

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**MEDİKAL ONKOLOJİ UZMANLARININ MEDİKAL  
İLAÇLARLA İLİŞKİLİ ÇENE OSTEONEKROZU (MRONJ)'NA  
DAİR TUTUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dt. Semih KARCI**

**UZMANLIK TEZİ**

**AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKKOLBAŞI**

**KONYA-2018**

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**MEDİKAL ONKOLOJİ UZMANLARININ MEDİKAL  
İLAÇLARLA İLİŞKİLİ ÇENE OSTEONEKROZU (MRONJ)'NA  
DAİR TUTUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dt. Semih KARCI**

**UZMANLIK TEZİ**

**AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**DANIŞMAN**  
**Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKKOLBAŞI**

Bu Araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 18102027  
proje numarası ile desteklenmiştir.

**KONYA-2018**

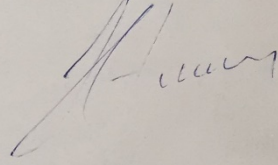
## ONAY SAYFASI

Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı'na,

Semih KARCI tarafından savunulan bu çalışma, jürimiz tarafından Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında uzmanlık tezi olarak oy birliği / oy çokluğu ile kabul edilmiştir.

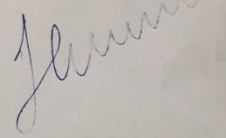
Üye: Prof. Dr. Hanife ATAÖĞLU  
Selçuk Üniversitesi

İmza



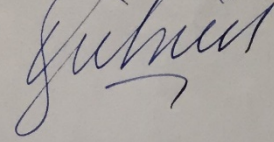
Üye: Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKKOLBAŞI  
Selçuk Üniversitesi

İmza



Üye: Prof. Dr. Gülsün YILDIRIM  
Alanya Alaaddin Keykubat Üniversitesi

İmza



## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca değerli bilgilerini, tecrübelerini, zamanını ve desteğini benden esirgemeyen, bu çalışmanın gerçekleşmesi için her türlü yardımı yapan, kendisine her zaman saygı ve sevgi duyduğum değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Hasan KÜÇÜKKOLBAŞI'na,

Her zaman desteğini benden esirgemeyen, varlığı ve desteği ile bana güven veren, bilgi ve deneyimlerini sabır ve içtenlikle paylaşan, sevgisini ve ilgisini her zaman hissettiğim, uzmanlık eğitimim boyunca üzerimde büyük emeği olan, bu çalışmanın planlanmasında ve çalışmaya başlamamda bana destek olan, öğrencisi olmaktan her zaman gurur ve mutluluk duyduğum değerli hocam Sayın Prof. Dr. Gülsün YILDIRIM'a,

Engin bilgi ve tecrübesiyle bana her alanda yol gösteren, deneyimlerini paylaşan, her zaman göstermiş olduğu anlayış, hoşgörü ve desteğinden dolayı Ana Bilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Hanife ATAÖĞLU'na,

Her konuda bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, eğitimin boyunca moral, sevgi ve desteğini her zaman hissettiğim değerli hocam Sayın Prof. Dr. Ercan DURMUŞ'a,

Değerli vaktini benden esirgemeyen eğitim sürecimde pratik ve teorik katkıda bulunan, sakin, sabırlı ve anlayışlı, kendisinden çok şey öğrendiğim ve çalışmaktan keyif aldığım değerli hocam Sayın Prof. Dr. Abdullah KALAYCI'ya,

Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalında geçirdiğim süre içinde beraber çalıştığım, bana destek olan tüm çalışma arkadaşlarıma ve bölümümüz personellerine,

Hayatımın her döneminde bana güvenen, maddi ve manevi desteğini esirgemeyen, iyi bir eğitim almam için hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan çok kıymetli aileme,

Varlığını her daim yanımda hissettiğim, bana her zaman huzur, güç ve güven veren iyi günümde kötü günümde beni hiç yalnız bırakmayan sevgisini ve ilgisini her zaman hissettiğim sevgili eşim İlknur ÇAĞLI KARCI'ya

*sonsuz teşekkürlerimi sunarım...*

# İÇİNDEKİLER

<b>SİMGELER VE KISALTMALAR .....</b>	<b>v</b>
<b>1. GİRİŞ .....</b>	<b>1</b>
1.1. Bifosfonatların Tarihçesi .....	3
1.2. Bifosfonatların Kimyasal Yapısı .....	5
1.3. Bifosfonatların Farmakolojik Özellikleri .....	6
1.4. Bifosfonatların Sınıflandırılması .....	8
1.4.1. Etidronat .....	8
1.4.2. Tiludronat .....	9
1.4.3. Alendronat .....	9
1.4.4. Risedronat .....	9
1.4.5. İbandronat .....	9
1.4.6. Pamidronat .....	9
1.4.7. Zoledronat .....	10
1.5. Bifosfonatların Etki Mekanizması .....	11
1.6. Bifosfonatların Endikasyonları .....	13
1.7. Bifosfonatların Kontrendikasyonları .....	16
1.8. RANK Ligand İnhibitörleri (Denosumab) .....	17
1.9. Antianjiogenik İlaçlar .....	19
1.9.1. Bevasizumab .....	19
1.9.2. Sunitinib .....	19
1.10. Osteonekroz .....	20
1.11. Medikal İlaçlarla İlişkili Çene Osteonekrozu (MRONJ) .....	21
1.11.1. MRONJ Görülme Sıklığı .....	22
1.11.2. MRONJ Fiziopatolojisi ve Histopatolojisi .....	23
1.11.3. MRONJ Klinik Bulguları ve Evreleri .....	24
1.11.4. MRONJ Radyolojik Bulguları .....	26
1.11.5. MRONJ Hematolojik Bulguları .....	28
1.11.6. MRONJ Gelişiminde Rol Oynayan Risk Faktörleri .....	29

1.12. Antirezorptif ve Antianjiojenik İlaç Tedavisine Başlamadan Önce Alınması Gereken Önlemler .....	30
1.13. Antirezorptif ve Antianjiojenik İlaç Tedavisi Almakta Olan Hastaların Dental ve Medikal Yönden Değerlendirilmesi .....	31
1.14. MRONJ Tedavisi.....	32
1.14.1. Risk Grubu İçin Tedavi Yaklaşımı.....	32
1.14.2. Evre-0 Grubu İçin Tedavi Yaklaşımı .....	33
1.14.3. Evre-1 Grubu İçin Tedavi Yaklaşımı .....	33
1.14.4. Evre-2 Grubu İçin Tedavi Yaklaşımı .....	33
1.14.5. Evre-3 Grubu İçin Tedavi Yaklaşımı .....	34
1.14.6. MRONJ Hastalarında Antibakteriyel Tedavide Dikkat Edilmesi Gereken Unsurlar.....	34
1.14.7. MRONJ Tedavisinde Medikal / Cerrahi Tedaviye Destek Tedaviler	35
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>37</b>
<b>3. BULGULAR.....</b>	<b>39</b>
<b>4. TARTIŞMA.....</b>	<b>62</b>
<b>5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>72</b>
<b>6. KAYNAKLAR.....</b>	<b>74</b>
<b>7. EKLER .....</b>	<b>84</b>
EK-A ANKET .....	84
EK-B ETİK KURUL ONAYI.....	87
<b>8. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>89</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

**RANK\_L** : Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör  $\kappa$  B Ligandı

**VEGF** :Vasküler endotelyal büyüme faktörü

**AAOMS** :Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği

**BRONJ** :Bifosfonatlarla ilişkili çene osteonekrozu

**MRONJ** :İlaçlarla ilişkili çene osteonekrozu

**FDA** :Food and Drug Administration

**Tc99mMPD** :Teknesyum 99m metilen difosfat

**ATP** :Adenozin trifosfat

**IL-6** :İnterlökin 6

**Dk** :Dakika

**Mg** :Miligram

**AppCC12p** :Adenozin 5'-(beta,gamma-diklorometilen)-trifosfat

**BMP** :Bone morfojenik protein

**ILGF** :İnsülin benzeri büyüme faktörü

**bFGF** :Bazik fibroblastik büyüme faktörü

**PDGF** :Platelet kaynaklı büyüme faktörü

**cGy** :Centigray

**I.V** :İntravenöz (damar yolu)

**dl** :Desilitre

**HO** :Heteretropik ossifikasyon

<b>CSF-1R</b>	:Koloni-stimüle edici faktör tip 1 reseptörü
<b>CT</b>	:Bilgisayarlı tomografi
<b>MR</b>	:Manyetik rezonans
<b>FDG-PET/CT</b>	:Fluorodeoxyglucose-pozitron emisyon tomografiler
<b>CTX</b>	:Karboksi terminal telopeptid
<b>MMP</b>	:Matriks metalloproteinaz
<b>OPG</b>	:Osteoprotegrin
<b>OPN</b>	:Osteopontin
<b>HBO</b>	:Hiperbarik oksijen tedavisi
<b>PTH</b>	:Paratiroid hormon
<b>TZP</b>	:Trombositten zengin plazma
<b>DDL</b>	:Düşük seviyeli lazer tedavisi
<b>nm</b>	:Nanometre



## ÖZET

T. C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

### Medikal Onkoloji Uzmanlarının Medikal İlaçlarla İlişkili Çene Osteonekrozu (Mronj)'na Dair Tutumlarının Değerlendirilmesi

Semih KARCI

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

UZMANLIK TEZİ / KONYA-2018

Medikal ilaçlarla ilişkili çene osteonekrozu (MRONJ), son yıllarda sıkça karşılaşılan, özellikle hastaların maksillofasiyal bölgelerinde artan bir kemik yıkımından sorumlu, negatif bir ilaç yan etkisidir. 2014 yılında Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği (AAOMS) 'Bifosfanatlarla İlişkili Çene Osteonekrozu (BRONJ)' terimi yerine diğer antiresorptif ve antiangiogenetik ilaçlarla ilişkili çene osteonekrozunda dahil etmek için 'Medikal İlaçlarla İlişkili Çene Osteonekrozu (MRONJ)' terimini önermiştir. Bu çalışmanın amacı bifosfonat grubu ilaçları sıklıkla reçete eden medikal onkoloji uzmanlarının bu ilaçların kullanımına bağlı oluşan medikal ilaçlarla ilişkili çene osteonekrozuna dair tutumunu anket çalışmasıyla belirlemek ve bu ilaçlara bağlı oluşabilecek yan etkileri önlemek için neler yapılabileceğini değerlendirmektir.

Hazırladığımız anket herhangi bir sağlık kuruluşunda çalışan medikal onkoloji uzmanlarına doğrudan veya e-mail yoluyla iletilmiştir. Toplam 50 medikal onkoloji uzmanı anketimize cevap vermiştir. Anket sonuçları ile medikal onkoloji uzmanlarının MRONJ ile ilgili tutumu değerlendirilmiştir.

Çalışmamıza katılan medikal onkoloji uzmanlarının %82'si sıklıkla hastalarında i.v olarak zoledronate tercih etmektedir. Medikal onkoloji uzmanlarının %98'i MRONJ ile karşılaşmaktadır. Medikal onkoloji uzmanlarının %64'ü ilaç başlayacağı hastada dental problem var ise diş hekimi konsültasyonunu tercih etmektedir.

Medikal onkoloji uzmanı ve diş hekimi/oral maksillofasiyal cerrah hastanın tedavi süresince iş birliği içinde birlikte çalışmalıdır. Bu iş birliğinin yaygın olmadığı, MRONJ lezyonları ile ilgili medikal onkoloji uzmanlarının farkındalığının artırılmasının önemli olduğu görülmektedir. MRONJ lezyonlarının başarılı bir tedavisi için multidisipliner bir yaklaşım gereklidir.

**Anahtar kelimeler:** Bifosfonat; İlaçlarla ilişkili çene osteonekrozu (MRONJ); Medikal onkoloji

## SUMMARY

REPUBLIC of TURKEY  
SELCUK UNIVERSITY  
FACULTY OF DENTISTRY

### **Evaluation of Attitudes of Medical Oncology Experts on Medication Related Osteonecrosis of The Jaw (MRONJ)**

**Semih KARCI**

**Department of Oral and Maxillofacial Surgery**

**MASTER THESIS / KONYA-2018**

Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is an intense negative drug response, consisting of an increasing bone demolition in the maxillofacial area of patients. In 2014, the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) proposed to replace the terminology from 'bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)' to 'medication-related-osteonecrosis of the jaw (MRONJ)' to include the improving amount of osteonecrosis of the jaws related with other antiresorptive. and antiangiogenetic therapies. The aim of this study was to determine the attitude towards bisphosphonate-related jaw osteonecrosis due to the use of these drugs by a survey of medical oncologists who frequently prescribed bisphosphonate drugs and to evaluated what can be done to prevent this side effect associated with these drugs.

The questionnaire we prepared was transmitted directly or via e-mail to medical oncology specialists working in any health facility. A total of 50 medical oncologists answered our questionnaire. The attitudes of medical oncology specialists regarding BRONJ were evaluated.

82% of the participating medical oncology specialists prefer to use zoledronate as i.v in their patients. 98% of medical oncologists are encountered with MRONJ. 64% of medical oncologists prefer dentist consultation if there is a dental problem in the patient who will start the medicine.

The medical oncologist and dentist / oral maxillofacial surgeon should work together during the treatment of the patient. It is important to increase the awareness of medical oncology specialists on MRONJ lesions, where this cooperation is not widespread. A multidisciplinary approach is needed for a successful treatment of MRONJ lesions.

**Key words:** Bisphosphonates; Medication Related Osteonecrosis of The Jaw (MRONJ); Medical oncology

## 1. GİRİŞ

On dokuzuncu yüzyılın ortalarında Alman kimyagerler tarafından sentezlenen bifosfonatlar; ilk olarak endüstride korozyonu önlemek amacıyla, tekstilde, gübre sanayisinde ve kalsiyum tuzlarının petrol borularını kaplamasını önlemek amacıyla kullanılmıştır. 1968 yılında rapor edilmesiyle birlikte klinik kullanımları düşünülmüştür ve ilk olarak böbrek taşı oluşumunu önlemek amacıyla kullanılmıştır. Daha sonra bifosfonatların kemikte kalsiyum fosfata yüksek bağlanma özelliği bulunmuş ve sağlık alanında ilk kez radyoaktif maddelerin kemiğe taşınması amacı için kullanılmıştır (Font ve ark 2008).

Bifosfonatlar; stabil kemik mineralizasyonunu düzenleyen endojen inorganik pirofosfatların sentetik analoglarıdır. Aralarındaki kimyasal farklılık bifosfonatların asidik ortamda metabolize olmasını engeller ve dokularda daha uzun süre kalmasını sağlar (Font ve ark 2008). Bifosfonatlar nitrojen içeriklerine göre, ‘alkalibifosfonatlar (nitrojen içermeyen)’ ve ‘aminobifosfonatlar (nitrojen içeren)’ olmak üzere başlıca iki gruptan oluşur. Alkalibifosfonatlar; birinci kuşak bifosfonatlar olup etidronat, tiludronat ve klodronat bu gruptadır. Aminobifosfonatlar ise ikinci ve üçüncü kuşak bifosfonatlar olup, rizodronat, ibandronat, alendronat pamidronat ve zolendronattan oluşmaktadır (Marx 2007).

Bifosfonatlar; osteoklastik aktiviteyi baskılayıcı ve antianjiojenik etkileri nedeniyle kemik metastazları görülen meme, prostat, akciğer kanserlerinin, multiple myeloma gibi malignitelerin, osteoporoz, Paget hastalığı ve osteogenezis imperfekta gibi hastalıkların standart tedavisinde kullanılmaktadır (Marx 2007).

Bifosfonatlar kemik metabolizması üzerindeki etkisini, kemik yıkımından sorumlu osteoklastik aktiviteyi baskılayarak gösterirler. Ayrıca bifosfonatlar ekstrasellüler matrikstekki tümör tutulumunu, tümörün invazyonunu engelleme ve tümör hücrelerinin apoptozu gibi antitümör etkilere de sahiptir. Bifosfonatlar fizyolojik dozlarda kullanıldıklarında, kemiğe olan yüksek affinitelerinden dolayı yeni oluşan kemikte ve osteoklastların etrafında birikirler. Bifosfonatlar ayrıca vasküler bozulmaya sebep olan antianjiojenik etkiye de sahiptir (Marx ve ark 2007).

Nükleer faktör kappa-B ligand (RANK-L) inhibitörlerinin aktivatör reseptörü olarak yeni bir ilaç olan Denasumab; osteoporoz ile meme ve prostat kanseri gibi solid

tümörlerin kemik metastazlarının tedavisi için kullanılmaktadır. Denosumab osteoklast formasyonu, fonksiyonu ve gelişimi için gerekli gösterilen ve kanser hücreleri tarafından salgılanan en kritik pro-osteoklastojenik faktör olan RANKL'ı inhibe eden tamamen insan IgG2 monoklonal antikoru olarak var olan antirezorptif bir ajandır (Diz ve ark 2012).

Vasküler entotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve anliopietin (ANG) gibi pro-anjiyojenik faktörler, endotelyal hücre büyümesi, migrasyon ve damar formasyonunu etkileyerek birçok dokuda olduğu gibi iskelette de damarsal büyümenin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar (Horner ve ark 2001, Street ve Lenehan 2009). Bevasizumab insan vasküler endotelyal büyüme faktör izoformlarının inhibisyonunu hedef alan insanlaştırılmış monoklonal bir antikordur. Bu antikorun amacı anjiogenezisi bloke ederek, tümörün büyümesi için gerekli olan yeni damar oluşumuna ve tümörün büyümesine, invazyonuna ve metastazına engel olabilmektedir (Kerbel ve Folkman 2002).

Sunitinib ilk kez 2006'da kullanılmaya başlanmış ve uzun dönemdeki yan etkileri tam olarak bilinmeyen yeni geliştirilen bir antianjiyojenik ilaçtır (Ayllon ve ark 2009). Renal hücreli karsinom ve gastrointestinal stromal tümörlerin dirençli formlarının varlığında kullanılmaktadır. Sunitinib tirozin kinazı ve VEGFR, PDGFR, stem-cell faktör reseptörü, koloni-stimüle edici faktör tip 1 reseptörü (CSF-1R) gibi diğer majör hedefleri inhibe eder. Ayrıca anjiogenezisin indüksiyonunu ve çevre dokulardaki fibroblastları ve endotel hücrelerini inhibe ederek tümörün gelişimini etkilemektedir (Troeltsch ve ark 2012).

Bifosfonatlara bağlı çenelerde görülen osteonekroz olguları, ilk kez 2003 yılında Marx ve ardından 2004 yılında Ruggiero ve ark. tarafından rapor edilmiştir. Bu çalışmalarda, intravenöz (i.v) bifosfonatla tedavi edilen hastaların maksillofasiyal bölgelerinde iyileşmeyen, açığa çıkmış nekrotik kemik ile karakterize alanlar varlığından bahsedilmiştir (Marx 2003, Ruggiero SL 2004).

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Derneği (AAOMS), 2009 yılında yayınladıkları makalede, daha önce baş boyun bölgesinden radyoterapi almamış, bifosfonat kullanmış ya da kullanmakta olan hastaların çenelerinde 8 haftadan uzun süre mukozada açığa çıkan kemik görüntüsünü, 'bifosfonata ile ilişkili çene kemiği

osteonekrozu (BRONJ)' olarak tanımlamıştır (Ruggiero ve ark 2009). 2014 yılında ise sadece bifosfonatların değil aynı zamanda yeni çıkan kemoterapi ilaçların da aynı etkiyi göstermesi nedeniyle durum güncellemesi ihtiyacı ortaya çıkmıştır. AAOMS, 'bifosfonat ile ilişkili çene osteonekrozu (BRONJ)' terimi yerine; 'ilaçlarla ilişkili çene osteonekrozu (MRONJ)' terimini kullanmasını önermiştir. Bu değişim antirezorptif ve antianjiyojenik ilaç tedavisi ile ilişkili maksilla ve mandibulayı içeren osteonekroz vakalarının artan sayısı ile desteklenmektedir. Bu güncellemeye göre MRONJ; antirezorptif veya antianjiyojenik ajanlarla tedavi görmüş ya da görmekte olan, çenede radyoterapi ya da metastatik hastalığa sahip olmayan hastaların maksillofasiyal bölgesinde 8 haftadan daha uzun süren intraoral veya ekstraoral fistülü olan, mukozada açığa çıkan ekspoze kemik olarak tanımlanmıştır (Ruggiero ve ark 2014).

Medikal onkoloji uzmanlarının antirezorptif veya antianjiyojenik ilaç tedavisine başlamadan önce tüm hastalarını kapsamlı bir dental muayene için bir diş hekimine özellikle oral ve maksillofasiyal cerraha yönlendirmesi MRONJ gelişme riskini azaltmada etkili olabilir. Diş hekimi veya oral maksillofasiyal cerrah hastanın tedavisi boyunca tedavi ekibi içerisinde yer alarak ve düzenli aralıklarla MRONJ'a yönelik kontrollerini yapabilmelidir. Kısa veya uzun sürede MRONJ'a risk oluşturabilecek dental odakların tümünün tedavi edilmesi gerekli görüldüğünde ilaç tedavisinin başlanması bir süre ertelenebilir (Marx 2007).

Oral kontroller ve uygun yeterli tedavi, şu anda antiresorptif veya antianjiyogenetik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda veya tedaviye başlamadan önce osteonekroz riskini azaltmak için gereklidir. Bu çalışmanın amacı; medikal onkoloji uzmanlarının bifosfonat grubu ilaçları reçete ederken oluşabilecek bu yan etkinin ne kadar bilincinde olduğunu, bu yan etkiye karşı bu ilaç grubunu reçete etmeden önce veya hastalarında osteonekroz ile karşılaştıklarında diş hekimi konsültasyonuna ihtiyaç duyup duymadıklarını ve osteonekroz tedavisindeki önerilerini anket çalışması ile değerlendirmektir.

### **1.1. Bifosfonatların Tarihçesi**

İlk kez 1865 yılında Almanya'da kimyagerler tarafından sentezlenen bifosfonatlar, ilk olarak kalsiyum karbonat tuzlarının çökmesini önleyerek, petrol

borularının kaplamasını engellemek amacı ile kullanılmıştır (Fleisch 1998). Daha sonra yıllarca su yumuşatıcısı olarak, metalleri korozyondan korumak amacıyla korozyon önleyici ajan olarak, sentetik madde endüstrisinde, günlük hayatta fotoğrafçılık ve kozmetik alanında, besin maddelerinin sterilize/pastörize edilmesinde ve inşaat alanında izolasyon maddesi olarak kullanılmıştır. Günümüzde diş macunlarında, diş taşı önleyici ajan olarak yararlanılmaktadır (Bartl ve ark 2005).

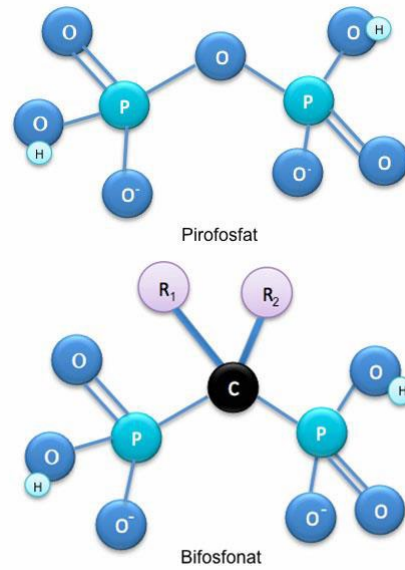
1968 yılında ilk olarak bifosfonatların kalsifikasyonu önleyici ve böbrek taşı oluşumunu engelleyici özelliklerini dikkate alan in vitro çalışmalarda; bifosfonatların hidroksiapatit kristallerine bağlandığı, kristal gelişimini engellediği ve kalsiyum fosfatın çözünmesini önleyerek antirezorptif etki gösterdiği ortaya konmuştur (Fleisch ve ark 1969, Fleisch ve ark 1970). Bifosfonatların, hidroksiapatit kristallerinin çözünmesini engelleme özelliğine sahip olması, kemik rezorpsiyonunu da önleyebileceğini düşündürmüştür. Deneysel olarak yapılan çalışmalarda bifosfonatların osteoklastlar tarafından yapılan kemik rezorpsiyonunu durdurduğu ortaya konmuştur. 1960'lı yıllarda bifosfonatların bu özelliğinin ortaya konulması ile klinik kullanımı artmıştır.(Russell ve Rogers 1999). İlk defa 1971 yılında Paget hastalığının tedavisi amacıyla etidronat kullanılmaya başlanmıştır.(Smith ve ark 1971). Günümüzde en yaygın kullanılan bifosfonatlardan olan pamidronat 1991 yılında malignansi hiperkalseminin tedavisinde, 2002 yılında multiple myeloma ve solid tümörlerin metastazlarında kullanılmıştır (Russell 2011).

En güçlü etkiye sahip olarak kabul edilen ve damar içi yolla uygulanan nitrojen içerikli bifosfonat türevi olan zoledronik asit 2001 yılında Food and Drug Administration (FDA) onayı aldıktan sonra, ilk kez malign hiperkalseminin tedavisinde kullanılmış ve daha sonraki yıllarda antineoplastik ajan olarak multiple myeloma ve kemik metastazı olan tümörlerin tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (Russell 2011).

Tıp alanında; tanı amacıyla kemik görüntüleme esnasında radyoaktif madde olan teknesyum 99m metilen difosfatın (Tc 99m MDP), kemiğe taşınmasında da bifosfonatlardan yararlanılmıştır (Marx 2007). Bu bileşiklerin kemik döngüsünün yüksek olduğu tümör alanlarında, kemik gelişim bölgelerinde ve kemik remodeling hızının fazla olduğu maksilla ve mandibulada yoğun olarak biriktiği bilinmektedir (Marx ve ark 2007) .

## 1.2. Bifosfonatların Kimyasal Yapısı

Bifosfonatlar; kemik mineralizasyonunun endojen düzenleyicisi olan, inorganik pirofosfatlar ile benzer kimyasal yapıdaki bileşiklerdir (Rogers ve ark 2000). Oksijen atomuna fosfoanhidrat bağları ile bağlı olan iki fosfat grubundan oluşan inorganik pirofosfatlardan (P-O-P) farklı olarak, bifosfonatlarda bulunan iki fosfat grubu, oksijen atomu yerine karbon atomuna, fosfo-eter bağları ile bağlanmıştır (P-C-P) (Marx 2007). Bifosfonatlar bu yapı ile birlikte pirofosfatların aksine kimyasal veya enzimatik hidrolizlere karşı dayanıklı hale gelirler (Cheng ve ark 2005). Her iki bileşikte hidroksiapatite karşı yüksek affiniteye sahip olduğundan kemik dokusuna kuvvetli bir şekilde bağlanırlar (Rodan ve Fleisch 1996). Bifosfonatlar; kalsifikasyonu inhibe etme özelliklerinin yanı sıra, hidroksiapatit kristallerinin çözünmesini önleme özelliğine de sahiptir ve böylece etkili bir şekilde kemik rezorpsiyonunu baskırlar (Russell ve ark 1970).


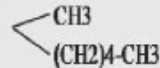

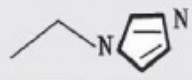


**Şekil 1.1** Bifosfonat ve pirofosfatların kimyasal yapısı

Bifosfonatlar; molekül yapılarında pirofosfatlardan farklı olarak, merkezdeki karbon atomuna bağlı R<sub>1</sub> ve R<sub>2</sub> olarak adlandırılan iki yan zincire sahiptir. R<sub>1</sub> yan zinciri ile birlikte olan fosfonat grupları bifosfonatların kemiğe tutunmalarından sorumlu iken, R<sub>2</sub> yan zincir ise bifosfonatların kemik rezorpsiyonu üzerindeki etkilerinden sorumludur (Papapoulos 2006).

Bifosfonatların etkileri, klinik davranışları ve kemiğe bağlanma potansiyelleri kimyasal yapılarına bağlı olarak değişiklik göstermektedir. İlk olarak sentezlenen bifosfonatlar olan etidronat, klodronat ve tiludronat yapılarında R2 yan zincirinde nitrojen içermezler ve bu nedenle etkileri sınırlıdır. Daha sonra sentezlenen R2 yan zincirinde nitrojen içeren alendronat, risedronat, ibandronat, pamidronat ve zoledronik asit gibi bifosfonatlar daha güçlü ve daha etkili ilaçlardır (Cremers ve Papapoulos 2011). Bifosfonatların kemiğe bağlanma kapasitesi ve anti-rezorptif etkileri göz önüne alındığında, en etkili olanlar heterosiklik bir halka içerisinde nitrojen atomu içeren türevleridir (Papapoulos 2006).

**Tablo 1.1** Bifosfonatların R1, R2 yan zincirlerinin molekül yapıları, potensleri ve osteonekroz riskleri

	R1 zinciri	R2 zinciri	Potens	Osteonekroz oluşturma riskleri sıralaması
Etidronat	OH	—CH <sub>3</sub>	X1	8
Klodronat	Cl	—Cl	X10	7
Tiludronat	H	-S-  -Cl	X10	6
Pamidronat	OH	—CH <sub>2</sub> —CH <sub>2</sub> —NH <sub>2</sub>	X100	5
Alendronat	OH	—(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> —NH <sub>2</sub>	X1000	4
İbandronat	OH	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> N 	X5000	3
Risedronat	OH		X5000	2
Zoledronat	OH		X10,000	1

### 1.3. Bifosfonatların Farmakolojik Özellikleri

Bifosfonatlar, hem oral hem de damar yolu ile kullanılabilen ilaçlardır. Oral yoldan alınan bifosfonatlar tüm gastrointestinal sistem boyunca parasellüler taşıma ile emilirler ve absorpsiyonları arasında küçük değişiklikler bulunmaktadır (Cremers ve Papapoulos 2011). Bifosfonatların oral biyoyararlanımı oldukça düşüktür. En sık kullanılan nitrojen içeren bifosfonatlardan olan alendronat, risedronat ve ibandronatın gastrointestinal sistemden emilim oranı %0,7 civarlarında iken, nitrojen içermeyen bifosfonatlardan klodronat ve etidronatın emilim oranları %2-2,5 arasındadır (Cremers



ve ark 2005). Emilen ilacın büyük bir kısmı (%80) hızlı bir şekilde böbreklerden ve küçük bir kısmı da safra yolu ile vücuttan atılırken bir kısmı da (%20) iskelet yapıya geçerek dolaşım sisteminden uzaklaşır (Cremers ve Papapoulos 2011). Oral olarak kullanılan bifosfonatların biyoyararlanımını arttırmak amacı ile çeşitli çalışmalar yapılmış ancak çoğu başarılı olmamıştır (Gertz ve ark 1995).

İlaç biyoyararlanımı, yemeklerle beraber alındığı zaman özellikle magnezyum, kalsiyum ve demir varlığında oldukça düşük olmaktadır (Porras ve ark 1999). Bu sebepten dolayı ilacın yemeklerden iki saat önce alınması tavsiye edilmektedir (Bartl ve ark 2007). Bifosfonatların dolaşımdaki yarılanma ömrü kısa olmakla beraber (30 dakika-2 saat), kemik ile bir kez birleştikten sonra dokuda ortalama 10-12 yıl kaldıkları rapor edilmiştir (Bryson ve Gourlay 2009).

