37 tanesi analiz edildi. Çoğu yayın ABD (n=12, %32), ardından Brezilya ve Hollanda'dan araştırmacılara ait idi. En fazla sayıda yayın üreten kuruluşlar incelendiğinde dört farklı ülkeden altı kuruluş öne çıkmaktadır. Lipplaa A, Pogrel MA ve Nogueira RLM en çok yayın yapan yazarlar arasında yer aldı. En yaygın çalışma tasarımları vaka raporları (%34), geleneksel derlemeler (%23) ve kohort çalışmaları idi (%14).

Sonuç: Gelecekte yapılacak daha büyük örneklemli prospektif çalışmalar, SDHG için denosumab tedavisinin uzun vadeli etkileri ve potansiyel yan etkileri hakkında daha eksiksiz bir tablo sunacaktır.

Anahtar Kelimeler: Santral dev hücreli granülom, Denosumab, RANKL.

ABSTRACT

Aim: In recent years, treating central giant cell granuloma (CGCG) has focused on inhibiting osteoclast differentiation and proliferation. There has been some success in treating CGCG with drugs developed to treat giant cell bone tumors and bone resorption in metastatic skeletal disease. The aim of this study is to gain a better understanding of the current situation and identify potential new research directions by performing a bibliometric analysis of denosumab treatment for CGCG.

Materials and Method: In order to describe the progress of research in the field, this study analyzed publications in the Web of Science Core Collection (WoSCC) and created visualization maps. The following information was recorded: journal

name, ranking by number of citations, first author's name, year of publication, first author's institution and country, keywords, study type, study design and research areas.

Results: A total of 52 articles with publication dates between 2007 and 2024 were collected. Of these, 37 articles that met the inclusion criteria were analyzed. Most publications were from the USA (n=12, 32%), followed by Brazil and the Netherlands. When analysing which institutions publish the most, six institutions from four different countries are highlighted. Lipplaa A, Pogrel MA, and Nogueira RLM were among the authors with the highest number of publications. The most common study designs were case reports (34%), narrative reviews (23%), and cohorts (14%).

Conclusion: Future prospective studies with larger sample sizes would provide a more complete picture of the long-term effects and potential side effects of denosumab treatment for CGCG of the jaw.

Keywords: Central giant cell granuloma, Denosumab, RANKL.

GİRİŞ

Dev Hücreli Granülom (DHG) ilk olarak Henry L. Jaffe tarafından kemiğin dev hücreli tümöründen (DHT) farklı, neoplastik olmayan, kemiğin lokal onarıcı bir reaksiyonu olarak ifade edilmiştir.¹ DHG lezyonu ilk tanımlandığında vakaların hemorajik özellikte olması, birçok araştırmacı tarafından bu lezyonun etiyolojisini travma ile ilişkilendirmesine yol açmıştır. Bu nedenle lezyonlar dev hücreli "onarıcı" granülom olarak adlandırılmıştır.^{1,2} Ancak, travma öyküsü olmayan bazı vakalar bildirildiği için DHG'lerin etiyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır.^{3,4,5} Dev hücreli granülomlar santral veya periferik ile agresif veya agresif olmayan olarak sınıflandırılır. Santral dev hücreli granülomlar (SDHG) maksilla ve mandibuladaki intraosseöz lezyonlara karşılık gelirken, periferik dev hücreli granülomlar oral kavitedeki yumuşak doku bölgeleriyle ilgilidir.⁶ Bazı araştırmacılar DHG ve DHT'nin aynı hastalığın iki varyantı olduğunu öne sürmüş olsa da⁷ DHT'nin genellikle ayrı bir antite olarak var olduğu kabul edilmektedir.⁸

Bu lezyonlar kadınlarda, çoğunlukla yaşamın ikinci ve üçüncü dekatında daha sık görülür.⁹ Radyolojik bulgular küçük uniloküler lezyonlardan dişlerin ve diş germelerinin yer değiştirdiği büyük multiloküler lezyonlara, kök rezorpsiyonu ve kortikal perforasyona kadar çeşitlilik gösterir. Ancak SDHG'nin radyografik görünümü patognomonik değildir.⁹ Brown tümör, cherubism, anevrizmal kemik kisti ve fibro-osseöz lezyonlar gibi çenelerin diğer birçok lezyonu ile karıştırılabilir.^{10,11}

SDHG için yaygın tedavi yöntemi lezyonun cerrahi olarak çıkarılmasıdır. Cerrahi yaklaşımın kapsamı basit küretajdan en blok rezeksiyona kadar değişmektedir. SDHG için alternatif tedavi yöntemleri; radyoterapi, sistemik kalsitonin uygulaması, intralezyonel kortikosteroid veya interferon enjeksiyonları olabilir.^{12,13} Bu lezyonların tedavisinde temel endişe yüksek rekürrens oranıdır (nonagresif lezyonlar için %11-%49; agresif lezyonlar için %72'ye ulaşabilmek).¹⁴ Tedavi yöntemleri çok çeşitli olmasına rağmen optimal tedavi hala belirlenememiştir.

