TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

TIP DOKTORLARININ BİFOSFONAT KULLANIMINA BAĞLI OLARAK ÇENELERDE GELİŞEN OSTEONEKROZ HAKKINDAKİ YAKLAŞIMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: ANKET ÇALIŞMASI

Murat MUTLU

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Serpil ALTUNDOĞAN

ANKARA

2025

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

TIP DOKTORLARININ BİFOSFONAT KULLANIMINA BAĞLI OLARAK ÇENELERDE GELİŞEN OSTEONEKROZ HAKKINDAKİ YAKLAŞIMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ: ANKET ÇALIŞMASI

Murat MUTLU

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Prof. Dr. Serpil ALTUNDOĞAN

ANKARA
2025

ETİK BEYAN

Ankara Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi Dekanlığı'na,

Uzmanlık tezi olarak hazırlayıp sunduğum "Tıp Doktorlarının Bifosfonat Kullanımına Bağlı Olarak Çenelerde Gelişen Osteonekroz Hakkındaki Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi: Anket Çalışması" başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan deneysel çalışma/araştırma tarafımdan yapılmış olup tüm cümleler, yorumlar bana aittir
Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencisinin Adı Soyadı: Murat Mutlu
Tarih:
İmza:

KABUL VE ONAY

Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda
Murat MUTLU tarafından hazırlanan
"Tıp Doktorlarının Bifosfonat Kullanımına Bağlı Olarak Çenelerde Gelişen Osteonekroz Hakkındaki Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi: Anket Çalışması" adlı tez çalışması
aşağıdaki jüri tarafından UZMANLIK TEZİ olarak
OY BİRLİĞİ/OY ÇOKLUĞU ile kabul/ret edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi:

Prof. Dr. Serpil ALTUNDOĞAN
Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı
Jüri Başkanı

Prof. Dr. Adnan ÖZTÜRK
Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı
Üye

Prof. Dr. Mine CAMBAZOĞLU
Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı
Üye

Tez hakkında alınan jüri kararı, Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Yönetim Kurulu tarafından onaylanmıştır.

ÖZET

Tıp Doktorlarının Bifosfonat Kullanımına Bağlı Olarak Çenelerde Gelişen Osteonekroz Hakkındaki Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi: Anket Çalışması

Amaç: Antirezorptif veya antianjiyojenik ajanlarla tedavi gören ya da tedavi geçmişi bulunan, baş-boyun bölgesinden radyoterapi almamış ve baş-boyun bölgesinde metastatik hastalığı bulunmayan hastalarda, maksillofasiyal bölgede 8 haftadan uzun süredir mevcut olan, intraoral veya ekstraoral bir fistül ile ilişkili olabilen ekspoze kemik varlığı, medikal ilaçlarla ilişkili çene osteonekrozu (MRONJ) olarak tanımlanmaktadır. MRONJ'un en yaygın nedenlerinden biri bifosfonatlar olup, bu ilaçlar günümüzde osteoporöz, kemiğin metabolik hastalıkları ve malignitelerin iskelet sistemine olan etkilerini tedavi etmek için sıklıkla kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı, bifosfonat grubu ilaçları reçete eden tıp hekimlerinin BRONJ konusundaki farkındalıklarını ve bu duruma yönelik yaklaşımlarını değerlendirmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza onkoloji, ortopedi, fiziksel tıp ve rehabilitasyon (FTR) ve kadın doğum ve hastalıkları anabilim dallarında uzman olarak görev yapan toplam 125 tıp hekimi katılmıştır. Katılımcılar, BRONJ ile ilgili 15 sorudan oluşan anket formlarını doldurmuş, bu sayede hekimlerin BRONJ konusundaki farkındalıkları ve tedavi yaklaşımları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamıza katılan uzman hekimlerin, zoledronat ve alendronatı diğer antirezorptif ilaçlara göre daha fazla reçete ettiği belirlenmiştir. Hekimlerin i.v uygulanan bifosfonatları, oral bifosfonatlara kıyasla daha fazla reçete ettiği görülmüştür. Son bir yıl içinde ilaca bağlı osteonekrozlu hasta ile karşılaşma oranı incelendiğinde, hekimlerin %56'sında hiç görülmezken, %44'ünde 1-4 vaka arasında olduğu saptanmıştır.Tıp hekimlerinden bifosfonat ile ilgili en fazla konsültasyon isteyen tıp veya diş hekimi grubu %50,4 oranıyla diş hekimleri ve %36,8 oranıyla ağız, diş ve çene cerrahları olarak belirlenmiştir. CTX testine başvuru oranları ise hekimlerin %37,6'sı Hayır, %36'sı Evet, %26,7' si Bazen yanıtını vermiştir. Osteonekroz gelişen hastalarla karşılaşıldığında, hekimlerin %39,2'si bu hastaları en sık çene cerrahisine yönlendirdiğini belirtmiştir..

Sonuç: BRONJ farkındalığının artırılması için tıp ve diş hekimliği disiplinleri arasında multidisipliner bir yaklaşım benimsenmeli ve iyi koordine edilmiş bir konsültasyon sistemi oluşturulmalıdır. Bu sayede, antirezorptif ilaç tedavisine başlamadan önce hastaların dental muayenelerinin ve gerekli girişimsel dental işlemlerinin tamamlanması sağlanabilir. Ayrıca, bu konudaki farkındalık düzeyini artırmak amacıyla akademik yayınlar, eğitim seminerleri ve sempozyumlar gibi eğitim stratejilerinin uygulanması büyük önem taşımaktadır

Anahtar Sözcükler: Bifosfonat, Bifosfonatlar ile ilişkili çene osteonekrozu (BRONJ)

SUMMARY

Evaluation of the Approach of Medical Doctors to Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws: A Survey Study

Objective: Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) is defined as the presence of exposed bone in the maxillofacial region persisting for more than 8 weeks, potentially associated with intraoral or extraoral fistulas, in patients treated with antiresorptive or antiangiogenic agents or those with a history of such treatments, who have not received radiotherapy to the head and neck region or have no metastatic disease in the head and neck area. One of the most common causes of MRONJ is bisphosphonates, which are frequently used today for the treatment osteoporosis, of bone metabolic diseases and the skeletal effects of malignancies. This study aims to evaluate the awareness and approaches of medical doctors prescribing bisphosphonate drugs regarding BRONJ.

Materials and Methods: A total of 125 medical doctors, working as specialists in oncology, orthopedics, physical medicine and rehabilitation (PMR), and obstetrics and gynecology, participated in the study. The participants completed a 15-question survey about BRONJ, allowing an assessment of their awareness and treatment approaches related to BRONJ.

Results: It was determined that the participating specialists prescribed zoledronate and alendronate more frequently than other antirezorptive drugs. Intravenous bisphosphonates were found to be prescribed more frequently than oral bisphosphonates. Over the past year, 56% of doctors had not encountered any cases of osteonecrosis related to drug use, while 44% had encountered 1-4 cases. The medical or dental doctor groups that requested the most consultations regarding bisphosphonates were dentists (50.4%) and oral, dental and maxillofacial surgeons (36.8%). When asked about their use of the CTX test, 37.6% responded "No," while 36% responded "Yes" and 26.7% answered "Sometimes ". In cases of osteonecrosis, 39.2% of doctors stated that they most frequently referred patients to maxillofacial surgeons.

Conclusion: To increase awareness of BRONJ, a multidisciplinary approach should be adopted between medical and dental disciplines, and a well-coordinated consultation system should be established. This would ensure that patients undergo dental examinations and necessary invasive dental procedures before starting antiresorptive drug therapy. Furthermore, implementing educational strategies such as academic publications, training seminars, and symposiums is crucial to raise awareness of this issue.

Keywords: Bisphosphonate, Bisphosphonate -related osteonecrosis of the jaws (BRONJ)

İÇİNDEKİLER

Etik Beyan **ii**
Kabul ve Onay **iii**
Özet **iv**
Summary **v**
İçindekiler **vi**
Önsöz **viii**
Simgeler ve Kısaltmalar **ix**
Şekiller **xi**
Çizelgeler **xii**

1. GİRİŞ **1**
1.1. Bifosfonatlar 1
1.1.1. Bifosfonatların Tarihçesi 1
1.1.2. Bifosfonatların Kimyasal Yapısı 3
1.1.3. Bifosfonatların Farmakokinetiği 4
1.1.4. Bifosfonatların Sınıflandırılması 5
1.1.4.1. Etidronat 6
1.1.4.2. Tiludronat 7
1.1.4.3. Alendronat 7
1.1.4.4. Risedronat 7
1.1.4.5. Pamidronat 7
1.1.4.6. İbandronat 7
1.1.4.7. Zoledranat 8
1.1.5. Bifosfonatların Eti Mekanizması 8
1.1.5.1. Antirezorptif Etki Mekanizması 9
1.1.5.2. Tümörisidal etki mekanizması 11
1.1.5.3. Antianjiojenik etki mekanizması 11
1.1.6. Bifosfonatların Kullanım Alanları 11
1.1.7. Bifosfonatların yan etkileri 13
1.2. Bifosfonat İle İlgili Çene Osteonekrozu 15
1.2.1. MRONJ Klinik Bulguları ve Evreleri 17
1.2.2. MRONJ Radyolojik Bulguları 20
1.2.3. MRONJ Hematolojik Bulguları 22
1.2.4. MRONJ Gelişimine Yol Açan Risk Faktörler 23
1.2.4.1. İlaçla ilişkili Risk Faktörleri 22
1.2.4.2. Lokal Risk Faktörleri 23
1.2.4.3. Demografik Risk Faktörler 24

1.2.4.4. Sistemik Faktörler 24
1.2.4.5. Genetik Faktörler 24
1.2.5. MRONJ Tedavisi 25
1.2.5.1. Risk Grubu Hastaları İçin Tedavi Yaklaşımı 25
1.2.5.2. Evre 0 Grubu Hastalar İçin Tedavi Yaklaşımı 25
1.2.5.3. Evre-1 Grubu İçin Tedavi Yaklaşım 26
1.2.5.4. Evre 2 Grubu Hastalar İçin Tedavi Yaklaşımı 26
1.2.5.5. Evre 3 Grubu Hastalar İçin Tedavi Yaklaşım 26
1.2.6. BRONJ hastalarında antibakteriyel ve destek tedaviler 27
1.2.7. MRONJ Tedavisinde Medikal / Cerrahi Tedaviye Destek Tedaviler 28
2. GEREÇ VE YÖNTEM 30
3. BULGULAR 34
4. TARTIŞMA 43
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 56
KAYNAKLAR 57
EKLER 64
EK-1 Etik Onay Raporu **Error! Bookmark not defined.**
EK-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu 65
ÖZGEÇMİŞ 66

ÖNSÖZ

Tez çalışmamda ve uzmanlık eğitimim boyunca klinik ve akademik çalışmalarda bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşarak bana yol gösteren, anlayış ve hoşgörüsüyle her konuda destek veren ve öğrencisi olmaktan gurur duyduğum değerli hocam ve tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Serpil ALTUNDOĞAN a,

Uzmanlık eğitimim boyunca deneyimlerini ve bilgilerini asla esirgemeyen bugünlere gelmemizde büyük emeği olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. Ayşegül TÜZÜNER'e,

Üzerimde emeği geçen, desteğini hiçbir zaman esirgemeyen tüm ağız, diş ve çene cerrahisi öğretim üyelerine,

Klinik ve ameliyathanede rehber olan ve abilik yapan Doç.Dr. Emre YURTTUTAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca çok şey öğrendiğim içerde ve dışarda zaman geçirmekten çok keyif aldığım kıdemlilerim Uzm. Dt. İbrahim YANIK ve Uzm. Dt. Mert ÖZLÜ'ye,

Zorlukları hep beraber atlattığımız eş kıdemlim Dt.Uğur BOZ'a,

Birlikte çalışmaktan ve tanımaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma,

Değerli poliklinik, lokal ve genel ameliyathane personellerine,

Beni yetiştiren, bu günlere gelmemde büyük emekleri olan annem Dilber MUTLU ve babam Levent MUTLU 'ya,

Anlayış, sabır ve sonsuz sevgisiyle bana inanıp güvenen ve her daim yanımda olan, böylesine zorlu bir süreçte en az benim kadar emek veren biricik yol arkadaşım sevgili eşim Elif Şeyda MUTLU'ya

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

SİMGELER VE KISALTMALAR

%	: Yüzde
Tc99mMPD FDA	: Teknesyum 99m metilen difosfat
FDA	: Gıda ve ilaç dairesi
MRONJ	: İlaçlarla ilişkili çene osteonekrozu
BRONJ	: Bifosfonatlarla ilişkili çene osteonekrozu
AAOMS	: Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği
ILGF	: İnsülin benzeri büyüme faktörü
Bfgf	: Bazik fibroblastik büyüme faktörü
TNF- α	:Tümör nekrotizan alfa
PDGF	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PDGF-R	: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü reseptörleri
I.V	: İntravenöz
nm	: Nanometre
CSF-1R	: Koloni-stimüle edici faktör tip 1 reseptörü
ATP	: Adenozin trifosfat
IL-6	: İnterlökin 6
IL-11	: İnterlökin 11
CTX	: Karboksi terminal telopeptid
TGF-α	: Transforme Edici Büyüme Faktörü alfa
VEGF	: Vasküler Endotelyel Büyüme Faktörü
PTHr-P	: Paratiroid Hormon ilişkili Protein
Mg	: Miligram
BMP	: Kemik Morfojenik Proteini
mTOR	: Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi
MMP	: Matriks metalloproteinaz
MMP2	: Matriks metalloproteinaz 2
bFGF	: Bazik Fibroblast Büyüme Faktörü
RANKL	: Reseptör Aktivator Nükleer Kappa B Ligandı
RANK	: Reseptör Aktivator Nükleer Kappa B
COL1A1	: Kollojen tip 1 alfa
OPG	: Osteoprotegerin
OPN	: Osteoprotegerin

CT	: Bilgisayarlı tomografi
HBO	: Hiperbarik oksijen tedavisiCT :
MR	: Manyetik rezonans
GIST	: Gastrointestinal stromal tümör
FDG-PET/CT	: Fluorodeoxyglucose-pozitron emisyon tomografiler
TZP	: Trombositten zengin plazma
Pg/ml	: Mililitre başına pikogram
FTR	: Fiziksel tıp ve rehabilitasyon
KBB	: Kulak burun boğaz
DDLT	: Düşük seviyeli lazer tedavisi
PTH	: Paratiroid hormonu
NTX	: N-terminal telopeptid
DPD	: Deoksipiridinolin
PYD	: Piridinolinin

ŞEKİLLER

Şekil 1.1. Bifosfonatların tarihçesi 2

Şekil 1.2. Bifosfonat ve pirofosfatların kimyasal yapısı 3

Şekil 1.3. Nitrojen içeren bifosfonatların osteoklastik aktiviteyi mevalonat yolu üzerinden inhibe etme mekanizması 10

Şekil 1.4. MRONJ'un ağız içi görünümü ve ekspoz olmuş kemik 18

Şekil 1.5. MRONJ lezyonunun panoramik radyografik görüntüsü 20

Şekil 1.6. MRONJ lezyonunun koni ışınlı bilgisayarlı tomografide görüntüsü 21

ÇİZELGELER

Çizelge 1.1. Bifosfonatların R1, R2 yan zincirlerinin molekül yapıları, potensleri ve osteonekroz riskleri 4
Çizelge 1.2. Bifosfonatların sınıflandırılması 6
Çizelge 1.3. Bisfosfonatlar, ticari isimleri, üretici firmaları, primer endikasyonları, kullanım yolları ve dozajları 13
Çizelge 1.4. Serum CTX ve MRONJ riski değerlendirmesi 23
Çizelge 3.1. Uzmanlık alanı ve cinsiyet arasındaki ilişki 34
Çizelge 3.2. Uzmanlık alanı ve pozisyon arasındaki ilişki 34
Çizelge 3.3. Uzmanlık alanı ve meslekte çalışma süresi 35
Çizelge 3.4. Uzmanlık alanı ve çalıştığı kurum 35
Çizelge 3.5. Uzmanlık alanı ve aylık yazılan bifosfonat reçete sayısı 36
Çizelge 3.6. Uzmanlık alanı ve en sık reçete edilen bifosfonat formu 36
Çizelge 3.7. Uzmanlık alanı ve en sık kullandığınız bifosfonat grubu ilaç 37
Çizelge 3.8. Uzmanlık alanı ve bifosfonat sebebiyle yapılan aylık konsültasyon sayısı 38
Çizelge 3.9. Uzmanlık alanı ve diş hekimi konsültasyonuna ihtiyaç duyma durumu 38
Çizelge 3.10. Uzmanlık alanı ve bifosfonat kullanımı ile ilgili olarak size yapılan aylık konsültasyon sayısı 39
Çizelge 3.11. Uzmanlık alanı ve bir yılda karşılaşılan ilaca bağlı osteonekroz oluşan hasta sayısı 40
Çizelge 3.12. Uzmanlık alanı ve ilaçla ilişkili osteonekrozlu hastaların en çok hangi branşlardan yönlendirildiği 40
Çizelge 3.13. Uzmanlık alanı ve osteonekroz gelişme riskini değerlendirmek amacıyla biyokimyasal testlere başvuru 41
Çizelge 3.14. Uzmanlık alanı ve herhangi bir ilaç kullanımına bağlı olarak çene kemiğinde osteonekroz gelişmiş bir hasta ile karşılaştığı durumlardaki yaklaşım 42

1. GİRİŞ

1.1. Bifosfonatlar

1.1.1. Bifosfonatların Tarihçesi

Bifosfonatların tarihteki ilk kullanımı, 1865 yılında Alman kimyagerler tarafından gerçekleştirilmiştir. Bu bileşikler, petrol taşımacılığında kullanılan borularda kalsiyum tuzlarının çökelmesini ve boru yüzeylerinin kaplanmasını önlemek amacıyla kullanılmıştır. Ayrıca metal endüstrisinde metalleri korozyondan koruma, tekstil ve yağ endüstrisi gibi çeşitli alanlarda da uygulama alanı bulmuştur (Fleisch, 1998). Bifosfonatlar, ilerleyen yıllarda polimer endüstrisi, inşaat malzemeleri, fotoğraf ve kozmetik ürünleri, yalıtım malzemeleri ile suni gübre üretimi gibi çeşitli alanlarda kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde ise bu ajanlar, diş macunlarında aktif antitartar bileşenler olarak kullanılmaya devam etmektedir (Sawatari & Marx, 2007).

Tıp alanında bifosfonatlar, kemik sintigrafisinde kullanılan teknesyum-99m metilen difosfatın (Tc-99m MDP) kemik dokusuna taşınmasında önemli bir rol oynamaktadır. Araştırmalar, bifosfonatların özellikle kemik tümörleri, kemik büyüme bölgeleri ve kemik yapım-yıkım sürecinin yoğun olduğu maksilla ve mandibula gibi alanlarda biriktiğini ortaya koymuştur (Sawatari & Marx, 2007).

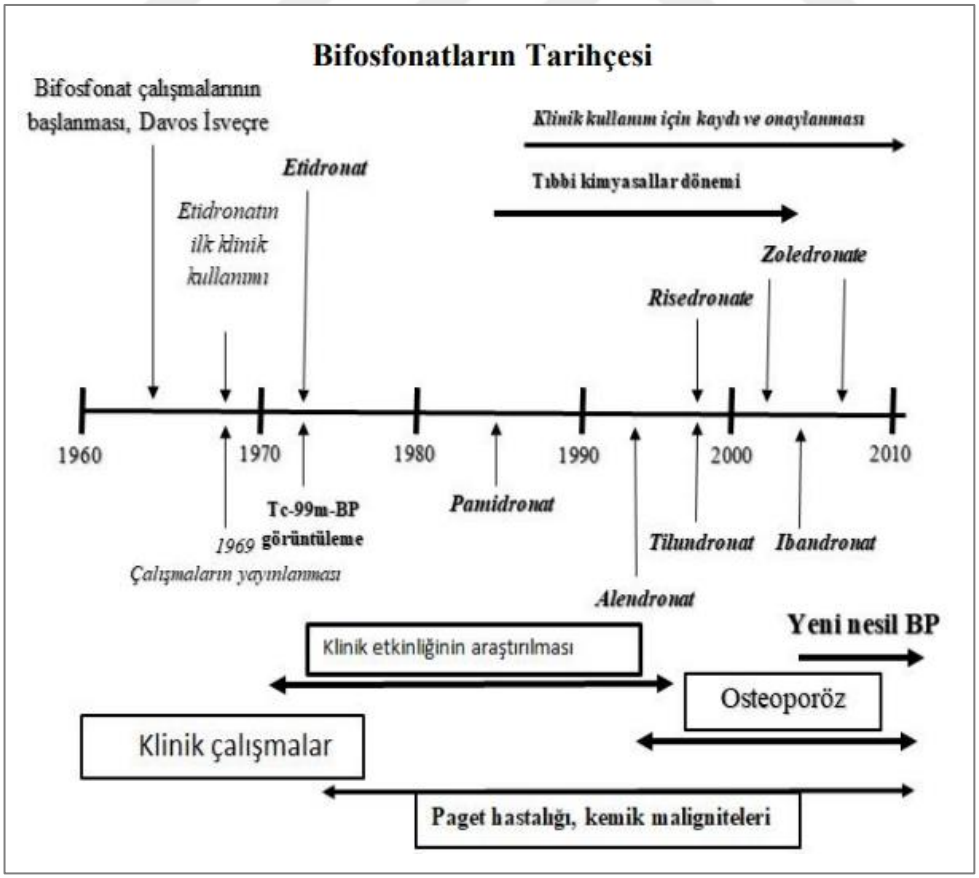
Bisfosfonatların tedavi amacıyla ilk klinik kullanımı, 1968 yılında, hidroksiapatit kristallerine bağlı kalsiyum fosfat birikiminin engellenmesi yoluyla böbrek taşı oluşumunun önlenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir (Reid, 2008).

