



Aydın Dental Journal

Journal homepage: <http://dergipark.ulakbim.gov.tr/adj>



ÇENE KEMİKLERİNİN OSTEONEKROZUNA NEDEN OLAN İLAÇLAR ve AJANLAR

DergiPark
AKADEMİK

Sinem SIRLI YILMAZTÜRK¹, Esin BOZDEMİR²

ÖZ

Çene kemiklerinin osteonekrozu, maksilla ve mandibulada kan desteğinin bozulması sonucunda kemik nekrozu ve ilerleyici kemik yıkımı ile gelişir. Etiyolojisinde kemik metabolizması hastalıklarının birçoğu ve malignitelerin tedavisinde kullanılan bifosfanatlar önemli rol oynar. Bifosfonatların dışında çeşitli ilaçların ve ajanların da çene kemiklerinde osteonekroza sebebiyet verdiği belirlenmiştir. 2009 yılında bifosfonat kullanımı ile ilişkilendirilen çenelerin osteonekrozu, 2014 yılında çenelerin ilaç kullanımına bağlı osteonekrozu olarak tanımlanmıştır. Bu derlemenin amacı çenelerin ilaç kullanımına bağlı gelişen osteonekrozunun etiyolojisinde rol oynayan ilaçlar ve ajanlarla ilgili bilgi vermektir.

Anahtar Kelimeler: *Bifosfonat, çene, etiyoloji, ilaç ile ilişkili osteonekroz*

¹ Arş. Gör. Dt., Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye, dtsinemsy@gmail.com, ORCID: 0000-0001-7375-4004

² Doç. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Isparta, Türkiye, dtesin@hotmail.com, ORCID: 0000-0002-2421-3807

Makale Geliş Tarihi: 11.07.2020 - Makale Kabul Tarihi: 17.08.2020
DOI: 10.17932/IAU.DENTAL.2015.009/dental_v07i1001

DRUGS and AGENTS THAT CAUSE OSTEONECROSIS of THE JAW

ABSTRACT

Osteonecrosis of the jaw shows up with bone necrosis and progressive bone destruction as a result of impaired blood supply in the maxilla and mandible. Bisphosphonates used in the treatment of many bone metabolism diseases and malignancies play a major role in the etiology. Along with bisphosphonates, various drugs and agents have been found to cause osteonecrosis in the jaws. Bisphosphonates related osteonecrosis of the jaws in 2009 was defined as medication related osteonecrosis of the jaws in 2014. The aim of this review is to provide information about drugs and agents that play a role in the etiology of osteonecrosis of jaws.

Keywords: *Bisphosphonates, jaw, etiology, medication related osteonecrosis*

GİRİŞ

Çene kemiklerinin osteonekrozu, maksilla ve mandibulada kanlanmanın bozulması sonucunda kemik nekrozu ve ilerleyici kemik yıkımı ile gelişen, nadir ve inatçı bir patolojidir.¹ Etiyolojisinde kemik metabolizması ile ilgili birçok hastalığın tedavisinde

kullanılan bifosfonat grubu ilaçlar önemli rol oynar.²

2009 yılında Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği (AAOMS), daha önce baş-boyun bölgesinden radyoterapi almamış, bifosfonat kullanmış ya da kullanmakta olan hastalarda çene kemiklerinde 8 haftadan uzun süren kemik ekspoza ile karakterize durumu ‘bifosfonata bağlı çene kemiği osteonekrozu (Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw [BRONJ])’ olarak tanımlamıştır.^{2, 3} Bifosfonatların yanı sıra diğer antirezorptif ve antianjiyogenik ilaçlar ile farklı medikal ajanların da çenelerde osteonekroza sebep olduğu fark edilmiştir.⁴ Bu nedenle 2014 yılında, AAOMS BRONJ terminolojisinin ‘ilaçlara bağlı çene kemiği osteonekrozu (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw [MRONJ])’ olarak güncellenmesinin daha doğru olduğunu bildirmiştir.^{3, 4} Bununla birlikte, ilaçların tek başlarına daha az sıklıkla osteonekroza neden olduğu, birlikte kullanımlarının veya kortikosteroid gibi daha başka ilaçlarla kombine kullanımlarının MRONJ’un gelişme ihtimalini arttırdığı bildirilmektedir.⁵

Günümüzde çene kemiklerinde meydana gelen osteonekrozun patofizyoloji mekanizması tam olarak anlaşılammıştır.¹ Etiyolojisinde ilaçlar ve kimyasal ajanlar dışında Tip 2 diyabet, hipertansiyon, endokrin bozukluklar, renal hastalıklar, hiperlipidemi, romatizmal hastalıklar, komorbidite, damarsal bozukluklar, immün sistem hastalıkları, maligniteler gibi sistemik hastalıklar; kötü oral hijyen, periodontal ve periapikal enfeksiyonlar, diş çekimi, oklüzal travma gibi lokal faktörler ve multiple myeloma hastalarında sitokrom P450 CYP2C8 tek gen polimorfizmi gibi genetik faktörler rol oynar.^{1, 6-10}

Bu derlemenin amacı çene kemiklerinde görülen osteonekrozun etiyolojisinde rol oynayan ilaçlar ve ajanlarla ilgili bilgi vermektir.

