



**TIP HEKİMLERİNİN İLAÇLARLA İLİŞKİLİ ÇENE KEMİĞİ NEKROZU
KONUSUNDAKİ FARKINDALIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Barış KİPRİTOĞLU

UZMANLIK TEZİ

AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

EYLÜL 2020

Barış KİPRİTOĞLU tarafından hazırlanan "TIP HEKİMLERİNİN İLAÇLARLA İLİŞKİLİ ÇENE KEMİĞİ NEKROZU KONUSUNDAKİ FARKINDALIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ" adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile Gazi Üniversitesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof. Dr. Sedat ÇETİNER

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Uzmanlık Tezi olduğunu onaylıyorum

Başkan: Prof. Dr. Mehmet Barış ŞİMŞEK

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Uzmanlık Tezi olduğunu onaylıyorum

Üye: Prof. Dr. Necdet DOĞAN

Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gülhane Diş Hekimliği Fakültesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Uzmanlık Tezi olduğunu onaylıyorum

Tez savunma Tarihi 04/09/2020

Jüri tarafından kabul edilen bu tezin Uzmanlık Tezi olması için gerekli şartları yerine getirdiğini onaylıyorum.

Prof. Dr. Kahraman GÜNGÖR

Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez için sunduğum verileri, bilgileri ve dökümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge ve değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

Bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Barış KİPRİTOĞLU

04/09/2020

TIP HEKİMLERİNİN İLAÇLARLA İLİŞKİLİ ÇENE KEMİĞİ NEKROZU
KONUSUNDAKİ FARKINDALIKLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ
(Uzmanlık Tezi)

Barış KİPRİTOĞLU

GAZİ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
Eylül 2020

ÖZET

Bifosfonatlar, özellikle kalsiyum iyonlarına olan affiniteleri nedeni ile 1990 lı yıllardan itibaren günümüze kadar başta osteoporöz ve kemik metastazları gibi birçok kemik hastalıklarında kullanılmaya başlanmıştır. 2003 yılında Marx, ardından Ruggiero gibi araştırmacılar bifosfonat kullanan hastalarda uzun süreli iyileşmeyen, nekrotik kemik ile karakterize MRONJ lezyonlarını tanımlamıştır. Akabinde denosumab ve benzer etkili ilaçların kullanımının artması ile birlikte hekimlerin çenelerde ilaçlar ile ilişkili çene nekrozu (MRONJ) ile sıkça karşılaşmasına yol açmaktadır. Bu durum özellikle söz konusu ilaçları reçete eden tıp hekimlerinin ve diş hekimlerinin ilaçların kullanım alanları, etki mekanizmaları, ortaya çıkabilecek komplikasyonları konusunda gerekli bilgi ve donanımına sahip olmalarını gerektirmektedir. Literatürde tıp hekimlerin MRONJ konusundaki farkındalık ve bilgi seviyelerini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmada bifosfonat, denosumab ve benzer etkili ilaçları reçete edebilen branşlardan tıp hekimlerinin MRONJ konusundaki bilgi ve farkındalık seviyesi değerlendirilmiştir. Hekimlerin yaklaşık %20 sinin MRONJ hakkında bilgi sahibi olmadığı, MRONJ için koruyucu önlemler, risk faktörleri konusunda bilgi ve farkındalık seviyelerinin yeterli olmadığı görülmüştür. Özellikle hekimlerin %60'ının tedavi öncesi, hastalarını, olası dental faktörlerin eliminasyonu amacıyla diş hekimine hiçbir zaman yönlendirmedikleri öğrenilmiştir. Tıp hekimlerinin konu ile ilgili daha fazla bilgi ve farkındalık sahibi olmaları, MRONJ profilaksisi için ilk ve önemli bir basamaktır.

Bilim Kodu : 1003

Anahtar Kelimeler : Bifosfonat, BRONJ, Farkındalık, MRONJ, Tıp Hekimleri

Sayfa Adedi : 57

Danışman : Prof. Dr. Sedat ÇETİNER

EVALUATION OF THE AWARENESS OF MEDICAL PHYSICIANS ABOUT
MEDICATION RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAW

(Speciality Thesis)

Bariş KİPRİTOĞLU

GAZI UNIVERSITY

FACULTY OF DENTISTRY

DEPARTMENT OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY

September 2020

ABSTRACT

Bisphosphonates have been used in many bone diseases such as osteoporosis and bone metastases since the 1990s due to their affinity for calcium ions. In 2003, researchers such as Marx and then Ruggiero described MRONJ lesions characterized by long-term non-healing, necrotic bone in patients using bisphosphonates. Subsequently, with the increase in the use of denosumab and similar effective drugs, physicians frequently encounter drug-related jaw necrosis (MRONJ) in the jaws. This situation requires the medical doctors and dentists who prescribe the drugs in question to have the necessary knowledge and knowledge about the usage areas of the drugs, their mechanism of action, and the complications that may occur. There are a limited number of studies in the literature evaluating the awareness and knowledge of medical physicians about MRONJ. In this study, the knowledge and awareness level of medical physicians who can prescribe bisphosphonates, denosumab and similar effective drugs on MRONJ were evaluated. It has been observed that approximately 20% of the physicians do not have information about MRONJ, and their knowledge and awareness levels about preventive measures and risk factors for MRONJ are not sufficient. It has been learned that especially 60% of the physicians never direct their patients to the dentist for the elimination of possible dental factors before the treatment. It is the first and important step for MRONJ prophylaxis that medical doctors have more information and awareness about the subject.

Science Code : 1003

Key Words : Bisphosphonate, BRONJ, Awareness, MRONJ, Medical Physicians

Page Number : 57

Advisor : Prof. Dr. Sedat ÇETİNER

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen rahmetli danışman hocam Prof. Dr. M. Kemal YAMALIK'a ve Prof. Dr. Sedat ÇETİNER'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Prof. Dr. Ergün YÜCEL'e, Prof. Dr. Mustafa Sancar ATAÇ'a, Prof. Dr. Sevil KAHRAMAN'a, Doç. Dr. Süleyman BOZAKAYA'ya, Uzm.Dr. Dt. M. Emin TOPRAK'a;

Diğer tüm anabilim dalı hocalarına ve çalışanlarına;

Her konuda desteğini esirgemeyen kıdemdaşım Uzm. Dt. Bedreddin CAVLI'ya;

Hayatımın her anında desteğini ve sevgisini hep hissettiğim sevgili eşim Dt. Aysan NAJAFİ'ye teşekkürü borç bilirim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT.....	v
TEŞEKKÜR.....	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLERİN LİSTESİ.....	x
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. BRONJ / MRONJ Tanımı.....	3
2.2 .MRONJ Patofizyolojisi.....	4
2.3. MRONJ’ a Neden Olan İlaçlar.....	6
2.3.1. Bifosfonatlar	6
2.3.2. Monoklonal antikorlar	7
2.3.3. Tirozin kinaz inhibitörleri.....	10
2.3.4. mTOR inhibitörleri	11
2.3.4. Füzyon proteinleri	12
2.3.5. Selektif östrojen reseptör blokörleri	12
2.3.6. Diğer ilaçlar	13
2.4. MRONJ İçin Risk Faktörleri.....	14
2.4.1. İlaçlarla ilişkili risk faktörleri.....	14
2.4.2. Tedavi süresi ile ilişkili risk faktörleri.....	14
2.4.3. Lokal risk faktörleri.....	15
2.4.4. Demografik ve sistemik risk faktörleri.....	16

	Sayfa
2.4.5. Genetik faktörler.....	17
2.5. MRONJ Yönetimi	17
2.5.1. Koruyucu önlemler	17
2.5.2. Tedavi stratejileri ve yöntemleri.....	18
2.5.3. İlaç tatili.....	20
2.5.4. CTX	21
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	23
4. BULGULAR	29
5. TARTIŞMA	35
6. SONUÇ	37
KAYNAKLAR	39
EKLER.....	53
EK-1. Etik Kurul Karar Formu	54
ÖZGEÇMİŞ	57

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. MRONJ evreleme ve tedavi stratejileri	19
Çizelge 4.1. Hekimlere ait demografik bilgiler	29
Çizelge 4.2. Hekimlerin MRONJ ile ilgili bilgi ve farkındalık düzeyi ile ilgili sorular ve cevap yüzdeleri.....	30
Çizelge 4.3. Hekimlerin bifosfonat kullanım endikasyon ve form tercihi, reçete etme sıklığı	31
Çizelge 4.4. Hekimlerin MRONJ için anatomik, lokal ve ilaca bağlı risk faktörleri konusundaki bilgi ve farkındalıklarının değerlendirilmesi	33

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Safya
Şekil 2.1. Pirofosfatlar ve bifosfonatların moleküler yapısı	6



SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simge ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda verilmiştir.

Simgeler Açıklamalar

%	Yüzde
Ca	Kalsiyum
NH	Amin
-OH	Hidroksil
P-C-P	Fosfoeter
P-O-P	Fosfoanhidrid
α	Alfa
β	Beta

Kısaltmalar Açıklamalar

AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgery (Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği)
BRONJ	Biphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw (Bifosfonatlarla İlişkili Çene Nekrozu)
CTX	C-Terminal Telopektid
FGF	Fibroblast Growth Factor (Fibroblast Büyüme Faktörü)
MAB	Monoklonal Antikor
MRONJ	Medication Related Osteonecrosis of the Jaw (İlaçlarla İlişkili Çene Nekrozu)
mTOR	Mamalian Target of Rapamycin
SERM	Selective Estrogen Receptor Modulators (Selektif Östrojen Reseptör Blokörleri)
TKI	Tirozin Kinaz İnhibitörleri
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor (Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü)
WHO	World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)

1. GİRİŞ

20. yüzyılın sonlarından itibaren, bifosfonatlar, menopoz sonrası osteoporoz / osteopeni, hiperkalsemi, Paget hastalığı gibi kemik hastalıkları ile birlikte akciğer, prostat ve meme metastazı yapan kanserlerde ve multiple myelomada kullanılmaya başlanmıştır [1]. Takip eden süreçte, birçok hasta sebebi bilinmeyen ekpoze nekrotik kemik ile diş hekimlerine başvurmaya başlamıştır. Çenelerde bifosfonalara bağlı gelişen osteonekroz, ilk olarak Marx ve Stern tarafından tanımlanmıştır [2]. 2003 yılında Marx herhangi cerrahi ve ya medikal tedaviye cevap vermeyen, ortak yanları pamidronat (Aredia,, Novartis) ve zolendronat (Zometa, Novartis) kullanan ve çene kemiklerinde ekspoze kemik olan 36 vaka bildirmişlerdir [3]. Marx'dan sonra Wang ve Ruggierro gibi birçok araştırmacı benzer vaka serileri bildirmişler ve bifosfonatlar ile çene kemikleri nekrozu arasında ilişkiyi göstermişlerdir [4, 5]. Amerikan Oral ve Maksillofasial Cerrahi Derneği (AAOMS /American Association of Oral and Maxillofacial Surgeon) 2009 yılında yayınladığı bildirmede, bifosfonat kullanımı ile ilişkilendirilip rapor edilen bu lezyonları 'biphosphonate related osteonecrosis of the jaw' (BRONJ) yani bifosfonatlar ile ilişkili çene kemiği nekrozu olarak tanımlamıştır [1].

Günümüze kadar bifosfonatlar, benzer etkili denosumab ve antianjiyojeniklerin artan kullanımı çenelerde osteonekroz vakalarının artmasına neden olmuştur. Bisfosfonatlar, denosumab ve benzer yan etkileri etkileri olan diğer ilaçları reçete eden doktorlar ve hastaları için ağız sağlığı ile tedavisini ve idamesini sağlayan diş hekimleri arasında artan farkındalık, bu ilaçların kontrolsüz ve bilinçsiz kullanımını, kullanmadan önce gerekli önlemlerin alınarak MRONJ riskini azaltacaktır. Yapılan literatür taramasında tıp hekimlerinin MRONJ konusundaki farkındalıklarını değerlendiren dünyada sınırlı sayıda, ülkemizde ise sadece onkologlar üzerinde yapılan bir anket çalışması mevcut olup ilgili diğer branşları da kapsayan bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çerçevede, çalışmamızda, MRONJ ile ilişkili olabilecek branşlardaki tıp hekimlerinin konu ile ilgili farkındalık ve bilgi seviyeleri araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. BRONJ / MRONJ Tanımı

Bifosfonatlar ve denozumab gibi antirezorbtiflerin çene kemiklerinde nekroza neden olduğu belirtilmiş ve Amerikan Oral ve Maksillofasial Cerrahi Derneği (AAOMS) 2014 yılında yayınladığı bildiride bifosfonatlar ile ilişkili çene osteonekrozu (BRONJ) terimini ilaçlarla ilişkili çene osteonekrozu (MRONJ/ Medication Osteonecrosis of the Jaw) olarak tanımlamıştır. Bu gelişmeler üzerine Amerikan Oral ve Maksillofasial Cerrahi Derneği (AAOMS) yayınladığı bildiride bifosfonatla ilişkili çene kemikleri nekrozu (biphosphonate related osteonecrosis of the jaw / BRONJ) tanısını koyabilmek için 3 ana rehber kriter belirlemiştir. Buna göre; antirezorbtif ve ya antianjiyojenik tedavi almış ve ya alıyor olmak, maksillofasial bölgede 8 haftadan uzun süren kemik ekspozu ve ya extraoral/intraoral fistül bulunması ve son olarak baş-boyun bölgesine daha önce radyoterapi almamış olmak ve çene metastazı bulunmaması gerekmektedir [6].

AAOMS 2009 yılında ise hastaları risk durumu, klinik ve radyolojik bulgulara göre göre kategorize etmiş ve her gruba spesifik tedavi planı belirlemek amacıyla rehber bildiri yayınlamıştır. Bu bildiriye göre hastalar 4 evre olarak kategorize edilmiştir [1]. Buna göre;

Risk grubu: Antirezorbtif ve ya antianjiyojenik tedavi alan fakat herhangi nekrotik kemik bulgusu olmayan, asemptomatik hastalar bu şekilde gruplandırılmışlardır.

Evre 0: Bu gruptaki hastalarda klinik olarak herhangi bir nekrotik kemik bulgusu yoktur; fakat non-spesifik klinik ve ya radyografik bulgu ve semptomlar mevcuttur. Bu bulgu ve semptomlar; dental nedenlerle açıklanamayan diş ağrıları, temporamandibular eklem bölgesine yayılan, mandibulada ve ya maksiller sinüs bölgesinde ağrı, değişmiş nörosensöryal durum ,herhangi bir çürük ve ya pulpa nekrozu ile açıklanamayan fistül, periodontal hastalıklar ile açıklanamayan diş ve kemik kayıpları, çekim soketlerinde ve mandibulada osteoskleroz, lamina durada kalınlaşma ve ya kayıplar olabilmektedir.

Evre 1: Herhangi bir enfeksiyon bulgusu bulunmayan; ancak asemptomatik, ekspoz ve nekrotik kemik ve ya kemiği işaret eden fistül bulunan hastalar bu gruba dahil edilmektedir.

Evre 2: Ekspoze nekrotik kemik ve ya fistül bulunan bu gruptaki hastalarda, tabloya enfeksiyon bulguları ile ağrı ve ekspoze kemik çevresinde eritem gibi bulgular da eklenmiştir.

Evre 3: İntraoral ve ya ekstraoral fistül bulunan, ağrı ve enfeksiyonun eşlik ettiği bu gruptaki hastalarda, ekspoze nekrotik kemik mandibula inferior sınır, sinüs tabanı, zigoma ve ya nazal bölgeye kadar uzanabilir ve patolojik fraktürler görülebilir.

2.2 .MRONJ Patofizyolojisi

İlk MRONJ vakasının bildirilmesinin üzerinden epey bir zaman geçmesine rağmen MRONJ patofizyolojisi tam olarak hala kesinlik kazanmamıştır. Ancak çalışmalar yine de belli başlıklar üzerinde yoğunlaşmış ve bir takım hipotezler ortaya atılmıştır. Temel hipotezler arasında kemik remodelasyonun ve osteoklastik aktivitenin inhibisyonu, anjiyogenezis inhibisyonu, enfeksiyon/ enflamasyon, yumuşak dokuda bifosfonat toksisitesi, daimi mikrotravma, konjenital ve ya edinilmiş bağışıklığın baskılanması, D vitamini eksikliği yer almaktadır [7-9].

Bifosfonatlar ve denosumab gibi diğer antirezorptifler osteoklastların farklılaşmasını ve fonksiyonunu inhibe eder, apoptozu artırır. Böylece kemik rezorpsiyonunu azaltarak remodelasyonu engeller [10, 11]. Bifosfonatların metal iyonlarına affinitesi yüksek olduğundan kemik yüzeyindeki minerallere bağlanırlar ve kemik matriksinde birikirler. Osteoklastlar tarafından absorbe edilirler ve mevalonat yolağında farnesil difosfat sentetaz enzimini inhibe ederek osteoklastları apoptoza sürükler. Bunun sonucunda kemik remodelasyonu sekteye uğrar [7, 12].