Bibliyometrik analiz, bilimsel bilgileri istatistiksel hesaplamalarla birleştirerek bir konunun uzmanlık bilgisini eleştirel şekilde analiz etmek için formüle edilmiş ayrıntılı bir yöntemdir.^{15,16} Bu yöntemde, bir araştırmanın ya da belirli bir alandaki araştırmacılarının bilimsel etkisini değerlendirmek için nicel ölçümler kullanılır.¹⁷ Bu veriler; büyük veri setleri için yapılandırılmış bir analiz yapmak, zaman içinde değişen eğilimleri anlamak, bir araştırma alanının baskın yönünü belirlemek, en üretken akademisyenleri ve kurumları tespit etmek ve mevcut araştırmalara genel bir bakış sunmak için kullanılabilir.¹⁸ Ayrıca, seçilen çalışmaların anahtar kelimeler ile esas içerikler çıkarılarak içerik analizi bibliyometrik analize entegre edilebilir. Böylece ortaya çıkan ve gelecek vaat eden araştırma alanlarının belirlenmesine yardımcı olabilecek daha fazla bilgi sağlanabilir.¹⁷ Bibliyometrik analizler sosyal bilimler, ekonomi ve tıp gibi farklı disiplinlerde yaygın olarak kullanılmaktadır.¹⁹ SDHG tedavisindeki cerrahi yaklaşıma alternatif yöntemlerle ilgili araştırmalar 1988 yılından bu yana artış göstermiştir; ancak denosumab tedavisini hedef alan nicel bir bibliyometrik analize rastlanmamıştır. Bu nedenle bu çalışmanın amacı, Temmuz 2024'e kadar SDHG tedavisinde denosumab kullanımı ile ilgili olan yayınları sistematik ve anlaşılır bir şekilde sunmak için bibliyometrik analizini yapmak olarak belirlendi. Çalışmanın odak noktası; seçilen araştırma dönemi boyunca bu alanda yer alan önde gelen ülkeleri ve kuruluşları analiz etmek, en sık kullanılan anahtar kelimelerle birlikte en çok tercih edilen dergileri ve önde gelen yazarları belirlemek ve yayınları analiz etmektir.

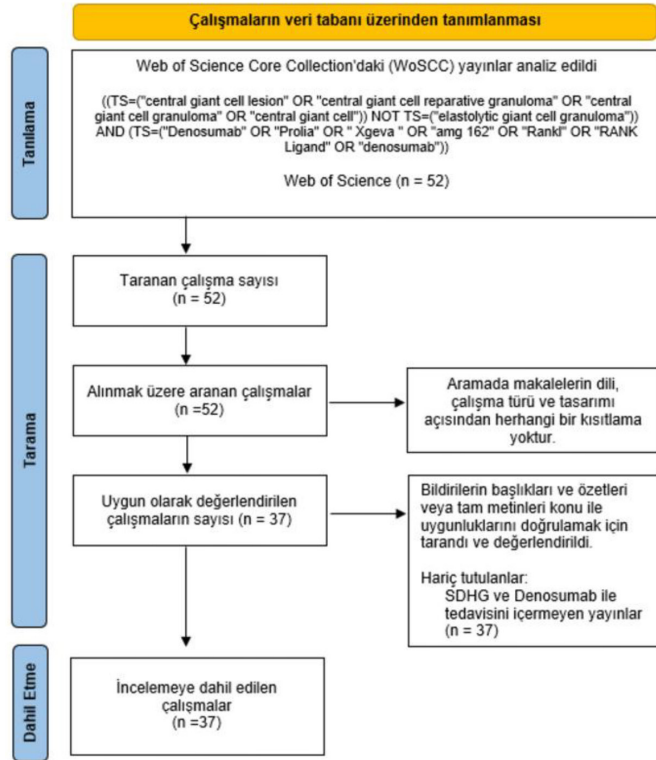
GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Araştırmada Web of Science (WoS) veri tabanı kullanımı ile retrospektif bir tarama yapılması sebebi ile etik kurul onayı alınmamıştır.

Literatür araması kapsamlı ve yüksek kaliteli literatür kaynakları içeren Clarivate'e ait WoS veri tabanında gerçekleştirildi. Elektronik arama; başlık, özet ve anahtar kelimeleri içeren konu alanı ile sınırlandırıldı. Makaleler, güncellemeler nedeniyle oluşabilecek önyargıları engellemek için 11 Temmuz 2024'de WoS sayfasının Web of Science Core Collection (WoSCC) veri tabanından alındı.

SDHG’de denosumab tedavisi ile ilgili "makale, bildiri, derleme veya erken erişim" belge türleri (WoS veri tabanına göre) olarak sınıflandırılan çalışmalar dahil edildi. Eğer bir makalenin başlığı, özeti ve anahtar kelimeleri İngilizce değilse, makale kapsam dışı bırakıldı.

Arama sonuçları .csv dosyası olarak dışa aktarıldı ve işlendi. Şu bilgiler kaydedildi: dergi adı, atıf sayısına göre sıralama, ilk yazarın adı, yayın yılı, ilk yazarın kurumu ve ülkesi, anahtar kelimeler, çalışma türü, çalışma tasarımı ve araştırma alanları. Dahil edilen makaleler çalışma tasarımlarına dayalı kanıt düzeyi (KD) sıralama sistemine göre sınıflandırıldı.²⁰ WoS'un "sonuçları analiz et" işleviyle elde edilen veriler toplandı. Arama stratejisi ve kullanılan anahtar kelimeler Şekil 1’de listelenmiştir.



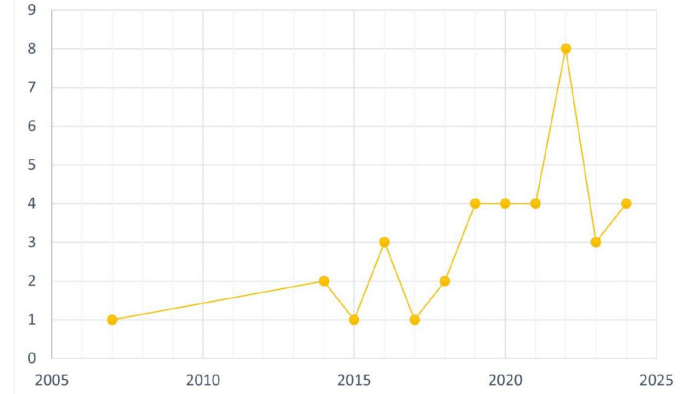
Şekil 1: Çalışma metodolojisini gösteren akış diyagramı.

Veriler MS Excel versiyon 2021 (Microsoft Corporation, Redmond, WA) programına kaydedilerek analize yönelik istatistiksel işlemler gerçekleştirildi. İstatistiksel analizde tanımlayıcı istatistikler ve frekans dağılım testi yapıldı. Excel grafikleri ve kelime bulutu verileri işlemek için kullanıldı. Bu çalışmada analiz ve görselleştirme için çevrimiçi görselleştirme platformu (<https://flourish.studio>) tercih edildi. Kelime bulutları WordCloud Generator-MonkeyLearn ile üretildi (<https://monkeylearn.com/word-cloud/>).