Bisfosfonatların hidroksiapatit kristallerinin çözünmesini engellemesi, bu bileşiklerin kemik metabolizmasında antirezorptif ajanlar olarak potansiyel kullanımına işaret etmektedir. Deneysel çalışmalar, bifosfonatların osteoklast aktivitesini inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu azalttığını göstermiştir. Bu doğrultuda, bifosfonatların antirezorptif ajanlar olarak kullanımı 1960'lardan itibaren giderek yaygınlaşmıştır (Russell & Rogers, 1999).

Etidronat, klinik olarak ilk kez 1969 yılında miyozit ossifikans tedavisinde, 1971 yılında ise Paget hastalığının tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (SMITH, 1971). Ancak, Etidronat'ın uzun süreli kullanımı osteomalazi gibi yan etkilere yol açtığı için klinik uygulamaları sonlandırılmıştır. 1995 yılında Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanan ilk klinik bifosfonat, günümüzde birinci nesil bifosfonatlar arasında yer alan ve yaygın olarak kullanılan pamidronattır. Pamidronat, malign tümörlerin kemik metastazları, malign hiperkalsemi ve multipl miyelom tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.

Daha güçlü bir bifosfonat türevi olan zoledronik asit, 2001 yılında FDA tarafından onaylanmış ve önce malign hiperkalsemi, ardından multipl miyelom ve malign tümörlerin iskelet komplikasyonlarının tedavisinde antineoplastik ajan olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Klinik kullanıma yönelik bir diğer intravenöz bifosfonat olan ibandronat ise 2006 yılında FDA onayı almış ve osteoporozun yanı sıra kanserle ilişkili kemik hastalıklarının tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır (Russell, 2011) (Şekil 1).

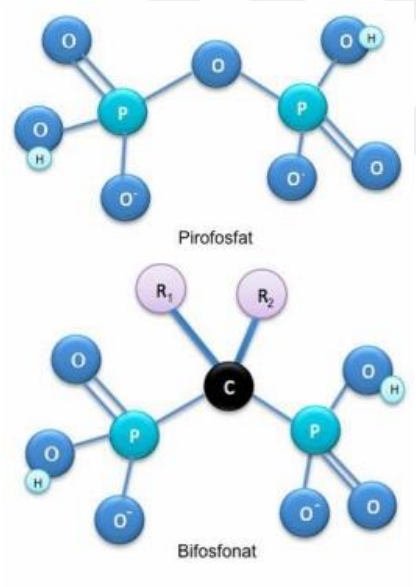


Şekil 1.1. Bifosfonatların tarihçesi (Russell, 2011)

1.1.2. Bifosfonatların Kimyasal Yapısı

Bifosfonatlar, kemik mineralizasyonunda rol oynayan endojen inorganik pirofosfatların yapısal analoglarıdır. Pirofosfatlar, fosfoanhidrit bağlarıyla (P-O-P) birbirine bağlanan iki fosfat grubundan oluşurken, bifosfonatlar, fosfat gruplarını bir fosfo-eter bağı (P-C-P) ile bir karbon atomuna bağlar. Bu yapısal farklılık, bifosfonatların biyolojik dayanıklılığını artırır ve enzimatik yıkıma karşı direnç kazandırır, böylece kemik metabolizmasında etkili bir şekilde kullanılmalarını sağlar (Sawatari & Marx, 2007).

Bu benzersiz yapı, bifosfonatların asidik ortamda hidrolize olmasını önler ve dokularda daha uzun süre kalmalarını sağlar. Bu sayede bifosfonatlar, kemik dokusunda yüksek stabiliteye ulaşarak osteoklast aktivitesinin inhibisyonu ve kemik metabolizmasının düzenlenmesinde etkili bir rol oynar (Şekil 2).



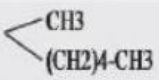
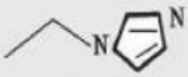
Şekil 1.2. Bifosfonat ve pirofosfatların kimyasal yapısı

Bifosfonatlar, moleküler yapılarında pirofosfatlardan farklı olarak merkezi bir karbon atomuna bağlı R1 ve R2 adı verilen iki yan zincir içerir. R1 yan zincirine bağlı fosfonat grupları, bifosfonatların kemik yüzeyine yüksek afinitesiyle bağlanmasını sağlarken, R2 yan zinciri, bifosfonatların kemik rezorpsiyonu üzerindeki inhibitör etkilerini belirler. R2 yan zincirinin kimyasal yapısı, bifosfonatların potensi ve biyolojik etkileri üzerinde kritik bir rol oynar (Papapoulos, 2006). Bifosfonatların R2 yan zincirinin nitrojen içerip içermemesine

bağlı olarak etki mekanizmaları da farklılık gösterir (Gómez Font et al., 2008). Alkilbifosfonatlar, birinci nesil ve ilk sentezlenen bifosfonat bileşikleridir. Bu gruba etidronat, klodronat ve tiludronat dahildir (Licata, 2005).

Azot içeren bifosfonatlar, ikinci ve üçüncü nesil bifosfonatları oluşturur. İkinci nesil bifosfonatlar, alifatik yan zincirlerinde tek bir nitrojen atomu içerir ve pamidronat ile alendronat bu gruba dahildir. Üçüncü nesil bifosfonatlar ise heterosiklik yapıda nitrojen içerir ve risedronat, ibandronat, zoledronat bu grupta yer alır (Watts et al., 2020). Birinci nesil bifosfonatlar vücutta hızlıca metabolize olurken, ikinci ve üçüncü nesil bifosfonatlar, birinci nesle kıyasla çok daha güçlü etkilere sahiptir. (Tablo 3).

Çizelge 1.1. Bifosfonatların R1, R2 yan zincirlerinin molekül yapıları, potensleri ve osteonekroz riskleri

	R1 zinciri	R2 zinciri	Potens	Osteonekroz oluşturma riskleri sıralaması
Etidronat	OH	—CH3	X1	8
Klodronat	Cl	—Cl	X10	7
Tiludronat	H	-S-  -Cl	X10	6
Pamidronat	OH	—CH2 —CH2 —NH2	X100	5
Alendronat	OH	—(CH2)3 — NH2	X1000	4
İbandronat	OH	-CH2-CH2N 	X5000	3
Risedronat	OH		X5000	2
Zolendronat	OH		X10,000	1

1.1.3. Bifosfonatların Farmakokinetiği

Bifosfonatlar, ağızdan veya intravenöz olarak uygulanabilen ilaçlardır. Oral bifosfonatların biyoyararlanımı düşüktür ve bireyler arasında değişkenlik gösterir. Bu ilaçlar, mide, duodenum ve ileumdan paraselüler ve aktif taşıma mekanizmaları ile emilir (Lin, 1996).

Nitrojen içeren bifosfonatların (risedronat, alendronat ve ibandronat) gastrointestinal emilim oranı yaklaşık %0,7'dir. Buna karşılık, azot içermeyen bifosfonatların (klodronat ve etidronat) emilim oranı %2 ila %2,5 arasında değişmektedir (S. C. L. M. Cremers et al., 2005).

Bifosfonatların oral biyoyararlanımını artırmaya yönelik çalışmalar yapılmış olsa da çoğu başarılı olmamıştır. Yemekle birlikte alındıklarında emilmeden eliminasyon oranı %99'dur ve bu oran, yiyecek, içecek veya demir, kalsiyum, magnezyum içeren ilaçlarla alındığında %100'e ulaşır. Bu nedenle bifosfonatların yemeklerden en az iki saat önce alınması önerilir. Bununla birlikte, ranitidin ve omeprazol gibi mide pH'ını artıran ilaçların, oral bifosfonatların emilimini bir dereceye kadar artırdığı bildirilmiştir (Gertz et al., 1995).

Bifosfonatların büyük bir kısmı emildikten sonra böbrekler yoluyla atılır, atılmayan kısmı ise safra yoluyla vücuttan uzaklaştırılır. Yaklaşık %20'lik bir kısmı kemik dokusu tarafından emilir ve dolaşımdan tamamen kaybolur (S. Cremers & Papapoulos, 2011).

Bifosfonatların dolaşım sistemindeki yarılanma ömrü 30 ila 120 dakika arasında olmasına rağmen, kemik dokusuna emildikten sonra iskelet sisteminde yaklaşık 10 yıl boyunca bozulmadan kalabildikleri bildirilmiştir (Bryson & Gourlay, 2009).

Günümüzde kabul edilen görüş, bifosfonatların paraselüler taşınma yoluyla kemik dokusunun hücreler arası ortamına geçtiği ve burada hidroksiapatit kristallerine bağlanarak etkilerini gösterdiği yönündedir (S. Cremers & Papapoulos, 2011).

Bifosfonatların vücutta birikimi, anatomik bölge ve kemik yapısına bağlı olarak değişir. Trabeküler kemikteki birikim, kortikal kemiğe göre daha fazladır (Israel et al., 1991).

1.1.4. Bifosfonatların Sınıflandırılması

Bifosfonatlar, kimyasal özelliklerine ve moleküler etki mekanizmalarına göre iki ana sınıfa ayrılır: Azot içermeyenler (alkilbifosfonatlar) ve azot içerenler (aminobifosfonatlar). Bu sınıfların osteoklast hücrelerindeki etki mekanizmaları, pirofosfat grubuna bağlı zincirin nitrojen içerip içermesine göre farklılık gösterir (Marx et al., 2007). Nitrojen içermeyen

bifosfonatlar, 1. nesil bifosfonatlar olarak adlandırılır ve bu gruba etidronat, tiludronat ve klodronat dahildir. Nitrojen içeren bifosfonatlar ise 2. ve 3. nesil bifosfonatlar olarak sınıflandırılır.

- 2. nesil bifosfonatlar, alifatik yan zincirlerinde tek bir nitrojen atomu içerir ve alendronat ile pamidronat bu gruba dahildir.
- 3. nesil bifosfonatlar, heterosiklik halka yapısında nitrojen taşır ve risedronat, ibandronat ve zoledronat bu grupta yer alır (Licata, 2005).

Çizelge 1.2. Bifosfonatların sınıflandırılması (Bassett et al., 1969)

NİTROJEN İÇERMEYEN BİFOSFONATLAR	NİTROJEN İÇEREN ALKİLBİFOSFONATLAR	NİTROJEN İÇEREN HETEROSİKLİK BİFOSFONATLAR
Etidronate	Pamidronate	Risedronate
Clodronate	Alendronate	Zoledronate
Tiludronate		Ibandronate

1.1.4.1. Etidronat

Etidronat, nitrojen içermeyen bir bifosfonat olup, ilk kez 1968 yılında miyozitis ossifikans progressiva tedavisinde klinik olarak kullanılmıştır. Onaylanan ilk klinik kullanımı ise 1977 yılında Paget hastalığının tedavisi için gerçekleşmiştir (Bassett et al., 1969). Etidronat, fibröz displazi, multipl miyelom, nöropatik artropati, pulmoner mikrolitiyazis, diyabetik retinopati, kemik metastazları, malign hiperkalsemi ve heterotopik ossifikasyon gibi çeşitli durumların tedavisinde kullanılmıştır. Osteoporoz tedavisinde yerini yeni nesil bifosfonatlar ve diğer ajanlara bırakmış olsa da, benzersiz özellikleri nedeniyle özellikle heterotopik ossifikasyon tedavisinde tercih edilmeye devam etmektedir (Watts et al., 2020).

1.1.4.2. Tiludronat

Tiludronat, nitrojen içermeyen ve oral formda kullanılan bir bifosfonattır. Kullanım endikasyonu yalnızca Paget hastalığının tedavisiyle sınırlıdır (Marx et al., 2007). Osteoblastlarda interlökin 6 (IL-6) sentezini inhibe eder. (Tokuda et al., 1998)

1.1.4.3. Alendronat

Alendronat, oral yolla kullanılan ve osteoporoz ile osteopeni tedavisinde sıklıkla tercih edilen bir nitrojen içeren bifosfonattır. Günümüzde osteoporoz tedavisinde en sık reçete edilen ilaçlardan biridir. Ancak, oral bifosfonatlar arasında medikal ilaçlarla ilişkili çene osteonekrozu (MRONJ) riskinin en yüksek olduğu ilaç olarak bilinmektedir (Marx et al., 2007).

1.1.4.4. Risedronat

Risedronat, oral yolla kullanılan ve osteoporoz ile osteopeni tedavisinde alendronattan sonra en sık reçete edilen nitrojen içeren bir bifosfonattır. Yapılan çalışmalarda, kemikteki yarılanma ömrünün 10 yıldan fazla olduğu tespit edilmiştir (Marx et al., 2007). Risedronat, kırık bölgelerine hızlı bir şekilde etki ederek iyileşme sürecini destekler ve hastanın yaşam kalitesini önemli ölçüde artırır (Ruggiero & Mehrotra, 2009).

1.1.4.5. Pamidronat

Pamidronat, nitrojen içeren ve 2. nesil intravenöz bir bifosfonattır. 1990'lı yıllarda piyasaya sürülen bu ilaç, multipl miyelom, metastatik meme ve prostat kanseri hastalarında tümörün kemiğe metastazını önlemek veya tedavi etmek ve malign hiperkalsemi tedavisinde yaygın olarak kullanılmıştır (Bartl, 2007).

1.1.4.6. İbandronat

İbandronat, nitrojen içeren, oral ve intravenöz formları bulunan ve osteoporoz tedavisinde kullanılan 3. nesil bir bifosfonattır. Oral bifosfonatlar arasında en yüksek

biyoyararlanıma sahip olup, vücuda en hızlı dağılan bifosfonat olarak öne çıkar (Geng et al., 2015).

1.1.4.7. Zoledranat

Zoledronat, nitrojen içeren, üçüncü nesil, yapısında heterosiklik imidazol halkası bulunan ve potentliği en yüksek olan intravenöz uygulamalı bir bifosfonattır (Marx et al., 2007). Antirezorptif etkisi oldukça güçlü olan zoledronat, metabolize edilmeden doğrudan böbrekler yoluyla atılmaktadır. Günümüzde, malign hiperkalsemi, osteoporoz, malign tümörlerin iskelet lezyonları ve metastazlarının tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır (Sarin et al., 2008).

1.1.5. Bifosfonatların Eti Mekanizması

Bifosfonatların etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, hidroksiapatit kristallerinin çözünmesini önledikleri, kemik iliği progenitör hücrelerinin osteoklastlara farklılaşmasını engelledikleri, osteoklast inhibitör faktörünü uyardıkları, osteoklast apoptozunu indükledikleri ve anjiyojenik etkiler gösterdikleri kesin olarak ortaya konulmuştur (Naveau & Naveau, 2006).

Bifosfonatlar kemik rezorpsiyonunu inhibe ederken farklı mekanizmalar kullanmaktadır. Bu mekanizmalar;

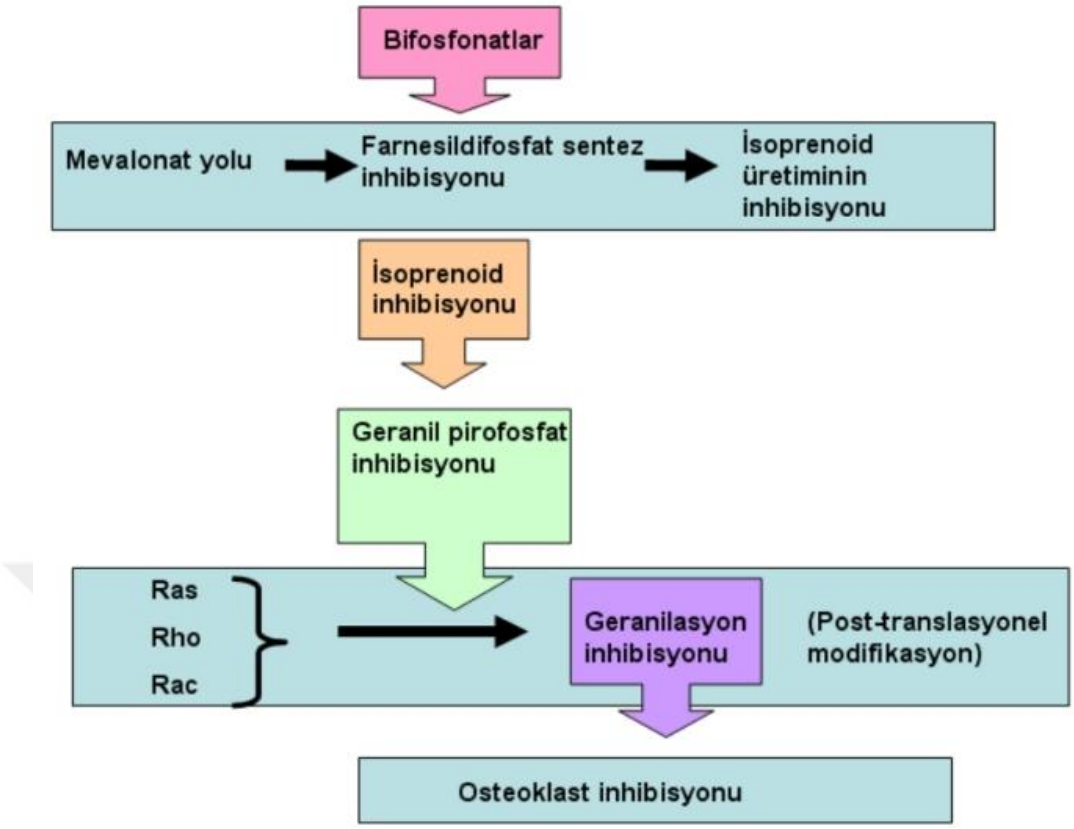
1. Tümör hücrelerinde apoptozis (anti-tümoral etki)
2. Osteoblastlar üzerinde yuksek sitotoksik etki göstererek apoptozise neden olma
3. Osteoblastlardan salınan ve osteoklast hücrelerini aktive eden IL-6 gibi maddelerin üretimini bloke etme
4. Anti-anjiyojenik etki, endotel hücre proliferasyonunu ve adezyonunu engelleme
5. Hidroksiapatite bağlanarak rezorpsiyonunu engellemek
6. Osteoklastik aktivitenin inhibe edilmesi (Fournier et al., 2002) (Ruggiero & Mehrotra, 2009)

1.1.5.1. Antirezorptif Etki Mekanizması

Normal ve sağlıklı kemikte, yıkım ve yeniden şekillenme dengeli bir şekilde ilerler. Ancak bifosfonatlar, bu dengeyi değiştirerek osteoklastların aktivitesini baskılar ve kemik yıkımını önemli ölçüde azaltır. Bu durum, uzun vadede kemik yapısında mikroyapısal değişikliklere neden olabilir (Rogers, 2004). Bifosfonatların en güçlü ve en önemli etkisi, osteoklast aktivitesini inhibe ederek kemik yıkımını azaltmalarıdır. Bu özellikleri, kemik metabolizmasının düzenlenmesinde ve kemik yıkımının fazla olduğu hastalıkların tedavisinde temel rol oynamalarını sağlar (Kimmel, 2007; Rogers, 2004). Bifosfonatlar, osteoklast aktivitesini inhibe eden etkileri nedeniyle klinik olarak malign kemik dokusu tümörleri ve osteoporoz tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Kemik erimesi sırasında, bifosfonatlar hidroksiapatit kristallerinden ayrılarak osteoklast hücrelerine girer.

- Azot içermeyen bifosfonatlar, metabolitleri aracılığıyla etki gösterir. Bu metabolitler, osteoklastlar üzerinde sitotoksik etkiye sahip olup, hücre ölümüne yol açar.
- Azot içeren bifosfonatlar, mevalonat yolunu etkileyerek osteoklast apoptozunu indükler. Bu süreçte, bifosfonatlar, mevalonat yolundaki kritik bir enzim olan farnesil difosfat sentazı inhibe eder. Bu inhibisyon, osteoklastların kemik emiliminde ihtiyaç duyduğu yüzey özelliklerini bozarak fonksiyonlarını engeller.

Bu çift yönlü mekanizmalar, bifosfonatların kemik yıkımını azaltmada etkili olmasını sağlar(Frith et al., 1997).



Şekil 1.3. Nitrojen içeren bifosfonatların osteoklastik aktiviteyi mevalonat yolu üzerinden inhibe etme mekanizması

Bifosfonatlar, osteoklast diferansiyasyonunu baskılayarak osteoblastlardan osteoklast inhibitör faktörlerin salınmasını teşvik eder. Bu mekanizma sayesinde kemikteki osteoklast sayısı azalır ve kemik rezorpsiyonu miktarı düşer. Ancak, remodeling döngüsündeki azalan rezorpsiyon, osteoblastların kemik üretimiyle dengelendiği için kemiğin turnover döngüsü bozulur. Bu durum, artmış kemik mineralizasyonuna ve osteositlerden yoksun, daha az elastik bir kemik dokusunun oluşmasına yol açar. (Marx et al., 2007) Bifosfonatların, kanser hücrelerinin adezyon, invazyon ve canlılıklarını azaltmanın yanı sıra, tümörosidal etkiye sahip olan gamma delta T hücrelerini aktive ettikleri gösterilmiştir. Bu tümörosidal etki, neredeyse tüm bifosfonatlarda gözlemlenirken, en güçlü bifosfonat olarak kabul edilen zoledronik asitte bu özellik en belirgin şekilde ortaya çıkar (Wood et al., 2002). İn vitro çalışmalarda, zoledronik asitin bazik fibroblastik büyüme faktörü (bFGF) aracılığıyla anjiyogenezi inhibe ettiği ve endotelyal hücrelerde apoptozu tetiklediği gösterilmiştir. Bu mekanizma, zoledronik asitin antitümöral etkilerini destekleyen önemli bir bulgudur (Wood et al., 2002).