Monkkonen ve ark. (1990) radyasyon ile işaretlenmiş bileşiklerini kullanarak yaptığı çalışmada, bifosfonatların tümünün böbrekler tarafından atılmadan önce kemiklerde ve az miktarda karaciğer, böbrek ve dalakta biriktiğini göstermiştir (Mönkkönen ve ark 1990).

Bifosfonatların vücuttaki dağılımı, anatomik bölgenin dışında bu bölgedeki kemik yapının türüne bağlı olarak da değişiklik gösterir. Örneğin kortikal kemikteki bifosfonat dağılımı trabeküler kemikteki dağılımdan daha düşüktür (Israel ve ark 1991). Hyldstrup ve ark. (1984) tarafından deneysel olarak yapılan çalışmada <sup>99mTc</sup> ile işaretlenmiş bifosfonatların damar içi yol ile uygulanmalarını izleyerek kemik doku tarafından hızlıca absorbe edildikleri ve 24 saat sonunda uygulanan dozun hemen hemen tamamının kemik tarafından absorbe edildiği veya ekstraselüler matrikste absorbe edilmek üzere olduğu gösterilmiştir (Hyldstrup ve ark 1984). Cremers ve ark. (2011) tarafından yapılan çalışmalarda; osteoporoz nedeni ile damar içi yolla pamidronat uygulanan hastalarda bifosfonatın kemikte tutulum oranı %47-74 seviyesinde izlenirken, meme kanseri metastazı nedeni ile aynı yolla pamidronat verilen hastalarda ilacın kemikteki kemikte tutulum oranı %12-98 seviyesinde izlenmiştir (Cremers ve Papapoulos 2011).

Bifosfonatların kemik yapıdaki kısmının metabolizasyonu ve kemiğe geçmeyen kısmın vücuttan atılımı ile ilgili henüz net ve kesin bir görüş yoktur. Nitrojen içeren veya içermeyen bifosfonatlar için metabolizasyon ve atılım yolları aynı

değildir. Nitrojen içermeyen bifosfonatlar, sitotoksik ve hidrolize edilemeyen adenozin trifosfat (ATP) analoglarına metabolize olurlar (Frith ve ark 1997). Bu toksik yan ürünlerin osteoklast hücreleri içerisinde birikmesi sonucu mitokondriyal fonksiyonu zayıflatması bifosfonatların bilinen etkilerinden olan osteoklast apoptozunu açıklar niteliktedir. Daha güçlü etkiye sahip olan ve nitrojen içeren bifosfonatlar ise büyük oranda değişikliğe uğramadan böbreklerden atılırlar (Papapoulos 2006, Cremers ve Papapoulos 2011, Russell 2011).

#### 1.4. Bifosfonatların Sınıflandırılması

Bifosfonatlar, kimyasal özellikleri ve moleküler etki mekanizmalarına göre; nitrojen içermeyen (alkalibifosfonatlar) ve nitrojen içeren (aminobifosfonatlar) olmak üzere başlıca iki sınıfta incelenirler. Bu sınıfların osteoklast hücreleri üzerine farklı etki mekanizmasına sahip olması, pirofosfat grubuna bağlı zincirin nitrojen içerip içermemesine bağlıdır (Marx 2007).

Bifosfonatlar ayrıca jenerasyonlarına göre başlıca üç gruba ayrılabilir. Birinci jenerasyon; alkil türevleri olan etidronat, klodronat ve tiludronattan oluşur ve zayıf antirezorptif etkiye sahiptir. İkinci jenerasyon; alendronat, ibandronat ve pamidronat gibi azot atomuna sahip aminobifosfonatlardan oluşur. Üçüncü jenerasyon; zoledronat ve risedronat gibi en güçlü etkiye sahip bifosfonatlardan oluşur (Lacy ve ark 2002).

**Tablo 1.2** Bifosfonatların türleri ve ticari isimleri

1.kuşak bifosfonatlar	2.kuşak bifosfonatlar	3.kuşak bifosfonatlar
Etidronat	Alendronat	Risedronat
Tiludronat	İbandronat	
Klodronat	Pamidronat	Zoledronat

##### 1.4.1. Etidronat

Etidronat; antimineralizasyon etkili bir bifosfonattır. İlk defa 1960'lı yılların sonunda bir infantta 'miyositis ossifikans progressiva'nın tedavisinde kullanılmış, alınan olumlu yanıtı diğer çalışmalar izlemiş ve 1980 yılında piyasaya sürülmüştür.

Etidronat, kemik yaralanmalarında oluşan hipertrofik kalsifikasyonları önlemek ve Paget hastalığında kemik yapımını sınırlandırmak amacı ile oral olarak kullanılan nitrojen içermeyen ve bifosfonatlar arasında en düşük etki gücüne sahip olanıdır (Russell 2011).

#### **1.4.2. Tiludronat**

Nitrojen içermeyen, oral yoldan kullanılan, endikasyonu Paget hastalığı ile sınırlı olan bir bifosfonattır (Marx 2007). Osteoblastlarda interlökin 6 (IL-6) sentezini inhibe eder (Tokuda ve ark 1998).

#### **1.4.3. Alendronat**

Alendronat; oral yoldan kullanılan, osteoporoz ve osteopeni tedavisinde sıklıkla tercih edilen nitrojen içermeyen bir bifosfonattır. Günümüzde en sık reçete edilen ve osteoporoz tedavisinde sıklıkla oral yoldan kullanılan bir ilaçtır. Oral bifosfonatlar arasında medikal ilaçlarla ilişkili çene osteonekrozu oluşturma riski en yüksek olan ilaçtır (Marx 2007).

#### **1.4.4. Risedronat**

Risedronat; oral yoldan kullanılan, osteoporoz ve osteopeni tedavisinde alendronattan sonra en sık reçete edilen nitrojen içermeyen bir bifosfonattır. Yapılan çalışmalarda yarılanma ömrünün 10 yıldan fazla olduğu görülmüştür (Marx 2007). Kırık bölgelerine oldukça hızlı etki göstererek hastanın yaşam kalitesini artırmaktadır (Ruggiero ve ark 2009).

#### **1.4.5. İbandronat**

Oral bifosfonatlar içinde vücuda dağılımı hızlı ve biyoyararlanımı yüksek olan nitrojen içeren bir ilaçtır. 2003 yılında Avrupa Birliği tarafından metastatik akciğer kanseri, osteoklastik aktivitenin baskılanması, osteoklasta bağlı kemik rezorpsiyonu ve osteoklast apoptozisine öncülük etmek için onaylanmıştır (Geng ve ark 2015).

#### **1.4.6. Pamidronat**

1990'lı yılların başında piyasaya sürülen bu ilaç; multiple myeloma, metastatik meme ve prostat kanseri olan hastalarda kanser ile ilgili kemik metastazını engellemek

veya tedavi etmek ve malignansiye bağılı hiperkalsemi tablosunu geri çevirmek amacı ile kullanılmıştır. FDA tarafından damar yolu ile kullanılması önerilen nitrojen içeren bifosfonattır. Tedavi protokolü; hastane şartlarında 3 veya 4 haftada bir kez 15 dk'lık sürede 90 mg'lık dozun uygulanması şeklindedir (Bartl ve ark 2007).

#### 1.4.7. Zoledronat

Zoledronat; üçüncü jenerasyon, imidazole halkası içeren, bifosfonatlar içerisinde en kuvvetli etkiye sahip olan, damar yolu ile uygulanan bir bifosfonattır. Tedavi protokolü her 3 veya 4 haftada bir 15 dk'lık sürede 4 mg'lık dozun damar yolu ile verilmesi şeklindedir (Marx 2007).

Güçlü antirezorptif etkisi olan zoledronat, insan vücudunda metabolize edilmemekte ve böbreklerden değişime uğramadan atılmaktadır. Kansere bağılı hiperkalsemi ve kansere bağılı osteolitik lezyonların tedavisi amacı ile kullanımı önerilmektedir. FDA tarafından ABD'de osteoporoz olgularının tedavisinde kullanılması onaylanmıştır (Sarin ve ark 2008).

**Tablo 1.3** Bifosfonatların primer endikasyonları, nitrojen içerikleri, kullanım yolları ve rölatif etkileri

Bifosfonat adı	Primer endikasyon	Nitrojen içeriği	Doz	Kullanım yolu	Relatif etki
Etidronate (Diaronel)	Paget hastalığı	Hayır	300-750 mg/gün,6ay	Oral	1
Tiludronate (Skelid)	Paget hastalığı	Hayır	400 mg/gün, 3 ay	Oral	50
Alendronate (Fosamax)	Osteoporoz	Evet	10 mg/gün; 70 mg/hafta	Oral	1000
Risedronate (Actonel)	Osteoporoz	Evet	5 mg/gün; 35 mg/hafta	Oral	1000
İbandronate (Boniva)	Osteoporoz	Evet	2,5 mg/gün; 150 mg/ay	Oral	1000
Pamidronate (Aredia)	Kemik metastazı	Evet	90 mg/3 hafta	İ.V	1000-5000
Zoledronate (Zometa)	Kemik metastazı	Evet	4 mg/4 hafta	İ.V	1000+
Zoledronate (Reclast)	Osteoporoz	Evet	5 mg/yıl	İ.V	1000+

## 1.5. Bifosfonatların Etki Mekanizması

Bifosfonatların etki mekanizmaları tam olarak ortaya konmamış olmakla beraber; hidroksiapatit kristallerinin çözünmesini engelledikleri, kemik iliği öncül hücrelerinin osteoklastlara farklılaşmasını inhibe ettikleri, osteoklast inhibitör faktörü uyardıkları, osteoklast apoptozisi ve anti-anjiyojenik etki gösterdikleri kesin olarak kanıtlanmıştır (Naveau A 2006, Senel ve ark 2007).

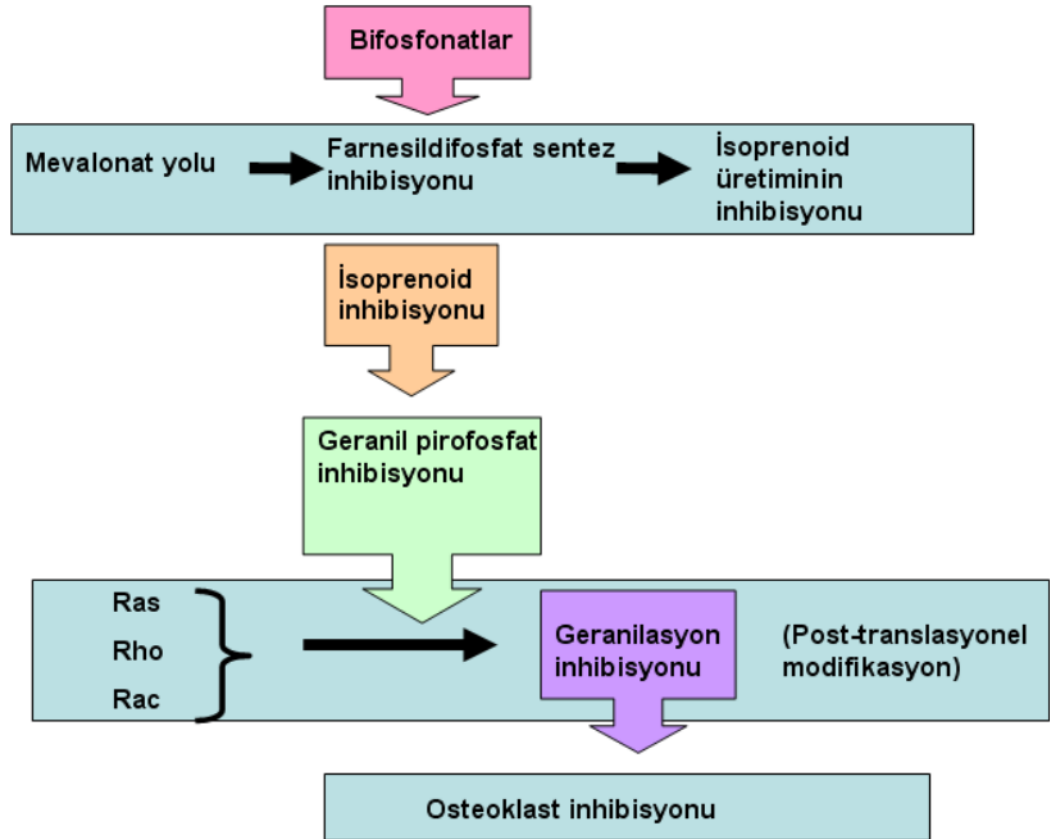
Normal ve sağlıklı kemik dokusunda, kemiğin yıkımı ve yeniden şekillenmesi dengeli bir şekilde gerçekleşir. Bifosfonatlar, kemik yapımı ve yıkımı arasındaki dengenin bozulmasına yol açar (Rogers 2004). Bifosfonatların en önemli ve en kuvvetli etkileri; osteoklastik aktivitenin baskılanmasıdır ve bu etki dokuda ulaştıkları konsantrasyon ve retansiyon zamanları yönünden farklı kemik yüzeylerinde değişiklikler gösterebilir (Kimmel 2007, Carstos ve ark 2008).

En eski ve en düşük etkiye sahip nitrojen atomu içermeyen birinci nesil bifosfonatlar; mineralize kemik matriksinde ve kemik rezorpsiyonu süresince serbestleşirler. Birinci nesil nitrojen atomu içermeyen bifosfonatlar, osteoklast hücreleri tarafından hidrolize edilemeyen, metilen içerikli sitotoksik ATP analogu olan AppCC12p'ye metabolize edilirler. Bu toksik metabolit yüksek konsantrasyonlarda ATP bağımlı adenin nükleotid translokaz enzimini inhibe eder ve mitokondrial membran potansiyelinin kaybına ve apoptozisin direk indüklenmesine neden olur (Frith ve ark 1997).

Azot atomu içermeyen bifosfonatların aksine; pamidronat, alendronat, ibandronat, risedronat ve zoledronik asit gibi azot atomu içeren bifosfonatlar farklı bir mekanizma ile osteoklast aktivitesini ve canlılığını etkiler. Bu bileşikler hücre içine alındıklarında, kolesterol üreten mevalonat yolunun kilit enzimlerinden biri olan farnesildifosfat sentez enzimini inhibe ederler (Frith ve ark 1997). Farnesildifosfat sentaz enzimi inhibisyonu sonucu; guanozintrifosfat bağlayan Ras, Rho ve Rac proteinlerinin post-translasyonel modifikasyonu (prenilasyonu) için gerekli olan isoprenoid lipidler üretilmez. İsooprenoid lipidlerin eksikliği, geranilgeranil pirofosfat enziminin inhibisyonuna yol açar ve Ras, Rho ve Rac proteinlerinin geranilasyonu da inhibe edilmiş olur Buna bağlı olarak da Ras, Rho ve Rac proteinlerini aktivasyonu gerçekleştirilemez. (Leite ve ark 2006, Senel ve ark 2007, Font ve ark 2008). Ras, Rho

ve Rac; hücre proliferasyonu, hücre sağ kalımı ve hücre iskelet organizasyonu düzenlenmesinde rol oynamaktadır (Oliff 1999). Protein modifikasyonunun inhibe olması ve buna bağlı olarak Ras sinyal iletiminin kesilmesi osteoklast hücrelerinde hücre içindeki veziküler transportun bozulmasına neden olmaktadır (Gutta ve Louis 2007). Bunun sonucunda da osteoklast hücrelerinin kemik rezorpsiyonunu gerçekleştirebilmesi için gerekli olan yüzey özellikleri oluşamaz ve rezorpsiyon baskılanmış olur (Rogers ve ark 1999).

Bifosfonatlar, özellikle kemik yenilenmesinin aktif olduğu alanlarda hidroksiapatit kristallerine çok kolay bir şekilde bağlanırlar ve osseoz pirofosfatazlar tarafından enzimatik parçalanmaya uğratılmadıkları için uzunca bir süre bağlı kalırlar. Olgun osteoklastlara olduğu gibi öncül osteoklast hücrelerine de etki edebilirler (Naidu ve ark 2008).



**Şekil 1.2** Nitrojen içeren bifosfonatların osteoklastik aktiviteyi mevalonat yolu üzerinden inhibe etme mekanizması

Bifosfonatların kemik rezorpsiyonu inhibisyonu etkisi kadar önemli olan diğer etkisi ise; tümörosidal etkidir. Nitrojen içeren bifosfonatların kanser hücrelerinin aktivitesini azaltarak metastazı kontrol ettiği çok sayıda çalışmada gösterilmiştir. Bu etki protein prenilasyonunun inhibisyonu sonucu kanser hücrelerinin intrasellüler aktivitesinin bozulması ile açıklanmaktadır. Kemik matriksinde bulunan büyüme faktörlerinin (BMP, ILGF1, ILGF2 gibi) rezorpsiyon sonucu tümör hücrelerini stimüle ettiği bilinmektedir. Ancak azalmış olan kemik rezorpsiyonu sebebiyle bu büyüme faktörlerini salınmasının inhibisyonu ve mikro çevrenin değişmesi de metastaz kontrolünde etkin olabilir (Marx 2007). Bifosfonatların aynı zamanda kanser hücrelerinin adezyon, invazyon ve canlılıklarını azaltıp tümörosidal etkiye sahip olan gamma delta T hücrelerini de aktive ettikleri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Tümörosidal etki hemen hemen tüm bifosfonatlarda gözlenir iken en güçlü bifosfonat olan zoledronik asitte bu özellik en belirgindir (Wood ve ark 2002).

Mevcut olan damarların yenilerinin oluşması olarak tanımlanan ‘anjiyogenez’, tümör gelişimine temel olan bir basamaktır. Nitrojen atomu içeren bifosfonatlar, endotelial hücre proliferasyonu, göçü ve kapiller form oluşumu gibi anjiyogenezin temel birçok evresini baskılar. Söz konusu endotel hücrelerinin fonksiyonlarının baskılanması, prenilasyon bağımlı sinyal yollarının hücre içerisinde engellenmesi sonucu gerçekleşir. (Mundy 1999). İn vitro yapılan çalışmalarda zoledronik asitin bazik fibroblastik büyüme faktör (bFGF) aracılığı ile anjiyogenezisi inhibe ettiği ve endotelial hücre apoptozisini başlattığı bulunmuştur (Wood ve ark 2002). Antianjiyogenik aktivite proanjiyogenik olan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ile platelet kaynaklı büyüme faktörünün (PDGF) dolaşımdaki seviyelerinin düşmesi ile de ortaya çıkabilir (Santini ve ark 2003, Vincenzi ve ark 2005).

## **1.6. Bifosfonatların Endikasyonları**

Bifosfonatlar; başlıca malign lezyonların kemik metastazlarının önlenmesi ve tedavisinde, orta ve şiddetli malign hastalıklara bağlı olarak artmış kan kalsiyum düzeyinin düzenlenmesinde, kemik kanserlerinde ağrının kontrol edilmesinde, osteoporoz ile Paget hastalığının tedavisinde kullanılmaktadır (Cheng ve ark 2005, Dimitrakopoulos ve ark 2006, Ruggiero ve ark 2006).

Osteoporoz; genellikle yaşamın 4.dekatında görülen, meydana getirdiği zayıflık ve sakatlıklar açısından yaşam kalitesini düşüren, kırık riskinin artması ile karakterize bir iskelet hastalığıdır (Delmas 2005). Postmenopozal osteoporoz, osteoklast kaynaklı kemik rezorpsiyonu ve osteoblast kaynaklı kemik yapımı arasındaki dengesizliğe bağlı kemik rezorpsiyonundaki artış ile karakterizedir. Bifosfonatlar selektif olarak osteoklast aktivitesini baskıladığından ve bu yolla kemik rezorpsiyonunu geciktirdiğinden postmenopozal osteoporoz tedavisi için önemli hale gelmiştir (Boivin ve ark 2000). Menapoz sonrası kadınlarda görülen osteoporozu önlemek amacı ile alendronat günlük dozu 5 mg ya da 10 mg olacak şekilde kullanılır (Delmas 2005).

Paget hastalığı; kemik ağrısı, kemik deformiteleri, patolojik kırıklar, nörolojik bozukluklar ve osteosarkomun artmış sıklığı ile karakterize, hayatın ilerleyen dönemlerinde daha çok görülen, histolojik olarak artmış osteoklast yapımı ve kemik yıkımını takiben aşırı kemik oluşumu ile karakterize bir hastalıktır (Şentürk ve ark 2002). Paget hastalığının tedavisinde bifosfonatlar, kalsitonin, galyum nitrat, mitramisin ve plikamisin kullanılır. Paget hastalığı artmış osteoklastik aktivite ile karakterize olduğu için bifosfonatlar primer olarak kemik rezorpsiyonunu, sekonder olarak da kemik oluşumunu engelleyerek bu hastalığın tedavisinde en çok tercih edilen ilaç grubu olmuştur. Tedavide ilk olarak pamidronat intravenöz yolla kullanılır iken, son yıllarda daha uzun süreli etkiye sahip olan zoledronik asit tercih edilmektedir (Daroszevska ve Ralston 2005).

Multiple myeloma; kemik iliği boşluğunda malign plazma hücrelerinin klonal çoğalması sonucu osteoliz ve kemik yıkımı ile karakterize morbidite oranının çok yüksek olduğu bir hastalıktır (Berenson ve ark 2001). Multiple myeloma'nın klinik belirtileri arasında tümöral etkiden veya yaygın osteoporozden kaynaklı osteolizis boyunca kemik kaybı ve bunun sonucu olarak patolojik kırık, omurilik sıkışması ve hiperkalsemi sayılabilir. Tedavide, radyasyon tedavisi, cerrahi uygulamalar ve analjezik ilaçlar tercih edilmektedir (Lobato ve ark 2008). Hastalara bifosfonat tedavisi tek başına uygulanabildiği gibi kemoterapi ile birlikte de uygulanabilir. Ayda bir 90 mg intravenöz pamidronat veya ayda bir 4 mg intravenöz zoledronik asit tercih edilebilir. Spinal kord baskısı veya patolojik kırık olan hastalara kemoterapi ile birlikte



ortalama 2000-3000 (centigray) cGy lokal radyoterapi uygulanabilir (Lobato ve ark 2008).

Kanser hastalarında kemik metastazı oluşumu kanser hücrelerinden çok osteoklastların fonksiyonuna bağlıdır. Yapılan çalışmalarda kanserlerin kemik iliğinden osteoklast prekürsör hücreleri toplayabildiği ve onları kemiği rezorbe edebilen lokal mekanizmalar haline getirdiği gösterilmiştir. Kanser tarafından uyarılmış rezorpsiyon ve sonrasında meydana gelen kemik metastazları ağrı ve fraktüre neden olmaktadır (Berenson ve ark 2001). Onkolojik hastalarda kemik metastazını engellemeye yönelik tercih edilen Aredia (pamidronat, Novartis) (3-4 haftada 90 mg IV) veya Zometa (zoledronik asit, Novartis) (3-4 haftada 4 mg i.v) osteoklast sayısını azaltmaktadır. Günümüzde metastatik meme kanserleri, prostat kanserleri ve diğer kanser tiplerinde Aredia ve Zometa kullanılması kanser odağının büyümesini sınırlandırarak hastaların yaşam kalitesi açısından fayda sağlamaktadır (Hortobagyi ve ark 1996).

Kanserlerin birçok türü hiperkalsemiye neden olmasına rağmen malign hiperkalsemi en çok akciğer karsinomu, multiple myelom, prostat karsinomu ve nadiren de orofaringeal skuamoz karsinomda görülür. Serum kalsiyum seviyelerinin 14-18 mg/dl'ye ulaşması bu hastalar için nadir görülen bir durum değildir. Onkolojik hastalıklara bağlı ortaya çıkan hiperkalsemi tablosunda şiddetli kemik ağrısı, abdominal ağrı, kabızlık ve mental konfüzyon görülür. Kalp krizine bağlı ölümler hiperkalsemiye bağlı tablonun sonucu olabilir (Chan ve ark 2010). Kanserler, iki mekanizmadan birini kullanarak hiperkalsemiye neden olurlar. Birincisi; bir metastaza ihtiyaç duymayan, primer tümör hücreleri tarafından dolaşıma paratroid hormona benzer bir peptid sekresyonu yoludur. Bu peptid fizyolojik olarak paratroid hormonu taklit ederek ince bağırsaklardan kalsiyum Emilimini artırır. Buna bağlı olarak dolaşımdaki kalsiyum seviyesi artarak hiperkalsemiye neden olur (Chan ve ark 2010). İkinci mekanizma ise, her biri lokal kemik rezorpsiyonunu indükleyen multiple metastatik bölgelerde osteoklastik kemik rezorpsiyonunu stimüle eden RANKL benzeri proteinlerin sekresyonu yoludur. Bütün bu rezorptif bölgeler toplam dolaşımdaki iyonize kalsiyumun belirgin miktardaki salınımını harekete geçirir. Bu mekanizması multiple myelom, metastatik meme ve prostat kanseri ve benzer kanserlerle ilişkili hiperkalsemi oluşturan mekanizmalardan biridir ve parakrin benzeri

etki gösterir (Marx 2007). Bifosfonatlar, osteoklast inhibisyonu ve bu sayede kemik rezorpsiyonunu önleyerek serum kalsiyum seviyesinin normal (8.5-11.5 mg/dl) değerlere gelmesini sağlayarak son yıllarda malign hiperkalseminin tedavisinde kullanılmaktadır. Etidronat, Klodronat, Tiludronat, Alendronat ve Zoledronat hiperkalsemi tedavisi amacı ile tercih edilen bifosfonat grubu ilaçlardır (Chan ve ark 2010).

Özellikle intravenöz bifosfonatların, şiddetli osteogenezis imperfekta (Glorieux ve ark 1998), steroid ile ilişkili osteoporoz, juvenil osteoporoz (Marini 2003), fibröz displazi (Zacharin ve O'sullivan 2000), Gaucher hastalığı (Marini 2003), ve şiddetli postmenapozal periodontal kemik kaybı (Rocha ve ark 2004) içeren umutsuz klinik durumlarda kullanımı rapor edilmiştir. Osteogenezis imperfektanın tıbbi tedavisinde uygulanan i.v pamidronat veya oral alendronat gibi bifosfonatlar ile kemik mineralizasyonunda artış, kemik kırık oranında azalma, hareket kabiliyetinde artma ve ağrı gibi bazı semptomların giderilmesinde faydalı sonuçlar alındığı bildirilmektedir (Özdemir ve ark 2008).

### **1.7. Bifosfonatların Kontrendikasyonları**

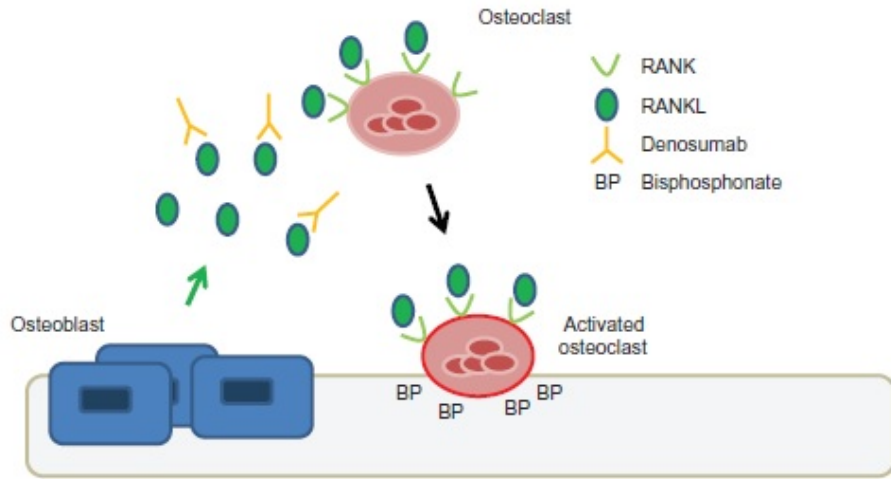
Adölesanlarda önemli beyin yaralanmalarından sonra heterotropik ossifikasyon (HO) oluşmasının engellemek amacı ile bifosfonat kullanımına bağlı Raşitik Sendrom meydana geldiği rapor edilmiştir. Bu nedenle bu yaş grubunda kullanımı kısıtlanmalıdır (Silverman ve ark 1994). Orta ve ileri seviyedeki yanık hastalarında patolojik heterotropik ossifikasyonlar %25-50 oranında meydana gelmektedir. Kalsifikasyonu engellediği bilinen bifosfonatlar, yanık hastalarında HO oluşmasını önlemek amacı ile salisilatlar ve warfarin ile beraber uygulanmıştır, fakat Shafer ve ark.'nın (2008) yapmış olduğu çalışmanın sonuçlarına göre etidronat-disodyumun HO oluşmasını önlemediği hatta insidansını arttırdığı belirlenmiştir (Shafer ve ark 2008). Yanık hastalarında bifosfonat kullanımı önerilmemektedir.

Özefagus darlığı ve akalazya gibi özefajiyal boşalmayı geciktiren özefagus anomalilikleri bulunan hastalarda kullanılmamalıdır. En az 30 dakika dik oturamayan ya da ayakta duramayan hastalarda kontrendikedir. Hipokalsemide kontrendikedir. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda kreatinin klerensi nedeniyle kullanılmamalıdır (Shafer ve ark 2008)

## 1.8. RANK Ligand İnhibitörleri (Denosumab)

Nükleer faktör kappa-B ligand (RANK-L) inhibitörlerinin aktivatör reseptörü olarak 2010 yılında FDA (Food Drug Administration) tarafından onaylanan yeni bir ilaç sınıfı olan Denosumab; osteoporoz (Prolia) ile meme ve prostat kanseri gibi solid tümörlerin kemik metastazlarının (Xgeva) tedavisi için kullanılmaktadır. Denosumab; osteoklast formasyonu, fonksiyonu ve gelişimi için gerekli olduğu gösterilen ve kanser hücreleri tarafından salgılanan pro-osteoklastojenik faktör olan RANKL' i inhibe eden hümanize bir antikör olarak var olan antirezorptif bir ajandır (Diz ve ark 2012).

Denosumab, RANKL'ı inhibe eden tamamen insan IgG2 monoklonal antikördür (McClung ve ark 2006, Leonard ve ark 2010). RANKL'ın RANK'a bağlanmasını inhibe eden, tümör nekrozu ailesinin bir sitokini olan osteoprotegerine benzer şekilde davranır. Denosumab RANKL bağlanma bölgeleri için RANKL ile rekabet eder ve osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu önler (Leonard ve ark 2010).



Şekil 1.3 RANKL inhibitörü Denosumab'ın etki mekanizması (Yee ve Raje 2012)

Denosumab; osteoporoz tedavisi için, her 6 ayda bir 60 mg olarak üst kol, üst baldır veya karın bölgesinde subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanır (Burkiewicz ve ark 2009, Leonard ve ark 2010). Aylık olarak uygulamalarında solid tümörlerin metastazına bağlı gelişen kemik hastalığıyla ilgili şikayetlerin azaldığı görülmüştür. Denosumab tedavisi multiple myeloma tedavisi için endike değildir (Şentürk ve Koçer , Yazıcı ve ark).