BULGULAR

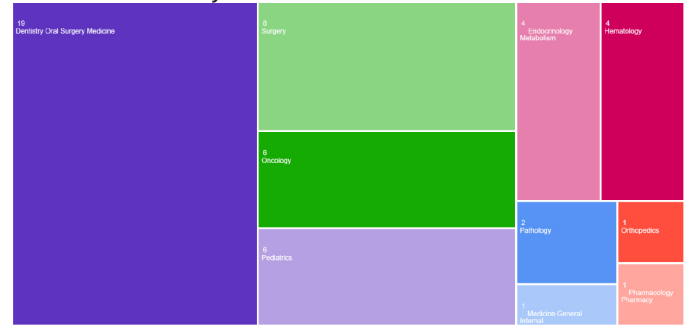
WoS veri tabanında yapılan taramada, 2007’den 2024’e kadar yayınlanmış dahil etme kriterlerine uygun 37 çalışma tespit edildi. Şekil 2, SDHG’de denosumab tedavisi ile ilgili yayınlanan bilimsel makalelerin yıllara göre dağılımını göstermektedir. Bu alandaki ilk yayın 2007 yılında başlamış ve bunu takip eden yıllarda artış eğilimi görülmüştür

(2019 ve 2022’de 5; 2014’te 2020 ve 2021’de 4 yayın).



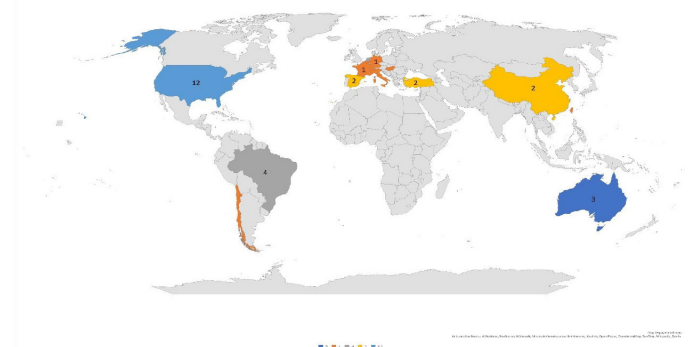
Şekil 2: SDHG tedavisinde denosumab kullanımı ile ilgili yayınların yıllara göre dağılımı.

WoS sınıflamasına göre 37 yayının 19’u (%51,4) "Dentistry Oral Surgery Medicine" kategorisine, 8 yayın (%21,6) "Surgery", 6’şar yayın (%16,2) "Oncology" ve "Pathology" kategorilerine aittir (Şekil 3). Makalelerin yayınlandığı dergilerin WoS Index özelliklerine göre "Science Citation Index Expanded (SCI-EXPANDED)" grubunda 27 (%73), "Emerging Sources Citation Index (ESCI)" grubunda ise 10 (%27) makale yer almaktadır.

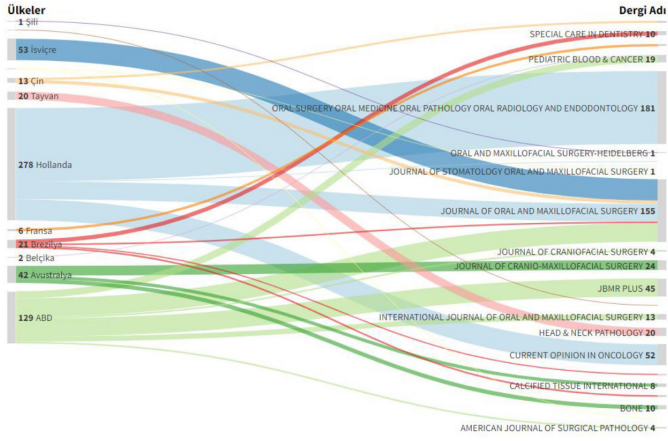


Şekil 3: Seçilen makalelerin yer aldığı WoS kategorileri.

Yüksek üretkenliğe sahip ülke veya bölgelerin dağılımı, kurumların dağılımıyla büyük ölçüde tutarlıdır. Şekil 4, denosumab ile ilgili makale yayınlayan ülkeleri göstermektedir. 15 farklı ülke arasından sadece bir ülke en az 5 yayına sahip olma kriterini karşılamıştır. Çoğu yayın ABD (n=12, %32), ardından Brezilya (n=4, %11), ve Hollanda’dan (n=4, %11), araştırmacılara aitti. Yayınların ülkelere göre toplam atıf sayıları değerlendirildiğinde; en çok atıf sayısına Hollanda’daki araştırmacıların ulaştığı (278), ABD’deki kuruluşlara bağlı araştırmacıların atıf sıralamasında ikinci sırada (129) yer aldığı görüldü (Şekil 5).

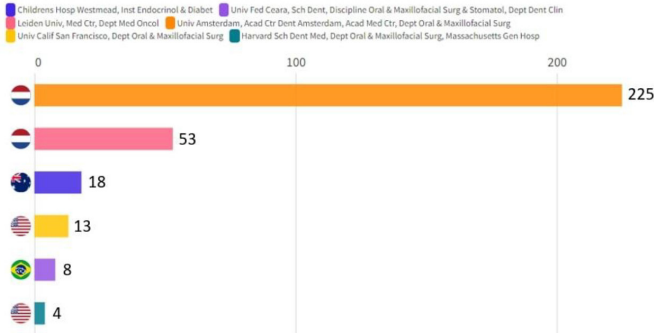


Şekil 4: SDHG tedavisinde denosumab araştırmalarında en üretken ülkeler 2007-2024