Yapılan çalışmalarda çene kemiklerinin remodelling hızının normal uzun kemiklerden 10 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir. Ayrıca çene kemikleri çiğneme ve ısırma gibi sürekli mikrotravmaya maruz kalmaktadır ve dişler aracılığıyla dış ortamla ilişkili haldedir. Bütün bu nedenlerden dolayı çene kemiklerinin fizyolojik remodeling hızı yüksektir ve MRONJ açısından diğer kemiklere göre daha fazla risk altındadır [13]. Hoefert ve arkadaşları yaptıkları çalışmada ve çene kemiği nekrozu (osteonecrosis of the jaw-ONJ) gelişmiş hastalardan elde edilen kemik örneklerini tarama elektron mikroskopi ile taradıklarında osteomyelit, osteoradyonekroz ve bifosfonat tedavisi alan fakat ONJ gelişmemiş hastalar

ile karşılaştırıldığında anlamlı derecede mikroçatlaklar gözlemlemişler ve bu mikroçatlakların ONJ patogenezinin ilk basamağı olabileceğini belirtmişlerdir [14].

Çalışmalarda, bifosfonatların kemik remodelasyonunu baskılamasına ek olarak anjiyogenezisi de inhibe ettiği iddia edilmiştir. Wood ve arkadaşları zolendronik asitin fetal buzağı serumu, temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ile stimüle edilmiş insan endotelyal hücrelerinin proliferasyonunu inhibe ettiğini göstermişlerdir. Aynı araştırmacılar tavuk yumurtasının korioallantoik membranında anjiyogenezisin azaldığını gözlemlemişlerdir [15]. Ratlarda yapılan başka bir çalışmada, testosteron ile stimüle edilmiş prostat hücrelerinde bifosfonatların anjiyogenezisi inhibe ettiği, revaskülarizasyonu %50 oranında azalttığı bildirilmiştir(9). Santini ve arkadaşları ise kanser hastalarında pamidronat infüzyon öncesi ve sonraki 2. ve 7. günlerde yaptıkları ölçümlerde vasküler endotelyal büyüme faktörünün anlamlı derecede azaldığını gözlemlemişlerdir [16]. Öte yandan osteoklastların matriks metalloprotein-9 (MMP-9) aracılığı ile anjiyogenezisi uyardıkları gösterilmiştir [17]. Bu nedenle bifosfonatlar osteoklast inhibisyonu etkileri ile indirekt olarak da kemik vaskülarizasyonunu azaltabilirler.

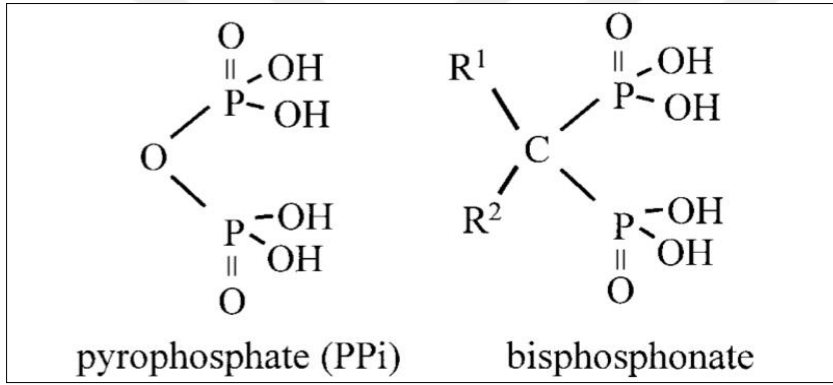
ONJ patogenezinde bir diğer faktör ise yumuşak doku toksisitesi ve yara iyileşmesinin gecikmesidir. Özellikle nitrojen içeren bifosfonatların mevalonat yolağını inhibe etmeleri nedeniyle apoptoz ve nekrozu indüklerler. Aynı etkilerin fibroblastlar ve keratinositler için de geçerli olduğunu savunan araştırmacılar, bu etkinin yara iyileşmesinde gecikmeye yol açabileceğini ve ONJ gelişimini tetikleyebileceğini belirtmişlerdir [18, 19].

MRONJ oluşumunda mikroorganizmaların da etkisi olabileceğine dair çalışmalar da mevcuttur. Osteonekroz alanlarında actinomyces kolonileri saptanmıştır. Bu bakteriler genellikle mukozal bariyer bozulduğu zaman kronik ve yavaş gelişen enfeksiyon oluştururlar. Ancak ONJ gelişiminde rolü olduğu düşünülen patojenler ile MRONJ arasındaki ilişki tam olarak aydınlatılmamakla beraber Hansen ve arkadaşları lezyonlardaki actinomyces kolonizasyonunu ONJ' nin bir komplikasyonu olarak değerlendirmişlerdir [20, 21]. Sedghizadeh ve arkadaşları ise bisfosfonata sekonder ONJ lezyonlarından elde ettikleri örneklerden fusobacterium, actinomyces, stafilokok ve streptokoklar ile selenomonas ve treponema türlerini izole etmişlerdir [22].

2.3. MRONJ' a Neden Olan İlaçlar

2.3.1. Bifosfonatlar

Bifosfonatlar inorganik pirofosforatlar ile benzer yapıdaki moleküllerdir. İnorganik pirofosforatlardaki fosfoanhidrid (P-O-P) bağı yerine fosfoeter (P-C-P) bağı içerirler (Şekil 2.1) ve bu bağ asidik ortamda ve ya pirofosforataz enzimi varlığında hidrolize oldukça dirençlidir [8, 23]. Öte yandan bifosfonatların yapılarındaki bu bağdan dolayı metal iyonlarına, örneğin Ca^{+2} , affiniteleri yüksektir. Karbon atomuna bağlı yan zincirlerin hidroksil (-OH) ve ya amin grubu (NH_2) içermesi ise moleküle üç boyutlu bir konformasyon sağlar ve bu affiniteyi daha da artırır [24].



Şekil 2.1. Pirofosfatlar ve bifosfonatların moleküler yapısı [8]

Bifosfonatlar 1800' lü yıllarda endüstriyel amaçlı üretilmiş ve korozyon inhibitörü ve kalsiyum fosfatların çökmesini engellediği için su yumuşatıcı olarak kullanılmıştır. 1860' lı yılların başında Fleish ve Neuman serum ve kollajen tarafından indüklenen kalsifikasyonlar üzerinde çalışıyorlardı. Serum ve idrar gibi vücut sıvılarında kalsiyumun çökmesini engelleyen inorganik pirofosfatları keşfetmeleriyle birlikte bifosfonatların klinikte kullanımının önü açılmış ve birçok hastalıkta kullanılmak üzere geliştirilmiştir [25].

Bifosfonatlar ile ilgili ilk klinik denemeler, etidronatın, Paget hastalığında düzensiz kemik repozisyonlarını inhibe etmek ve myositis ossifikansın ilerlemesini durdurmak amacıyla kullanıldığı çalışmalar olmuştur [26, 27]. Daha sonrasında ise kemik metastazları ve diğer kemik lezyonlarının taranması amacıyla gama emisyon radyoizotop olan teknesyum ile birlikte kemik taramalarında kullanılmıştır [28]. Günümüze kadar gelen süreçte malign hiperkalsemi, multiple myelom, kemik metastazları ve osteoporozun tedavisinde başarılı bir

şekilde kullanılmıştır ve standart prosedür haline gelmiştir. Ayrıca diğer iskeletsel bozukluklarda da kullanım potansiyeline sahiptir.

Osteoporoz günümüzde özellikle postmenopozal dönem kadınlarda büyük bir sağlık problemi olmuştur. Bifosfonatlar bu hastalarda kemik rezorbsiyonunu önleyerek başarılı bir şekilde kullanılmıştır. Tonino ve arkadaşları 7 yıl takipli çalışmalarında günde 10 mg alendronat alan hastaların lumbar vertebra kemik mineral yoğunluklarının % 11,4 arttığını ve kemik turnoverını gösteren biyokimyasal parametrelerde ise düşüş olduğunu belirtmişlerdir. Daha sonrasında plaseboya geçen hastaların ise kemik mineral yoğunluklarında küçük fakat anlamlı düşüşler, turnover parametrelerinde ise yine küçük fakat anlamlı artışlar gözlemlenmiştir. Araştırmacı, tedaviyi kesmenin kemik kaybında hızlı bir artışa neden olmadığını; kısa tedaviler yerine sürekli tedavileri önermiştir [29]. Harris ve arkadaşları ise 3 yıl takipli daha önceden vertebral kırık hikayesi olan postmenopozal dönemdeki 489 kadında yaptıkları çalışmada günde 5 mg risendronat kullanımının vertebral kırık insidansını plasebo grubuna göre % 41 oranında azalttığını belirtmişlerdir [30]. Black ve arkadaşları ise benzer bir çalışmada risendronatın 3 yıllık kullanımında plasebo grubuna göre klinik vertebral fraktür insidansını %50 oranında azalttığını bildirmişlerdir [31].

Aminobifosfonatlar kemik metastazı bulunan hastalarda malignansiye bağlı akut hiperkalsemilerin tedavisinde ve relapsının gecikmesinde, patolojik fraktür, kemik ağrısı, spinal kord kompresyonu gibi iskeletsel komplikasyonların ortaya çıkışını önemli ölçüde azaltır; ancak sağkalımı etkilemezler [32]. Ayrıca bifosfonatların direkt tümör hücreleri üzerinde antiproliferatif ve proapoptotik etkisi olduğunu bildiren yayınlar da mevcuttur [33, 34].

2.3.2. Monoklonal antikorlar

Monoklonal antikorlar (monoclonal antibodies-MAB) hücre büyümesi ve farklılaşmasını düzenleyen yüzey antijenine bağlanarak kanser hücrelerini hedefler. Tirozin kinaz inhibitörlerinden farklı olarak moleküler olarak daha büyük olduklarından hücrelerarası alanda etkindir. Yüzey antijenine bağlandıktan sonra direkt olarak hücre apoptozunu ve kanser hücrelerinin bağışıklık hücre aracılı ölümünü tetiklerler. Ek olarak, anjiyogenez sürecini inhibe ederek ve tümöre kan akışını azaltarak yeni kan damarı ağlarının gelişimini etkileyebilirler [35].

Denosumab: Postmenopozal kadınlarda rezorbsiyon yönünde artan kemik metabolizmasını durdurmak amacıyla bifosfonatlar ve reseptör aktivatör nücleer kappa-B ligand (RANKL- receptor activator of nucleer faktör kappa-B ligand) inhibitörleri gibi antirezorbtif ajanlar geliştirilmiştir. RANKL; stromal osteoblastik hücreler tarafından üretilen, osteoklast yüzeyindeki nücleer reseptör aktivatör faktör kappa-B (RANK- receptor aktivatör of nucler faktör kappa-B) ye bağlanan, osteoklast differansiyasyonu ve aktivasyonu sağlayan primer mediatördür. Osteoprotegerin ise RANK' a bağlamak için RANKL ile yarışan endojen bir mediatördür [36, 37].

Denosumab; RANKL' a yüksek ve özgül affinitesi ile osteoprotegerini taklit ederek RANKL-RANK yolağını bloke eden tamamen insan monoklonal antikorudur(IG₂). Bu yolağın blokajı osteoklastların aktivasyonunun inhibisyonu anlamına gelir ve böylece kemik rezorbsiyonu önlenir. Postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmalarda, 6 ayda bir 60 mg lık subkutan denosumab uygulamasının kemik mineral yoğunluğunu doza bağımlı bir şekilde artırdığı, osteoporozu önlediği bildirilmiştir [38, 39]. Ayrıca 3 yıllık takipli postmenopozal kadınlarda yapılan çalışmada vertebral ve vertebra dışı fraktür insidansını, plasebo grubuna göre % 40 oranında azalttığı bildirilmiştir [40]. Daha sonrasında denosumabın kemik metastazı bulunan kanser hastalarında etkinliği araştırılmış; denosumabın zolendronik asite kıyasla kemik mestastazına bağlı gelişen iskeletsel komplikasyonları(SRE- skeletal-related events) önlemede daha etkili olduğu bildirilmiştir [41, 42]. Çalışmalarda bifosfonatlardan farklı olarak denosumabın uzun plazma dolaşım süresine sahip olduğu; ancak tek doz uygulamasından 3 ile 6 aya yakın süre sonrasında kemik mineral yoğunluğunda düşüşler ve kemik turnover parametrelerinde geri yükselmeler gözlenmiştir. Denosumabın bu farmakolojik özelliği 'ilaç tatili'ne imkan tanınması açısından bir avantaj olurken, kemik döngüsü üzerinde bifosfonatlara kıyasla kısa olan etki süresi bir dezavantaj olarak da görülebilir [43, 44].

Denosumab osteoporoz, kemik metastazına sekonder SRE gibi durumlarda efektif bir şekilde kullanılırken bifosfonatlara benzer bir patofizyoloji ile çene kemiği nekrozuna neden olduğu vaka raporları bildirilmiştir [45, 46]. Ancak bifosfonatların aksine denosumab ile ilgili olarak yumuşak doku toksisitesi ve anjiyogenezis inhibisyonu bildirilmemiştir. Yapılan çalışmalarda denosumab ile tedavi edilen kanser hastalarında ONJ gelişme riski % 1,7 ; denosumab ile tedavi edilen osteoporoz hastalarında ise risk % 0,04 olarak belirtilmiştir [47, 48].

Bevacizumab: Klinik olarak ilk kullanılan antianjiyojenik olan bevacizumab, etkisini vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) blokajı ile gösterir. Genellikle kolorektal kanser, küçük hücreli akciğer kanseri, meme kanseri, renal hücreli kanser ve glioblastoma tedavisinde kullanılır. Kanser tedavisinin yanında retinada anjiyogenezisi inhibe ederek maküler dejenerasyonun tedavisinde de kullanılmaktadır [49]. Bevacizumabın etkisi hem doza hem de zamana bağlıdır ve nedenle uzun süreli ve yüksek dozlar ONJ gelişimini destekler [50]. 2008 yılında Estilo ve arkadaşları mandibulda spontan gelişen bevacizumab ile ilişkili ilk ONJ vakasını bildirmişlerdir ve sonrasında benzer vaka bildirimleri devam etmiştir [51]. Guarneri ve arkadaşları yaptıkları çalışmada bevacizumab ile ilişkili ONJ insidansını % 0,3 ile % 0,4 olarak belirtmişler ancak bifosfonat ile kombine tedavi edilen hastalarda ise insidansın % 0,9 ile % 2 gibi değerlere çıktığını belirtmişlerdir [52].

Adalimumab: Romatoid artrit, psöriatik artrit, ankilozan spondilit ve crohn hastalığında kullanılan adalimumab, insan monoklonal TNF- α (tümör nekroz faktör-alfa) antikorudur. TNF- α osteoklastların farklılaşmasını ve aktivasyonlarını düzenlerken, osteoblastları da uyarak kemik döngüsüne düzenler. TNF- α inhibitörleri normal kemik döngüsü ve homeostazını bozarlar ve bu etki de ONJ gelişimi için önemli bir faktördür. Ayrıca antianjiyojenik etkisi ile birlikte yara iyileşmesini geciktirici ve enfeksiyona neden olabilecek immünsüpresif etkisi de mevcuttur. Adalimumab ile ilişkili bifosfonatlar ile kombine ve/ ya izole adalimumab ile tedavi edilen hastalarda ONJ vakaları bildirilmiştir [53, 54]. Adalimumaba benzer şekilde TNF- α inhibitörü olan bir diğer monoklonal antikor olan *Infliximab* ile ilişkili ONJ vakası da bildirilmiştir [55].

Rutiximab: Klinik olarak kanser tedavisinde ilk kullanılan MAB olan rutiksimab mekanizması tam olarak net olmamakla birlikte anjiyogenezis üzerinde etkilidir. Non-Hodgkin lenfoma, kronik lenfosittik lösemi, tedaviye dirençli romatoid artrit tedavisinde intravenöz olarak kullanılır VEGF gibi anjiyogenetik faktörlerde azalmalara neden olmaktadır [56]. Literatürde rutiksimab ile ilişkili ONJ vakası bildirimleri mevcuttur [57, 58].

Romozozumab: Osteoporöz tedavisinde kullanılan romozozumab etkisini kemik döngüsünde önemli bir protein olan sklerostini inhibe ederek gösterir; kemik yapımını uyarır ve kemik rezorbsiyonu azaltır. Hala faz 3 deneme aşamasında olan ilaç FDA onayı almamıştır ; fakat osteoporöz tedavisinde pozitif sonuçlar alınmıştır. Romozozumab ile ilgili 2 ONJ vakası

bildirilmiş olup birisi tek başına romosuzumab ile tedavi edilen bir hastada gelişirken, ikincisi denozumab ile kombine tedavi edilen bir hastada gelişmiştir [59, 60].

2.3.3. Tirozin kinaz inhibitörleri

Tirozin kinaz enzimi büyüme faktörü sinyalizasyonunda önemli bir görev üstlenirken tümör hücrelerinin büyümesi ve metastazında da önemli rol oynar. Geleneksel kemoterapötik ajanlara kıyasla tirozin kinaz inhibitörleri(tirozine kinase inhibitörs-TKI) kanser hücrelerin tarafından üretilen artan tümörün çoğalması ve yayılmasında rol oynayan protein ve molekülleri hedefleyen oldukça spesifik ajanlardır [61, 62]. TKI' lerin hedefleri ise vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) reseptörü, epidermal büyüme faktörü (EGF) reseptörü, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) reseptörü ve kök hücre faktör reseptörüdür. TKI' ler yaygın olarak renal hücreli karsinoma, gastrointestinal stromal tümörler ve nöroendokrin tümörlerin yanı sıra lösemide kullanılır [63].