Bir deri altı denosumab enjeksiyonun biyoyararlanımı % 61'dir ve 1 saat içinde serum konsantrasyonları saptanır (Body ve ark 2006, Lewiecki 2006). Maksimum serum konsantrasyonları 5-21 gün içinde elde edilir ve denosumab 9 ay veya daha uzun süre serumda tespit edilebilir (Bekker ve ark 2004). Monoklonal antikor farmakokinetiğine dayanarak, denosumab büyük olasılıkla minimal böbrek filtrasyonu ve atılımı ile retikuloendotelial sistem tarafından temizlenir (Mascelli ve ark 2007, Lewiecki 2008). Denosumab'ın yarılanma ömrü 25-32 gün civarında olup bifosfonatların aksine RANK-L inhibitörleri kemiğe bağlanmaz ve kemik remodellingi üzerine etkileri tedavi bırakıldıktan 6 ay sonra geriler (Ruggiero ve ark 2014, Hamadeh ve ark 2015). Bifosfonatlardan farklı olarak nefrotoksik değildir, bu nedenle böbrek disfonksiyonu olan kemik metastazlı hastalarda zoledronik aside alternatif olabilir. Kemik metastazlı meme ve kastrasyona dirençli prostat kanserli hastalar ile yapılan son çalışmalarda iskelet ilişkili olayları önlemede ve geciktirmede zoledronik asitten biraz daha üstün olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, zoledronik asit gibi metastazla ilişkili kemik ağrılarını azalttığı gösterilmiştir (Van Poznak ve ark 2011).

Postmenopozal kadınlarda, ilk çalışmalarda tespit edilen en yaygın yan etkiler; artralji (% 25), nazofarenjit, sırt ağrısı, baş ağrısı, ekstremitte ağrısı, üst solunum yolu enfeksiyonu, kabızlık, idrar yolu enfeksiyonu ve omuz ağrısını içerir (McClung ve ark 2006, Bone ve ark 2008, Brown ve ark 2009). Boğaz ağrısı, döküntü ve asemptomatik hipokalsemi de bildirilmiştir (Leonard ve ark 2010). Malignite de denosumab ile ilgili bir endişe kaynağı olmuştur; ancak, mevcut çalışmalarda bu olayla ilgili istatistiksel olarak anlamlı bir artış bulunamamıştır. Şu ana kadar bildirilen herhangi bir ilaç etkileşimi yoktur. Denosumab, ciddi hipokalsemi olan hastalarda kontrendikedir (Leonard ve ark 2010). Hipokalsemi riskinde olduğu için, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Denosumab ile birlikte cilt enfeksiyonları da dahil olmak üzere ciddi enfeksiyon riski artmıştır. Bozulmuş bağışıklık sistemi veya eşlik eden immünosupresan tedavi alan hastalar artmış bir risk altında olabilir ve denosumabın başlatılmasının yararları ve riskleri değerlendirilmelidir. Döküntü, egzama ve dermatit gibi dermatolojik reaksiyonlar, denosumab ile bildirilmiştir (Leonard ve ark 2010).

## **1.9. Antianjiogenik İlaçlar**

Anjiogenezis inhibitörleri, anjiogenezis sinyalizasyon kaskatını çeşitli sinyal verici moleküllere bağlanarak yeni kan damarı oluşumuna müdahale eder. Bu yeni ilaçlar; gastrointestinal tümör, böbrek kanseri, endokrin tümörler ve diğerlerinin tedavisinde kendilerini göstermişlerdir (Ruggiero ve ark 2014).

### **1.9.1. Bevasizumab**

Vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve anjiopietin (ANG) gibi pro-anjiogenik faktörler; endotelyal hücre büyümesi, migrasyon ve damar formasyonunu etkileyerek birçok dokuda olduğu gibi iskelette de damarsal büyümenin düzenlenmesinde önemli rol oynar (Horner ve ark 2001, Street ve Lenehan 2009). Bevasizumab; insan vasküler endotelyal büyüme faktör (VEGF) izoformlarının inhibisyonunu hedef alan insanlaştırılmış monoklonal bir antikordur. Bu antikorun amacı; anjiogenezi bloke ederek tümörün büyümesine, invazyonuna ve metastazına engel olabilmektedir (Kerbel ve Folkman 2002). Ayrıca tümörlerde interstisyel basıncı düşürdüğü, tümörün oksijenlenmesini artırdığı ve bu şekilde kemoterapi ajanlarını tümöre ulaşma ve onunla etkileşme sürecine katkıda bulunduğu ortaya konmuştur (Bernold ve Sinicrope 2006). Bevasizumab, 2004 yılında FDA tarafından onaylanarak kolorektal, akciğer ve prostat kanserli yetişkin hastaların tedavisinde kullanılmakta, ayrıca pediatrik popülasyonda ise kemoterapiyle sıklıkla birleştirilmektedir. (Herbst ve ark 2007).

Bevasizumab, i.v olarak uygulanan berrak renksiz bir çözeltilidir. 5, 7.5 veya 15 mg/kg'lık dozlarda kemoterapi ile birlikte kullanılır (Kazazi-Hyseni ve ark 2010). Kronik diffüz diyabetik makula ödemi ve yaşla ilişkili maküler dejenerasyonu olan hastalarda 1.25 mg'lık dozda intravitreal olarak enjekte edildiğinde umut verici sonuçlar elde edilmiştir (Kook ve ark 2008).

### **1.9.2. Sunitinib**

Sunitinib; ilk kez 2006 yılında kullanılmaya başlanmış ve uzun dönemdeki yan etkileri tam olarak bilinmeyen yeni geliştirilen bir antianjiogenik ilaçtır (Ayllon ve ark 2009). Renal hücreli karsinom ve gastrointestinal stromal tümörlerin dirençli formlarının varlığında kullanılmaktadır. Sunitinib; tirozin kinazı ve VEGFR, PDGFR,

stem-cell faktör reseptörü, koloni-stimüle edici faktör tip 1 reseptörü (CSF-1R) gibi hedefleri inhibe eder, ayrıca anjiogenezin indüksiyonunu ve çevre dokulardaki fibroblastları ve endotel hücrelerini inhibe ederek tümörün gelişimini etkilemektedir. Bunlara karşın bilinen yan etkileri ise; ağrı, hipertansiyon, gastrointestinal toksisite, proteinüri, nörotoksisite, epistaksis, kuagülasyon bozuklukları, hipotiroidi, tat almada değişiklik ve mukozittir. Yan etkilerin çoğu geri dönüşümlü olup, sunitinibin tamamen kesilmesini gerektirmez (Troeltsch ve ark 2012). Sunitinib tedavisi iyi anlaşılan bir tedavi olmasına rağmen, eğer hastalar i.v bifosfonat da alıyorsa ciddi şekilde oral mukozit görülmektedir. Yapılan çalışmalar; sunitinib'in oral mukozite sebebiyet verebilmesinden dolayı MRONJ için olası bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir (Hoefert ve Eufinger 2010, Fleissig ve ark 2012).

### **1.10. Osteonekroz**

Osteonekroz; kemiğin kanlanması/beslenmesinin çeşitli etkenlere bağlı olarak bozulması sonucunda kemiğin cansız hale gelmesidir (Lafforgue 2006). Osteonekroz, kemiklerde 3-5 yıl içinde yapısal özelliklerin bozulmasına bağlı olarak kırıklar, eklem dejenerasyonları gibi klinik semptomların ortaya çıktığı ilerleyici bir süreç olarak bilinmektedir (Cooper ve ark 2010).

Osteonekrozun oluşmasında rol oynayan etiyolojik faktörler arasında travma öncelikli olmak üzere; orak hücreli anemi gibi hematolojik birtakım bozukluklar, glikokortikoid tedavileri, sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün hastalıklar ve alkol tüketimi gibi alışkanlıklar gösterilmektedir. Bunun dışında organ trasplantı, diabetes mellitus, romatoid artrit, böbrek yetmezliğinin yanı sıra mevcut olan malignansiler de risk faktörü olarak kabul edilmektedir (Martínez-Ferrer ve ark 2007, Cooper ve ark 2010).

Öncelikli ve en önemli etken olarak gösterilen travma sonrası oluşan osteonekroz olguları 'post-travmatik osteonekroz' olarak isimlendirilir. Herhangi bir travma veya cerrahi bir müdahale sonrası meydana gelebilir. Glikokortikoid kullanımı, alkolizm, organ trasplantları ve hematolojik bozukluklar gibi etkenlere bağlı oluşan osteonekroz olguları ise 'travmatik olmayan osteonekroz' olarak isimlendirilir (Martínez-Ferrer ve ark 2007).

Yukarıda tanımlanan sınıflamadan bağımsız olarak görülen ve son yıllarda tanımlanan diğer bir osteonekroz çeşidi ise medikal ilaç kullanımına bağlı olarak görülen çene kemiği osteonekrozudur. İlaç kullanımı sonrası görülen çene nekrozu klinik ve radyografik olarak osteoradyonekroza oldukça benzerlik göstermesine rağmen hasta hikayesi ayırıcı tanıda önemli rol oynar (Manfredi ve ark 2011).

### **1.11. Medikal İlaçlarla İlişkili Çene Osteonekrozu (MRONJ)**

On sekizinci yüzyılın sonlarına doğru, kibrit endüstrisinde çalışan işçilerin çenelerinde endemik olarak osteonekroz bulguları veren bir hastalık tanımlanmıştır. Sadece çenelerde meydana gelen kemik nekrozu ve enfeksiyon ile karakterize olan ve ilk kez mesleki olarak bir kimyasal maddeye (fosfor elementi) maruz kalma nedeni ile görülen bir hastalık ‘phossy jaw’ olarak tanımlanmıştır (Miles 1972, Abu-Id ve ark 2008). Son yıllarda bifosfonat kullanan hastalar da benzer komplikasyonların çıkışı konuyu tekrar gündeme getirmiştir.

İlk kez 2003 yılında Marx ve arkadaşları bifosfonat kullanımına bağlı maksilla, mandibula veya her iki çenede ağırlı kemik açıklığı ile kendini gösteren 36 vaka üzerinde yürüttüğü deneysel çalışmanın sonucu olarak bir bildiri yayınlamış ve böylelikle BRONJ, ilk kez Marx ve Stern tarafından tanımlanmıştır (Marx 2007).

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği (AAOMS) 2009 yılında yayınladığı makalede daha önce baş boyun bölgesinden radyoterapi almamış, daha önceden bifosfonat kullanmış ya da halen kullanmakta olan hastaların çenelerinde 8 haftadan daha uzun bir süredir mukozada açığa çıkan iyileşmeyen kemik görüntüsü ‘bifosfonatla ilişkili çene osteonekrozu’ olarak tanımlamıştır (Ruggiero ve ark 2009).

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği (AAOMS), maksilla ve mandibuladaki osteonekroz vakalarındaki artışın sadece bifosfonatlar ile ilişkili olmadığını, antirezorptif ve antianjiyojenik başka ilaçlarla da ilişkili olduğunu rapor etmiş ve ‘BRONJ (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw) (bifosfonatla ilişkili çene osteonekrozu)’ terimini 2014 yılında yayınladığı makalede ‘MRONJ (medication-related osteonecrosis of the jaw) (medikal ilaçlarla ilişkili çene osteonekrozu)’ olarak değiştirmiştir. Daha önce baş ve boyun bölgesinden radyoterapi almamış, antirezorptif ve antianjiyojenik ilaç tedavisi almış ya da halen almakta olan hastaların çenelerinde 8 haftadan daha uzun süredir intraoral veya ekstraoral fistüllerle

beraber olabilen mukozada açığa çıkan iyileşmemiş kemik görüntüsü MRONJ olarak tanımlanmıştır (Ruggiero ve ark 2014).

MRONJ'un sadece çene kemiklerinde görülmesinin nedeni bu kemiklerin vücuttaki diğer kemiklerden farklı olan ve aşağıda sıralanan bazı özellikleridir;

- Çene kemikleri dişler aracılığı ile doğrudan dış ortam ile ilişkilidir ve mikroorganizmalar dişler ve çevre dokular aracılığı ile çene kemiklerine yayılabilir (McCauley ve Li 2007).
- Çene kemiklerinin çok ince bir mukoza ve periost tabakası ile örtülü olmasına bağlı olarak çigneme fonksiyonu gibi normal fizyolojik aktivitelerden oluşabilecek travmalar bile kemikte enfeksiyona yol açabilmektedir (McCauley ve Li 2007).
- Oral kavite, içerisinde 800 civarında bakteri çeşidi için uygun bir üreme ortamı olup, enfeksiyona kolay zemin hazırlar (McCauley ve Li 2007).
- Çene kemiklerinin vücuttaki diğer kemiklere oranla kanlanması ve turnover'ı daha yüksektir. Mandibular alveolar kemiğin turnover'ının fibula gibi uzun kemiklerden yaklaşık 10 kat daha yüksek olduğu öne sürülmektedir (Marx 2007).
- Diş çekimi ve diğer dentoalveolar işlemler sırasında çene kemiğinin dış ortama doğrudan açılması bu yolla kontamine olması da MRONJ gelişimini kolaylaştırabilir (Reid ve ark 2007).

### 1.11.1. MRONJ Görülme Sıklığı

MRONJ, ilacın kullanım süresine, dozuna, verilmiş yoluna (oral/i.v), ilacın nitrojen içeriğine, hastanın sistemik hastalık durumuna, kullandığı ilaçlara, ağız hijyenine, dental girişimlere göre farklı zamanlarda ve şiddetlerde ortaya çıkar. MRONJ, kadınlarda erkeklere nazaran daha fazla görülür. Kompakt kemik yapısından dolayı alt çene, üst çeneye oranla daha fazla etkilenmektedir. MRONJ görülme sıklığı maksillada %16.7 ile %38.8, mandibulada %55.5 ile %83.3 arasında iken her iki çenede görülmesi ise %5.7 ile %14 arasında değişmektedir. MRONJ genellikle diş çekimi gibi dentoalveolar cerrahi sonrasında gelişebildiği gibi %40 oranında spontan olarak kendiliğinden de gelişebildiği bildirilmektedir. Spontan gelişen lezyonların prognozu daha kötüdür (Eckert ve ark 2007).



Oral mukozanın ince olduğu mandibular ve palatal torus ve mylohiyoid çıkıntının bulunduğu posterior mandibular bölge spontan lezyonların çenelerde en çok görüldüğü bölgelerdir. İ.v yoldan bifosfonat kullanan hastalarda MRONJ görülme sıklığı %0.8 ile %28 oranında iken, oral yoldan bifosfonat kullanan hastalarda %0.09 ile %0.34 oranında izlenmektedir (Marx ve ark 2007).

Yapılan değerlendirmelere göre bifosfonat tedavisi sonrası oluşan osteonekrozların %46.5'i multiple myeloma, %38.8'i göğüs kanseri, %6.2'si prostat kanseri, %4.1'i osteoporoz, %3.5'i diğerk metastatik kanserler ve %0.8'i paget hastalığında görülmektedir (Soydan ve ark 2009).

### **1.11.2. MRONJ Fizyopatolojisi ve Histopatolojisi**

MRONJ fizyopatolojisi henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır. Normal kemik dengesi için kemik içinde sağlıklı bir kan akışı şarttır. Bu nedenle, bifosfonatların osteoklast hücreleri üzerindeki inhibe edici etkisinin, kemiğin yeniden yapılanması ve yeniden damarlanmasının baskılanmasıyla nekroz için ideal bir ortam oluşturabileceği öne sürülmüştür (Odvina ve ark 2005, Ott 2005, Migliorati ve ark 2006). Ancak son yıllarda, fonksiyon sırasında zarar görmüş kemiğe inflamatuvar hücrelerin infiltre olduğu ve bu hücrelerin çevre dokuda pH'yı düşürerek yarattıkları asidik ortamı kemik matriksi ile bifosfonat arasındaki bağı kopardığı düşünülmektedir. Serbest kalan bifosfonatların çevre doku için son derece toksik olduğu bunun da yumuşak dokunun yıkılıp kemiğin ağız ortamına açılmasıyla sonuçlandığı yönünde görüşler bildirilmektedir (Fleisch 1998).

Kullanılan antibiyotikler ilacın antianjiyogenik etkisine bağılı olarak ağız florasındaki mikroorganizmaların açığa çıkan kemiğe yerleşmesi, üremesiyle oluşan biyofilm tabakasını aşır nekrotik kemiğe ulaşamadığından iyileşmeye etki gösterememektedir (Marx 2007).

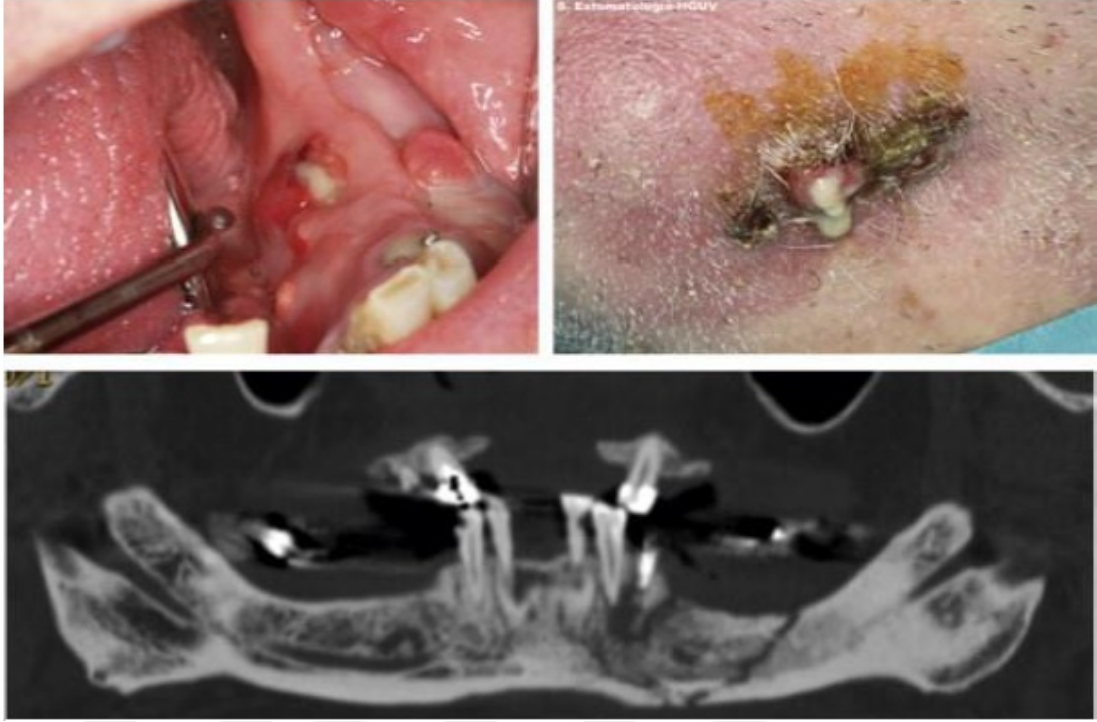
Nekrotik kemiğin histolojik yapısı incelendiğinde kemik iliğinde fibrozis ile birlikte akut-kronik inflamatuvar hücreler, plazma hücreleri ve çeşitli fungal-bakteriyel mikroorganizma kolonizasyonları görülmektedir. Mikrobiyolojik incelemede primer olarak aktinomiçesler olmak üzere izole edilen türler; enterokoklar, kandida albicans, hemofilus influenza, alfa hemolitik streptokoklar, laktobasiller, enterobakterler ve klebsiella pnömonia türleridir (Dannemann ve ark 2006, Soydan ve ark 2009).

### 1.11.3. MRONJ Klinik Bulguları ve Evreleri

MRONJ vakalarının bazılarında nekrotik kemik açığa çıkmış iken bazı vakalarda kemiğin üzerini örten mukoza bütünlüğü henüz bozulmamış olabilir. Ancak nekrotik kemiğin üzerindeki bu mukoza bölgesi enfeksiyon varlığını destekleyen eritem, ödem ve ağrı gibi bulgulara sahip olup zamanla bütünlüğünü kaybedebilir. MRONJ vakalarında maksilla veya mandibulada sinir hasarına bağlı parastezi şikayetleri oluşabilir. Parastezi devamlılık göstermediği gibi mukoza bütünlüğünün bozulmadığı hastalarda parasteziyi destekleyecek herhangi bir patolojik bulgu panoramik radyografilerde gözlenmeyebilir. Bu hastalarda ileri görüntüleme yöntemlerinden BT (Bilgisayarlı Tomografi) ve MR (Manyetik Rezonans)'dan yararlanılabilir (Marx ve ark 2007).

Bifosfonat kullanan hastalarda dental girişimi takiben veya kendiliğinden mukoza açılıp kemik açığa çıkabilir. Nekroz kemik, yüzeyi grimsi sarı renkte ve düzensizdir. Çevre yumuşak dokunun ağrılı, eritemli ve ödemli olmasının yanı sıra bu bulgulara lenfadenopati, parestezi, komşu dişlerde mobilite, intraoral fistül gelişimi ilave olabilir (Papapetrou 2009).

MRONJ gelişmesi halinde yaşanan estetik ve fonksiyonel bozukluklar, sinüse ilerleyen lezyonlara bağlı solunum yolu tıkanıklığı, ağrı hastanın yaşamını olumsuz etkiler özellikle kemoterapi ve kortikosteroid tedavisi gibi vücudun bağışıklık sistemini baskılayan tedaviler maksillada enfeksiyonun sinüzite dönüşmesine ve komşu dokular aracılığı ile beyine yayılıp yaşamı tehdit eden komplikasyonların ortaya çıkmasına neden olabilir. Kontrol altına alınamayıp ilerleyen vakalarda özellikle alt çenede kütanoz fistül gelişebilir. Kortikosteroid tedavisi gören hastalarda bifosfonat nekrozları çok daha şiddetli seyretmekte olup alt çenede patolojik fraktürler gelişebilir (Fleisch 1998) (Şekil 1.4).



**Şekil 1.4** Bifosfonat kullanan hastalarda intraoral fistül, subkutanöz fistül ve patolojik kırık

Günümüzde en yaygın olarak kullanılan MRONJ evreleme protokolü AAOMS tarafından 2014 yılında yayınlanmıştır. AAOMS yayınladığı raporda ilaç tedavisi görmekte olan hastaları MRONJ gelişim riski ve MRONJ'un progresyonu açısından evrelendirmiş ve bu evrelere göre tedavi protokolü belirlemiştir (Ruggiero ve ark 2014). Bu evreleme sistemine göre Risk Grubu, Evre 0, Evre 1, Evre 2, Evre 3 olmak üzere 5 grup tanımlanmıştır;

**Risk Grubu:** Damar yolu ile veya oral yoldan antirezorptif veya antianjiyojenik ilaç almış/almakta olan nekrotik kemik izlemeyen asemptomatik hastalar.

**Evre 0:** Nekrotik kemik bulgusu olmayan ancak aşağıda belirtilen non-spesifik klinik ve radyolojik bulgulardan bir veya birkaçının izlendiği hastalar.

- Odontojenik nedenle açıklanamayan diş ağrısı
- Mandibula gövdesinde, temporomandibular eklem bölgesine de yayılabilen künt kemik ağrısı
- Maksiller sinüs duvarında kalınlaşma ve inflamasyon ile ilişkili olabilen sinüs ağrısı
- Sinirsel-duyusal değişiklikler

### **Klinik Bulgular:**

- Dişlerde kronik periodontal hastalığa bağlanamayan mobilite
- Çürüğe bağlı olarak pulpal nekroz ile ilişkili olmayan periapikal/periodontal fistül

### **Radyografik Bulgular:**

- Alveolar kemikte, kronik periodontal hastalığa bağlanamayan kayıp veya rezorpsiyon
- Kemiğin trabeküler yapısında değişiklikler (yoğun örgü kemik ve remodele olmamış çekim boşlukları kemik varlığı)
- Lamina durada kalınlaşma ve periodontal ligament aralığında daralma

**Evre 1:** Klinik enfeksiyon bulgusu olmayan, asemptomatik hastalarda ekspoze nekrotik kemik varlığı

**Evre 2:** Enfeksiyon bulgusu olan, ağrılı ve semptomatik hastalarda ekspoze nekrotik kemik varlığı

**Evre 3:** Ekspoze nekrotik kemik alanları ve enfeksiyon bulgusu olan ağrılı semptomatik hastalarda, aşağıdaki bulgulardan bir veya birkaçının varlığı.

- Alveoler kemiği aşarak mandibula inferior sınırına, ramusa, maksillada maksiller sinüse, zigomaya uzanan ekspoze nekrotik kemik
- Patolojik fraktür
- Ekstraoral fistül
- Oroantral, oronasal iletişim
- Mandibulanın inferior sınırına veya sinüs tabanına uzanan osteolizis

#### **1.11.4. MRONJ Radyolojik Bulguları**

Radyolojik olarak MRONJ'un tespitinde en sık başvurulan görüntüleme yöntemleri periapikal ve panoramik grafilerdir. Osteonekrozun başlangıç evrelerinde spesifik olmayan radyolojik bulgular izlenir. Lezyon ilerledikçe geniş radyolüsent alanlar görülür ve bazen çene kemiği fraktürleri ile sonuçlanabilir. Trabeküler yapının genişliğinde, mineral densitesinde, lakünlerinde ve trabeküler formasyonunda

değişiklikler meydana gelir. Kortikal kemikte erozyon oluşur. Aynı anda periosteal yeni kemik oluşumu ve sekestr oluşumu gözlenir (Bianchi ve ark 2007, Soydan ve ark 2009). Geç evrelerdeki sekestr oluşumu alacalı kemik görüntüsüne sebep olur. Bununla birlikte, lamina dura ve alveoler krette kalınlaşma veya yaygın skleroz alanları görülebilmektedir (Phal ve ark 2007).

Bilgisayarlı tomografi (BT) incelemelerinde genellikle periosteal kemik oluşumu ve nadiren periosteal kemik oluşumu olmaksızın osteolitik lezyonlar ve erken evrede osteosklerotik bölgeler izlenebilir. Kemik iliği boşluğunda daralma tespit edilebilir (Bisdas ve ark 2008, Favia ve ark 2009). Maksiller lezyonlarda Schneiderian membranın kalınlaşması ile birlikte yeni kemik formasyonu gözlenir. Bazı vakalarda sekestr genişleyerek çevre dokudan ayrıldığı izlenir. Periosteal reaksiyon da zaman içerisinde azalmış olarak tespit edilir ve sonuçta kortikal kemikten ayırt edilemez hale gelir (Bisdas ve ark 2008).

Manyetik rezonans incelemelerinde (MRI) kemik iliği, nörovasküler yapılar ve lenfadenopati ile birlikte enflamasyona bağlı değişiklikler gözlemlenir. İskemik nekroza yanıt olarak gelişen kemik değişimleri 4 aşamada gözlenir. Başlangıçta merkezde avasküler hücreler ve nekroz izlenir. İkinci aşamada iskemik kemik iliği hiperemik hale gelir. Bu tablo konvansiyonel radyografilerde canlı kemikteki osteoporotik bir kemik alanı gibi algılanır. Üçüncü aşamada nekrotik alanı çevreleyen reaktif fibrotik marjin izlenir. Dördüncü ve son aşamada ise progresif destek kaybı, canlı kemik dokuda kompanseuar osteoblastik aktivitenin eşlik ettiği skleroz gözlenir. T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens nekrotik kemik gözlenir (Arce ve ark 2009). BT ve MRI bulguları ile konvansiyonel grafilerde görüntülenemeyen klinik olarak tespit edilemeyen ekspoze olmayan MRONJ vakaları da tespit edilebilir. Ayrıca konvansiyonel grafilerde elde edilen 2 boyutlu görüntü yerine olası lezyonların 3 boyutlu olarak görüntülenmesi erken tanı ve tedavi prognozu açısından önem taşımaktadır. Bu nedenle güncel yaklaşımda MRONJ tanısında MRI ve BT incelemelerine sıklıkla başvurulmaktadır (Bianchi ve ark 2007, García-Ferrer ve ark 2008).

Son yıllarda Teknesyum<sup>99m</sup>-Sestamibi (Tc<sup>99m</sup>-sstmibi) ve Fluorodeoxyglucose-pozitron emisyon tomografiler (FDG-PET/CT) ile daha ayrıntılı görüntüler elde edilmeye başlanılmıştır. Tc<sup>99m</sup> ile osteoblastik aktivite ve iskeletsel

vaskülarite incelenebilir ve tümör infiltrasyonu sebebiyle litik görüntü veren ve MRONJ olan doku ayırt edilebilir. Pet-Scan ile metabolik ve morfolojik imaj elde ederek, hipermetabolize olan alanlar tespit edilebilir. Görüntüleme yöntemlerinin sağladığı bu avantajlar MRONJ'un ilerlemesi riski nedeniyle biyopsi uygulanamadığı durumlarda büyük önem taşımaktadır (Arce ve ark 2009).

### **1.11.5. MRONJ Hematolojik Bulguları**

Hematolojik bulgular açısından günümüzde en çok kabul edilen bulgu; serum C terminal telopeptid (CTX) seviyesinin değerlendirilmesidir (Marx ve ark 2007). Serum CTX, seviyesi kemik turnover düzeyinin güçlü bir belirteçidir. Organik kemik matriksinin %90'ında fazlası, kemik içinde sentezlenen tip 1 kollojenden oluşur. Normal kemik metabolizmasında, olgun tip 1 kollajen parçalanır ve küçük fragmanları seruma geçip idrar ile atılır. Kemik rezorpsiyonu işaretleyicisinin belirlenmesi ile kemik döngüsünün aktivitesi bulunabilir. Fizyolojik veya patolojik olarak yükselmiş kemik rezorpsiyonunda tip 1 kollajen artan derecede parçalanır ve kanda kollajen fragmanlarının seviyesinde orantılı bir artış olur. Özellikle bununla ilgili tip 1 kollajen fragmanları c-terminal telopeptidlerdir. Kemik rezorpsiyonu artmış olan hastalarda tip 1 kollajenin izomerleşmiş C-terminal telopeptidleri serum ve idrarda artar, kemik rezorpsiyonunun baskılandığı bifosfonat kullanımı gibi durumlarda ise serum CTX düzeyi çok düşük seviyelere düşebilir (Lehrer ve ark 2008). Bu şekilde serum CTX düzeyinin çok yüksek olması gibi çok düşük olması da tedavinin izlenmesinde anlamlı sonuçlar vermektedir (Marx ve ark 2007). Marx (2007), CTX düzeyinin 100 pg/ml'nin altında olduğunda MRONJ riskini yüksek, 100-150 pg/ml'de orta ve 150 pg/ml seviyesinde iken düşük dereceli olarak belirtmiştir (Marx ve ark 2007). Kronik bifosfonat kullanım hikayesi olan hastalarda dentoalveolar cerrahi işlemlerden önce serum CTX düzeyinin tespiti bu açıdan önemlidir.