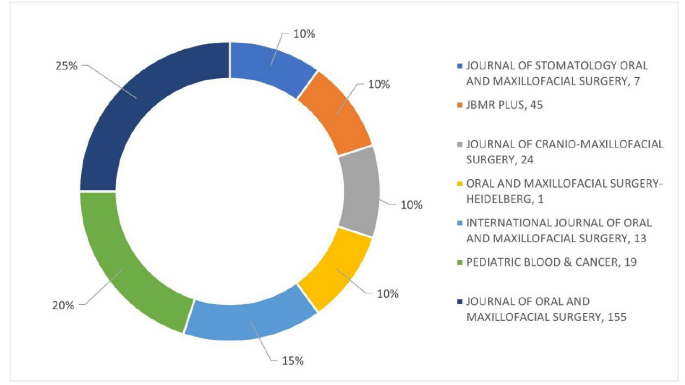
Şekil 5: Ülkelerin (solda) ve dergilerin (sağda) akış diyagramı (Kaynak: <https://flourish.studio>)

İlk yazarlara göre en üretken kuruluşlar incelendiğinde toplam 31 farklı kuruluş SDHG tedavisinde denosumab kullanımı ile ilgili makale yayınlamıştır. Sadece 6 kuruluş en az 2 makale yayınlama kriterini karşılamıştır. Hollanda'daki Amsterdam Üniversitesi toplam 225 atıf alan 2 makale, Leiden Üniversitesi ise toplam 53 atıf alan 2 makale yayınlamıştır (Şekil 6). Lipplaa A, Nogueira RLM ve Pogrel MA ilk isim olarak en çok makale yayınlamış yazarlar arasında yer aldı (n=2). 172 yazar arasından 17'si en az 2 makale yayınlama kriterini karşılamıştır.



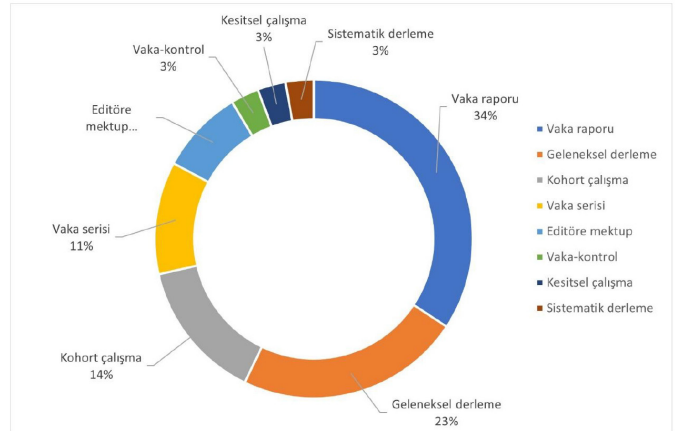
Şekil 6: Toplam atıf sayılarına göre en üretken kuruluşlar 2007-2024. (Kaynak: <https://flourish.studio>)

Şekil 7, yapılan analiz sonucunda öne çıkan dergileri listelemektedir. 24 farklı dergi arasından sadece 7'si birden fazla yayın kriterini karşılamıştır. Sonuçlar, Journal of Oral and Maxillofacial Surgery'de 5 makale yayınladığını ve 155 atıf aldığını, ardından 4 ve 3 makale yayınlayan ve sırasıyla 19 ve 13 atıf alan Pediatric Blood & Cancer ve International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery'nin geldiğini göstermektedir. Bununla birlikte, Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology and Endodontology sadece 1 makale yayınlamış, ancak en fazla atıf alan dergi olmuştur (n=181).



Şekil 7: SDHG tedavisinde denosumab araştırmalarında önde gelen dergiler ve toplam atıf sayıları 2007-2024.

Şekil 8 analiz edilen makalelerin çalışma tasarımlarını göstermektedir. En yaygın çalışma tasarımları sırasıyla vaka raporları (%34), geleneksel derlemeler (%23) ve kohort çalışmaları idi (%14). Dahil edilen çalışmaların kanıt düzeylerine göre analizi Tablo 1'de sunulmuştur. Bu analizde, beş çalışma mevcut sınıflamadaki araştırma tasarımlarına uymadığı için dahil edilmemiştir. Çalışma tasarımlarının çoğunluğu KD VI (%37) grubunda yer almaktadır. Bir sonraki seviye (KD VII) çalışmaların %25'ini temsil etmektedir. KD IV ve KD V düzeyindeki çalışma tasarımları ise diğer iki grubu oluşturmaktadır. En düşük kanıt düzeyi olarak sıralanan KD 0 grubunda herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

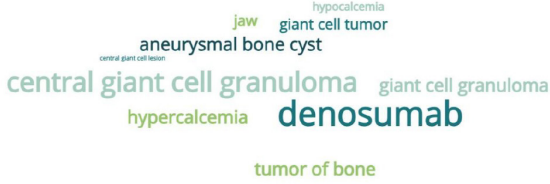


Şekil 8: SDHG tedavisinde denosumab araştırmalarında kullanılan çalışma tasarımları 2007-2024.

Tablo 1. Çalışma tasarımına dayalı kanıt düzeylerine göre makale sayılarının dağılımı.

Kanıt Düzeyi	Çalışma Tasarımı	Makale sayısı
I	Randomize kontrollü klinik çalışmaların sistematik derlemesi (meta analiz yapılan veya yapılmayan)	0
II	Randomize kontrollü klinik çalışma	0
III	Kontrollü klinik çalışma	0
IV	Kohort çalışması Vaka kontrol çalışması Kohort veya vaka-kontrol çalışmaların sistematik derlemesi (meta analiz yapılan veya yapılmayan)	6
V	Kesitsel çalışma Vaka serisi Kesitsel çalışma, vaka serileri veya vaka raporlarının sistematik derlemesi (meta analiz yapılan veya yapılmayan)	6
VI	Vaka raporu	12
VII	Geleneksel derleme, panel ve uzman görüşü Geleneksel derleme, editöryal yazı, kılavuzlar, yorum ve perspektiflerin sistematik derlemesi (meta analiz yapılan veya yapılmayan)	8
0	Hayvan deneyleri in-vitro /laboratuvar çalışmaları Hayvan deneyleri, in-vitro/laboratuvar çalışmaların sistematik derlemesi (meta analiz yapılan veya yapılmayan)	0

Şekil 9 yayınlardaki en sık kullanılan anahtar kelimeleri göstermektedir. Yoğunluk görselleştirme haritasının oluşturulması için anahtar kelimeler manuel olarak seçilmiştir. Sonuçlara göre yaygın olarak kullanılan anahtar kelimeler; denosumab (16), central giant cell granuloma (10), giant cell granuloma (5), hypercalcemia (5), aneurysmal bone cyst (5) ve giant cell tumor of bone (4) idi.