Mevcut 30 tane TKI' nin klinik olarak kullanımı onaylanmıştır ve bunların 8 tanesi ile ilgili ONJ vakaları bildirilmiştir. TKI ler ile ilişkili ONJ gelişimi etyolojisi multifaktöryel olmakta birlikte en olası mekanizma anjiyogenez inhibisyonudur. Ayrıca VEGF'nin direkt olarak osteoklastları indüklediği ve kemik rezorbsiyonunu artırdığı bildirilmiştir [64]. Zhang ve arkadaşları Amerika Birleşik Devletler İlaç ve Gıda Yan Etki Raporlama Sistemi' ne 2010-2014 yılları arasında yapılan TKI iler ile ilgili *Sunitib*, *Sorafenib*, *Pazopanib* ve *Aksitinib* neden olduğu 418 ONJ vakası bildirilmişleridir [65]. Daha sonrasında bu listeye *Imatinib*, *Regorafenib*, *Cabozantinib* ve *Casatinib* eklenmiştir [66-69].

Sunitib: 2009 yılında Brunello ve arkadaşları bifosfonat ve TKI (sunitib) ile tedavi edilen renal hücreli karsinomalı hastada ONJ geliştiğini, sunitibe ara verildikten sonra durumun iyileşme gösterdiğini ve tekrar başlanmasından sonra ise tablonun yine kötüleştiğini bildirmişlerdir. Araştırmacılar sunitibin antianjiyojenik etkisinin, bifosfonat tarafından inhibe edilen kemik remodelasyonu ve azalmış mukozal iyileşme ile seyreden ONJ gelişimi için additif etki gösterdiği yönünde bir görüş bildirmişlerdir [70]. Ancak takip eden süreçte daha önce bifosfonat tedavisi görmemiş hastalarda da TKI ler ile ilişkili ONJ vaka raporları bildirilmiştir [71, 72].

2.3.4. mTOR inhibitörleri

Mamalian target of rapamycin (mTOR) hücre büyümesi ve proliferasyonunda rol alan bir proteindir ve bu özelliğinden dolayı değişmiş hücre proliferasyonu ile ilgili durumlarda tedavi için hedef olmuştur. mTOR kompleks 1 ve 2 olmak üzere 2 multiprotein kompleksinden oluşur ve kompleks 1 hücre ve doku büyümesi ile birlikte anjiyogenezi uyarır. Bazı kanser türlerinde mTOR proteinleri aşırı ekprese edilir ve kanser büyümesine yardımcı olur. mTOR inhibitörleri bu kompleksleri hücre içinde inhibe ederek etkilerini gösterirler ve böylece hücre ölümünü indükler ve kanser gelişimini durdurur. Ayrıca VEGF ekspresyonunu ve endotel hücre proliferasyonunu azaltarak anjiyogenezi inhibe ederler. Bu özelliklerinden dolayı organ transplantasyonu yanı sıra renal hücreli karsinom, meme kanseri ve nöroendokrin tümörlerde immünsüpresör olarak kullanılırlar [73, 74]. FDA ‘ın İlaç ve Gıda Yan Etki Raporlama Sistemi kapsamındaki çalışmasında net olarak patogenezi ile ilgili bir teori belirtmemekle beraber mTOR inhibitörleri ile ilişkili ONJ riskini vurgulamıştır [65]. Ancak mTOR inhibitörlerinin VEGF üzerinden anjiyogeni inhibe ettiği bilinmektedir. Ayrıca klinik öncesi çalışmalarda mTOR inhibitörlerinin osteoklastlar üzerine doğrudan etkileri olabileceği ve dolayısı ile kemik döngüsünü ve kemik iyileşmesini etkileyebileceği belirtilmiştir [75]. Bu bilgilere ek olarak mTOR inhibitörlerinin, gecikmiş yara iyileşmesi ve enfeksiyona duyarlılığı artırabilecek güçlü immünsüpresif etkileri bilinmektedir.

Everolimus: 1.kuşak mTOR inhibitörü olan everolimus kanser tedavisinde ve organ transplantasyonunda immünsüpresif olarak kullanılmaktadır. Everolimus ile ilgili gerek diğer ONJ ile ilişkili gerekse tek başına kullanıldığı durumlarda ONJ gelişimi bildirilmiştir [76, 77].

Temsirolimus: Sirolimustan elde edilen 1.kuşak mTOR inhibitörü olan temsirolimus ilk olarak ilerlemiş renal hücreli karsinom tedavisinde ve sonrasında relaps manto hücreli lenfoma tedavisinde kullanılmak üzere onaylanmıştır [78]. Temsirolimus ile ilişkili birçok ONJ vaka bildirimi olmasına rağmen tek başına kullanımı ile birlikte gelişen sadece tek ONJ vaka bildirimi mevcuttur [79].

2.3.4. Füzyon proteinleri

Füzyon proteinleri farklı genlerden kodlanan 2 ve ya daha fazla alanı birleştirerek oluşturulan proteinlerdir. Füzyon proteinleri, proteinin tedavi etme yeteneğini ve bireyin doğal proteinlerindeki eksik özelliklerini geliştirmeyi amaçlar. Protein alanlarını birleştirirken bir taraf bağlanma için reseptör görevi görürken diğer taraf ise stabilizasyon ve yeni hedefler tanımlama gibi işlevler görür. Füzyon proteinleri immünolojik ve enflamatuvar durumlar ile birlikte kanser tedavisinde de kullanılmaktadır [80, 81].

Aflibercept: Çözülebilir bir füzyon proteini olan aflibercept, metastatik kolorektal karsinom ve intravitreal enjeksiyon ile maküler dejenerasyon, maküler ödem tedavilerinde kullanılır [81]. Antianjiyojenikler gibi etkisini VEGF inhibisyonu ile gösterir. ONJ gelişimindeki rolü ürün özelliklerinde de belirtilmiş, çeşitli klinik çalışmalarda belirtmiştir [82]. Mawardi ve arkadaşları MRONJ ile ilişkili herhangi bir medikal hikayesi bulunmayan, gastrointestinal tümör tedavisi gören 3 hastada aflibercept ile ilişkili mandibulada nekroz bildirmişlerdir [83]. Ayrıca Ponzetti arkadaşları ve Zaringhalam arkadaşları da vaka raporları bildirmişlerdir [84, 85]. Afliberceptin ONJ gelişimindeki rolünün tanımlanması üzerine ilacın verilmesinden önce kapsamlı bir dental muayene ve invaziv girişimlerden kaçınılması tavsiye edilmiştir [86].

2.3.5. Selektif östrojen reseptör blokörleri

Postmenopozal dönemde östrojenin azalması ile birlikte kemik rezorpsiyonu artar, kemik yapımı azalır ve totalde kemik kaybı ile sonuçlanır. Zira Kadın Sağlığı İnisiyatifi yaptığı çalışmada östrojen ve progestin hormon replasman tedavisinin postmenopozal dönem kadınlarda kalça ve vertebral kırık insidansını % 34 oranında azalttığını belirtmiştir [87]. Selektif östrojen reseptör blokörleri (SERM) postmenopozal kadınlarda kemik densitesini korumak amacıyla kullanılan östrojen reseptörü parsiyel agonistleridir. Osteoporözün yanı sıra meme kanserini önlemek amacıyla meme dokuda östrojen antagonisti olarak kullanılır [88].

Raloksifen: Osteoporozu olan postmenopozal kadınlarda kalça vertebral kırıkları önlemek amacıyla kullanılan benzotiofen analogu yeni bir ilaçtır [89]. Raloksifen ile tedavi edilen hastalarda kemik yıkım biyomarkerlarında %30-40 oranında azalma, kemik mineral

yoğunluğuna ise % 2-3 oranında artırdığı belirtilmiştir [90]. SERM ile ONJ arasındaki ilişki tam olarak kurulamamıştır ancak kemik homeostazı üzerindeki etkisi dikkati üzerine çekmiş ve endişeleri artırmıştır. Literatürde raloksifen ile ilgili sadece birkaç ONJ vaka bildirimi vardır. Baur ve arkadaşları medikal hikayesinde oral bifosfonat kullanımı olan bir hastada mandibulada rezeksiyona kadar giden ONJ bildirmişlerdir [91]. Pontes ve arkadaşları ise tek başına raloksifen kullanımı ile ilişkili bir ONJ vakası bildirmişlerdir [92].

2.3.6. Diğer ilaçlar

Metotreksat: İmmünsüpresan ve antiromatik bir ilaç olan metotreksat; akut lenfositik lösemi, non-hodgkin lenfoma, osteosarkam, koriokarsinom ve baş boyun kanser kematerapisinde folat antimetaboliti olarak önemli bir role sahiptir. Ayrıca ileri psöriazis ve kemik iliği naklinde graft versus host hastalığının bastırılmasında ve tedaviye cevap vermeyen romatoid artrit tedavisinde alternatiftir [93]. Metotreksatın immünsüpresif etkisinin yanı sıra osteoblastların proliferasyonu ve osteoklastların gelişimini engelleyerek kemik döngüsü üzerine olan etkileri nedeniyle ONJ gelişimi için bir risk faktörü oluşturmaktadır [94, 95]. Metotreksatın bifosfonat tedavisine eklenmesinin ONJ riskini artırdığı iyi bilinmekle birlikte tek başına kullanımında Aghlaoo ve arkadaşları ile Henien ve arkadaşları spontan ve ya diş çekimi sonrası gelişen ONJ vaka bildirimi yapmışlardır [96, 97].

Kortikosteroidler: İmmünsüpresif ve antienflamatuar etkileri olan kortikosteroidler birçok enflamatuar, alerjik ve immünolojik durumda kullanılır. Kortikosteroidlerin VEGF üzerindeki inhibitör etkisi nedeniyle anjiyogenez üzerine direkt etkili oldukları bilinmektedir [98]. Ayrıca osteoklast ve osteblast prekürsör hücrelerini erken apoptoza yönlendirerek kemik döngüsünü inhibe ettikleri de gösterilmiştir. Bütün bu multifaktöriyel nedenler ile kortikosteroidler ONJ gelişimi ile ilişkilendirilmiştir [99, 100].

Wong ve arkadaşları uzun süre kortikosteroid kullanan ve ONJ ile ilişkili herhangi başka bir medikal hikayesi olmayan hastada mandibulada diş çekimi sonrası ONJ gelişimi bildirmişlerdir [101]. Benzer bir şekilde Nisi ve arkadaşları da uzun süreli kortikosteroid kullanımına bağlı mandibulada ONJ vakası bildirmişlerdir [102].

2.4. MRONJ İçin Risk Faktörleri

2.4.1. İlaçlarla ilişkili risk faktörleri

MRONJ indidansı ile ilgili birçok çalışma yapılmış olup çok farklı sonuçlar bulunmuştur. MRONJ gelişim insidansını belirlemek ve ya tahminde bulunmak için iki parametrenin dikkate alınması önemlidir; ilacın türü ve tedavi endikasyonu.

Zolendronik asit ile tedavi edilen kanser hastalarında MRONJ kümülatif insidansı düşüktür(% 0,7- % 6,7). alışmalar sistematik derleme ve retrospektif kohort çalışmalar ile sınırlandırıldığında ise oran yaklaşık % 1 civarındadır [103, 104]. Denosumab ile tedavi edilen kanser hastalarında MRONJ riski ise % 0,7 ile % 1,9 arasındadır [48]. Bevacizumab ile tedavi edilen kanser hastalarda MRONJ riski % 0,2 civarında iken , bifosfonatlar ile kombine kullanımda ise oran % 0,9' lara çıkmaktadır [52].

Uzun dönem oral bifosfonat tedavisi alan 13 000 'den fazla osteoporöz hastasında yapılan çalışmada MRONJ riski % 0,1 bulunurken, ilacı kullanım süresi 4 yıl ve daha fazla olanlarda risk 2 katına (% 0,2) ıkmıştır [105]. Malden ve Lopes ise 90 000 alendronat kullanan hastada yaptıkları çalışmada MRONJ insidansını % 0,004 olarak bildirmişlerdir [106].

Yıllık zolendronik asit tedavisi alan osteoporöz hastalarında yapılan çalışmada MRONJ riski % 0,017 bulunurken [107] çalışmada tedavi süresinin 6 yıla çıkarılması insidansta bir değişiklik göstermemiştir [108]. Denosumab tedavisi alan osteoporöz hastalarında ise MRONJ insidansı % 0,04 olarak belirtilmiştir [47].

2.4.2. Tedavi süresi ile ilişkili risk faktörleri

Tedavi endikasyonlarından farklı olarak tedavi süreleri de MRONJ için risk faktörü olmaktadır. Zolendronik asit ve ya denosumab tedavisi alan kanser hastalarında ONJ gelişme insidansı sırasıyla 1 yılda % 0,5 ve % 0,6, 2 yılda % 0,9 ve % 1,1, 3 yılda % 1,3 ve % 1,1 olarak belirtilmiştir [109]. Osteoporoz tedavisi için oral bifosfonat alan hastalarda ONJ gelişim prevelansı en az 4 yıllık süreden sonra % 0,21 e kadar yükselmektedir. ONJ gelişen hastalarda ortalama tedavi süresi 4,4 yıl olarak belirtilmiştir [105].

2.4.3. Lokal risk faktörleri

Dental Girişimler: Dentoalveoler cerrahi girişimler MRONJ için majör risk faktörüdür. Birçok çalışmada diş çekimi % 52 ile % 61 ile en yaygın predispozan girişimdir [104, 110]. Zolendronik asit alan hastalarda yapılan başka bir vaka kontrollü çalışmada, diş çekimi, ONJ gelişmeyen hastalara kıyasla ONJ gelişenler ile 16 kat ilişkili bulunmuştur [111]. Yine benzer bir çalışmada IV bifosfonat (çoğunlukla zolendronik asit) alan kanser hastalarında, diş çekimi, ONJ gelişimi için 33 kat artmış bir risk olarak bulunmuştur [104].

Dental implantlar ile ONJ gelişimi ile ilgili literatürde yeterli veri yoktur. Dental implant prosedürlerinin bifosfonat tedavisi gören hastalarda uygulanabilir ve kontrendike olmadığını bildiren çalışmalar bulunmakla birlikte [112, 113]; Freitas ve arkadaşları yaptıkları sistematik derleme sonucu bifosfonat kullanan hastalarda dental implant prosedürleri konusunda dikkatli olunması, diğer tedavi seçeneklerinin göz önünde bulundurulması ve hastanın olası diğer risk faktörleri(diabet, steroid kullanımı) açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi gerektiğini önermişlerdir [114]. Stravropoulos ve arkadaşları ise düşük doz oral bifosfonat kullanımının hastalarda implant kaybı ve ya implantlar ile ilişkili komplikasyonları artırmayacağı, ancak uzun süreli oral ve/ve ya IV antirezorbif ilaç kullanımı ile malignansi gibi komorbiditeleri olan hastaların MRONJ için yüksek risk faktörü oluşturacağını belirtmişlerdir [115].

Kanal tedavisi bazı çalışmalarda bifosfonat tedavisi alan hastalarda güvenli bir dental tedavi edilirken [104]; kanal tedavisi ile ilişkilendirilmiş ONJ gelişimi bildiren vaka raporları da bulunmaktadır [116].

Anatomik Faktörler: Literatürdeki veriler çene kemiklerinin diğer kemiklere göre MRONJ açısından daha fazla risk altında olduğunu göstermektedir. Çene kemikleri dış ortamla sürekli olarak ilişkilidir ve fonksiyon sırasında sürekli mikrotravmaya maruz kalmaktadır. Yapılan hayvan çalışmalarında alveol kemiğinin remodeling hızının diğer uzun kemiklere oranla 10 kat daha fazla olduğu gösterilmiş ve bu özellik çene kemiklerini BRONJ'a karşı daha duyarlı hale getirmektedir [13]. Ayrıca çalışmalarda mandibulada maksillaya oranla daha fazla ONJ geliştiği belirtilmiştir. Saad ve arkadaşları zolendronik asit ve denosumab alan hastalarda yaptıkları çalışmada %73 oranında mandibulada, % 22,5 oranında maksillada ve % 4,5 oranında da her iki çenede ONJ gelişimi bildirmişlerdir [117].

Periodontal Hastalık: Periodontal sağlık ile ONJ gelişimi arasındaki ilişki tam olarak kesinlik kazanmasa da periodontal hastalıkların ONJ için risk faktörü olduğunu gösteren birçok çalışma mevcuttur. Marx ve arkadaşları BRONJ gelişmiş hastaların %84 'ünde periodontitis, % 28,6 sında çürük, % 14'ünde abseli diş bulunduğunu belirtmiştir [118]. Tsao ve arkadaşları ise ONJ gelişen hastalarda dişeti oluğu sıvısından sitokin seviyelerine, serumda kemik biyokimyasal parametreler ile immünglobülin G titresini incelemişler; ONJ ile interlökin 1-beta' nın ve P. Gingivalis' e karşı Ig G titresinin ilişkili olduğunu ve periodontal hastalıkların ONJ için risk faktörü olduğunu belirtmişlerdir [119]. Bu bilgilerin aksine Vahtsevanos ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada periodontitis ve sigara ile ONJ gelişimi arasında bir istatistiksel bir ilişki saptanamamıştır [104].