ÇENELERDE OSTEONEKROZA NEDEN OLAN İLAÇLAR

1. Antirezorptif İlaçlar

a. Bifosfonatlar

Antirezorptif ilaç grubundan olan bifosfonatlar kemik mineralizasyonunu düzenleyen endojen inorganik pirofosfatların stabil karbon analoglarıdır.^{5, 11} Nitrojen içeriklerine göre bifosfonatlar aminobifosfonatlar (nitrojen içeren)

ve alkilbifosfonatlar (nitrojen içermeyen) olmak üzere iki gruptan oluşmaktadır.¹² Aminobifosfonatlar alkilbifosfonatlardan 100-2000 kat daha güçlü etkiye sahiptir.¹³ Alkilbifosfonatlar birinci kuşak bifosfonatlar olup bilinen en eski bifosfonatlardır (Tablo 1).^{14, 15} Vücutta metabolize olma hızları fazladır.¹⁶ İkinci ve üçüncü kuşak bifosfonatlar ise nitrojen içeren uzun R2 zincirlerine sahip aminobifosfonatlardan oluşur.^{13, 14}

Bifosfonatlar antirezorptif etkileri nedeniyle osteoporoz, osteopeni, Paget hastalığı, osteoskleroz, fibröz displazi, osteogenezis imperfekta gibi kemik metabolizması hastalıkları; kemiğe metastaz yapan maligniteler ve multiple myeloma tedavisinde kullanılır.^{17, 18}

Bifosfonatların kemiğe yüksek afiniteleri vardır ve tutulduğu tek doku kemik dokusudur.¹ Özellikle kemikteki aktif remodelasyon alanlarındaki hidroksiapatitlere bağlanarak rezorpsiyonundan sorumlu hücreler olan osteoklastların aktivitesini inhibe ederler. Böylelikle kemik turnoverında azalma, kemik mineral yoğunluğunda artış ve serum kalsiyum düzeyinde azalma görülür.⁷

Osteoklastik aktivitenin inhibisyonunda iki mekanizma rol oynar:

✓ Osteoklast prekürsörü hücrelerin farklılaşmasını engelleme

✓ Osteoklastların apoptozisini indükleme

Bu mekanizmalar sonucunda kemik dokuda yeni rezorbsiyon alanlarının oluşumu önlenir, ancak mevcut yıkım alanlarının tamiri gerçekleşmez.¹⁸

Bifosfonatlar remodeling sırasında kemik rezorpsiyonu oluşacak lakunalarda birikir ve rezorpsiyon döneminde serbestleşerek osteoklastlar tarafından absorbe edilir.^{11, 15}

Nitrojen içeren ve içermeyen bifosfonatların hücre içinde etkileri farklıdır. Alkilbifosfonatlar osteoklastlar tarafından hidrolize

olamayan adenozin trifosfat analoglarını inaktive etmek amacıyla metabolize edilirler. Bunun sonucunda sitotoksik etki oluşur ve programlı hücre ölümü indüklenir.¹

Aminobifosfonatlar ise osteoklast hücrelerinde, hücre içi kolesterol üreten mevalonat yolunun temel enzimlerinden olan farnesil difosfat sentetazı inhibe eder. Böylelikle osteoklastların enerji üretim mekanizması etkilenir ve fonksiyonları bozular. Buna bağlı olarak osteoklastların kemik rezorpsiyonunu oluşturabilmesi için gereken yüzey özellikleri oluşamaz, osteoklastik aktivite baskılanmış olur.^{3, 13}

Bifosfonatlar, osteoklast hücrelerinin inhibisyonuna neden olarak kemiğin iyileşme ve remodelasyonunu bozar, nekrotik kemiğin rezorbe olmayıp bölgede kalmasına neden olur. Ayrıca antianjiyogenik etkileriyle yeni kan damarı oluşumunu engeller ve bölgesel kan damarlarında obliterasyona neden olarak kan desteğini bozar.⁶

Bifosfonatların osteoblastlara olan etkisi, osteoklastlar kadar iyi anlaşılamamıştır.¹³

Aminobifosfonatların düşük dozlarda kullanımı osteoblast farklılaşmasını ve kemik yapımını indüklerken, yüksek dozlarda kullanımı osteoblast hücrelerine sitotoksik etki göstererek programlı hücre ölümüne neden olur.¹⁹

Bifosfonatlar kemikte yeterli konsantrasyona ulaştıklarında kemiğe komşu yumuşak dokuda toksik etki oluşturmaya başlarlar.²⁰ Bu ilaçlar kolesterol üretiminden sorumlu farnesil difosfat sentetaz enzimini inhibe ettiklerinden, oral epitelde keratinositlerin apoptozisine neden olmadan hücre proliferasyonu engellerler. Böylelikle oral kavitedeki mukoza bütünlüğü bozular ve iyileşme gecikir.²¹