**Tablo 1.4.** Oral bifosfonat kullanan hastaların osteonekroz risk değerlendirmesi

CTX DEĞERLERİ	OSTEONEKROZ RİSKİ
300-600 pg/ml (normal)	Yok
150-299 pg/ml	Yok veya minimal
101-149 pg/ml	Orta derece
≤100 pg/ml	Yüksek

#### 1.11.6. MRONJ Gelişiminde Rol Oynayan Risk Faktörleri

AAOMS, MRONJ gelişiminde rol oynayan risk faktörlerini; ilaçla ilişkili, lokal, demografik, sistemik ve genetik faktörler olarak sınıflandırılmıştır (Ruggiero ve ark 2014).

MRONJ gelişiminde en önemli unsurlar, ilaca ait olanlardır. Bunlar bifosfonatın türü, potentlik derecesi, kullanım yolu ve kullanım süresidir. Bifosfonatlar arasında MRONJ oluşumundan gelişiminden genellikle nitrojen içeren bifosfonatlar sorumlu tutulmakta ise de son yıllarda yapılan bazı çalışmalarda nitrojen içermeyen bifosfonatların da MRONJ'a neden olabileceği gösterilmiştir (Crépin ve ark 2010). Nitrojen içeren bifosfonatlar arasında risk oranı en yüksek olan ilaç zoledronik asit olup son yıllarda bu ilaca bağlı literatürde giderek artan sayıda MRONJ olgusu rapor edilmiştir. Bifosfonatların damar yolu ile kullanılan türlerinin, oral yolla kullanılanlara oranla MRONJ oluşturma olasılığı daha yüksektir (Marx 2007). Durie ve ark.(2005) çalışmalarında uzun kullanım süresi ve damar yolu uygulamalarının riski yükselttiğini göstermiştir. Bifosfonata bağlı osteonekroz gelişimi, oral bifosfonatlarda sürekli kullanımın üçüncü yılı itibariyle görülmeye başlarken, bu zaman dilimi damar yolu ile uygulanan bifosfonatlarda altı aydan daha kısa sürelerle kadar düşebilmektedir (Durie ve ark 2005).

Lokal risk faktörleri; dentoalveolar cerrahi işlemler, lokal anatomi ve eşlik eden oral problemler olarak sınıflandırılabilir. Diş çekimi, dental implant uygulamaları, periapikal cerrahi işlemler ve periodontal cerrahi gibi invaziv yaklaşımların MRONJ riskini 5-21 kat arttırdığı belirtilerek, antirezorptif ve antianjiyogenik ilaç kullanan hastalarda bu tür girişimlerden uzak durulması önerilmiştir

(Migliorati ve ark 2005). Mandibula ve maksillada mevcut torus, ekzositozlar, keskin mylohyoid sırt gibi üzerindeki mukoza kalınlığının ince olduğu vakalarda MRONJ riskinin daha yüksek olduğu bildirilmiştir (Almazroo ve Woo 2009). Bunların yanı sıra doku uyumu iyi olmayan protetik restorasyonlar, dental veya periodontal apse gibi enflamatuvar problemler bulunan hastalarda MRONJ riskinin yedi kat daha fazla olduğu bildirilmiştir (Silverman ve Landesberg 2009).

Yaş, ırk, kanser diagnozu MRONJ gelişimi açısından demografik risk faktörleri olarak belirtilmiştir (McLeod ve ark 2007). Hoff ve ark. (2008) i.v bifosfonat kullanan hastalarda yaptıkları çalışmalarda artan yaş ile MRONJ arasında yakın bir ilişki tespit edilmiştir (Hoff ve ark 2008). Cinsiyetin MRONJ gelişimi ile ilişkisini gösteren herhangi bir çalışma mevcut olmamakla birlikte, Badros ve ark. (2006) beyaz ırktan olan hastaların siyah ırktan olanlara göre daha yüksek riskle karşı karşıya olduklarını rapor etmişleridir (Badros ve ark 2006). Malignite tipinin MRONJ gelişimini etkilediği yönünde herhangi bir bulgu mevcut değildir ancak metastatik bir odak varlığı ile MRONJ arasında bir ilişki mevcuttur. Bu durum MRONJ'un ayırıcı tanısında çene kemiği metastazlarının göz önünde bulundurulması gerekliliğini ortaya koymaktadır (Wessel ve ark 2008).

Genetik düzensizliklerin MRONJ gelişiminde önemli risk faktörlerinden biri olduğu düşünülmektedir. Multiple myeloma hastalarında Sitokrom P450-2C genindeki tek nükleotid polimorfizmlerinin [CYP2C8], i.v bifosfonat kullanımında MRONJ riskini artırdığı belirtilmiştir (Sarasquete ve ark 2008). Bununla birlikte Katz ve ark. (2011) multiple myeloma hastalarında kollajen Tip 1, alfa 1 (COL1A1), matriks metalloproteinaz 2 (MMP 2), reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B (RANK), osteoprotegerin (OPG) ve osteopontin (OPN)'deki tek nükleotid polimorfizmlerinin de MRONJ riskini artırdığını belirtmiştir (Katz ve ark 2011).

### **1.12. Antirezorptif ve Antianjiojenik İlaç Tedavisine Başlamadan Önce Alınması Gereken Önlemler**

Yapılan birçok çalışma, MRONJ vakalarının büyük çoğunluğunun dental cerrahi travmalar sonucu geliştiğini göstermektedir. İlaçlarla ilişkili çene osteonekrozunu engelleme en etkin yolu, ilaç kullanımına başlamadan önce tüm dental tedavilerin tamamlanması ve optimal ağız hijyeninin sağlanmasıdır. İlaç



tedavisine başlandıktan sonra hastanın yakın takibinin yanı sıra invaziv dental işlemlerden kaçınmak ve olası inflamatuvar dental odakların zaman kaybetmeden kontrol altına alınması diğer önlemlerdir (Marx ve ark 2005, Ruggiero ve Mehrotra 2009).

Akut veya kronik apseli, restore edilemeyecek veya ileri derecede periodontal hastalığı olan dişler normal yara iyileşmesine ve doğal kemik rejenerasyonuna zaman tanıyabilecek şekilde ilaç tedavisine başlamadan önce çekilmelidir. Diş çekimlerini takiben diş taşı temizliği, gerekli diş tedavileri, restorasyonları ve kanal tedavileri yapılmalıdır. Endikasyon olduğunda, sabit veya bölümlü protez yapılması ile hastaya ideal ağız fonksiyonunun kazandırılması da ilaç tedavisi öncesi tamamlanmalıdır. Dental implant destekli protetik rehabilitasyon, cerrahi ve protetik aşamaları uzun süre gerektirdiğinden ve yerleştirilen implantların kısa veya uzun dönemde osteonekroz gelişiminde rol oynayabileceği göz önüne alınarak planlanmalıdır. Gömülü dişler, tamamen kemik ile örtülü olduğunda klinik ve radyolojik olarak enfeksiyon odağı riski yaratmadığında kontrol radyografileri ile izlenmek üzere bırakılabilir (Marx ve ark 2005, Ruggiero ve ark 2009).

Benzer olarak tek ve küçük toruslar cerrahi müdahale gerektirmez, ancak multilobüler ve üzeri ince gergin mukoza ile örtülü ve travmaya duyarlı olan toruslar özellikle intravenöz bifosfonat tedavisine başlamadan önce cerrahi olarak düzeltilmelidir. Kanser hastalarında enfeksiyona yatkınlık göz önüne alınarak tüm cerrahi işlemlerin antibakteriyel tedavi ile desteklenmesi de büyük önem taşımaktadır (Ruggiero ve ark 2009).

### **1.13. Antirezorptif ve Antianjiyojenik İlaç Tedavisi Almakta Olan Hastaların Dental ve Medikal Yönden Değerlendirilmesi**

Diş hekimi/oral maksillofasiyal cerrah ilaç tedavisi almakta/almış olan hastanın medikal hikayesini ve kayıtlarını detaylı olarak öğrenmelidir. Kullanılan ilacın verilmiş nedeni, türü, verilmiş yolu, dozu, kullanım süresi ve aldığı diğer ilaçları öğrenmelidir (Ruggiero ve ark 2009, Ruggiero ve ark 2014).

Klinik muayenede ise; ağız hijyeni, enfeksiyon bulgusu veren veya enfeksiyona yatkın olan dişler ve çevre dokular değerlendirilirken dişlerin mobilitesi, ekspoz kemik varlığı (özellikle mandibular posterior lingual korteksi ve torus

bölgeleri), fistül yolu olup olmadığı ve bu bulgulara ağrının eşlik edip etmediği belirlenmelidir (Ruggiero ve ark 2009, Ruggiero ve ark 2014).

Panoramik ve periapikal radyografik incelemelerde kemik yapı osteolizis ve ilgili bölge kemik yoğunluğundaki olası artış yönünden değerlendirilmelidir. Periodontal ligament aralığı ve lamina dura dikkatle incelenmelidir. Lamina duranın sklerotik görünümünün subklinik bifosfonat toksisitesi yönünden uyarıcı bulgu olduğu bilinmektedir (Reid 2009).

İntravenöz antirezortif ve antianjiojenik ilaç tedavisi almakta olan hastalarda dental tedavinin temel amacı daha öncede belirtildiği gibi öncelikle optimal oral hijyeni sağlamak ve sürekliliğini korumaktır. Bu önlem ile çene kemiklerinde MRONJ gelişme ihtimali minimize edilmiş olur. Zorunlu olmadıkça diş çekimi ve benzeri oral cerrahi müdahalelerden kaçınılmalıdır (Marx 2007, Ruggiero ve Woo 2008).

#### **1.14. MRONJ Tedavisi**

MRONJ hastalarında tedavi planı, ağrının azaltılması, yumuşak ve sert dokuda oluşan enfeksiyonun kontrol altına alınması ve nekrozun ilerlemesinin durdurulmasına yöneliktir (Migliorati ve ark 2010, Ruggiero ve ark 2014).

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Derneği (AAOMS)'nin 2009 yılında ilk defa daha sonra AAOMS-2014 Position Paper ve İnternational Consensus Guidelines 2015 raporunda belirtilen MRONJ'un evrelerine göre risk kategorisi önerileri dikkate alınarak tedavi protokolü belirlenmiştir (Ruggiero ve ark 2009, Ruggiero ve ark 2014, Otto ve ark 2015).

##### **1.14.1. Risk Grubu İçin Tedavi Yaklaşımı**

Antirezortif veya antianjiojenik tedavi almış/almakta olan, ancak MRONJ ile ilgili bir bulgu vermeyen, risk grubu hastalarda herhangi bir tedavi uygulamasına gerek yoktur. Bu gruptaki hastalar, ideal ağız hijyeninin sağlanması, MRONJ gelişim riski, belirtileri ve bulguları konusunda detaylı olarak bilgilendirilmeli ve rutin dental kontrol yaptırımları belirtilmelidir (Ruggiero ve ark 2014).

#### **1.14.2. Evre-0 Grubu İçin Tedavi Yaklaşımı**

Semptomlara yönelik tedavi uygulanır, çürük ve periodontal hastalık gibi lokal risk faktörleri ortadan kaldırılır. Kronik ağrının giderilmesi, enfeksiyon kontrolü için analjezikler, antiseptikler ve antibiyotik kullanımı önerilir. Hastalığın daha ileri evrelere ilerleme potansiyeli göz önüne alındığında bu hastalar yakın takip altına alınmalıdır (Ruggiero ve ark 2014).

#### **1.14.3. Evre-1 Grubu İçin Tedavi Yaklaşımı**

Aseptomatik ekspoz kemik alanlarının genellikle bir tedavi gerektirmediği, ancak günde 3 kez %0,12'lik klorheksidin irrigasyonu ile ağız boşluğunda antimikrobiyal etkinliğin sağlanmasının yeterli olduğu ve bu yolla lezyonların kontrol altında tutulabileceği önerilmektedir. Hastanın sistemik durumu elverişli olduğunda, medikal tedavinin, cerrahi tedavi ile desteklenmesi çoğu hastada başarılı sonuçlar sağlasa da yara ağızlarının açılması nekrotik ekspoz kemik alanlarının yeniden gelişmesine neden olabilir. Cerrahi işlemin hastanın onkoloğunun görüşü ve onayı alınarak ilaç tedavisine ara verilerek yapılması değerlendirilmelidir (Ruggiero ve ark 2014).

#### **1.14.4. Evre-2 Grubu İçin Tedavi Yaklaşımı**

Bu evredeki hastalar, antimikrobiyal gargaraların, antibiyotiklerle birlikte kullanılması olumlu sonuçlar vermektedir. MRONJ'un kemiğin yenilenme sürecindeki baskılanma sonucu olduğu ve herhangi bir primer enfeksiyöz odaktan gelişmediği öne sürülmekte ise de zaman içerisinde klinik tabloya enfeksiyon bulgularının dahil olması antibiyotik kullanımını zorunlu hale getirir. MRONJ lezyonlarından izole edilen mikroorganizmaların büyük çoğunluğunun penisilin grubu antibiyotiklere duyarlı olduğu görülmüştür. Penisilin alerjisi olan hastalarda ise kinolon, metranidazol, klindamisin, doksisisiklin ve eritromisim türevi antibiyotikler de etkindir. Ağrı ve enfeksiyon kontrol altına alındıktan sonra hastanın onkoloğu ile yapılan konsültasyon sonucu tedaviye yönelik onay alınması durumunda, MRONJ'un cerrahi tedavisi medikal tedavi ile birlikte planlanır ve uygulanır. Cerrahi işlem çevre dokulara zarar vermeyecek şekilde olabildiğince atravmatik olacak şekilde uygulanmalı ve yara ağızlarının primer olarak kapatılmasına özen gösterilmelidir (Ruggiero ve ark 2014).

#### **1.14.5. Evre-3 Grubu İçin Tedavi Yaklaşımı**

Bu evrede MRONJ ile birlikte osteolizis, fistül veya fraktür gibi daha ciddi durumlar meydana gelebilir. Hastanın sistemik durumunun elverişli olmadığı durumlarda sadece medikal tedavi ile hastanın kontrolleri devam ettirilebilir. Hastanın onkoloğundan onay alınarak bu evrede MRONJ'un antibakteriyel tedavisi ile birlikte marjinal veya segmental rezeksiyonla cerrahi tedavisi planlanabilir (Ruggiero ve ark 2014).

#### **1.14.6. MRONJ Hastalarında Antibakteriyel Tedavide Dikkat Edilmesi Gereken Unsurlar**

Oral enfeksiyonlarda vazgeçilemeyen etkin antibiyotik olan penisilin grubu antibiyotikler MRONJ'un medikal tedavisinde de ilk sırada yer almaktadır (Marx 2007).

MRONJ vakalarında başlangıçta 500 mg penisilin günde 4 kez olmak üzere önerilen rejim gerekli görüldüğü zaman doz artışı ile değiştirilebilir ve enfeksiyonu kontrol altına alınana kadar uzun süre kullanılabilir. Penisilin iyi tolere edilebilen, toksik olmayan ve dirençli suş gelişim olasılığı az olan özellikleri uzun süreli kullanımına olanak sağlar (Marx 2007).

Penisiline alerji veya direnç söz konusu olduğu zaman aşağıda belirtilen antibiyotik seçenekleri kullanılabilir.

- Doksisisiklin günde 1 kez 100 mg olmak üzere uzun süreli uygulanabilir.
- Levofloksasin günde 1 kez 500 mg olarak uygulanabilir, ancak uzun süreli kullanımı toksisiteye neden olabilir.
- Eritromisin günde 3 kez 400 mg uygulanabilir. Uzun süreli kullanımına bağlı toksisite gelişebilir.
- Metronidazol günde 3 kez 500 mg olarak yukarıda belirtilen antibiyotiklere tek başına cevap alınmadığı durumlarda antibakteriyel rejime en fazla 10 gün süre ile eklenir (Marx 2007).

#### 1.14.7. MRONJ Tedavisinde Medikal / Cerrahi Tedaviye Destek Tedaviler

MRONJ tedavisinde medikal, medikal/cerrahi tedavi yöntemlerine ilave olarak iyileşme sürecini desteklemek ve hızlandırmak amacı ile alternatif minimal invaziv tedavi yöntemleri önerilmektedir (Marx ve ark 2005, Ruggiero ve Mehrotra 2009). Bu alternatif minimal invaziv tedavi yöntemleri; hiperbarik oksijen tedavisi (HBO), paratiroid hormon (PTH), trombosit zengin plazma (TZP), ozon tedavisi ve düşük doz lazer tedavisi (DDLTL) gibi yöntemlerden oluşur (Adornato ve ark 2007, Agrillo ve ark 2007, Freiburger ve ark 2007, Vescovi ve ark 2008).

HBO dokulara ulaşan kanın oksijen içeriğini ve dokulara ulaşan oksijen miktarını arttırmayı hedefleyen bir tedavi yöntemidir. HBO'nun radyoterapi sonrasında hipoksik, hipovasküler ve hiposellüler hale gelen dokuların iyileşmesine katkı sağladığı bildirilmiştir. (Jedrusik-Pawlowska ve ark 2010). Bunun üzerine HBO'nun MRONJ tedavisinde kullanımı gündeme gelmiştir. Freiburger ve ark. (2007) MRONJ gözlenen 16 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada uygulanan HBO'nun lezyonların sayı ve boyutlarında anlamlı derecede azalma olduğunu tespit etmişlerdir (Freiburger ve ark 2007). Doku iyileşmesini hızlandırması, enflamasyonu azaltması, kök hücre göçünü indüklemesi ve kemik döngüsündeki baskılanmayı kontrol altında tutması gibi etkileri nedeniyle MRONJ tedavisinde etkin rol oynadığı düşünülmektedir (Erkan ve ark 2009, Freiburger 2009). HBO tedavisi ile arttırılan oksijen düzeyinin angiogenez süreci üzerinde olumlu etkileri olduğu ve inert gazların eliminasyonunu sağladığı da bilinmektedir (Niinikoski 2004). Son yıllarda yapılan çalışmalar ile HBO tedavisinin yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkilerinin hücresel sinyalizasyon süreçlerine etki eden 'Reaktif Oksijen Türleri' ve 'Reaktif Nitrojen Türleri'nin oluşumunu sağladığı da bildirilmiştir (Freiburger 2009).

Ozon terapisi, endojen antioksidan sistemleri uyararak oksidatif şartları düzenler, ayrıca reaktif oksijen türlerinin üretimi için gerekli olan ksantin/ksantin oksidaz yolunu bloke eder ve böylece kemik defektlerinin iyileşmesine katkı sağlar. Agrillo ve ark. (2006) MRONJ gözlenen 30 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmada ozon terapisinin lezyonların iyileşmesini hızlandığını belirtmişlerdir (Agrillo ve ark 2006). Ozon terapisinin cerrahi debridman öncesinde, sırasında ve sonrasında olmak üzere toplam 20 gün boyunca uygulama yapıldığı ve MRONJ gelişimini önlediği bildirilmiştir. Ozon terapisinin mikroorganizmalar üzerine

germisid etki sağlaması, doku hasarı oluşturmaması ve analjezik etkinliğinin bulunması ozon terapisinin MRONJ tedavisinde kullanımını yaygınlaştırmaktadır (Clavo ve ark 2004).

Trombositten zengin plazma (TZP) periferel kandaki normal büyüme faktörü oranından 4-6 kat daha fazla büyüme faktörü içermektedir (Weibrich ve ark 2002). TZP'nin yumuşak ve sert doku iyileşmesindeki olumlu etkileri MRONJ tedavisinde kullanımını gündeme getirmiştir. Coviello ve ark. (2012) multiple myeloma hastalarında diş çekiminin takiben gelişen MRONJ olgularında yapılan cerrahi debridman bölgelerine TZP uygulaması ile olumlu sonuç elde ettiklerini rapor etmişleridir (Coviello ve ark 2012). Benzer olumlu sonuçları Curi ve ark.'nın (2011) ileri evre MRONJ lezyonlarına parsiyel rezeksiyonu takiben TZP uyguladıkları çalışmalarında elde etmişlerdir (Curi ve ark 2011).

Yumuşak doku lazerinin biyostimulasyon etkisi ile doku iyileşmesini hızlandırmasının yanı sıra antiseptik etkinliğinin bulunması düşük düzeyli lazer tedavisinin MRONJ tedavisinde kullanımını gündeme getirmiştir (Rugani ve ark 2010). Scoletta ve ark. (2010) MRONJ gözlenen 20 hasta ile yaptıkları prospektif çalışmada 904 nm dalga boyunda uygulanan lazer biyostimlasyonun lezyonların boyutu, dem ve halitozis üzerine olumlu etkileri olduğunu belirtmiştir. Hastalarda hissedilen ağrı, dem, py akışı ve fistül oluşumu gibi parametrelerde iyileşme tespit edilmesi DDLT'nin yaygınlaşmasını sağlamaktadır (Scoletta ve ark 2010).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın yürütülebilmesi için Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 15.02.2018 toplantı tarihli etik kurul onayı alınmıştır (EK-A).

Bu çalışmaya Türkiye'de Üniversite Hastanesi (Ü.H), Devlet Hastanesi (D.H) veya herhangi bir Özel Sağlık Kuruluşu'nda (Ö.S.K) medikal onkoloji uzmanı olarak çalışan hekimler dahil edilmiştir. Araştırmaya dahil olan katılımcılara herhangi bir yönlendirme olmaksızın anket formunu doldurmaları istenmiştir.

Çalışma, literatür taraması sonucunda, bifosfonatlar, diğer antirezortif ve antianjiyogenik ilaçlarla ilişkili çene osteonekrozu ile ilgili diş hekimleri, diş hekimliği öğrencileri ve onkologların tutumunu değerlendirmek için yapılmış önceki çalışmalarda kullanılan anket formları değerlendirilerek hazırladığımız yeni bir anket formu üzerinden gerçekleştirilmiştir.

Anket; onkoloji uzmanlarının demografik bilgileri, onkoloji uzmanı olarak çalıştıkları süre, bifosfonat grubu ilaçları hangi hastalarda kullandıkları, uygulama yolu olarak tercihleri, reçete ettikleri ilaçları, diş hekimleri ile yaptıkları aylık konsültasyon sayısı, diş hekimlerinin medikal onkoloji uzmanları ile yaptıkları aylık konsültasyon sayısı, bu ilaç gruplarının kullanımına bağlı karşılaştıkları komplikasyonlar, medikal ilaçlarla ilişkili çene osteonekrozu ile karşılaşma sıklığı ve bu komplikasyonun tedavisindeki önerilerini içeren toplam 16 sorudan oluşmaktadır (EK-B).

Medikal onkoloji uzmanlarına doğrudan ulaşılarak veya e-posta yoluyla anket gönderilerek doldurmaları istenmiştir. Türk Tıbbi Onkoloji Derneği'ne kayıtlı 583 tıbbi onkoloji uzmanına yazılı veya e-mail yoluyla anketler ulaştırıldı. Mail yoluyla 27 onkoloji uzmanından yanıt alınmış ancak 5 tanesi anket sorularının tamamına cevap vermediği için çalışmaya dahil edilmemiştir. Doğrudan 40 onkoloji uzmanı ile görüşülmüş ve bunlardan 28 tanesi anket sorularına tam olarak cevap vermiş ve çalışmaya dahil edilmiştir. Toplamda 50 onkoloji uzmanı çalışmamıza dahil edilmiştir.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS 21.0 istatistik paket programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken

tanımlayıcı istatistiksel metotlar (frekans, yüzde, ortalama, standart sapma) kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar %95 güven aralığında,  $p < 0,05$  anlamlılık düzeyinde değerlendirilmiştir.





### 3. BULGULAR

**Tablo 3.1** Katılımcıların cinsiyet dağılımı

Cinsiyet	Sayı (N)	Yüzde (%)
Erkek	31	62,0
Kadın	19	38,0
Toplam	50	100,0

Çalışmaya 31 (%62) erkek, 19 (%38) kadın toplam 50 medikal onkoloji uzmanı katılmıştır.

**Tablo 3.2** Medikal onkoloji uzmanı olarak çalıştığınız yıl

	Min.	Max.	Ortalama	Std. sapma
Tıbbi onkoloji uzmanı olarak çalıştığınız yıl sayısı	2	25	8,3	5,92

Tıbbi onkoloji uzmanı olarak çalışma yılına bakıldığında anketimize katılan medikal onkoloji uzmanlarının min. 2 yıl max. 25 yıl ve ortalama  $8,30 \pm 5,92$  yıllık tecrübeye sahip olduğu görülmektedir.

**Tablo 3.3** Katılımcıların çalıştıkları kuruma göre dağılımı

Çalıştığı Kurum	Sayı (N)	Yüzde (%)
Ü.H	23	46,0
D.H	21	42,0
Ö.S.K	6	12,0
Toplam	50	100,0

Çalışmaya katılan medikal onkoloji uzmanlarının 23 (%46) tanesi üniversite hastanesinde, 21 (%42) tanesi devlet hastanesinde ve 6 (%12) tanesi özel sağlık kuruluşunda çalışmaktadır.

**Tablo 3.4** Bifosfonat grubu ilaçları hangi hastalarınıza reçete etmekteyiz

Bifosfonat grubu ilaçları hangi hastalarınıza reçete etmekteyiz	Sayı (N)	Yüzde (%)
Paget hastalığı	1	2,0
Osteoporoz	28	56,0
Malign hiperkalsemi	46	92,0
Multiple myeloma	15	30,0
Malign tümörlerin kemik metastazları	45	90,0

Çalışmaya katılan medikal onkoloji uzmanlarından 1'i (%2) Paget Hastalığı için, 28'i (%56) osteoporoz için, 46'sı (%92) malign hiperkalsemi için, 15'i (%30) multiple myeloma için ve 45'i (%90) malign tümörlerin kemik metastazları için bifosfonat grubu ilaçları reçete etmektedir.

**Tablo 3.5** Aylık reçete ettiğiniz bifosfonat grubu ilaç sayınız

Aylık reçete ettiğiniz bifosfonat grubu ilaç sayınız	Sayı (N)	Yüzde (%)
0-2	1	2,0
3-5	3	6,0
6-10	8	16,0
11-20	13	26,0
20'den fazla	25	50,0
Toplam	50	100,0

Çalışmaya katılan medikal onkoloji uzmanlarının aylık reçete ettikleri bifosfonat grubu ilaç sayısına bakıldığında 1'i (%2) 0-2 adet, 3'ü (%6) 3-5 adet, 8'i (%16) 6-10 adet, 13'ü (%26) 11-20 adet ve 25'i (%50) 20'den fazla bifosfonat grubu ilaç reçete etmektedir.

**Tablo 3.6** Aylık reçete edilen ilaç sayısının medikal onkoloji uzmanların cinsiyetine göre dağılımı

Aylık reçete ettiğiniz bifosfonat grubu ilaç sayınız		Cinsiyet		Toplam	Pearson Chi-Square	Sig. (p)
		Erkek	Kadın			
0-2	Sayı (N)	1	0	1	2,531	0,639
	Yüzde (%)	100,0	0,0	100,0		
3-5	Sayı (N)	1	2	3		
	Yüzde (%)	33,3	66,7	100,0		
6-10	Sayı (N)	4	4	8		
	Yüzde (%)	50,0	50,0	100,0		
11-20	Sayı (N)	8	5	13		
	Yüzde (%)	61,5	38,5	100,0		
20'den fazla	Sayı (N)	17	8	25		
	Yüzde (%)	68,0	32,0	100,0		
Toplam	Sayı (N)	31	19	50		
	Yüzde (%)	62,0	38,0	100,0		

Aylık reçete edilen ilaç sayısının medikal onkoloji uzmanlarını cinsiyetine göre dağılımına bakıldığında; 0-2 adet reçete edenlerin 1'inin (%100) erkek; 3-5 adet reçete

edenlerin 1'inin (%33,3) erkek, 2'sinin (%66,7) kadın; 6-10 adet reçete edenlerin 4'ünün (%50) erkek, 4'ünün (%50) kadın; 11-20 adet reçete edenlerin 8'inin (%61,5) erkek, 5'inin (%35,5) kadın; 20'den fazla reçete edenlerin 17'sinin (%68) erkek, 8'inin (%32) kadın olduğu görülmektedir. Aylık reçete edilen ilaç sayısı ile medikal onkoloji uzmanlarının cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 3.7** Aylık reçete edilen ilaç sayısının medikal onkoloji uzmanların çalıştıkları kuruma göre dağılımı

Aylık reçete ettiğiniz bifosfonat grubu ilaç sayınız		Çalıştığı kurum			Toplam	Pearson Chi-Square	Sig. (p)
		Ü.H	D.H	Ö.S.K			
0-2	Sayı (N)	0	1	0	1	9,291	0,318
	Yüzde (%)	0,0	100,0	0,0	100,0		
3-5	Sayı (N)	0	3	0	3		
	Yüzde (%)	0,0	100,0	0,0	100,0		
6-10	Sayı (N)	4	4	0	8		
	Yüzde (%)	50,0	50,0	0,0	100,0		
11-20	Sayı (N)	7	3	3	13		
	Yüzde (%)	53,8	23,1	23,1	100,0		
20'den fazla	Sayı (N)	12	10	3	25		
	Yüzde (%)	48,0	40,0	12,0	100,0		
Toplam	Sayı (N)	23	21	6	50		
	Yüzde (%)	46,0	42,0	12,0	100,0		

Aylık reçete edilen ilaç sayısının medikal onkoloji uzmanlarını çalıştıkları kuruma göre dağılımına bakıldığında; 0-2 adet reçete eden 1 kişinin devlet hastanesinde; 3-5 adet reçete eden 3 kişinin devlet hastanesinde; 6-10 adet reçete edenlerin 4'ünün (%50) üniversite hastanesinde, 4'ünün (%50) devlet hastanesinde; 11-20 adet reçete edenlerin 7'sinin (%53,8) üniversite hastanesinde, 3'ünün (%23,1) devlet hastanesinde, 3'ünün (%23,1) özel sağlık kuruluşunda; 20'den fazla reçete edenlerin 12'sinin (%48) üniversite hastanesinde, 10'unun (%40) devlet hastanesinde, 3'ünün (%12) özel sağlık kuruluşunda çalıştığı görülmektedir. Aylık reçete edilen ilaç sayısı ile medikal onkoloji uzmanlarının çalıştıkları kurum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 3.8** İ.v veya oral uygulama tercihi dağılımı

Oral ve i.v uygulama tercihi	Sayı (N)	Yüzde (%)
%100 i.v- %0 oral	14	28,0
%80 i.v- %20 oral	30	60,0
%60 i.v- %40 oral	5	10,0
%40 i.v- %60 oral	1	2,0
<b>Toplam</b>	<b>50</b>	<b>100,0</b>

Bifosfonat grubu ilaçları i.v veya oral uygulama tercihine bakıldığında; medikal onkoloji uzmanlarının 14'ünün (%28) %100 i.v-%0 oral uygulamayı, 30'unun (%60) %80 i.v-%20 oral uygulamayı, 5'inin (%10) %60 i.v- %40 oral uygulamayı ve 1'inin (%2) %40 i.v-%60 oral uygulamayı tercih ettiği görülmektedir.