1.1.5.2. Tümörisidal etki mekanizması

Bifosfonatların önemli etkilerinden biri de tümörisidal özellikleridir. Nitrojen içeren bifosfonatların, tümör hücrelerinin aktivitesini baskılayarak metastazı engellediği çalışmalarla gösterilmiştir. Bu etki, protein prenilasyonunun inhibisyonu yoluyla tümör hücrelerinde intrasellüler aktivitenin bozulmasıyla gerçekleşir. Ayrıca, bifosfonatlar büyüme faktörlerinin salınımını azaltarak kemik rezorpsiyonunu inhibe eder ve metastazın kontrol altına alınmasına katkı sağlar (Marx et al., 2007). Bifosfonatların, gamma delta T hücrelerini stimüle ettiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu hücreler, kanserli hücrelerin adezyonunu, invazyonunu ve canlılıklarını azaltarak tümörosidal etki sağlar. Tüm bifosfonatlarda bu etkiler gözlenirken, zoledronik asit bu konuda en güçlü etkiye sahip olan bifosfonattır (Wood et al., 2002).

1.1.5.3. Antianjiojenik etki mekanizması

Anjiyogenez, mevcut damarların yenilerinin oluşmasıdır ve tümör gelişiminde temel basamaklardan biridir. Nitrojen içeren bifosfonatlar, endotel hücrelerinin proliferasyonu, migrasyonu ve yeni kapiller damarların oluşumu gibi anjiyogenezin birçok aşamasını inhibe eder. Bu etkiler, endotelyal hücre fonksiyonlarının prenilasyon bağımlı sinyal yolaklarının hücre içinde engellenmesiyle gerçekleşir (Mundy, 1999). Zoledronik asitin, bazik fibroblastik büyüme faktör (bFGF) aracılığıyla anjiyogenezi baskıladığı ve endotel hücrelerinde apoptoza neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bu özellik, zoledronik asitin antitümöral etkilerinin önemli bir parçasıdır (Wood et al., 2002).

1.1.6. Bifosfonatların Kullanım Alanları

Bifosfonatlar, başlıca şu durumlarda kullanılmaktadır:

- Malign lezyonların kemik metastazlarının önlenmesi ve tedavisi,
- Malign hastalıklar nedeniyle artan kan kalsiyum düzeylerinin (malign hiperkalsemi) düzenlenmesi,
- Kemik kanserlerinde ağrının kontrol altına alınması,
- Osteoporoz ve Paget hastalığının tedavisi.

Bu geniş kullanım alanları, bifosfonatların kemik metabolizması üzerindeki güçlü etkilerinden kaynaklanmaktadır (Ruggiero et al., 2006).

Osteoporoz, kemik kütlesindeki azalma ve mikroyapının bozulmasıyla ortaya çıkan, kırık riskiyle kendini gösteren sistemik bir kemik hastalığıdır. Postmenopozal osteoporoz, osteoblastlar ve osteoklastlar arasındaki dengenin osteoklastlar lehine bozulması ve kemik rezorpsiyonunun artması sonucu gelişir.

Bifosfonatlar, selektif osteoklast inhibisyonu yaparak kemik rezorpsiyonunu geciktirdiği için postmenopozal osteoporoz tedavisinde yaygın olarak kullanılır. Menopoz sonrası kadınlarda osteoporozu önlemek amacıyla alendronat genellikle günlük 5 mg veya 10 mg dozunda reçete edilir (Delmas, 2005).

Paget hastalığı, osteoklast üretiminde artış ve bunu takip eden aşırı kemik oluşumu ile karakterize bir kemik hastalığıdır. Klinik olarak kemik ağrısı, iskelet deformiteleri, patolojik kırıklar, nörolojik bozukluklar ve osteosarkom gelişme riskinde artış ile kendini gösterir. Bu süreç, kemik döngüsünün normalden sapmasıyla anormal ve zayıf bir kemik yapısına yol açar (Ankrom & Shapiro, 1998). Paget hastalığında osteoklastik aktivitenin artışı nedeniyle, bifosfonatlar kemik rezorpsiyonunu inhibe ederek dolaylı olarak kemik oluşumunu da baskılar. Bu özellikleri, bifosfonatları Paget hastalığının tedavisinde en sık başvurulan ilaçlardan biri yapmaktadır. Tedavide ilk olarak pamidronat kullanılmıştır. Ancak, zoledronik asit daha uzun süreli etkisi sayesinde son yıllarda tedavide daha yaygın bir şekilde tercih edilmektedir (Michou et al., 2006).

Multipl miyelom, kemik iliğinde kötü huylu plazma hücrelerinin anormal çoğalması sonucu ortaya çıkan, kemik yıkımı ve osteoliz ile karakterize ve yüksek morbidite oranına sahip ciddi bir hastalıktır. Bu süreç, kemik dokusunda yoğun hasara ve kırık riskinde artışa yol açar (Berenson et al., 2001). Multipl miyelomda, osteoklastik kemik rezorpsiyonunda artış ve yeni kemik oluşumunun baskılanması tipiktir. Bu durum, kemikte rezorpsiyon ve tümöral etki sonucu patolojik kırıklar, omurilik sıkışması, vertebra defektleri ve hiperkalsemi gibi klinik belirtilerin ortaya çıkmasına neden olur. Bu komplikasyonlar, hastalığın morbidite oranını artıran önemli faktörlerdir (A. Lawson et al., 2010). Ayda bir 90 mg intravenöz pamidronat veya ayda bir 4 mg intravenöz zoledronik asit tercih edilebilir.

Bifosfonatlar, osteogenezis imperfekta hastası çocuklarda kemik kırılganlığını azaltmak ve kemik dayanıklılığını artırmak amacıyla kullanılmaktadır. Ayrıca, Gaucher sendromu hastalarında kemikte oluşan lezyonların tedavisinde de etkili bir şekilde kullanılmaktadır. Bu durumlar, bifosfonatların kemik metabolizmasını düzenleyici etkilerinin klinik kullanımını genişletmektedir (Kamoun-Goldrat et al., 2008).

Çizelge 1.3. Bisfosfonatlar, ticari isimleri, üretici firmaları, primer endikasyonları, kullanım yolları ve dozajları (Russell, 2011).

Bifosfonat	Primer endikasyon	Nitrojen içeriği	Kullanım yolu	Doz
Etidronat (Didronel, Procter and Gamble)	Paget hastalığı	Hayır	Oral	300-750 mg/gün, 6 ay
Tiludronat (Skelid, Sanofiaventis)	Paget hastalığı	Hayır	Oral	400 mg/gün, 3 ay
Alendronat (Fosamax, Merck)	Osteoporoz	Evet	Oral	10 mg/gün; 60 mg/hafta
Risedronat (Actonel, Procter and Gamble)	Osteoporoz	Evet	Oral	5 mg/gün; 35 mg/hafta
İbandronat (Boniva, Rosche)	Osteoporoz	Evet	Oral	2,5 mg/gün; 150 mg/ay
Pamidronat (Aredia, Novartis)	Kemik metastazı	Evet	IV	90 mg/3 hafta
Zolendronat (Zometa, Novartis)	Kemik metastazı	Evet	IV	4 mg/3 hafta
Zolendronat (Reclast, Novartis)	Osteoporoz	Evet	IV	5 mg/yıl

1.1.7. Bifosfonatların yan etkileri

Bifosfonatlar genellikle iyi tolere edilen ilaçlar olmasına rağmen, pediatrik dönemde kullanıldıklarında ağız ve çene bölgesinde bazı olumsuz etkilere yol açabilirler. Özellikle diş sürme fizyolojisi için gerekli olan osteoklastik aktiviteyi baskıladıkları için:

- Diş sürmelerinde gecikmelere,
- Çene kemiklerinde osteonekroz riskine,
- Diş sürme yolunda direnç oluşmasına,
- Ortodontik diş hareketlerinde azalmaya

neden olabilirler. Bu etkiler, bifosfonatların osteoklast aktivitesini inhibe etme mekanizmasından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle pediatrik hastalarda bifosfonat kullanımı dikkatle değerlendirilmelidir.

Bifosfonatların kullanımına bağlı olarak çeşitli yan etkiler görülebilir:

1. **Oral kullanım**:

    - Gastrointestinal sistemde erozyonlar, ülserler ve nadiren perforasyonlara neden olabilir.

2. **İntravenöz kullanım**:

    - Kemik ağrısına yol açabilir. Bu ağrının, inflamatuar sitokinler (IL-6, TNF-α) salınımıyla ilişkili akut faz reaksiyonundan kaynaklandığı düşünülmektedir.
    - Zoledronik asit intravenöz uygulandığında bazı hastalarda atriyal fibrilasyon geliştiği bildirilmiştir. Bunun, hipokalseminin elektrolit dengesini bozması, inflamasyona neden olması ve atriyal yeniden şekillenme ile fibrozise yol açmasıyla bağlantılı olabileceği öne sürülmektedir. Ancak, bifosfonatlarla bu ilişki net bir şekilde kanıtlanmamıştır.

    - **Diğer yan etkiler**:

    - Atipik femur kırıkları,
    - Özofagus kanseri,
    - Çene osteonekrozu gibi ciddi ancak nadir görülen yan etkiler de rapor edilmiştir.

Bu nedenlerle, bifosfonat kullanımı sırasında hastaların yakından izlenmesi önemlidir (DOĞANYİĞİT KUZAN & KESKİN, 2020). Bifosfonatların çene kemiklerinde osteonekroza neden olduğu ilk olarak 2003 yılında rapor edilmiştir. Ancak son yıllarda, RANK Ligand İnhibitörleri (örneğin Denosumab) ve antianjiyojenik ilaçlar (örneğin Bevasizumab ve Sunitinib) ile de çene osteonekrozu gelişebileceği kanıtlanmıştır. Bu

bulgular, çene osteonekrozu riskinin yalnızca bifosfonatlarla sınırlı olmadığını ve diğer ilaç gruplarının da benzer etkiler gösterebileceğini ortaya koymaktadır (Estilo et al., 2008; Koch et al., 2011).

1.2. Bifosfonat İle İlgili Çene Osteonekrozu

1700'lü yıllarda, kibrit endüstrisinde çalışan işçilerde, çenelerde endemik olarak görülen kemik nekrozu benzeri bir hastalık tanımlanmıştır. Bu hastalık, yalnızca çenede görülen ve mesleki fosfor elementi maruziyeti sonucunda ortaya çıkan bir osteonekroz ve enfeksiyon tablosudur. "Çenenin fosforik nekrozu" ya da diğer adıyla "fosforik çene", bu dönemde fosforun toksik etkileri nedeniyle tanımlanmış mesleki bir hastalık olarak kayıtlara geçmiştir (Miles, 1972).

Marx ve Stern, 2003 yılında 36 vaka üzerinde yaptıkları deneysel bir çalışmada, bifosfonat tedavisi gören hastalarda maksilla ve mandibulada ortaya çıkan ekspoze kemik bölgelerini incelemiş ve bu durumu bir bildiri ile paylaşmıştır. Bu çalışmaların ardından, 2007 yılında Bifosfonatlarla ilişkili çene osteonekrozu (BRONJ) kavramı, ilk kez Marx ve Stern tarafından tanımlanmıştır. Bu tanım, bifosfonat tedavisinin çene kemiklerinde ciddi komplikasyonlara yol açabileceğini ortaya koyan önemli bir dönüm noktası olmuştur (Marx et al., 2007).

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği (AAOMS), maksilla ve mandibulada görülen osteonekroz vakalarının sadece bifosfonatlarla değil, aynı zamanda antirezorptif ve antianjiojenik ilaçlarla da ilişkili olabileceğini rapor etmiştir. Bu nedenle, 2014 yılında yayınlanan bir makalede, daha önce kullanılan BRONJ (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw) terimini, daha kapsayıcı bir tanım olan MRONJ (medication-related osteonecrosis of the jaw) ile değiştirmiştir. Bu terim, çeşitli ilaçlarla ilişkili osteonekroz vakalarını daha geniş bir şekilde tanımlamaktadır. MRONJ (medication-related osteonecrosis of the jaw), daha önce baş ve boyun bölgesine radyoterapi almamış, ancak antirezorptif veya antianjiojenik ilaç tedavisi görmüş ya da görmekte olan hastalarda, 8 haftadan uzun süredir iyileşmeyen ve mukozada açığa çıkan kemik görüntüsü ile karakterize bir durumdur. Bu tablo, intraoral veya ekstraoral fistüllerle de birlikte görülebilir. (Ruggiero et al., 2014)

BRONJ'un sıklıkla çene kemiklerinde görülmesinin nedeni bu kemiklerin vücuttaki diğer kemiklerden farklı olan ve aşağıda sıralanan bazı özelliklerine bağlıdır;

• Çene kemikleri, dişler ve çevre yumuşak dokular aracılığıyla dış ortamla doğrudan ilişkilidir. Bu durum, mikroorganizmaların bu yollarla çene kemiklerine kolayca ulaşmasına ve enfeksiyon riskinin artmasına neden olur. Bu özellik, çene kemiklerini osteonekroz gibi komplikasyonlara daha yatkın hale getiren önemli bir faktördür.

• Çene kemiklerinde mukoza ve periost tabakasının ince olması, çiğneme gibi normal fizyolojik aktivitelerden kaynaklanan minör travmaların bile kemikte enfeksiyona yol açabilmesine neden olur. Bu durum, çene kemiklerini enfeksiyon ve osteonekroz gibi komplikasyonlara karşı daha savunmasız hale getirir (McCauley & Li, 2007).

•Mandibulanın, maksilladan daha kalın ve yoğun bir kortikal yapıya ve kemik iliği açısından daha zengin bir içeriğe sahip olması, kemik yenilenme hızının daha yüksek olabileceği düşüncesini destekler. Bu özellikler, mandibulayı bifosfonatların etkisine ve buna bağlı olarak BRONJ gelişimine karşı daha hassas hale getirir. Bu nedenle, BRONJ mandibulada maksillaya göre daha sık görülmektedir (Huja & Beck, 2008).

• Enfeksiyöz dental hastalıklar (örneğin çürük, pulpitis, periapikal lezyonlar ve periodontal hastalıklar), inflamasyonun kemik dokusuna kolayca ulaşmasına olanak tanır. Bu durum, çene kemiklerinde enfeksiyon ve osteonekroz gelişme riskini artıran önemli bir faktördür.

• Diş çekimi ve diğer dentoalveolar işlemler sırasında, çene kemiği doğrudan dış ortamla temas eder ve enfeksiyon riski artar. Bu durum, çene kemiğinin mikroorganizmalara maruz kalmasına neden olarak BRONJ gelişimini kolaylaştırabilir (McCauley & Li, 2007).

• Oral kavite, yaklaşık 800 farklı bakteri türü için uygun bir büyüme ortamı sağlar ve bu durum, enfeksiyona açık bir zemin oluşturarak çene kemiklerinde osteonekroz gibi komplikasyonların gelişme riskini artırır (McCauley & Li, 2007).

BRONJ'un oluşum mekanizmasıyla ilgili lokal anatomik yapı ve ilişkiler dışında, güncel literatürde başka yaklaşımlar da öne sürülmüştür. Bifosfonatların epitel dokusu üzerinde toksik etki oluşturabileceği ve bu ilaçların uzun süreli kullanımıyla çene kemiklerinde aşırı birikim sonucu oral epitel üzerindeki toksik etkinin artabileceği yönünde çalışmalar bulunmaktadır. Bu yaklaşım, BRONJ gelişiminde sistemik faktörlerin yanı sıra lokal toksisiteyi de önemli bir etken olarak işaret etmektedir (Reid et al., 2007).

Kemikte biriken bifosfonatların, enfeksiyon, travma, cerrahi tedavi veya spontan salınımı sırasında, örtücü mukozada toksisiteye yol açabileceği öne sürülmüştür. Bu toksik etki, yumuşak dokunun sürekliliğinin bozulmasına ve kemiğin ekspoze olmasına neden olabilir. Reid'in yaptığı in vitro çalışmada, zoledronik asitin kemik yüzeylerine epitel hücrelerinin adezyonunu inhibe ederek toksik etki gösterdiği savunulmuştur. Bu bulgular, bifosfonatların oral epitel üzerinde olumsuz etkiler yaratabileceğini ve BRONJ gelişimine katkı sağlayabileceğini gösteren önemli bir kanıt oluşturur (Reid et al., 2007).

1.2.1. MRONJ Klinik Bulguları ve Evreleri

MRONJ genellikle klinik olarak ekspoze olmuş nekrotik kemik olarak kendini gösterir. Ancak bazı vakalarda, nekrotik kemiğin üzerindeki mukozanın bütünlüğü bozulmadan kalabilir. Bu durum, çeneler üzerinde birden fazla bölgede görülebilir ve ekspoze alanın büyüklüğü birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişiklik gösterebilir. Diş çekimi veya cerrahi operasyon sonrası kemiğin iyileşmemesi ve enfekte olması sonucunda irin oluşumu, klinik tabloya eşlik eder ve hastalığın ilerlemesiyle daha belirgin hale gelir (Ruggiero, 2008).

Ekspoze kemik alanları genellikle ağrısızdır, ancak çevre yumuşak dokularda enfeksiyon gelişmesi sonucu ödem, hiperemi ve ağrı ortaya çıkabilir. Daha ileri evrelerde, lenfadenopati**,** intraoral ve ekstraoral fistüller ve patolojik fraktürler gibi komplikasyonlar görülebilir. Bu belirtiler, BRONJ veya MRONJ'un ilerlemesiyle hastalığın daha ciddi aşamalara geçtiğini gösterir (Marx, 2014). 119 MRONJ vakası üzerinde yapılan bir çalışmada, hastaların %31'inde ekspoze kemik alanının asemptomatik, %69'unda ise semptomatik ve ağrılı olduğu bildirilmiştir. MRONJ alanlarının lokalizasyonu ise şu şekilde dağılım göstermiştir: %68 mandibula**,** %28 maksilla, ve %4 hem mandibulada hem de maksillada. Bu vakaların çoğu, genellikle molar diş bölgelerinde görülmüştür. Bu veriler,

MRONJ'un en sık mandibula bölgesinde, özellikle de molar diş çevresinde ortaya çıktığını göstermektedir (Marx, 2014).



Şekil 1.4. MRONJ'un ağız içi görünümü ve ekspoz olmuş kemik

MRONJ evrelendirme protokolü, AAOMS (Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği) tarafından 2014 yılında yayınlanmıştır. Bu protokol, ilaç tedavisi almış veya almakta olan hastalarda MRONJ lezyonlarının gelişme riski ve gelişen lezyonların ilerlemesi açısından bir sınıflandırma sunmaktadır. Her evreye özgü olarak tedavi protokolleri belirlenmiş ve hastaların durumu göz önünde bulundurularak uygun tedavi yaklaşımları oluşturulmuştur. Bu sınıflandırma, MRONJ'un yönetimi ve tedavi sürecinde önemli bir rehberdir (Ruggiero et al., 2014).

AAOMS; Risk Grubu, Evre 0, Evre 1, Evre 2, Evre 3 olmak üzere 5 grup olarak tanımlamıştır.

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

Evre 0: Nekroze kemik alanları bulunmayan ancak aşağıdaki bulgulardan bir veya birkaçının izlendiği hastalar.

- Dental bir nedeni olmayan diş ağrısı
- Mandibulanın korpusundan, temporomandibular eklem bölgesine kadar yayılabilen künt kemik ağrısı
- Maksiller sinüs duvarında kalınlaşma ve inflamasyon ile birlikte görülebilen sinüs ağrısı

Klinik Bulgular:

Dental sebebi bulunmayan periapikal/periodontal fistül mevcudiyeti

Dişlerde periodontal hastalıktan bağımsız artmış mobilite

Radyografik Bulgular:

Kemiğin trabeküler yapısında değişiklikler

Alveol kemiği bölgesinde kronik periodontal hastalıktan bağımsız oluşan kemik kaybı veya rezorpsiyon

Evre 1: Klinik enfeksiyon bulgusu olmayan, ağrısız nekrotik kemik bulunması

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

Evre 3: Enfeksiyonlu, ağrılı ve semptomatik hastalarda aşağıdaki bulgulardan bir veya birkaçının varlığıyla birlikte ekspoze nekrotik kemik alanları

- Alveol kemiği geçerek mandibula alt sınırına, ramusa; maksillada maksiller sinüse, zigomaya uzanan ekspoze nekroz kemik

- Ekstraoral fistül
- Oronasal veya oroantral açıklık mevcudiyeti
- Mandibula alt sınırına veya maksiller sinüs sınırına kadar uzanan kemik defekti (Ruggiero et al., 2014)

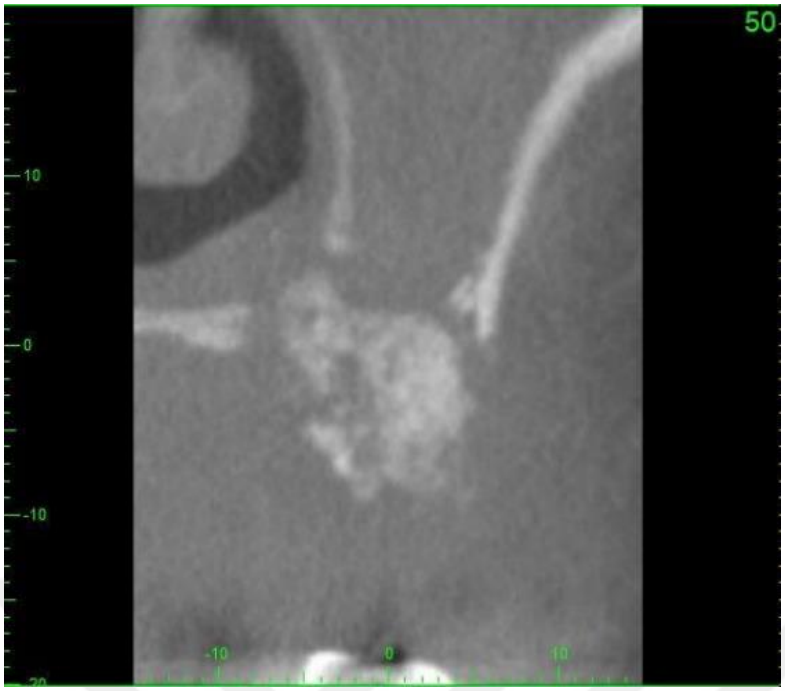
1.2.2. MRONJ Radyolojik Bulguları

MRONJ lezyonlarını tespit etmek için kullanılan başlıca radyolojik görüntüleme yöntemleri periapikal, panoramik ve bilgisayarlı tomografi (BT) radyografileridir. Bunun yanı sıra, MRONJ'un tespitinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG), pozitron emisyon tomografisi (PET) ve sintigrafi gibi yöntemler de kullanılabilir.

