



## İLAÇLARA BAĞLI ÇENE KEMİĞİ OSTEONEKROZU: DERLEME

### MEDICATION RELATED JAW OSTEONECROSIS: REVIEW

Yrd. Doç. Dr. Gonca DUYGU ÇAPAR\*

Dr. Fatih CABBAR\*\*

Dt. Gül Merve YALÇIN\*\*

Doç.Dr. Ceyda ÖZCAKIR TOMRUK\*\*

**Makale Kodu/Article code:** 2057

**Makale Gönderilme tarihi:** 09.01.2015

**Kabul Tarihi:** 03.04.2015

#### ÖZET

Bisfosfonatlar (BPs) metastatik kemik tümörlerinin önlenmesinde, osteoporoz ve Paget hastalığının tedavisinde sıklıkla tercih edilen antirezorptif ilaçlardır. 2003 yılında çene kemiklerinde osteonekroza neden olduğu tanımlanmıştır. BPs'lerin yanısıra, çene kemiklerinde diğer antirezorptif ve antianjiyogenik ilaçların da etken olduğu osteonekroz vakalarının artması nedeniyle, Amerikan Oral ve Maksillofasiyel Cerrahlar Birliği tarafından 2014 yılında "bisfosfonata bağlı gelişen osteonekroz (BİÇKON)" terminolojisinin "ilaçlara bağlı gelişen osteonekroz (İÇKON)" olarak değiştirilmesinin daha doğru bir tanım olduğu bildirilmektedir. Literatürde, BİÇKON vakalarının derlendiği veya diğer antirezorptif ve antianjiyogenik ilaçların etkeni olduğu bir çok çalışma bulunmasına rağmen, tüm bu ilaçların birlikte değerlendirildiği çalışma sayısı oldukça azdır. Bu derlemenin amacı; antirezorptif ve/veya antianjiyogenik ilaçların neden olduğu çene osteonekrozunun patofizyolojisinin, risk faktörlerinin ve çeşitli tedavi seçeneklerinin değerlendirilmesidir.

**Anahtar kelimeler:** antirezorptif tedavi, antianjiyogenik tedavi, çene kemiği nekrozu, ilaç ile ilişkili osteonekroz

#### ABSTRACT

Bisphosphonates (BPs) often preferred antiresorptive drugs which used in preventing metastatic bone tumors, in the treatment of osteoporosis and Paget's disease. In 2003 it was identified as the cause of osteonecrosis of the jaw bone. Besides BPs, due to the growing number of osteonecrosis cases associated with other antiresorptive and antiangiogenic therapies, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons recommends changing the terminology of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) and favors the term medication related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) in 2014. Although numerous studies of bisphosphonate related osteonecrosis cases or other antiresorptive drugs and antiangiogenic drugs related osteonecrosis cases have been in the literature, all of these drugs have been evaluated together in a few studies. The aim of this review was to evaluate present knowledge about the pathophysiology, risk factors and alternative treatment methods of antiresorptive or antiangiogenic drugs related osteonecrosis of the jaws.

**Keywords:** antiresorptive therapy, antiangiogenic therapy, jaw bone osteonecrosis, medication related osteonecrosis

#### GİRİŞ

Bisfosfonatlar (BPs) metastatik kemik tümörlerinin önlenmesinde, osteoporoz ve Paget hastalığının tedavisinde sıklıkla tercih edilen ilaçlardır. 2003 yılında çene kemiklerinde osteonekroza neden olduğu tanımlanmıştır<sup>1</sup>. BPs'lere bağlı gelişen çene kemiklerinde lokalize osteonekroz vakalarının artması; yaşam kalitesinin negatif olarak etkilenmesi ve morbiditenin

artması araştırmacıları erken dönemde tanımlanmasına ve etkin tedavi şeklinin araştırılmasına yöneltmiştir. BPs'lerin yanısıra, diğer antirezorptif ve antianjiyogenik ilaçların da çene kemiklerinde osteonekroza neden olabileceğinin anlaşılmasıyla, Amerikan Oral ve Maksillofasiyel Cerrahlar Birliği (American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons [AAOMS]) "bisfosfonata bağlı çene kemiği osteonekrozu (BİÇKON)" terminolojisinin "ilaçlara bağlı çene kemiği osteonekrozu

\*Trakya Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

\*\*Yeditepe Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı



(İÇKON) olarak değiştirilmesini önermiştir<sup>2</sup>. Çene kemiklerinde osteonekroza neden olan ilaçlar antirezorptif ilaçlar ve antianjiyogenik ilaçlar olarak tanımlanmaktadır. İntravenöz (IV) ve oral BPs, nükleer faktör kapp-B reseptör aktivatör ligandı (receptor-activated nuclear factor kapp-B ligand [RANKL]) inhibitörleri (denosumab gibi) gibi ilaçlar antirezorptif ilaçlardır (Tablo 1). IV BPs'ler malign tümörlerle ilişkili hiperkalsemi tedavisinde anti-tümoral etkisi nedeniyle, göğüs, prostat ve akciğer gibi kemik metastaz özelliği olan kanserlerin tedavisinde, multipl miyelomda iskeletsel komplikasyonların önlenmesinde sıklıkla kullanılırken, oral BPs'ler ise, sıklıkla osteoporoz ve osteopeni tedavisinde nadiren de olsa Paget hastalığı ve osteonekrozis imperfekta tedavisinde tercih edilmektedirler<sup>3-6</sup>. RANKL inhibitörlerinden olan denosumab, antirezorptif bir ajan olup, osteoklastik aktiviteyi ve osteoklastların olgunlaşmasını engelleyerek kemiğin yeniden yapılmasını negatif yönde etkilerler. Denosumab sıklıkla osteoporotik bireylerde diğer yük taşıyan kemiklerde izlenen kırıkların oluşma riskini ve solid tümörlerde kemik metastazını azaltmak amacıyla uygulanmaktadır. Ayrıca, denosumabın postmenopozal osteoporoz, romatoid artrit veya kanser tedavisinde etkinliğinin BPs'den fazla olduğu ve doz uygulama süresinin ise daha kolay sağlandığı da bildirilmektedir<sup>7</sup>. BPs'den farklı olarak, bu ilacın osteoklastik etkisinin ekstrasüsküler boşluğa dağılarak hücre dışı olması, kemiğe bağlanma özelliğinin olmaması nedeniyle, 6 aylık ilaca ara verilmesi ile osteonekroz riski azalmaktadır<sup>8,9</sup>. Anjiyogenik inhibitörler ise, kan damarı oluşumunda etkili olan çeşitli spesifik moleküllere bağlanarak yada endotelial hücre fonksiyonunu etkileyerek yeni kan damarı oluşumunu engellerler. Bu ajanlardan bazıları; VEGF hedefli monoklonal antikor (bevacizumab), tirozin kinaz inhibitörü (sunitinid), sorafenid, thalidomide, alpha-interferon ve matris metalloproteinazları (matrix metalloproteinase [MMP])<sup>10</sup> (Tablo 2). Bu ilaçlardan sadece bevacizumab ile sunitinid' in İÇKON'a neden olduğu bildirilmiştir<sup>11,12</sup>.