**Tablo 3.9** İ.v veya oral uygulama tercihinin medikal onkoloji uzmanlarının cinsiyetine göre dağılımı

Oral ve i.v uygulama tercihi	Cinsiyet		Toplam	Pearson Chi-Square	Sig. (p)	
	Erkek	Kadın				
%100 i.v-%0 oral	Sayı (N)	10	4	14	2,219	0,528
	Yüzde (%)	71,4	28,6	100,0		
%80 i.v- %20 oral	Sayı (N)	18	12	30		
	Yüzde (%)	60,0	40,0	100,0		
%60 i.v- %40 oral	Sayı (N)	3	2	5		
	Yüzde (%)	60,0	40,0	100,0		
%40 i.v- %60 oral	Sayı (N)	0	1	1		
	Yüzde (%)	0,0	100,0	100,0		
%20 i.v- %80 oral	Sayı (N)	0	0	0		
	Yüzde (%)	0,0	0,0	0,0		
%0 i.v- %100 oral	Sayı (N)	0	0	0		
	Yüzde (%)	0,0	0,0	0,0		
<b>Toplam</b>	Sayı (N)	31	19	50		
	Yüzde (%)	62,0	38,0	100,0		

İ.v veya oral uygulama tercihinin medikal onkoloji uzmanlarının cinsiyetine göre dağılımına bakıldığında; %100 i.v-%0 oral uygulamayı tercih edenlerin 10'unun (%71,4) erkek, 4'ünün (%28,6) kadın; %80 i.v-%20 oral uygulamayı tercih edenlerin 18'inin (%60) erkek, 12'sinin (%40) kadın; %60 i.v-%40 oral uygulamayı tercih edenlerin 3'ünün (%60) erkek, 2'sinin (%40) kadın ve %40 i.v-%60 oral uygulamayı tercih eden 1 kişinin kadın olduğu görülmektedir. İ.v veya oral uygulama tercihi ile

medikal onkoloji uzmanlarının cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ )

**Tablo 3.10** İ.v veya oral uygulama tercihinin medikal onkoloji uzmanlarının çalıştıkları kuruma göre dağılımı

Oral ve i.v uygulama tercihi		Çalıştığı kurum			Toplam	Perarson Chi-Square	Sig. (p)
		Ü.H	D.H	Ö.SK			
%100 i.v- %0 oral	Sayı (N)	7	4	3	14	11,489	0,074
	Yüzde (%)	50,0	28,6	21,4	100,0		
%80 i.v- %20 oral	Sayı (N)	13	16	1	30		
	Yüzde (%)	43,3	53,3	3,3	100,0		
%60 i.v- %40 oral	Sayı (N)	3	0	2	5		
	Yüzde (%)	60,0	0,0	40,0	100,0		
%40 i.v- %60 oral	Sayı (N)	0	1	0	1		
	Yüzde (%)	0,0	100,0	0,0	100,0		
%20 i.v- %80 oral	Sayı (N)	0	0	0	0		
	Yüzde (%)	0,0	0,0	0,0	0,0		
%0 i.v- %100 oral	Sayı (N)	0	0	0	0		
	Yüzde (%)	0,0	0,0	0,0	0,0		
Toplam	Sayı (N)	23	21	6	50		
	Yüzde (%)	46,0	42,0	12,0	100,0		

İ.v veya oral uygulama tercihinin medikal onkoloji uzmanlarının çalıştıkları kuruma göre dağılımına bakıldığında; %100 i.v-%0 oral uygulamayı tercih edenlerin 7'sinin (%50) üniversite hastanesinde, 4'ünün (%28,4) devlet hastanesinde, 3'ünün (%21,4) özel sağlık kuruluşunda; %80 i.v-%20 oral uygulamayı tercih edenlerin 13'ünün (%43,3) üniversite hastanesinde, 16'sının (%53,3) devlet hastanesinde, 1'inin (%3,3) özel sağlık kuruluşunda; %60 i.v-%40 oral uygulamayı tercih edenlerin 3'ünün (%60) üniversite hastanesinde, 2'sinin (%40) özel sağlık kuruluşunda ve %40 i.v-%60 oral uygulamayı tercih eden 1 kişinin devlet hastanesinde çalıştığı görülmektedir. İ.v veya oral uygulama tercihi ile medikal onkoloji uzmanlarının çalıştıkları kurum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 3.11** Oral tercih edilen ilaçları kullanma sıklığı

Oral tercih ettiğiniz ilaçları kullanma sıklığı	Clodronate		Ibandronate		Alendronate		Etidronate	
	Sayı (N)	Yüzde (%)	Sayı (N)	Yüzde (%)	Sayı (N)	Yüzde (%)	Sayı (N)	Yüzde (%)
Reçete etmiyorum	33	66,0	15	30,0	33	66,0	48	96,0
Nadir	11	22,0	5	10,0	4	8,0	2	4,0
Ara sıra	2	4,0	16	32,0	7	14,0	0	0,0
Sık	3	6,0	11	22,0	4	8,0	0	0,0
En sık	1	2,0	3	6,0	2	4,0	0	0,0
Toplam	50	100,0	50	100,0	50	100,0	50	100,0

Oral olarak tercih edilen ilaçlardan Clodronate'ı tercih etme sıklığına bakıldığında; medikal onkoloji uzmanlarını 33'ünün (%66) reçete etmediği, 11'inin (%22) nadir olarak reçete ettiği, 2'sinin (%6) ara sıra reçete ettiği, 3'ünün (%6) sık reçete ettiği ve 1'inin (%2) en sık reçete ettiği görülmektedir. Ibandronate'ı reçete etme sıklığına bakıldığında; 15'inin (%30) reçete etmediği, 5'inin (%10) nadir olarak reçete ettiği, 16'sının (%32) ara sıra reçete ettiği, 11'inin (%22) sık reçete ettiği ve 3'ünün (%6) en sık reçete ettiği görülmektedir. Alendronate'ı reçete etme sıklığına bakıldığında; 33'ünün (%66) reçete etmediği, 4'ünün (%8) nadir olarak reçete ettiği, 7'sinin (%14) ara sıra reçete ettiği, 4'ünün (%8) sık reçete ettiği ve 2'sinin (%4) en sık reçete ettiği görülmektedir. Etidronate'ı reçete etme sıklığına bakıldığında; 48'inin (%96) reçete etmediği ve 2'sinin (%4) nadir olarak reçete ettiği görülmektedir.

**Tablo 3.12** Oral tercih edilen ilaçları kullanma sıklığının medikal onkoloji uzmanlarının cinsiyetine göre dağılımı

Oral tercih ettiğiniz ilaçları kullanma sıklığı		Clodronate		Ibandronate		Alendronate		Etidronate	
		Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
Reçete Etmiyorum	Sayı (N)	22	11	11	4	20	13	31	17
	Yüzde (%)	66,7	33,3	73,3	26,7	60,6	39,4	64,6	35,4
Nadir	Sayı (N)	5	6	3	2	2	2	0	2
	Yüzde (%)	45,5	54,5	60,0	40,0	50,0	50,0	0,0	100,0
Ara Sıra	Sayı (N)	1	1	9	7	4	3	0	0
	Yüzde (%)	50,0	50,0	56,3	43,8	57,1	42,9	0,0	0,0
Sık	Sayı (N)	2	1	6	5	3	1	0	0
	Yüzde (%)	66,7	33,3	54,5	45,5	75,0%	25,0	0,0	0,0
En Sık	Sayı (N)	1	0	2	1	2	0	0	0
	Yüzde (%)	100,0	0,0	66,7	33,3	100,0	0,0	0,0	0,0
Toplam	Sayı (N)	31	19	31	19	31	19	31	19
	Yüzde (%)	62,0	38,0	62,0	38,0	62,0	38,0	62,0	38,0
Pearson Chi-Square		2,346		1,338		1,855		3,399	
Sig.(P)		0,672		0,855		0,762		0,065	

Oral olarak tercih edilen ilaçları kullanma sıklığının medikal onkoloji uzmanlarının cinsiyetine göre dağılımına bakıldığında; Clodronate'ı reçete etmiyorum diyenlerin 22'sinin (%66,7) erkek, 11'inin (%33,3) kadın; nadir olarak reçete ediyorum diyenlerin 5'inin (%45,5) erkek, 6'sının (%54,5) kadın; ara sıra reçete ediyorum diyenlerin 1'inin (%50) erkek, 1'inin (%50) kadın; sık reçete ediyorum diyenlerin 2'sinin (%66,7) erkek, 1'inin (%33,3) kadın; en sık reçete ediyorum diyen 1 kişinin kadın olduğu görülmektedir. İbandronate'ı reçete etmiyorum diyenlerin 11'ini (%73,3) erkek, 4'ünün (%26,7) kadın; nadir reçete ediyorum diyenlerin 3'ünün (%60) erkek, 2'sinin (%40) kadın; ara sıra reçete ediyorum diyenlerin 9'unun (%56,3) erkek, 7'sinin (%43,7) kadın; sık reçete ediyorum diyenlerin 6'sının (%54,5) erkek, 5'inin (%45,5) kadın; en sık reçete ediyorum diyenlerin 2'sini (%66,7) erkek, 1'ini (%33,3) kadın olduğu görülmektedir. Alendronate'ı reçete etmiyorum diyenlerin 20'sinin (%60,6) erkek, 13'ünün (%39,4) kadın; nadir reçete ediyorum diyenlerin 2'sini (%50) erkek, 2'sini (%50) kadın; ara sıra reçete ediyorum diyenlerin 4'ünün (%57,1) erkek, 3'ünün (%42,9) kadın; sık reçete ediyorum diyenlerin 3'ünün (%75) erkek, 1'inin (%25) kadın; en sık reçete ediyorum diyen 2 kişinin erkek olduğu görülmektedir. Etidronate'ı reçete etmiyorum diyenlerin 31'inin (%64,6) erkek,

27'sinin (%35,4) kadın; nadir reçete ediyorum diyen 2'sinin kadın olduğu görülmektedir. Oral olarak tercih edilen ilaçları kullanma sıklığı ile medikal onkoloji uzmanlarının cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 3.13** Oral olarak tercih edilen ilaçları kullanma sıklığı ile medikal onkoloji uzmanlarının çalıştıkları kuruma göre dağılımı

Oral tercih ettiğiniz ilaçları kullanma sıklığı		Clodronate			Ibandronate			Alendronate			Etidronate		
		Ü.H	D.H	Ö.S.K	Ü.H	D.H	Ö.S.K	Ü.H	D.H	Ö.S.K	Ü.H	D.H	Ö.S.K
Reçete Etmiyorum	Sayı (N)	15	12	6	8	5	2	16	13	4	22	20	6
	Yüzde (%)	45,5	36,4	18,2	53,3	33,3	13,3	48,5	39,4	12,1	45,8	41,7	12,5
Nadir	Sayı (N)	5	6	0	1	3	1	2	2	0	1	1	0
	Yüzde (%)	45,5	54,5	0,0	20,0	60,0	20,0	50,0	50,0	0,0	50,0	50,0	0,0
Ara Sıra	Sayı (N)	0	2	0	6	8	2	4	2	1	0	0	0
	Yüzde (%)	0,0	100,0	0,0	37,5	50,0	12,5	57,1	28,6	14,3	0,0	0,0	0,0
Sık	Sayı (N)	3	0	0	5	5	1	1	2	1	0	0	0
	Yüzde (%)	100,0	0,0	0,0	45,5	45,5	9,1	25,0	50,0	25,0	0,0	0,0	0,0
En Sık	Sayı (N)	0	1	0	3	0	0	0	2	0	0	0	0
	Yüzde (%)	0,0	100,0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Toplam	Sayı (N)	23	21	6	23	21	6	23	21	6	23	21	6
	Yüzde (%)	46,0	42,0	12,0	46,0	42,0	12,0	46,0	42,0	12,0	46,0	42,0	12,0
Pearson Chi-Square		10,700			5,983			4,943			0,289		
Sig.(P)		0,219			0,649			0,764			0,865		

Oral olarak tercih edilen ilaçları kullanma sıklığının medikal onkoloji uzmanlarının çalıştıkları kuruma göre dağılımına bakıldığında; Clodronate'ı reçete etmiyorum diyenlerin 15'inin (%45,5) üniversite hastanesinde, 12'sinin (%36,4) devlet hastanesinde, 6'sının (%18,2) özel sağlık kuruluşunda; nadir olarak reçete ediyorum diyenlerin 5'inin (%45,5) üniversite hastanesinde, 6'sının (%54,5) devlet hastanesinde; ara sıra reçete ediyorum diyen 2'sinin (%100) devlet hastanesinde; sık reçete ediyorum diyen 3'ünün (%100) üniversite hastanesinde; en sık reçete ediyorum diyen 1'inin (%100) devlet hastanesinde çalıştığı görülmektedir. Ibandronate'ı reçete etmiyorum diyenlerin 8'ini (%53,3) üniversite hastanesinde, 5'inin (%33,3) devlet hastanesinde 2'sinin (%13,3) özel sağlık kuruluşunda; nadir reçete ediyorum diyenlerin 1'inin (%20) üniversite hastanesinde, 3'ünün (%60) devlet hastanesinde, 1'inin (%20) özel sağlık kuruluşunda; ara sıra reçete ediyorum diyenlerin 6'sını



(%37,5) üniversite hastanesinde, 8'inin (%50) devlet hastanesinde, 2'sinin (%12,5) özel sağlık kuruluşunda; sık reçete ediyorum diyenlerin 5'inin (%45,5) üniversite hastanesinde, 5'inin (%45,5) devlet hastanesinde, 1'inin (%9,1) özel sağlık kuruluşunda; en sık reçete ediyorum diyen 3'ünün (%100) üniversite hastanesinde çalıştığı görülmektedir. Alendronate'ı reçete etmiyorum diyenlerin 16'sının (%48,5) üniversite hastanesinde, 13'ünün (%39,4) devlet hastanesinde, 4'ünün (%12,1) özel sağlık kuruluşunda; nadir reçete ediyorum diyenlerin 2'sini (%50) üniversite hastanesinde, 2'sinin (%50) devlet hastanesinde; ara sıra reçete ediyorum diyenlerin 4'ünün (%57,1) üniversite hastanesinde, 2'sinin (% 28,6) devlet hastanesinde, 1'inin (%14,3) özel sağlık kuruluşunda; sık reçete ediyorum diyenlerin 1'inin (%25) üniversite hastanesinde, 2'sinin (%50) devlet hastanesinde 1'inin (%25) özel sağlık kuruluşunda; en sık reçete ediyorum diyen 2'sinin (%100) devlet hastanesinde çalıştığı görülmektedir. Etidronate'ı reçete etmiyorum diyenlerin 22'sinin (%45,8) üniversite hastanesinde, 20'sinin (%41,7) devlet hastanesinde, 6'sının (%12,5) özel sağlık kuruluşunda; nadir reçete ediyorum diyen 1'inin (%50) üniversite hastanesinde, 1'inin (%50) devlet hastanesinde çalıştığı görülmektedir. Oral olarak tercih edilen ilaçları kullanma sıklığı ile medikal onkoloji uzmanlarının çalıştıkları kurum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 3. 14** İ.v tercih edilen ilaçları kullanma sıklığı

İ.v tercih ettiğiniz ilaçları kullanma sıklığı	Zoledronate		Pamidronate		Clodronate		Ibandronate	
	Sayı (N)	Yüzde (%)	Sayı (N)	Yüzde (%)	Sayı (N)	Yüzde (%)	Sayı (N)	Yüzde (%)
Reçete etmiyorum	0	0,0	45	90,0	44	88,0	19	38,0
Nadir	1	2,0	5	10,0	4	8,0	16	32,0
Ara sıra	2	4,0	0	0,0	2	4,0	13	26,0
Sık	6	12,0	0	0,0	0	0,0	2	4,0
En sık	41	82,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Toplam	50	100,0	50	100,0	50	100,0	50	100,0

İ.v olarak tercih edilen ilaçlardan Zoledronate'ı tercih etme sıklığına bakıldığında; medikal onkoloji uzmanlarını 1'inin (%2) nadir olarak reçete ettiği, 2'sinin (%4) ara sıra reçete ettiği, 6'sının (%12) sık reçete ettiği, 41'inin (%82) en sık reçete ettiği görülmektedir. Pamidronate'ı reçete etme sıklığına bakıldığında; 45'inin (%90) reçete etmediği, 5'inin (%10) nadir olarak reçete ettiği görülmektedir. Clodronate'ı reçete etme sıklığına bakıldığında; 44'ünün (%88) reçete etmediği,

4'ünün (%8) nadir olarak reçete ettiği, 2'sinin (%4) ara sıra reçete ettiği görülmektedir. Ibandronate'ı reçete etme sıklığına bakıldığında; 19'unun (%38) reçete etmediği, 16'sının (%32) nadir reçete ettiği, 13'ünün (%26) ara sıra reçete ettiği ve 2'sinin (%4) sık reçete ettiği görülmektedir.

**Tablo 3.15** İ.v tercih edilen ilaçları kullanma sıklığının medikal onkoloji uzmanlarının cinsiyetine göre dağılımı

İ.v tercih ettiğiniz ilaçları kullanma sıklığı		Zoledronate		Pamidronate		Clodronate		Ibandronate	
		Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
Reçete Etmeyorum	Sayı (N)	0	0	26	19	26	18	10	9
	Yüzde (%)	0,0	0,0	57,8	42,2	59,1	40,9	52,6	47,4
Nadir	Sayı (N)	0	1	5	0	3	1	14	2
	Yüzde (%)	0,0	100,0	100,0	0,0	75,0	25,0	87,5	12,5
Ara Sıra	Sayı (N)	2	0	0	0	2	0	6	7
	Yüzde (%)	100,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0	46,2	53,8
Sık	Sayı (N)	5	1	0	0	0	0	1	1
	Yüzde (%)	83,3	16,7	0,0	0,0	0,0	0,0	50,0	50,0
En Sık	Sayı (N)	24	17	0	0	0	0	0	0
	Yüzde (%)	58,5	41,5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Toplam	Sayı (N)	31	19	31	19	31	19	31	19
	Yüzde (%)	62,0	38,0	62,0	38,0	62,0	38,0	62,0	38,0
Pearson Chi-Square		4,225		3,405		1,671		6,632	
Sig.(P)		0,238		0,065		0,434		0,085	

İ.v olarak tercih edilen ilaçları kullanma sıklığının medikal onkoloji uzmanlarının cinsiyetine göre dağılımına bakıldığında; Zoledronate'ı ara sıra reçete ediyorum diyenlerin 2'sinin (%100) erkek; sık reçete ediyorum diyenlerin 5'inin (%83,3) erkek, 1'inin (%16,7) kadın; en sık reçete ediyorum diyenlerin 24'ünün (%58,5) erkek, 17'sinin (%41,5) kadın olduğu görülmektedir. Pamidronate'ı reçete etmiyorum diyenlerin 26'sının (%57,8) erkek, 19'unun (%42,2) kadın; nadir reçete ediyorum diyenlerin 5'inin (%100) erkek olduğu görülmektedir. Clodronate'ı reçete etmiyorum diyenlerin 26'sının (%59,1) erkek, 18'inin (%40,9) kadın; nadir reçete ediyorum diyenlerin 3'ünün (%75) erkek, 1'inin (%25) kadın; ara sıra reçete ediyorum diyenlerin 2'sinin (%100) erkek görülmektedir. Ibandronate'ı reçete etmiyorum diyenlerin 10'unun (%52,6) erkek, 9'sinin (%47,4) kadın; nadir reçete ediyorum diyenlerin 14'ünün (%87,5) erkek, 2'sinin (%12,5) kadın; ara sıra reçete ediyorum diyenlerin 6'sının (%46,2) erkek, 7'sinin (%53,8) kadın; sık reçete ediyorum

diyenlerin 1'inin (%50) erkek, 1'inin (%50) kadın olduğu görülmektedir. İ.v olarak tercih edilen ilaçları kullanma sıklığı ile medikal onkoloji uzmanlarının cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 3.16** İ.V tercih edilen ilaçları kullanma sıklığının medikal onkoloji uzmanlarının çalıştıkları kuruma göre dağılımı

İ.v tercih ettiğiniz ilaçları kullanma sıklığı		Zoledronate			Pamidronate			Clodronate			Ibandronate		
		Ü.H	D.H	Ö.S.K	Ü.H	D.H	Ö.S.K	Ü.H	D.H	Ö.S.K	Ü.H	D.H	Ö.S.K
Reçete Etmiyorum	Sayı (N)	0	0	0	21	20	4	22	17	5	7	9	3
	Yüzde (%)	0,0	0,0	0,0	46,7	44,4	8,9	50,0	38,6	11,4	36,8	47,4	15,8
Nadir	Sayı (N)	0	1	0	2	1	2	1	3	0	9	6	1
	Yüzde (%)	0,0	100,0	0,0	40,0	20,0	40,0	25,0	75,0	0,0	56,3	37,5	6,3
Ara Sıra	Sayı (N)	1	1	0	0	0	0	0	1	1	7	5	1
	Yüzde (%)	50,0	50,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	50,0	50,0	53,8	38,5	7,7
Sık	Sayı (N)	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1
	Yüzde (%)	83,3	16,7	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	50,0	50,0
En Sık	Sayı (N)	17	18	6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Yüzde (%)	41,5	43,9	14,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Toplam	Sayı (N)	23	21	6	23	21	6	23	21	6	23	21	6
	Yüzde (%)	46,0	42,0	12,0	46,0	42,0	12,0	46,0	42,0	12,0	46,0	42,0	12,0
Pearson Chi-Square		5,569			4,313			5,544			5,358		
Sig.(P)		0,473			0,116			0,236			0,499		

İ.v olarak tercih edilen ilaçları kullanma sıklığının medikal onkoloji uzmanlarının çalıştıkları kuruma göre dağılımına bakıldığında; Zoledronate'ı nadir olarak reçete ediyorum diyenlerin 1'inin (%100) devlet hastanesinde; ara sıra reçete ediyorum diyenlerin 1'inin (50) üniversite hastanesinde, 1'inin (%50) devlet hastanesinde; sık reçete ediyorum diyenlerin 5'inin (%83,3) üniversite hastanesinde, 1'inin (%16,7) devlet hastanesinde; en sık reçete ediyorum diyenlerin 17'sinin (%41,5) üniversite hastanesinde, 18'inin (%43,9) devlet hastanesinde, 6'sının (%14,6) özel sağlık kuruluşunda çalıştığı görülmektedir. Pamidronate'ı reçete etmiyorum diyenlerin 21'inin (%46,7) üniversite hastanesinde, 20'sinin (%44,4) devlet hastanesinde 4'ünün (%8,9) özel sağlık kuruluşunda; nadir reçete ediyorum diyenlerin 2'sinin (%40) üniversite hastanesinde, 1'inin (%20) devlet hastanesinde, 2'sinin (%40) özel sağlık kuruluşunda çalıştığı görülmektedir. Clodronate'ı reçete etmiyorum diyenlerin 22'sinin (%50,0) üniversite hastanesinde, 17'sinin (%38,6) devlet

hastanesinde, 5'inin (%11,4) özel sağlık kuruluşunda; nadir reçete ediyorum diyenlerin 1'inin (%25) üniversite hastanesinde, 3'ünün (%75) devlet hastanesinde; ara sıra reçete ediyorum diyenlerin 1'inin (%50) devlet hastanesinde, 1'inin (%50) özel sağlık kuruluşunda çalıştığı görülmektedir. Ibandronate'ı reçete etmiyorum diyenlerin 7'sinin (%36,8) üniversite hastanesinde, 9'unun (%47,4) devlet hastanesinde, 3'ünün (%15,8) özel sağlık kuruluşunda; nadir reçete ediyorum diyenlerin 9'unun (%56,3) üniversite hastanesinde, 6'sının (%37,5) devlet hastanesinde, 1'inin (%6,3) özel sağlık kuruluşunda; ara sıra reçete ediyorum diyenlerin 7'sinin (%53,8) üniversite hastanesinde, 5'inin (%38,5) devlet hastanesinde, 1'inin (%7,7) özel sağlık kuruluşunda; sık reçete ediyorum diyenlerin 1'inin (%50) devlet hastanesinde, 1'inin (%50) özel sağlık kuruluşunda çalıştığı görülmektedir. İ.v olarak tercih edilen ilaçları kullanma sıklığı ile medikal onkoloji uzmanlarının çalıştıkları kurum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 3.17** Diş hekimi konsültasyonuna hangi durumda ihtiyaç duyarsınız

Diş hekimi konsültasyonuna hangi durumlarda ihtiyaç duyarsınız	Sayı (N)	Yüzde (%)
Gerek duymam	2	4,0
Bifosfonat başladığım her hastada	11	22,0
İ.V bifosfonat başladığım her hastada	5	10,0
Bifosfonat başlayacağım hastada dental problem var ise	32	64,0
Toplam	50	100,0

Diş hekimi konsültasyonuna hangi durumda ihtiyaç duyarsınız sorusuna medikal onkoloji uzmanlarının verdikleri cevaplara bakıldığında; 2'sinin (%4) gerek duymam cevabını verdiği, 11'inin (%22) bifosfonat başladığım her hastada cevabını verdiği, 5'inin (%10) i.v bifosfonat başladığım her hastada cevabını verdiği, 32'sinin (%64) bifosfonat başladığım hastada dental problem var ise cevabını verdiği görülmektedir.

**Tablo 3.18** Diş hekimi konsültasyonuna ihtiyaç duydukları durumların medikal onkoloji uzmanlarının cinsiyetine göre dağılımı

Diş hekimi konsültasyonuna hangi durumlarda ihtiyaç duyarsınız		Cinsiyet		Toplam	Pearson Chi-Square	Sig. (p)
		Erkek	Kadın			
Gerek duymam	Sayı (N)	2	0	2	2,884	0,410
	Yüzde (%)	100,0	0,0	100,0		
Bifosfonat başladığım her hastada	Sayı (N)	8	3	11		
	Yüzde (%)	72,7	27,3	100,0		
İ.V bifosfonat başladığım her hastada	Sayı (N)	2	3	5		
	Yüzde (%)	40,0	60,0	100,0		
Bifosfonat başladığım hastada dental problem var ise	Sayı (N)	19	13	32		
	Yüzde (%)	59,4	40,6	100,0		
Toplam	Sayı (N)	31	19	50		
	Yüzde (%)	62,0	38,0	100,0		

Diş hekimi konsültasyonuna gerek duymam diyenlerin 2'sinin (%100) erkek; bifosfonat başladığım her hastada diyenlerin 8'inin (%72,7) erkek, 3'ünün (%27,3) kadın, i.v bifosfonat başladığım her hastada diyenlerin 2'sinin (%40) erkek, 3'ünün (%60) kadın; bifosfonat başladığım hastada dental problem var ise diyenlerin 19'unun (%59,4) erkek, 13'ünün (%40,6) kadın olduğu görülmektedir. Diş hekimi konsültasyonuna gerek duyulan durumlar ile medikal onkoloji uzmanlarının cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 3.19** Diş hekimi konsültasyonuna ihtiyaç duydukları durumların medikal onkoloji uzmanlarının çalıştıkları kuruma göre dağılımı

Diş hekimi konsültasyonuna hangi durumlarda ihtiyaç duyarsınız		Çalıştığı kurum			Toplam	Pearson Chi-Square	Sig. (p)
		Ü.H	D.H	Ö.S.K			
Gerek duymam	Sayı (N)	2	0	0	2	4,736	0,578
	Yüzde (%)	100,0	0,0	0,0	100,0		
Bifosfonat başladığım her hastada	Sayı (N)	6	4	1	11		
	Yüzde (%)	54,5	36,4	9,1	100,0		
İ.V bifosfonat başladığım her hastada	Sayı (N)	3	1	1	5		
	Yüzde (%)	60,0	20,0	20,0	100,0		
Bifosfonat başladığım hastada dental problem var ise	Sayı (N)	12	16	4	32		
	Yüzde (%)	37,5	50,0	12,5	100,0		
Toplam	Sayı (N)	23	21	6	50		
	Yüzde (%)	46,0	42,0	12,0	100,0		

Diş hekimi konsültasyonuna gerek duymam diyenlerin 2'sinin (%100) üniversite hastanesinde; bifosfonat başladığım her hastada diyenlerin 6'sının (%54,5) üniversite hastanesinde, 4'ünün (%36,4) devlet hastanesinde, 1'inin (%9,1) özel sağlık

kuruluşunda; i.v bifosfonat başladığım her hastada diyenlerin 3'ünün (%60) üniversite hastanesinde, 1'inin (%20) devlet hastanesinde, 1'inin (%20) özel sağlık kuruluşunda; bifosfonat başladığım hastada dental problem var ise diyenlerin 12'sinin (%37,5) üniversite hastanesinde, 16'sının (%50) devlet hastanesinde, 4'ünün (%12,5) özel sağlık kuruluşunda çalıştığı görülmektedir. Diş hekimi konsültasyonuna gerek duyulan durumlar ile medikal onkoloji uzmanlarının çalıştıkları kurumlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 3.20** Aylık sizin diş hekimleri ile yaptığımız konsültasyon sayısı

Aylık sizin diş hekimleri ile yaptığımız konsültasyon sayısı	Sayı (N)	Yüzde (%)
0-1	14	28,0
2-3	24	48,0
4-6	7	14,0
7-10	4	8,0
10'dan fazla	1	2,0
Toplam	50	100,0

Aylık sizin diş hekimleri ile yaptığımız konsültasyon sayısı sorusuna medikal onkoloji uzmanlarının verdikleri cevaplara bakıldığında; 14'ünün (%28) 0-1 cevabı verdiği, 24'ünün (%48) 2-3 cevabı verdiği, 7'sinin (%14) 4-6 cevabı verdiği, 4'ünün (%8) 7-10 cevabı verdiği ve 1'inin (%2) 10'dan fazla cevabı verdiği görülmektedir.