Osteonekrozun erken evrelerinde radyografik bulgular genellikle belirgin ve spesifik değildir. Ancak nekrozun şiddeti arttıkça, daha geniş radyolüsent (ışık alanları) gözlenir. Kemiğin trabeküler yapısında değişiklikler, osteoskleroz alanları, mineralizasyon değişiklikleri ve lamina dura'nın kalınlaşması ve oluşumu ortaya çıkar. Ayrıca, periodontal hastalıktan bağımsız olarak erüpsiyon alanları, kortikal kemikte görülen erozyonlar, sekestr oluşumu ve periosteal yeni kemik oluşumu gibi daha ileri evre bulguları da gözlemlenir. Bu bulgular, MRONJ'un ilerlemiş evrelerini ve kemik hasarını işaret eder (Bianchi et al., 2007).



Şekil 1.5. MRONJ lezyonunun panoramik radyografik görüntüsü



Şekil 1.6. MRONJ lezyonunun konik ışınlı bilgisayarlı tomografide görüntüsü

Bilgisayarlı tomografi (BT) görüntülerinde, genellikle periosteal kemikte yeni kemik oluşumu gözlemlenir. Ancak bazen, periosteal kemikte yeni kemik oluşumu olmadan da kemik defektleri ve osteosklerotik alanlar erken dönemde tespit edilebilir. Ayrıca, medüller boşluğun daralması da BT görüntülerinde görülebilir. Bu değişiklikler, MRONJ'un erken evrelerinde kemik dokusunda meydana gelen yapısal değişiklikleri ve kemik hasarını yansıtan önemli bulgulardır (Bisdas et al., 2008). Maksilladaki lezyonlarda, sinüs zarının kalınlığında artış ve yeni kemik oluşumu gözlemlenir. Ayrıca, sekestrumun büyüyerek çevre dokudan ayrılması gibi durumlar da görülebilir. Periosteal reaksiyon başlangıçta belirgin olsa da, zamanla bu reaksiyon azalır ve kortikal kemikten ayırt edilemez hale gelir. Bu bulgular, MRONJ'un maksillada ilerleyen evrelerdeki tipik radyolojik özellikleridir (Bisdas et al., 2008).

MRONJ'un klinik olarak erken tespitinde ve ilerlemesinin önlenmesinde, biyopsi yapılamayan durumlarda, florodeoksiglukoz emisyon tomografisi (FDG-PET/CT) ve Teknesyum99m-Sestamibi (Tc99m-sestamibi) gibi detaylı görüntüleme yöntemleri kullanılarak daha kesin tanı elde edilebilir (Watanabe et al., 2019). Tc99m ile yapılan görüntüleme, osteoblastik aktiviteyi ve iskeletsel vaskülariteyi incelemeye olanak tanır. Ayrıca, tümör infiltrasyonu sebebiyle litik görüntü veren ve MRONJ gelişen dokular ayırt edilebilir, böylece doğru tanı konulmasına yardımcı olur.

1.2.3. MRONJ Hematolojik Bulguları

Kemik metabolizması ile ilgili birçok serum parametresi bulunmasına rağmen, günümüzde en çok kullanılan ve kabul gören parametre, serum C terminal telopeptid (CTX) seviyesinin değerlendirilmesidir. Serum CTX, kemik turnover seviyesinin en güçlü markerlerinden biridir. Kemik matriksinin %90'ından fazlasını oluşturan tip 1 kollajen, kemik içinde sentezlenen organik bir bileşiktir. Normal kemik metabolizmasında, olgun tip 1 kollajen parçalanır ve bu parçalanma sonucu oluşan küçük fragmanlar seruma geçer ve idrarla atılır.

Kemik rezorpsiyonunun arttığı durumlarda, tip 1 kollajen parçalanarak CTX seviyeleri serumda ve idrarda yükselir. Ancak, kemik rezorpsiyonunun baskılandığı durumlarda, örneğin antirezorptif ilaç kullanımı gibi, serum CTX seviyesi düşer. Bu nedenle serum CTX, kemik metabolizmasındaki değişikliklerin izlenmesinde ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde önemli bir parametre olarak kullanılır (Lehrer et al., 2008).

Serum CTX seviyesinin değerlendirilmesi, MRONJ riskinin belirlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. Serum CTX seviyesinin:

- 100 pg/ml'nin altına düştüğü durumlar, MRONJ için yüksek risk olarak kabul edilir,
- 100-150 pg/ml arası değerler orta derecede risk anlamına gelir,
- 150 pg/ml ve üzeri değerler ise düşük risk teşkil eder.

Bu seviyeler, kemik rezorpsiyonunun ne kadar baskılandığını ve MRONJ gelişme olasılığını değerlendirmek için klinik olarak önemli bir parametre olarak kullanılır (Marx et al., 2007; Sawatari & Marx, 2007) (Tablo 4).

Aktif bifosfonat kullanımı veya kullanım geçmişi bulunan hastalarda, girişimsel işlemler öncesinde serum CTX seviyesinin değerlendirilmesi, MRONJ riski açısından büyük önem taşır. Bifosfonatlar, kemik rezorpsiyonunu baskılayarak serum CTX seviyelerini düşürebilir. Bu nedenle, serum CTX seviyesinin düşük olması, MRONJ gelişme riskinin yüksek olduğunu gösterebilir ve girişimsel işlemler sırasında dikkatli olunması gerekebilir.

Bu değerlendirme, tedavi planlamasında ve riski minimize etmek için uygun önlemler alınmasında yardımcı olur.

Çizelge 1.4. Serum CTX ve MRONJ riski değerlendirmesi (Marx et al., 2007)

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

1.2.4. MRONJ Gelişimine Yol Açan Risk Faktörler

MRONJ gelişimine yol açan risk faktörleri 5 ana başlık altında toplanmıştır. Bunlar, ilaçla ilişkili, lokal, demografik, sistemik ve genetik faktörler olarak sınıflandırılmıştır (Ruggiero et al., 2014).

1.2.4.1. İlaçla ilişkili Risk Faktörleri

MRONJ gelişiminde en önemli risk faktörü kullanılan ilaçtır. Bu faktörler, kullanılan bifosfonatın türü, potentliği, ilacın veriliş yolu ve toplam kullanım süresi gibi etmenleri içerir. Nitrojen içerikli bifosfonatlar, nitrojen içermeyen bifosfonatlara göre MRONJ oluşumuna daha fazla neden olmaktadır. Nitrojen içeren bifosfonatlar, osteoklast aktivitesini daha güçlü bir şekilde inhibe eder, bu da çene kemiklerinde osteonekroz riskini artırır. Ayrıca, intravenöz uygulama ve uzun süreli kullanım da MRONJ gelişimi için önemli risk faktörleridir (Almazrooa & Woo, 2009).

Zoledronat, nitrojen içeren bifosfonatlar içerisinde MRONJ oluşturma olasılığı en yüksek olan ilaçtır. İntravenöz yolla uygulanan bifosfonatların, oral yolla alınan bifosfonatlara göre MRONJ'a yol açma ihtimali daha fazladır.

1.2.4.2. Lokal Risk Faktörleri

MRONJ riskinin çenelerde torus, keskin kemik çıkıntıları, ekzostozlar, belirgin mylohyoid kabartı ve mukoza kalınlığının ince olduğu durumlarda daha fazla olduğu

görülmüştür (Almazrooa & Woo, 2009). Diş çekimi, periapikal cerrahi, dental implant uygulamaları ve periodontal cerrahi gibi invaziv işlemler, MRONJ gelişme riskini 5-21 kat daha fazla artırdığı bildirilmiştir. Bu nedenle, MRONJ risk grubunda bulunan hastalarda bu tür invaziv girişimsel işlemlerden kaçınılması önerilmektedir. Bu hastalarda, MRONJ gelişiminin önlenmesi için dikkatli bir tedavi yaklaşımı ve uygun önlemler alınması gereklidir (MIGLIORATI et al., 2005).

1.2.4.3. Demografik Risk Faktörler

Yaş, malignitenin diagnozu ve ırk MRONJ gelişimi açısından demografik risk faktörleridir (McLeod et al., 2007). Sigara kullanan ve obez hastalarda MRONJ görülme riski artırmaktadır. Yapılan çalışmalarda cinsiyet ile alakalı ise anlamlı bir fark bulunamamıştır (Jadu et al., 2007).

1.2.4.4. Sistemik Faktörler

Sistemik hastalıklar ve tedaviler de MRONJ riskini artıran önemli etmenlerdir. Bunlar arasında diyabet, böbrek yetmezliği, hipotiroidizm, D vitamini eksikliği ve kemoterapi gibi tedaviler ile kortikosteroid kullanımı ve eritropoetin medikasyonu sayılabilir. Bu hastalıklar ve tedaviler, kemik metabolizmasını etkileyerek MRONJ gelişimi için potansiyel risk faktörleri oluşturabilir (Jadu et al., 2007) (Marx et al., 2005).

1.2.4.5. Genetik Faktörler

Genetik düzensizlikler, MRONJ gelişiminde önemli bir risk faktörü olarak düşünülmektedir. Özellikle, multiple miyelom tanısı olan ve Sitokrom P450-2C genindeki tek nükleotid polimorfizmine (SNP) sahip hastalarda, bifosfonat kullanımıyla birlikte MRONJ riskinin arttığı bildirilmiştir. Bu genetik varyasyon, bifosfonatların vücutta metabolize edilme şekliyle ilişkilidir ve bu durum, hastaların MRONJ'a daha yatkın olmasına neden olabilir (M. E. Sarasquete et al., 2008).

Multiple miyelom hastalarında, bazı genetik faktörlerin MRONJ riskini artırabileceği bildirilmiştir. Özellikle, reseptör aktivatör nükleer faktör kappa B (RANK), kollajen tip 1

(COL1A1)**,** matriks metalloproteinaz 2 (MMP-2)**,** osteopontin (OPN) **ve** osteoprotegerin (OPG) genlerindeki tek nükleotid polimorfizmleri (SNP**)**, MRONJ gelişme riskini artırabilir. Bu genetik varyasyonlar, kemik metabolizması ve osteoklast aktivitesini etkileyerek, bifosfonat tedavisi sırasında MRONJ'un daha sık gelişmesine neden olabilir. Bu durum, genetik yatkınlığın MRONJ riskinde önemli bir rol oynadığını gösteren bir bulgudur (Katz et al., 2011).

1.2.5. MRONJ Tedavisi

MRONJ hastalarında tedavi planı; ağrının azaltılması, yumuşak dokuda ve sert dokuda oluşan enfeksiyonun kontrol altına alınması ve nekrozun ilerlemesinin durdurulmasına yöneliktir (Ruggiero et al., 2014). AAOMS 2015 yılında MRONJ'un evrelerine göre tedavi protokolü yayınlamıştır (Ruggiero et al., 2014).

1.2.5.1. Risk Grubu Hastaları İçin Tedavi Yaklaşımı

Antirezorptif veya antianjiyogenik ilaç kullanmış veya aktif olarak kullanmakta olan ancak MRONJ belirtileri olmayan ancak risk grubuna ait olan hastalarda tedaviye gerek yoktur. Risk grubundaki hastalara ağız hijyeni eğitimi verilmeli, MRONJ lezyonu gelişme olasılığı ve semptomları konusunda bilgi verilmeli, düzenli oral muayeneden geçmeleri önerilmelidir (Ruggiero et al., 2014).

1.2.5.2. Evre 0 Grubu Hastalar İçin Tedavi Yaklaşımı

Pulpal veya periodontal inflamasyona yol açabilecek risk faktörlerinin ortadan kaldırılması gerekir. Semptomatik tedavi ve ağrı kontrolü için analjezik tedaviye başlanması, enfeksiyon kontrolü için ise antiseptik ve antibiyotik tedavisi önerilmektedir. Hastalığın daha ileri evrelere ilerleme potansiyeli göz önüne alındığında bu hastalar yakın takip altına alınmalıdır (Ruggiero et al., 2014).

1.2.5.3. Evre-1 Grubu İçin Tedavi Yaklaşım

Asemptomatik ekspoze nekrotik kemik, genellikle tedavi gerektirmez. Bu durumda, günde 3 kez %0,12'lik klorheksidin solüsyonunun kullanılması, klinik tabloyu kontrol etmek ve ağız boşluğunun antimikrobiyal etkinliğini sağlamak için yeterlidir. Eğer hastanın sistemik durumu elverişliyse, takip eden medikal doktorunun onayı alınarak ve ilaç tedavisine ara verilerek**,** antibakteriyel tedavi ve cerrahi tedavi ile destek sağlanabilir. Cerrahi tedavi genellikle olumlu sonuçlar verse de, bazı durumlarda açık yaraların ve nekrotik alanların yeniden oluşmasına yol açabilir. Bu nedenle cerrahi müdahale dikkatle izlenmeli ve gerektiğinde tekrar değerlendirilmelidir (Ruggiero et al., 2014).

1.2.5.4. Evre 2 Grubu Hastalar İçin Tedavi Yaklaşımı

Evre 2 grubunda, tedavi planı antibiyotik ve antimikrobiyal gargaraların birlikte kullanımını içermektedir. Asemptomatik, enfekte olmayan nekrotik kemik alanlarında enfeksiyon semptomlarının ortaya çıkması durumunda, antibiyotik tedavisi başlatılır. Enfeksiyon ve ağrı kontrolü sağlandıktan sonra, hastanın doktorunun onayı ile MRONJ'un ilaç tedavisine ek olarak cerrahi operasyon yapılabilir.

Cerrahi işlemin uygulanmasında dikkat edilmesi gereken önemli noktalar şunlardır:

- Komşu dokulara zarar vermemek için işlemin atravmatik şekilde yapılması,
- Flebin primer olarak sütüre edilmesi gerekmektedir, bu da iyileşme sürecini hızlandırır ve komplikasyon riskini azaltır.

Bu tedavi yaklaşımı, MRONJ'un kontrol altına alınmasını ve hastanın durumu stabil hale getirilmesini amaçlar (Ruggiero et al., 2014).

1.2.5.5. Evre 3 Grubu Hastalar İçin Tedavi Yaklaşım

Bu evredeki hastalarda, MRONJ ile birlikte intraoral veya ekstraoral fistül**,** osteoliz ve patolojik kırıklar gibi ciddi tablolar görülebilir. Eğer hastanın sistemik durumu cerrahi operasyona elverişli değilse, yalnızca medikal tedavi ile hastanın kontrolleri devam ettirilir.

Hastayı takip eden medikal doktoruna danışılarak, medikal tedaviye ek olarak, vakanın durumuna göre parsiyel veya segmental rezeksiyon cerrahisi düşünülebilir. Bu tedavi yaklaşımı, hastanın durumunu stabilize etmeyi ve komplikasyonları en aza indirmeyi amaçlar (Ruggiero et al., 2014).

1.2.6. BRONJ hastalarında antibakteriyel ve destek tedaviler

Oral enfeksiyonlarda vazgeçilemeyen etkin antibiyotik olan penisilin grubu antibiyotikler MRONJ'un medikal tedavisinde de ilk sırada yer almaktadır (Marx et al., 2007). MRONJ vakalarında, penisilin genellikle 500 mg, günde 4 doz olacak şekilde reçete edilir. Gerekli durumlarda doz arttırılabilir ve tedavi süresi uzatılabilir. Penisilin, iyi tolere edilen**,** toksik olmayan bir antibiyotiktir ve dirençli bakteri gelişim olasılığı da genellikle düşüktür. Bu nedenle, özellikle uzun süreli kullanım için uygun bir seçenek olarak kabul edilir. Bu tedavi, enfeksiyonların kontrol altına alınmasına yardımcı olur ve MRONJ'un ilerlemesini engellemeye yönelik önemli bir adımdır (Marx et al., 2007). Hastanın penisilin alerjisi varsa veya ilaca direnç gelişim riski olan durumlarda;

- Doksisiklin 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 kullanımı toksisiteye neden olabilir.
- Metronidazol günde 3 kez 500 mg olarak yukarıda belirtilen antibiyotiklere tek başına cevap alınamadığı durumlarda antibakteriyel rejime en fazla 10 gün süre ile eklenir (Marx et al., 2007)

Siprofloksasin, şu anda MRONJ'un antibakteriyel tedavisinde alternatif bir ajan olarak kullanılmaktadır. Ikeda ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, 2 ila 10 hafta süreyle siprofloksasin tedavisi gören MRONJ hastalarının %95'inde lezyonun kontrol altına alındığı veya tam iyileşme sağlandığı bildirilmiştir. Ayrıca, hastalardan alınan örnekler incelendiğinde, tüm bakteri suşlarının siprofloksasine duyarlı olduğu belirlenmiştir. Bu bulgular, siprofloksasinin MRONJ tedavisinde etkili bir alternatif antibiyotik olduğunu göstermektedir (Ikeda et al., 2015).

1.2.7. MRONJ Tedavisinde Medikal / Cerrahi Tedaviye Destek Tedaviler

MRONJ (Medikasyona Bağlı Çene Osteonekrozu) tedavisinde, geleneksel cerrahi ve medikal yaklaşımların yanı sıra çeşitli destekleyici tedavi yöntemleri de geliştirilmiştir. Bu destekleyici tedaviler arasında hiperbarik oksijen tedavisi (HBO), trombositten zengin plazma tedavisi (PRP), paratiroid hormon tedavisi, lazer tedavisi, ozon tedavisi, fotodinamik tedavi, pentoksifilin uygulaması ve alfa-tokoferol gibi yöntemler bulunmaktadır (Otto et al., 2016) (Agrillo et al., 2007).

Hiperbarik oksijen tedavisi, kandaki oksijen miktarının artmasını sağlayan bir tedavidir (Erkan et al., 2009). Hiperbarik oksijen tedavisi (HBO), osteoradyonekroz ve osteomiyelit tedavisinde uzun süredir kullanılmakta olup, yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkileri olduğu bilinmektedir. Radyasyona bağlı osteonekrozun tedavisinde ve önlenmesinde kanıtlanmış bir endikasyonu bulunmasına rağmen, MRONJ hastalarında bu tedavinin etkinliğini destekleyen yeterli kanıt bulunmamaktadır. Freiberger ve arkadaşlarının (2007) 16 MRONJ hastası üzerinde gerçekleştirdiği çalışmada, HBO uygulamasının lezyon sayısını ve boyutunu önemli ölçüde azalttığı tespit edilmiştir (Freiberger et al., 2007). Doku iyileşmesini hızlandırması, enflamasyonu azaltması, kök hücre migrasyonunu indüklemesi ve kemik döngüsündeki baskılanmayı kontrol altına alması gibi etkileri nedeniyle, bu yöntemin MRONJ tedavisinde etkin bir rol oynayabileceği düşünülmektedir (Erkan et al., 2009; Freiberger, 2009). 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 (Freiberger, 2009).

Ozon tedavisi, antioksidan sistemin aktivitesini artırması, lokal kan dolaşımını ve eritrositlerin oksijen taşıma kapasitesini iyileştirmesi, endojen biyolojik reaksiyonları stimüle etmesi ve bakterisid etkiler göstermesi nedeniyle avasküler nekroz vakalarında aktif olarak kullanılmaktadır (Bocci, 1996; Clavo et al., 2004).

2011 yılında yapılan bir çalışmada, ozon tedavisinin Evre 1 ve Evre 2 MRONJ hastalarında yumuşak doku iyileşmesini ve hücre proliferasyonunu artırdığı, ayrıca ağrıyı azalttığı rapor edilmiştir (Ripamonti et al., 2011).

Trombositten zengin plazma (TZP), periferal kanda bulunan normal büyüme faktörü oranına kıyasla 4-6 kat daha fazla büyüme faktörü içermektedir (Weibrich et al., 2002). Kemik ve yumuşak doku iyileşmesi üzerindeki olumlu etkilerinin gözlenmesinin ardından, TZP MRONJ lezyonlarının yönetiminde kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle multiple myeloma hastalarında diş çekimi sonrası gelişen MRONJ vakalarında, cerrahi tedavi ile birlikte uygulanan TZP'nin iyileşme sürecine olumlu katkı sağladığı rapor edilmiştir (Coviello et al., 2012). İleri evre MRONJ olgularında rezeksiyonu takiben TZP uygulandığında aynı olumlu etkinin görüldüğü rapor edilmiştir (Curi et al., 2011).