## I. TANIM

Klinik olarak osteonekroza neden olabilen bir çok farklı hastalıklarla İÇKON'un ayırıcı tanısının iyi yapılabilmesi için, 2009 yılında AAOMS tarafından 3 kriter tanımlanmıştır<sup>13</sup>. Bu kriterler, hastanın medikal hikayesinde antirezorptif veya antianjiyogenik ilaç kullanım öyküsü olmalı, klinik olarak 8 haftadan daha

uzun süreli ekzpoze kemik alanı olmalı ve radyoterapi veya çene kemiğinde lokalize olan metastaz geçmişi olmamalıdır. Ayırıcı tanısında alveolar osteitis, sinusitis, gingivitis, periodontitis, periapikal patolojiler, fibroosseöz lezyonlar, sarkoma, kronik sklerozan osteomyelit, ve temporomandibular eklem hastalıkları düşünülmelidir.

Tablo 1. Antirezorptif ajanlar

| İlaç adı                        | Primer Endikasyon | Nitrojen içeren    | Doz                               | Uygulama yolu |
|---------------------------------|-------------------|--------------------|-----------------------------------|---------------|
| <b>Alendronat</b><br>(Fosamax®) | Osteoporoz        | Evet               | 10mg/gün<br>70mg/hafta            | Oral          |
| <b>Risedronat</b><br>(Aktonel®) | Osteoporoz        | Evet               | 5mg/gün<br>35mg/hafta             | Oral          |
| <b>İbandronat</b><br>(Boniva®)  | Osteoporoz        | Evet               | 2,5mg/gün<br>150mg/ay<br>3mg/3 ay | Oral          |
| <b>Pamidronat</b><br>(Aredia®)  | Kemik metastazı   | Evet               | 90mg/3 hafta                      | IV            |
| <b>Zoledronat</b><br>(Zometa®)  | Kemik metastazı   | Evet               | 4mg/3 hafta                       | IV            |
| <b>(Reclast®)</b>               | Osteoporoz        |                    | 5mg/yıl                           | IV            |
| <b>Denosumab</b><br>(Xgeva®)    | Kemik metastazı   | Hayır              | 120mg/4hafta                      | SQ            |
| <b>(Prolia®)</b>                | Osteoporoz        | Monoklonal antikor | 60mg/6ay                          | SQ            |

IV: intravenöz yol  
SQ:subkütanöz yol

Tablo 2. Antianjiyogenik ajanlar

| İlaç adı                         | Etki Mekanizması                             | Primer Endikasyon       |
|----------------------------------|--|-------------------------|
| <b>Sunitinib</b><br>(Sutent®)    | Tirozin kinaz inhibitörü                     | GIST,RCC, pNET          |
| <b>Sorafenib</b><br>(Nexavar®)   | Tirozin kinaz inhibitörü                     | HCC,RCC                 |
| <b>Bevacizumab</b><br>(Avastin®) | Monoklonal antikor                           | mCRC,NSCLC,glio,mRCC    |
| <b>Sirolimus</b><br>(Rapamune®)  | Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi | Böbrek transplantasyonu |

GIST:gastrointestinal stromal tümör, RCC;renal hücreli karsinom, pNET;pankreatik nöroendokrin tümör, HCC;hepatosellüler karsinom, mCRC;metastatik kolorektal karsinom, NSCLC; skuamöz ve küçük hücreli olmayan akciğer karsinomu, Glio;glioblastoma

## II. FİZYOpatolojisi

İlk İÇKON vakası 2003 yılında bildirilmesine rağmen, fizyopatolojisi tam olarak bilinmemekte ve potansiyel mekanizmalar günümüzde halen tartışılmaktadır<sup>1</sup>. İÇKON'un fizyopatolojisi kemiğin yeniden yapılmasının değişmesi veya kemik rezorpsiyonunun baskılanması, enflamasyon veya enfeksiyon, anjiyonezisin inhibisyonu, yumuşak doku toksisitesi, doğumsal veya kazanılmış immun sistem yetmezliği, daimi mikro travma ve vitamin D yetmezliği ile açıklanabilir<sup>14-16</sup>.



Bisfosfonatlar ve diğer antirezorptif ilaçlar osteoklast differansiyasyonunu ve fonksiyonunu engelleyerek apoptozu artırır ve bütün bu olaylar kemik rezorpsiyonunun ve kemiğin yeniden yapılanmasının azalmasına neden olur<sup>17</sup>. Osteoklast differansiyasyonu ve fonksiyonu iskelet sisteminin bütün kemiklerinin yeniden yapılanmasında önemli rol oynamasına rağmen, osteonekrozun sadece çene kemiklerinde oluşması, çene kemiklerinde yapım ve yıkım oranının yüksek olması ile açıklanabilir<sup>18</sup>.

Enflamasyon ve enfeksiyonun İÇKON'un fizyopatolojisinde önemli rol oynadığı bildirilmektedir<sup>19</sup>. İÇKON oluşumunda sadece diş çekimi primer etken olarak düşünülse bile, sıklıkla eşlik eden periodontal veya periapikal lezyonların da etkili olduğu bildirilmektedir<sup>20,21</sup>. BPs'nin hücrelere olan toksik etkisinin oral kavite de enfeksiyona yatkınlığı ve mukozal iyileşmeyi etkilediği ve denosumabın ise monosit ve makrofajları etkilediği düşünülmektedir<sup>22</sup>. Ayrıca BPs ve denosumabın kemik yüzeyindeki enfeksiyona karşı gelişen lokal osteolizisi engellediği de düşünülmektedir<sup>23</sup>. İÇKON oluşumunda çeşitli bakterilerin (Aktinomiçes türleri), mantarların ve virüslerin de etkili olduğu belirtilmektedir<sup>24,25</sup>.

Anjiogenez yeni kan damarı oluşumunu ile sonuçlanan endotelial hücrelerinin büyümesini, migrasyonunu ve differansiyasyonunu içeren fizyolojik bir olaydır. Anjiogenez tümör gelişiminde, metastaz ile sonuçlanan tümör invazyonunda da etkilidir. Anjiogenez vasküler endotelial büyüme faktörü (vascular endothelial growth factor [VEGF]) gibi çeşitli sinyal molekülleri aracılığı ile yeni kan damar oluşumuna neden olur. Osteonekroz avasküler nekroz veya damarsal beslenmenin bozulması olarak da düşünülebilir ve bu nedenle anjiogenez inhibisyonu da İÇKON fizyopatolojisinde yer almaktadır<sup>26,27</sup>. BPs'nin çene kemiği vaskülarizasyonuna etkisi tartışmalı olup, BPs'nin antianjiyojenik etkisi VEGF ekspresyonunu inhibe etmesi ile açıklanmaktadır<sup>28</sup>. İn vitro çalışmalarda zolendronat uygulaması sonrası anjiogenezin azaldığı, klinik çalışmalarda ise dolaşımdaki VEGF seviyesinin azaldığı gösterilmektedir<sup>29,30</sup>. Ayrıca, zolendronatın makrofajlara infiltratör olarak MMP-9 ekspresyonunu baskıladığı, meme kanserinde MMP-2, fibroblast büyüme faktörü-2 (fibroblast growth factor [FGF]) ve VEGF ekspresyonunu geçici olarak etkileyerek antianjiyojenik etki gösterdiği de rapor edilmektedir<sup>31</sup>. Bununla birlikte, histolojik çalışmalarda İÇKON'un enflamatuvar bir olay

olduğu ve kemik örneklerinde normal vaskülarite izlendiği de belirtilmiştir<sup>32,33</sup>. Bununla birlikte, denosumabın anjiogenezis inhibisyonu etkisi rapor edilmemiştir.