Şekil 9: Seçilen makalelerde en çok kullanılan anahtar kelimeler 2007-2024. (Kaynak: <https://monkeylearn.com/word-cloud/>)

TARTIŞMA

SDHG lezyonlarının biyolojik davranışını doğru bir şekilde tahmin edebilecek histolojik, moleküler veya genetik belirteçler mevcut değildir.²¹ Bu nedenle yalnızca klinik belirti ve semptomlara göre Chuong ve ark.²² tarafından yapılan sınıflama, çalışmalarda sıklıkla kullanılmaktadır. Buna göre ağrı, parestezi, kök rezorpsiyonu, hızlı büyüme, kortikal perforasyon ve yüksek nüks oranı gibi bir veya daha fazla özellik ile karakterize olan lezyonlar agresif olarak sınıflandırılırken kendini asemptomatik olarak gösteren, yavaş gelişen, kök rezorpsiyonu oluşturmeyen ve düşük nüks oranı sergileyen varyantlar ise nonagresif olarak kabul edilmektedir.

SDHG tedavisi zorlu bir süreç olup literatürde alternatif ve farklı başarı oranlarına sahip birçok çalışma bulunmaktadır.²³⁻²⁷ Tedavi seçenekleri arasında; kortikosteroidler, kalsitonin, interferon ve bifosfonatlar gibi en konservatif tedavilerden^{12,27-30} küretaj, cerrahi enükleasyon ve rezeksiyon gibi daha radikal tedavilere kadar çeşitli tedaviler ve prosedürler mevcuttur.^{23,31-32}

Tüm cerrahi tedavilerin özellikle en blok rezeksiyonların dezavantajları, vital yapılara zarar verme ve yüzde deformite riski ile ilerlemiş vakalarda muhtemel karmaşık rekonstrüktif prosedürlere ihtiyaç duyulmasıdır.²¹ Bazı hastalarda cerrahi uygulamaların kontrendike olması ve agresif lezyonların yüksek nüks oranının yanı sıra çocukları ve genç hastaları etkileme eğilimi, araştırmacıları lezyonların progresif olarak azaltılması ve nükslerin önlenmesini amaçlayan cerrahi olmayan tedavi seçeneklerine yönlendirmiştir.³³⁻³⁵

Farmakolojik ajanların cerrahi tedaviye umut verici alternatifler olduğu gösterilmiştir. Bu alternatif tedavi yöntemi savunan araştırmacılar; farmakolojik uygulamaların nüks oranlarını azaltma potansiyeline sahip olduğunu, cerrahi morbiditeyi en aza indirdiğini ve hatta cerrahi müdahale ihtiyacını önlediğini belirtmektedir.³⁶ Farmakolojik yöntemlerden birisi denosumab enjeksiyonudur. Denosumab, normalde osteoklast farklılaşmasını uyaran RANK

ligandını inhibe eden bir insan monoklonal antikorudur. SDHG tedavisinde uygulamalarda osteoklastik inhibisyon özelliğinden faydalanma amaçlanmaktadır. Bifosfonatlar daha güçlü bir osteoklast inhibitörü olup yarı ömürleri daha kısadır. İlk uygulama 2014 yılında yapılmış ve araştırmacılar denosumabın rezeksiyonlara umut verici bir seçenek olabileceğini belirtmişlerdir.³⁷

Bu çalışmada, SDHG tedavisinde denosumab kullanımıyla ilgili araştırmaların perspektifini anlamak için bu konudaki eğilimleri ve gelişmeleri incelemek amaçlanmıştır. Yapılan yayınlara göre bu tedavi metodunun bilimsel çıktısını değerlendirmek için bibliyometrik bir çalışmaya ihtiyaç duyulmuştur. Mevcut araştırma, SDHG’de denosumab tedavisi alanındaki bilimsel üretim konusuna ilk yaklaşımı sunmaktadır. Sonuçlara göre, 2007-2024 yılları arasında 24 farklı dergide 172 yazarın 37 makalesi yayımlanmıştır. Bu çalışmalar potansiyel araştırma alanının belirlenmesinde faydalı oldukları için oldukça önemlidir. Bu alandaki yayın sayıları sınırlıdır ve yıllık bilimsel üretkenlik minimum büyüme ile yavaş seyretmektedir. Hiç yayın yapılmayan 2007 ile 2014 yılları arasında geniş bir boşluk gözlenmiş olup 2014 yılından itibaren zaman zaman düşüşlerle birlikte kademeli bir artış gözlenmiştir. Ancak, bu sonuçlar farmakolojik tedaviye olan ilginin azlığı olarak yorumlanmamalıdır, çünkü denosumab tedavisi ile ilgili verilerde klinik vaka sayıları da önemli bir faktördür. Tek bir yıl içinde yayınlanan 8 makale ile 2022 yılında önemli bir artış gözlenmiştir. Tek bir makalenin yüksek sayıda atıf almasının açıklaması, derlemenin SDHG’nin genel özelliklerinden, histolojik, moleküler ve genetik etiyolojik faktörlere kadar geniş bir konuya odaklanması; literatürdeki mevcut vakaları radyolojik, tedavi yaklaşımları ve takipleri yönünden özetlemesi ve tedavi seçeneklerini detaylı olarak analiz etmesi olabilir.