Yumuşak doku lazeri, biyostimulasyonu artırarak yara iyileşme sürecini hızlandırmaktadır. Antiseptik özelliklere sahip olması da, MRONJ hastalarının tedavisinde lazer terapisinin kullanımını gündeme getirmiştir (Rugani et al., 2010). 20 MRONJ hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, 904 nm dalga boyuna sahip düşük dozlu lazer terapisinin, lezyon boyutunu, ödemi, ağrıyı, püy akışını ve halitozisi önemli ölçüde azalttığı gözlemlenmiştir (Scoletta et al., 2010). Ancak, bu amaçla destekleyici tedavi planlanırken kullanılacak lazerin türü, dalga boyu, frekansı ve uygulama dozu konusunda henüz tam bir görüş birliği sağlanmamıştır.

Farklı tedavi yöntemleri uygulanmasına rağmen, BRONJ genellikle kötü bir prognoza sahip olup, uzun süreli tedavi gerektirmektedir. Bu nedenle, teşhis ve tedavi süreçlerinde tıp doktoru ile diş hekimi arasında multidisipliner bir yaklaşımla karşılıklı çaba sarf edilmesi büyük önem taşımaktadır. Bizim çaşışmamızın amacı da bifosfonat grubu ilaçları reçete eden hekimlerin BRONJ hakkındaki farkındalıkları ve yaklaşımlarının değerlendirilmesidir.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırma için Ankara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Alt Etik Kurulu'ndan 29.01.2024 tarihinde etik kurul onayı alınmıştır (EK-A). Çalışma, Şubat 2024- Nisan 2024 tarihleri arasında Ankara İlindeki Devlet Hastanelerinin, Özel Hastanelerin ve Tıp Fakültelerinin Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon (FTR), Onkoloji, Kadın doğum ve Ortopedi bölümlerinde çalışan 125 gönüllü hekim üzerinden yürütülmüştür. Bu bölümlerdeki uzman doktorlara çalışmanın amacı ve içeriği açıklanmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden doktorlara aydınlatılmış onam formu imzalatılarak MRONJ ile ilgili anketi doldurmaları istenmiştir. Anket; Çalışmaya dahil edilen doktorlardan, uzmanlık dalı, uzman olarak çalıştıkları süre, çalıştıkları kurum, aylık yazdıkları bifosfonat içeren reçete sayısı, bu reçetelerde en sık tercih ettikleri bifosfonat grubu ve uygulama şekli, bu konuda aylık talep ettikleri ve kendilerine yapılan konsültasyon sayısı, kendileri hangi durumlarda konsültasyon istedikleri, aylık ilaca bağlı osteonekroz gelişmiş hasta ile karşılaşma sayısı ve bu hastaları en çok yönlendirdikleri branş gibi bilgileri içeren bir anket doldurmaları istenmiştir. Ayrıca, bifosfonat grubu ilaç kullanan hastalarda oral veya maksillofasiyal bölge cerrahisi öncesinde osteonekroz açısından herhangi bir test (örneğin, Serum CTX) talep edip etmedikleri ve bu komplikasyonla karşılaştıklarında yaklaşımlarını belirten sorular da ankete dahil edilmiştir. Eksiksiz doldurulan anket formları analiz edilerek değerlendirilmiştir.

Tıp Doktorlarının Bifosfonat Kullanımına Bağlı Olarak Çenelerde Gelişen Osteonekroz Hakkındaki Yaklaşımlarının Değerlendirilmesi: Anket Çalışması

1. Cinsiyet:

   a) Kadın b) Erkek

2. Uzmanlık alanı :

   a) FTR b) Onkoloji c) Ortopedi d) Kadın Doğum ve Hastalıkları

3. Pozisyon :

a) Uzmanlık öğrencisi b) Uzman Doktor

4. Meslekte çalışma süreniz?

a) 0-2 yıl b) 2-5 yıl c) 5-10 yıl d) 10 yıldan fazla

5. Çalıştığınız kurum ?

a) Üniversite Hastanesi b) Devlet Hastanesi c) Özel Hastane d) Muayenehane

6. Aylık yazdığınız bifosfonat reçete sayısı ?

a) 0-2 b) 3-6 c) 7-12 d) 13-20 e) 20 den fazla

7. En sık reçete ettiğiniz bifosfonat uygulanış şekli ?

a) %100 iv-%0 oral b) %80 iv-%20 oral c) %60 iv-%40 oral d) %40 iv-%60 oral

e) %20 iv-%80 oral f) %0 iv-%100 oral

8. En sık kullandığınız bifosfonat grubu ilaç hangisidir?

a) Etidronat

b) Tiludronat

c) Aledronat

d) Risudronat

e) Ibandronat

f) Pamidronat

g) Zoledronat

9. Bifosfonat sebebiyle yaptığınız aylık konsültasyon sayısı ?

a) 0 b) 1-4 c) 5-10 d) 11-20 e) 20 den fazla

10. Hangi durumlarda diş hekimi konsültasyonuna ihtiyaç duyarsınız ?

a) Gerek duymam
b) Oral bifosfonat başlayacağım her hastada
c) İv bifosfonat başlayacağım her hastada
d) Bifosfonat başlayacağım hastada dental bir problem var ise
e) Diğer ……

11. Bifosfonat kullanımı ile ilgili olarak size yapılan aylık konsültasyon sayısı ?

a) 0 b) 1-4 c) 5-10 d) 11-20 e) 20 den fazla

12. Bir yılda karşılaştığınız ilaca bağlı osteonekroz oluşan hasta sayısı ?

a) 0 b) 1-4 c) 5-10 d) 11- 20 e) 20 den fazla

13. İlaçla ilişkili osteonekrozlu hastalar en çok hangi branşlardan size yönlendirilmektedir?

a) Diş Hekimliği

b) Kulak-Burun-Boğaz
c) Plastik ve Rekonstruktif Cerrahisi
d) Enfeksiyon Hastalıkları
e) Ağız,Diş ve Çene Cerrahisi

14. Osteonekroz gelişme riskini değerlendirmek amacıyla biyokimyasal testlere başvuruyor musunuz? (CTX vb.)

a) Evet b) Hayır e) Bazen

15. Herhangi bir ilac kullanımına bağlı olarak çene kemiğinde osteonekroz gelişmiş bir hasta ile karsılaştığınız durumlarda yaklaşımınız nedir ?

a) İlacı keserim.
b) İlaca ara veririm.
c) Hastayı çene cerrahisine yönlendiririm.
d) Hastayı KBB ye yönlendiririm.
e) Hastayı Plastik Cerrahisine yönlendiririm.
f) Hastayı kendi tedavi yöntemimle tedavi uygularım.
g) Diğer ……

İlgili anket soruları yukardaki gibidir. Anket, onam formu ile birlikte gönüllü doktorlara bulunduğu hastanede veya klinikte çalışma hakkında bilgi verilerek 10 dakika içinde doldurmaları ve her soruya tek cevap vermeleri istenmiştir.

2.1. Verilerin analizi

Araştırmada elde edilen veriler SPSS 28.0 (Statistical Package for Social Sciences) programı kullanılarak analiz edilmiştir. Çalışmada verilerin tanımlayıcı istatistikleri (sayı, yüzde) verilmiştir. Gruplar ile araştırmadaki değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup olmadığı Ki-kare testi ile test edilmiştir. Ki kare testinin varsayımına göre hücrelerin %20'sinden fazlasında beklenen değerin 5'ten küçük olması durumunda Fisher Exact Ki-kare testi kullanılmıştır. Tüm analizler için I. Tip Hata olasılığı $\alpha=0.05$ olarak belirlenmiştir.

3. BULGULAR

Anketlerden Elde Edilen Cevapların Her Biri Ayrı Ayrı Değerlendirilerek İstatistiksel Analizleri Yapılmıştır.

Çizelge 3.1. Uzmanlık alanı ve cinsiyet arasındaki ilişki

	Uzmanlık alanı						
Cinsiyet	**FTR**	**Onkoloji**	**Ortopedi**	**Kadın Doğum ve hastalıkları**	**Toplam**	**X^2**	**p**
Kadın	20	28	0	13	61	24.512	0.000*
	57.1%	62.2%	0.0%	54.2%	48.8%		
Erkek	15	17	21	11	64		
	42.9%	37.8%	100.0%	45.8%	51.2%		
Toplam	35	45	21	24	125		
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%		

*X^2: Ki-kare test istatistiği, *p<0.05*

Çalışmamıza katılan hekimler %48.8 kadın ,%51.2 erkek olarak dağımıştır. Erkek katılımcılarda, çoğunluğunun uzmanlık alanını Ortopedi olduğu, kadınlarda ise uzmanlık alanı ortopedi olan birinin olmadığı tespit edilmiştir.

Çizelge 3.2. Uzmanlık alanı ve pozisyon arasındaki ilişki

	Uzmanlık alanı						
Pozisyon	**FTR**	**Onkoloji**	**Ortopedi**	**Kadın Doğum ve hastalıkları**	**Toplam**	**X^2**	**p**
Uzmanlık öğrencisi	22	12	5	8	47	13.697	0.003*
	62.9%	26.7%	23.8%	33.3%	37.6%		
Uzman doktor	13	33	16	16	78		
	16.7%	42.3%	20.5%	20.5%	100.0%		
Toplam	35	45	21	24	125		
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%		

*X^2: Ki-kare test istatistiği, *p<0.05*

Pozisyon olarak çalışmamıza %37.6 uzmanlık öğrencisi %62.4 uzman doktor katılmıştır. Uzmanlık öğrencisi en fazla FTR bölümünde, Uzman doktor ise en az FTR bölümündedir.

Çizelge 3.3. Uzmanlık alanı ve meslekte çalışma süresi

Meslekte çalışma süresi	Uzmanlık alanı				Toplam	X^2	p
	FTR	Onkoloji	Ortopedi	Kadın doğum ve hastalıkları			
0-2 yıl	12	5	2	3	22	10.200	0.335
	34.3%	11.1%	9.5%	12.5%	17.6%		
2-5 yıl	9	16	7	7	39		
	25.7%	35.6%	33.3%	29.2%	31.2%		
5-10 yıl	7	11	6	8	32		
	20.0%	24.4%	28.6%	33.3%	25.6%		
10 yıldan fazla	7	13	6	6	32		
	20.0%	28.9%	28.6%	25.0%	25.6%		
Toplam	35	45	21	24	125		
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%		

X^2: Ki-kare test istatistiği

Uzmanlık alanı ile meslekte çalışma süresi arasındaki tablo incelendiğinde gruplar arasında dağılımın benzer olduğu izlenmektedir.

Çizelge 3.4. Uzmanlık alanı ve çalıştığı kurum

Çalıştığı kurum	Uzmanlık alanı				Toplam	X^2	p
	FTR	Onkoloji	Ortopedi	Kadın doğum ve hastalıkları			
Üniversite Hastanesi	8	11	6	14	39	12.536	0.051
	22.9%	24.4%	28.6%	58.3%	31.2%		
Devlet Hastanesi	21	22	9	6	58		
	60.0%	48.9%	42.9%	25.0%	46.4%		
Özel Hastane	6	12	6	4	28		
	17.1%	26.7%	28.6%	16.7%	22.4%		
Toplam	35	45	21	24	125		
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%		

X^2: Ki-kare test istatistiği

Uzmanlık alanı ile çalıştığı kurum arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı tespit edilmiştir.

Çizelge 3.5. Uzmanlık alanı ve aylık yazılan bifosfonat reçete sayısı

Aylık yazılan bifosfonat reçete sayısı	Uzmanlık alanı						
	FTR	Onkoloji	Ortopedi	Kadın doğum ve hastalıkları	Toplam	X^2	p
0-2	9	30	8	6	53	48.081	0.000*
	25.7%	66.7%	38.1%	25.0%	42.4%		
3-6	11	13	8	6	38		
	31.4%	28.9%	38.1%	25.0%	30.4%		
7-12	13	1	2	5	21		
	37.1%	2.2%	9.5%	20.8%	16.8%		
13-20	2	0	3	2	7		
	5.7%	0.0%	14.3%	8.3%	5.6%		
20'den fazla	0	1	0	5	6		
	0.0%	2.2%	0.0%	20.8%	4.8%		
Toplam	35	45	21	24	125		
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%		

*X^2: Ki-kare test istatistiği, *p<0.05*

0-2 aralığında yazılan reçete sayısı en fazla Onkolojide, 7-12 arası yazılan reçete sayısı en fazla FTR, 20'den fazla reçete sayısı ise en fazla kadın doğum ve hastalıkları bölümündedir. Aylık yazılan bifosfonat grubu ilaç reçetelerinin sayısı en fazla %42,4 oranında 0-2 aralığında bulunurken, en az %4,8 oranında 20'den fazla olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 3.6. Uzmanlık alanı ve en sık reçete edilen bifosfonat formu

En sık reçeteedilen bifosfonat formu	Uzmanlık alanı					X^2	p
	FTR	Onkoloji	Ortopedi	Kadın doğum ve hastalıkları	Toplam		
%100 iv-%0 oral	2	13	1	12	28	39.877	0.000*
	5.7%	28.9%	4.8%	50.0%	22.4%		
%80 iv-%20 oral	1	9	1	4	15		
	2.9%	20.0%	4.8%	16.7%	12.0%		
%60 iv-%40 oral	4	2	2	0	8		
	11.4%	4.4%	9.5%	0.0%	6.4%		
%40 iv-%60 oral	5	6	7	1_a	19		
	14.3%	13.3%	33.3%	4.2%	15.2%		
%20 iv-%80 oral	9	5	3	4	21		
	25.7%	11.1%	14.3%	16.7%	16.8%		
%0 iv-%100 oral	14	10	7	3	34		
	40.0%	22.2%	33.3%	12.5%	27.2%		
Toplam	35	45	21	24	125		
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%		

*X^2: Ki-kare test istatistiği, *p<0.05*

Bifosfonatların uygulanış şekilleri açısından, hekimlerin %27,2'si bu ilaçları %100 intravenöz (i.v.) olarak reçete ettiğini bildirirken, en az tercih edilen uygulanış şekli %6,4 oranında %60 i.v.-%40 oral olarak belirlenmiştir. %100 iv-%0 oral yolla uygularım cevabı ise en fazla kadın doğum ve hastalıkları doktorlarından gelmiştir.

Çizelge 3.7. Uzmanlık alanı ve en sık kullandığınız bifosfonat grubu ilaç

En sık kullandığınız bifosfonat grubu ilaç	Uzmanlık alanı					X^2	p
	FTR	Onkoloji	Ortopedi	Kadın doğum ve hastalıkları	Toplam		
Aledronat	24	18_a	15_a	6_b	63	34.957	0.000*
	68.6%	40.0%	71.4%	25.0%	50.4%		
Ibandronat	6_a	0_b	$3_{a,\,b}$	$3_{a,\,b}$	12		
	17.1%	0.0%	14.3%	12.5%	9.6%		
Zoledronat	5_a	27_b	3_a	15_b	50		
	14.3%	60.0%	14.3%	62.5%	40.0%		
Toplam	35	45	21	24	125		
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%		

*X^2: Ki-kare test istatistiği, *p<0.05*

En sık reçete edilen bifosfonat grubu ilaç, %50,4 ile alendronat olurken, bunu %40 ile zoledronat takip etmiştir.Aledronatı en çok FTR grubu reçete ederken zoledronatı en çok Onkoloji bölümü reçete etmiştir.

Çizelge 3.8. Uzmanlık alanı ve bifosfonat sebebiyle yapılan aylık konsültasyon sayısı

Bifosfonat sebebiyle yapılan aylık konsültasyon sayısı	Uzmanlık alanı					X^2	p
	FTR	Onkoloji	Ortopedi	Kadın doğum ve hastalıkları	Toplam		
0	11	19	0	2	32	36.559	0.024*
	31.4%	42.2%	0.0%	8.3%	25.6%		
1-4	15	26	16	18	75		
	42.9%	57.8%	76.2%	75.0%	60.0%		
5-10	9	0	5	3	17		
	52.9%	0.0%	29.4%	17.6%	100.0%		
	25.7%	0.0%	23.8%	12.5%	13.6%		
20'den fazla	0	0	0	1	1		
	0.0%	0.0%	0.0%	4.2%	0.8%		
Toplam	35	45	21	24	125		
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%		

*X^2: Ki-kare test istatistiği, *p<0.05*

Hekimlerin bifosfonat kullanımı nedeniyle kendilerinden aylık istenen konsültasyon sayısı en fazla %60 oranında 1-4 aralığında bulunmuş, en az %0,8 oranında 20'den fazla olduğu saptanmıştır.

Çizelge 3.9. Uzmanlık alanı ve diş hekimi konsültasyonuna ihtiyaç duyma durumu

Hangi durumlarda diş hekimi konsültasyonuna ihtiyaç duyarsınız	Uzmanlık alanı					X^2	p
	FTR	Onkoloji	Ortopedi	Kadın doğum ve hastalıkları	Toplam		
Gerek duymam	4	16	4	6	30	24.364	0.003*
	11.4%	35.6%	19.0%	25.0%	24.0%		
Oral bifosfonat başlayacağım her hastada	0	0	2	1	3		
	0.0%	0.0%	9.5%	4.2%	2.4%		
İv bifosfonat başlayacağım her hastada	3		6	4	15		
	8.6%	4.4%	28.6%	16.7%	12.0%		
Bifosfonat başlayacağım hastada dental bir problem varsa	28	26	9	11	74		
	80.0%	57.8%	42.9%	45.8%	59.2%		
Diğer	0	1	0	2	3		
	0.0%	2.2%	0.0%	8.3%	2.4%		
Toplam	35	45	21	24	125		
	100.0 %	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%		

*X^2: Ki-kare test istatistiği, *p<0.05*

Hekimlere 'Hangi durumlarda diş hekimi konsültasyonuna ihtiyaç duyarsınız?' sorusu yöneltildiğinde, %59,2 oranında 'Bifosfonat tedavisine başlayacağım hastada dental bir problem varsa' şeklinde yanıt verdikleri tespit edilmiştir.

Çizelge 3.10. Uzmanlık alanı ve bifosfonat kullanımı ile ilgili olarak size yapılan aylık konsültasyon sayısı

Bifosfonat kullanımı ile ilgili olarak size yapılan aylık konsültasyon sayısı	**Uzmanlık alanı**						
	FTR	**Onkoloji**	**Ortopedi**	**Kadın doğum ve hastalıkları**	**Toplam**	**X^2**	**p**
0	0	13	2,	5	20	32.047	0.000*
	0.0%	28.9%	9.5%	20.8%	16.0%		
1-4	22	32	16	15	85		
	62.9%	71.1%	76.2%	62.5%	68.0%		
5-10	6	0	2	2	10		
	17.1%	0.0%	9.5%	8.3%	8.0%		
11-20	6	0	1,	1,	8		
	17.1%	0.0%	4.8%	4.2%	6.4%		
20'den fazla	1	0	0	1	2		
	2.9%	0.0%	0.0%	4.2%	1.6%		
Toplam	35	45	21	24	125		
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%		

*X^2: Ki-kare test istatistiği, *p<0.05*

Bifosfonat kullanımı nedeniyle hekimlerden talep edilen konsültasyon sayısı, en sık %68 oranında 1-4 aralığında tespit edilmiştir. En az talep edilen konsültasyon sayısı ise %1,6 oranıyla 20'den fazla olarak saptanmıştır.En çok konsültasyona başvurulan branş ortopedi olarak belirlenmiştir.

Çizelge 3.11. Uzmanlık alanı ve bir yılda karşılaşılan ilaca bağlı osteonekroz oluşan hasta sayısı

Bir yılda karşılaşılan ilaca bağlı osteonekroz oluşan hasta sayısı	Uzmanlık alanı					X^2	p
	FTR	Onkoloji	Ortopedi	Kadın doğum ve hastalıkları	Toplam		
0	18	28	6	18	70	10.932	0.012*
	51.4%	62.2%	28.6%	75.0%	56.0%		
1-4	17	17	15	6	55		
	48.6%	37.8%	71.4%	25.0%	44.0%		
Toplam	35	45	21	24	125		
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%		

*X^2: Ki-kare test istatistiği, *p<0.05*

Son bir yıl içinde ilaca bağlı osteonekrozlu hasta ile karşılaşma oranı, hekimlerin %56'sında hiç görülmezken, %44'ünde 1-4 vaka arasında olduğu saptanmıştır.

Çizelge 3.12. Uzmanlık alanı ve ilaçla ilişkili osteonekrozlu hastaların en çok hangi branşlardan yönlendirildiği

İlaçla ilişkili osteonekrozlu hastalar en çok hangi branşlardan size yönlendirilmektedir	Uzmanlık alanı					X^2	p
	FTR	Onkoloji	Ortopedi	Kadın doğum ve hastalıkları	Toplam		
Diş Hekimliği	11	27	13	12	63	10.089	0.280
	31.4%	60.0%	61.9%	50.0%	50.4%		
Kulak-Burun-Boğaz	4	3	2	3	12		
	11.4%	6.7%	9.5%	12.5%	9.6%		
Plastik ve Rekonstruktif Cerrahisi	2	1	1	0	4		
	5.7%	2.2%	4.8%	0.0%	3.2%		
Ağız,Diş ve Çene Cerrahisi	18	14	5	9	46		
	51.4%	31.1%	23.8%	37.5%	36.8%		
Toplam	35	45	21	24	125		
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%		

X^2: Ki-kare test istatistiği

Hekimlere en fazla konsültasyon yapan gruplar %50,4 oranıyla diş hekimleri, %36,8 oranıyla ağız, diş ve çene cerrahları olarak belirlenmiştir.