Bisfosfonatların primer hedefi osteoklast ve kemikteki hidroksi apatit olsa bile, yumuşak doku toksisitesi de rapor edilmektedir<sup>14</sup>. BPs'lerin servikal, prostat ve oral bölgede epitelyal hücrelerde apoptozun artmasına ve proliferasyonun azalmasına neden olduğu gösterilmektedir<sup>34-36</sup>. BPs'ler birkaç saat dolaşımda kaldıktan sonra böbrek yoluyla atılır ve kemik dışındaki dokularda birikmesi oldukça azdır. BPs tip ilaçlardan farklı olarak denosumabın yumuşak dokuya her hangi bir toksik etkisinin olmadığı, ancak bevacizumabın ise etkisinin yumuşak doku iyileşmesi üzerine olduğu da bildirilmektedir<sup>37</sup>.

### III. RİSK FAKTÖRLERİ

İÇKON insidansının belirlenmesinde terapötik endikasyon, ilaç tipi ve süresi, lokal faktörler, demografik, sistemik ve genetik faktörler olmak üzere farklı 6 parametre önemlidir. Malign hastalıklar ya da osteoporoz/osteopeni gibi hastalıklarda ilacın kullanılma endikasyonu ve ilacın BPs veya BPs tipte ilaç olmaması İÇKON insidansında önemlidir.

Antirezorptif veya antianjiyojenik ilaç kullanma hikayesi olmayan kanser hastalarında İÇKON oluşma insidansı %0 ile %0,019 olarak bildirilmektedir ve bu oran zolendronat kullananlarda %0,7 ile %6,7 arasındadır<sup>38-40</sup>. Tümör tipine göre de insidans değişkenlik göstermektedir. Multipl miyelom ile metastatik meme kanserinde bu oran diğer tiplere oranla daha yüksektir<sup>41,42</sup>. Denosumab, RANKL inhibitörü, kullananlardaki risk oranı ise %0,7 ile %1,9 arasında olduğu belirtilmektedir<sup>38,42</sup>. Ayrıca, solid tümör tedavisinde ise bu ajan için İÇKON insidansının %0 ile %4,6 arasında olduğu da rapor edilmektedir<sup>43,44</sup>. Bevacizumab, anti-anjiyojenik ajan, kullananlarda osteonekroz insidansı %0,2 iken, zolendronat ile birlikte kullanımında ise bu oranın %0,9 olduğu bildirilmektedir<sup>45</sup>. Antianjiyojenik ajanlardan olan sunitinib ve bevacizumab gibi spesifik ajanların tek başlarına kullanımlarında da İÇKON rapor edilmiştir<sup>46,47</sup>. Brunello ve ark.'ları<sup>49</sup> BPs ve sunitinib ile tedavi edilen renal hücreli karsinom hastalarında küta- nöz fistül ve kemik sekestri ile karakterize İÇKON tespit etmişler ve antianjiyojenik ilaçların BPs ile birlikte kullanımının ilave toksik etkisinin olduğunu bildirmişlerdir. Beuselinik ve ark.'ları oral yolla sunitinib ve BPs'nin birlikte kullanımında İÇKON



insidansının %10 olduğunu bildirmişlerdir<sup>50</sup>. Kemik metastazı olan renal hücreli karsinoma hastalarında BPs ve sunitinib ilaçlarının kombine kullanımının tedavi etkinliği ile birlikte, İÇKON oluşma olasılığını da arttırdığı savunulmaktadır. Antianjiyojenik ilaçlardan sadece bevacizumab ile sunitinibin İÇKON'a neden olabileceği ve aynı grup diğer ilaçlarında böyle bir komplikasyon oluşturabileceği düşünülmektedir.<sup>2,50,51</sup>.

Osteoporoz her 50 yaş üzeri olan bireylerde oluşabilen bir hastalık olup, tedavisinde de sıklıkla antirezoptif ajanlar tercih edilmektedir ve bu nedenle osteoporoz hastalarında mutlaka İÇKON oluşabilme olasılığı düşünülmelidir. Oral BPs kullanan osteoporoz hastalarında İÇKON insidansının %0,00038 ile %0,1 arasında olduğu ve 4 yıldan daha uzun süreli kullanımlarda ise bu insidansın %0,21 olarak arttığı bildirilmektedir<sup>52</sup>.

İntravenöz BPs kullanan osteoporoz hastalarında İÇKON insidansı 3 yıllık takip döneminde %0,017 olarak ve 6 yıllık takipte ise bu oranın değişmediği bildirilmektedir<sup>53</sup>. Denosumab kullanımında ise İÇKON insidansının doza bağlı olarak değiştiği ve bu oranın %0,04 olduğu rapor edilmektedir<sup>54</sup>. BPs'den farklı olarak kısa sürede elimine olması, ilaca ara verilmesi durumunda hem insidansın azalmasına hemde osteonekroz tedavisinin daha kolay sağlanmasına neden olur<sup>55</sup>.

Bisfosfonatların ve antirezoptif ilaçların kullanılması süresi arttıkça İÇKON insidansında artmaktadır. Kansere hastalarında İÇKON insidansı, denosumab veya zolendronat kullananlarda sırasıyla, ilk yıl %0,5 veya %0,6 arasında, 2. yıl %1,1 ile %0,9 arasında, ve 3. yıl ise %1,1 ile %1,3 arasında olduğu ve özellikle denosumab kullananlarda 2 ve 3 yıllık takiplerde benzer oranlar izlendiği bildirilmektedir<sup>56,57</sup>.

İÇKON gelişiminde etkili olan lokal faktörler dentoalveolar cerrahi işlemler, anatomik faktörler ve eşlik eden lokal ağız içi enflamatuvar hastalıklar olarak tanımlanmaktadır.

İÇKON'un %74'ünün diş çekimi veya herhangi bir cerrahi işlem sonrası, % 26'sının ise spontan olarak geliştiği rapor edilmektedir<sup>22</sup>. Diş çekim işlemi tek başına İÇKON oluşumunda %52 ile %61 arasında predispozan faktördür<sup>40,57</sup>. Oral BPs kullanan hastalarda diş çekimi sonrası osteonekroz gelişme insidansı %0,5 olarak rapor edilirken, IV yolla BPs kullananlarda ise %1,6 ile %14,8 arasında bildirilmektedir<sup>58,59</sup>. Antirezoptif ilaçların diğer dentoalveolar cerrahi

işlemler (dental implant uygulaması, endodontik ve periodontal cerrahi) sonrasında osteonekroza neden olma olasılığı tam olarak bilinmemektedir.

İÇKON her iki çenede görülebilir (%4,5), ancak mandibulada görülme insidansı (%73) maksillaya göre (%22,5) daha yüksektir<sup>57</sup>. Hareketli protez kullanımının bu insidansı artırdığı da bildirilmektedir<sup>60</sup>. Vahtsevanos ve ark'ları IV zolendronat, ibandronat veya pamidronat kullanan 1,621 kanser hastasında hareketli protez kullanımının bu riski 2 kat arttırdığını bildirmektedir<sup>40</sup>.

Periodontal veya periapikal patolojiler gibi varolan enflamatuvar dental hastalıklar lokal risk faktörleri olarak tanımlanmaktadır<sup>58,61</sup>. İÇKON'lu kanser hastalarının %50'sinde mevcut enflamatuvar dental hastalığın risk faktörü olduğu belirtilmektedir<sup>57,58</sup>.