**Tablo 3.21** Aylık medikal onkoloji uzmanlarının diş hekimleri ile yaptıkları konsültasyon sayısının cinsiyete göre dağılımı

Aylık sizin diş hekimleri ile yaptığımız konsültasyon sayısı		Cinsiyet		Toplam	Pearson Chi-Square	Sig. (p)
		Erkek	Kadın			
0-1	Sayı (N)	11	3	14	7,429	0,115
	Yüzde (%)	78,6	21,4	100,0		
2-3	Sayı (N)	11	13	24		
	Yüzde (%)	45,8	54,2	100,0		
4-6	Sayı (N)	4	3	7		
	Yüzde (%)	57,1	42,9	100,0		
7-10	Sayı (N)	4	0	4		
	Yüzde (%)	100,0	0,0	100,0		
10'dan fazla	Sayı (N)	1	0	1		
	Yüzde (%)	100,0	0,0	100,0		
Toplam	Sayı (N)	31	19	50		
	Yüzde (%)	62,0	38,0	100,0		

Aylık sizin dış hekimleri ile yaptığınız konsültasyon sayısı sorusuna medikal onkoloji uzmanlarının verdikleri cevaplara bakıldığında; 0-1 cevabını verenlerin 11'inin (%78,6) erkek, 3'ünün (21,4) kadın; 2-3 cevabını verenlerin 11'inin (%45,8) erkek, 13'ünün (%54,2) kadın; 4-6 cevabını verenlerin 4'ünün (%57,1) erkek, 3'ünün (%42,9) kadın; 7-10 cevabını verenlerin 4'ünün (%100) erkek ve 10'dan fazla cevabını verenlerin 1'inin (%100) erkek olduğu görülmektedir. Aylık medikal onkoloji uzmanlarının dış hekimleri ile yaptıkları konsültasyon sayısı ile cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 3.22** Aylık medikal onkoloji uzmanlarının dış hekimleri ile yaptıkları konsültasyon sayısının çalıştıkları kuruma göre dağılımı

Aylık sizin dış hekimleri ile yaptığınız konsültasyon sayısı		Çalıştığı kurum			Toplam	Pearson Chi-Square	Sig. (p)
		Ü.H	D.H	Ö.SK			
0-1	Sayı (N)	5	6	3	14	6,894	0,548
	Yüzde (%)	35,7	42,9	21,4	100,0		
2-3	Sayı (N)	9	12	3	24		
	Yüzde (%)	37,5	50,0	12,5	100,0		
4-6	Sayı (N)	5	2	0	7		
	Yüzde (%)	71,4	28,6	0,0	100,0		
7-10	Sayı (N)	3	1	0	4		
	Yüzde (%)	75,0	25,0	0,0	100,0		
10'dan fazla	Sayı (N)	1	0	0	1		
	Yüzde (%)	100,0	0,0	0,0	100,0		
Toplam	Sayı (N)	23	21	6	50		
	Yüzde (%)	46,0	42,0	12,0	100,0		

Aylık sizin dış hekimleri ile yaptığınız konsültasyon sayısı sorusuna medikal onkoloji uzmanlarının verdikleri cevaplara bakıldığında; 0-1 cevabını verenlerin 5'inin (%35,7) üniversite hastanesinde, 6'sının (%42,9) devlet hastanesinde, 3'ünün (%21,4) özel sağlık kuruluşunda çalıştığı; 2-3 cevabını verenlerin 9'unun (%37,5) üniversite hastanesinde, 12'sinin (%50) devlet hastanesinde, 3'ünün (%12,5) özel sağlık kuruluşunda çalıştığı; 4-6 cevabını verenlerin 5'inin (%71,4) üniversite hastanesinde, 2'sinin (%28,6) devlet hastanesinde çalıştığı; 7-10 cevabını verenlerin 3'ünün (%75) üniversite hastanesinde, 1'inin (%25) devlet hastanesinde çalıştığı ve 10'dan fazla cevabını verenlerin 1'inin (%100) üniversite hastanesinde çalıştığı görülmektedir. Aylık medikal onkoloji uzmanlarının dış hekimleri ile yaptıkları

konsültasyon sayısı ile çalışılan kurum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 3.23** Aylık dış hekimlerinin medikal onkoloji uzmanları ile yaptıkları konsültasyon sayısı

Dış hekimlerinin sizin ile yaptığı aylık konsültasyon sayısı	Sayı (N)	Yüzde (%)
0-1	10	20,0
2-3	24	48,0
4-6	12	24,0
7-10	4	8,0
Toplam	50	100,0

Aylık dış hekimlerinin sizin ile yaptıkları konsültasyon sayısının sorusuna verilen cevaplara bakıldığında; 10'unun (%20) 0-1 cevabını verdiği, 24'ünün (%48) 2-3 cevabını verdiği, 12'sinin (%24) 4-6 cevabını verdiği ve 4'ünün (%8) 7-10 cevabını verdiği görülmektedir.

**Tablo 3.24** Aylık dış hekimlerinin medikal onkoloji uzmanları ile yaptıkları konsültasyon sayısının medikal onkoloji uzmanlarının cinsiyetine göre dağılımı

Dış hekimlerinin sizin ile yaptığı aylık konsültasyon sayısı		Cinsiyet			Pearson Chi-Square	Sig. (p)
		Erkek	Kadın	Toplam		
0-1	Sayı (N)	6	4	10	0,375	0,945
	Yüzde (%)	60,0	40,0	100,0		
2-3	Sayı (N)	15	9	24		
	Yüzde (%)	62,5	37,5	100,0		
4-6	Sayı (N)	7	5	12		
	Yüzde (%)	58,3	41,7	100,0		
7-10	Sayı (N)	3	1	4		
	Yüzde (%)	75,0	25,0	100,0		
Toplam	Sayı (N)	31	19	50		
	Yüzde (%)	62,0	38,0	100,0		

Aylık dış hekimlerinin medikal onkoloji uzmanları ile yaptıkları konsültasyon sayısının medikal onkoloji uzmanlarının cinsiyetine göre dağılımına bakıldığında; 0-1 cevabını verenlerin 6'sının (%60) erkek, 4'ünün (%40) kadın; 2-3 cevabını verenlerin 15'inin (%62,5) erkek, 9'unun (%37,5) kadın; 4-6 cevabını verenlerin 7'sinin (%58,3) erkek, 5'inin (%41,7) kadın ve 7-10 cevabını verenlerin 3'ünün (%75) erkek 1'inin (%25) kadın olduğu görülmektedir. Aylık dış hekimlerinin medikal onkoloji uzmanları



ile yaptıkları konsültasyon sayısı ile medikal onkoloji uzmanlarının cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 3.25** Aylık dış hekimlerinin medikal onkoloji uzmanları ile yaptıkları konsültasyon sayısının medikal onkoloji uzmanlarının çalıştıkları kuruma göre dağılımı

Dış hekimlerinin sizin ile yaptığı aylık konsültasyon sayısı		Çalıştığı kurum			Toplam	Pearson Chi-Square	Sig. (p)
		Ü.H	D.H	Ö.S.K			
0-1	Sayı (N)	2	6	2	10	8,090	0,232
	Yüzde (%)	20,0	60,0	20,0	100,0		
2-3	Sayı (N)	12	10	2	24		
	Yüzde (%)	50,0	41,7	8,3	100,0		
4-6	Sayı (N)	5	5	2	12		
	Yüzde (%)	41,7	41,7	16,7	100,0		
7-10	Sayı (N)	4	0	0	4		
	Yüzde (%)	100,0	0,0	0,0	100,0		
Toplam	Sayı (N)	23	21	6	50		
	Yüzde (%)	46,0	42,0	12,0	100,0		

Aylık dış hekimlerinin medikal onkoloji uzmanları ile yaptıkları konsültasyon sayısının medikal onkoloji uzmanlarının çalıştıkları kuruma göre dağılımına bakıldığında; 0-1 cevabını verenlerin 2'sinin (%20) üniversite hastanesinde, 6'sının (%60) devlet hastanesinde, 2'sinin (%20) özel sağlık kuruluşunda çalıştığı; 2-3 cevabını verenlerin 12'sinin (%50) üniversite hastanesinde, 10'unun (%41,7) devlet hastanesinde, 2'sinin (%8,3) özel sağlık kuruluşunda çalıştığı; 4-6 cevabını verenlerin 5'inin (%41,7) üniversite hastanesinde, 5'inin (%41,7) devlet hastanesinde, 2'sinin (%16,7) özel sağlık kuruluşunda çalıştığı ve 7-10 cevabını verenlerin 4 'ünün (%100,0) üniversite hastanesinde çalıştığı görülmektedir. Aylık dış hekimlerinin medikal onkoloji uzmanları ile yaptıkları konsültasyon sayısı ile medikal onkoloji uzmanlarının çalıştıkları kurum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 3.26** Bu ilaç grupları ile ilgili karşılaşılan yan etkiler

Bu ilaç grupları ile ilgili karşılaştığımız ciddi yan etkiler nelerdir?	İlaçlar ile ilişkili çene osteonekrozu		Böbrek sorunları		Hipokalsemi		Sindirim sistemi problemleri	
	Sayı (N)	Yüzde (%)	Sayı (N)	Yüzde (%)	Sayı (N)	Yüzde (%)	Sayı (N)	Yüzde (%)
Görmedim	2	4,0	4	8,0	1	2,0	15	30,0
Nadir	33	66,0	26	52,0	10	20,0	19	38,0
Ara sıra	10	20,0	18	36,0	22	44,0	12	24,0
Sık	5	10,0	2	4,0	17	34,0	4	8,0
Toplam	50	100,0	50	100,0	50	100,0	50	100,0

Bu ilaç grupları ile ilgili karşılaşılan yan etkilerden ilaçlarla ilgili çene osteonekrozunun görülme sıklığına bakıldığında; medikal onkoloji uzmanlarının 2'sinin (%4) görmediğini, 33'ünün (%66) nadir olarak gördüğünü, 10'unun (%20) ara sıra gördüğünü, 5'inin (%10) sık olarak gördüğünü belirttiği görülmektedir. Böbrek sorunlarının görülme sıklığına bakıldığında; 4'ünün (%8) görmediğini, 26'sının (%52) nadir olarak gördüğünü, 18'inin (%36) ara sıra gördüğünü, 2'sinin (%4) sık olarak gördüğünü belirttiği görülmektedir. Hipokalseminin görülme sıklığına bakıldığında; 1'ini (%2) görmediğini, 10'unun (%20) nadir olarak gördüğünü, 22'sinin (%44) ara sıra gördüğünü, 17'sinin (%34) sık olarak gördüğünü belirttiği görülmektedir. Sindirim sistemi problemlerinin görülme sıklığına bakıldığında; 15'inin (%30) görmediğini, 19'unun (%38) nadir olarak gördüğünü, 12'sinin (%24) ara sıra gördüğünü, 4'ünün (%8) sık olarak gördüğünü belirttiği görülmektedir.

**Tablo 3. 27** Bu ilaç grupları ile ilgili görülen yan etkilerin sıklığının medikal onkoloji uzmanlarının cinsiyetine göre dağılımı

Bu ilaç grubu ile ilgili karşılaştığınız ciddi yan etkiler nelerdir?		İlaçlar ile ilişkili Çene osteonekrozu		Böbrek sorunları		Hipokalsemi		Sindirim sistemi problemleri	
		Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
Görmedim	Sayı (N)	2	0	4	0	0	1	9	6
	Yüzde (%)	100,0	0,0	100,0	0,0	0,0	100,0	60,0	40,0
Nadir	Sayı (N)	21	12	15	11	8	2	12	7
	Yüzde (%)	63,6	36,4	57,7	42,3	80,0	20,0	63,2	36,8
Ara Sıra	Sayı (N)	5	5	12	6	16	6	6	6
	Yüzde (%)	50,0	50,0	66,7	33,3	72,7	27,3	50,0	50,0
Sık	Sayı (N)	3	2	0	2	7	10	4	0
	Yüzde (%)	60,0	40,0	0,0	100,0	41,2	58,8	100,0	0,0
Toplam	Sayı (N)	31	19	31	19	31	19	31	19
	Yüzde (%)	62,0	38,0	62,0	38,0	62,0	38,0	62,0	38,0
Pearson Chi-Square		1,883		6,086		7,210		3,221	
Sig.(P)		0,597		0,108		0,065		0,359	

İlaçlar ile ilişkili çene osteonekrozunu görmediğini belirten medikal onkoloji uzmanlarının 2'sinin (%100) erkek olduğu; nadir olarak gördüğünü belirtenlerin 21'inin (%63,6) erkek, 12'sinin (%36,4) kadın olduğu; ara sıra gördüğünü belirtenlerin 5'inin (%50) erkek, 5'inin (%50) kadın olduğu; sık olarak gördüğünü belirtenlerin 3'ünün (%60) erkek, 2'sinin (%30) kadın olduğu görülmektedir. Böbrek sorunlarını görmediğini belirtenlerin 4'ünün (%100) erkek olduğu; nadir olarak gördüğünü belirtenlerin 15'inin (%57,7) erkek, 11'inin (%42,3) kadın olduğu; ara sıra gördüğünü belirtenlerin 12'sinin (%66,7) erkek, 6'sının (%33,3) kadın olduğu; sık olarak gördüğünü belirtenlerin 2'sinin (%100) kadın olduğu görülmektedir. Hipokalsemi görmediğini belirtenlerin 1'inin (%100) kadın olduğu; nadir olarak gördüğünü belirtenlerin 8'inin (%80) erkek, 2'sinin (%20) kadın olduğu; ara sıra gördüğünü belirtenlerin 16'sının (%72,7) erkek, 6'sının (%27,3) kadın olduğu; sık olarak gördüğünü belirtenlerin 7'sinin (%41,2) erkek, 10'unun (%58,8) kadın olduğu görülmektedir. Sindirim sistemi problemlerini görmediğini belirtenlerin 9'unun (%60) erkek, 6'sının (%40) kadın olduğu; nadir olarak gördüğünü belirtenlerin 12'sinin (%63,2) erkek, 7'sinin (36,8) kadın olduğu; ara sıra gördüğünü belirtenlerin 6'sının (%50) erkek, 6'sının (%50) kadın olduğu; sık olarak gördüğünü belirtenlerin 4'ünün (%100) erkek olduğu görülmektedir. Bu ilaçlar ile ilgili karşılaşılan yan etkiler ile

medikal onkoloji uzmanlarının cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 3.28** Bu ilaç grupları ile ilgili görülen yan etkilerin sıklığının medikal onkoloji uzmanlarının çalıştıkları kuruma göre dağılımı

Bu ilaç grubu ile ilgili karşılaştığımız ciddi yan etkiler nelerdir?	İlaçlar ile ilişkili çene osteonekrozu			Böbrek sorunları			Hipokalsemi			Sindirim sistemi problemleri			
	Ü.H	D.H	Ö.S.K	Ü.H	D.H	Ö.S.K	Ü.H	D.H	Ö.S.K	Ü.H	D.H	Ö.S.K	
Görmedim	Sayı (N)	2	0	0	1	2	1	1	0	0	6	7	2
	Yüzde (%)	100,0	0,0	0,0	25,0	50,0	25,0	100,0	0,0	0,0	40,0	46,7	13,3
Nadir	Sayı (N)	15	14	4	12	10	4	7	1	2	9	6	4
	Yüzde (%)	45,5	42,4	12,1	46,2	38,5	15,4	70,0	10,0	20,0	47,4	31,6	21,1
Ara Sıra	Sayı (N)	3	5	2	9	8	1	11	10	1	5	7	0
	Yüzde (%)	30,0	50,0	20,0	50,0	44,4	5,6	50,0	45,5	4,5	41,7	58,3	0,0
Sık	Sayı (N)	3	2	0	1	1	0	4	10	3	3	1	0
	Yüzde (%)	60,0	40,0	0,0	50,0	50,0	0,0	23,5	58,8	17,6	75,0	25,0	0,0
Toplam	Sayı (N)	23	21	6	23	21	6	23	21	6	23	21	6
	Yüzde (%)	46,0	42,0	12,0	46,0	42,0	12,0	46,0	42,0	12,0	46,0	42,0	12,0
Pearson Chi-Square		4,412			2,322			10,019			5,752		
Sig.(P)		0,621			0,888			0,124			0,452		

İlaçlar ile ilişkili çene osteonekrozunu görmediğini belirten medikal onkoloji uzmanlarının 2'sinin (%100) üniversite hastanesinde çalıştığı; nadir olarak gördüğünü belirtenlerin 15'inin (%45,5) üniversite hastanesinde, 14'ünün (%42,4) devlet hastanesinde, 4'ünün (%12,1) özel sağlık kuruluşunda çalıştığı; ara sıra gördüğünü belirtenlerin 3'ünün (%30) devlet hastanesinde, 5'inin (%50) devlet hastanesinde, 2'sinin (%20) özel sağlık kuruluşunda çalıştığı; sık olarak gördüğünü belirtenlerin 3'ünün (%60) üniversite hastanesinde, 2'sinin (%30) devlet hastanesinde çalıştığı görülmektedir. Böbrek sorunlarını görmediğini belirtenlerin 1'inin (%25) üniversite hastanesinde, 2'sinin (%50) devlet hastanesinde, 1'inin (%25) özel sağlık kuruluşunda çalıştığı; nadir olarak gördüğünü belirtenlerin 12'sinin (%46,2) üniversite hastanesinde, 10'unun (%38,5) devlet hastanesinde, 4'ünün (%15,4) özel sağlık kuruluşunda çalıştığı; ara sıra gördüğünü belirtenlerin 9'unun (%50) üniversite hastanesinde, 8'inin (%44,4) devlet hastanesinde, 1'inin (%5,6) özel sağlık kuruluşunda çalıştığı; sık olarak gördüğünü belirtenlerin 1'inin (%50) üniversite hastanesinde, 1'inin (%50) devlet hastanesinde çalıştığı görülmektedir. Hipokalsemi görmediğini belirtenlerin 1'inin (%100) üniversite hastanesinde çalıştığı; nadir olarak gördüğünü belirtenlerin 7'sinin (%70) üniversite hastanesinde, 1'inin (%10) devlet hastanesinde, 2'sinin (%20) özel sağlık kuruluşunda çalıştığı; ara sıra gördüğünü belirtenlerin 11'inin (%50) üniversite hastanesinde, 10'unun (%45,5) devlet hastanesinde, 1'inin (%4,5) özel sağlık kuruluşunda çalıştığı; sık olarak gördüğünü

belirtenlerin 4'ünün (%23,5) üniversite hastanesinde, 10'unun (%58,8) devlet hastanesinde, 3'ünün (%17,6) özel sağlık kuruluşunda çalıştığı görülmektedir. Sindirim sistemi problemlerini görmediğini belirtenlerin 6'sının (%40) üniversite hastanesinde, 7'sinin (%46,7) devlet hastanesinde, 2'sinin (%13,3) özel sağlık kuruluşunda çalıştığı; nadir olarak gördüğünü belirtenlerin 9'unun (%47,4) üniversite hastanesinde, 6'sının (%31,6) devlet hastanesinde, 4'ünün (%21,1) özel sağlık kuruluşunda çalıştığı; ara sıra gördüğünü belirtenlerin 5'inin (%41,7) üniversite hastanesinde, 7'sinin (%58,3) devlet hastanesinde çalıştığı; sık olarak gördüğünü belirtenlerin 3'ünün (%75) üniversite hastanesinde, 1'inin (%25) devlet hastanesinde çalıştığı görülmektedir. Bu ilaçlar ile ilgili karşılaşılan yan etkiler ile medikal onkoloji uzmanlarının çalıştıkları kurum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 3.29** Bir yılda gördüğünüz ilaçlar ile ilişkili çene osteonekrozlu hasta sayısı

Bir yılda gördüğünüz ilaçlarla ilişkili çene osteonekrozlu hasta sayınız	Sayı (N)	Yüzde (%)
0-1	21	42,0
2-3	25	50,0
4-6	4	8,0
Toplam	50	100,0

Bir yılda gördüğünüz ilaçlarla ilişkili çene osteonekrozlu hasta sayısı sorusuna verilen cevaplara bakıldığında; medikal onkoloji uzmanlarının 21'inin (%42) 0-1 cevabını verdiği, 25'inin (%50) 2-3 cevabını verdiği, 4'ünün (%8) 4-6 cevabını verdiği görülmektedir.

**Tablo 3.30** Bir yılda gördükleri ilaçlar ile ilişkili çene osteonekrozlu hasta sayısının medikal onkoloji uzmanlarının cinsiyetine göre dağılımı

Bir yılda gördüğünüz ilaçlar ile ilişkili çene osteonekrozlu hasta sayınız	Cinsiyet			Perarson Chi-Square	Sig. (p)	
	Erkek	Kadın	Toplam			
0-1	Sayı (N)	15	6	21	1,419	0,492
	Yüzde (%)	71,4	28,6	100,0		
2-3	Sayı (N)	14	11	25		
	Yüzde (%)	56,0	44,0	100,0		
4-6	Sayı (N)	2	2	4		
	Yüzde (%)	50,0	50,0	100,0		
Toplam	Sayı (N)	31	29	50		
	Yüzde (%)	62,0	38,0	100,0		

Bir yılda gördükleri ilaçlar ile ilişkili çene osteonekrozlu hasta sayısının medikal onkoloji uzmanlarının cinsiyetine göre dağılımına bakıldığında; 0-1 cevabını verenlerin 15'inin (%71,4) erkek, 6'sının (%28,6) kadın; 2-3 cevabını verenlerin 14'ünün (%56) erkek, 11'inin (%44) kadın; 4-6 cevabını verenlerin 2'sinin (%50) erkek, 2'sinin (%50) kadın olduğu görülmektedir. Bir yılda gördükleri ilaçlar ile ilişkili çene osteonekrozlu hasta sayısı ile medikal onkoloji uzmanlarının cinsiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 3.31** Bir yılda gördükleri ilaçlar ile ilişkili çene osteonekrozlu hasta sayısının medikal onkoloji uzmanlarının çalıştıkları kuruma göre dağılımı

Bir yılda gördüğünüz ilaçlar ile ilişkili çene osteonekrozlu hasta sayınız		Çalıştığı kurum			Toplam	Perarson Chi-Square	Sig. (p)
		Ü.H	D.H	Ö.S.K			
0-1	Sayı (N)	8	10	3	21	5,276	0,260
	Yüzde (%)	38,1	47,6	14,3	100,0		
2-3	Sayı (N)	11	11	3	25		
	Yüzde (%)	44,0	44,0	12,0	100,0		
4-6	Sayı (N)	4	0	0	4		
	Yüzde (%)	100,0	0,0	0,0	100,0		
Toplam	Sayı (N)	23	21	6	50		
	Yüzde (%)	46,0	42,0	12,0	100,0		

Bir yılda gördükleri ilaçlar ile ilişkili çene osteonekrozlu hasta sayısının medikal onkoloji uzmanlarının çalıştıkları kuruma göre dağılımına bakıldığında; 0-1 cevabını verenlerin 8'inin (%38,1) üniversite hastanesinde, 10'unun (%47,6) devlet hastanesinde, 3'ünün (%14,3) özel sağlık kuruluşunda çalıştığı; 2-3 cevabını verenlerin 11'inin (%44) üniversite hastanesinde, 11'inin (%44) devlet hastanesinde, 3'ünün (%12) özel sağlık kuruluşunda çalıştığı; 4-6 cevabını verenlerin 4'ünün (%100) üniversite hastanesinde çalıştığı görülmektedir. Bir yılda gördükleri ilaçlar ile ilişkili çene osteonekrozlu hasta sayısı ile medikal onkoloji uzmanlarının çalıştıkları kurum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ).

**Tablo 3.32** İlaçlarla ilişkili çene osteonekrozlu hastalar size en çok hangi branşlardan gönderilmektedir

İlaçlar ile ilişkili çene osteonekrozlu hastalar size en çok hangi branşlardan gönderilmektedir	Sayı (N)	Yüzde (%)
Kulak Burun Boğaz Bölümü	14	17,95
Diş Hekimi	41	52,56
Çene Cerrahisi	22	28,21
Diğer	1	1,28

İlaçlarla ilişkili çene osteonekrozlu hastalar size hangi branşlardan gönderilmektedir sorusuna verilen cevaplara bakıldığında; medikal onkoloji uzmanlarının 14'ünün (%17,95) Kulak Burun Boğaz bölümü, 41'inin (%52,56) diş hekimi, 22'sinin (%28,21) çene cerrahisi cevabı verdiği görülmektedir.

**Tablo 3.33** İlaçlar ile ilişkili çene osteonekrozlu hastalarda tedavi seçenekleriniz nelerdir

İlaçlar ile ilişkili çene osteonekrozlu hastalarda tedavi seçenekleriniz	Sayı (N)	Yüzde (%)
İlaça ara veririm	9	7,04
İlacı keserim	43	33,59
Hastayı Çene Cerrahisine Gönderirim	47	36,72
Hastayı KBB Bölümüne Gönderirim	16	12,50
Hastayı Plastik Cerrahi Bölümüne Gönderirim	5	3,91
Hastayı Enfeksiyon Bölümüne gönderirim	5	3,91
Hastaya kendi tedavi uygulamam	2	1,56
Tedavi ile ilgili girişimde bulunmam	1	0,78

İlaçlar ile ilişkili çene osteonekrozlu hastalarda tedavi seçenekleriniz nelerdir? sorusuna verilen cevaplara bakıldığında; medikal onkoloji uzmanlarının 9'unun (%7,04) ilaca ara veririm, 43'ünün (%33,59) ilacı keserim, 47'sinin (%36,72) hastayı çene cerrahisine gönderirim, 16'sının (%12,50) hastayı KBB bölümüne gönderirim, 5'inin (%3,91) hastayı plastik cerrahi bölümüne gönderirim, 5'inin (%3,91) hastayı enfeksiyon bölümüne gönderirim, 2'sinin (%1,56) hastaya kendim tedavi uygulamam ve 1'inin (%0,78) tedavi ile ilgili girişimde bulunmam cevabı verdiği görülmektedir.

#### 4. TARTIŞMA

Bifosfonatlar inorganik pirofosfatların sentetik analogu olan ve yaklaşık 30 yıldır kullanılan antiresorptif ilaçlardır. Bu ilaçlar kemik yüzeyine tutunup osteoklast hücreleri tarafından emildikten sonra bu hücrelerin rezorpsiyon ve yaşam süreçlerinde değişikliklere neden olurlar (Rodan ve Fleisch 1996, Aguirre ve ark 2010).

Bifosfonatlar uzun yıllardır oral yolla osteoporoz ve Paget hastalığını tedavisinde kullanılırken, son yıllarda malign hiperkalsemi, kemik metastazı olan kanser vakalarında ve multiple myeloma'nın tedavisinde damar yolu ile kullanılmaya başlanmıştır (Shannon ve ark 2011).

Çalışmamıza katılan medikal onkoloji uzmanlarının %2'si Paget hastalığı, %56'sı osteoporoz, %92'si malign hiperkalsemi, %30'u multiple myelom ve %90'ı malign tümörlerin kemik metastazları için bifosfonat grubu ilaçları reçete ettiğini belirtmiştir. Bu ilaç grupların büyük oranda malign tümörlü hastalarda kullanıldığı göz önüne alındığında diş hekimleri malign tümör olan hastalarda tedaviye başlamadan önce bu ilaçların kullanımını mutlaka sorgulamalıdır.

Kim ve ark. (2016) doktorların BRONJ ile ilgili algıları üzerine yaptığı çalışmada katılımcıların %57,8'i 1-11 hastaya, %13,5'i 11-20 hastaya ve %28,7'si 21'den fazla hastaya aylık bifosfonat grubu ilaç reçete ettiğini belirtmiştir (Kim ve ark 2016). Al-Mohaya ve ark. (2011) doktorların BRONJ hakkındaki farkındalığı üzerine yaptığı çalışmada katılımcıların %74,4'ü 1-5 hastaya, %16,2'si 6-10 hastaya ve %9,4'ü 11'den fazla hastaya aylık bifosfonat grubu ilaç reçete ettiğini belirtmiştir (Al-Mohaya ve ark 2011).

Yaptığımız çalışmada medikal onkoloji uzmanlarının %2'si 0-2 adet, %6'sı 3-5 adet, %16'sı 6-10 adet, %26'sı 11-20 adet ve %50'si 20'den fazla aylık bifosfonat grubu ilaç reçete ettiğini belirtmiştir. Aylık reçete edilen ilaç sayısı ile medikal onkoloji uzmanlarının çalıştıkları kurum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). Bifosfonat grubu ilaçlar günümüzde çok sık reçete edilmektedir ve ilaç kullanımına bağlı çene osteonekrozu vaka sayısı gün geçtikçe artmaktadır. Bu nedenler diş hekimleri hasta anamnezinde bu ilaç kullanımının varlığını mutlaka sorgulamalıdır.



Bifosfonatların osteoklastlar ve diğer kemik hücreleri üzerinde doğrudan etkileri olduğu tespit edilmekle birlikte etki mekanizmaları tam olarak bilinmemektedir. Aktif kemik yapımının olduğu alanlarda birikerek bu alanların rezorpsiyona daha dirençli hale gelmelerine neden olurlar ve osteoklastlar tarafından bağlandıklarında spesifik hücre yanıtını engelleyerek osteoblast ile osteoklast arasındaki sinyal yolunun bozulmasına yol açarlar (Benford ve ark 2001). Fournier ve ark. (2002) yaptığı çalışmada bifosfonatların endotelial hücre proliferasyonunu ve kapiller neoanjiogenezisi etkilemeleri nedeniyle antianjiogenik etkiye sahip olduklarını göstermişlerdir (Fournier ve ark 2002).

Yapılan bazı çalışmalar bifosfonatların iyi tolere edildiklerini ve düşük yan etki oranına sahip olduğunu gösterse de bazı hastalarda nadir olarak uveit, sklerit, ciddi gastrointestinal lezyonlar, böbrek yetmezliği, geçici ateş ve kan kalsiyum seviyesinin ani düşmesi gibi ciddi yan etkiler ortaya çıkabilmektedir (Russell 2011). Bu komplikasyonların dışında, bifosfonat kullanımı ile ilişkili olduğu düşünülen ve daha güncel olarak görülen en çarpıcı yan etki ise çene kemiklerinde iyileşmeyen nekrotik, ekspozite kemik alanları ile karakterize olan lezyonlardır (Marx 2007).

Yapmış olduğumuz çalışmada medikal onkoloji uzmanlarının %92'si böbrek sorunları, %98'u hipokalsemi, %70'i sindirim sistemi problemleri ve %96'i ilaçlar ile ilişkili çene osteonekrozu gibi yan etkilerle nadirde olsa karşılaştıklarını belirtmiştir. Bu sonuçlara göre ilaçlarla ilişkili çene osteonekrozu nadirde olsa ortaya çıkan ve tedavisi oldukça zor olan bir yan etkidir. Medikal onkoloji uzmanları ve maksillofasial cerrahlar bu tür ilaç tedavisi alacak veya almakta olan hastalara MRONJ gelişimi açısından multidisipliner bir şekilde yaklaşmalıdır.

2003 yılında ilk kez Marx, Migliorati, Mehrotra, Ruggiero, Rosenberg ve ark. tarafından eş zamanlı yapılan yayınlar ile BRONJ'un tanımlanmasını takiben araştırmacılar kemoterapötik ajanlara ve kortikosteroidlere bağlı olarak geliştiğini düşündükleri lezyonların, aslında bifosfonat kullanımı ile doğrudan ilişkili olduğu ve bunun bir komplikasyon olduğu gerçeği üzerinde fikir birliğine varmışlardır (Marx 2003, Ruggiero ve ark 2004). İlerleyen yıllarda BRONJ üzerinde artan sayıda in vivo ve in vitro çalışmalar yapılmış ve bunların sonuçları literatürde yer almaya başlamıştır.