Aminobifosfonatlar tümör hücrelerinin programlı hücre ölümünü indükleme, interselüler bölgeye tümör hücrelerinin adhezyonunu önleme,

tümör invazyonunu engelleme ve metastazların kontrolü ile antitümöral etki gösterirler.^{3, 13} Bu etkiler dışında vasküler endotelial büyüme faktörün sirkülasyonunu azaltması, endotelial hücre fonksiyonunu ve proliferasyonunu inhibe etmesi, kapiller formasyonu azaltması ile antianjiojenik etkisi de bulunmaktadır.²²

Bifosfonatların biyoyararlanımları kişiden kişiye farklılıklar göstermekle birlikte, oral kullanımda gastrointestinal sistemde emildikten sonra karaciğer ve barsak duvarında biyotransformasyon tepkimeleri ile etki kaybına uğradıklarından biyoyararlanımları daha düşüktür. İntravenöz (IV) yolla kullanımda ise sistemik dolaşıma direkt geçtiklerinden biyoyararlanımları maksimumdur. Lipit afiniteleri düşük olduğundan oral kullanımda GIS alandan ilacın %1'i, IV kullanımda yaklaşık %50'si kemiğe ulaşabilmektedir.^{1, 6}

Bifosfonatların kandaki ortalama ömürleri oldukça kısa olabilmesine (30 dakika, 2 saat gibi) rağmen, iskeletesel yarı ömrü 10 yıl kadar uzun bir zaman gösterebilir.⁶

Bifosfonatlar nefrotoksik ilaçlar olup, %50'si kemikler tarafından emildikten sonra geri kalanı metabolik değişime uğramadan renal yoldan atılır.³

b. Rank-1 İnhibitörleri

Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör Kappa B (RANK) ve Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör Kappa B Ligand (RANKL) protein yapıda moleküller olup, TNF reseptör süper ailesinin üyeleridir.²³ RANK' ın RANKL ile bağlanması, hematopoetik monosit/makrofaj prekürsörü hücrelerden osteoklastların farklılaşmasını ve olgun osteoklastların aktivasyonunu sağlar. RANK ve RANKL osteoklastların formasyonu, fonksiyonu ve sağ kalımı için gereklidir.²⁴

Denosumab RANKL'a karşı tamamen hümanize monoklonal antikor (sadece antijen bağlayan bölgesi fareden, geri kalan değişken ve sabit bölgeleri insan kaynağından oluşturulan antikorlar) olan antirezorptif ajandır.²⁵ Denosumab RANK-RANKL etkileşimini inhibe eder, osteoklast maturasyonunu engeller ve osteoklastla indüklenen kemik yıkımının azalmasına neden olur.³ Antirezorptif etkileri nedeniyle osteoporoz ve solid tümörlere bağlı kemik metastazının tedavisinde kullanılır.⁷

Denosumab bifosfonatlardan farklı olarak RANKL blokajı ile osteoklast oluşumunu ve aktivitesini azaltarak, kemik rezorpsiyonunu programlı hücre ölümüne yol açmadan inhibe eder.²⁶

Denasumabın kullanım sıklığı 6 ayda bir olup yarılanma ömrü yaklaşık 1 aydır, kemikte depolanmaz ve ilaç uygulaması bittikten sonra etkileri hızlı bir şekilde geriler.^{14, 27}

Denosumab nefrotoksik değildir, bu nedenle böbrek disfonksiyonu olan kemik metastazlı hastalarda bifosfonatlara alternatif olarak kullanılabilir.²⁸

Farklı moleküler etki mekanizmalarına rağmen denosumab veya bifosfonat kullanan hastalarda görülen MRONJ'un klinik olarak ayırt edilmesi güç ve görülme sıklığı birbirine yakındır.⁷ Denosumab ile ilişkili görülen MRONJ'un patofizyolojisi günümüzde tam olarak anlaşılmamıştır.^{7, 29}

2. ANTİANJİOJENİK İLAÇLAR

Renal hücreli karsinom, gastrointestinal tümörler ve diğer solid tümörlerin tedavisinde kullanılan antianjiyojenik ilaçlar, anjiogenez sinyal iletim yollarını inhibe ederek yeni kan damarı oluşumunu engellerler.^{30, 31}

Bevacizumab, aflibercept, temsirolimus, everolimus, sunitinib bu gruba giren ilaçlardır. Bevacizumab ve aflibercept vasküler endotelial büyüme faktörü sinyal iletimini, temsirolimus ve everolimus

rapamisinin mekanistik hedefinin sinyal iletimini ve sunitinib reseptör tirozin kinaz sinyal iletimini inhibe eder.³¹

Bevacizumab anjiogenezisi bloke ederek, tümörün büyümesi için gerekli olan yeni damar oluşumunu engeller ve tümörün büyümesini, invazyonunu ve metastazını önler.³² Bevacizumab kemoterapi ilaçları ile kombine verildiğinde tümörlerde hücreler arası basıncı düşürdüğü, tümörün oksijenlenmesini arttırdığı, kemoterapi ilaçlarının tümöre ulaşma ve onunla etkileşmesine yardımcı olduğu bulunmuştur.³³