Demografik, sistemik faktörler ve diğer ilaçların kullanımı da İÇKON oluşumunda etkilidir. Yaş ve cinsiyet İÇKON oluşumunda risk faktörleridir<sup>40,57,58,61</sup>. Bu tip ilaçlar kullanım endikasyonları nedeniyle kadınlarda daha sıklıkla osteonekroza neden olmaktadır. Pediatrik popülasyondaki insidansı konusunda literatür sınırlıdır. Brown ve ark'ları<sup>63</sup> metabolik kemik hastalıkları nedeniyle ortalama 6,5 yıl süreyle IV BPs kullanan 42 pediatrik hastada herhangi bir İÇKON oluşumu izlemediklerini bildirmişlerdir.

Kortikosteroid kullanımı İÇKON oluşumunda ve/veya seyrinin şiddetlenmesinde yüksek risk faktörü olarak tanımlanmaktadır<sup>57,61</sup>. Antianjiyojenik ajanların da antirezoptiflerle birlikte kullanımı İÇKON oluşumunu insidansını arttırmaktadır<sup>45,57</sup>. Zolendronate ile bevacizumabın birlikte kullanımının çene kemiğine herhangi bir travma olmaksızın, spontan olarak, gelişebilen İÇKON olasılığını 6 kat arttırdığı bildirilmektedir. Ayrıca, birlikte kullanım daha erken dönemde İÇKON oluşumuna, spontan olarak gelişimin daha sık olmasına ve birden fazla lokalizasyonda oluşmasına neden olabilmektedir<sup>63</sup>.

Özellikle onkoloji hastalarında anemi ve diyabet gibi eşlik eden sistemik hastalıkların, kanser tipinin İÇKON insidansının artmasında etkili olduğu da rapor edilmektedir<sup>38,40,57,61</sup>.

Sigara kullanımının İÇKON oluşumunda risk faktörü olduğu konusunda herhangi bir görüş birliği bulunmamaktadır. Bazı araştırmalar etkili olduğunu savunurken, diğerleri İÇKON oluşumu açısından risk faktörü olmadığını bildirmektedir<sup>40,63</sup>.

Genetik olarak yatkın olan bireylerde İÇKON gelişme olasılığı yüksektir. İÇKON oluşumunda tek nükleotid polimorfizmin (single nucleotide polymorphisms (SNPs)) ilişkili olduğu belirtilmektedir. SNPs'lerin çoğu kemiğin yeniden yapılanması, kollajen yapımı veya bazı metabolik kemik hastalıkları ile ilgili gen bölgesinde bulunurlar. Katz ve ark'ları<sup>65</sup> SNPs'nin kemiğin yeniden yapılanması ile sorumlu 5 farklı gende bulunduğu İÇKON gelişme oranının %57 olduğunu bildirmektedir. Nicoletti ve ark'ları kemik yoğunluğu ve kollajen yapımı ile sorumlu RBMS3 geninde SNP olan hastalarda İÇKON gelişme oranının 5,8 kat daha fazla olduğunu da rapor edilmektedir<sup>66</sup>.

#### **IV. TEDAVİ:**

Antirezortif veya antianjiojenik ilaç kullanacak olan hastalarda multi-disipliner yaklaşım uygulanmalıdır. Tedaviye başlamadan önce ağız ve diş sağlığı yönünden var olan durum değerlendirilmeli, mevcut olan tüm risk faktörleri ortadan kaldırılmalıdır<sup>27,45,66-69</sup>. Antirezortif veya antianjiojenik ilaçlara başlamadan önce tüm radyolojik ve ağız içi kontrollerin yapılması, varolan enfeksiyöz durumların ortadan kaldırılması, koruyucu önlemlerin alınması İÇKON oluşumunu azaltmada önemlidir<sup>57,69,70</sup>. Vandone ve ark'ları bu tip ilaçlara başlamadan önce yapılan dental tedavilerin ve koruyucu önlemlerin İÇKON oluşumunu %50 oranında azalttığını belirtmektedir<sup>71</sup>.

İntravenöz BPs veya denosumab kullanan onkoloji hastaları diş çekim işlemi sonrasında İÇKON oluşumu açısından yüksek riskli hastalar olup, bu işlem mümkünse ertelenmelidir. IV BPs kullanan hastalarda yapılması zorunlu invaziv dental cerrahi işlemler öncesinde ilaca ara verilmesine ilişkin yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bununla birlikte, İÇKON gelişimi söz konusu ise, ilgili onkolojist tarafından yumuşak doku iyileşmesi tamamlanana kadar ilaca ara verilmesi önerilmektedir. Ayrıca 3 yıldan uzun süreli bu ilacı kullananlarda 3 ay ile 6 ay arasında ilaca ara verilmesi, 3 yıldan daha az kullanımlarda, BPs'ye ilave olarak kortikosteroid kullanıyorsa, 3 ay süre ile ara verilmesi önerilmektedir<sup>72,73</sup>. Denosumab ilacının etki mekanizması reseptör aracılı osteoklast aktivasyonunu engellemesi ve kemik matrisine bağlanma affinitesi olmaması yönüyle BP'lerden farklı olduğu için, 6 aylık ilaca ara verilmesi bu ajanın antirezortif etkisini ortadan kaldırmaktadır. İÇKON oluşumunun önlenmesinde denosumab ilacı ile antianjiojenik ilaçların ara verilmesini destekleyen veya kabul etmeyen herhangi

bir çalışma bulunmamaktadır.

Oral BPs veya denosumab kullanan osteoporoz veya osteopeni hastalarında diş çekimi öncesi ilaca ara verilmesi konusunu tartışmalıdır. AAOMS 2009 yılında, invaziv cerrahi işlemler öncesinde 3 ay ve sonrasında 3 ay olmak üzere toplam 6 ay ilaca ara verilmesini önermektedir<sup>13</sup>. İlaça ara verilmesinin İÇKON insidansını değiştirdiği konusunda bilimsel bir kanıt bulunmamaktadır. ADA bilimsel kurulu 2011 yılında BPs'lerin düşük birikim dozunda (2 yıldan az kullanım) ve denosumab kullanan hastalarda ilaca ara verilmesine gerek olmadığını bildirmektedir<sup>74</sup>. Bununla birlikte ilaca ara verilmesinin, yüksek birikim dozuna maruz kalan hastalarda (4 yıldan uzun süreli kullanım) ve romatoid artrit, önceden veya halen devam eden kortikosteroid tedavisi, diabetes mellitus ve yara iyileşmesi tamamlanana kadar olan sürede sigara kullanımı gibi eşlik eden durumlarda yararlı olduğu da bildirilmektedir. Damm ve Jones<sup>76</sup> BPs kullanan hastalarda invaziv dental cerrahi işlemler öncesinde ilaca ara verilmesi konusunda birkaç alternatif önermişlerdir. İlacın farmakokinetiğine ve kemik fizyolojisine dayandırdıkları bu ara verme sürecini 2 ay olarak bildirmektedirler<sup>75</sup>. Bu süreci destekleyen çalışma olmamasına rağmen, risk grubundaki hastalarda (4 yıldan uzun süreli kullanım) Damm ve Jones tarafından tanımlanan bu süre önerilmektedir. Diş çekim işlemi öncesinde İÇKON oluşma olasılığının belirlenmesinde bazı biyokimyasal belirteçler önerilmektedir. Tip 1 Kollajen C-terminal Telopeptid'in (CTX) BİÇKON riskinin tahmin edilmesinde önemli bir belirteç olduğu da belirtilmektedir<sup>72</sup>. Serum CTx seviyesi kemik yeniden yapılanması ve rezorpsiyonunu ölçmek için kullanılan osteoklastik aktivitenin güvenilir bir belirteçdir. Artmış kemik döngüsü olan hastalarda CTx değeri artmış olarak saptanırken, bisfosfonat gibi antirezortif ilaç kullanımı sırasında seviyesinde azalma olmaktadır. BPs tedavisi başlanacak hastalardan, hastanın tedaviye yanıtının ve uyumunun izlenmesi açısından başlangıç CTx değerlerinin tedavi öncesi istenmesi önerilmektedir<sup>76</sup>. Marx ve ark<sup>73</sup> BİÇKON'u olan 30 hastanın CTx değerlerini retrospektif olarak değerlendirdiği çalışmasında, 100 pg/ml'nin altındaki değerlerde BİÇKON riskinin yüksek olduğunu, 100 ile 150 pg/ml'nin altındaki değerlerde orta risk, 150 pg/ml'nin üzerindeki değerlerde ise riskin minimal olduğunu veya olmadığını belirtmişlerdir. CTx düzeylerinin BİÇKON gelişimi için belirleyici olmadığı, ancak 150-200 pg/ml'nin altındaki değerlerin "riskli