Çizelge 3.13. Uzmanlık alanı ve osteonekroz gelişme riskini değerlendirmek amacıyla biyokimyasal testlere başvuru

Osteonekroz gelişme riskini değerlendirmek amacıyla biyokimyasal testlere başvuru	Uzmanlık alanı					X^2	p
	FTR	Onkoloji	Ortoped i	Kadın doğum ve hastalıkları	Toplam		
Evet	16	11	12	6	45	11.684	0.069
	45.7%	24.4%	57.1%	25.0%	36.0%		
Hayır	11	21	3	12	47		
	31.4%	46.7%	14.3%	50.0%	37.6%		
Bazen	8	13	6	6	33		
	22.9%	28.9%	28.6%	25.0%	26.4%		
Toplam	35	45	21	24	125		
	100.0 %	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%		

*X^2: Ki-kare test istatistiği, *p<0.05*

Hekimlerin CTX testine başvuru oranı %37,6 Hayır, %36 Evet ve 26,4 Bazen yanıtını almıştır.

Çizelge 3.14. Uzmanlık alanı ve herhangi bir ilaç kullanımına bağlı olarak çene kemiğinde osteonekroz gelişmiş bir hasta ile karşılaştığı durumlardaki yaklaşım

İlaç kullanımına bağlı olarak çene kemiğinde osteonekroz gelişmiş bir hasta ile karşılaşıldığındaki yaklaşım	Uzmanlık alanı					X^2	p
	FTR	Onkoloji	Ortoped i	Kadın doğum ve hastalıkları	Toplam		
İlacı keserim	16	6	0	0	22	39.639	0.001*
	45.7%	13.3%	0.0%	0.0%	17.6%		
İlaca ara veririm	9	7	5	3	24		
	25.7%	15.6%	23.8%	12.5%	19.2%		
Hastayı çene cerrahisine yönlendiririm.	6	20	11	12	49		
	17.1%	44.4%	52.4%	50.0%	39.2%		
Hastayı KBB ye yönlendiririm	2	9	3	5	19		
	5.7%	20.0%	14.3%	20.8%	15.2%		
Hastayı Plastik Cerrahisine yönlendiririm.	1	3	1	3	8		
	2.9%	6.7%	4.8%	12.5%	6.4%		
Diğer	1	0	1	1	3		
	2.9%	0.0%	4.8%	4.2%	2.4%		
Toplam	35	45	21	24	125		
	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%	100.0%		

*X^2: Ki-kare test istatistiği, *p<0.05*

Osteonekroz gelişen hastalarla karşılaşıldığında, hekimlerin %39,2'si bu hastaları en sık çene cerrahisine yönlendirdiğini belirtmiştir.

4. TARTIŞMA

Bifosfonatlar, başlangıçta osteoporoz ve Paget hastalığının tedavisinde kullanılmaktayken, zamanla multiple myeloma, prostat, meme ve akciğer kanserlerinde kemik metastazlarının tedavisi ve patolojik fraktürlerin önlenmesi amacıyla da kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle son yıllarda, intravenöz yolla uygulanan bifosfonat türleri, ilgili hasta grubunda tedavi protokollerine dahil edilmiş ve bu ilaçlar medikal onkolojide önemli bir destek tedavi grubunu oluşturmuştur (Reid, 2009).

Bifosfonatlar, birçok hastalıkta klinik tablonun kötüleşmesini engelleyerek hastaların yaşam kalitesini arttırmaktadır. Bu nedenle, bifosfonatların kullanımının tamamen bırakılması mümkün olmadığından, aktif antirezorptif ilaç tedavisi sırasında veya sonrasında çenelerde gelişebilecek MRONJ tablolarını önlemeye yönelik çalışmalar yapılması gerekmektedir (Reid, 2009).

Bifosfonatlara bağlı çenelerde gelişen osteonekrozun tedavisi güç olduğundan en iyi tedavanin BRONJ'un ortaya çıkmasının önlenmesi olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir (Kim et al., 2016). BRONJ farkındalığını artırmak amacıyla, 2005 yılında Birleşik Devletler Gıda ve İlaç Dairesi (FDA), bifosfonat grubu ilaçlarının etiketlerine 'osteonekroza neden olabilir' uyarısının eklenmesi yönünde bir girişimde bulunmuştur (Kim et al., 2016).

Bifosfonat ve antirezorptif ilaç kullanan hastalarda, primer hastalığın tanı ve tedavi sürecinde, maalesef doktor ve diş hekimleri arasındaki iş birliği, tedavi öncesi dental konsültasyon ve kooperasyonun önemi sıklıkla göz ardı edilmektedir. Bu hastaların çoğu, primer hastalıklarının tedavisi sırasında bifosfonat kullanırken dental sorunlarla karşılaştıklarında diş hekimine başvurmakta ve genellikle yetersiz oral hijyen, kapsamlı periodontal tedavi veya bir ya da daha fazla diş çekimi endikasyonu gerekliliği ile yüz yüze gelmektedir. Oral bölgedeki bu tür müdahaleler de osteonekroz riskinin artmasına neden olmaktadırır.

Bu çalışmada, bifosfonat reçete eden kadın hastalıkları ve doğum, ortopedi, onkoloji ve fiziksel tıp ve rehabilitasyon (FTR) anabilim dallarında görev yapan uzman doktorlar ile uzmanlık öğrencisi doktorların, bu ilaçların başlıca komplikasyonlarından biri olan BRONJ

(Bifosfonat Kullanımına Bağlı Çene Osteonekrozu) hakkındaki farkındalık düzeyleri ve tedavi sürecinde diş hekimleri ile ne ölçüde iş birliği yaptıkları değerlendirilmiştir.

Karcı ve arkadaşlarının 2018 yılında gerçekleştirdikleri çalışmaya, %62'si erkek, %38'i kadın olmak üzere toplam 50 medikal onkoloji uzmanı dahil edilmiştir. Katılımcıların mesleki tecrübesi ortalama 8,30 ± 5,92 yıl olarak bildirilmiştir. Çalışmaya katılan medikal onkoloji uzmanlarının %46'sı (23 kişi) üniversite hastanesinde, %42'si (21 kişi) devlet hastanesinde ve %12'si (6 kişi) özel sağlık kuruluşunda görev yapmaktaydı (Semih Karcı, 2018).

Şenol ve arkadaşlarının 2021 yılında asistan ve uzman doktor katılımcılarla gerçekleştirdikleri çalışmada, tıp hekimlerinin MRONJ farkındalıkları değerlendirilmiştir. Çalışmaya, %47,3'ü kadın (104 kişi) ve %52,7'si erkek (116 kişi) olmak üzere toplam 220 hekim katılmıştır. Katılımcıların uzmanlık alanlarına göre dağılımı şu şekilde belirlenmiştir: %11,8'i onkoloji, %42,7'si fiziksel tıp ve rehabilitasyon (FTR), %12,3'ü ortopedi ve %33,2'si dahiliye. Çalışmaya katılan hekimlerin mesleki tecrübe süresi incelendiğinde, %56,4'ünün 5 yılın altında, %23,2'sinin 5-10 yıl arasında, %14,5'inin 10-20 yıl arasında ve %5,9'unun 20 yıldan fazla deneyime sahip olduğu bildirilmiştir (Şenol at al.).

Çalışmamıza 64 erkek ve 61 kadın olmak üzere toplam 125 uzman hekim katılmıştır. Katılımcılar arasında uzmanlık alanı dağılımı şu şekilde gerçekleşmiştir: 45 dahiliye (onkoloji), 35 fiziksel tıp ve rehabilitasyon (FTR), 24 kadın hastalıkları ve doğum, 21 ortopedi uzmanı bulunmaktadır. Hekimlerin %46,4'ü devlet hastanesinde, %31,2'si üniversite hastanesinde, %22,4'ü ise özel sağlık kuruluşunda görev yapmaktadır. Uzmanlık yılları açısından değerlendirildiğinde, en düşük değer 2-5 yıl, en yüksek değer ise 21 yıl olarak tespit edilmiştir. Katılımcılar arasında yaş, cinsiyet, uzmanlık alanı ve çalıştıkları kurum açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Kıdem ve uzun tecrübe ile bu konuda yeterli bilgi ve kooperasyon geliştirilmesi açısından doktorlar arasında belirgin bir farklılık olmadığı izlenmiştir.

BRONJ gelişiminde rol oynayan en önemli faktörlerden biri kullanılan bifosfonatın türüdür. BRONJ lezyonları, ilk olarak nitrojen içeren bifosfonatlardan pamidronat ve zoledronat kullanan hastalarda gözlemlenmiştir. BRONJ oluşumunda en yüksek risk zoledronata aittir ve bu ilaç, kanser hastalarında kemik metastazlarının önlenmesi ile malign

hiperkalsemi tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Etidronat ve klodronat kullanımı ile ilişkili BRONJ vakaları ise zoledronat kullanımıyla ilişkili vakalara kıyasla yok denecek kadar azdır (Bilezikian, 2006).

Yapılan bir çalışmada, farklı onkolojik nedenlerle bifosfonat tedavisi gören ve BRONJ gelişen 108 hastanın %87'sinin (94 hasta) zoledronat, %7,4'ünün (8 hasta) alendronat ve %5,6'sının (6 hasta) ibandronat kullandığı tespit edilmiştir (Mücke ve ark., 2011). Literatür analizi yapılan bir diğer çalışmanın sonuçlarına göre, BRONJ görülen 371 hastanın %68'inin zoledronat, %14'ünün alendronat ve %18'inin diğer bifosfonat grubu ilaçları kullandığı belirlenmiştir (M. Sarasquete et al., 2009).

Sentürk ve arkadaşlarının (2016) yaptığı çalışmada, katılımcı onkologların %98,1'inin zoledronat, %24,5'inin alendronat, %24,5'inin ibandronat, %18,9'unun pamidronat, %15,1'inin klodronat, %11,3'ünün risedronat ve %5,1'inin etidronat kullanmayı tercih ettiğini bildirilmiştir (Senturk et al., 2016).

López-Jornet ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği bir çalışmada, diş hekimleri ve diş hekimliği öğrencileri arasında en çok bilinen bifosfonat grubu ilaçların alendronat ve zoledronat olduğu belirlenmiştir (López-Jornet et al., 2010).

Karcı ve arkadaşlarının 2018 yılında gerçekleştirdikleri bir çalışmada, medikal onkoloji uzmanlarının intravenöz uygulamada en çok zoledronatı, oral uygulamada ise en çok ibandronatı tercih ettikleri bildirilmiştir (Semih Karcı, 2018).

Zoledronat nitrojen içeren bifosfonatlar içerisinde MRONJ oluşturma olasılığı en yüksek olan ilaçtır. İntravenöz yolla uygulanan bifosfonatların, oral yolla alınan 47 bifosfonatlara göre MRONJ'a yol açma ihtimali daha fazladır (Sawatari & Marx, 2007).

Çalışmamızda, hekimlerin en sık tercih ettiği bifosfonat grubu ilaçların sırasıyla alendronat (%50,4), zoledronat (%40) ve ibandronat olduğu belirlenmiştir.En çok BRONJ görülme sıklığının zoledronst ve aledronata bağlı olması , bu iki ilacın aynı zamanda en sık kullanılan bifosfonatlar olışuyla da ilişkilendirilebilir.

Şentürk ve arkadaşlarının çalışmasına göre, tıp hekimleri, özellikle onkologlar, intravenöz (İV) yolla kullanılan bifosfonatları oldukça fazla reçete ettiklerini ve bu ilaçları etkili bulduklarını belirtmiştir. Çalışmada, İV bifosfonatlar arasında en çok tercih edilen ilacın zoledronat olduğu ifade edilmiştir (Senturk et al., 2016).

Karen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, MRONJ gelişen hastaların %71,2'sinin antirezorptif ilacı intravenöz (İV) yolla, %28,8'inin ise oral yolla aldığı bildirilmiştir (Anavi Lev et al., 2013). Başka bir çalışmada ise incelenen MRONJ hastalarının %40'ının osteoporoz tedavisi amacıyla oral bifosfonat kullandığı, %60'ının ise çeşitli maligniteler nedeniyle ilacı İV yolla aldığı belirtilmiştir (Sedghizadeh et al., 2009).

İntravenöz yolla uygulanan bifosfonatlar genellikle hematolojik kanserler, metastatik kemik hastalıkları ve malign hiperkalsemi tedavisinde kullanılırken, oral bifosfonatlar daha çok postmenopozal osteoporoz tedavisinde tercih edilmektedir (De Ceulaer et al., 2014).

Çalışmamızda, en sık tercih edilen uygulama şeklinin intravenöz (İV) olduğu ve bunu en çok reçete eden grubun onkoloji hekimleri olduğu belirlenmiştir. En az tercih edilen uygulama şekli ise oral formda bulunmuştur. İV uygulamanın daha sık tercih edilmesi, bu yöntemin daha yüksek biyoyararlanım sağlaması ve ilacın daha kısa sürede etki göstermesi ile açıklanabilir. Birçok bifosfonat, çeşitli ülkelerde osteoporozun tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır. Bu ilaçlara örnek olarak alendronat, risedronat, zoledronat ve ibandronat verilebilir (Mbese & Aderibigbe, 2021). Özellikle osteoporoz hastalarında İV kullanım yerine oral kullanımın tercih edilmesiyle oluşabilecek komplikasyonların anlamlı bir ölçüde azalacağını düşünülebilir.

Kim ve arkadaşlarının (2016) doktorların BRONJ ile ilgili algıları üzerine yaptığı çalışmada, katılımcıların %57,8'i ayda 1-11 hastaya, %13,5'i 11-20 hastaya ve %28,7'si ise 21'den fazla hastaya bifosfonat grubu ilaç reçete ettiğini bildirmiştir (Kim et al., 2016).

Al-Mohaya ve arkadaşlarının doktorların BRONJ hakkındaki farkındalığı üzerine yaptığı çalışmada, katılımcıların %74,4'ü ayda 1-5 hastaya, %16,2'si 6-10 hastaya ve %9,4'ü ise 11'den fazla hastaya bifosfonat grubu ilaç reçete ettiğini belirtmiştir (Al-Mohaya et al., 2011).

Çalışmamızda, katılımcıların aylık bifosfonat grubu ilaç reçete etme oranları şu şekilde belirlenmiştir: %42,4'ü 0-2 aralığında, %30,6'sı 3-6 aralığında, %16,8'i 7-12 aralığında, %5,6'sı 13-20 aralığında ve %4,8'i 20'den fazla reçete yazmıştır. Uzmanlık alanı ile aylık yazılan bifosfonat reçete sayısı arasındaki ilişki, Ki-kare testi ile değerlendirilmiştir. Analiz sonucunda, uzmanlık alanı ile aylık reçete sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Buna göre, 0-2 aralığında en fazla reçete yazan grup onkoloji uzmanları, 7-12 aralığında en fazla reçete yazan grup FTR uzmanları, 20'den fazla reçete yazan grup ise kadın hastalıkları ve doğum uzmanlarıdır.Buna göre aylık reçete yazımı en yüksek onkoloji uzmanlarında takiben FTR ve kadın doğum hastalıkları gelmektedir.Osteoporoz hastalarına en çok reçete FTR ve Kadın Doğum ve Hastalıkları bölümünde yazıldığı bilinmektedir.Ancak konsültasyon istemine bakıldığında bu oran iki branşta da yüksek görülmemiştir.

FDA, 2005 yılında MRONJ farkındalığını artırmak amacıyla sağlık çalışanları arasında çene osteonekrozlarına ilişkin bir uyarı maddesi oluşturmuştur. Ancak, Kim ve arkadaşlarının 2016 yılında tıp hekimlerinin MRONJ farkındalığı üzerine yaptığı çalışmada, katılımcıların %21,9'unun bu hastalığı daha önce hiç duymadığı, yalnızca %9,9'unun yöneltilen sorulara doğru yanıt verebildiği tespit edilmiştir. MRONJ farkındalığının oldukça düşük olmasına rağmen, hekimlerin aylık antirezorptif ilaç reçete etme oranları şu şekilde bildirilmiştir: %57,8'i 1-11 adet, %13,5'i 11-20 adet ve %28,7'si 21'den fazla reçete yazmaktadır. Ayrıca, MRONJ farkındalığının en yüksek onkologlar arasında, en düşük ise ortopedistler arasında olduğu belirtilmiştir (Kim et al., 2016).

Osta ve arkadaşlarının 190 katılımcı ile gerçekleştirdikleri bir anket çalışmasında, tıp hekimlerinin BRONJ farkındalıkları değerlendirilmiş ve katılımcıların %38'inin BRONJ hakkında hiçbir bilgiye sahip olmadığı bildirilmiştir (El Osta et al., 2015).

Kore'de 264 diş hekiminin katılımıyla gerçekleştirilen bir çalışmada, diş hekimlerinin bifosfonatlar ve MRONJ hakkındaki farkındalıkları değerlendirilmiştir.Çalışmada, katılımcıların %57'sinin MRONJ hakkında bilgi sahibi olduğu, ancak yalnızca %31'inin anamnez sırasında antirezorptif ilaç kullanımını sorguladığı bildirilmiştir.Ayrıca, hastanelerde çalışan diş hekimleri ile yeni mezun diş hekimlerinin farkındalığının daha yüksek olduğu, en yüksek farkındalığın ise çene cerrahlarında görüldüğü tespit edilmiştir (Yoo, at al., 2010).

Jim Woo ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, bifosfonat uygulanmasından önce, uygulama sırasında ve sonrasında diş hekimine sevk oranının toplam hastaların %30'undan daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Uzmanlık alanlarına göre diş hekimi sevk gerekliliği algısı en yüksek sırasıyla onkoloji, endokrinoloji, romatoloji, aile hekimliği ve ortopedi branşlarında görülmekle birlikte, bu algılar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır. Çalışmaya katılan aile hekimleri, endokrinoloji ve romatoloji uzmanları, diş hekimi konsültasyonuna genellikle ihtiyaç duymadıklarını belirtirken, ortopedi uzmanları hasta kooperasyonunun zorluğu, ekonomik durum, zaman ve motivasyon yetersizliğini gerekçe göstermiştir. Onkoloji doktorları ise sistemik hastalıkların dental tedavilerden daha acil ve öncelikli olduğunu ifade etmiştir (Kim et al., 2016).

Çalışmamızda,tıp hekimlerinin diş hekimlerine aylık yaptığı konsültasyon sayıları %60 oranında 1-4 aralığında, %25,6 oranında 0, %13,6 oranında 5-10 aralığında ve %0,8 oranında 20'den fazla olarak tespit edilmiştir. En fazla konsültasyon yapan grup onkoloji uzmanları, en az konsültasyon yapan grup ise ortopedi uzmanları olarak belirlenmiştir.

Günümüzde, antirezorptif ilaç kullanan hastaların tedavisi sırasında tıp ve diş hekimlerinin iş birliği yapmaması, tedaviye başlamadan önce konsültasyon eksikliği, antirezorptif tedaviye başlamadan önce gerekli dental tedavilerin ve invaziv girişimlerin tamamlanmaması gibi faktörler, BRONJ vakalarının gelişmesine ve artmasına zemin hazırlamaktadır. Bu nedenle, tıp ve diş hekimliği alanları arasında güçlü bir iletişim sağlanarak iyi koordine edilmiş bir yönlendirme sistemi oluşturulmalı ve multidisipliner bir yaklaşım benimsenmelidir.Daha önceki yapılan çalışmalar da bu görüşü ve kooperasyon ile multidisiplener yaklaşımı desteklemektedir.

Diş çekimi dışındaki alveoler kemiği ilgilendiren cerrahi işlemlerin (örneğin dental implant yerleştirilmesi, endodontik cerrahiler veya periodontal cerrahiler) BRONJ'a yol açma olasılığı bilinen bir gerçektir. İntravenöz bifosfonat kullanan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada, dentoalveolar cerrahi geçiren hastalarda BRONJ gelişme olasılığının cerrahi geçirmeyenlere kıyasla 33 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir (Ruggiero & Mehrotra, 2009).

Diş çekimi, implant yerleştirme ve periodontal cerrahi gibi oral cerrahi prosedürleri, kötü ağız hijyeni, periodontal enfeksiyonlar, apseler ve hareketli diş protezleriyle birlikte,

MRONJ gelişimine eşlik eden risk faktörleri olarak kabul edilmiştir. İleri yaş, sigara kullanımı, kortikosteroid tedavisi ve eş zamanlı patolojik durumlar, MRONJ gelişimini destekleyen sistemik faktörler olarak kabul edilir (Nisi et al., 2020).

3198 BRONJ vakasını inceleyen yakın tarihli bir sistematik inceleme, uygulama yollarından bağımsız olarak BRONJ'un tetikleyici faktörlerini bildirmiştir ve BRONJ'un %61,7'si, diş çekimi, %14,8'i kendiliğinden başlaması, %7,4'ü kötü oturan protezler gibi protez kaynaklı travma, %7,4'ü diş cerrahisi öyküsü, %7,2'si periodontitis ve % 3,9'unun diş implantıyla ilgili tedavi nedeniyle tetiklendiğini belirtmiştir (Fliefel et al., 2015).

Sher ve arkadaşları 2021 yılında yaptığı bir çalışmada 930 hasta ve toplamda 3074 implant içeren bisfosfonat geçmişine sahip grupta, yalnızca 85 implant başarısız olmuştur (%2.8) (Sher et al., 2021).