Sunitinib anjiogenezin indüksiyonunu, çevre dokulardaki fibroblastları ve endotel hücrelerini inhibe ederek tümörün gelişimini engeller. IV yolla bifosfonat kullanan hastalarda, sunitinib tedavisi sonucunda ciddi şekilde oral mukozit görülmektedir. Bu sebepten sunitinibin MRONJ'a neden olabileceği düşünülmüştür.^{34, 35}

Antianjiyojenik ajanlar, yeni kan damarı oluşumunu engellemesi ile yara iyileşmesi veya osteoklast diferansiyasyonu üzerindeki etkileri nedeniyle çene kemiklerinde osteonekroza yol açabilir. Bu ilaçların bifosfonat veya denosumab ile birlikte kullanılmasının MRONJ insidansını artırdığı gözlenmiştir.³⁰

Bevacizumab, aflibercept ve sunitinibin etiketlerine MRONJ'a sebep olabileceğine dair uyarı eklenmiştir.⁷

3. TİROZİN KİNAZ İNHİBİTÖRLERİ

Tirozin kinaz, büyüme faktör sinyallerinin modülasyonunda önemli rol oynayan enzimdir. Malign tümörlerde hücre büyümesi ve çoğalmasını sağlayarak metastaza neden olabilirler. Tirozin kinaz inhibitörlerinin kullanımı, bu enzimin aktivitesini inhibe etmeyi ve tümör hücreleri tarafından aşırı eksprese edilen molekülleri bloke etmeyi amaçlar.³⁶ Tirozin kinaz inhibitörleri, renal hücreli karsinom, gastrointestinal stromal tümör ve nöroendokrin tümör ve ayrıca lösemi gibi hematolojik malignitelerin tedavisinde kullanılır (Tablo 2).³⁶⁻⁴³ Günümüzde kullanılan tirozin kinaz inhibitörlerinin %27'sinin çene kemiklerinde osteonekroza neden olduğu bildirilmiştir. Bu durumun mekanizması tam olarak anlaşılmasına rağmen bu ilaçların antianjiyogenik etkisinden kaynaklandığı düşünülmektedir.⁴⁴

4. MONOKLONAL ANTİBODYLER

Spesifik biyolojik markerların hedefi olarak kullanılan monoklonal antibodylerin üretimi hızla gelişen bir biyoteknoloji alanıdır. Kanser, enflamatuvar ve otoimmün birçok hastalığın tedavisinde kullanılan monoklonal antibodyler oldukça spesifik ilaçlardır. Bu ilaçlar hücre içi olarak etki etmeyecek kadar büyük olduklarından hücre yüzeyine etki ederler. İlaç adı sonundaki “-Mab” eki ilacın bir monoklonal antibadi olduğunu gösterir.^{45, 46}

Monoklonal antibodyler kanser tedavisinde, hücre büyümesi ve farklılaşmasında rol oynayan yüzey antijenlerine bağlanarak kanser hücrelerini hedef alır. Spesifik antijenlere bağlandıktan sonra hücrelerde yıkım başlatırlar, doğrudan programlı hücre ölümünü ve ayrıca immün hücre aracılı kanser hücrelerinin ölümünü uyarabilir. Ek olarak, anjiyogenezi inhibe ederek ve tümöre kan desteğini azaltarak yeni kan damarlarının gelişimini engelleyebilirler.⁴⁶

Çoğu monoklonal antibody IV olarak uygulanırken, bazıları subkutan uygulanır ve uygulama sıklığı, ilaca ve tedavi edilen hastalığa bağlıdır.^{45, 46}

Monoklonal antibodyler kemik remodelingini vasküler endotelial büyüme faktörü üzerindeki etkileriyle ve tümör nekrotizan faktörü α 'yı inhibe ederek etkileyebilir. Bu ilaçlar yara iyileşmesinde gecikme, ardından değişen kemik turnoverı ve yeni kan damarı gelişiminde azalma ile osteonekroz gelişme riskini arttıran immüniteyi baskılayıcı etkilere sahiptir. Monoklonal antibody kullanımı ile çene kemiklerinde osteonekroz gelişimi rapor edilmiştir ancak net bir teori mevcut değildir (Tablo 3).⁴⁷⁻⁵⁰

5. ÇENE KEMİKLERİNDE OSTEONEKROZA SEBEBİYET VEREN DİĞER AJANLAR

MRONJ oluşumuna neden olan diğer ajanlar arasında arsenik trioksit, mTOR inhibitörlerinden everolimus, metotreksat, kokain, oksikodon, metamfetamin ve dental tedavi sırasında kullanılan bazı kimyasal ajanlar yer almaktadır.