aralık" olarak adlandırıldığı, oral cerrahi öncesi risk değerlendirilmesinde ve klinik karar aşamasında yardımcı olarak kullanılabileceği belirtilmiştir<sup>76,77</sup>. Bununla beraber BİÇKON gelişiminin önceden tahmin edilmesinde CTx kullanımı konusunda net bir fikir birliği bulunmamaktadır. BİÇKON oluşumunun tahmin edilmesinde CTx'in rolünü değerlendiren O'Connel ve ark'nın<sup>77</sup> çalışmasında, oral cerrahiye takiben BİÇKON gelişimi için CTx'in belirleyici olmadığı gösterilmiştir. Kwon ve ark'nın çalışmasında serum CTx değerleri ile BİÇKON'un şiddeti arasında bir ilişkinin olduğu gösterilmiş, bununla beraber BİÇKON oluşumunun tahmin edilmesinde CTx düzeylerinin etkili olmadığı öne sürülmüştür<sup>78</sup>.

İntravenöz antirezortif veya antianjiyotik ilaç kullanan hastalarda öncelikli amaç onkolojik tedavinin desteklenmesi ve devamlılığının sağlanmasıdır. Antiresortif ilaçlar kemik ağrısının kontrolünde ve iskeletsel komplikasyonların azaltılmasında onkolojik yönden faydalıdır. Antianjiyotik ilaçlar ise çeşitli malign tümörlerin tedavisinde etkinlikleri kanıtlanmış ajanlardır. Bu nedenle tedavide ki amaç, hastanın yaşam kalitesini arttırmak yönünde olmalıdır.

İÇKON'da tedavi amacı, ağrının ortadan kaldırılması, yumuşak ve sert dokularda gelişen enfeksiyonun kontrol altına alınması ve varolan osteonekrotik alanın ilerlemesinin engellenmesidir. İÇKON tedavisinde konservatif tedaviler (cerrahi olmayan), cerrahi tedaviler (basit sekestrektomi ve rezeksiyon) tanımlanmıştır<sup>79,80</sup>. İÇKON tedavisinde nekrotik kemik sınırının tam olarak belirlenememesi bu dokunun tamamen çıkartılmasını zorlaştırır. Bu nedenle, transillüminasyon tekniği ile desteklenen cerrahi tedavinin BPs veya denosumab etkenli İÇKON tedavisinde başarılı olduğu da belirtilmektedir<sup>81,82</sup>. Randomize kontrollü çalışmalarda hiperbarik oksijen tedavisinin cerrahi olmayan veya cerrahi tedaviye destek olarak, yara iyileşmesinde, ağrı kontrolünde ve bu yolla yaşam kalitesinin yükseltilmesinde olumlu etkileri olduğu gösterilmektedir<sup>83,84</sup>. Bununla birlikte, hiperbarik oksijen tedavisinin osteonekroz alanının tamamen yumuşak doku ile örtülmesinde tek başına etkisinin olmaması nedeniyle, ilave bir tedavi seçeneği olduğu da belirtilmektedir<sup>83,84</sup>. Diğer cerrahi olmayan tedavi seçenekleri ise; trombositçe zengin plazma<sup>60,85,86</sup>, düşük doz lazer<sup>68</sup>, paratiroid hormonu<sup>87</sup> ve kemik morfogenezik proteinleri<sup>88</sup> olarak tanımlanmış ancak etkinlikleri halen tartışmalıdır.

İÇKON'un başarılı tedavisi tam olarak tanımlanamamıştır. AAOMS 2009 yılında evrelere göre risk kategorilerini belirlenmiş ve bu risk kategorilerine göre tedavi basamaklarını önermiştir<sup>2,13</sup>. (Tablo 3,4) Erken evrelerde daha çok konservatif tedaviler önerilmektedir. Nicolatou-Galitis ve ark'ları İÇKON durumu evre 0 ile evre 1 olan hastalarda iyileşmenin daha kolay sağlandığını bildirmektedir. Ayrıca, evre seviyesi arttıkça iyileşme kapasitesinin de azaldığı belirtilmiştir<sup>89</sup>. Antirezortif ilacın tipi ile ilacı kullanma nedeninin seçilecek olan tedavi tipinde etkili olduğu savunulmaktadır. Wultz ve ark'ları cerrahi girişimin osteoporoz ve multiple myeloma hastalarında, onkoloji hastalarına kıyasla daha başarılı olduğunu belirtmişlerdir<sup>90</sup>.

Tablo 3. İÇKON evrelerine göre risk kategorileri

| Evre                   | Klinik Belirtiler   |
|------------------------|---|
| <b>Risk Kategorisi</b> | <i>Nekrotik kemiğin olmadığı asemptomatik evre</i>  |
| <b>Evre 0</b>          | <i>Ekspoze kemiğin olmadığı, ancak klinik ve radyolojik nonspesifik belirtilerin mevcut olduğu evre</i>   |
| <b>Evre 1</b>          | <i>Ekspoze, nekrotik kemiğin ve fistülün olduğu, enfeksiyonun izlenmediği asemptomatik evre, radyolojik bulgular alveolar kemik bölgesinde lokalize</i>   |
| <b>Evre 2</b>          | <i>Ekspoze, nekrotik kemiğin, fistülün ve enfeksiyonun olduğu, semptomatik evre, radyolojik bulgular alveolar kemik bölgesinde lokalizedir</i>  |
| <b>Evre 3</b>          | <i>Ekspoze, nekrotik kemiğin, fistülün ve enfeksiyonun olduğu, semptomatik evre, nekrotik kemik alveolar kemikten mandibulanın alt sınırına, ramusa veya maksiller sinüse, zigomatik kemiğe kadar uzanabilir. Patolojik kırık, ekstraoral fistül, orantral veya oranazal ilişki ve mandibula alt sınırına veya sinüs tabanına kadar uzanan osteolitik alan söz konusu olabilir.</i> |