Antirezorptif ilaç tedavisi görecek hastalarda, periodontal tedavilerin uygulanması ve oral hijyen eğitiminin verilmesinin, MRONJ'un önlenmesinde en etkili yöntem olduğu belirtilmiştir (Khosla et al., 2007). Ancak, antirezorptif tedavi öncesinde hastaların dental muayeneye yönlendirilme oranının %30'un altında olduğu bildirilmiştir (Kim et al., 2016).

García-Martínez ve arkadaşlarının, antirezorptif ilaç tedavisi öncesinde ve tedavi sürecinde hastalara olası dental komplikasyonlar ve bu komplikasyonlardan korunma yolları hakkında yapılan bilgilendirmenin MRONJ farkındalığı ve önlenmesi üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri çalışmalarında, bilgilendirme yapılan hastaların tedaviye başlamadan önce dental muayeneden geçtikleri ve diş hekimlerini bu konuda bilgilendirdikleri gözlemlenmiştir. Ayrıca, tedavisi devam eden hastalarda meydana gelen komplikasyonların, bilgilendirme yapılmayan hastalara kıyasla daha erken tespit edildiği bildirilmiştir (García-Martínez et al., 2017).

Şentürk ve ark., 60 onkolog ile yaptıkları anket çalışmasında uzmanların sadece %62'sinin İV bifosfonat tedavisine başlamadan önce hastalarını dental muayene için konsülte ettikleri, %36'sının ise konsültasyona ihtiyaç duymadığı bildirmişlerdir (Senturk et al., 2016).

Şenol ve arkadaşlarının 2021 yılında yaptıkları çalışmada, katılımcıların %21,4'ünün bifosfonat tedavisi öncesinde hastalara her zaman dental tedaviyi önerdiği, %51,4'ünün yalnızca hastada dental bir şikayet varsa diş hekimine yönlendirdiği, %27,3'ünün ise hastalarını diş hekimine yönlendirmediği tespit edilmiştir. Aynı çalışmada, medikal tıp hekimlerinin büyük bir çoğunluğunun (%62,6) hastalarını yalnızca dental bir şikayet varlığında dental konsültasyon için diş hekimine yönlendirdiği görülmüştür (Şenol et al., 2021).

Çalışmamıza katılan uzman hekimlerin verdikleri yanıtlar, literatürü destekler niteliktedir. Hekimlerin %59,2'si, bifosfonat tedavisine başlayacağı hastada dental bir problem varsa diş hekimi konsültasyonuna başvurduğunu belirtmiştir. Katılımcıların %24'ü diş hekimi konsültasyonuna gerek duymadığını ifade ederken, %12'si intravenöz (İV) formda bifosfonat başlanacak her hasta için tedavi öncesinde konsültasyon talep ettiğini bildirmiştir. Antirezorptif ilaç tedavisi öncesinde dental konsültasyon oranı en yüksek fiziksel tıp ve rehabilitasyon (FTR) ile onkoloji hekimlerinde, en düşük ise ortopedi uzmanlarında tespit edilmiştir. Onkoloji uzmanlarının MRONJ hastaları ile karşılaşma olasılıklarının daha yüksek olması nedeniyle bu konuda daha fazla farkındalığa sahip oldukları düşünülmektedir.

Farkındalığın ve bilinçlendirmenin üç önemli ayağı hasta tıp hekimi ve diş hekimidir. Günümüzde görülen MRONJ vakaları ve literatürde bu konu ile ilgili yayınların sayısı her geçen gün artmaktadır. Antirezorptif ilaç kullanan hastaların tedavileri sırasında tıp ve diş hekimlerinin koopere çalışmaması, tedavi öncesi konsültasyon eksikliği, antirezorptif tedaviye başlamadan önce dental tedavi ve invaziv girişimlerin tamamlanmaması gibi durumlar MRONJ olgularına zemin hazırlamaktadır. MRONJ vakalarının yönetimleri özellikle ileri evrelerde can sıkıcı olabilmektedir. Bu sebeple asıl amaç, bu lezyonların oluşmasını engellemek olmalıdır. Tıp ve diş hekimliği alanları arasında iyi bir iletişim ile iyi koordine edilmiş bir yönlendirme sistemi oluşturularak hastaların antirezorptif ilaç tedavisi öncesinde dental muayenelerinin ve girişimsel dental işlemlerinin yapılması gerekmektedir. Bu hastalar için multidisipliner bir yaklaşımın belirlenmesine gereksinim vardır.

Çene kemikleri üzerindeki tutulumu ve etkisinin diğer kemiklere oranla çok daha fazla olması, çene kemiklerinde turnover mekanizmasını bozması, kemiklerde 10 yıl süreyle tutulması sebebiyle diğer kemiklerde tedavi edici olan doz çene kemiklerinde toksik

olabilmektedir.Bu yüzden özellikle osteoporözün tedavisinde hekimler doz, uygulama şekli ve endikasyon konusunda çok dikkatli olmalı, mutlaka diş hekimi ile iş birliği içinde hareket etmelidir. Kısa süreli kontrol aralıkları, doğal dişler ve dental implantlar etrafındaki yumuşak ve sert dokuların ağız içi muayeneleri, radyografik değerlendirmeler ve implant çevresi dokunun profesyonel temizliği gibi sıkı bakım programları şiddetle tavsiye edilir (Kawahara et al., 2021).

Günümüzde kemik metabolizması ile ilgili en çok kullanılan ve kabul gören parametrelerden biri, serum karboksi terminal telopeptid (CTX) seviyesinin değerlendirilmesidir. Serum CTX, kemiğin turnover seviyesinin en güçlü belirteçlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Kemik rezorpsiyonunun inhibe edildiği durumlarda, örneğin bifosfonat kullanımı sırasında, serum CTX seviyesi düşüş göstermektedir. Aktif bifosfonat kullanımı olan ya da kullanım geçmişine sahip hastalarda, girişimsel işlemler öncesinde serum CTX düzeyinin değerlendirilmesi, MRONJ riski açısından büyük önem taşımaktadır (Lehrer et al., 2008).

Antirezorptif ilaç kullanan hastalarda, serum CTX değerleri 100 pg/mL'nin altında ise yüksek risk, 100-150 pg/mL arasında ise orta risk, 150 pg/mL'nin üzerinde ise minimum risk olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, CTX değerlerinin ilaç tatili yapılan her ay için 25,9-26,4 pg/mL arasında arttığı bildirilmiştir. Ek olarak, ilaç tatilinin ardından CTX değerinin 150 pg/mL eşik değerinin üzerine çıktığı durumlarda ya spontan kemik iyileşmesi ya da cerrahi debridman sonrasında tam bir iyileşme yanıtı elde edildiği gözlemlenmiştir (Marx et al., 2007).

Amerikan Ağız Tıbbı Akademisi'nin yakın tarihli bir klinik uygulama bildirisinde, öngörücü biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmasına rağmen, özellikle intravenöz bifosfonatlar veya denosumab kullanan hastalarda, bir diş prosedüründen sonra MRONJ riskini tahmin etmede CTX'e bağımlılığı haklı çıkaracak yeterli kanıt olmadığı belirtilmiştir (“AAOM Clinical Practice Statement,” 2017).

Şenol ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, katılımcıların antirezorptif tedavi gören hastaların osteonekroz riskini değerlendirmek amacıyla biyokimyasal testlere (örneğin, CTX) başvurma durumları sorgulanmıştır. Çalışmada, katılımcıların %55’i bu testlere

başvurmadığını, %36,4'ü bazen başvurduğunu, %8,2'si ise her zaman başvurduğunu belirtmiştir (Şenol et al., 2021).

Serum CTX düzeyleri tek başına komplikasyonlar için bir öngörücü veya önleyici ölçüt olarak güvenilir değildir(Salgueiro et al., 2019). MRONJ'un tahmini için diğer biyobelirteçler önerilmiştir. Kemik alkali fosfataz (BAP), tip I kolajenin N-terminal telopeptidi (NTX), paratiroid hormonu (PTH), deoksipiridinolin (DPD), osteokalsin (OCN) ve piridinolinin (PYD) serum seviyeleri araştırılmıştır (Salgueiro et al., 2019)

Çalışmamızda, oral cerrahilerden önce osteonekroz riskini değerlendirmek amacıyla biyokimyasal testlere başvuran katılımcıların oranı %36, bazen yanıtını verenlerin oranı %26,4, hayır yanıtını verenlerin oranı ise %37,6 olarak tespit edilmiştir. Biyokimyasal testlere başvuran hekimlerin oranının düşük olduğu dikkat çekmektedir.Kesin bir belirteç olmasa bile özellikle implant tedavisinde veya kemiğe yapılacak minör bir cerrahide bu teste diş hekimi başvurmalı ve önemini kavramalıdır.

İlaç tatili, MRONJ gelişmiş vakaların tedavisinde etkili olduğu düşünülen yöntemlerin başında gelmektedir. Dickinson ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, uzmanların büyük bir çoğunluğu MRONJ un cerrahi tedavisi için vakalarında ilacın geçici olarak bırakılmasını önermiştir. Ancak, kısa süreli ilaç tatilleri gözle görülür bir iyileşme sağlamakta yetersiz kalmaktadır. Daha uzun süreli ilaç tatillerinde ise nekrotik alanın stabil hale geldiği gözlemlenmekle birlikte, bu durum hastanın iskeletsel komplikasyon ve metastaz riskini artırabilmektedir (Vescovi et al., 2012).

Şentürk ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, onkoloji uzmanlarının MRONJ vakalarında tercih ettikleri tedavi seçenekleri incelenmiştir. Çalışmaya göre, uzmanların %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 ise ilacı değiştirdiğini bildirmiştir (Senturk et al., 2016).

Karcı ve ark. yaptıkları çalışmada MRONJ gelişmesi durumunda medikal onkoloji uzmanlarının %18'inin ilaca ara verdiğini, %86'sının ilacı kestiğini, %94'ünün lezyonların tedavisi için hastayı çene cerrahisine yönlendirdiğini ve %2'si tedavi ile ilgili herhangi bir girişimde bulunmadığını bildirmiştir (Semih Karcı, 2018).

Çalışmamızda, hekimlerin %39,2'si herhangi bir ilaç kullanımına bağlı olarak çene kemiğinde osteonekroz gelişmiş bir hasta ile karşılaştığında hastayı çene cerrahına yönlendirdiğini, %19,2'si ilaca ara verdiğini, %15,2'si hastayı KBB uzmanına sevk ettiğini ve %17,6'si ise kendisinin tedavi uyguladığını belirtmiştir. Mesleki tecrübe ile bu tür vakalarda hekimlerin yaklaşımı arasındaki ilişki, Ki-kare testi ile analiz edilmiştir. Analiz sonucunda, tecrübe ile ilaç kullanımına bağlı çene kemiği osteonekrozu gelişmiş hastalara yaklaşım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$). Bu sonuçlara göre, uzman hekimlerin çoğunlukla hastaları çene cerrahına yönlendirdiği, uzmanlık öğrencisi hekimlerin ise ilaca ara verme eğiliminde olduğu görülmüştür. Bu durum, mesleki tecrübenin komplikasyon yönetimiyle doğru orantılı olduğunu göstermektedir.

Bizim yaklaşımlarımız da literatürü destekler niteliktedir. İlacın kesilme veya bırakılması durumunda bile kemikte 10 yıl kadar depolandığı ve ve BRONJ'a zemin hazırladığı bilinmektedir.Bu doğrultuda İV kullanan hastalarda implant cerrahisi kontrendikedir. Oral kullanan hastalarda ise ilk 2 yıldan sonra bile implant uygulamaya tereddütle bakılmaktadır. Diş çekimi ve diğer minor cerrahi işlemlerin de doktoruyla konsulte edilerek mümkünse ilaç tatilinin sonunda yapılması en uygun yaklaşımdır.

Şenol ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, uzmanlık alanı onkoloji olan tıp hekimlerinin MRONJ ile karşılaşma oranı %65,4 olarak tespit edilmiş ve bu oran, FTR (%12,8), ortopedi (%7,4) ve dahiliye (%24,7) uzmanlık alanlarına kıyasla çok daha yüksek bulunmuştur (Şenol, 2021).

Çalışmamızda, onkoloji uzmanlarının %45 oranıyla en yüksek BRONJ ile karşılaşma oranına sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu durum, intravenöz bifosfonat türü ilaçların en sık onkoloji uzmanları tarafından reçete edilmesiyle açıklanabilir.

Antirezorptif tedavi öncesinde hastaların dental muayeneye yönlendirilme sıklığının %30'dan daha az olduğu bildirilmiştir (Kim et al., 2016). Antirezorptif ilaçların sıkça reçete edildiği ve MRONJ vakalarının artış gösterdiği günümüzde, dental tedavi öncesinde detaylı bir anamnez alınarak bu ilaçların kullanımının sorgulanması büyük önem taşımaktadır. MRONJ vakalarının tedavisinin zor ve ileri olgularda radikal yaklaşımlar gerektirmesi

nedeniyle, en iyi tedavinin hastalığın önlenmesi olduğu genel olarak kabul edilmektedir (Kim et al., 2016).

Antirezorptif ilaç tedavisi gören hastalarda, periodontal tedavilerin uygulanması ve oral hijyen eğitiminin verilmesinin, MRONJ'un önlenmesindeki en etkili yöntemler olduğu daha önce belirtilmiştir (Khosla et al., 2007).

Son yıllarda, gerek medikal onkologlar, gerek diş hekimleri ve özellikle maksillofasiyal cerrahlar tarafından MRONJ'un klinik önemi iyi anlaşılmıştır. AAOMS tarafından yayınlanan iki önemli makale başta olmak üzere, günümüzde BRONJ gelişmiş hastalarda ortak bir karar doğrultusunda hastaların iyi bir oral hijyen sağlanması, yüzeysel debridman, antibiyotik, analjezik ve klorheksidinli oral gargaralardan oluşan konservatif bir tedavi ile takip edilmesi önerilmektedir (Ruggiero et al., 2014).

MRONJ gelişiminde, ilaca bağlı risk faktörleri kadar önemli olan bir diğer risk faktörü ise geçirilmiş veya planlanan invaziv dento-alveoler cerrahi müdahalelerdir. Literatürde yapılan birçok çalışma, diş çekimleri, dental implant uygulamaları ve diğer oral cerrahi müdahalelerin BRONJ oluşumuna zemin hazırlayan ciddi risk faktörleri olduğunu ortaya koymuştur (Ruggiero & Mehrotra, 2009).

Çalışmamızda, hekimlerin %39,2'si herhangi bir ilaç kullanımına bağlı olarak çene kemiğinde osteonekroz gelişmiş bir hasta ile karşılaştıklarında hastayı çene cerrahına yönlendirdiklerini, %19,2'si ilaca ara verdiklerini, %15,2'si hastayı KBB uzmanına sevk ettiklerini ve %17,6'si ise kendilerinin tedavi uyguladığını belirtmiştir. MRONJ tedavisi genellikle ağız, diş ve çene cerrahisi uzmanları tarafından cerrahi ve medikal yaklaşımlarla yürütülmektedir. Ancak bazı durumlarda hastalar diğer branşlara başvurmakta veya yönlendirilmektedir. Bu durumun, genellikle MRONJ teşhisinin tam olarak konulamamasından ya da medikal hekimler ile diş hekimleri arasındaki kooperasyon eksikliğinden kaynaklandığı düşünülmektedir.MRONJ doğru tedavi edilmezse çok üzücü sonuçlar doğuran bir durum olduğundan diş hekimleri ve tıp hekimleri hastaları çene cerrahına yönlendirmelidir.

Diş hekimlerinin karşılaştıkları BRONJ vakalarının artmasını önlemek için tüm bu branşlarla işbirliğine gidilmeli, seminerler ve kongreler düzenlenmeli, doktorlar ve diş hekimleri arasındaki iletişim geliştirilmelidir.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Antirezorptif ve antianjiyojenik ilaçlar, çeşitli hastalıkların tedavisinde alternatifi olmayan ve vazgeçilmez ilaçlar arasında yer almaktadır. Bu ilaçların alternatifsiz olması ve kullanım sıklığının her geçen gün artması, MRONJ vakalarında da bir artışa neden olmaktadır.

Çalışmamıza katılan uzman hekimlerin zolendronat ve alendronatı diğer antirezorptif ilaçlara göre daha fazla reçete ettikleri sonucuna ulaşılmıştır.

Katılımcıların İV bifosfonatları oral bifosfonatlara göre fazla reçete ettiği görülmüştür.

Çalışmamızda,tıp hekimlerinin aylık ortalama antirezorptif ilaç reçete etme sıklığının genellikle 0-2 adet arasında olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca, aylık reçete edilen antirezorptif ilaç sayısının en fazla onkoloji uzmanları, en az ise kadın hastalıkları ve doğum uzmanları tarafından yazıldığı belirlenmiştir.

Çalışmamıza katılan hekimlerin sadece %24'ünün konsültasyona gerek duymadığı, %59,2'sinin ise hastada dental problem varsa konsültasyon istediği tespit edilmiştir.

Çalışmamızda, BRONJ riskini değerlendirmek amacıyla biyokimyasal testlere başvuran hekim sayısının, bu testlere başvurmayan veya yalnızca bazen başvuran hekimlere göre daha az olduğu sonucuna varılmıştır.

Hekimlerin %50,4'unun BRONJ hastalarını diş hekimine %36,8 'inin ise ağız, diş ve çene cerrahisi bölümüne yönlendirdikleri görülmüştür.

BRONJ lezyonlarının yönetiminde en önemli adım, bu lezyonların oluşumunu önlemektir. Bu nedenle, tıp hekimlerinin bifosfonat tedavisine başlamadan önce tüm hastalarını kapsamlı bir dental muayene için diş hekimine, özellikle de oral ve maksillofasiyal cerraha yönlendirmesi, BRONJ riskini azaltmada etkili bir yaklaşım olacaktır.

KAYNAKLAR

.

A. Lawson, M., Ashcroft, J., & I. Croucher, P. (2010). Bisphosphonate Therapy in the Treatment of Multiple Myeloma. Current Pharmaceutical Design, 16(27), 3028–3036. https://doi.org/10.2174/138161210793563608

AAOM clinical practice statement. (2017). Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology, 124(4), 367–368. https://doi.org/10.1016/j.oooo.2017.07.011

Agrillo, A., Ungari, C., Filiaci, F., Priore, P., & Iannetti, G. (2007). Ozone therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. The Journal of Craniofacial Surgery, 18(5), 1071–1075. https://doi.org/10.1097/scs.0b013e31857261f

Almazrooa, S. A., & Woo, S.-B. (2009). Bisphosphonate and Nonbisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. The Journal of the American Dental Association, 140(7), 864–875. https://doi.org/10.14219/jada.archive.2009.0280

Al-Mohaya, M. A., Al-Khashan, H. I., Mishriky, A. M., & Al-Otaibi, L. M. (2011). Physicians' awareness of bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. Saudi Medical Journal, 32(8), 830–835.

Ankrom, M. A., & Shapiro, J. R. (1998). Paget's Disease of Bone (Osteitis Deformans). Journal of the American Geriatrics Society, 46(8), 1025–1033. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.1998.tb02763.x

Bartl, R. (2007). Leitliniengerechtes Management der Osteoporose. DMW - Deutsche Medizinische Wochenschrift, 132(18), 995–999. https://doi.org/10.1055/s-2007-979369

Bassett, C. A. L., Donath, A., Macagno, F., Preisig, R., Fleisch, H., & Francis, M. D. (1969). DIPHOSPHONATES IN THE TREATMENT OF MYOSITIS OSSIFICANS. The Lancet, 294(7625), 845. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(69)92293-4

Berenson, J. R., Rosen, L. S., Howell, A., Porter, L., Coleman, R. E., Morley, W., Dreicer, R., Kuross, S. A., Lipton, A., & Seaman, J. J. (2001). Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases. Cancer, 91(7), 1191–1200. https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010401)91:7<1191::aid-cncr1119>3.0.co;2-0

Bianchi, S. D., Scoletta, M., Cassione, F. B., Migliaretti, G., & Mozzati, M. (2007). Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 104(2), 249–258. https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2007.01.040

Bilezikian, J. P. (2006). Osteonecrosis of the jaw--do bisphosphonates pose a risk? The New England Journal of Medicine, 355(22), 2278–2281. https://doi.org/10.1056/NEJMp068157

Bisdas, S., Chambron Pinho, N., Smolarz, A., Sader, R., Vogl, T. J., & Mack, M. G. (2008). Biphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings

in 32 patients. Clinical Radiology, 63(1), 71–77. https://doi.org/10.1016/j.crad.2007.04.023

Bocci, V. (1996). Does ozone therapy normalize the cellular redox balance? Medical Hypotheses, 46(2), 150–154. https://doi.org/10.1016/S0306-9877(96)90016-X

Bryson, J. E., & Gourlay, M. L. (2009). Bisphosphonate Use in Acute and Chronic Spinal Cord Injury: A Systematic Review. The Journal of Spinal Cord Medicine, 32(3), 215–225. https://doi.org/10.1080/10790268.2009.11760776

Clavo, B., Catalá, L., Pérez, J. L., Rodríguez, V., & Robaina, F. (2004). Ozone Therapy on Cerebral Blood Flow: A Preliminary Report. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 1(3), 315–319. https://doi.org/10.1093/ecam/neh039

Coviello, V., Peluso, F., Dehkhargani, S. Z., Verdugo, F., Raffaelli, L., Manicone, P. F., & D'Addona, A. (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), 151–155.