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği (AAOMS) 2009 yılında yayınladığı makalede daha önce baş boyun bölgesinden radyoterapi almamış, bifosfonat kullanmış yada halen kullanmakta olan hastaların çenelerinde 8 haftadan daha uzun bir süredir mukozada açığa çıkan iyileşmeyen kemik görüntüsü ‘bifosfonatla ilişkili çene osteonekrozu’ olarak tanımlamıştır (Ruggiero ve ark 2009). Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği (AAOMS), maksilla ve mandibuladaki osteonekroz vakalarındaki artışın sadece bifosfonatlar ile ilişkili olmadığını antirezorptif ve antianjiojenik başka ilaçlarla da ilişkili olduğunu rapor etmiş ve ‘BRONJ (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw) (bifosfonat ile ilişkili çene osteonekrozu)’ terimini 2014 yılında yayınladığı makalede ‘MRONJ (medication-related osteonecrosis of the jaw) (medikal ilaçlarla ilişkili çene osteonekrozu)’ olarak değiştirmiştir. Daha önce baş ve boyun bölgesinden radyoterapi almamış, antiresorptif ve antianjiojenik ilaç tedavisi almış veya halen almakta olan hastaların çenelerinde 8 haftadan daha uzun süredir intraoral veya ekstraoral fistüllerle beraber olabilen, mukozada açığa çıkan iyileşmemiş kemik görüntüsü MRONJ olarak tanımlanmıştır (Ruggiero ve ark 2014).

MRONJ gelişmesinde etkili olabilecek birçok mekanizma dūřünölmüřtür (Ruggiero ve ark 2004, Russell ve ark 2007). Bu mekanizmalardan en çok kabul gören kemiğin yeniden şekillenmesinde meydana gelen azalmadır (Russell ve ark 2007, Russell ve ark 2008). Diř ekim bölgesindeki yara iyileşmesi döneminde kemiğin yeniden şekillenmesini sağlamak için kemik hücreleri belli bir denge içerisinde aktif hale gelmektedir (Harada ve Rodan 2003). Bifosfonat grubu ilaçların kemik hücreleri arasındaki bu dengeyi etkileyerek çene kemiklerinin yaralanmaya karşı normal fizyolojik yanıtının baskılanmasına yol açtığı dūřünölmektedir (Allen ve ark 2011).

MRONJ’un özellikle neden sadece çene kemiklerini etkilediği sorusuna cevap arayan çalışmaların sayısında son yıllarda artış görölmektedir. Bu çalışmaların sonuçlarına göre, MRONJ gelişim mekanizması net olarak ortaya konulmamış olsa da, öncelikli görüşler; çene kemiklerinin yeniden şekillenme seviyesinin vücuttaki diğer kemiklere oranla daha fazla olması nedeniyle bifosfonatların çene kemiklerinde birikmesi, yeterli konsantrasyonlara ulaştıktan sonra kemikte doğal yeniden şekillenme sürecini olumsuz yönde etkilemeleri, yumuşak doku toksisitesine yol amaları ve çene kemiklerinin travmaya yatkın ince bir mukoza ile örtölu olması ve

dişler aracılığı ile mikroorganizmalardan zengin ağız ortamı ile ilişkide olmasıdır (Ruggiero ve Mehrotra 2009).

MRONJ gelişiminde rol oynayan en önemli etkenlerden biri kullanılan bifosfonatın türüdür. MRONJ lezyonları ilk kez nitrojen içeren bifosfonatlardan pamidronat ve zoledronat kullanan hastalarda gözlenmiştir. MRONJ oluşturma yönünden en yüksek riske sahip olan zoledronat kanser hastalarında kemik metastazlarının önlenmesinde ve malign hiperkalsemi tedavisinde kullanılmaktadır. Etidronat ve klodronat kullanımı ile ilişkili BRONJ olguları zoledronat kullanımı ile ilişkili olgulara oranla yok denecek kadar azdır (Bilezikian 2006).

Yapılan bir çalışmada farklı onkolojik nedenlerle bifosfonat tedavisi alan ve BRONJ gelişen 108 hastadan 94'ü (%87) zoledronat, 8'i (%7,4) aledronate, 6'sı (%5,6) ibandornat kullanmaktadır (Mücke ve ark 2011). Yapılan literatür analizinde BRONJ gözlenen 371 hastanın %68'i zoledronat, %14'ü alendronat, %18'i diğer bifosfonat grubu ilaçları kullanmaktadır (Sarasquete ve ark 2009).

Sentürk ve ark. (2016) yaptığı çalışmada, çalışmaya katılan onkologların %98,1'i zoledronate, %24,5'i alendronate, %24,5'i ibandronate, %18,9'u pamidronate, %15,1'i klondronate, %11,3'ü risedronate ve %5,1'i etidronate tercih ettiğini belirtmiştir (Senturk ve ark 2016).

Yapmış olduğumuz çalışmada medikal onkoloji uzmanlarının intravenöz uygulamada %100'ü zoledronat, %10'u pamidronate, %12'si klondronate ve %62'si ibandronate tercih ettiğini; oral uygulamada ise %34'ü klondronate, %70'i ibandronate, %34'ü alendronate ve %4'ü etidronate tercih ettiğini belirtmiştir. Medikal onkoloji uzmanlarının çalıştıkları kurum ile tercih edilen ilaç arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ( $p>0,05$ ). Yaptığımız çalışmada literatürle uyumlu olarak en çok tercih edilen ilaç zoledronate olarak bulunmuştur. Literatür incelendiğinde MRONJ lezyonlarının en çok zoledronate kullanan hastalarda meydana geldiği görülmektedir. Bu nedenle diş hekimleri özellikle zoledronate kullandığını belirten hastalarda herhangi bir dental girişim yapmaktan kaçınılmalıdır. Herhangi bir dental girişim yapılması gerekli ise önce hasta mutlaka doktoru ile konsülte edilmeli ve doktorunun önerileri doğrultusunda gerekli önlemler alınarak işlem gerçekleştirilmelidir.

MRONJ gelişen hastalar genellikle bir diş hekimine başvurmaktadır. Literatürde diş hekimleri ve diş hekimliği öğrencilerinin bu ilaçlar hakkındaki bilgi düzeyini değerlendiren birkaç çalışma mevcuttur. Rosella ve ark. (2017) yaptığı bir çalışmada diş hekimliği öğrencileri arasında en çok bilinen bifosfonat grubu ilacın %71,4 ile zoledronate olduğu görülmektedir (Rosella ve ark 2017). López-Jornet ve ark. (2010) yaptığı çalışmada diş hekimleri ve diş hekimliği öğrencileri arasında en çok bilinen bifosfonat grubu ilaç alendronate ve zoledronate olarak bulunmuştur (López-Jornet ve ark 2010).

MRONJ gelişiminde bifosfonatın uygulama yolu önemli bir faktördür. Bifosfonatların damar yolu ile kullanımının oral yolla kullanıma göre daha yüksek biyoyararlanım sağladığı ve ilacın dokulardaki etkisinin çok daha uzun olduğu bilinmektedir. Özellikle kemik dokuya olan yüksek affiniteleri nedeniyle genellikle iskelet sisteminde depolanan bifosfonatlar etkilerini uzun yıllar boyunca devam ettirirler (Shannon ve ark 2011). Damar yolu ile uygulanan bifosfonatlar genellikle hematolojik kanserlerde, metastatik kemik hastalıkları, malign hiperkalsemide kullanılırken oral bifosfonatlar genellikle postmenapozal osteoporozda kullanılmaktadır (De Ceulaer ve ark 2014).

Karen ve ark. (2013) yaptığı bir çalışmada MRONJ izlenen hastaların 37'si (%71,2) intravenöz bifosfonat kullanırken, 15'i (%28,8) oral bifosfonat kullanmaktadır (Anavi-Lev ve ark 2013). Yapılan başka bir çalışmada bifosfonat tedavisi alan hastaların %40'ı osteoporoz nedeniyle oral bifosfonat kullanmakta iken, %60'ı kanser sebebiyle intravenöz bifosfonat kullanmaktadır (Sedghizadeh ve ark 2009).

Yapmış olduğumuz çalışmada medikal onkoloji uzmanlarının %28'i %100 i.v- %0 oral uygulamayı, %60'ı %80 i.v- %20 oral uygulamayı, %10'u %60 i.v- %40 oral uygulamayı ve %2'si %40 i.v- %60 oral uygulamayı tercih etmektedir. Uygulama yolu tercihi ile medikal onkoloji uzmanlarının çalıştıkları kurum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. İ.v yolun daha sık tercih edilmesi bu yolla ilaç biyoyararlanımının daha yüksek olması ve daha kısa sürede etki alınması ile açıklanabilir.

MRONJ gelişiminde ilaca ait risk faktörleri kadar önemli olan diğer bir risk faktörü de geçirilmiş veya planlanan invaziv dento-alveoler cerrahi müdahaledir. Diş çekimleri, dental implant uygulamaları ve diğer oral cerrahi müdahalelerin BRONJ oluşumuna zemin hazırlayan ciddi bir risk faktörü olduğu literatürde birçok çalışmada belirtilmiştir (Ruggiero ve ark 2009, Stumpe ve ark 2009). Ağız içerisinde bulunan eksoztozlar ve toruslar, protez travmaları, periodontal hastalık varlığı da lokal risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Ancak MRONJ lezyonlarının belirtilen bu risk faktörlerinden herhangi biri olmaksızın kendiliğinden de gelişebileceği bilinmektedir (Marx ve ark 2005).

Literatürde MRONJ vakaları ile ilgili yayınların en kapsamlı derlemesi olarak öne çıkan Filleul ve ark. (2010) yapmış olduğu derlemede, 2400 hastanın 1570'inde lokal risk faktörlerine yönelik detaylara ulaşılabildiği ve bu hastaların %67'sinde MRONJ'un diş çekimi sonrasında, %26'sında spontan olarak ve %7'sinde protez travması veya torus varlığına bağlı olarak geliştiği bildirilmiştir (Filleul ve ark 2010).

Son yıllarda gerek medikal onkologlar gerek diş hekimleri ve özellikle maksillofasiyal cerrahlar tarafından MRONJ'un klinik önemi iyi anlaşılmasına rağmen etyolojisinin tam olarak netleşmemiş olması MRONJ tedavisinde standart bir yöntem üzerinde tam bir görüş birliği sağlanamamıştır (Yoneda ve ark 2010). AAOMS tarafından yayınlanan iki makale başta olmak üzere günümüzde ortak karar doğrultusunda, hastaların iyi oral hijyen, yüzeysel debridman, antibiyotik, analjezik ve klorheksidinli oral gargaralardan oluşan konservatif tedavi ile takibi önerilmektedir (Ruggiero ve ark 2009, Ruggiero ve ark 2014).

Weitzman ve ark. (2007) herhangi bir enfeksiyon bulgusu olmayan MRONJ vakalarında sadece ağız gargaraları ve analjezik ajanlar ile semptomatik tedavi uygulanmasını önermiştir. Bu tedavi uygulaması ile MRONJ'a ait klinik tablonun ilerlemesinin önüne geçilmesi amaçlanmıştır (Weitzman ve ark 2007).

MRONJ hastalarında lokal inflamasyon ve enfeksiyon bulgularının varlığında, ideal olan tutulum gösteren alandan püy örneği alınarak yapılan antibiyotik duyarlılık testine dayalı olarak spesifik antibiyotik rejiminin uygulanmasıdır. Püy örneğinin alınmadığı durumlarda özellikle penisilin türevi antibiyotikler veya klindamisin metranidazol kombinasyonu önerilmektedir (Ruggiero ve ark 2006).

Antibakteriyel tedavinin süresi genellikle 7 ile 15 gün arasında önerilse de bu sürenin kısaltılması veya uzatılması semptomların gerilemesi esasına bağlıdır. Semptomlar tamamen ortadan kalktığında veya büyük oranda gerilediğinde tedaviye oral antiseptik ajanlar ile devam edilmesi ve enfeksiyon bulgularının tekrarlaması durumunda antibakteriyel tedaviye tekrar başlanması önerilmektedir (Ruggiero ve ark 2009).

MRONJ lezyonların cerrahi tedavisinde amaç ilgili bölgede kemik ve yumuşak dokuda devamlı enfeksiyon riski yaratan, genellikle keskin ve düzensiz yüzeye sahip olan ekspoz kemik veya sekestrin atravmatik bir şekilde uzaklaştırılması ve yumuşak dokunun primer olarak kapatılmasıdır. Cerrahi tedavi yaklaşımı iyi planlanmış olmasına rağmen osteonekroz alanının boyutları, kaldırılan yumuşak doku flebinin yeterliliği, postoperatif yara iyileşmesinde rol oynayan etkenler cerrahi tedavinin başarısını direkt olarak etkilemektedir (Williamson 2010).

Sekestr formasyonunun olmadığı vakalarda cerrahi sırasında bölgeden uzaklaştırılacak olan avasküler kemiğin sınırlarına karar vermekte zorluk yaşanabilir. Bifosfonatlar sistemik olarak tüm kemikleri etkilediğinden çoğu vakada cerrahi esnasında osteonekroza neden oldukları alanın marjinlerinde kanlanma yetersizdir. Bu nedenle metabolik aktiviteye sahip kemiğe ulaşılmasında rezeksiyon marjinlerinin normal yapıda ve renkte olacak şekilde ve yeterli kanlanma gösterecek şekilde kemik sınırlarının genişletilmesi gerekir (Tubiana-Hulin ve ark 2009).

MRONJ lezyonlarının yaygın ve geniş bir alanı tutması durumunda daha radikal cerrahi yöntemler tavsiye edilmektedir. Bu durumda cerrahi sınırlar genişletilerek yerine göre bazal kemiği de içerecek şekilde cerrahi planlama yapılır. Bu tür tedavi planlamaları hastanın sistemik durumunun elverdiğinde AAOMS evrelendirilmesine göre evre-3'teki vakalarda önerilmektedir (McLeod ve ark 2011).

Radikal cerrahi yaklaşım genellikle marjinal veya segmental rezeksiyon planlaması ile yapılır. Mandibulada nekrotik kemik sadece alveolar kemikte sınırlı olduğunda mandibular kemiğin devamlılığı korunmaya çalışılarak marjinal rezeksiyon, nekrotik kemik mandibular bazise yakın veya bazisi tutmuş ise segmental rezeksiyon önerilir. Maksillada radikal cerrahi yaklaşım parsiyel maksillektomi

şeklinde planlanır. Cerrahi tedavi mutlaka pre ve postoperatif antibiyotik tedavisi ve antiseptik gargara kullanımı ile desteklenmelidir (McLeod ve ark 2011).

MRONJ'un cerrahi tedavisinden önce ilaç tedavisine ara verilmesinin yeni lezyonların oluşum riskinin azaltılmasında veya uygulanacak cerrahi tedavinin başarısının artırılmasında herhangi bir rolünün olup olmadığı halen tartışmalıdır. Bifosfonat grubu ilaçların kemik doku üzerindeki yıllarca devam eden uzun süreli etkileri birçok çalışmada belirtilmiştir. Bu gerçekten yola çıkarak, birçok yazar cerrahi müdahale öncesinde bifosfonat tedavisine ara verilmesinin MRONJ gelişim riskini azaltmayacağı veya MRONJ'un cerrahi tedavisi üzerinde olumlu herhangi bir etkisinin olmayacağı konusunda ortak bir karara varmışlardır. Özellikle damar içi yolla bifosfonat kullanan hastaların büyük çoğunluğunda ağrı, metastaz, patolojik kırıklar gibi sorun ve risklerin önüne geçilebilmesi için bifosfonat tedavisine uzun süre ara verilmesi mümkün olmamaktadır. Ancak hastanın hekimi ile yapılan konsültasyon sonucunda, hastanın sistemik durumunun elvermesi halinde bifosfonat tedavisine belirli bir süre ara verilebileceği görüşü de öne sürülmektedir (Curtis ve ark 2008, Ruggiero ve ark 2009).

Sentürk ve ark. (2016) yaptığı çalışmada, MRONJ gözlenmesi durumunda tedavi seçeneği olarak onkologların %11,3'ü ilacı hemen kestiğini, %52,8'i ilaca ara verdiğini, %7,5'i doz düzenlemesi yaptığını, %15'i doz düzenlemesine rağmen lezyonların devam etmesi durumunda ilaca ara verdiğini ve %3,7'si ilacı değiştirdiğini belirtmiştir (Senturk ve ark 2016).

Yapmış olduğumuz çalışmada MRONJ lezyonlarının tedavisinde medikal onkoloji uzmanlarının %18'i ilaca ara verdiğini, %86'sı ilacı kestiğini, %94'ü lezyonların tedavisi için hastayı çene cerrahisine yönlendirdiğini ve %2'si tedavi ile ilgili herhangi bir girişimde bulunmadığını belirtmiştir. Çalışmamızın sonuçları bu konuda daha önceden yapılmış çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. MRONJ lezyonu gelişen hastalarda ilaç tedavisine ara verilmesi veya ilacın kesilmesi MRONJ lezyonlarının ilerlemesinin durdurulmasında veya yeni lezyonların oluşmasının engellenmesinde faydalı olabilir.

MRONJ lezyonlarının tedavisinde henüz klinisyenler/araştırmacılar standart bir tedavi yöntemi üzerinde ortak bir karara varamamışlardır. Ancak antirezortif ve

antianjiojenik ilaç tedavisine başlanacak hastalarda tedavi öncesi sağlanacak optimum ağız hijyeninin yanı sıra kapsamlı bir dental muayenenin ve gerekli görülen tüm dental işlemlerin yapılması, çekim endikasyonu konulan veya prognozu şüpheli olan dişlerin gerekli önlemler alınarak atravmatik bir şekilde çekilmesi konusunda yazarlar tam bir görüş birliğine varmışlardır (Ruggiero ve ark 2009).

Al-Mohaya ve ark. (2011) doktorların BRONJ hakkındaki farkındalığı üzerine yaptığı çalışmada katılımcıların %10,3'ü genellikle, %32,5'i bazen bifosfonat tedavisine başlamadan önce ağız muayenesini yaptığını ve %57,3'ü bifosfonat tedavisine başlamadan önce ağız muayenesini hiç yapmadığını belirtmiştir. Yine aynı çalışmada katılımcıların %10,3'ü genellikle, %32,5'i bazen bifosfonat tedavisi devam ederken ağız muayenesi yaptığını belirtmiştir. %57,3'ü bifosfonat tedavisi devam ederken ağız muayenesini hiç yapmadığını belirtmiştir (Al-Mohaya ve ark 2011).

Senturk ve ark. (2016) yaptığı çalışmada onkologların %62,3'ü bifosfonat tedavisine başlamadan diş hekimi konsültasyonu yaptığını, %5,7'si konsültasyona gerek duymadığını ve %32,1'i tedavi sürecinde gerekli olduğu durumlarda diş hekimi konsültasyonu yaptığını belirtmiştir (Senturk ve ark 2016)

Kim ve ark. (2016) yaptığı çalışmada tıp doktorlarının BRONJ farkındalığının düşük olduğunu göstermiştir. Bifosfonat tedavisi alan hastaların sadece %30'unun diş hekimlerine sevk edildiği bildirilmiştir. Bu sonuçlar tıp doktorlarına BRONJ'un aciliyeti ve şiddetini belirlemek için değil aynı zamanda tıp doktorları ve diş hekimlerinin karşılıklı iletişim yoluyla BRONJ gelişimini önleme konusundaki en büyük önemi vurgulamak için temel eğitim verileri kadar değerlidir (Kim ve ark 2016).

Yaptığımız çalışmada medikal onkoloji uzmanlarının %64'ü bifosfonat başlayacağı hastada dental problem var ise, %22'si bifosfonat başlayacağı her hastada diş hekimi konsültasyonuna ihtiyaç duyduğunu ve %4'ü diş hekimi konsültasyonuna gerek duymadığını belirtmiştir. Medikal onkoloji uzmanlarının yeterli ve doğru bir dental muayene yapmaları çok mümkün olmadığı için, bifosfonat başlayacakları tüm hastalarını detaylı bir dental muayene için bir diş hekimi ile konsülte etmelidir ve hastalarını bu ilaçların yan etkileri konusunda detaylı bilgilendirmelidir. Diş hekimi kontrolü sonrası hastanın gerekli dental tedavileri tamamlandıktan sonra ilaç tedavisine başlanmalıdır. Çalışmamıza katılan medikal onkoloji uzmanları aslında ilaç



tedavisi başlanacak her hastanın bir diş hekimi kontrolünden geçmesi gerektiğini ancak bunun çok mümkün olmadığını, en azından dental problemi olan hastalarında ilaç tedavisine problemleri çözüldükten sonra başladıklarını belirtmiştir.



## 5. SONUÇ VE ÖNERİLER

- İlk rapor edildiği tarihten itibaren ilaç kullanımına bağlı çenelerde görülen osteonekroz vakaları gittikçe artmaktadır ve literatürde bununla ilgili yayınların sayısı her geçen gün artmaktadır.
- Çalışmamıza katılan medikal onkoloji uzmanları ortalama 8,3 yıllık bir meslek tecrübesine sahiptir. Medikal onkoloji uzmanlarının 23 tanesi üniversite hastanesinde, 21 tanesi devlet hastanesinde ve 6 tanesi özel sağlık kuruluşunda çalışmaktadır.
- Çalışmamıza katılan medikal onkoloji uzmanları bifosfonat grubu ilaçları en çok malign hiperkalseminin tedavisinde ve malign tümörlerin kemik metastazları olan hastalara reçete etmektedir.
- Çalışmamıza katılan medikal onkoloji uzmanları sıklıkla intravenöz yolla bifosfonat uygulamasını tercih etmekte ve en sık zoledronate reçete etmektedir.
- Medikal onkoloji uzmanlarının %64'ü bifosfonat başlayacağı hastalarda eğer dental problem var ise hastaları diş hekimi ile konsülte ettiklerini belirtmiştir. Ancak doğru olanın bifosfonat başlayacakları her hastanın tüm diş tedavilerinin tamamlanmış olması gerektiğini, bunun hasta yoğunluğundan dolayı ve hastaların ağız bakımlarına fazla önem vermemelerinden dolayı çok mümkün olmadığını belirtmişleridir.
- Medikal onkoloji uzmanlarının %96'sı nadirde olsa bifosfonat kullanımına bağlı çene osteonekrozu ile karşılaştıklarını belirtmiştir. Bu ilaç grupları ile ilgili en sık karşılaşılan yan etkinin hipokalsemi olduğu belirtilmiştir.
- Medikal onkoloji uzmanları MRONJ lezyonlarının tedavisinde ilacı kestiklerini ve hastayı çene cerrahisine yönlendirdiklerini belirtmiştir.
- Medikal onkoloji uzmanlarının medikal ilaçlarla ilişkili çene osteonekrozuna dair tutumları ile medikal onkoloji uzmanlarının cinsiyeti ve çalıştıkları kurum arasında anlamlı bir ilişki yoktur.
- MRONJ lezyonlarının yönetiminde en önemli aşama bu lezyonların oluşmasını önlemektir. Bu nedenle medikal onkoloji uzmanlarının ilaç tedavisine başlamadan önce tüm hastalarını kapsamlı bir dental muayene için bir diş hekimine ve özellikle oral ve maksillofasiyal cerraha yönlendirmesi MRONJ riskini azaltmada etkili olabilir. Medikal onkoloji uzmanı ve diş hekimi/oral maksillofasiyal cerrah hastanın tedavi süresince iş birliği içinde

birlikte çalışmalıdır. Bu iş birliğinin yaygın olmadığı, MRONJ lezyonları ile ilgili medikal onkoloji uzmanlarının ve diş hekimlerinin farkındalığının artırılmasının önemli olduğu görülmektedir. MRONJ lezyonlarının başarılı bir tedavisi için multidisipliner bir yaklaşım gereklidir.



## 6. KAYNAKLAR

- Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Yahya A, Russo PA, Kreusch T, 2008. "Bis-phosphy jaws"—high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 36, 2, 95-103.
- Adornato MC, Morcos I, Rozanski J, 2007. The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *The Journal of the American Dental Association*, 138, 7, 971-7.
- Agrillo A, Petrucci MT, Tedaldi M, Mustazza MC, Marino SMF, Gallucci C, Iannetti G, 2006. New therapeutic protocol in the treatment of avascular necrosis of the jaws. *Journal of Craniofacial Surgery*, 17, 6, 1080-3.
- Agrillo A, Ungari C, Filiaci F, Priore P, Iannetti G, 2007. Ozone therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *Journal of Craniofacial Surgery*, 18, 5, 1071-5.
- Aguirre J, Altman M, Vanegas S, Franz S, Bassit A, Wronski T, 2010. Effects of alendronate on bone healing after tooth extraction in rats. *Oral diseases*, 16, 7, 674-85.
- Al-Mohaya MA, Al-Khashan HI, Mishriky AM, Al-Otaibi LM, 2011. Physicians' awareness of bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Saudi medical journal*, 32, 8, 830-5.
- Allen MR, Kubek DJ, Burr DB, Ruggiero SL, Chu T-M, 2011. Compromised osseous healing of dental extraction sites in zoledronic acid-treated dogs. *Osteoporosis international*, 22, 2, 693-702.
- Almazrooa SA, Woo S-B, 2009. Bisphosphonate and nonbisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review. *The Journal of the American Dental Association*, 140, 7, 864-75.
- Anavi-Lev K, Anavi Y, Chaushu G, Alon DM, Gal G, Kaplan I, 2013. Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: clinico-pathological investigation and histomorphometric analysis. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 115, 5, 660-6.
- Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR, 2009. Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67, 5, 75-84.
- Ayllon J, Launay-Vacher V, Medioni J, Cros C, Spano J, Oudard S, 2009. Osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate and antiangiogenic therapies: cumulative toxicity profile? *Annals of oncology*, 20, 3, 600-1.
- Badros A, Weikel D, Salama A, Goloubeva O, Schneider A, Rapoport A, Fenton R, Gahres N, Sausville E, Ord R, 2006. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *Journal of Clinical Oncology*, 24, 6, 945-52.
- Bartl R, Frisch B, Tresckow E, Bartl C, 2007. *Bisphosphonates in medical practice: actions-side effects-indications-strategies*, Springer Science & Business Media, p.
- Bartl R, Tresckow E, Bartl C, 2005. *Bisphosphonat-Manual*, Springer Science & Business Media, p.
- Bekker PJ, Holloway DL, Rasmussen AS, Murphy R, Martin SW, Leese PT, Holmes GB, Dunstan CR, DePaoli AM, 2004. A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 19, 7, 1059-66.
- Benford H, McGowan N, Helfrich MH, Nuttall M, Rogers MJ, 2001. Visualization of bisphosphonate-induced caspase-3 activity in apoptotic osteoclasts in vitro. *Bone*, 28, 5, 465-73.
- Berenson JR, Rosen LS, Howell A, Porter L, Coleman RE, Morley W, Dreicer R, Kuross SA, Lipton A, Seaman JJ, 2001. Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases: A double-blind, randomized dose-response study. *Cancer*, 91, 7, 1191-200.
- Bernold DM, Sinicrope FA, 2006. Advances in chemotherapy for colorectal cancer. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 4, 7, 808-21.
- Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB, Migliaretti G, Mozzati M, 2007. Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 104, 2, 249-58.

- Bilezikian JP, 2006. Osteonecrosis of the jaw-do bisphosphonates pose a risk? *New England Journal of Medicine*, 355, 22, 2278.
- Bisdas S, Pinho NC, Smolarz A, Sader R, Vogl T, Mack M, 2008. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients. *Clinical radiology*, 63, 1, 71-7.
- Body J-J, Facon T, Coleman RE, Lipton A, Geurs F, Fan M, Holloway D, Peterson MC, Bekker PJ, 2006. A study of the biological receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand inhibitor, denosumab, in patients with multiple myeloma or bone metastases from breast cancer. *Clinical cancer research*, 12, 4, 1221-8.
- Boivin G, Chavassieux P, Santora A, Yates J, Meunier P, 2000. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone*, 27, 5, 687-94.
- Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, San Martin J, 2008. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 93, 6, 2149-57.
- Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, De Gregorio LH, Hadji P, Hofbauer LC, Alvaro-Gracia JM, Wang H, 2009. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *Journal of Bone and Mineral Research*, 24, 1, 153-61.
- Bryson JE, Gourlay ML, 2009. Bisphosphonate use in acute and chronic spinal cord injury: a systematic review. *The journal of spinal cord medicine*, 32, 3, 215-25.
- Burkiewicz JS, Scarpace SL, Bruce SP, 2009. Denosumab in osteoporosis and oncology. *Annals of Pharmacotherapy*, 43, 9, 1445-55.
- Cartosos VM, Zhu S, Zavras AI, 2008. Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people. *The Journal of the American Dental Association*, 139, 1, 23-30.
- Chan SS, Rosenberg ZS, Chan K, Capeci C, 2010. Subtrochanteric femoral fractures in patients receiving long-term alendronate therapy: imaging features. *American Journal of Roentgenology*, 194, 6, 1581-6.
- Cheng A, Mavrokokki A, Carter G, Stein B, Fazzalari N, Wilson D, Goss A, 2005. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. *Australian dental journal*, 50, S4-S.
- Cheng A, Mavrokokki A, Carter G, Stein B, Fazzalari N, Wilson D, Goss A, 2005. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. *Australian dental journal*, 50, s2.
- Clavo B, Catalá L, Pérez JL, Rodríguez V, Robaina F, 2004. Ozone therapy on cerebral blood flow: a preliminary report. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 1, 3, 315-9.
- Cooper C, Steinbuch M, Stevenson R, Miday R, Watts N, 2010. The epidemiology of osteonecrosis: findings from the GPRD and THIN databases in the UK. *Osteoporosis international*, 21, 4, 569-77.
- Coviello V, Peluso F, Dehkhargani S, Verdugo F, Raffaelli L, Manicone PF, 2012. Platelet-rich plasma improves wound healing in multiple myeloma bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw patients. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 26, 1, 151-5.
- Cremers S, Papapoulos S, 2011. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone*, 49, 1, 42-9.
- Cremers SC, Pillai GC, Papapoulos SE, 2005. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of bisphosphonates. *Clinical pharmacokinetics*, 44, 6, 551-70.
- Crépin S, Laroche M-L, Sarry B, Merle L, 2010. Osteonecrosis of the jaw induced by clodronate, an alkylbiphosphonate: case report and literature review. *European journal of clinical pharmacology*, 66, 6, 547-54.
- Curi MM, Cossolin GSI, Koga DH, Zardetto C, Christianini S, Feher O, Cardoso CL, dos Santos MO, 2011. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—an initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 69, 9, 2465-72.