Tablo 4. İÇKON sınıflamasına göre tedavi stratejileri

| Evre                   | Tedavi  |
|------------------------|---|
| <b>Risk Kategorisi</b> | <i>Tedavi endikasyonu yoktur. Hastaya ağız hijyen eğitimi verilir ve bilgilendirilir</i>  |
| <b>Evre 0</b>          | <i>Sempotomatik tedavi, antibakteriyel gargara, lokal etkenler konservatif olarak tedavi edilir, ağrı kontrolü, klinik takip sağlanır.</i>    |
| <b>Evre 1</b>          | <i>Sempotomatik tedavi, antibakteriyel gargara, lokal etkenler konservatif olarak tedavi edilir, ağrı kontrolü, klinik takip sağlanır.</i>    |
| <b>Evre 2</b>          | <i>Ağız içi antimikrobiyel gargara ile antibiyotik kullanımı, ağrı kontrolü ve yüzeysel debridman (yumuşak doku travmasını azaltmak için)</i> |
| <b>Evre 3</b>          | <i>Antimikrobiyel gargara kullanımı, ağrı kontrolü, antibiyotik tedavisi ile birlikte cerrahi debridman veya rezeksiyon yapılması</i>         |

İÇKON gelişiminde lokalize kemik ve yumuşak doku enfeksiyonu primer etken olmasa bile, ekspoze kemikte mikrobiyel kolonizasyon izlenmektedir. Bu mikroorganizmaların çoğu penisiline duyarlı olup, allerjik durumlarda sırasıyla, kinolon, metronidazol,

klindamisin, doksisisiklin ve eritromisin grubu antibiyotiklerde önerilmektedir. Mikrobiyel kültür alınmalı ve antibiyogram sonucuna göre antibiyotik tedavisi uyumlandırılmalıdır. Ekspozе kemiğin üzerinde bulunan biyofilm tabakasının sistemik antibiyotik tedavisinin etkinliğini azalttığı, cerrahi tedavinin ise hem nekrotik kemiğin hem de mikrobiyel kolonizasyonu azaltarak antibiyotik tedavisine yararlı etkisinin de olduğu savunulmaktadır<sup>24,25,90,91</sup>. Hastalığın evresine bakılmaksızın, hareketli kemik sekestrları yumuşak doku iyileşmesinin sağlanabilmesi için mutlaka çıkartılmalıdır. Ekspozе nekrotik kemikte bulunan semptomatik dişlerin çekimi yapılmalıdır. Metastatik lezyonu ayırt edebilmek için, rezeke edilen her bir nekrotik kemiğin mutkala histopatolojik incelemesi yapılmalıdır.

Diş hekimleri ile onkologların bu konudaki rolü, antirezoptif ve/veya antianjiyogenik ajanlara başlamadan önce mutlaka gerekli ağız ve diş sağlığı açısından kontroller yapılmalı, hasta ağız bakımı konusunda eğitilmeli ve düzenli kontrollere gelmesi yönünde motive edilmelidir. Antirezoptif ve/veya antianjiyogenik ilaç kullanan hastalarda ise, yapılacak olan işlemler İÇKON oluşma risk faktörleri değerlendirilerek seçilmeli ve risk grubunda tedaviler ertelenmeli ya da gerekli önlemler alınarak uygun tedaviler yapılmalıdır. İÇKON gelişmiş hastalarda ise, bu konuda gerekli bilgi ve beceriye sahip olup, tedavisini özenle gerçekleştirmeli, tekrar oluşabilecek olan lezyon açısından düzenli kontroller mutlaka yapılmalıdır. Ayrıca, bu tip ilaçların osteonekroz oluşumundaki etki mekanizması ve tedavisi yönündeki literatür hala sınırlıdır. Bu tip hastalarda etkin tedavilerin tanımlandığı hem klinik hem de deneysel çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61:1115-7.
2. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72:1938-56.
3. Major P, Lortholary A, Hon J, Abdi E, Mills G, Menssen HD, Yunus F, Bell R, Body J, Quebe-Fehling E, Seaman J. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001; 19:558-67
4. Rosen LS, Gordon D, Tchekmedyan NS, Yanagihara R, Hirsh V, Krzakowski M, Pawlicki M, De Souza P, Zheng M, Urbanowitz G, Reitsma D, Seaman J. Long-term efficacy and safety of zoledronic acid in the treatment of skeletal metastases in patients with nonsmall cell lung carcinoma and other solid tumors: a randomized, Phase III, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer* 2004; 100:2613-21
5. Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, Anderson K, Lipton A, Yee GC, Biermann JS. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20:3719-36
6. Delmas PD. The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 2005; 17:462-6
7. Pageau Sc. Denosumab. *mAbs* 2009; 1:210-5.
8. Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwiński E, Krieg MA, Man Z, Mellström D, Radominski SC, Reginster JY, Resch H, Román Ivorra JA, Roux C, Vittinghoff E, Austin M, Daizadeh N, Bradley MN, Grauer A, Cummings SR, Bone HG. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res* 2012; 27:694-701
9. 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, Goessl C. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet* 2011; 377:813-22
10. Sparano JA, Gray R, Giantonio B, O'Dwyer P, Comis RL. Evaluating Antiangiogenesis Agents in the Clinic: the Eastern Cooperative Oncology Group Portfolio of Clinical Trials. *Clin Cancer Res* 2004; 10:1206-11



11. Greuter S, Schmid F, Ruhstaller T, Thuerlimann B. Bevacizumab-Associated Osteonecrosis of the Jaw. *Ann Oncol* 2008; 19:2091-2
12. Christodoulou C, Pervena A, Klouvas G, Galani E, Falagas ME, Tsakalos G, Visvikis A, Nikolakopoulou A, Acholos V, Karapanagiotidis G, Batziou E, Skarlos DV. Combination of Bisphosphonates and Antiangiogenic Factors Induces Osteonecrosis of the Jaw More Frequently Than Bisphosphonates Alone. *Oncology* 2009; 76: 209-11
13. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67:2-12
14. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007; 41:318-20
15. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23:8580-7
16. Hokugo A, Christensen R, Chung EM, Sung EC, Felsenfeld AL, Sayre JW, Garrett N, Adams JS, Nishimura I. Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats. *J Bone Miner Res* 2010; 25:1337-49
17. Baron R, Ferrari S, Russell RG: Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone* 2011; 48:677-92
18. Aghaloo TL, Kang B, Sung EC, Shoff M, Ronconi M, Gotcher JE, Bezouglaia O, Dry SM, Tetradis S. Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. *J Bone Miner Res* 2011; 26:1871-82
19. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, et al: Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res* 2008; 23:826-36
20. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63:1567-75
- 21.
22. Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P, Pini Prato G. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol* 2005; 32:1123-8
23. Reid IR, Cornish J. Epidemiology and pathogenesis of osteonecrosis of the jaw. *Nat Rev Rheumatol* 2012; 8:90-96
24. Jones D, Glimcher LH, Aliprantis AO. Osteoimmunology at the nexus of arthritis, osteoporosis, cancer, and infection. *J Clin Invest* 2011; 121:2534-2542
25. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *J Am Dent Assoc* 2009; 140:1259-65
26. Sedghizadeh PP, Yooseph S, Fadrosch DW, Zeigler-Allen L, Thiagarajan M, Salek H, Farahnik F, Williamson SJ. Metagenomic investigation of microbes and viruses in patients with jaw osteonecrosis associated with bisphosphonate therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012; 114:764-70
27. Landesberg R, Woo V, Cremers S, Cozin M, Vunjak-Novakovic G, Kousteni S, Raghavan S. Potential pathophysiological mechanisms in osteonecrosis of the jaw. *Ann N Y Acad Sci* 2011; 1218:62-79.
28. Yamashita J, McCauley LK: Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. *J Evid Based Dent Pract* 2012; 12:233-47
29. Tang X, Zhang Q, Shi S, Yen Y, Li X, Zhang Y, Zhou K, Le AD. Bisphosphonates suppress insulin-like growth factor 1-induced angiogenesis via the HIF-1alpha/VEGF signaling pathways in human breast cancer cells. *Int J Cancer* 2010; 126:90-103.
30. Bezzi M, Hasmim M, Bieler G, Dormond O, Ruegg C. Zoledronate sensitizes endothelial cells to tumor necrosis factor-induced programmed cell death: evidence for the suppression of sustained activation of focal adhesion kinase and protein kinase B/Akt. *J Biol Chem* 2013; 278:43603-14
31. Santini D, Vincenzi B, Dicuonzo G, Avvisati G, Massacesi C, Battistoni F, Gavasci M, Rocci L, Tirindelli MC, Altomare V, Tocchini M, Bonsignori