İncelenen makalelerdeki yazar sayıları incelendiğinde sadece bir yayının tek yazarlı olduğu (Editöre mektup), diğer bütün çalışmalarda araştırmacıların iş birliği yaptığı görüldü. Çalışmaların yayınlandıkları dergiler incelendiğinde, yaklaşık 1/3’ü WoS kategorisine göre diş hekimliği (Dentistry, Oral Surgery & Medicine) ile ilgili dergilerde yayınlanmıştır. En çok makalenin yayınlandığı dergiler sıralamasında da benzer durum söz konusu olup Pediatric Blood & Cancer (n=4, Oncology; Hematology; Pediatrics) ve JBMR Plus (n=2, Endocrinology & Metabolism) isimli dergiler bu grubun dışında kalmaktadır.

Hollanda’daki Amsterdam Üniversitesi toplam atıf sayılarına göre en fazla atıf alan kuruluş olurken onu yine Hollanda’daki Leiden Üniversitesi ve İsviçre’deki Winterthurer Cantonal Hastanesi isimli kuruluş takip etmiştir. Ülkelere göre toplam atıf sayısında ilk sıra Hollanda’daki üniversitelere ait olup en çok yayın üreten ABD ikinci sırada yer almıştır. Küresel üretkenlik açısından Hollanda ve ABD, SDHG tedavisinde denosumab kullanımı ile ilgili yayınlara

kapsamlı bir şekilde katkıda bulunmuş ve dört üniversite en üretken kuruluşlar arasında yer almıştır. Ayrıca, üniversitelerin bilimsel literatüre hastane tabanlı araştırmacılar-dan daha fazla katkıda bulunduğu görülmüştür. Bu durumun nedeni üniversite kurumlarında gözlemlenen yüksek rekabet ortamı ve titiz yayıncılık uygulamaları olabilir.³⁸ Hastanelerdeki hekimlerin daha fazla klinik sorumluluk-ları olduğu düşünüldüğünde, üniversitelerin tam zamanlı araştırmacılar istihdam edebilmesi, kurumda akademis-yenlerinin yanı sıra araştırma projelerinde çalışan öğrenci-lerin olması, ulaşılabilirlik ve zaman da bu eğilimi etkilemiş olabilir. Ancak, bu durumun üretilen çalışmaların kalitesini yansıtmadığını belirtmek gerekir.

Dahil edilen çalışmalara göre Avrupa ve Kuzey Ameri-ka'daki kurumların daha üretken olduğunun görülmek-tedir. Bu eğilim, özellikle üst düzey araştırma yapmak için gerekli teknik donanım ve mali destek oranlarına bağlı olabilir. Dikkat çeken bir sonuç, sadece üç yayında farklı ülkelerdeki araştırmacıların iş birliği yaptığı görülmüştür. Modern çağda, araştırma için küresel iş birliği çok önem-lidir; çünkü dünya çapında çeşitli kuruluşların atılımlar ve yeni keşifler bulmak için kaynakları ve bilgileri bir araya getirmesine olanak tanır. Özellikle bu ortak çalışmalar, SDHG gibi prevalansın düşük olduğu hastalıklarda daha geniş örneklem sayılarına ulaşmak açısından önemlidir.

Analiz edilen yayınlar arasında kanıt piramidinde en yük-sekte olan; sistematik derleme (randomize kontrollü klinik çalışmaların meta-analizi yapılan veya yapılmayan), rando-mize kontrollü klinik çalışma ve randomize klinik çalışma tasarımları bulunmamaktadır. Bu sonuçlar, denosumab ile SDHG tedavisinin dental literatüründeki genel kanıt düze-yinin hayal kırıklığı yaratacak derecede düşük olduğu ve kanıta dayalı karar verme süreciyle ilgili veri sağlamadığı anlamına gelmektedir. Bu durumun nedenleri arasında; planlı kontrollü klinik çalışmaların gerçekleştirilmesinin zorluğu, klinik tekniğin doğası, ayrıca ilgili lezyonun pre-valansı nedeniyle yeterli örneklem büyüklüğüne ulaşma zorluğu ve böyle bir çalışma yürütmenin maliyeti düşün-ülebilir. Gelecekte çok merkezli planlanan randomize klinik çalışmalar ile SDHG tedavisinde alternatif yöntemlere iliş-kin daha net bir tablo sunulabilir.

Bir çalışmanın ana temaları ve alt temaları anahtar kelime-ler kullanılarak hızlı bir şekilde belirlenebilir. Kelime analizi, belirli bir çalışma tarafından vurgulanan fikirleri ortaya çı-karır.³⁹ Yapılan analizde en çok kullanılan terimler "deno-sumab" ve "Central giant cell granuloma" olmuştur. "giant cell granuloma", "aneurysmal bone cysts" ve "hypercal-cemia" terimleri de en sık kullanılan kelimeler arasında yer almıştır. Tedavi süreciyle doğrudan ilişkili olarak görüntü-leme ile ilgili terimlerin çok düşük bir frekansa sahip oldu-ğu, sadece bir yayında "PET CT" teriminin kullanıldığı gö-rülmüştür. Kelime analizinde dikkat çeken bir diğer konu da yan etkiler ile ilgili terimlerin sık kullanılması olmuştur.