Arsenik Trioksit

Geçmiş yıllarda diş hekimliğinde hekimliğinde enflame pulpanın tedavisinde kullanılan arsenik trioksit, günümüzde multiple myeloma ile özellikle yüksek riskli ve nüks görülen lösemi vakalarının tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır.¹² Kanser

hücrelerine etkisi tam olarak anlaşılammış olup, hücrelerde programlı hücre ölümüne neden olduğu ve anjiogenezi inhibe ettiği düşünülmektedir. Arsenik trioksitin toksik bir madde olduğu ve hepatit, ventriküler aritmi, böbrek yetmezliği ve mukozit gibi yan etkilere neden olduğu bilinmektedir. Arsenik trioksit tedavisi alan akut miyelositik lösemi hastasında MRONJ görüldüğü bildirilmiştir.⁴³

Everolimus (mTOR İnhibitörü)

Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR), hücre büyümesi ve çoğalmasında yer alan bir proteindir. Kanser gibi hücre çoğalmasının neden olduğu hastalıkların tedavisi için kullanılmak üzere mTOR inhibitörleri geliştirilmiştir. Everolimus, immünosüpresyon ve kanser tedavisinde özellikle renal hücreli karsinom, nöroendokrin kanserler ve meme kanserinde kullanılan birinci nesil bir mTOR inhibitörüdür.³⁶ Everolimus (Afinitor®) ile tedavi edilen meme kanseri öyküsü olan hastada spontan gelişen MRONJ görüldüğü bildirilmiştir.⁸

Metotreksat

Metotreksat, romatoid artrit ve psoriatik artrit dahil olmak üzere birçok otoimmün hastalığın birinci

basamak sistemik tedavisinde kullanılan anti-romatizmal ilaçtır. Metotreksat kemoterapötik dozlarda osteoklast yoğunluğunu azaltarak, kemik formasyonu ve mineralizasyonu engeller. Osteoklastogenez ve osteoblastik proliferasyon üzerindeki inhibe edici etkisi MRONJ ile ilişkilendirilmiştir.⁴⁵

Kokain

Geçmiş yıllarda düşük dozlarda anestezi ajan olarak kullanılan kokain, günümüzde uyarıcı ve keyif verici bir madde olarak yüksek dozlarda kullanılmaktadır.⁴⁶ Kokainin semptomimetik etkisi ile şiddetli vazokonstriksiyon oluşur ve dokularda meydana gelen iskemi sonucu nekroz görülebilir. Genellikle inhalasyon yoluyla alınır ve uzun süreli kullanımda daha sık maksillada septum ve palatinal kemikte olmak üzere, MRONJ'a neden olabilir.¹³

Oksikodon

Oksikodon, genellikle operasyon sonrası ağrı kontrolü ve onkoloji hastalarının şiddetli ağrılarının baskılanması amacıyla reçete edilen güçlü narkotik analjeziktir. Literatürde ezilmiş oksikodon (OxyContin®) tabletlerini intranazal yolla uyarıcı ve keyif verici bir madde olarak kullanan hastada maksiller osteonekroz

bildirilmiştir. Vazoaktif olmayan ve osteonekroz yapma mekanizması tam olarak anlaşılamayan oksikodonun ezilmiş tabletlerinin kronik inflamasyona neden olarak MRONJ geliştirdiği düşünülmüştür.⁴⁷

Metamfetamin

Uyarıcı ve halüsinasyon özelliği olan metamfetamin, amfetaminin sentetik N-metil analogudur. Keyif verici madde olarak kullanımında inhalasyon yolu, daha hızlı bir öforik etki sağladığı ve insan immün yetmezlik virüsü (HIV) bulaşma riskini azalttığı için daha sık kullanılır. Osteonekroz yapma mekanizması tam olarak anlaşılmayan metamfetaminin içeriğinde bulunan beyaz fosforun çenelerde direkt toksik etki yaptığı düşünülmüştür. Literatürde çene osteonekrozunun etiolojisinde metamfetamin kullanımı açıkça tanımlanmasa da ilişkili olabileceği bildirilmiştir.⁴⁸

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler pek çok otoimmün hastalık, enflamatuvar durum ve alerjik reaksiyonda kullanılan immunsupresyon ve antiinflamatuvar etkiler gösteren ilaç grubudur. Kortikosteroidler vasküler endotelial büyüme faktörünü baskılayarak, direkt olarak anjiogenezi etkiler. Osteoklast

ve osteoblast öncülü hücrelerin baskılanmasıyla erken programlı hücre ölümüne sebep olur.⁴⁹ Kortikosteroid tedavisinin osteonekroz riskini arttırdığı bildirilmiştir. Özellikle bifosfonat ve kortikosteroidi birlikte kullanan hastalarda daha kısa sürede ve daha şiddetli osteonekroz geliştiği belirlenmiştir. Bu durumda ilaç kesilse dahi iyileşmenin çok yavaş olduğu bildirilmiştir.⁵⁰

Dental tedavide kullanılan ajanlar

Çene kemiklerinde nadir de olsa dental tedavi sırasında kullanılan lokal anestezi, asit etching ve adezivler kaynaklı osteonekroz vakaları bildirilmiştir.¹³

SONUÇ

Günümüzde çene kemiklerinde görülen osteonekrozun epidemiyolojisi ve patofizyolojisi konusundaki bilgiler ve tedavi protokolleri hala kısıtlıdır. Yakın gelecekte çenelerin osteonekrozunun etkeni olarak farklı etki mekanizmaları olan yeni ilaç ve ajanların bulunacağı düşünülmektedir. Bu nedenle tıp ve diş hekimleri hastaların kullandıkları ilaçlara karşı dikkatli olmalı, konsültasyonlarla ve koordineli tedavi yaklaşımlarıyla ilerde ortaya

çıkabilecek osteonekroz vakaları önlenmeye çalışılmalıdır.

