

# Antirezorptif İlaç Reçete Eden Tıp Hekimlerinin MRONJ Yaklaşımı

## MRONJ Approach of Medical Doctors Who Prescribing Antiresorptive Drug

<sup>ID</sup> Gamze ŞENOL<sup>a</sup>, <sup>ID</sup> İpek Necla GÜLDİKEN<sup>b</sup>, <sup>ID</sup> Muazzez SUZEN<sup>a</sup>, <sup>ID</sup> Hayrunisa KOÇYİĞİT<sup>c</sup>,  
<sup>ID</sup> Çağrı DELİLBAŞI<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Medipol Mega Üniversite Hastanesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD, İstanbul, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Medipol Esenler Üniversite Hastanesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD, İstanbul, TÜRKİYE

<sup>c</sup>Medipol Unkapanı Üniversite Hastanesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD, İstanbul, TÜRKİYE

**ÖZET Amaç:** Diş çekimi gibi çene üzerinde cerrahi işlem uygulandı-  
ğında, kemik iyileşmesinin bozulmasıyla çenenin bifosfonat ilişkili nek-  
rozu meydana gelebilir. Bifosfonat kullanan hasta sayısının her geçen  
gün artması ve çenelerin ilaçlara bağlı gelişen osteonekrozu (MRONJ)  
olgularındaki yükseliş, hekimlerin bu komplikasyonla karşılaşma ihti-  
malini artırmaktadır. Hekimler, diş hekimleri ve hastalar tarafından  
MRONJ farkındalığı; erken teşhis, tedavi ve önlenmesi açısından  
önemlidir. Bu çalışmada, antirezorptif ve antianjiyojenik ilaçları reçete  
eden tıp doktorlarının, ciddi bir komplikasyon olan MRONJ ile ilgili  
farkındalıklarını ve yaklaşımlarını değerlendirmek amaçlanmıştır.  
**Gereç ve Yöntemler:** Araştırmaya bazı üniversite hastaneleri, eğitim  
ve araştırma hastaneleri ve özel sağlık kurumlarında çalışan; ortopedi,  
dahiliye, romatoloji, fizik tedavi ve rehabilitasyon ve onkoloji uzman-  
ları dâhil edilmiştir. Katılan hekimlere, bifosfonatlar ve MRONJ hak-  
kındaki bilgileri, tedavi sürecindeki yaklaşımları ile ilgili 15 sorudan  
oluşan bir anket formunu yanıtlamaları istenmiştir. **Bulgular:** Çalış-  
mamıza katılan hekimlerin %46'sı asistan, %54'ü uzman olup, %73  
hastada osteoporoz endikasyonu ile %47 oranında alendronat grubu ilaç  
kullanıldığı belirtilmiştir. Hekimlerin %21'i tedavi öncesi dental mu-  
ayeneyi önerirken, %51'i dental tedaviyi hastanın şikâyeti olduğunda  
önerdiğini bildirmiştir. Hekimlerin %22'si bifosfonat grubu MRONJ  
ile karşılaştığını bildirmiştir. Ayrıca hekimlerin uzmanlık alanları ara-  
sında, bifosfonata bağlı çene nekrozu hakkında bilgi durumu dağılım  
oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır.  
Bununla beraber hekimlerin %16'sı bifosfonat grubu ilaç kullanımına  
bağlı çene nekrozu hakkında bilgisinin olmadığını bildirmiştir. **Sonuç:**  
Bifosfonat grubu ilaçları reçete eden tıp hekimlerinin, çenelerde gelişen  
MRONJ hakkındaki farkındalıklarının artması için bifosfonatlar ve  
MRONJ ile ilgili eğitim stratejileri oluşturulmalıdır.