- Curtis JR, Westfall A, Cheng H, Delzell E, Saag K, 2008. Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday. *Osteoporosis international*, 19, 11, 1613.
- Dannemann C, Gratz K, Zwahlen R, 2006. Clinical experiences with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Swiss medical weekly*, 136, 31-32, 504-9.
- Daroszewska A, Ralston SH, 2005. Genetics of Paget's disease of bone. *Clinical Science*, 109, 3, 257-63.
- De Ceulaer J, Tacconelli E, Vandecasteele S, 2014. Actinomyces osteomyelitis in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): the missing link? *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 33, 11, 1873-80.
- Delmas PD, 2005. The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Current opinion in rheumatology*, 17, 4, 462-6.
- Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D, 2006. Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 35, 7, 588-93.
- Diz P, López-Cedrún JL, Arenaz J, Scully C, 2012. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *The Journal of the American Dental Association*, 143, 9, 981-4.
- Durie B, Katz M, Crowley J, 2005. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med*, 353, 99-102.
- Eckert A, Maurer P, Meyer L, Kriwalsky M, Rohrberg R, Schneider D, Bilkenroth U, Schubert J, 2007. Bisphosphonate-related jaw necrosis—severe complication in maxillofacial surgery. *Cancer treatment reviews*, 33, 1, 58-63.
- Erkan M, Bilgi O, Multluoglu M, Uzun G, 2009. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients and hyperbaric oxygen therapy. *JOP. J Pancreas*, 10, 579-80.
- Favia G, Pilolli GP, Maiorano E, 2009. Osteonecrosis of the jaw correlated to bisphosphonate therapy in non-oncologic patients: clinicopathological features of 24 patients. *The Journal of rheumatology*, jrheum. 090455.
- Filleul O, Crompton E, Saussez S, 2010. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 136, 8, 1117-24.
- Fleisch H, 1998. Bisphosphonates: Mechanisms of Action. *Endocrine Reviews*, 19, 1, 80-100.
- Fleisch H, Graham R, Russell G, Francis MD, 1969. Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science*, 165, 3899, 1262-4.
- Fleisch H, Russell R, Bisaz S, Mühlbauer R, Williams D, 1970. The inhibitory effect of phosphonates on the formation of calcium phosphate crystals in vitro and on aortic and kidney calcification in vivo. *European journal of clinical investigation*, 1, 1, 12-8.
- Fleissig Y, Regev E, Lehman H, 2012. Sunitinib related osteonecrosis of jaw: a case report. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology*, 113, 3, e1-e3.
- Font RG, Garcia MM, Martinez JO, 2008. Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate treatments. Update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 13, 5, 318-24.
- Fournier P, Boissier S, Filleul S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, Clézardin P, 2002. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer research*, 62, 22, 6538-44.
- Freiberger JJ, 2009. Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67, 5, 96-106.
- Freiberger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon R, Piantadosi C, 2007. Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65, 7, 1321-7.
- Frith JC, Mönkkönen J, Blackburn GM, Russell RGG, Rogers MJ, 1997. Clodronate and Liposome-Encapsulated Clodronate Are Metabolized to a Toxic ATP Analog, Adenosine 5'-( $\beta$ ,  $\gamma$ -Dichloromethylene) Triphosphate, by Mammalian Cells In Vitro. *Journal of Bone and Mineral Research*, 12, 9, 1358-67.

- García-Ferrer L, Bagán JV, Martínez-Sanjuan V, Hernandez-Bazan S, García R, Jiménez-Soriano Y, Hervas V, 2008. MRI of mandibular osteonecrosis secondary to bisphosphonates. *American Journal of Roentgenology*, 190, 4, 949-55.
- Geng C-J, Liang Q, Zhong J-H, Zhu M, Meng F-Y, Wu N, Liang R, Yuan B-Y, 2015. Ibandronate to treat skeletal-related events and bone pain in metastatic bone disease or multiple myeloma: a meta-analysis of randomised clinical trials. *BMJ open*, 5, 6, e007258.
- Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, Matuszewski BK, Freeman A, Quan H, Lasseter KC, Mucklow JC, Porras AG, 1995. Studies of the oral bioavailability of alendronate. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 58, 3, 288-98.
- Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R, 1998. Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *New England Journal of Medicine*, 339, 14, 947-52.
- Gutta R, Louis PJ, 2007. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*, 104, 2, 186-93.
- Hamadeh IS, Ngwa BA, Gong Y, 2015. Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Cancer treatment reviews*, 41, 5, 455-64.
- Harada S-i, Rodan GA, 2003. Control of osteoblast function and regulation of bone mass. *Nature*, 423, 6937, 349.
- Herbst RS, O'Neill VJ, Fehrenbacher L, Belani CP, Bonomi PD, Hart L, Melnyk O, Ramies D, Lin M, Sandler A, 2007. Phase II study of efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy or erlotinib compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 30, 4743-50.
- Hoefert S, Eufinger H, 2010. Sunitinib may raise the risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: presentation of three cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 110, 4, 463-9.
- Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, Nooka A, Sayegh G, Guarneri V, Desrouleaux K, 2008. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *Journal of Bone and Mineral Research*, 23, 6, 826-36.
- Horner A, Bord S, Kelsall A, Coleman N, Compston J, 2001. Tie2 ligands angiopoietin-1 and angiopoietin-2 are coexpressed with vascular endothelial cell growth factor in growing human bone. *Bone*, 28, 1, 65-71.
- Hortobagyi GN, Theriault RL, Porter L, Blayney D, Lipton A, Sinoff C, Wheeler H, Simeone JF, Seaman J, Knight RD, 1996. Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases. *New England Journal of Medicine*, 335, 24, 1785-92.
- Hylndstrup L, Mogensen N, Jensen GF, McNair P, Transbøl I, 1984. Urinary <sup>99m</sup>Tc-diphosphonate excretion as a simple method to quantify bone metabolism. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 44, 2, 105-9.
- Israel O, Hardoff R, Ish-Shalom S, Jerushalmi J, Kolodny GM, 1991. In vivo SPECT quantitation of bone metabolism in hyperparathyroidism and thyrotoxicosis. *Journal of Nuclear Medicine*, 32, 6, 1157-61.
- Jedrusik-Pawlowska M, Niedzielska I, Bogucki R, Kajewski B, 2010. Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy in mandibular osteoradionecrosis shown by thermography monitoring. *Medical Science Monitor*, 16, 2, MT1-MT8.
- Katz J, Gong Y, Salmasinia D, Hou W, Burkley B, Ferreira P, Casanova O, Langae T, Moreb J, 2011. Genetic polymorphisms and other risk factors associated with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 40, 6, 605-11.
- Kazazi-Hyseni F, Beijnen JH, Schellens JH, 2010. Bevacizumab. *The oncologist*.
- Kerbel R, Folkman J, 2002. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nature Reviews Cancer*, 2, 10, 727.

- Kim J-W, Jeong S-R, Kim S-J, Kim Y, 2016. Perceptions of medical doctors on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *BMC oral health*, 16, 1, 92.
- Kimmel D, 2007. Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. *Journal of dental research*, 86, 11, 1022-33.
- Kook D, Wolf A, Kreutzer T, Neubauer A, Strauss R, Ulbig M, Kampik A, Haritoglou C, 2008. Long-term effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina*, 28, 8, 1053-60.
- Lacy CF, Armstrong LL, Goldman MP, Lance L, 2002. *Drug information handbook 2002-2003*, Lexi-Comp, Incorporated, p.
- Lafforgue P, 2006. Pathophysiology and natural history of avascular necrosis of bone. *Joint Bone Spine*, 73, 5, 500-7.
- Lehrer S, Montazem A, Ramanathan L, Pessin-Minsley M, Pfail J, Stock RG, Kogan R, 2008. Normal serum bone markers in bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 106, 3, 389-91.
- Leite AF, Figueiredo PT, Melo NS, Acevedo AC, Cavalcanti MGP, Paula LM, Paula AP, Guerra ENS, 2006. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Report of a case and literature review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*, 102, 1, 14-21.
- Leonard M, Lehmann M, White D, Wyman M, 2010. Denosumab: a new therapy for osteoporosis. *Pharmacotherapy Update*, 13, 1, 10-9.
- Lewiecki EM, 2006. RANK ligand inhibition with denosumab for the management of osteoporosis. *Expert opinion on biological therapy*, 6, 10, 1041-50.
- Lewiecki EM, 2008. Denosumab: an investigational drug for the management of postmenopausal osteoporosis. *Biologics: targets & therapy*, 2, 4, 645.
- Lobato J, Maurício A, Rodrigues J, Cavaleiro M, Cortez P, Xavier L, Botelho C, Hussain NS, Santos J, 2008. Jaw avascular osteonecrosis after treatment of multiple myeloma with zoledronate. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, 61, 1, 99-106.
- López-Jornet P, Camacho-Alonso F, Molina-Miñano F, Gomez-Garcia F, 2010. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Knowledge and attitudes of dentists and dental students: a preliminary study. *Journal of evaluation in clinical practice*, 16, 5, 878-82.
- Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M, Vescovi P, 2011. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 40, 3, 277-84.
- Marini JC, 2003. Do bisphosphonates make children's bones better or brittle? *New England Journal of Medicine*, 349, 5, 423-6.
- Martínez-Ferrer MÁ, Peris P, Guañabens N, 2007. Osteonecrosis. What is new? *Reumatología Clínica (English Edition)*, 3, 2, 78-84.
- Marx RE, 2003. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*, 61, 9, 1115-7.
- Marx RE, 2007. *Oral & Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws. History, Etiology, Prevention, and Treatment*. Illinois: Quintessence, p.
- Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ, 2007. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 65, 12, 2397-410.
- Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V, 2005. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 63, 11, 1567-75.



- Mascelli MA, Zhou H, Sweet R, Getsy J, Davis HM, Graham M, Abernethy D, 2007. Molecular, biologic, and pharmacokinetic properties of monoclonal antibodies: impact of these parameters on early clinical development. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 47, 5, 553-65.
- McCauley L, Li X, 2007. Distinguishing features of the oral cavity and its predisposition to osteonecrosis. *JOURNAL OF MUSCULOSKELETAL AND NEURONAL INTERACTIONS*, 7, 4, 356.
- McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH, Peacock M, Miller PD, Lederman SN, Chesnut CH, 2006. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *New England Journal of Medicine*, 354, 8, 821-31.
- McLeod N, Davies B, Brennan P, 2007. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaws; an increasing problem for the dental practitioner. *British dental journal*, 203, 11, 641.
- McLeod NM, Patel V, Kusanale A, Rogers SN, Brennan PA, 2011. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a literature review of UK policies versus international policies on the management of bisphosphonate osteonecrosis of the jaw. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 49, 5, 335-42.
- Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, WOO S-B, 2005. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *The Journal of the American Dental Association*, 136, 12, 1658-68.
- Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS, 2006. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *The lancet oncology*, 7, 6, 508-14.
- Migliorati CA, Woo S-B, Hewson I, Barasch A, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT, 2010. A systematic review of bisphosphonate osteonecrosis (BON) in cancer. Supportive care in cancer, 18, 8, 1099-106.
- Miles A, 1972. Phosphorus necrosis of the jaw: 'phossy jaw'. *British dental journal*, 133, 5, 203-6.
- Mönkkönen J, Koponen HM, Ylitalo P, 1990. Comparison of the distribution of three bisphosphonates in mice. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 66, 4, 294-8.
- Mundy GR, 1999. Bisphosphonates as anticancer drugs. *Expert opinion on investigational drugs*, 8, 12, 2009-15.
- Mücke T, Koschinski J, Deppe H, Wagenpfeil S, Pautke C, Mitchell DA, Wolff K-D, Hölzle F, 2011. Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of cancer research and clinical oncology*, 137, 5, 907-13.
- Naidu A, Dechow PC, Spears R, Wright JM, Kessler HP, Opperman LA, 2008. The effects of bisphosphonates on osteoblasts in vitro. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*, 106, 1, 5-13.
- Naveau A NB, 2006. Osteonecrosis of the jaw in patients taking bisphosphonates. *Joint Bone Spine*, 73, 7-9.
- Niinikoski JH, 2004. Clinical hyperbaric oxygen therapy, wound perfusion, and transcutaneous oximetry. *World journal of surgery*, 28, 3, 307-11.
- Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY, 2005. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 90, 3, 1294-301.
- Oloff A, 1999. Farnesyltransferase inhibitors: targeting the molecular basis of cancer. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1423, 3, C19-C30.
- Ott SM, (2005). *Long-term safety of bisphosphonates*, Oxford University Press.
- Otto S, Marx RE, Tröltzsch M, Ristow O, Ziebart T, Al-Nawas B, Groetz KA, Ehrenfeld M, Mercadante V, Porter S, 2015. Comments on "diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus". *Journal of Bone and Mineral Research*, 30, 6, 1113-5.

- Özdemir ÖM, Kılıç İ, Semiz S, Candemir M, 2008. Osteogenesis imperfecta tedavisinde yenilikler ve pamidronat tedavisi. *SDÜ Tıp Fakültesi Dergisi*, 15, 4, 39-42.
- Papapetrou PD, 2009. Bisphosphonate-associated adverse events. *Hormones (athens)*, 8, 2, 96-110.
- Papapoulos SE, 2006. Bisphosphonate actions: physical chemistry revisited. *Bone*, 38, 5, 613-6.
- Phal PM, Myall R, Assael L, Weissman J, 2007. Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *American Journal of Neuroradiology*, 28, 6, 1139-45.
- Porras AG, Holland SD, Gertz BJ, 1999. Pharmacokinetics of alendronate. *Clinical pharmacokinetics*, 36, 5, 315-28.
- Reid IR, 2009. Osteonecrosis of the jaw—who gets it, and why? *Bone*, 44, 1, 4-10.
- Reid IR, Bolland MJ, Grey AB, (2007). *Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity?*, Elsevier.
- Rocha ML, Malacara JM, Sánchez-Marin FJ, de la Torre CJV, Fajardo ME, 2004. Effect of alendronate on periodontal disease in postmenopausal women: a randomized placebo-controlled trial. *Journal of periodontology*, 75, 12, 1579-85.
- Rodan G, Fleisch H, 1996. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Journal of Clinical Investigation*, 97, 12, 2692.
- Rodan GA, Fleisch HA, 1996. Bisphosphonates: mechanisms of action. *The Journal of clinical investigation*, 97, 12, 2692-6.
- Rogers M, 2004. From molds and macrophages to mevalonate: a decade of progress in understanding the molecular mode of action of bisphosphonates. *Calcified tissue international*, 75, 6, 451-61.
- Rogers M, Frith J, Luckman S, Coxon F, Benford H, Monkkinen J, Auriola S, Chilton K, Russell R, 1999. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Bone*, 24, 5, 73S-9S.
- Rogers MJ, Gordon S, Benford H, Coxon F, Luckman S, Monkkinen J, Frith J, 2000. Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer*, 88, S12, 2961-78.
- Rosella D, Papi P, Pompa G, Capogreco M, De Angelis F, Di Carlo S, 2017. Dental students' knowledge of medication-related osteonecrosis of the jaw. *European journal of dentistry*, 11, 4, 461.
- Rugani P, Acham S, Truschnegg A, Obermayer-Pietsch B, Jakse N, 2010. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: surgical treatment with ErCrYSGG-laser. Case report. *Oral Surgery, Oral medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 110, 6, e1-e6.
- Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Huryn JM, Toth B, Damato K, Valero V, 2006. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Journal of oncology practice*, 2, 1, 7-14.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, 2009. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw—2009 update. *Australian endodontic journal*, 35, 3, 119-30.
- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F, 2014. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72, 10, 1938-56.
- Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E, 2006. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontics*, 102, 4, 433-41.
- Ruggiero SL MB, Rosenberg TJ, Engroff SL., 2004. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 62, 5, 527-34.
- Ruggiero SL, Mehrotra B, 2009. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: diagnosis, prevention, and management. *Annual review of medicine*, 60, 85-96.
- Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL, 2004. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg*, 62, 5, 527-34.

- Ruggiero SL, Woo S-B, 2008. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Dental Clinics of North America*, 52, 1, 111-28.
- Russell R, Rogers M, 1999. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone*, 25, 1, 97-106.
- Russell R, Watts N, Ebetino F, Rogers M, 2008. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporosis international*, 19, 6, 733-59.
- Russell RG, Mühlbauer R, Bisaz S, Williams D, Fleisch H, 1970. The influence of pyrophosphate, condensed phosphates, phosphonates and other phosphate compounds on the dissolution of hydroxyapatite in vitro and on bone resorption induced by parathyroid hormone in tissue culture and in thyroparathyroidectomised rats. *Calcified tissue research*, 6, 1, 183-96.
- Russell RGG, 2011. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*, 49, 1, 2-19.
- Russell RGG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi A, Hulley PA, Kavanagh KL, Triffitt JT, Lundy MW, Phipps RJ, 2007. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1117, 1, 209-57.
- Santini D, Vincenzi B, Dicuonzo G, Avvisati G, Massacesi C, Battistoni F, Gavasci M, Rocci L, Tirindelli MC, Altomare V, 2003. Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clinical Cancer Research*, 9, 8, 2893-7.
- Sarasquete ME, García-Sanz R, Marín L, Alcoceba M, Chillón MC, Balanzategui A, Santamaria C, Rosiñol L, de la Rubia J, Hernandez MT, 2008. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. *Blood*, 112, 7, 2709-12.
- Sarasquete ME, González M, San Miguel JF, García-Sanz R, 2009. Bisphosphonate-related osteonecrosis: genetic and acquired risk factors. *Oral diseases*, 15, 6, 382-7.
- Sarin J, DeRossi SS, Akintoye S, 2008. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. *Oral diseases*, 14, 3, 277-85.
- Scoletta M, Arduino PG, Reggio L, Dalmaso P, Mozzati M, 2010. Effect of low-level laser irradiation on bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: preliminary results of a prospective study. *Photomedicine and laser surgery*, 28, 2, 179-84.
- Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW, 2009. Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *The Journal of the American Dental Association*, 140, 10, 1259-65.
- Senel FC, Tekin US, Durmus A, Bagis B, 2007. Severe osteomyelitis of the mandible associated with the use of non-nitrogen-containing bisphosphonate (disodium clodronate): report of a case. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 65, 3, 562-5.
- Senturk MF, Cimen E, Tuzuner AO, Cambazoglu M, 2016. Oncologists awareness about bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 66, 7, 880-3.
- Shafer DM, Bay C, Caruso DM, Foster KN, 2008. The use of etidronate disodium in the prevention of heterotopic ossification in burn patients. *Burns*, 34, 3, 355-60.
- Shannon J, Shannon J, Modelevsky S, Grippo AA, 2011. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Journal of the American Geriatrics Society*, 59, 12, 2350-5.
- Silverman SL, Hurvitz EA, Nelson VS, Chiodo A, 1994. Rachitic syndrome after disodium etidronate therapy in an adolescent. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 75, 1, 118-20.
- Silverman SL, Landesberg R, 2009. Osteonecrosis of the jaw and the role of bisphosphonates: a critical review. *The American journal of medicine*, 122, 2, S33-S45.
- Smith R, Russell R, Bishop M, 1971. Diphosphonates and Paget's disease of bone. *The Lancet*, 297, 7706, 945-7.

- Soydan S, Vezirođlu Őenel F, Araz K, 2009. Bifosfonata bağlı olarak ene kemiklerinde gelişen osteonekrozun patogenezi ve tedavisi. Hacettepe Diş Hekimliği Fakóltesi Dergisi, 33, 3, 61-8.
- Street J, Lenahan B, 2009. Vascular endothelial growth factor regulates osteoblast survival—evidence for an autocrine feedback mechanism. Journal of orthopaedic surgery and research, 4, 1, 19.
- Stumpe MR, Chandra RK, Yunus F, Samant S, 2009. Incidence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Head & Neck: Journal for the Sciences and Specialties of the Head and Neck, 31, 2, 202-6.
- Şentürk MF, Koer G, İlaa Bağlı Olarak ene Kemiklerinde Görülen Osteonekroz (Mronj): Derleme. SD Sağlık Bilimleri Dergisi, 8, 2, 50-7.
- Őentrk T, zgel N, Meltem Snmez H, 2002. Kemiğin paget hastalığı: bir olgu ve literatrn gzden geirilmesi.
- Tokuda H, Kozawa O, Harada A, Uematsu T, 1998. Tiludronate inhibits interleukin-6 synthesis in osteoblasts: Inhibition of phospholipase D activation in MC3T3-E1 cells. Journal of cellular biochemistry, 69, 3, 252-9.
- Troeltzsch M, Woodlock T, Kriegelstein S, Steiner T, Messlinger K, Troeltzsch M, 2012. Physiology and pharmacology of nonbisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw. J Can Dent Assoc, 78, c85, 1-7.
- Tubiana-Hulin M, Spielmann M, Roux C, Campone M, Zelek L, Gligorov J, Samson J, Lesclous P, Laredo J-D, Namer M, 2009. Physiopathology and management of osteonecrosis of the jaws related to bisphosphonate therapy for malignant bone lesions. A French expert panel analysis. Critical Reviews in Oncology/Hematology, 71, 1, 12-21.
- Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, Janjan NA, Barlow WE, Biermann JS, Bosserman LD, Geoghegan C, Hillner BE, Theriault RL, 2011. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. J Clin Oncol, 29, 9, 1221-7.
- Vescovi P, Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Fornaini C, Bonanini M, Rocca JP, Nammour S, 2008. Nd: YAG laser biostimulation in the treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: clinical experience in 28 cases. Photomedicine and Laser Surgery, 26, 1, 37-46.
- Vincenzi B, Santini D, Dicuonzo G, Battistoni F, Gavasci M, La Cesa A, Grilli C, Virzi V, Gasparro S, Rocci L, 2005. Zoledronic acid-related angiogenesis modifications and survival in advanced breast cancer patients. Journal of interferon & cytokine research, 25, 3, 144-51.
- Weibrich G, Kleis WK, Hafner G, Hitzler WE, 2002. Growth factor levels in platelet-rich plasma and correlations with donor age, sex, and platelet count. Journal of cranio-maxillo-facial surgery, 30, 2, 97-102.
- Weitzman R, Sauter N, Eriksen EF, Tarassoff PG, Lacerna LV, Dias R, Altmeyer A, Csermak-Renner K, McGrath L, Lantwicki L, 2007. Critical review: updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients—May 2006. Critical reviews in oncology/hematology, 62, 2, 148-52.
- Wessel JH, Dodson TB, Zavras AI, 2008. Zoledronate, smoking, and obesity are strong risk factors for osteonecrosis of the jaw: a case-control study. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 66, 4, 625-31.
- Williamson R, 2010. Surgical management of bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. International journal of oral and maxillofacial surgery, 39, 3, 251-5.
- Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcène A, Devy L, Foidart JM, Castronovo V, Green JR, 2002. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 302, 3, 1055-61.
- Yazıcı T, Őentrk MF, Koer G, İlaa Bağlı Olarak ene Kemiklerinde Görülen Osteonekroz (Mronj) Medication Related Osteonecrosis of The Jaws (Mronj).
- Yee AJ, Raju NS, 2012. Denosumab, a RANK ligand inhibitor, for the management of bone loss in cancer patients. Clinical interventions in aging, 7, 331.

Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, Taguchi A, Toyosawa S, Nagata T, Urade M, 2010. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the allied task force committee of Japanese society for bone and mineral research, Japan osteoporosis society, Japanese society of periodontology, Japanese society for oral and maxillofacial radiology, and Japanese society of oral and maxillofacial surgeons. *Journal of bone and mineral metabolism*, 28, 4, 365-83.

Zacharin M, O'sullivan M, 2000. Intravenous pamidronate treatment of polyostotic fibrous dysplasia associated with the McCune Albright syndrome. *The Journal of pediatrics*, 137, 3, 403-9.



## 7. EKLER

### EK-A ANKET

#### MEDİKAL ONKOLOJİ UZMANLARININ MEDİKAL İLAÇLARLA İLİŞKİLİ ÇENE OSTEONEKROZUNA (MRONJ)'na DAİR TUTUMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

1. İsim (opsiyonel)

\_\_\_\_\_

2. Cinsiyet

*Yalnızca bir şıkkı işaretleyin.*

- Erkek  
 Kadın

3. Tıbbi onkoloji uzmanı olarak çalıştığınız yıl sayısı (Yan dal uzmanlık eğitimi dahil)

\_\_\_\_\_

4. Çalıştığınız kurum

*Yalnızca bir şıkkı işaretleyin.*

- Üniversite Hastanesi  
 Devlet Hastanesi  
 Özel Sağlık Kuruluşu

5. Bifosfonat grubu ilaçları hangi hastalarınız reçete etmektedir?

*Uygun olanların tümünü işaretleyin.*

- Osteoporoz  
 Paget hastalığı  
 Malign hiperkalsemi  
 Multiple myeloma  
 Malign tümörlerin kemik metastazları  
 Diğer:

6. Aylık olarak reçete ettiğiniz bifosfonat grubu ilaç sayınız aşağıdakilerden hangisine yakındır?

*Yalnızca bir şıkkı işaretleyin.*

- a.0-2  
 b.3-5  
 c.6-10  
 d.11-20  
 e.20den fazla

**7. Bifosfonat grubu ilaçları kullanırken intravenöz ve oral uygulama tercihiniz yüzde olarak aşağıdakilerden hangisine daha yakındır?**

*Yalnızca bir şıkkı işaretleyin.*

- a. %100 iv- %0oral  
 b. %80 iv- %20oral  
 c. %60 iv- %40oral  
 d. %40 iv- %60oral  
 e. %20 iv- %80oral  
 f. %0 iv- %100oral

**8. Oral tercih ettiğiniz bifosfonat grubu ilaçları kullanma sıklığınıza göre puanlayabilir misiniz?**

*Her satırda yalnızca bir şıkkı işaretleyin.*

	0 (Reçete etmiyorum)	1 (Nadir)	2 (Ara sıra)	3 (Sık)	4 (En sık)
Clodronate	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ibandronate	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Alendronate	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Etidronate	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diğer:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**9. İV terci ettiğiniz bifosfonat grubu ilaçları reçete etme sıklığınıza göre puanlayabilir misiniz?**

*Her satırda yalnızca bir şıkkı işaretleyin.*

	0 (Reçete etmiyorum)	1 (Nadir)	2 (Ara sıra)	3 (Sık)	4 (En sık)
Zoledronate	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pamidronate	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Clodronate	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Ibandronate	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diğer:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**10. Dış hekimi konsültasyonuna hangi durumlarda ihtiyaç duyarsınız?**

*Yalnızca bir şıkkı işaretleyin.*

- a. Gerek duymam  
 b. Bifosfonat başladığım her hastada  
 c. İV bifosfonat başladığım her hastada  
 d. Oral bifosfonat başladığım her hastada  
 e. Bifosfonat başlayacağım hastada dental problem var ise  
 f. Diğer:

**11. Bu ilaç grupları ile ilgili aylık sizin dış hekimleri ile yaptığınız konsültasyon sayısı**

*Yalnızca bir şıkkı işaretleyin.*

- a. 0-1  
 b. 2-3  
 c. 4-6  
 d. 7-10  
 e. 10'dan fazla

**12. Bu ilaç grupları ile ilgili aylık diş hekimlerinin sizin ile yaptığı konsültasyon sayısı**

*Yalnızca bir şıkkı işaretleyin.*

- a. 0-1  
 b. 2-3  
 c. 4-6  
 d. 7-10  
 e. 10'dan fazla

**13. Bu ilaç grupları ile ilgili karşılaştığınız ciddi yan etkiler hangileridir**

*Her satırda yalnızca bir şıkkı işaretleyin.*

	Görmedim	Nadir	Ara Sıra	Sık	Daima
İlaçlar ile ilişkili çene osteonekrozu	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Böbrek sorunları	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Hipokalsemi	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sindirim sistemi problemleri	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Diğer:	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

**14. Bir yılda gördüğünüz ilaçlar ile ilişkili çene osteonekrozlu hasta sayınız**

*Yalnızca bir şıkkı işaretleyin.*

- a. 0-1  
 b. 2-3  
 c. 4-6  
 d. 7-10  
 e. 10'dan fazla

**15. İlaçlar ile ilişkili çene osteonekrozlu hastalar en sık size hangi branşlardan gönderilmektedir**

*Uygun olanların tümünü işaretleyin.*

- a. Enfeksiyon Bölümü  
 b. Kulak Burun Boğaz Bölümü  
 c. Diş Hekimi  
 d. Çene Cerrahisi  
 e. Diğer:

**16. İlaçlar ile ilişkili çene osteonekrozlu hastalarda tedavi seçenekleriniz**

*Uygun olanların tümünü işaretleyin.*

- a. İlaç keserim  
 b. İlaça ara veririm  
 c. Hastayı Çene Cerrahisine gönderirim  
 d. Hastayı KBB Bölümüne gönderirim  
 e. Hastayı Plastik Cerrahisine gönderirim  
 f. Hastayı Enfeksiyon Bölümüne gönderirim  
 g. Hastaya kendim tedavi uyguladım  
 h. Tedavi ile ilgili girişimde bulunmam  
 Diğer:



## EK-B ETİK KURUL ONAYI



### GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR DEĞERLENDİRME KOMİSYONU

Sayı: 02

23.02.2018

Konu: 2018/ 02 sayılı komisyon kararları

Sayın, Prof.Dr.Hasan KÜÇÜKKOLBAŞI

Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Komisyonu'nun 15.09.2017 tarihinde yapılan 2018/02 sayılı toplantısında yürütücüsü olduğunuz **“Medikal Onkoloji Uzmanlarının Medikal İlaçlarla İlişkili Çene Osteonekrozu (MRONJ)’na Dair Tutumlarının Değerlendirilmesi”** konu başlıklı projenin, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Yönergesi İlkelerine uygun olduğundan **“kabulüne”** oybirliği ile karar verildi.

Gereğini bilgilerinize saygılarımla rica ederim.

Prof.Dr.Nimet ÜNLÜ  
Komisyon Başkanı



GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
DEĞERLENDİRME KOMİSYONU

Toplantı Sayısı : 2

Toplantı Tarihi : 15.02.2018

Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalından Prof.Dr.Hasan KÜÇÜKKOLBAŞI ve aynı Anabilim Dalından Araştırma Görevlisi Semih KARCI, tarafından sunulan “**Medikal Onkoloji Uzmanlarının Medikal İlaçlarla İlişkili Çene Osteonekrozu (MRONJ)’na Dair Tutumlarının Değerlendirilmesi**” araştırma projesi 13 üyenin katılımı ile değerlendirildi.

Değerlendirme sonucunda, Projenin, Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Değerlendirme Yönergesi İlkelerine uygun olduğundan “ **kabulüne**” oybirliği ile karar verildi.

Prof.Dr.Nimet ÜNLÜ  
Başkan

Doç.Dr.İsa YÖNDEM  
Üye

Doç.Dr.Nevin COBANOĞLU  
Üye

Prof.Dr.Doğan DOLANMAZ  
Üye

Prof.Dr.Sema SAHAKKI  
Üye

Prof.Dr.Duygu FİNDİK  
Üye

Prof.Dr.Ender ERDOĞAN  
Üye

Prof.Dr.Hale ARI AYDINBELGE  
Üye

Prof.Dr.Faruk AKÜNLÜ  
Üye

Prof.Dr.Sibel YILDIRIM  
Üye

Doç.Dr.Mehmet AKIN  
Üye

Doç.Dr.Hüsamettin VATANSEV  
Üye

Doç.Dr.K.Hakan DOĞAN  
Üye

## 8. ÖZGEÇMİŞ

4 Aralık 1990 tarihinde Çanakkale’de doğdu. İlk ve orta öğretimini Şemsettin Fatma Çamoğlu İlköğretim Okulu’nda, lise öğrenimini ise Çanakkale İbrahim Bodur Anadolu Lisesi’nde tamamladı. 2009 yılında Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi’nde başladığı lisans eğitimini 2014 yılında tamamladı. Aynı yıl Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı’nda uzmanlık eğitimine başladı. Halen aynı kurumda araştırma görevlisi olarak çalışmaktadır. Yabancı dili İngilizcedir.