Çıkar Çatışması: Yazarlar herhangi bir çıkar çatışmasının bulunmadığını bildirmiştir.

Çalışmaya Yapılan Katkılar

Fikir/ Kavram: Sinem Sırlı Yılmaztürk

Tasarım: Esin Bozdemir, Sinem Sırlı Yılmaztürk

Denetleme/ Danışmanlık: Esin Bozdemir

Veri Toplama ve İşleme: Sinem Sırlı Yılmaztürk

Analiz ve Yorum: Esin Bozdemir

Kaynak Taraması: Sinem Sırlı Yılmaztürk

Makale Yazımı: Sinem Sırlı Yılmaztürk, Esin Bozdemir

Eleştirel İnceleme: Esin Bozdemir

KAYNAKLAR

1. Biçer AZY. Bifosfonatlar ve çenelerde görülen osteonekroz. *Acta Odontologica Turcica* 2013;30(1):35-8.
2. Ertaş ET, Atıcı MY. Bifosfonatlar ve çene kemiğinde görülen osteonekroz. *Selcuk Dental Journal* 2015; 2: 91-100.

3. Yazıcı T, Şentürk M, Koçer G. İlaça Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Görülen Osteonekroz (Mronj): Derleme. *Süleyman Demirel Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi*. 2017; 8(2): 50-57.
4. Duygu Çapar G, Cabbar F, Yalçın M, Özçakır Tomruk C. İlaçlara Bağlı Çene Kemliği Osteonekrozu: Derleme. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2016; 25(13): 0-0.
5. Doğan Onur Ö, Atalay B. Antirezorptif İlaç Tedavisinin Ağızda Yarattığı Sorunlara Güncel Yaklaşım. Ünür M, editör. *Ağız Kanserlerinin Tanı, Tedavi ve Prognuzu*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.34-9.
6. Tozoğlu S, Şimşek Kaya G. Çenelerde Görülen Bifosfonatlarla İlişkili Osteonekrozlar. *Türkiye Klinikleri J Oral Maxillofac Surg-Special Topics*. 2016;2(2):131-42.
7. Ersan N. Çenelerin İlaç Kullanımına Bağlı Nekrozu (MRONJ): Hangi Noktadayız? İlgüy D, editör. *Ağız Hastalıkları*. Ankara: Türkiye 2018. p.86-97.
8. Yamamoto D, Tsubota Y, Utsunomiya T, Sueoka N, Ueda A, Endo K, Yoshikawa K, Kon M. Osteonecrosis of the jaw associated with everolimus: A case report. *Mol Clin Oncol*. 2017;6(2):255-257.
9. Campisi G, Di Fede O, Musciotto A, Lo Casto A, Lo Muzio L, Fulfaro F, Badalamenti G, Russo A, Gebbia N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): run dental management designs and issues in diagnosis. *Annals of Oncology*. 2007;18:168-172.
10. Onur ÖD, Kurtuluş B, Çevik P. Bifosfonat Kullanan Hastalarda Oral Cerrahi Uygulamalarda Karşılaşılabilecek Sorunlar Ve Tedavisi Oral Complications And Treatments In Patients Receiving Bisphosphonates. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry* 2009;43:113-22.
11. SS Soydan, F Veziroğlu Şenel, K Araz. Bisfosfonata bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekrozun patogenezi ve tedavisi. *Hacettepe Üni. Diş Hek. Fak. Derg.* 2009;33(3):61-8.
12. Süer B, Coşkunes F, Sinanoğlu A, Atıl F, Koçyiğit İ, Kan B, Tekin U. Bifosfanat kullanımına bağlı çenelerde gelişen osteonekrozlar: Çok merkezli retrospektif çalışma. *Selcuk Dental Journal*. 2014; 1(2): 83-77.
13. Magremanne M, Picheca S, Reyhler H. Etiologic diagnosis of jaw osteonecrosis, other than bisphosphonate and radiotherapy