**ABSTRACT Objective:** The number of patients using bisphospho-  
nates is increasing day by day and the increase in medication-related  
osteonecrosis of the jaw (MRONJ) cases increases the possibility of  
physicians to encounter this complication. In this study, it is aimed to  
evaluate the awareness and approaches of medical doctors who pre-  
scribe antiresorptive and antiangiogenic drugs about MRONJ, which  
is a serious complication. **Material and Methods:** Some researchers  
working in university hospitals, education and research hospitals and  
private health institutions; orthopedics, internal medicine, rheuma-  
tology, physical therapy-rehabilitation and oncology specialists are  
included in this study. To the attending physicians; they were asked  
to answer a questionnaire consisting of 15 questions about their  
knowledge about bisphosphonates and MRONJ and their approach to  
the treatment process. **Results:** It was stated that 46% of the physi-  
cians who participated in our study were assistant doctor, 54% were  
experts. While 21% of the physicians recommended dental examina-  
tion before treatment, 51% reported that they recommended dental  
treatment when the patient complained. 22% of physicians reported  
that they encountered jaw necrosis due to drug use in the bisphos-  
phonate group. In addition, there is a statistically significant differ-  
ence between the specialties of the physicians in terms of knowledge  
distribution of jaw necrosis due to bisphosphonate. However, 16% of  
physicians reported that they did not know about chin necrosis related  
to the use of bisphosphonate drugs. **Conclusion:** Training strategies  
about bisphosphonates and MRONJ should be developed in order to  
increase the awareness of the physicians who prescribe bisphospho-  
nate group drugs about the developing MRONJ.

**Anahtar Kelimeler:** MRONJ; BRONJ; anket; farkındalık

**Keywords:** MRONJ; BRONJ; questionnaire; awarness

Bifosfonatlar; osteoporozis, osteopeni, osteoge-  
nezis, imperfekta ve Paget gibi çeşitli kemik hasta-

lıkları, osteoklastların apoptozu ve antianjiyojenik  
özelliklerinden dolayı kemik metastazı ile seyreden

**Correspondence:** Gamze ŞENOL

Medipol Mega Üniversite Hastanesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD, İstanbul, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** gamzesenol@gmail.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences.

**Received:** 07 Apr 2020

**Accepted:** 04 Aug 2020

**Available online:** 17 Dec 2020

2146-8966 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open  
access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

meme, prostat, akciğer kanserleri ve multiple miyelom gibi malignitelerin tedavisinde kullanılmakta olan bir ilaç grubudur.<sup>1,2</sup>

Bifosfonatlar, kalsiyum kristallerine olan afinitelerinden dolayı sistemik kullanımlarında kemik yapısına girerek, hidroksiapatite tutunurlar ve osteoklastların aktivitesini inhibe ederler. Bu etkilerinden dolayı, oldukça etkin ve yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Bununla beraber son yıllarda bifosfonat uygulaması ile ilişkili çene kemiklerinde osteokemonekroz, ilk kez Marx ve ark. tarafından 2003 yılında rapor edilmiştir.<sup>4</sup> Bu ilk tanımlamadan sonra çoğu onkolojik nedenle olmak üzere intravenöz (IV) bifosfonat uygulanan hastalarda bir çok olgu bildirilmiştir.<sup>5</sup>

Bifosfonatlarla ilişkili çene kemiklerinde oluşan osteokemonekroz, “geçmişte ya da mevcut durumda bifosfonat tedavisi gören, baş-boyun bölgesinden daha önceden radyoterapi uygulanmamış ve 8 haftadan uzun süreli ve iyileşmeyen ekspoze kemik nekrozu” olarak, Amerikan Oral ve Maksillofasial Cerrahi Derneği (AAOMS)nin 2007 yılında yayımladığı bildirmede tanımlanmıştır.<sup>6-8</sup> 2014 yılında AAOMS'nin son raporunda diğer antirezortif (denosumab) ve antianjiyojenik tedavilerin, maksilla ve mandibulayı içeren osteonekroz olgularının sayısını artırmasıyla ilişkili olduğu bulunmuştur. Bu ilaçların rolünü vurgulamak için terim, çenelerin ilaçlara bağlı gelişen osteonekrozu (MRONJ) olarak değiştirilmiştir.<sup>8,9</sup>