Hareketli Protezler: Hareketli protezleri ONJ gelişimi için bir risk faktörü olarak kabul eden ve ya ilişkilendiren çalışmalar da bulunmaktadır. Araştırmacılar özellikle uyumsuz protezlerin neden olduğu mukozal hasarların enfeksiyon başlangıcı için bir açık kapı olabileceği ve protezlerin bakteriler için retansiyon faktörü oluşturabileceğine dikkat çekmişlerdir [104, 120].

2.4.4. Demografik ve sistemik risk faktörleri

Yaş ve cinsiyet ile ilgili çeşitli literatür verileri bulunmaktadır. Kadın popülasyonundaki artmış MRONJ prevalansı, ilgili ilaçların reçete edildiği hastalıkların (osteoporöz, meme kanseri vb.) bir yansıması olarak düşünülmektedir [104, 119]. Öte yandan Brown ve arkadaşları çeşitli metabolik kemik hastalıkları nedeniyle IV bifosfonat tedavisi almış 42 pediatrik vaka bildirmiş; vakaların 11 tanesinde invaziv dental girişimlere rağmen ONJ gelişmemiştir [121].

Sigara kullanımı MRONJ için net bir risk faktörü olarak gösterilememiştir. Kyrgidis ve arkadaşlarının yaptığı vaka kontrol çalışmasında, sigara kullanımı, kanser hastalarında MRONJ için istatistiksel olarak anlamlı bir risk faktörü olarak bulunmuştur [111]. Çoğunluğu aynı araştırmacıdan oluşan ekibin yaptığı bir diğer daha yeni bir çalışmada ise sigara kullanımı ile ONJ gelişimi arasında anlamlı bir ilişki saptanamamıştır [104].

Kanser hastalarında anemi, diyabet gibi eşlik eden durumlar MRONJ için artmış risk faktörü olmaktadır. Ayrıca kortikosteroid ve ya antianjiyojenikler ile kombine antirezorbif tedaviler de MRONJ için artmış risk olarak değerlendirilmektedir [117, 119].

2.4.5. Genetik faktörler

Son yıllarda MRONJ için risk faktörü olabilecek genetik faktörler araştırılmış ve tek nükleotid polimorfizmleri (single nucleotid polymorphism, SNP) ile ilgili çalışmalar yapılmıştır. SNP'lerin çoğunluğu kemik döngüsü, kollajen üretimi ve bazı metabolik kemik hastalıkları ile ilgili gen bölgelerinde bulunmaktadır. Katz ve arkadaşları kemik döngüsünden sorumlu 5 gende tek nükleotid polimorfizmi varlığında % 57 lik bir ONJ gelişim oranı bildirmişlerdir [122]. Nicoletti ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise kemik ve kollajen döngüsünden sorumlu RBMS3 genindeki SNP varlığı 5-8 kat artmış MRONJ riski ile ilişkilendirilmiştir [123].

2.5. MRONJ Yönetimi

2.5.1. Koruyucu önlemler

MRONJ yönetiminde ilk basamak hastaya multidisipliner yaklaşım ve hasta bilgilendirilmesi ile sağlanabilecek koruyucu önlemlerin alınmasıdır. Bu konuda AAOMS, Uluslararası Oral Onkoloji Derneği (ISCO), Amerika Klinik Onkoloji Derneği (ASCO) ve Uluslararası MRONJ Görev Gücü yayınladıkları yönergelerde aşağıdaki konulara dikkat çekmişlerdir;

- Hastanın sistemik durumu müsaade ediyor ise hasta antirezorbif ve ya antianjiyojenik tedaviye başlamadan önce diş hekimi ile koordinasyon sağlanıp hastanın detaylı bir dental değerlendirmeden geçmesi önemlidir. Bu çerçevede çürük dişler restore edilmeli, prognozu kötü dişlerin çekimi gerçekleştirilmeli, varsa protezler mukozal irritasyon açısından değerlendirilmeli, periodontal sağlık optimum seviye çıkartılmalıdır.
- Elektif cerrahiler tercih edilmeli ve eğer herhangi cerrahi müdahale gerçekleştirilmesi planlanıyor ise mukoza ve kemik iyileşmesi beklenmeli ve takibi yapılmalıdır.
- Hasta olası riskler konusunda gerek reçete sağlayıcı hekim gerek diş hekimi tarafından bilgilendirilmeli ve düzenli aralıklar ile klinik olarak kontrol edilmelidir [6, 124, 125].

Konu ile ilgili olarak Dimopoulos ve arkadaşları zolendronik asit ile tedavi edilen multiple mylom hastalarında önleyici tedbirler alındığında ONJ riskinin 3 kat azaldığını bildirirken [126], Vandone ve arkadaşları ise ONJ insidasını % 50 oranında azaldığını bildirmişlerdir [127].

2.5.2. Tedavi stratejileri ve yöntemleri

MRONJ olgularında tedavi süreci hem hastalar hem de hekimler için oldukça zorlayıcı olabilmektedir. Tedavide temel hedefler;

- Antirezorbtiif ve ya antianjiyojenik ilaçlar ile tedavisi devam eden hastalarda onkolojik tedavilere öncelik verilmesi ve bu tedavilerinin desteklenmesi.
- Ağrı ve sekonder enfeksiyon kontrolü ile var olan nekrotik alanların büyümesi ve yeni nekrotik alanların ortaya çıkmasını engellenmesi sağlanarak hastanın yaşam kalitesinin artırılması.

AAOMS, MRONJ ile ilgili olarak IV ve ya oral antirezorbtiif ve antianjiyojenik ajanları kullanan hastalarda akılcı tedavi kılavuzlarını yönlendirmek ve prognozu değerlendirmek için veri toplamak amacıyla komite aşağıdaki evreleme sisteminin kullanılmasını önermektedir [6]:

Risk grubu: hasta olası riskler ve semptomlar hakkında bilgilendirilir.

Evre 0: Antibiyotik ve ağrı kesiciler ile birlikte sistemik olarak semptomların giderilmesi.

Evre 1: Antibakteriyel ağız gargaraları, hastanın 3 ayda bir klinik olarak takip edilmesi ve hastanın eğitilmesi, devam eden bifosfonat tedavisinde endikasyonun gözden geçirilmesi.

Evre 2: Oral antibiyotikler ve ağız gargaraları ile tedavi, ağrının kontrolü ve yumuşak doku irritasyonunun ve enfeksiyon gelişiminin engellenmesi amacıyla debridman yapılması.

Evre 3: Oral antibiyotik, ağız gargaraları ve ağrı kesiciler ile terapi, ağrı ve enfeksiyonun uzun süreli kontrolü amacıyla cerrahi debridman ve ya rezeksiyon.

Çizelge 2.1. MRONJ evreleme ve tedavi stratejileri

MRONJ Evresi	Tedavi Seçenekleri
Risk grubu: Oral veya IV bifosfonatlar ile tedavi edilen hastalarda belirgin nekrotik kemik yok	Tedaviye gerek yok Hasta eğitimi
Evre 0: Nekrotik kemiğin klinik bulgusu yoktur, ancak spesifik olmayan klinik bulgular, radyografik değişiklikler ve semptomlar vardır	Ağrı kesici ilaçların kullanımı da dahil olmak üzere sistemik tedavi ve antibiyotiklerle semptomların tedavi edilmesi
Evre 1: Enfeksiyon bulgusu olmayan semptomsuz hastalarda ekpoze veya nekrotik kemik veya kemiğe uzanan fistüller	Antibakteriyel ağız gargarası Üç ayda bir klinik takip Hasta eğitimi ve devam eden bifosfonat tedavisiyle ilgili endikasyonların gözden geçirilmesi
Evre 2: Ekpoze veya nekrotik kemik veya kemiğe uzanan fistüller, Pürülan drenajlı veya drenaj olmaksızın ekpoze kemik bölgesinde ağrı ve eritem ile ortaya çıkan enfeksiyon	Oral antibiyotiklerle semptomatik tedavi Antibakteriyel ağız gargarası Ağrı kontrolü Yumuşak doku irritasyonu ve enfeksiyon kontrolü için debridman
Evre 3: Ekpoze veya nekrotik kemik veya kemiğe uzanan fistüller olan hastalarda ağrı ve enfeksiyonla beraber şu semptomlardan bir veya fazlası; alveolar kemik bölgesinin ötesine uzanan nekrotik kemik (örn., mandibula alt kenarı veya ramus, maksiller sinüs ve zigoma), patolojik kırık, ekstra-oral fistül, oral antral / oral nasal ilişki veya sinüs tabanı veya mandibula alt sınırına uzanan osteoliz	Antibakteriyel ağız gargarası Antibiyotik tedavisi ve ağrı kontrolü Enfeksiyon ve ağrının uzun süreli hafiflemesi için cerrahi debridman / rezeksiyon

MRONJ tedavisi için cerrahi debridman/ rezeksiyon gibi invaziv müdahaleler ve ya antibiyoterapi, ozon terapisi ve hiperbarik oksijen tedavisi gibi cerrahi olmayan, konservatif tedaviler önerilmiştir. Konuyla ilgili olarak Uluslararası Çene Osteonekrozu Görev Gücü (International ONJ Task Force) 2014'te yayınladığı konsensusta birçok MRONJ hastasının konservatif yöntemler ile (antimikrobiyal gargaralar, sistemik antibiyotik kullanımı ve düzenli profesyonel dental bakımı) tedavi edilebildiğini bildirmiştir. Konservatif tedaviler ile hastalarda optimum ağız hijyeni sağlanması ve idamesi, periodontal hastalıkların eliminasyonu ve nekrotik alanların oluşmasının önlenmesi amaçlanmaktadır. Ancak MRONJ tablosunun progresif seyri, ağrının kontrol altına alınamaması ve hastanın onkoloji tedavisinin ONJ den dolayı kesilmesi gibi durumlarda devam edilmemeli, diğer seçenekler (cerrahi prosedürler) değerlendirilmelidir. Cerrahi girişim endike olduğunda ise rezeksiyon ve gerilimsiz yumuşak doku kapaması ile pozitif sonuçlar alınabileceği önerilmiştir [124]. Öte yandan AAOMS son yayınladığı son yönergede evre 3 ve daha ileri vakalarda, konservatif tedavilerin başarısız olduğu ve ya iyi tanımlanmış bir sekestrum varlığında cerrahi seçenekleri önermiştir. Ayrıca evreden bağımsız olarak yumuşak doku irritasyonun önlenmesi ve yumuşak sekestr kaynağı olan nekrotik alanların düzenlenmesi ve ya çıkarılması tavsiye edilmiştir [6].

MRONJ tedavisi için geleneksel yöntemler dışında çeşitli çalışmalar da mevcuttur. Freiburger ve arkadaşları randomize kontrollü bir çalışmada hiperbarik oksijen tedavisi (HBO) ni araştırmışlar; kontrol grubuna göre HBO ile desteklenen cerrahi ve antibiyotik tedavisi verilen hastaların anlamlı derecede yüksek iyileşme oranı gösterdiğini belirtmişler [128]. Vescovi ve arkadaşları düşük seviyeli lazer terapisi (Low Level Laser Therapy- LLLT) ile desteklenen MRONJ cerrahi tedavilerinin daha iyi sonuçlar verdiğini belirtmiştir. Ancak bunun aksine, Atalay ve arkadaşları yaptıkları çalışmada LLLT ile desteklenen tedavilerin daha iyi sonuçlar verdiğine dair istatistiksel olarak anlamlı bir sonuca ulaşamadıklarını bildirmişlerdir [129]. Mozati ve arkadaşları ise cerrahi tedaviye ek olarak plateletten zengin fibrin (PRF- platelet rich fibrin) kullandıkları 32 hastada başarılı sonuç yakaladıklarını bildirmişlerdir [130]. Ancak tüm bu alternatif tedavi yöntemleri için kanıtlar sınırlı kalmaktadır.

2.5.3. İlaç tatili

Antirezorbif tedavi alan hastalarda dentoalveoler cerrahi müdahale öncesi ilaç tatili konsepti az sayıda veri nedeni ile hala tartışmalı bir konudur. AAOMS 2009 yılında yayınladığı yönergede oral bifosfonat tedavisi alan hastalarda cerrahi müdahale öncesi 3 ay ve sonrasında 3 ay olacak şekilde ilaca ara verilmesinin önermiştir [1]. 2011 yılında Amerikan Diş Hekimleri Birliği ilaç tatili önerisini revize etti ve 2 yıldan daha az kümülatif dozlarda oral bifosfonat ve ya denosumab alan hastalarda dental cerrahi müdahale sırasında hastanın ilaca devam edebileceğini önerdi [131]. Bununla beraber Uluslararası ONJ Görev Gücü diyabet, periodontal hastalık, kortikosteroid kullanımı, immün yetmezlik ve sigara gibi birden fazla risk faktörünün bulunduğu hastalarda ilaca ara verilmesini önermiştir [124]. AAOMS konuyla ilgili yayınladığı son yönergede ilaç tatilini destekleyecek ve ya çürütecek yeterli kanıt olmadığını belirtmekle beraber 4 yıldan fazla oral bifosfonat alan hastalarda ilaç tatilinin teorik faydası çerçevesinde Damm ve Jones' in [132] risk altındaki hastalar için cerrahi müdahale öncesi 2 aylık ilaca ara verilmesi fikrini benimsediklerini bildirmiştir [6].

IV bifosfonat alan kanser hastalarında oral kullananlara oranla artmış ONJ riski ve IV bifosfonatların uzun yarılanma ömrü göz önünde bulundurulacak olursa, bu hastalarda ilaç tatili konseptini destekleyecek yeterli kanıt bulunmamaktadır. Ancak yine de ONJ gelişmesi durumunda onkolog en azından yumuşak doku iyileşmesi tamamlanana kadar ilaca ara

vermeyi düşünebilir [6, 124]. İlaç tatilinin potansiyel faydasının yanı sıra ilaca ara vermenin iskelet ile olaylar riski de göz önünde bulundurulmalıdır [125].

Denosumab, antirezorbtif etkisini bifosfonatlardan farklı olarak kemik matriksine bağlanarak değil, reseptör aracılı olarak göstermektedir. Bu nedenle denosumabın kesilmesi ile birlikte 6 aylık süre içinde etkisinin sona ermesi beklenir. Ancak yine de denosumaba ara verilmesi ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Öte yandan ONJ gelişimi sonucu antianjiyojenikler ile ilgili ilaç tatiline yönelik herhangi bir çalışma mevcut değildir [6].

2.5.4. CTX (C -terminal telopeptid)

Kemiğin yapısal organik bileşimini ve kemikteki toplam proteinin yaklaşık % 98' ini tip 1 kollajen oluşturmaktadır. C-terminal telopeptid (CTX) ise spesifik olarak kemikteki tip 1 kollajenin çapraz bağlı peptidini gösteren spesifik bir parametredir. Bu peptid fragmanı kemik rezorpsiyonu sırasında osteoklastların kolajen çapraz bağlarını yıkması sonucu oluşur ve serumdaki seviyesi osteoklastik aktivite ile ilişkilidir [133]. Marx ve arkadaşları, oral bifosfonat kullanan 30 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada serum CTX değerinin bifosfonat kullanımına ara verilmesi ile korele bir şekilde başlangıç seviyesine göre artış gösterdiğini belirtmişlerdir. Bu sonuçtan yola çıkarak ilaca ara verilmesi ile birlikte kemik döngüsünün yeniden artış gösterdiğini ve serum CTX değerini, klinisyenine risk değerlendirmesi ve tedavi kararlarını yönlendirmesi açısından yol gösterici bir araç olarak değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar serum CTX seviyesine göre riskin, 100 pg/mL ve altındaki değerlerde yüksek, 100-150 pg/mL arasındaki değerler için orta, 150 pg/mL ve üzeri değerlerde düşük olduğunu belirtmişlerdir [134]. Kunchur ve arkadaşları bifosfonat alan 348 hastayı değerlendirmişler; CTX' in ONJ gelişimi için öngörülebilir bir değer olmadığını; ancak 150-200 pg/mL altındaki değerlerin hastanın risk bölgesinde olduğunu tanımlamak için kullanılabileceğini bildirmişlerdir [135]. Kown ve arkadaşları ise oral bifosfonat kullanan 18 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada CTX ile MRONJ lezyonlarının sayısı ve evresi arasında bir korelasyon bulduklarını bilirmişlerdir [136]. Atalay ve arkadaşlarının konvansiyonel cerrahi ile lazer destekli cerrahi tedavileri karşılaştırdıkları çalışmalarında, elde ettikleri kemik ve yara iyileşmesi sonuçları ile CTX değerleri arasında bir ilişki saptayamadıklarını belirtmişlerdir [129]. Bu bilgiler ışığında serum CTX değeri antirezorbtif tedavinin bir yansımasıdır; ancak MRONJ yönetiminde prognostik ve ya risk değerlendirmesinde belirleyici bir parametre olarak kullanılabileceğine dair net bir kanaat oluşmamıştır.