- related osteonecrosis. Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale. 2014;115(1):45-50.
14. Tenore G, Palaia G, Gaimari G et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ): Etiological Update. *Senses Sci* 2014; 1 (4):147-152.
 15. Eid A, Atlas J. The role of bisphosphonates in medical oncology and their association with jaw bone necrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2014;26(2):231-7.
 16. Cizmeci Senel F, Saracoglu Tekin U, Durmus A, Bagis B. Severe Osteomyelitis of the Mandible Associated With the Use of Non-NitrogenContaining Bisphosphonate (Disodium Clodronate): Report of a Case. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(3):562-565.
 17. Göller Bulut D, Özcan G, Avcı F. Assessment Of Osseous Density Changes In Patients With Medication-Related Osteonecrosis Of The Jaws Using Cone-Beam Ct: A Case Control Study. *Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2018; 20(2): 146-138.
 18. Pozzi S, Anesi A, Generali L, Bari A, Consolo U, Chiarini L. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Complications in Endodontic Surgery: Springer* 2014. p. 153-65.
 19. Naidu A, Dechow PC, Spears R, Wright JM, Kessler HP, Opperman LA. The effects of bisphosphonates on osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106(1):5-13.
 20. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007;41(3):318-20.
 21. Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S, Garrett-Sinha L, Raghavan S. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(5):839-47.
 22. Green JR. Antitumor effects of bisphosphonates. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society* 2003;1;97(3):840-7.
 23. Kurban S, Mehmetoglu I: Osteoprotegerin, RANK and RANK ligand. *Turkish Journal Of Biochemistry-Türk Biyokimya Dergisi* 2007;32(4):178-184.
 24. Balta O, Kurnaz R, Aytekin K, Aşçı M, Gedikbaş M, Bostan B. Denosumab Therapy in Giant Cell Bone Tumor: Review of

- Literature. *Acta Oncologica Turcica* 2017;50(3): 250-258.
25. Diz P, López-Cedrún JL, Arenaz J, Scully C. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *J Am Dent Association* 2012;143(9):981-4.
 26. Katsarelis H, Shah NP, Dhariwal DK, Pazianas M. Infection and medication-related osteonecrosis of the jaw. *J Dent Res*. 2015;94(4):534-9.
 27. Hamadeh IS, Ngwa BA, Gong Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Cancer Treatment Reviews*. 2015;41(5):455-64.
 28. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, Janjan NA, Barlow WE, Biermann JS, et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(9): 1221-7.
 29. Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *The Lancet*. 2011; 377(9768): 813–22.
 30. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72(10):1938-56.
 31. Patel V, Kelleher M, Sproat C, Kwok J, McGurk M. New cancer therapies and jaw necrosis. *British Dental Journal* 2015;219(5):203-7.
 32. Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nature Reviews Cancer*. 2002;2(10):727-39.
 33. Bernold DM, Sinicropo FA. Advances in chemotherapy for colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(7):808-21.
 34. Hoefert S, Eufinger H. Sunitinib may raise the risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: presentation of three cases *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 110(4): 463-9.
 35. Fleissig Y, Regev E, Lehman H. Sunitinib related osteonecrosis of jaw: a case report *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2012; 113(3):1-3.
 36. King R, Tanna N, Patel V. Medication-related osteonecrosis of the jaw unrelated to

- bisphosphonates and denosumab- a review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2019;127(4):289-299.
37. Viviano M, Rossi M, Cocca S. A rare case of osteonecrosis of the jaw related to imatinib. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg.* 2017;43(2):120-124.
38. Garuti F, Camelli V, Spinardi L, Bucci L, Trevisani F. Osteonecrosis of the jaw during sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma. *Tumori Journal.* 2016;102(Suppl. 2):69-70.
39. Antonuzzo L, Lunghi A, Giommoni E, Brugia M, Di Costanzo F. Regorafenib Also Can Cause Osteonecrosis of the Jaw. *J Natl Cancer Inst.* 2016;108(4).
40. Patel V, Sproat C, Kwok J, Tanna N. Axitinib-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017;124(5):257-260.
41. Jung TY. Cases MS. Osteonecrosis of jaw after antiangiogenic agent administration in a renal cell carcinoma patient. *Oral and Maxillofacial Surgery Cases* 2017;3(2):27-33.
42. Marino R, Orlandi F, Arecco F, Gandolfo S, Pentenero M. Osteonecrosis of the jaw in a patient receiving cabozantinib. *Aust Dent J.* 2015;60(4):528-31.
43. Abel Mahedi Mohamed H, Nielsen CEN, Schiodt M. 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 Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2018;125(2):157-163.
44. Arora A, Scholar EM. Role of tyrosine kinase inhibitors in cancer therapy. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;315(3):971-9.
45. Baldo BA. Adverse events to monoclonal antibodies used for cancer therapy: Focus on hypersensitivity responses. *Oncoimmunology* 2013;2(10):e26333.
46. Coulson A, Levy A, Gossell-Williams M. Monoclonal Antibodies in Cancer Therapy: Mechanisms, Successes and Limitations. *West Indian Med J* 2014;63(6):650.
47. Weigert K, Lewgoy J, Mazzoleni DS, Franco FR, Enríconı L, Sasso JH. Rituximab And Osteonecrosis of The Jaws: Case Study. *Oral Medicine, Oral Pathology* 2014;117(2):188-9.
48. Rustemeyer J, Melenberg A, Junker K, Sari-Rieger A. Osteonecrosis of the maxilla

related to long-standing methamphetamine abuse: a possible new aspect in the etiology of osteonecrosis of the jaw. *Oral Maxillofac Surg* 2014;18:237–241.

49. Cassoni A, Romeo U, Terenzi V, Della Monaca M, Rajabtork Zadeh O, Raponi I, Fadda MT, Polimeni A, Valentini V. Adalimumab: Another

Medication Related to Osteonecrosis of the Jaws? *Case Rep Dent.* 2016;2016:2856926.