Denasumab SDHG için iyi bir alternatif yöntem olsa da bu ajanın lezyondaki potansiyel rolü ve özellikle çocuklarda uzun vadede sistemik yan etkileri hala belirsizdir.⁴⁰ Kanıt düzeyi yüksek çalışmaların yokluğunda, klinisyenlerin her hastadaki tedavi hedeflerinde eleştirel düşünceleri zorunludur, çünkü denosumabın risk ve faydalarının be-lirlenmesinde bireysel faktörler büyük önem taşımakta-dır. Bu faktörler arasında potansiyel cerrahi yaklaşımlar, nüksten kaynaklanan morbidite ve hastalar arasında bü-yük farklılıklar gösterebilen ilaç kesilmesinden sonraki rebound etki riski yer almaktadır. Denosumab tedavisine başlamadan önce ilacın kesilmesine yönelik planların de-ğerlendirilmesi ve bu seçeneklerin hasta ve multidisipli-ner yaklaşımıyla tartışılması önemlidir. Özellikle çocuklarda riskleri azaltmak ve karar verme sürecini yönetmek için düzenli dental muayene ve periyodik kemik yoğunluğu değerlendirmesi gibi takipler yapılmalıdır.⁴¹

Mevcut çalışmanın bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Daha önce de tartışıldığı üzere, bibliyometrik verileri elde etmek için yalnızca bir veri tabanı (WoS) kullanılmıştır. Bu ne-denle konu ile ilgili bazı yayınlar gözden kaçmış olabilir. Birden fazla veri tabanında arama yapmanın atıfların daha kapsamlı bir görünümünü sağlayabileceği, çünkü aynı makalenin atıf sayısının farklı veri tabanlarına göre de-ğişiklik gösterebileceği öne sürülmüştür.⁴² Ancak, tek veri tabanı olarak Web of Science'ta arama yapmak avantaj sağlayabilir. WoS veri tabanı atıf analizi için tasarlanmış olup Scopus gibi diğer veri tabanlarına göre daha ayrıntılıdır.⁴³ Buna ek olarak WoS, akademik olmayan kaynak-ları da içeren Google Scholar'a kıyasla makalelerden, editöryal yazı ve mektuplardan daha fazla atıf alıyor gibi görünmektedir.⁴⁴ Herhangi bir dışlama kriteri olmaması-na rağmen WoS veri tabanında bulunan makalelerin ço-ğunluğu İngilizce olduğundan bir dereceye kadar seçim yanlılığı olabilir. Son olarak daha önceki araştırmalarda da belirtildiği üzere,⁴⁵ bibliyometrik veriler her yayınlı birlekte zaman içinde değişmektedir. Sonuç olarak, yazarların ge-lecekteki çalışmalarda güncelliği göz önünde bulundur-maları önerilmektedir.

SONUÇ

Bu çalışmada, SDHG tedavisinde denosumab kullanımı yayınlarının dağılımını istatistiksel olarak analiz edip özet-lemiş ve gelecekteki potansiyel keşif alanlarını belirlemiştir. Bu alanda mevcut literatür minimaldir ve özellikle te-davinin uzun süreli sonuçlarına yönelik daha fazla yayına ihtiyaç bulunmaktadır. Bu araştırma alanında önde gelen ülkeler arasında Hollanda ve ABD yer almakta olup ülkeler arasında kapsamlı küresel iş birliği bulunmamaktadır. Bu sonuçlar, gelecekteki araştırma kuruluşlarına ve iş birlikle-rine rehberlik etmede faydalı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Jaffe HL. Giant-cell reparative granuloma, traumatic bone cyst, and fibrous (fibroosseous) dysplasia of the jawbones. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1953; 6(1): 159-175.
2. Machado RA, Pontes HAR, Pires FR, Silveira HM, Bufalino A, et al. Clinical and genetic analysis of patients with cherubism. *Oral Dis* 2017; 23(8): 1109-1115.
3. Kaban LB, Mulliken JB, Ezekowitz RA, Ebb D, Smith PS, et al. Antiangiogenic therapy of a recurrent giant cell tumor of the mandible with interferon alfa 2a. *Pediatrics* 1999; 103: 1145-1149.
4. Rudic M, Grayeli AB, Cazals-Hatem D, Cyna-Gorse F, Bouccara D, et al. Temporal bone central giant-cell granuloma presenting as a serous otitis media. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2008; 265(5): 587-591.
5. Boedeker CC, Kayser G, Ridder GJ, Maier W, Schi per J. Giant-cell reparative granuloma of the temporal bone: a case report and review of the literature. *Ear Nose Throat J* 2003; 82(12): 926-937.
6. Richardson J, Stanboully D, Litman E, Lee KC, Philipone E. Central giant cell granuloma of the head & neck: A case report and systematic review. *J Stomatol Oral Maxillofac Surg* 2022; 123(4): e161-168.
7. Stolovitzky JP, Waldron CA, McConnel FM. Giant cell lesions of the maxilla and paranasal sinuses. *Head Neck* 1994; 16(2): 143-148.
8. Weidner N, Matthews K, Regezi JA. Oral Cavity and Jaws. *Modern Surg Pathol* 2009; 1: 326-362.
9. de Lange J, van den Akker HP, van den Berg H. Central giant cell granuloma of the jaw: a review of the literature with emphasis on therapy options. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 104(5): 603-615
10. White SC, Pharoah MJ. Other bone diseases. In: *Oral radiology: principles and interpretation*. 7th ed. Elsevier Health Sciences, 2014; 402-426.
11. Chrcanovic BR, Gomes CC, Gomez RC. Central giant cell lesion of the jaws: an updated analysis of 2270 cases reported in the literature. *J Oral Pathol Med* 2018; 47(8): 731-739.
12. Kaban LB, Troulis MJ, Ebb D, August M, Hornicek FJ, et al. Antiangiogenic therapy with interferon alpha for giant cell lesions of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60(10): 1103-1111
13. Kruse-Lösler B, Diallo R, Gaertner C, Mischke KL, Joos U, et al. Central giant cell granuloma of the jaws: a clinical, radiologic, and histopathologic study of 26 cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 101(3): 346-354.
14. de Lange J, van den Akker HP, Klip H. Incidence and disease-free survival after surgical therapy of central giant cell granulomas of the jaw in the Netherlands. *Head Neck* 2004; 26: 792-795.
15. Moodley J, Singh V, Kagina BM, Abdullahi L, Hussey GD. A bibliometric analysis of cancer research in South Africa: study protocol. *BMJ Open* 2015; 5(2): e006913.
16. Celeste RK, Broadbent JM, Moyses SJ. Half-century of Dental Public Health research: bibliometric analysis of world scientific trends. *Community Dent Oral Epidemiol* 2016; 44(6): 557-563.
17. Ellegaard O, Wallin JA. The bibliometric analysis of scholarly production: How great is the impact? *Scientometrics* 2015; 105(3): 1809-1831.
18. Aria M, Cuccurullo C. bibliometrix: An R-tool for comprehensive science mapping analysis. *J. Informetrics* 2017; 11(4): 959-975.
19. Jiang CM, Duangthip D, Chan AKY, Tamrakar M, Lo ECM, et al. Global research interest regarding silver diamine fluoride in dentistry: A bibliometric analysis. *J Dent* 2021; 113: 103778.
20. Ackley BJ, Swan BA, Ladwig G, Tucker S. Evidence-based Nursing care Guidelines: Medical-surgical Interventions. St. Louis, Mosby Elsevier; 2008; p.7.
21. Schreuder WH, van den Berg H, Westermann AM, Peacock ZS, de Lange J. Pharmacological and surgical therapy for the central giant cell granuloma: A long-term retrospective cohort study. *J Craniomaxillofac Surg* 2017; 45(2): 232-243.
22. Chuong R, Kaban LB, Kozakewich H, Perez-Atayde A. Central giant cell lesions of the jaws: a clinicopathologic study. *J Oral Maxillofac Surg* 1986; 44: 708-713.
23. Theologie-Lygidakis N, Telona P, Michail-Strantzia C, Iatrou I. Treatment of central giant-cell granulomas of the jaws in children: Conservative or radical surgical approach? *J Craniomaxillofac Surg* 2011; 39(8): 639-644.
24. Carlos R, Sedano HO. Intralesional corticosteroids as an alternative treatment for central giant cell granuloma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2002; 93(2): 161-166.
25. Allon DM, Anavi Y, Calderon S. Central giant cell lesion of the jaw: nonsurgical treatment with calcitonin nasal spray. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2009; 107(6): 811-818.
26. Abukawa H, Kaban LB, Williams WB, Terada S, Vacanti JP, et al. Effect of interferon-alpha-2b on porcine mesenchymal stem cells. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64(8): 1214-1220.
27. Nicholson GC, Horton MA, Sexton PM, D'Santos CS, Moseley JM, et al. Calcitonin receptors of human osteoclastoma. *Horm Metab Res* 1987; 19(11): 585-589.
28. Ferretti C, Muthray E. Management of central giant cell granuloma of mandible using intralesional corticosteroids: case report and review of literature. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69(11): 2824-2829.
29. de Lange J, Rosenberg AJ, van den Akker HP, Koole R, Wids JJ, et al. Treatment of central giant cell granuloma