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışmada örneklem büyüklüğü analizi yapılmış ve en az 100 tıp hekimine ulaşılması amaçlanmıştır. Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar ve Etik Kurulu onayı alındıktan sonra çalışmaya bifosfonat ve diğer MRONJ' a neden olabilecek ilaçları reçete edebilen, MRONJ ile karşılabilecek branş hekimleri dahil edilmiştir. Çalışmada konu ile ilgili benzer anket çalışmalarındaki sorulardan faydalanılmış ve sorular AAOMS'un MRONJ ile ilgili 2014 yılında yayınladığı son yönergeye göre kontrol edilmiştir.

Çalışmaya katılan hekimlere 20 soruluk anket verilmiş ve cevaplamaları istenmiştir. İlk 4 soru branş, yaş, cinsiyet, meslekteki geçirdikleri süre olmak üzere demografik verilere yönelik sorulardır. Takip eden sorularda ise MRONJ ile ilgili bilgileri ilk defa nereden edindikleri, bifosfonat grubu ilaçları hangi endikasyon ile en çok hangi formunu ve ne kadar sıklıkla reçete ettikleri, MRONJ' un anatomik, ilaç formu ve dental girişimler ile ilgili risk faktörleri, MRONJ ile karşılaşmaları durumundaki tedavi ve konsültasyon tercihleri, bifosfonatlar dışında diğer MRONJ'a neden olan olası ilaçlara dair bilgileri sorgulanmıştır. Hekimlerin anket sorularına verdikleri cevaplar sayı ve yüzde olarak değerlendirilmiştir.

1. Branşınız nedir?

- A. Dahiliye
- B. Onkoloji
- C. Hematoloji
- D. Endokrinoloji
- E. Romatoloji
- F. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon
- G. Kadın Hastalıkları ve Doğum
- H. Ortopedi ve Travmatoloji

2. Ünvanınız?

- A. Araştırma görevlisi
- B. Uzman
- C. Doçent

D. Profesör

3. Meslekteki çalışma süreniz?

- A. 1-5 yıl
- B. 6-10 yıl
- C. 11-20
- D. >20 yıl

4. Cinsiyetiniz?

- A. Kadın
- B. Erkek

5. BRONJ ve ya MRONJ tanımını ilk defa nerde duydunuz?

- A. Lisans eğitimi
- B. Bilimsel toplantılar
- C. Makaleler
- D. İnternet
- E. Konsülte edilen hastalar
- F. Bilgim yok.

6. AAOMS(Amerikan Oral ve maksillofasial Cerrahi Derneği) un 2009 ve ya 2014 yılındaki MRONJ yönergesi ile ilgili bilgi sahibi misiniz?

- A. Evet
- B. Hayır

7. Hiç BRONJ tablosu gelişmiş bir hasta ile karşılaştınız mı?

- A. Evet
- B. Hayır

8. BRONJ tablosu gelişmiş bir hasta ile karşılaştığınızda tedavi tercihiniz nedir?

- A. İlacı değiştirmek
- B. İlacı ara vermek
- C. İlacı kesmek
- D. Tedaviye devam etmek

- E. Konsülte etmek
F. Fikrim yok
9. BRONJ tablosu gelişen hastalarınızı hangi branş/branşlara konsülte etmeyi düşünürsünüz?
- A. Ortopedi ve Travmatoloji
B. Enfeksiyon Hastalıkları
C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları
D. Ağız Diş ve Çene Cerrahisi
E. Plastik Estetik ve Rekonstrüktif Cerrahi
10. Bifosfonatları, tedavi amacıyla kullandığınız durumları işaretleyiniz.
- A. Osteoporoz/osteopeni
B. Osteogenezis imperfekta
C. Paget hastalığı
D. Multiple myelom
E. Kemik metastazları
11. Ayda ortalama kaç hastanıza bifosfonat grubu ilaç reçete ediyorsunuz?
- A. <10
B. 10-20
C. 20-30
D. >30
12. Bifosfonatların en çok hangi formunu reçete ediyorsunuz?
- A. Oral
B. İntravenöz
13. Bifosfanat reçete etmeyi düşündüğünüz hastalarınızı ne sıklıkla olası dentoalveoler risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve ya eliminasyonu amacıyla diş hekimine yönlendiriyorsunuz?
- A. Hiçbir zaman
B. Nadiren
C. Çoğunlukla

D. Her zaman

14. Hangi bifosfonat alım yolunda BRONJ görülme insidansı daha yüksektir?

- A. Oral
- B. IV
- C. Fark yoktur
- D. Fikrim yok

15. Hangi çene kemiğinde BRONJ görülme insidansı daha yüksektir?

- A. Maksilla
- B. Mandibula
- C. Fark yoktur
- D. Fikrim yok

16. Aşağıdaki dental tedavi yöntemlerinin hangisi/hangileri BRONJ için risk faktörü oluşturur?

- A. Diş taşı temizliği
- B. Dolgu
- C. Kanal tedavisi
- D. Hareketli protezler
- E. Diş çekimi
- F. Dental implant cerrahisi
- G. Fikrim yok

17. I V bifosfanat kullanan hastalarda riskli dental girişimler öncesi ilaca ne kadar süre ara verilmelidir?

- A. 1 ay
- B. 3 ay
- C. 6 ay
- D. Ara verilmesi anlamsızdır
- E. Fikrim yok

18. >3 yıl oral bifosfanat kullanan hastalarda riskli dental girişimler öncesi ilaca ne kadar süre ara verilmelidir?
- A. 1 ay
 - B. 3 ay
 - C. 6 ay
 - D. Ara verilmesi anlamsızdır
 - E. Fikrim yok
19. Aşağıdaki ilaçlardan hangisi/hangileri MRONJ gelişimi için risk faktörü oluşturur?
- A. Monoklonal antikorlar
 - B. Tirozin kinaz inhibitörleri
 - C. mTOR (mammalian target of rapamycin) inhibitörleri
 - D. SERM (selektif östrojen reseptör modulatorleri)
 - E. Methotrexate
 - F. Hepsi
 - G. Fikrim yok
20. Bifosfonat tedavisi gören ve tarafınıza konsülte edilen hastalarda dental müdahaleler öncesi olası risk değerlendirmesi amacıyla hangi parametreye bakmayı düşünürsünüz?
- A. Osteokalsin
 - B. Alkalen fosfat
 - C. Hidroksi prolin
 - D. β -CTX
 - E. Fikrim yok



4. BULGULAR

Hekimlere ait demografik bilgiler tablo 3.1 de verilmiştir. Çalışmaya 24 Dahiliye, 12 Onkoloji, 6 Hematoloji, 8 Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, 8 Romatoloji, 16 Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon, 27 Kadın Hastalıkları ve Doğum, 30 Ortopedi ve Travmatoloji branşında çalışan hekim katılmıştır. Hekimlerin 64'ü araştırma görevlisi, 45'i uzman, 7'si doçent, 15'i de profesördür. Çalışmaya katılan hekimlerin mesleki çalışma süresi ise şu şekildedir; 73'si 1-5 yıl, 20'si 6-10 yıl, 24'ü 11-20 yıl, 14'ü ise 20 yıldan fazla mesleki çalışma süresine sahiptir. Katılımcıların 65'i kadın, 66'sı erkektir.

Çizelge 4.1. Hekimlere ait demografik bilgiler

	N (%)
Branş	
Dahiliye	24 (18.3)
Onkoloji	12 (9.2)
Hematoloji	6 (4.6)
Endokrinoloji	8 (6.1)
Romatoloji ve Metabolizma Hast.	8 (6.1)
Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon	16 (12.2)
Kadın Hastalıkları ve Doğum	27 (20.6)
Ortopedi ve Travmatoloji	30 (22.9)
Ünvan	
Araştırma görevlisi	64 (48.9)
Uzman	44 (34.4)
Doçent	7 (5.3)
Profesör	15 (11.5)
Mesleki çalışma süresi (yıl)	
1-5	72 (55.7)
6-10	20 (15.3)
11-20	24 (18.3)
>20	14 (10.7)
Cinsiyet	
Kadın	65 (49.6)
Erkek	66 (50.4)

Çalışmaya katılan hekimlere BRONJ ve ya MRONJ tanımını ilk defa nereden duydukları sorulduğunda 27(%20.6) hekim konu ile ilgili bilgi sahibi olmadıklarını bildirirken, 46(%35.1) kişi lisans eğitimi, 17(%13) kişi bilimsel toplantılar, 16(%12.2) kişi makaleler, 12(%9.2) kişi internet ve 13(%9.9) kişi de konsülte edilen hastalar vasıtası ile MRONJ ile ilgili bilgi sahibi olduklarını bildirmiştir. Burada MRONJ ile ilgili herhangi bir bilgi sahibi olmayan hekimlerin oranı, yaklaşık 5 hekimden biri, hiç de azımsanmayacak derecededir. Hekimlere AAOMS' un MRONJ ile ilgili 2009 ve ya 2014 yılında yayınladığı yönergelerden herhangi biri ile ilgili bilgi

sahibi olup olmadıkları sorgulandığında ise sadece % 11(%8.4) kişi evet yanıtını verirken 120 (%91.6) kişi hayır yanıtını vermiştir. Öte yandan katılımcılardan sadece 27(%20.6) kişi MRONJ hastası ile karşılaştıklarını belirtirken 104 (%79.4) kişi bu tablo ile karşılaşmadıklarını bildirmişlerdir. Katılımcıların MRONJ hastası ile karşılaşmaları halinde tedavi tercihlerinin ne olacağı sorgulandığında ise hekimlerin 9 (%6.9)' u ilacı değiştirmek, 8 (%6.1)' i ilaca ara vermek, 58 (%44.3)' si ilacı kesmek, 1 (%0.8) kişi tedaviye devam etmek, 38 (%29)'i konsülte etmek cevabını verirken 17 (%13) kişi herhangi bir fikrinin olmadığını belirtmiştir. Hekimlerin herhangi bir MRONJ hastası ile karşılaşmaları durumunda hastayı konsülte etmeyi düşündükleri branşlar tablo 3.3' te gösterilmiştir. Buna göre 27 hekim Plastik ve Rekonstrüktif Cerrahi, 33 hekim Kulak Burun Boğaz, 4 hekim Enfeksiyon Hastalıkları, 9 hekim Ortopedi ve Travmatoloji kliniğini tercih ederken 105 hekim ise Ağız Diş ve Çene Cerrahisi cevabını vermiştir.

Çizelge 4.2. Hekimlerin MRONJ ile ilgili bilgi ve farkındalık düzeyi ile ilgili sorular ve cevap yüzdeleri

	N (%)
BRONJ ve ya MRONJ tanımını ilk defa nerede duydunuz?	
A. Lisans eğitimi	46 (35.1)
B. Bilimsel toplantılar	17 (13)
C. Makaleler	16 (12.2)
D. İnternet	12 (9.2)
E. Konsülte edilen hastalar	13 (9.9)
F. Bilgim yok.	27 (20.6)
AAOMS (Amerikan Oral ve Maksillofasial Cerrahi Derneği)'un 2009 ve ya 2014 yılındaki MRONJ ile ilgili yönergeleri hakkında bilgi sahibi misiniz?	
A. Evet	11 (8.4)
B. Hayır	120 (91.6)
Hiç MRONJ tablosu gelişmiş bir hasta ile karşılaştınız mı?	
A. Hayır	104 (79.4)
B. Evet	27 (20.6)
MRONJ tablosu gelişmiş bir hasta ile karşılaştığınızda tedavi tercihiniz nedir?	
A. İlacı değiştirmek	9 (6.9)
B. İlacı ara vermek	8 (6.1)
C. İlacı kesmek	58 (44.3)
D. Tedaviye devam etmek	1 (0.8)
E. Konsülte etmek	38 (29)
F. Fikrim yok	17 (13)
MRONJ hastası ile karşılaştığınızda hangi branş ve ya branşlara konsülte etmeyi düşünürsünüz?	
A. Ortopedi ve Travmatoloji	9 (6.9)
B. Enfeksiyon Hastalıkları	4 (3.1)
C. Kulak Burun Boğaz Hastalıkları	33 (25.2)
D. Ağız Diş ve Çene Cerrahisi	105(80.2)
E. Plastik Estetik ve Rekonstrüktif Cerrahi	27 (20.6)

Hekimlerin bifosfonat türevi ilaçları kullandıkları endikasyonlar, ilacın en çok hangi formunu ve ne sıklıkla reçete ettikleri sorgulanmış ve cevaplar tablo 3.3. te verilmiştir. Buna göre 115 (%87.8) hekim osteoporöz, 11 (%8.4) hekim osteogenezis imperfekta, 18 (%13.7) hekim Paget hastalığı, 30 (%22.9) hekim multiple myeloma ve 41 (%31.3) hekim ise kemik metastazı endikasyonu ile bifosfonatları kullandığını belirtmiştir. Hekimlerden 80 (%61.1) 'i ayda ortalama 10 ve ya daha az hastaya bifosfonat türevi reçete ettiğini belirtirken, 34 (%26)'ü 10 ile 20 arası hasta, 9 (%6.9)'u 20 ile 30, 8 (%6.2)'i ise ayda ortalama 30'dan fazla hastaya bifosfonat türevi ilaç reçete ettiğini bildirmiştir. En çok tercih edilen ilaç formu ise %63.4 (n=83) ile oral form olurken, % 36.6 (n=48) ile intravenöz formlar ikinci sırada yer almıştır.

Çizelge 4.3. Hekimlerin bifosfonat kullanım endikasyon ve form tercihi, reçete etme sıklığı

	N (%)
Bifosfonat türevi ilaçları kullandığınız endikasyonlar?	
A. Osteoporoz/osteopeni	115 (87.8)
B. Osteogenezis imperfekta	11 (8.4)
C. Paget hastalığı	18 (13.7)
D. Multiple myelom	30 (22.9)
E. Kemik metastazları	41 (31.3)
Ayda ortalama kaç hastaya bifosfonat reçete ediyorsunuz?	
A. <10	80 (61.1)
B. 10-20	34 (26)
C. 20-30	9 (6.9)
D. >30	8 (6.1)
Bifosfonatların en çok hangi formunu reçete ediyorsunuz?	
A. Oral	83 (63.4)
B. IV	48 (36.6)

Katılımcı hekimlerin MRONJ için anatomik, lokal ve ilaca bağlı risk faktörleri ile MRONJ tedavi yönetimi konusundaki farkındalık ve bilgi düzeyleri değerlendirilmiş ve ilgili anket sorularına verilen cevaplar tablo 3.4 te verilmiştir. Katılımcılara, bifosfonat türevi ilaç reçete etmeyi planladıkları hastalarını, olası dentoalveoler risk faktörlerinin eliminasyonu amacıyla ne sıklıkla diş hekimine yönlendirdikleri sorulmuş; 58 (%44.3) kişi bir zaman yönlendirmediğini, 47 (%35.9) kişi nadiren, 18 (%13.7) kişi çoğunlukla, sadece 8 (%6.1) kişi de her zaman yönlendirdiğini bildirmiştir. Katılımcılara hangi bifosfonat alım yolunda MRONJ görülme olasılığının daha yüksek olduğu sorulmuş; 9 (%6.9) kişi oral formu işaretleyen 51 (38.9) kişi intravenöz cevabını vermiştir. 36 (%27.5) kişi bir veriliş yolu ile MRONJ görülme olasılığı arasında bir fark olmadığını düşünürken 35 (%26.7) kişi ise konu ile ilgili bir fikrini olmadığını bildirmiştir. Öte yandan hangi çene kemiğinde MRONJ görülme olasılığının daha yüksek olduğu sorulduğunda ise katılımcıların % 8.1 (n=11)'i maksilla, % 54.2 (n=71)'i mandibula cevabını vermiştir. 19 (%14.5) kişi arada bir fark olmadığını, 30 (%22.9) kişi ise konu ile ilgili

bir fikrinin olmadığını belirtmiştir. Katılımcılara çeşitli dental tedavilerin hangisi ve ya hangilerinin bifosfonat kullanan hastalarda MRONJ için bir risk faktörü olup olmadığı sorulmuştur. Alınan cevaplara göre diş taşı temizliğini risk faktörü olarak görenlerin sayısı 6 (%4.6), dolguyu 4 (%3.1), kanal tedavisini 18 (%13.7), hareketli protezleri 21 (%16), diş çekimini 42 (%32.1), dental implant cerrahisini ise 77 (%58.8) katılımcı risk faktörü olarak belirtmiştir. 35 (%26.7) katılımcı ise konu ile ilgili fikrinin olmadığını belirtmiştir.