- M, Tonini G. Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res* 2003; 9:2893-7
32. Ferretti G, Fabi A, Carlini P, Papaldo P, Cordiali Fei P, Di Cosimo S, Salesi N, Giannarelli D, Alimonti A, Di Cocco B, D'Agosto G, Bordignon V, Trento E, Cognetti F. Zoledronic-acid-induced circulating level modifications of angiogenic factors, metalloproteinases and proinflammatory cytokines in metastatic breast cancer patients. *Oncology* 2005; 69:35-43
33. Cho Y-A, Yoon H-J, Lee J-I, Hong S-P, Hong S-D. Histopathological features of bisphosphonate-associated osteonecrosis: findings in patients treated with partial mandibulectomies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012; 114:785-91.
34. Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, Palumbo C, Ragazzo M, Ferrari F, Tregnaighi A, Pietrogrande F, Procopio O, Saia G, Ferretti M, Bedogni G, Chiarini L, Ferronato G, Ninfo V, Lo Russo L, Lo Muzio L, Nocini PF. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2008; 105:358-64.
35. Giraudo E, Inoue M, Hanahan D: An amino-bisphosphonate targets MMP-9-expressing macrophages and angiogenesis to impair cervical carcinogenesis. *J Clin Invest* 2004; 114:623-33
36. Montague R, Hart CA, George NJ, Ramani VA, Brown MD, Clarke NW. Differential inhibition of invasion and proliferation by bisphosphonates: anti-metastatic potential of Zoledronic acid in prostate cancer. *Eur Urol* 2004; 46:389-401
37. 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; 66:839-47
38. Ngamphaiboon N, Frustino JL, Kossoff EB, Sullivan MA, O'Connor TL. Osteonecrosis of the jaw: dental outcomes in metastatic breast cancer patients treated with bisphosphonates with/without bevacizumab. *Clin Breast Cancer* 2011; 11:252-7.
39. Qi WX, Tang LN, He AN, Yao Y, Shen Z. Risk of osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving denosumab: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *Int J Clin Oncol* 2013; 19:403-10
40. Coleman R, Woodward E, Brown J, Cameron D, Bell R, Dodwell D, Keane M, Gil M, Davies C, Burkinshaw R, Houston SJ, Grieve RJ, Barrett-Lee PJ, Thorpe H. Safety of zoledronic acid and incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) during adjuvant therapy in a randomised phase III trial (AZURE: BIG 01-04) for women with stage II/III breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127:429-38
41. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, Boukovinas I, Koloutsos GE, Teleioudis Z, Kitikidou K, Paraskevopoulos P, Zervas K, Antoniadis K. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 2009; 27:5356-62
42. Edwards BJ, Gounder M, McKoy JM, Boyd I, Farrugia M, Migliorati C, Marx R, Ruggiero S, Dimopoulos M, Raisch DW, Singhal S, Carson K, Obadina E, Trifilio S, West D, Mehta J, Bennett CL. Pharmacovigilance and reporting oversight in US FDA fast-track process: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Lancet Oncol* 2008; 9:1166-72.
43. Scagliotti GV, Hirsh V, Siena S, Henry DH, Woll PJ, Manegold C, Solal-Celigny P, Rodriguez G, Krzakowski M, Mehta ND, Lipton L, García-Sáenz JA, Pereira JR, Prabhaskar K, Ciuleanu TE, Kanarev V, Wang H, Balakumaran A, Jacobs I. Overall survival improvement in patients with lung cancer and bone metastases treated with denosumab versus zoledronic acid: subgroup analysis from a randomized phase 3 study. *J Thorac Oncol* 2012; 7:1823-9
44. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body JJ, Rahim Y, Gralow JR, Gao G, Wu L, Sohn W, Jun S. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol* 2009; 27:1564-71
45. Smith MR, Saad F, Coleman R, Shore N, Fizazi K, Tombal B, Miller K, Sieber P, Karsh L, Damião R, Tammela TL, Egerdie B, Van Poppel H, Chin J, Morote J, Gómez-Veiga F, Borkowski T, Ye Z, Kupic A, Dansey R, Goessl C. Denosumab and bone-



- metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 379:39–46.
46. Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, Thomssen C, Biganzoli L, Taran T, Conte P. et al: Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2010; 122:181-8
47. Nicolatou-Galitis O, Migkou M, Psyrris A, Bamias A, Pectasides D, Economopoulos T, Raber-Durlacher JE, Dimitriadis G, Dimopoulos MA. Gingival bleeding and jaw bone necrosis in patients with metastatic renal cell carcinoma receiving sunitinib: report of 2 cases with clinical implications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012; 113:234-8
48. Fleissig Y, Regev E, Lehman H: Sunitinib related osteonecrosis of jaw: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2012; 113:e1-3
49. Brunello A, Saia G, Bedogni A, Scaglione D, Basso U. Worsening of osteonecrosis of the jaw during treatment with sunitinib in a patient with metastatic renal cell carcinoma. *Bone* 2009; 44:173-5
50. Beuselink B, Wolter P, Karadimou A, Elaidi R, Dumez H, Rogiers A, Van Cann T, Willems L, Body JJ, Berkers J, Van Poppel H, Lerut E, Debruyne P, Paridaens R, Schöffski P. Concomitant oral tyrosine kinase inhibitors and bisphosphonates in advanced renal cell carcinoma with bone metastases. *Br J Cancer* 2012; 107:1665-71
51. United States. Food and Drug Administration. Avastin (bevacizumab) Safety Information. <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/ucm275758.htm> Accessed March 13, 2014.
52. United States. Food and Drug Administration. Sutent (sunitinib malate) capsules Safety Information. <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/ucm224050.htm>. Accessed March 13, 2014.
53. Lo JC, O'Ryan FS, Gordon NP, Yang J, Hui RL, Martin D, Hutchinson M, Lathon PV, Sanchez G, Silver P, Chandra M, McCloskey CA, Staffa JA, Willy M, Selby JV, Go AS. Prevalence of osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68:243-53
54. Grbic JT, Black DM, Lyles KW, Reid DM, Orwoll E, McClung M, Bucci-Rechtweg C, Su G. 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. *J Am Dent Assoc* 2010; 141:1365-70
55. Kyrgidis, A. and Toulis, K.A. Denosumab-related osteonecrosis of the jaws. *Osteoporos Int* 2011; 22:369–70
56. Santini D, Fratto ME, Vincenzi B, Napoli N, Galluzzo S, Tantardini M, Abbruzzese A, Caraglia M, Tonini G. Denosumab: the era of targeted therapies in bone metastatic diseases. *Curr Cancer Drug Targets* 2009; 9:834–42
57. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, Scagliotti GV, Sleeboom H, Spencer A, Vadhan-Raj S, von Moos R, Willenbacher W, Woll PJ, Wang J, Jiang Q, Jun S, Dansey R, Yeh H. 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. *J Clin Oncol* 2011; 29:1125-32
58. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, Diel IJ, Takahashi S, Shore N, Henry DH, Barrios CH, Facon T, Senecal F, Fizazi K, Zhou L, Daniels A, Carrière P, Dansey R. 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. *Ann Oncol* 2012; 23:1341-7
59. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, Nakayama T, Bessho K. Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012; 41:1397-403
60. Scoletta M, Arata V, Arduino PG, Lerda E, Chiecchio A, Gallesio G, Scully C, Mozzati M. Tooth extractions in intra-venous bisphosphonate-treated patients: a refined protocol. *J Oral Maxillofac Surg* 2013; 71:994-9
61. Zafersoy Akarslan Z, Altundag Kahraman S. Kemik Metastazi Yapmış Prostat Kanseri Tedavisinde Kullanılan Bisfosfonata Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Gelişen Osteonekroz: Vaka Raporu