ma of the jaw with calcitonin. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1999; 28(5): 372-376.

30. Chien MC, Mascarenhas L, Hammoudeh JA, Venkatramani R. Zoledronic Acid for the Treatment of Children With Refractory Central Giant Cell Granuloma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2015; 37(6): e399-401.

31. Tosco P, Tanteri G, Iaquina C, Fasolis M, Roccia F, et al. Surgical treatment and reconstruction for central giant cell granuloma of the jaws: a review of 18 cases. *J Cranio-maxillofac Surg* 2009; 37(7): 380-387.

32. Bataineh AB, Al-Khateeb T, Rawashdeh MA. The surgical treatment of central giant cell granuloma of the mandible. *J Oral Maxillofac Surg* 2002; 60(7): 756-761.

33. Suárez-Roa Mde L, Reveiz L, Ruiz-Godoy Rivera LM, Asbun-Bojalil J, Dávila-Serapio JE, et al. Interventions for central giant cell granuloma (CGCG) of the jaws. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (4): CD007404.

34. Eisenbud L, Stern M, Rothberg M, Sachs SA. Central giant cell granuloma of the jaws: experiences in the management of thirty-seven cases. *J Oral Maxillofac Surg* 1988; 46(5): 376-384.

35. Terry BC, Jacoway JR. Management of central giant cell lesions: an alternative to surgical therapy. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 1994; 6: 579-601.

36. Kaban LB, Troulis MJ, Wilkinson MS, Ebb D, Dodson TB. Adjuvant antiangiogenic therapy for giant cell tumors of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(10): 2018-2024

37. Schreuder WH, Coumou AW, Kessler PA, de Lange J. Alternative pharmacologic therapy for aggressive central giant cell granuloma: denosumab. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72(7): 1301-1309.

38. Hayes CJH, Coolidge HJ, Lord RH, Coolidge AC. Archibald cary coolidge, life and letters. *New Engl Q* 1933; 6(1): 180.

39. Zupic I, Čater T. Bibliometric methods in management and organization. *Organ Res Methods* 2015; 18(3): 429-472.

40. Ari I, Adiloglu S, Aktas A, Yasan GT, Usman E, et al. Incidence, treatment method and recurrence rate in giant cell granulomas: Retrospective study. *J Craniomaxillofac Surg* 2024; 52(6): 697-703.

41. Pan KS, Boyce AM. Denosumab Treatment for Giant Cell Tumors, Aneurysmal Bone Cysts, and Fibrous Dysplasia-Risks and Benefits. *Curr Osteoporos Rep* 2021; 19(2): 141-150

42. Bakkalbasi N, Bauer K, Glover J, Wang L. Three options for citation tracking: Google Scholar, Scopus and Web of Science. *Biomed Digit Libr* 2006; 3: 7-13

43. Falagas ME, Pitsouni EI, Malietzis GA, Pappas G. Comparison of PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar: strengths and weaknesses. *FASEB J* 2008; 22(2): 338-342.

44. Kulkarni AV, Aziz B, Shams I, Busse JW. Comparisons of citations in Web of Science, Scopus, and Google Scholar for articles published in general medical journals. *JAMA* 2009; 302(10): 1092-1096.

45. Arslan R, Orbay K, Orbay M. Bibliometric profile of an emerging journal: Participatory educational research. *Participatory Educational Research* 2022; 9(4): 153-171.