50. Chiu CT, Chiang WF, Chuang CY, Chang SW. Resolution of oral bisphosphonate and steroid-related osteonecrosis of the jaw--a serial case analysis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010;68(5):1055-63.

TABLÖLAR

Tablo 1. Günümüzde kullanılan bifosfonatların endikasyonları, kullanım dozu, doz aralığı ve veriliş yolu^{14, 15}

	Nitrojen içerme	Bifosfonat	Ticari İsim	Endikasyon	Kullanım
Birinci kuşak	-	Etidronat	Difosfen ® Osteum ®	Paget Malignite sonrası hiperkalsemi	Oral Aralıklı 200- 400 mg
Birinci kuşak	-	Tiludronat	Skelide ®	Paget	Oral 200mg Aralıklı
İkinci kuşak	+	Alendronat	Fosamax ®	Osteoporoz	Oral Günlük 10 mg Haftalık 70 mg

Çene Kemiklerinin Osteonekrozuna Neden Olan İlaçlar ve Ajanlar

İkinci kuşak	+	Pamidronat	Aredia®	Kemik metastazı Multiple myeloma Malignite sonrası hiperkalsemi	IV Aralıklı 3 haftada bir 90 mg
Üçüncü kuşak	+	Risedronat	Actonel® Acrel®	Osteoporoz	Oral Günlük 5 mg Haftalık 35mg
Üçüncü kuşak	+	İbandronat	Boniva®	Osteoporoz	Oral/ IV Günlük 2.5 mg Aylık 150 mg 3 ayda bir 3mg
Üçüncü kuşak	+	Zoledronat	Zometa®	Osteoporoz Kemik metastazı	IV Aralıklı, 3 haftada bir 4mg- yılda 5 mg

Tablo 2. Günümüzde kullanılan tirozin kinaz inhibitörleri, endikasyonları, kullanım yolu ve bu ilaçlara bağlı gelişen MRONJ olguları³⁶⁻⁴³

Tirozin kinaz inhibitörü (Ticari isim)	Endikasyon	Kullanım yolu	Tirozin kinaz inhibitörüne bağlı gelişen MRONJ olgusu
Imatinib (Gleevec®)	Kronik myeloid lösemi Akut lenfoblastik lösemi Metastatik gastrointestinal stromal tümör	Oral	72 yaşında metastatik gastrointestinal tümör bulunan erkekte hastada alt sağ ikinci molar çekimi sonrası gelişen MRONJ
Sorafenib (Nexavar®)	İleri evre hepatoselüler kanser Metastatik tiroid karsinom İleri evre renal hücreli karsinom	Oral	74 yaşında hepatoselüler karsinom bulunan erkekte hastada mandibulada gelişen MRONJ
Regorafenib (Stivarga®)	Metastatik gastrointestinal stromal tümör Kolonorektal kanser	Oral	59 yaşında kolorektal kanser bulunan kadında hastada maksillada gelişen MRONJ

Axitinib (Inlyta®)	Renal hücreli karsinom Tiroid karsinom	Oral	67 yaşında metastatik renal hücreli karsinom bulunan kadın maksillada gelişen MRONJ
Pazopani b (Votrient ®)	İleri evre renal hücreli karsinom Yumuşak doku sarkomu	Oral	62 yaşında renal hücreli karsinom bulunan kadın hastada mandibulada gelişen MRONJ
Cabozant anib (Cometri q®)	Renal hücreli karsinom Tiroid karsinom	Oral	51 yaşında medüller tiroid kanser bulunan kadın hastada sol mandibula birinci molar çekimi sonrası gelişen MRONJ
Dasatinib (Sprycel ®)	Kronik myeloid lösemi Akut lenfoblastik lösemi	Oral	53 yaşında lösemi bulunan kadın hastada mandibulada gelişen MRONJ

Tablo 3. Günümüzde kullanılan monoklonal antidyler, endikasyonları, kullanım yolu ve bu ilaçlara bağlı gelişen MRONJ olguları⁴⁷⁻⁵⁰

Monoklonal antibody (Ticari isim)	Endikasyon	Kullanım yolu	Monoklonal antibody kullanımına bağlı gelişen MRONJ olgusu
Rituximab (Rituxan®)	Non-Hodgkin lenfoma Kronik lenfositik lösemi Romatoid artrit	IV	39 yaşında Non-Hodgkin lenfoma bulunan erkek hastada osteonekroz gelişimi 56 yaşında POEMS sendromu (polinöropati, organomegali, endokrinopati, monoklonal proteinemi ve cilt lezyonları ile karakterize nadir bir hastalık) bulunan erkek hastada mandibulada MRONJ gelişimi
Adalimumab (Humira®)	Romatoid artrit Psöriatik artrit	Subkutan	63 yaşında idiyomatik artrit bulunan kadın hastada mandibulada MRONJ gelişimi

	Ankilozan spondilit Chron hastalığı		
Infliximab (Remicade®)	Romatoid artrit Ülseratif kolit Ankilozan spondilit Chron hastalığı Psöriazis	IV	49 yaşında Chron hastalığı bulunan kadın hastada mandibulada MRONJ gelişimi