Katılımcılara, IV ve ya oral bifosfonat kullanan hastalara riskli dental girişimler planlandığı zaman ilaca verilir verilmemesi (ilaç tatili) ve verilmesi gerekiyorsa da planlanan süre konusunda sorular sorulmuştur. Buna göre IV kullanımlar sırasında riskli dental girişimler öncesi hekimlerin %7.6 (n=10)'sı 1 aylık, %22.9 (n=30)'u 3 aylık, %29 (n=38)'u 6 aylık ilaç tatilini doğru bulurken, %13 (n=17)'ü ilaç tatilinin anlamsız olduğunu belirtmiştir. Katılımcıların %27.7 (n=36)' si ise konu ile ilgili fikirlerinin olmadığını belirtmişlerdir. Oral kullanım konusunda ise katılımcıların %7.6 (n=10)'sı 1 ay, %26 (n=34)'sı 3 ay, %20.6 (n=27)'sı 6 aylık ilaç tatilini uygun bulduğunu belirtirken, %14.5 (n=19)'lik bir kesim ise ilaç tatilinin anlamsız olduğunu belirtmiştir. Katılımcıların %31.5 (n=41)'lik bir kısmı ise konu ile ilgili fikrinin olmadığını bildirmiştir. Konu ile ilgili sonuçlara bakıldığında oral ve IV kullanımda ilaç tatili konusunda verilen cevapların benzer oranlarda olduğu, büyük oranda 3 veya 6 aylık ilaç tatili konusunda hem fikir olduğu görülmektedir. Öte yandan ise ortalama olarak % 29.6'lık bir kesim bu konuda bir fikrinin olmadığını bildirmiştir.

Katılımcıların, bifosfonatlar dışında MRONJ' a neden olduğu çeşitli vaka raporları ve ya uyarı niteliğindeki belgeler ile bildirilen çeşitli ilaç gruplarının MRONJ için bir risk faktörü olup olmadığı konusundaki fikirleri sorgulanmıştır. Alınan cevaplara göre katılımcıların % 9.9 (n=13)'u monoklonal antikorları, %10.7 (n=14)'si tirozin kinaz inhibitörlerini, %6.9 (n=9)'u mTOR inhibitörlerini, %10.7 (n=14)'si SERM'leri, %12.2 (n=16)'si metotreksatı, %26 (n=34)'sı ise şıklarda verilen bütün ilaç gruplarının MRONJ için risk faktörü oluşturacağı yönünde fikir beyan etmiştir. %43.5 (n=57)' lik bir kesim ise bu konuda fikrim yok seçeneğini işaretlemiştir.

Çalışmaya katılan hekimlere, bifosfonat tedavisi gören hastalarda riskli dental girişimler öncesi risk değerlendirmesi amacıyla hangi parametrelere bakılabileceği sorulmuş ve alınan yanıtlara göre %5.3 (n=7) osteokalsin, %14.5 (n=19) alkalen fosfotaz, %12.2 (n=16) hidroksiprolin, %8.4 (n=11) ise beta-CTX cevabı verilirken, katılımcıların %59.5 (n=78)'si fikrim yok seçeneğini işaretlemiştir.

Çizelge 4.4. Hekimlerin MRONJ için anatomik, lokal ve ilaca bağlı risk faktörleri konusundaki bilgi ve farkındalıklarının değerlendirilmesi

	N(%)
Bifosfonat reçete etmeyi düşündüğünüz hastalarınızı ne sıklıkla dentoalveoler risk faktörlerinin değerlendirilmesi amacıyla diş hekimine yönlendiriyorsunuz?	
A. Hiçbir zaman	58 (44.3)
B. Nadiren	47 (35.9)
C. Çoğunlukla	18 (13.7)
D. Her zaman	8 (6.1)
Hangi bifosfonat alım yolunda BRONJ görülme insidansı daha yüksektir?	
A. Oral	9 (6.9)
B. IV	51 (38.9)
C. Fark yoktur	36 (27.5)
D. Fikrim yok	35 (26.7)
Hangi çene kemiğinde BRONJ görülme insidansı daha yüksektir?	
A. Maksilla	11 (8.4)
B. Mandibula	71 (54.2)
C. Fark yoktur	19 (14.5)
D. Fikrim yok	30 (22.9)
Aşağıdaki dental tedavi yöntemlerinin hangisi/hangileri BRONJ için risk faktörü oluşturur?	
A. Diş taşı temizliği	6 (4.6)
B. Dolgu	4 (3.1)
C. Kanal tedavisi	18 (13.7)
D. Hareketli protezler	21 (16)
E. Diş çekimi	42 (32.1)
F. Dental implant cerrahisi	77 (58.8)
G. Fikrim yok	35 (26.7)
IV bifosfanat kullanan hastalarda riskli dental girişimler öncesi ilaca ne kadar süre ara verilmelidir?	
A. 1 ay	10 (7.6)
B. 3 ay	30 (22.9)
C. 6 ay	38 (29)
D. Ara verilmesi anlamsızdır	17 (13)
E. Fikrim yok	36 (27.7)
>3 yıl oral bifosfanat kullanan hastalarda riskli dental girişimler öncesi ilaca ne kadar süre ara verilmelidir?	
A. 1 ay	10 (7.6)
B. 3 ay	34 (26)
C. 6 ay	27 (20.6)
D. Ara verilmesi anlamsızdır	19 (14.5)
E. Fikrim yok	41 (31.5)
Aşağıdaki ilaçlardan hangisi/hangileri MRONJ gelişimi için risk faktörü oluşturur?	
A. Monoklonal antikorlar	13 (9.9)
B. Tirozinkinaz inhibitörleri	14 (10.7)
C. mTOR(mammalian target of rapamycin) inhibitörleri	9 (6.9)
D. SERM (selektif östrojen reseptör modülatörleri)	14 (10.7)
E. Methotrexate	16 (12.2)
F. Hepsi	34 (26)
G. Fikrim yok	57 (43.5)
Bifosfonat tedavisi gören ve tarafınıza konsülte edilen hastalarda dental müdahaleler öncesi olası risk değerlendirmesi amacıyla hangi parametreye bakmayı düşünürsünüz?	
A. Osteokalsin	7 (5.3)
B. Alkalen fosfat	19 (14.5)
C. Hidroksi prolin	16 (12.2)
D. β -CTX	11 (8.4)
E. Fikrim yok	78 (59.5)



5. TARTIŞMA

Literatürde gerek diş hekimleri gerekse tıp hekimlerinin MRONJ konusundaki bilgi ve farkındalık seviyelerini değerlendiren sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmamızda konu ile ilgili tıp hekimlerinin bilgi düzeylerini ölçmek ve bilhassa MRONJ konusunda bir farkındalık oluşturmak amaçlanmıştır.

El Osta ve arkadaşları 136 tıp hekimi üzerinde yaptıkları çalışmada Lübnanlı hekimlerin BRONJ konusundaki bilgi seviyesini ve farkındalıklarını değerlendirmişlerdir. Hekimlerin % 63,2'si tedavilerinde bifosfonatları kullanıyordu. En çok reçete edilen formların başında osteoporöz endikasyonu ile reçete edilen haftalık oral bifosfonatlar yer alırken, malignansilerde yılda bir olmak üzere verilen zolendronik asit ikinci sırayı yer alıyordu. Katılımcıların %37,52'sinin BRONJ konusunda herhangi bir bilgisinin olmadığı, ortalama puanın 30 üzerinden 12,42 olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar çalışmaya göre Lübnanlı hekimlerin BRONJ konusundaki bilgi seviyelerlerinin düşük olduğunu, çeşitli eğitim stratejilerileri ile konu ile ilgili farkındalığın artırılması gerektiğini bildirmişlerdir [137].

Kim ve arkadaşları 192 tıp hekimi üzerinde yaptıkları anket çalışmasında, hekimleri BRONJ ile ilgili bilgi seviyeleri ve dental yönlendirmeler açısından değerlendirmişlerdir. Hekimlerin % 21,9' u BRONJ hakkında herhangi bir fikirlerinin olmadığını bildirmiştir. BRONJ ile ilgili deneyimi olan ve 10 ile 20 yıl çalışma süresine sahip hekimlerin bilgi ve farkındalık seviyelerinin daha yüksek olduğu ve branşlar arasında anlamlı bir farkı olmadığını bildirilmiştir. Uzmanlık alanına göre dental yönlendirmeler açısından en yüksek oran onkoloji, endokrinoloji ve romatoloji olmuştur. Öte yandan, bifosfonatları, kemik metastazlarını önlemek amacıyla reçete eden hekimlerin, osteoporöz tedavisi için reçete eden gruba göre daha fazla dental yönlendirmede bulunduğu gözlenmiştir. Araştırmacılar, çalışmanın sonuçlarına göre, tıp hekimlerinin BRONJ ile ilgili farkındalıklarının düşük seviyede olduğunu belirtirken; konunun aciliyeti ve ciddiyetinin kavranmasına ve doktorların ve diş hekimlerinin karşılıklı iletişim ile BRONJ'un önlenmesi konusuna dikkat çekmişlerdir [138].

Al-Mohayo ve arkadaşları Riyad Ordu Hastanesinde 39 unun diş hekimliği departmanı, geri kalan kısmın ise çeşitli departmanlardan tıp hekimlerinin oluşturduğu toplam 222 kişi üzerinde BRONJ konusundaki farkındalık ve bilgi seviyesini değerlendiren bir anket

çalışması yapmışlardır. Çalışmanın sonuçlarına göre katılımcıların sadece %31.5 (n=77)'i BRONJ konusunda farkındalığa sahiptir. Katılımcıların %52.7 (n=117)'si klinik rutinlerinde bifosfonatları kullandığı belirtilmiş ve bu gruptaki hekimler ile BRONJ konusundaki farkındalık arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir. Hastalarını bifosfonatlar ile tedavi eden hekimlerin farkındalık skoru daha yüksek çıkmıştır. Aynı şekilde meslekteki çalışma süresi ile farkındalık skoru arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur. Çalışmacılar, katılımcıların neredeyse sadece üçte birinin osteonekroz konusunda bilgi sahibi olduğunu belirterek hekimlerin BRONJ konusundaki farkındalığının düşük olduğunu düşündüklerini bildirmişlerdir. Öte yandan katılımcıların yarısının hastalarını bifosfonatlar ile tedavi ettiğini; ancak belli bir yüzdelik kesimin potansiyel ONJ yan etkisi konusunda bilgi sahibi olmadan reçete ettiğine dikkat çekilmiştir [139].

Şentürk ve arkadaşları ise onkologların BRONJ konusundaki farkındalıklarını bir pilot çalışma ile değerlendirmişlerdir. 53 onkoloğun dahil olduğu çalışmada hekimlerin %62,3' ü bifosfonat reçete etmeden önce hastaları dental muayene için yönlendirdiklerini bildirmiştir. Onkologların %96,2 si bifosfonatların etkili ilaçlar olduğunu ve bifosfonatlar ile ilgili herhangi bir komplikasyon ile karşılaştıklarında %52,8 oranında ilaca ara vermeyi tercih ettikleri belirtilmiştir [140].

6. SONUÇ

2003 yılında BRONJ ilk rapor edildiğinden bu yana çeşitli klinik ve deneysel araştırmalar yapılmış olmasına rağmen hastalığın tedavisi ve prognozuyla ilgili bilgiler halen sınırlıdır . Hastalığın tedavisi zaman zaman hekim için oldukça güç olurken, hasta için de zor ve yaşam kalitesini düşüren bir süreç olabilmektedir. Hastalığın ortaya çıkışı, ilerleyişi ve tedavisi seçenekleri göz önüne alındığında MRONJ yönetiminde ilk ve en önemli basamak koruyucu önlemler ile hastalığın oluşumunun önüne geçilmesidir. Bu çerçevede antirezorbtif ve/ve ya antianjiyojenik tedavi alan hastalarda gerek tedavi öncesi gerek tedavi süreci boyunca tıp ve diş hekimlerine önemli sorumluluklar düşmekte, koordine bir şekilde süreci yönetmeleri önem arz etmektedir. Özellikle bu sürecin ilk basamağını oluşturan tıp hekimlerinin, eğer hastanın medikal durumu izin veriyor ise, özellikle antirezorbtif ve antianjiyojenik tedavilerden önce, sırasında ve sonrasında ağız sağlığı ve dental risk faktörlerinin değerlendirmesinin hastalığın önlenmesinde çok önemli bir yer tuttuğunun bilincinde olmaları önemlidir.



KAYNAKLAR

1. Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Assael, L. A., Landesberg, R., Marx, R. E., and Mehrotra, B. (2009). American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-2009 update. *Australian Endodontic Journal*, 35(3), 119-130.
2. Marx, R., and Stern, D. (2012). Biopsy principles and techniques. In: *Oral and maxillofacial pathology: A rationale for diagnosis and treatment*. 2nd Edition. Chicago: Quintessence, 36-38.
3. Marx, R. E. (2003). Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: A growing epidemic. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 61(9), 1115-1117.
4. Ruggiero, S. L., Fantasia, J., and 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.
5. Wang, J., Goodger, N., Pogrel, M. (2003). Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy1. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 61(9), 1104-1107.
6. Ruggiero, S. L., Dodson, T. B., Fantasia, J., Goodday, R., Aghaloo, T., Mehrotra, B., O’Ryan, F., and American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. (2014). position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw–2014 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(10), 1938-1956.
7. Van Beek, E., Löwik, C., and Papapoulos, S. (2002). Bisphosphonates suppress bone resorption by a direct effect on early osteoclast precursors without affecting the osteoclastogenic capacity of osteogenic cells: the role of protein geranylgeranylation in the action of nitrogencontaining bisphosphonates on osteoclast precursors. *Bone*, 30(1), 64-70.
8. Rogers, M. J., Gordon, S., Benford, H., Coxon, F., Luckman, S., Monkkonen, J., and Frith, J. C. (2000). Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*, 88(12), 2961-2978.
9. Fournier, P., Boissier, S., Filleur, S., Guglielmi, J., Cabon, F., Colombel, M., and Clezardin, 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.
10. Baron, R., Ferrari, S., and Russell, R. G. G. (2011). Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone*, 48(4), 677-692.
11. Russell, R., and Rogers, M. (1999). Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone*, 25(1), 97-106.

12. Reszka, A. A., and Rodan, G. A. (2003). Mechanism of action of bisphosphonates. *Current Osteoporosis Reports*, 1(2), 45-52.
13. Migliorati, C. A., Schubert, M. M., Peterson, D. E., and Seneda, L. M. (2005). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: An emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer*, 104(1), 83-93.
14. Hoefert, S., Schmitz, I., Tannapfel, A., and Eufinger, H. (2010). Importance of microcracks in etiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a possible pathogenetic model of symptomatic and non-symptomatic osteonecrosis of the jaw based on scanning electron microscopy findings. *Clinical Oral Investigations*, 14(3), 271-284.
15. Wood, J., Bonjean, K., Ruetz, S., Bellahcene, A., Devy, L., Foidart, J. M., Castronovo, V., and Green, J. R. (2002). Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 302(3), 1055-1061.
16. Santini, D., Vincenzi, B., Avvisati, G., Dicuonzo, G., Battistoni, F., Gavasci, M., Salerno, A., Denaro, V., and Tonini, G. (2002). Pamidronate induces modifications of circulating angiogenetic factors in cancer patients. *Clinical Cancer Research*, 8(5), 1080-1084.
17. Cackowski, F. C., Anderson, J. L., Patrene, K. D., Choksi, R. J., Shapiro, S. D., Windle, J. J., Blair, H. C., and Roodman, G. D. (2010). Osteoclasts are important for bone angiogenesis. *Blood*, 115(1), 140-149.
18. Ziebart, T., Halling, F., Heymann, P., Neff, A., Blatt, S., Jung, J., Pabst, A., Righesso, L., and Walter, C. (2016). Impact of soft tissue pathophysiology in the development and maintenance of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Dentistry Journal*, 4(4), 36.
19. Landesberg, R., Cozin, M., Cremers, S., Woo, V., Kousteni, S., Sinha, S., Garrett-Sinha, L. A., and Raghavan, S. (2008). Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66(5), 839-847.
20. Panya, S., Fliefel, R., Probst, F., Troltzsch, M., Ehrenfeld, M., Schubert, S., and Otto, S. (2017). Role of microbiological culture and polymerase chain reaction (PCR) of actinomyces in medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery*, 45(3), 357-363.
21. Hansen, T., Kunkel, M., Springer, E., Walter, C., Weber, A., Siegel, E., and Kirkpatrick, C. J. (2007). Actinomycosis of the jaws--histopathological study of 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteoradionecrosis. *Virchows Archiv: An International Journal of Pathology*, 451(6), 1009-1017.
22. Sedghizadeh, P. P., Kumar, S. K., Gorur, A., Schaudinn, C., Shuler, C. F., and Costerton, J. W. (2008). Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66(4), 767-775.