Cremers, S. C. L. M., Pillai, G. (Colin), & Papapoulos, S. E. (2005). Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of Bisphosphonates. Clinical Pharmacokinetics, 44(6), 551–570. https://doi.org/10.2165/00003088-200544060-00001

Cremers, S., & Papapoulos, S. (2011). Pharmacology of bisphosphonates. Bone, 49(1), 42–49. https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.01.014

Curi, M. M., Cossolin, G. S. I., Koga, D. H., Zardetto, C., Christianini, S., Feher, O., Cardoso, C. L., & Oliveira dos Santos, M. (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), 2465–2472. https://doi.org/10.1016/j.joms.2011.02.078

De Ceulaer, J., Tacconelli, E., & Vandecasteele, S. J. (2014). Actinomyces osteomyelitis in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): the missing link? European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases : Official Publication of the European Society of Clinical Microbiology, 33(11), 1873–1880. https://doi.org/10.1007/s10096-014-2160-5

Delmas, P. D. (2005). The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. Current Opinion in Internal Medicine, 4(5), 512–516. https://doi.org/10.1097/01.bor.0000163448.51661.87

Doğanyiğit Kuzan, N., & Keskin, E. D. (2020). Osteoporozun Medikal Tedavısında Kullanılan İlaçlar Ve Yan Etkileri. Bozok Tıp Dergisi. https://doi.org/10.16919/bozoktip.477176

El Osta, L., El Osta, B., Lakiss, S., Hennequin, M., & El Osta, N. (2015). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: awareness and level of knowledge of Lebanese physicians. Supportive Care in Cancer : Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer, 23(9), 2825–2831. https://doi.org/10.1007/s00520-015-2649-1

Erkan, M., Bilgi, O., Mutluoğlu, M., & Uzun, G. (2009). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients and hyperbaric oxygen therapy. JOP : Journal of the Pancreas, 10(5), 579–580; author reply 581-2.

Estilo, C. L., Van Poznak, C. H., Wiliams, T., Bohle, G. C., Lwin, P. T., Zhou, Q., Riedel, E. R., Carlson, D. L., Schoder, H., Farooki, A., Fornier, M., Halpern, J. L., Tunick, S. J., & Huryn, J. M. (2008). Osteonecrosis of the Maxilla and Mandible in Patients with Advanced Cancer Treated with Bisphosphonate Therapy. The Oncologist, 13(8), 911–920. https://doi.org/10.1634/theoncologist.2008-0091

Fleisch, H. (1998). Bisphosphonates: Mechanisms of Action. Endocrine Reviews, 19(1), 80–100. https://doi.org/10.1210/edrv.19.1.0325

Fliefel, R., Tröltzsch, M., Kühnisch, J., Ehrenfeld, M., & Otto, S. (2015). Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 44(5), 568–585. https://doi.org/10.1016/j.ijom.2015.01.026

Fournier, P., Boissier, S., Filleur, 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), 6538–6544.

Freiberger, J. J. (2009). Utility of Hyperbaric Oxygen in Treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 67(5), 96–106. https://doi.org/10.1016/j.joms.2008.12.003

Freiberger, J. J., Padilla-Burgos, R., Chhoeu, A. H., Kraft, K. H., Boneta, O., Moon, R. E., & Piantadosi, C. A. (2007). Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, 65(7), 1321–1327. https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.03.019

Frith, J. C., Mönkkönen, J., Blackburn, G. M., Russell, R. G. G., & Rogers, M. J. (1997). Clodronate and Liposome-Encapsulated Clodronate Are Metabolized to a Toxic ATP Analog, Adenosine 5′-(β,γ-Dichloromethylene) Triphosphate, by Mammalian Cells In Vitro. Journal of Bone and Mineral Research, 12(9), 1358–1367. https://doi.org/10.1359/jbmr.1997.12.9.1358

García-Martínez, L., Martín-Payo, R., Pelaz-García, A., Sierra-Vega, M., & Junquera-Gutiérrez, L. M. (2017). Intervención para la mejora del conocimiento de los factores de riesgo para el desarrollo de osteonecrosis maxilar en pacientes a tratamiento con bisfosfonatos. Ensayo clínico aleatorizado. Enfermería Clínica, 27(6), 352–360. https://doi.org/10.1016/j.enfcli.2017.04.001

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. https://doi.org/10.1136/bmjopen-2014-007258

Gertz, B. J., Holland, S. D., Kline, W. F., Matuszewski, B. K., Freeman, A., Quan, H., Lasseter, K. C., Mucklow, J. C., & Porras, A. G. (1995). Studies of the oral

bioavailability of alendronate*. Clinical Pharmacology & Therapeutics, 58(3), 288–298. https://doi.org/10.1016/0009-9236(95)90245-7

Gómez Font, R., Martínez García, M. L., & Olmos Martínez, J. M. (2008). Osteochemonecrosis of the jaws due to bisphosphonate treatments. Update. Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal, 13(5), E318-24.

Huja, S. S., & Beck, F. M. (2008). Bone Remodeling in Maxilla, Mandible, and Femur of Young Dogs. The Anatomical Record, 291(1), 1–5. https://doi.org/10.1002/ar.20619

Ikeda, T., Kuraguchi, J., Kogashiwa, Y., Yokoi, H., Satomi, T., & Kohno, N. (2015). Successful treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) patients with sitafloxacin: New strategies for the treatment of BRONJ. Bone, 73, 217–222. https://doi.org/10.1016/j.bone.2014.12.021

Israel, O., Front, D., Hardoff, R., Ish-Shalom, S., Jerushalmi, J., & Kolodny, G. M. (1991). In vivo SPECT quantitation of bone metabolism in hyperparathyroidism and thyrotoxicosis. Journal of Nuclear Medicine : Official Publication, Society of Nuclear Medicine, 32(6), 1157–1161.

Jadu, F., Lee, L., Pharoah, M., Reece, D., & Wang, L. (2007). A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. Annals of Oncology, 18(12), 2015–2019. https://doi.org/10.1093/annonc/mdm370

Kamoun-Goldrat, A., Ginisty, D., & Merrer, M. Le. (2008). Effects of bisphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. European Journal of Oral Sciences, 116(3), 195–198. https://doi.org/10.1111/j.1600-0722.2008.00529.x

Katz, J., Gong, Y., Salmasinia, D., Hou, W., Burkley, B., Ferreira, P., Casanova, O., Langaee, T. Y., & Moreb, J. S. (2011). Genetic polymorphisms and other risk factors associated with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 40(6), 605–611. https://doi.org/10.1016/j.ijom.2011.02.002

Kawahara, M., Kuroshima, S., & Sawase, T. (2021). Clinical considerations for medication-related osteonecrosis of the jaw: a comprehensive literature review. International Journal of Implant Dentistry, 7(1), 47. https://doi.org/10.1186/s40729-021-00323-0

Khosla, S., Burr, D., Cauley, J., Dempster, D. W., Ebeling, P. R., Felsenberg, D., Gagel, R. F., Gilsanz, V., Guise, T., Koka, S., McCauley, L. K., McGowan, J., McKee, M. D., Mohla, S., Pendrys, D. G., Raisz, L. G., Ruggiero, S. L., Shafer, D. M., Shum, L., … Shane, E. (2007). Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw: Report of a Task Force of the American Society for Bone and Mineral Research. Journal of Bone and Mineral Research, 22(10), 1479–1491. https://doi.org/10.1359/jbmr.0707onj

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. https://doi.org/10.1186/s12903-016-0290-0

Kimmel, D. B. (2007). Mechanism of Action, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile, and Clinical Applications of Nitrogen-containing Bisphosphonates. Journal of Dental Research, 86(11), 1022–1033. https://doi.org/10.1177/154405910708601102

Koch, F. P., Walter, C., Hansen, T., Jäger, E., & Wagner, W. (2011). Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. Oral and Maxillofacial Surgery, 15(1), 63–66. https://doi.org/10.1007/s10006-010-0224-y

Lehrer, S., Montazem, A., Ramanathan, L., Pessin-Minsley, M., Pfail, J., Stock, R. G., & 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), 389–391. https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2008.01.033

Licata, A. A. (2005). Discovery, Clinical Development, and Therapeutic Uses of Bisphosphonates. Annals of Pharmacotherapy, 39(4), 668–677. https://doi.org/10.1345/aph.1E357

Lin, J. H. (1996). Bisphosphonates: A review of their pharmacokinetic properties. Bone, 18(2), 75–85. https://doi.org/10.1016/8756-3282(95)00445-9

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), 878–882. https://doi.org/10.1111/j.1365-2753.2009.01203.x

Marx, R. E. (2014). The Deception and Fallacies of Sponsored Randomized Prospective Double-Blinded Clinical Trials: The Bisphosphonate Research Example. The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 29(1), e37–e44. https://doi.org/10.11607/jomi.te40

Marx, R. E., Cillo, J. E., & Ulloa, J. J. (2007). Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 65(12), 2397–2410. https://doi.org/10.1016/j.joms.2007.08.003

Marx, R. E., 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), 1567–1575. https://doi.org/10.1016/j.joms.2005.07.010

Mbese, Z., & Aderibigbe, B. A. (2021). Bisphosphonate-Based Conjugates and Derivatives as Potential Therapeutic Agents in Osteoporosis, Bone Cancer and Metastatic Bone Cancer. International Journal of Molecular Sciences, 22(13). https://doi.org/10.3390/ijms22136869

McCauley, L. K., & Li, X. (2007). Distinguishing features of the oral cavity and its predisposition to osteonecrosis. Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions, 7(4), 356–357.

McLeod, N. M. H., Davies, B. J. B., & Brennan, P. A. (2007). Bisphosphonate osteonecrosis of the jaws; an increasing problem for the dental practitioner. British Dental Journal, 203(11), 641–644. https://doi.org/10.1038/bdj.2007.1065

Michou, L., Collet, C., Laplanche, J.-L., Orcel, P., & Cornélis, F. (2006). Genetics of Paget's disease of bone. Joint Bone Spine, 73(3), 243–248. https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2005.05.009

Mıglıoratı, C. A., Casıglıa, J., Epsteın, J., Jacobsen, P. L., Sıegel, M. A., & Woo, S.-B. (2005). Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. The Journal of the American Dental Association, 136(12), 1658–1668. https://doi.org/10.14219/jada.archive.2005.0108

Miles, A. E. (1972). Phosphorus necrosis of the jaw: “phossy jaw.” British Dental Journal, 133(5), 203–206. https://doi.org/10.1038/sj.bdj.4802906

Mundy, G. R. (1999). Bisphosphonates as anticancer drugs. Expert Opinion on Investigational Drugs, 8(12), 2009–2015. https://doi.org/10.1517/13543784.8.12.2009

Naveau, A., & Naveau, B. (2006). Osteonecrosis of the jaw in patients taking bisphosphonates. Joint Bone Spine, 73(1), 7–9. https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2005.11.002

Nisi, M., Izzetti, R., Gennai, S., Bellini, P., Graziani, F., & Gabriele, M. (2020). Surgical Management of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw Patients Related to Dental Implants. The Journal of Craniofacial Surgery, 31(4), 1037–1041. https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000006283

Otto, S., Ristow, O., Pache, C., Troeltzsch, M., Fliefel, R., Ehrenfeld, M., & Pautke, C. (2016). Fluorescence-guided surgery for the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw: A prospective cohort study. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery, 44(8), 1073–1080. https://doi.org/10.1016/j.jcms.2016.05.018

Reid, I. R. (2008). Anti-resorptive therapies for osteoporosis. Seminars in Cell & Developmental Biology, 19(5), 473–478. https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2008.08.002

Reid, I. R. (2009). Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? Bone, 44(1), 4–10. https://doi.org/10.1016/j.bone.2008.09.012

Reid, I. R., Bolland, M. J., & Grey, A. B. (2007). Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? Bone, 41(3), 318–320. https://doi.org/10.1016/j.bone.2007.04.196

Ripamonti, C. I., Cislaghi, E., Mariani, L., & Maniezzo, M. (2011). Efficacy and safety of medical ozone (O3) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I–II study. Oral Oncology, 47(3), 185–190. https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2011.01.002

Rogers, M. J. (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), 451–461. https://doi.org/10.1007/s00223-004-0024-1

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. https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2010.08.013

Ruggiero, S. L. (2008). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Compendium of Continuing Education in Dentistry (Jamesburg, N.J. : 1995), 29(2), 96–98, 100–102, 104–105.

Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., & O'Ryan, F. (2014). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 72(10), 1938–1956. https://doi.org/10.1016/j.joms.2014.04.031

Ruggiero, S. L., 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 Endodontology, 102(4), 433–441. https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2006.06.004

Ruggiero, S. L., & Mehrotra, B. (2009). Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw: Diagnosis, Prevention, and Management. Annual Review of Medicine, 60(1), 85–96. https://doi.org/10.1146/annurev.med.60.063007.134350

Russell, R. G. G. (2011). Bisphosphonates: The first 40years. Bone, 49(1), 2–19. https://doi.org/10.1016/j.bone.2011.04.022

Russell, R. G. G., & Rogers, M. J. (1999). Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. Bone, 25(1), 97–106. https://doi.org/10.1016/S8756-3282(99)00116-7

Salgueiro, M., Stribos, M., Zhang, L. F., Stevens, M., Awad, M. E., & Elsalanty, M. (2019). Value of pre-operative CTX serum levels in the prediction of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ): a retrospective clinical study. The EPMA Journal, 10(1), 21–29. https://doi.org/10.1007/s13167-019-0160-3

Sarasquete, M. E., García-Sanz, R., Marín, L., Alcoceba, M., Chillón, M. C., Balanzategui, A., Santamaria, C., Rosiñol, L., de la Rubia, J., Hernandez, M. T., Garcia-Navarro, I., Lahuerta, J. J., González, M., & San Miguel, J. F. (2008). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. Blood, 112(7), 2709–2712. https://doi.org/10.1182/blood-2008-04-147884

Sarasquete, M., González, M., San Miguel, J., & García-Sanz, R. (2009). Bisphosphonate-related osteonecrosis: genetic and acquired risk factors. Oral Diseases, 15(6), 382–387. https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2009.01568.x

Sarin, J., DeRossi, S., & Akintoye, S. (2008). Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. Oral Diseases, 14(3), 277–285. https://doi.org/10.1111/j.1601-0825.2007.01381.x

Sawatari, Y., & Marx, R. E. (2007). Bisphosphonates and Bisphosphonate Induced Osteonecrosis. Oral and Maxillofacial Surgery Clinics of North America, 19(4), 487–498. https://doi.org/10.1016/j.coms.2007.07.003

Scoletta, M., Arduino, P. G., Reggio, L., Dalmasso, 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), 179–184. https://doi.org/10.1089/pho.2009.2501

Sedghizadeh, P. P., Kumar, S. K. S., Gorur, A., Schaudinn, C., Shuler, C. F., & Costerton, J. W. (2009). Microbial Biofilms in Osteomyelitis of the Jaw and Osteonecrosis of the Jaw Secondary to Bisphosphonate Therapy. The Journal of the American Dental Association, 140(10), 1259–1265. https://doi.org/10.14219/jada.archive.2009.0049

Semih Karcı, H. K. (2018). M. O. U. M. İ. İ. Ç. O. (MRONJ)'na D. T. D. U. Tezi. (n.d.). Semih Karcı, H. K. (2018). Medikal Onkoloji Uzmanlarının Medikal İlaçlarla İlişkili Çene Osteonekrozu (MRONJ)'na Dair Tutumlarının Değelendirilmesi Uzmanlık Tezi.

Şenol, G. , G. İ. N. , S. M. , K. H. , & D. Ç. (2021). M. approach of medical doctors who prescribing antiresorptive drug. T. K. J. of D. S. 27(2), 168–177. (n.d.). Şenol, G., Güldiken, İ. N., Suzen, M., Koçyiğit, H., & Delilbaşi, Ç. (2021). MRONJ approach of medical doctors who prescribing antiresorptive drug. Turkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences, 27(2), 168–177.

Senturk, M. F., Cimen, E., Tuzuner Oncul, A. M., & Cambazoglu, M. (2016). Oncologists awareness about bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws. JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association, 66(7), 880–883.

Sher, J., Kirkham-Ali, K., Luo, J. D., Miller, C., & Sharma, D. (2021). Dental Implant Placement in Patients With a History of Medications Related to Osteonecrosis of the Jaws: A Systematic Review. The Journal of Oral Implantology, 47(3), 249–268. https://doi.org/10.1563/aaid-joi-D-19-00351

Smıth. (1971). Dıphosphonates And Paget's Dısease Of Bone. The Lancet, 297(7706), 945–947. Https://Doi.Org/10.1016/S0140-6736(71)91447-4

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), 252–259. https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-4644(19980601)69:3<252::AID-JCB3>3.0.CO;2-Q

Vescovi, P., Merigo, E., Meleti, M., Manfredi, M., Guidotti, R., & Nammour, S. (2012). Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single-centre experience with 151 patients. Journal of Oral Pathology & Medicine, 41(3), 214–221. https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2011.01091.x

Watts, N. B., Chesnut, C. H., Genant, H. K., Harris, S. T., Jackson, R. D., Licata, A. A., Miller, P. D., Mysiw, W. J., Richmond, B., & Valent, D. (2020). History of etidronate. Bone, 134, 115222. https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115222

Wood, J., Bonjean, K., Ruetz, S., Bellahcène, A., Devy, L., Foidart, J. M., Castronovo, V., & Green, J. R. (2002). Novel Antiangiogenic Effects of the Bisphosphonate Compound Zoledronic Acid. Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 302(3), 1055–1061. https://doi.org/10.1124/jpet.102.035295

Yoo, J. Y. , P. Y. D. , K. Y. D. , K. D. Y. , & O. J. Y. (2010). (n.d.). Yoo, J. Y., Park, Y. D., Kwon, Y. D., Kim, D. Y., & Ohe, J. Y. (2010). Survey of Korean dentists on the awareness on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. Journal of Investigative and Clinical Dentistry, 1(2). https://doi.org/10.1111/j.2041 1626.2010.00024.

EK-2. Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu

AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Sayın gönüllü,

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Planlama ve Yürütme dersi kapsamında planlanmış olan ‘‘TIP DOKTORLARININ BİFOSFONAT KULLANIMINA BAĞLI OLARAK ÇENELERDE GELİŞEN OSTEONEKROZ HAKKINDAKİ YAKLAŞIMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ’’ isimli Uzmanlık Tezi Projesi kapsamında planlanmış olan yukarıda adı yazılı araştırmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunuyorsunuz. Çalışma için size ödeme yapılmayacak, sizden de ücret talep edilmeyecektir. Bu araştırmada yer almayı kabul etmeden önce, araştırmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme çerçevesinde özgürce vermeniz gerekmektedir. Aşağıdaki bilgileri lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınız olursa sorunuz ve açık yanıtlar isteyiniz.”

Bu çalışmanın amacı**,** Bifosfonat türevi ilaçlar çenede osteonekroza neden olmaktadır. Bu ankette Bifosfonat türevi ilaç reçete eden tıp hekimlerinin yaklaşımı ve farkındalıkları araştırılmak istenmiştir. Çalışmaya sadece gönüllü uzman veya uzmanlık öğrencisi tıp hekimleri dahiledilecektir.Araştırmaya sizin dışınızda tahminen 95 hekim daha katılacaktır.Bu çalışmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır.Çalışmanın amacına ulaşması için 15 sorudan oluşan anket formundaki sorulara eksiksiz, kimsenin baskısı veya telkini altında olmadan,size en uygun gelen cevapları içtenlikle verecek şekilde cevaplamanızdır.Araştırmada sizden **tahminen 10 dakikanızı** ayırıp anketimizi doldurmanız istenmektedir.Çalışmaya katılmanızın sizin için herhangi bir riski yoktur. Bu formu okuyup onaylamanız,araştırmaya katılmayı kabul ettiğiniz anlamına gelmektedir.Ancak çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmayı bırakma hakkına da sahipsiniz. Bu çalışma amacıyla sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecek ve size ücret ödenmeyecektir.

‘‘Bu araştırmada yer almak tümüyle sizin isteğinize bağlıdır.Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da başladıktan sonra yarıda bırakabilirsiniz.Bu araştırmanın sonuçları bilimsel amaçlarla kullanılacaktır. Araştırmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından araştırmadan çıkarılmanız halinde, sizle ilgili veriler kullanılmayacaktır. Ancak veriler bir kez anonimleştikten sonra araştırmadan çekilmeniz mümkün olmayacaktır.Sizden elde edilen tüm bilgiler gizli tutalacak, araştırma yayınlandığında da varsa **kimlik bilgilerinizin gizliliği korunacaktır**.’’

‘‘Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlamadan önce gönüllülere verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum(ya da sözlü olarak dinledim).Eksik kaldığını düşündüğüm konularda sorularımı araştırmacılara sordum ve doyurucu yanıtlar aldım. Yazılı ve sözlü olarak tarafıma sunulan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anladığım kanısındayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğim konusunda karar vermem için yeterince zaman tanındı. Bu koşullar altında araştırma kapsamında elde edilen şahsıma ait bilgilerin bilimsel amaçlarla kulanılmasını, gizlilik kurallarına uyulmak kaydıyla sunulmasını ve yayınlanmasını, hiçbir baskı ve zorlama altında kalmaksızın, kendi özgür irademle kabul ettiğimi beyan ederim’’

İmza/Tarih İmza/TarihGönüllü adı/soyadı
Araştırmacının adı/soyadı

ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı **:** MURAT

Soyadı **:** MUTLU

Doğum yeri ve tarihi **:**

Uyruğu **:**

Medeni durumu **:**

İletişim adresi ve telefon :

E-posta **:**

Telefon **:**

II-Eğitimi:

Lisans …..

Lise …..

IV-Ünvanları: …..

V-Mesleki Deneyimi

Bilimsel Bildiriler:

……