- Ve Literatür Derlemesi. Atatürk Üniv. Dis Hek. Fak. Derg 2008; 18: 115-20
62. Tsao C, Darby I, Ebeling PR, Walsh K, O'Brien-Simpson N, Reynolds E, Borromeo G. Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2013; 71:1360-6
63. Brown JJ, Ramalingam L, Zacharin MR: Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: does it occur in children? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008; 68:863-7
64. Lescaille G, Coudert AE, Baaroun V, Ostertag A, Charpentier E, Javelot MJ, Tolédo R, Goudot P, Azérad J, Berdal A, Spano JP, Ruhin B, Descroix V. Clinical study evaluating the effect of bevacizumab on the severity of zoledronic acid-related osteonecrosis of the jaw in cancer patients. *Bone*. 2014; 58:103-7.
65. Katz J, Gong Y, Salmasinia D, Hou W, Burkley B, Ferreira P, Casanova O, Langae TY, Moreb JS. Genetic polymorphisms and other risk factors associated with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011; 40:605-11
66. Nicoletti P, Carstos VM, Palaska PK, Shen Y, Floratos A, Zavras AI. Genomewide pharmacogenetics of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: the role of RBMS3. *Oncologist* 2012; 17:279-87
67. Sivoilella S, Lumachi F, Stellini E, Favero L. Denosumab and anti-angiogenic drug-related osteonecrosis of the jaw: an uncommon but potentially severe disease. *Anticancer Res* 2013; 33:1793-7
68. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Guidotti R, Nammour S. Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single-centre experience with 151 patients. *J Oral Pathol Med* 2012; 41:214-21
69. Atalay B, Yalcin S, Emes Y, Aktas I, Aybar B, Issever H, Mandel NM, Cetin O, Oncu B. Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser assisted surgical treatment or conventional surgery? *Lasers Med Sci* 2011; 26:815-23
70. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, Migkou M, Eleftherakis-Papaikovou E, Christoulas D, Terpos E, Bamias A. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009; 20:117-20
71. Bonacina R, Mariani U, Villa F, Villa A. Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of 282 patients. *J Can Dent Assoc* 2011; 77:b147
72. Vandone AM, Donadio M, Mozzati M, Ardine M, Polimeni MA, Beatrice S, Ciuffreda L, Scoletta M. et al: Impact of dental care in the prevention of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a single-center clinical experience. *Ann Oncol* 2012; 23:193-200
73. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 2397-410.
74. Lee CY, Suzuki JB. CTX biochemical marker of bone metabolism. Is it a reliable predictor of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws after surgery? Part II: a prospective clinical study. *Implant Dent* 2010; 19:29-38.
75. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, Migliorati CA, Ristic H. 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. *J Am Dent Assoc* 2011; 142:1243-51
76. Damm DD, Jones DM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. *Gen Dent* 2013; 61:33-8
77. O'Connell JE, Ikeagwani O, Kearns GJ. A role for C-terminal cross-linking telopeptide (CTX) level to predict the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) following oral surgery? *Ir J Med Sci* 2012; 181:237-42
78. Lazarovici TS, Mesilaty-Gross S, Vered I, Pariente C, Kanety H, Givol N, Yahalom R, Taicher S, Yarom N. Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 68:2241-7



79. Kwon YD, Kim DY, Ohe JY, Yoo JY, Walter C. Correlation between serum C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen and staging of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67:2644-8
80. Graziani F, Vescovi P, Campisi G, Favia G, Gabriele M, Gaeta GM, Gennai S, Goia F, Miccoli M, Peluso F, Scoletta M, Solazzo L, Colella G. Resective surgical approach shows a high performance in the management of advanced cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a retrospective survey of 347 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2012; 70:2501-7
81. Ferlito S, Puzzo S, Palermo F, Verzi P. Treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: presentation of a protocol and an observational longitudinal study of an Italian series of cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012; 50:425-9
82. Otto S, Baumann S, Ehrenfeld M, Pautke C. Successful surgical management of osteonecrosis of the jaw due to RANK-ligand inhibitor treatment using fluorescence guided bone resection. *J Craniomaxillofac Surg* 2013; 7:694-8
83. Pautke C, Bauer F, Otto S, Tischer T, Steiner T, Weitz J, Kreutzer K, Hohlweg-Majert B, Wolff KD, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum SR, Kolk A. Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a prospective pilot study. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69: 84-91
84. Freiberger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, Suliman HB, Kraft KH, Stolp BW, Moon RE, Piantadosi CA. 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? *J Oral Maxillofac Surg* 2012; 70:1573-83
85. Freiberger JJ: Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67:96-106
86. Lee CY, David T, Nishime M: Use of platelet-rich plasma in the management of oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a report of 2 cases. *J Oral Implantol* 2007; 33:371-82
87. Soydan SS, Uckan S: Management of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw with a platelet-rich fibrin membrane: technical report. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72:322-6
88. Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, Benavides E, Maitra S, Braun TM, Giannobile WV, McCauley LK. Teriparatide and osseous regeneration in the oral cavity. *N Engl J Med* 2010; 363:2396-405
89. Gerard DA, Carlson ER, Gotcher JE, Pickett DO. Early inhibitory effects of zoledronic acid in tooth extraction sockets in dogs are negated by recombinant human bone morphogenetic protein. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72:61-6
90. Nicolatou-Galitis O, Papadopoulou E, Sarri T, Boziari P, Karayianni A, Kyrtsonis MC, Repousis P, Barbounis V, Migliorati CA. Osteonecrosis of the jaw in oncology patients treated with bisphosphonates: prospective experience of a dental oncology referral center. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011; 2:195-202
91. Wutzl A, Pohl S, Sulzbacher I. Factors influencing surgical treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws. *Head Neck* 2012; 34:194-200
92. Wanger G, Gorby Y, El-Naggar MY, Yuzvinsky TD, Schaudinn C, Gorur A, Sedghizadeh PP. Electrically conductive bacterial nanowires in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw biofilms. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2013; 115:71-8

#### **Yazışma Adresi**

Gonca Duygu, DDS, PhD

Trakya Üniversitesi

Diş Hekimliği Fak.

Balkan yerleşkesi 22030 Edirne

Phone: +90284 236 45 50 - 51

Fax: +90284 236 45 50

e-mail: gduygucapar@trakya.edu.tr