23. Roelofs, A. J., Thompson, K., Gordon, S., and Rogers, M. J. (2006). Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clinical Cancer Research*, 12(20), 6222-6230.
24. Jung, A., Bisaz, S., and Fleisch, H. (1973). The binding of pyrophosphate and two diphosphonates by hydroxyapatite crystals. *Calcified Tissue Research*, 11(4), 269-280.
25. Fleisch, H., Reszka, A., Rodan, G., and Rogers, M. (2002). Bisphosphonates: mechanisms of action. J. Bilezikian, L. Raisz, and G. Rodan (Eds.), In: *Principles of bone biology*. Cambridge: Academic Press, 1361-1363.
26. Smith, R., Russell, R. G., and Bishop, M. (1971). Diphosphonates and Page's disease of bone. *Lancet*, 1(7706), 945-947.
27. Smith, R. (1995). *Ectopic calcification and ossification: Bisphosphonates on bone*. Amsterdam, Holland: Elsevier Science, 433-443.
28. Fogelman, I., Bessent, R. G., Turner, J. G., Citrin, D. L., Boyle, I. T., and Greig, W. R. (1978). The use of whole-body retention of Tc-99m diphosphonate in the diagnosis of metabolic bone disease. *Journal of Nuclear Medicine*, 19(3), 270-275.
29. Tonino, R. P., Meunier, P. J., Emkey, R., Rodriguez-Portales, J. A., Menkes, C.-J., Wasnich, R. D., Bone, H. G., Santora, A. C., Wu, M., Desai, R., and Ross, P. D. (2000). Skeletal benefits of alendronate: 7-year treatment of postmenopausal osteoporotic women. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 85(9), 3109-3115.
30. Harris, S. T., Watts, N. B., Genant, H. K., McKeever, C. D., Hangartner, T., Keller, M., Chesnut, C. H., Brown, J., Eriksen, E. F., Hoseney, M. S., Axelrod, D. W., and Miller, P. D. (1999). Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *JAMA*, 282(14), 1344-1352.
31. Black, D. M., Cummings, S. R., Karpf, D. B., Cauley, J. A., Thompson, D. E., Nevitt, M. C., Bauer, D. C., Genant, H. K., Haskell, W. L., Marcus, R., Ott, S. M., Torner, J. C., Quandt, S. A., Reiss, T. F., and Ensrud, K. E. (1996). Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *The Lancet*, 348(9041), 1535-1541.
32. Ross, J. R., Saunders, Y., Edmonds, P. M., Patel, S., Wonderling, D., Normand, C., and Broadley, K. (2004). A systematic review of the role of bisphosphonates in metastatic disease. *Health Technology Assessment*, 8(4), 1-176.
33. Diel, I. J., Solomayer, E. F., and Bastert, G. (2000). Bisphosphonates and the prevention of metastasis: first evidences from preclinical and clinical studies. *Cancer*, 88(12), 3080-3088.
34. Senaratne, S. G., Pirianov, G., Mansi, J. L., Arnett, T. R., and Colston, K. W. (2000). Bisphosphonates induce apoptosis in human breast cancer cell lines. *British Journal of Cancer*, 82(8), 1459-1468.

35. Coulson, A., Levy, A., and Gossell-Williams, M. (2014). Monoclonal antibodies in cancer therapy: Mechanisms, successes and limitations. *The West Indian Medical Journal*, 63(6), 650.
36. Hsu, H., Lacey, D. L., Dunstan, C. R., Solovyev, I., Colombero, A., Timms, E., Tan, H. L., Elliott, G., Kelley, M. J., Sarosi, I., Wang, L., Xia, X. Z., Elliott, R., Chiu, L., Black, T., Scully, S., Capparelli, C., Morony, S., Shimamoto, G., Bass, M. B., and Boyle, W. J. (1999). Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 96(7), 3540-3545.
37. Lacey, D., Timms, E., Tan, H.-L., Kelley, M., Dunstan, C., Burgess, T., Elliott, R., Colombero, A., Elliott, G., Scully, S., Hsu, H., Hawkins, N., Davy, E., Capparelli, C., Eli, A., Qian, Y. X., Kaufman, S., Sarosi, I., Shalhoub, V., Senaldi, G., Guo, J., Delaney, J., and Boyle, W. J. (1998). Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*, 93(2), 165-176.
38. Bekker, P. J., Holloway, D. L., Rasmussen, A. S., Murphy, R., Martin, S. W., Leese, P. T., Holmes, G. B., Dunstan, C. R., and DePaoli, A. M. (2004). A single-dose placebo-controlled study of AMG 162, a fully human monoclonal antibody to RANKL, in postmenopausal women. *Journal of Bone and Mineral Research*, 19(7), 1059-1066.
39. McClung, M. R., Lewiecki, E. M., Cohen, S. B., Bolognese, M. A., Woodson, G. C., Moffett, A. H., Peacock, M., Miller, P. D., Lederman, S. N., Chesnut, C. H., Lain, D., Kivit, A. J., Holloway, D. L., Zhang, C., Peterson, M. C., Bekker, P. J., and AMG 162 Bone Loss Study Group. (2006). Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *New England Journal of Medicine*, 354(8), 821-831.
40. Cummings, S. R., Martin, J. S., McClung, M. R., Siris, E. S., Eastell, R., Reid, I. R., Delmas, P., Zoog, H. B., Austin, M., Wang, A., Kutilek, S., and Adami, S. (2009). Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 361(8), 756-765.
41. Fizazi, K., Carducci, M., Smith, M., Damião, R., Brown, J., Karsh, L., Milecki, P., Shore, N., Rader, M., Wang, H., Jiang, Q., Tadros, S., Dansey, R., and Goessly, C. (2011). Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *The Lancet*, 377(9768), 813-822.
42. Stopeck, A. T., Lipton, A., Body, J.-J., Steger, G. G., Tonkin, K., De Boer, R. H., Lichinister, M., Fujiwara, Y., Yardley, D. A., Viniegra, M., Fan, M., Jiang, Q., Dansey, R., Jun, S., and Braun, A. (2010). Denosumab compared with zoledronic acid for the treatment of bone metastases in patients with advanced breast cancer: a randomized, double-blind study. *Journal of Clinical Oncology*, 28(35), 5132-5139.
43. Miller, P. D. (2009). Denosumab: Anti-RANKL antibody. *Current Osteoporosis Reports*, 7(1), 18-22.

44. Bone, H. G., Bolognese, M. A., Yuen, C. K., Kendler, D. L., Miller, P. D., Yang, Y.-C., Grazette, L., San Martin, J., and Gallagher, J. G. (2011). Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 96(4), 972-980.
45. Aghaloo, T. L., Felsenfeld, A. L., and Tetradis, S. (2010). Osteonecrosis of the jaw in a patient on Denosumab. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 68(5), 959-963.
46. Taylor, K., Middlefell, L., and Mizen, K. (2010). Osteonecrosis of the jaws induced by anti-RANK ligand therapy. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 48(3), 221-223.
47. Papapoulos, S., Chapurlat, R., Libanati, C., Brandi, M. L., and Brown, J. P., Czerwiński, E., Krieg, M.-A., Man, Z., Mellström, D., Radominski, S. C., Reginster, J.-Y., Resch, H., Ivorra, J. A. R., Roux, C., Vittinghoff, E., Austin, M., Daizadeh, N., Bradley, M. N., Grauer, A., Cummings, S. R., and Bone H. G. (2012). Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *Journal of Bone and Mineral Research*, 27(3), 694-701.
48. Qi, W.-X., Tang, L.-N., He, A.-N., Yao, Y., and Shen, Z. (2014). Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *International Journal of Clinical Oncology*, 19(2), 403-410.
49. Santos-Silva, A. R., Rosa, G. A. B., de Castro Júnior, G., Dias, R. B., Ribeiro, A. C. P., and Brandão, T. B. (2013). Osteonecrosis of the mandible associated with bevacizumab therapy. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 115(6), 32-36.
50. Yuan, F., Chen, Y., Dellian, M., Safabakhsh, N., Ferrara, N., and Jain, R. K. (1996). Time-dependent vascular regression and permeability changes in established human tumor xenografts induced by an anti-vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor antibody. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(25), 14765-14770.
51. Estilo, C. L., Fournier, M., Farooki, A., Carlson, D., and Bohle, G. (2008). Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *Journal of Clinical Oncology*, 26(24), 4037-4038.
52. Guarneri, V., Miles, D., Robert, N., Diéras, V., Glaspy, J., Smith, I., Thomssen, C., Biganzoli, L., Taran, T., and Conte, P. (2010). Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*, 122(1), 181-188.
53. Cassoni, A., Romeo, U., Terenzi, V., Della Monaca, M., Rajabzadeh, O., Raponi, I., Fadda, M. T., Polimeni, A., and Valentini, V. (2016). Adalimumab: Another medication related to osteonecrosis of the jaws?. *Case Reports in Dentistry*, 1-6.

54. Preidl, R. H., Ebker, T., Raithel, M., Wehrhan, F., Neukam, F. W., and Stockmann, P. (2014). Osteonecrosis of the jaw in a Crohn's disease patient following a course of Bisphosphonate and Adalimumab therapy: A case report. *BMC Gastroenterology*, 14(1), 6.
55. Favia, G., Tempesta, A., Limongelli, L., Crincoli, V., Iannone, F., Lapadula, G., and Maiorano, E. (2017). A case of osteonecrosis of the jaw in a patient with Crohn's disease treated with infliximab. *The American Journal of Case Reports*, 18, 1351-1356.
56. Cantatore, F. P., Maruotti, N., Corrado, A., and Ribatti, D. (2017). Anti-angiogenic effects of biotechnological therapies in rheumatic diseases. *Biologics: Targets and Therapy*, 11, 123-128.
57. Allegra, A., Oteri, G., Alonci, A., Bacci, F., Penna, G., and Minardi, V. (2014). Association of osteonecrosis of the jaws and POEMS syndrome in a patient assuming rituximab. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*, 42(4), 279-282.
58. Weigert, K. L., Lewgoy, J., Mazzoleni, D. S., Franco, F. R., Enriconi, L., and Sasso, J. H. (2014). Rituximab and osteonecrosis of the jaws: Case study. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 117(2), 188-189.
59. Cosman, F., Crittenden, D. B., Adachi, J. D., Binkley, N., Czerwinski, E., Ferrari, S., Hofbauer, L. C., Lau, E., Lewiecki, E. M., Miyauchi, A., Zerbini, C. A. F., Milmont, C. E., Chen, L., Maddox, J., Meisner, P. D., Libanati, C., and Grauer, A. (2016). Romosozumab treatment in postmenopausal women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 375(16), 1532-1543.
60. Saag, K. G., Petersen, J., Brandi, M. L., Karaplis, A. C., Lorentzon, M., and Thomas, T. (2017). Romosozumab or alendronate for fracture prevention in women with osteoporosis. *New England Journal of Medicine*, 377(15), 1417-1427.
61. Hartmann, J. T., Haap, M., Kopp, H.-G., and Lipp, H.-P. (2009). Tyrosine kinase inhibitors-a review on pharmacology, metabolism and side effects. *Current Drug Metabolism*, 10(5), 470-481.
62. Gharwan, H., and Groninger, H. (2016). Kinase inhibitors and monoclonal antibodies in oncology: clinical implications. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 13(4), 209.
63. Arora, A., and Scholar, E. M. (2005). Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 315(3), 971-979.
64. Nakagawa, M., Kaneda, T., Arakawa, T., Morita, S., Sato, T., Yomada, T., Hanada, K., Kumegawa, G., and Hakeda, Y. (2000). Vascular endothelial growth factor (VEGF) directly enhances osteoclastic bone resorption and survival of mature osteoclasts. *FEBS Letters*, 473(2), 161-164.
65. Zhang, X., Hamadeh, I. S., Song, S., Katz, J., Moreb, J. S., Langaee, T. Y., Lesko, L. J., and Gong, Y. (2016). Osteonecrosis of the jaw in the United States Food and Drug Administration's adverse event reporting system (FAERS). *Journal of Bone and Mineral Research*, 31(2), 336-340.

66. Antonuzzo, L., Lunghi, A., Giommoni, E., Brugia, M., and Di Costanzo, F. (2016). Regorafenib also can cause osteonecrosis of the jaw. *Journal of the National Cancer Institute*, 108(4), 32.
67. Marino, R., Orlandi, F., Arecco, F., Gandolfo, S., and Pentenero, M. (2015). Osteonecrosis of the jaw in a patient receiving cabozantinib. *Australian Dental Journal*, 60(4), 528-531.
68. Mohamed, H. A. M., Nielsen, C. E. N., and Schiodt, M. (2018). Medication related osteonecrosis of the jaws associated with targeted therapy as monotherapy and in combination with antiresorptives. A report of 7 cases from the Copenhagen Cohort. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 125(2), 157-163.
69. Viviano, M., Rossi, M., and Cocca, S. (2017). A rare case of osteonecrosis of the jaw related to imatinib. *Journal of the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*, 43(2), 120-124.
70. Brunello, A., Saia, G., Bedogni, A., Scaglione, D., and Basso, U. (2009). Worsening of osteonecrosis of the jaw during treatment with sunitinib in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Bone*, 44(1), 173-175.
71. Fleissig, Y., Regev, E., and Lehman, H. (2012). Sunitinib related osteonecrosis of jaw: a case report. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 113(3), 1-3.
72. Koch, F. P., Walter, C., Hansen, T., Jäger, E., and Wagner, W. (2011). Osteonecrosis of the jaw related to sunitinib. *Oral and Maxillofacial Surgery*, ;15(1), 63-66.
73. Xie, J., Wang, X., and Proud, C. G. (2016). mTOR inhibitors in cancer therapy. *F1000 Research*, 5.
74. Zheng, Y., and Jiang, Y. (2015). mTOR inhibitors at a glance. *Molecular and Cellular Pharmacology*, 7(2), 15.
75. Kneissel, M., Luong-Nguyen, N.-H., Baptist, M., Cortesi, R., Zumstein-Mecker, S., Kossida, S., O'Reilly, T., Lane, H., and Susa, M. (2004). Everolimus suppresses cancellous bone loss, bone resorption, and cathepsin K expression by osteoclasts. *Bone*, 35(5), 1144-1156.
76. Kim, D. W., Jung, Y.-S., Park, H.-S., and Jung, H.-D. (2013). Osteonecrosis of the jaw related to everolimus: a case report. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 51(8), 302-304.
77. Yamamoto, D., Tsubota, Y., Utsunomiya, T., Sueoka, N., Ueda, A., and Endo, K. (2017). Osteonecrosis of the jaw associated with everolimus: A case report. *Molecular and Clinical Oncology*, 6(2), 255-257.
78. Hoyle, M., Green, C., Thompson-Coon, J., Liu, Z., Welch, K., Moxham, T., and Stein, K. (2010). Cost-effectiveness of temsirolimus for first line treatment of advanced renal cell carcinoma. *Value in Health*, 13(1), 61-68.

79. Fusco, V., Santini, D., Armento, G., Tonini, G., and Campisi, G. (2016). Osteonecrosis of jaw beyond antiresorptive (bone-targeted) agents: new horizons in oncology. *Expert Opinion on Drug Safety*, 15(7), 925-935.
80. Riggs, P., La Vallie, E. R., and McCoy, J. M. (1994). Introduction to expression by fusion protein vectors. *Current Protocols in Molecular Biology*, 28(1), 16.4.1-16.4. 4.
81. Schmidt, S. R. (2009). Fusion-proteins as biopharmaceuticals—applications and challenges. *Current Opinion in Drug Discovery and Development*, 12(2), 284-295.
82. Tabernero, J., Van Cutsem, E., Lakomý, R., Prausová, J., Ruff, P., Van Hazel, G. A., Moiseyenko, V. M., Ferry, D. R., McKendrick, J. J., Soussan-Lazar, K., Chevalier, S., and Allegra, C. J. (2014). Aflibercept versus placebo in combination with fluorouracil, leucovorin and irinotecan in the treatment of previously treated metastatic colorectal cancer: prespecified subgroup analyses from the VELOUR trial. *European Journal of Cancer*, 50(2), 320-331.
83. Mawardi, H., Enzinger, P., McCleary, N., Manon, R., Villa, A., Treister, N., and Woo, S.-B. (2016). Osteonecrosis of the jaw associated with ziv-aflibercept. *Journal of Gastrointestinal Oncology*, 7(6), 81.
84. Ponzetti, A., Pinta, F., Spadi, R., Mecca, C., Fanchini, L., Zanini, M., Ciuffreda, L., and Racca, P. (2016). Jaw osteonecrosis associated with aflibercept, irinotecan and fluorouracil: attention to oral district. *Tumori Journal*, 102(2), 74-77.
85. Zarringhalam, P., Brizman, E., and Shakib, K. (2017). Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with aflibercept. *The British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 55(3), 314.
86. Tilstone, C. (2009). Drug safety update. *Medicines and Healthcare products Regulatory Agency*, 2(8), 1-8.
87. Rossouw, J. E., Anderson, G. L., Prentice, R. L., LaCroix, A. Z., Kooperberg, C., Stefanick, M. L., Jackson, R. D., Beresford, S. A. A., Howard, B. V., Johnson, K. C., Kotchen, J. M., Ockene, J., and Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. (2002). Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 288(3), 321-333.
88. Riggs, B. L., and Hartmann, L. C. (2003). Selective estrogen-receptor modulators—mechanisms of action and application to clinical practice. *New England Journal of Medicine*, 348(7), 618-629.
89. Luvizuto, E. R., Dias, S. S., Okamoto, T., Dornelles, R. C., and Okamoto, R. (2011). Raloxifene therapy inhibits osteoclastogenesis during the alveolar healing process in rats. *Archives of Oral Biology*, 56(10), 984-990.
90. Delmas, P. D., Bjarnason, N. H., Mitlak, B. H., Ravoux, A.-C., Shah, A. S., Huster, W. J., Draper, M., and Christiansen, C. (1997). Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *New England Journal of Medicine*, 337(23), 1641-1647.

91. Baur, D. A., Altay, M. A., Teich, S., Oswald, M. S., and Quereshy, F. A. (2015). Osteonecrosis of the jaw in a patient on raloxifene: A case report. *Quintessence International*, 46(5), 423-428.
92. Pontes, H. A. R., Souza, L. L., Uchoa, D. C. C., and Cerqueira, J. M. M. (2018). Mandibular osteonecrosis associated with raloxifene. *The Journal of Craniofacial Surgery*, 29(3), 257-259.
93. Jolivet, J., Cowan, K. H., Curt, G. A., Clendeninn, N. J., and Chabner, B. A. (1993). The pharmacology and clinical use of methotrexate. *The New England Journal of Medicine*, 309(18), 1094-1104.
94. Wheeler, D. L., Vander Griend, R., Wronski, T., Miller, G., Keith, E., and Graves, J. (1995). The short-and long-term effects of methotrexate on the rat skeleton. *Bone*, 16(2), 215-221.
95. Annussek, T., Kleinheinz, J., Thomas, S., Joos, U., and Wermker, K. (2012). Short time administration of antirheumatic drugs-methotrexate as a strong inhibitor of osteoblast's proliferation in vitro. *Head and Face Medicine*, 8(1), 26.
96. Aghaloo, T. L., and Tetradis, S. (2017). Osteonecrosis of the jaw in the absence of antiresorptive or antiangiogenic exposure: a series of 6 cases. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 75(1), 129-142.
97. Henien, M., Carey, B., Hullah, E., Sproat, C., and Patel, V. (2017). Methotrexate-associated osteonecrosis of the jaw: a report of two cases. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*, 124(6), 283-287.
98. Greenberger, S., Boscolo, E., Adini, I., Mulliken, J. B., and Bischoff, J. (2010). Corticosteroid suppression of VEGF-A in infantile hemangioma-derived stem cells. *New England Journal of Medicine*, 362(11), 1005-1013.
99. Takano-Murakami, R., Tokunaga, K., Kondo, N., Ito, T., Kitahara, H., Ito, M., and Endo, N. (2009). Glucocorticoid inhibits bone regeneration after osteonecrosis of the femoral head in aged female rats. *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 217(1), 51-58.
100. Weinstein, R. S. (2012). Glucocorticoid-induced osteoporosis and osteonecrosis. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*, 41(3), 595.
101. Wong, L.-S., Tay, K.-K., Chieng, Y.-L. (2015). Osteonecrosis of mandible: a rare complication of long-term steroid use. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology*, 27(2), 255-257.
102. Nisi, M., La Ferla, F., Graziani, F., and Gabriele, M. (2014). Osteonecrosis of the jaws related to corticosteroids therapy: a case report. *Annali di Stomatologia*, 5(2), 30.
103. Mauri, D., Valachis, A., Polyzos, I. P., Polyzos, N. P., Kamposioras, K., and Pesce, L. L. (2009). Osteonecrosis of the jaw and use of bisphosphonates in adjuvant breast cancer treatment: a metanalysis. *Breast Cancer Research and Treatment*, 116(3), 433-439.

104. Vahtsevanos, K., Kyrgidis, A., Verrou, E., Katodritou, E., Triaridis, S., Andreadis, C. G., Boukovinas, I., Koloutsos, G. E., Teleioudis, Z., Kitikidou, K., Parakevopoulos, P., Zervas, K., and Antoniadis, K. (2009). Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Journal of Clinical Oncology*, 27(32), 5356-5362.
105. Lo, J. C., O'Ryan, F. S., Gordon, N. P., Yang, J., Hui, R. L., Martin, D., Hutchinson, M., Lathon, P. V., Sanchez, G., Silver, P., Chandra, M., McCloskey, C. A., Staffa, J. A., Willy, M., Selby, J. V., Go, A. S., and Predicting Risk of Osteonecrosis of the Jaw with Oral Bisphosphonate Exposure (PROBE) Investigators. (2010). Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 68(2), 243-253.
106. Malden, N., and Lopes, V. (2012). An epidemiological study of alendronate-related osteonecrosis of the jaws. A case series from the south-east of Scotland with attention given to case definition and prevalence. *Journal of Bone and Mineral Metabolism*, 30(2), 171-182.
107. Grbic, J. T., Black, D. M., Lyles, K. W., Reid, D. M., Orwoll, E., McClung, M., Bucci-Rechtweg, C., and Su, G. (2010). The incidence of osteonecrosis of the jaw in patients receiving 5 milligrams of zoledronic acid: data from the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly clinical trials program. *The Journal of the American Dental Association*, 141(11), 1365-1370.
108. Black, D. M., Reid, I. R., Boonen, S., Bucci-Rechtweg, C., Cauley, J. A., Cosman, F., Cummings, S. R., Hue, T. F., Lippuner, K., Lakatos, P., Leung, P. C., Man, Z., Martinez, R. L. M., Tan, M., Ruzicky, M. E., Su, G., and Eastell, R. (2012). The effect of 3 versus 6 years of zoledronic acid treatment of osteoporosis: a randomized extension to the HORIZON-Pivotal Fracture Trial (PFT). *Journal of Bone and Mineral Research*, 27(2), 243-254.
109. Henry, D. H., Costa, L., Goldwasser, F., Hirsh, V., Hungria, V., Prausova, J., Scagliotti, G. V., Sleeboom, H., Spencer, A., Vadhan-Raj, S., von Moos, R., Willenbacher, W., Woll, P. J., Wang, J., Jiang, Q., Jun, S., Dansey, R., and Yeh, H. (2011). Randomized, double-blind study of denosumab versus zoledronic acid in the treatment of bone metastases in patients with advanced cancer (excluding breast and prostate cancer) or multiple myeloma. *Journal of Clinical Oncology*, 29(9), 1125-1132.
110. Fehm, T., Beck, V., Banys, M., Lipp, H., Hairass, M., Reinert, S., Solomayer, F., Wallwiener, D., and Krimmel, M. (2009). Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies. *Gynecologic Oncology*, 112(3), 605-609.
111. Kyrgidis, A., Vahtsevanos, K., Koloutsos, G., Andreadis, C., Boukovinas, I., Teleioudis, Z., Patrikidou, A., and Triaridis, S. (2008). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A case-control study of risk factors in breast cancer patients. *Journal of Clinical Oncology*, 26(28), 4634-4638.
112. Bell, B. M., and Bell, R. E. (2008). Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 66(5), 1022-1024.

113. Javed, F., and Almas, K. (2010). Osseointegration of dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment: A literature review. *Journal of Periodontology*, 81(4), 479-484.
114. de-Freitas, N.-R., Lima, L.-B., de-Moura, M.-B., Veloso-Guedes, C.-D.-C.-F., Simamoto-Júnior, P.-C., and de-Magalhães, D. (2016). Bisphosphonate treatment and dental implants: A systematic review. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal*, 21(5), 644.
115. Stavropoulos, A., Bertl, K., Pietschmann, P., Pandis, N., Schiødt, M., and Klinge, B. (2018). The effect of antiresorptive drugs on implant therapy: Systematic review and meta-analysis. *Clinical Oral Implants Research*, 29, 54-92.
116. Sarathy, A. P., Bourgeois Jr, S. L., and Goodell, G. G. (2005). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: two case reports. *Journal of Endodontics*, 31(10), 759-763.
117. Saad, F., Brown, J., Van Poznak, C., Ibrahim, T., Stemmer, S., Stopeck, A. T., Diel, I. J., Takahashi, S., Shore, N., Henry, D. H., Barrios, C. H., Facon, T., Senecal, F., Fizazi, K., Zhou, L., Daniels, A., Carrière, P., and Dansey, R. (2012). Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Annals of Oncology*, 23(5), 1341-1347.
118. Marx, R. E., Sawatari, Y., Fortin, M., and 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.
119. Tsao, C., Darby, I., Ebeling, P. R., Walsh, K., O'Brien-Simpson, N., Reynolds, E., Borromeo, G. (2013). Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 71(8), 1360-1366.
120. Zarychanski, R., Elphee, E., Walton, P., and Johnston, J. (2006). Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate therapy. *American Journal of Hematology*, 81(1), 73-75.
121. Brown, J., Ramalingam, L., and Zacharin, M. (2008). Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: does it occur in children?. *Clinical Endocrinology*, 68(6), 863-867.
122. Katz, J., Gong, Y., Salmasinia, D., Hou, W., Burkley, B., Ferreira, P., Casanova, O., Langaee, T. Y., and 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.
123. Nicoletti, P., Cartos, V. M., Palaska, P. K., Shen, Y., Floratos, A., Zavras, A. I. (2012). Genomewide pharmacogenetics of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: the role of RBMS3. *The Oncologist*, 17(2), 279.

124. Khan, A. A., Morrison, A., Hanley, D. A., Felsenberg, D., McCauley, L. K., O'Ryan, F., Reid, I. R., Ruggiero, S. L., Taguchi, A., Tetradis, S., Watts, N. B., Brandi, M. L., Peters, E., Guise, T., Eastell, R., Cheung, A. M., Morin, S. N., Masri, B., Cooper, C., Morgan, S. L., Obermayer-Pietsch, B., Langdahl, B. L., Al Dabagh, R., Davison, K. S., Kendler, D. L., Sándor, G. K., Josse, R. G., Bhandari, M., El Rabbany, M., Pierroz, D. D., Sulimani, R., Saunders, D. P., Brown, J. P., Compston, J., and International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. (2015). Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *Journal of Bone and Mineral Research*, 30(1), 3-23.
125. Yarom, N., Shapiro, C. L., Peterson, D. E., Van Poznak, C. H., Bohlke, K., Ruggiero, S. L., Migliorati, C. A., Khan, A., Morrison, A., Anderson, H., Murphy, B. A., Alston-Johnson, D., Mendes, R. A., Beadle, B. M., Jensen, S. B., and Saunders, D. P. (2019). Medication-related osteonecrosis of the jaw: MASCC/ISOO/ASCO Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 37(25), 2270-2290.
126. Vandone, A. M., Donadio, M., Mozzati, M., Ardine, M., Polimeni, M. A., Beatrice, S., Ciuffreda, L., and Scoletta, M. (2012). Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: A single-center clinical experience. *Journal of the European Society for Medical Oncology*, 23(1), 193-200.
127. Dimopoulos, M. A., Kastiris, E., Bamia, C., Melakopoulos, I., Gika, D., Roussou, M., Migkou, M., Eleftherakis-Papiakovou, E., Christoulas, D., Terpos, E., and Bamias, A. (2009). Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Annals Of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 20(1), 117-120.
128. Freiburger, J. J., Padilla-Burgos, R., McGraw, T., Suliman, H. B., Kraft, K. H., Stolp, B. W., Moon, R. E., and Piantadosi, C. A. (2012). What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 70(7), 1573-1583.
129. Atalay, B., Yalcin, S., Emes, Y., Aktas, I., Aybar, B., Issever, H., Mandel, N. M., Cetin, O., and Oncu, B. (2011). Bisphosphonate-related osteonecrosis: Laser-assisted surgical treatment or conventional surgery?. *Lasers in Medical Science*, 26(6), 815.
130. Mozzati, M., Gallesio, G., Arata, V., Pol, R., and Scoletta, M. (2012). Platelet-rich therapies in the treatment of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a report of 32 cases. *Oral Oncology*, 48(5), 469-474.
131. Hellstein, J. W., Adler, R. A., Edwards, B., Jacobsen, P. L., Kalmar, J. R., Koka, S., Migliorati, C. A., Ristic, H., and American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Antiresorptive Agents. (2011). Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *Journal of the American Dental Association*, 142(11), 1243-1251.

132. Damm, D. D., and Jones, D. M. (2013). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: A potential alternative to drug holidays. *General Dentistry*, 61(5), 33-38.
133. Rosen, H., Moses, A., Garber, J., Iloputaife, I., Ross, D., Lee, S., and Greenspan, S. L. (2000). Serum CTX: A new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy. *Calcified Tissue International*, 66(2), 100-103.
134. Marx, R. E., Cillo Jr, J. E., and 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.
135. Kunchur, R., Need, A., Hughes, T., and Goss, A. (2009). Clinical investigation of C-terminal cross-linking telopeptide test in prevention and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(6), 1167-1173.
136. Kwon, Y.-D., Kim, D.-Y., Ohe, J.-Y., Yoo, J.-Y., and Walter, C. (2009). Correlation between serum C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen and staging of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 67(12), 2644-2648.
137. El Osta, L., El Osta, B., Lakiss, S., Hennequin, M., and El Osta, N. (2015). Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: awareness and level of knowledge of Lebanese physicians. *Supportive Care in Cancer*, 23(9), 2825-2831.
138. Kim, J.-W., Jeong, S.-R., Kim, S.-J., and Kim, Y. (2016). Perceptions of medical doctors on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *BMC Oral Health*, 16(1), 92.
139. Al-Mohaya, M. A., Al-Khashan, H. I., Mishriky, A. M., and Al-Otaibi, L. M. (2011). Physicians' awareness of bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Saudi Medical Journal*, 32(8), 830-835.
140. Senturk, M. F., Cimen, E., Tuzuner, A. O., and Cambazoglu, M. (2016). Oncologists awareness about bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association*, 66(7), 880-883.





EKLER

EK-1. Etik Kurul Karar Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prof. Dr. M. Kemal YAMALIK tarafından gönderilen "Tıp Hekimlerinin İlaça Bağlı Gelişen Çene Kemikleri Nekrozu Konusundaki Farkındalıklarının Değerlendirilmesi" konulu çalışmanın kabulüne,
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	25.09.2019	Versiyon 1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	25.09.2019	Versiyon 1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	25.09.2019	Versiyon 1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	25.09.2019	Versiyon 1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı			Açıklama
	SİGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	25.09.2019 - Versiyon 1	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	İLAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
	DİĞER:	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: GÜDHKA EK-19.24/2	Tarih: 05.12.2019		
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Nur MOLLAOĞLU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile İlişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Tayfun ALAÇAM	Endodonti	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Nur MOLLAOĞLU (Etik Kurul Başkanı)	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Hülya ERTEN	Restoratif Diş Tedavisi	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Kahraman GÜNGÖR	Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Burcu BALOŞ TUNCER	Ortodonti	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Şebnem GÜLEN	Fizyoloji	Ufuk Ü. Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Mesut Enes ODABAŞ	Pedodonti	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Orhan Mecit ULUDAĞ	Farmakoloji	Gazi Ü. Eczacılık Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Ferhan EĞİLMEZ (Dikrörimliden sorumlu olan üye)	Protetik Diş Tedavisi	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☐	E ☒ H ☐	

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Nur MOLLAOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-1. (devam) Etik Kurul Karar Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Prof. Dr. M. Kemal YAMALIK tarafından gönderilen "Tıp Hekimlerinin İlaça Bağlı Gelişen Çene Kemikleri Nekrozu Konusundaki Farkındalıklarının Değerlendirilmesi" konulu çalışmanın kabulüne,							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU									
Doç. Dr. Burcu ÖZDEMİR (etik kurul başkan yardımcısı)	Periodontoloji	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	Burcu Özdemir
Doç. Dr. Benay YILDIRIM	Oral Patoloji	Gazi Ü. Diş Hekimliği Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☒	
Öğr. Gör. Dr. Hakan TÜZÜN	Halk Sağlığı	Gazi Ü. Tıp Hekimliği Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☒	
Av. Efe AYAZ	Avukat	Serbest Avukat	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	
İlker YAVUZ	Fotoğraf Eğitmeni	-	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☒	H ☐	

*Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Nur MOLLAOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

EK-1. (devam) Etik Kurul Karar Formu

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Prof. Dr. M. Kemal YAMALIK tarafından gönderilen "Tıp Hekimlerinin İlaça Bağlı Gelişen Çene Kemikleri Nekrozu Konusundaki Farkındalıklarının Değerlendirilmesi" konulu çalışmanın kabulüne,
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Bişkek Caddesi 82.Sokak No:4 E Blok Zemin Kat Çankaya ANKARA
	TELEFON	0312 203 41 38
	FAKS	0312 203 41 39
	E-POSTA	disetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. M. Kemal YAMALIK			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Gazi Üniversitesi Diş Hek. Fak.			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☒		
		Diğer ise belirtiniz			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Nur MOLLAOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : KİPRİTOĞLU, Barış
 Uyruğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : 22.03.1991 Anamur/ MERSİN
 Medeni hali : Evli
 Telefon : 05063312915
 E-posta : dtbariskprtoglu@gmail.com



Eğitim Derecesi	Eğitim Birimi	Mezuniyet Tarihi
Uzmanlık	Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı	Devam ediyor
Lisans	Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2014
Lise	Anamur Anadolu Lisesi	2009

Yabancı dil

İngilizce

Yayınlar

1. Kipritoğlu, B. (2017). *24th Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği Kongresi*. Muğla.
2. Kipritoğlu, B., Rzayev, S. ve Bozakaya, S. (2017). *A Rare Case Report: Irritation Fibroma Rare Size*. 24th Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği Kongresi, Poster Sunum, Muğla.



GAZİLİ OLMAK AYRICALIKTIR..