MRONJ oluşumunun patogenezi ile ilgili değişik teoriler öne sürülmesine rağmen etiyojisi tam olarak bilinmemektedir. Kemik yapım ve yıkımının bozulması, dental problemler, kanser tedavileri, lokal travma, azalmış anjiyogenezis ve mikroorganizmaların invazyonu gibi faktörlerin rol oynadığı düşünülmektedir.<sup>3</sup> Bifosfonatların biyolojik aktivitesine dayanarak, bu komplikasyonun kemikte hiposellülarite ve hipovaskularizasyon, mikrobiyal enfeksiyonlar ve oral mukozadaki keratinositlerin sitotoksitesisiyle bağlantılı olabileceği öne sürülmüştür.<sup>10</sup>

Bifosfonat kullanan hasta sayısının her geçen gün artması ve MRONJ olgularındaki insidansın yükselmesi, hekimlerin bu komplikasyonla karşılaşma

ihtimalini artırmaktadır. Hekimler, diş hekimleri ve hastalar tarafından MRONJ farkındalığı erken teşhis, tedavi ve önlenmesi açısından önemlidir. Bu nedenle bu çalışmada, antirezortif ve antianjiyojenik ilaçları reçete eden tıp doktorlarının, yıkıcı bir komplikasyon olan MRONJ ile ilgili farkındalıklarını değerlendirmeyi amaçladık.

## GEREÇ VE YÖNTEMLER

Çalışma, İstanbul Medipol Üniversitesi Etik kurulu tarafından 10840098-604.01.01-E.25321 sayı ile onaylanmış olup, Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun olarak yapılmıştır. Örneklem 2018 Ocak-2019 Haziran tarihleri arasında İstanbul, Ankara, Eskişehir, Sakarya illerinde bulunan üniversite hastaneleri, eğitim ve araştırma hastaneleri ve özel sağlık kurumlarında çalışan ve çalışmaya katılmayı kabul eden ortopedi, iç hastalıkları, fizik tedavi ve rehabilitasyon (FTR) ve onkoloji uzmanlarından oluşmaktadır.

Çalışmaya katılan 220 hekim, çalışmanın amacı ve içeriği açıklandıktan sonra kendilerine yöneltilen anketlerdeki soruları cevaplandırmışlardır. Katılımcılara uygulanan anket toplam 15 sorudan oluşmakta olup, ilk olarak uzmanlık alanı kaydedildi. Kariyer periyodu (1) 5 yıldan az, (2) 5-10 yıl, (3) 10-20 yıl ve (4) 20 yıldan fazla şeklinde gruplandı. Ankete, bifosfonatlar veya antirezortif tedavi uygulama nedeni, doktorların farkındalık düzeyi, diş muayenesi ve sevkleri ile ilgili sorular dâhil edildi (Tablo1). Tıp doktorlarının MRONJ konusundaki güncel bilgi düzeyi, hastalığın tanımı, evrelendirilmesi, tedavisi, önlenmesi ve ilacın kesilmesi ile ilgili AAOMS rehberi kriterleri dâhilinde oluşturulan sorularla değerlendirildi.

## İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, tanımlayıcı istatistiksel metotların (frekans) yanı sıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi ve Fisher-Freeman-Halton testi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

**TABLO 1: Anket soruları.**

1. Pozisyonunuz?
2. Uzmanlık alanınız?
3. Uzmanlık yılınız?
4. Cinsiyetiniz?
5. Hangi bifosfonat grubunu ya da antirezortif ilacı daha çok tercih ediyorsunuz?
6. Hangi hastalık için bu ilaçları reçete ediyorsunuz?
7. Bifosfonat ya da antirezortif grubu ilaçları reçete ederken, daha çok hangi ilaç verilmiş yolunu tercih ediyorsunuz?
8. Bifosfonatlara ve antirezortif ilaç kullanımına bağlı gelişen çene nekrozları hakkında bilginiz var mı?
9. Bifosfonat ya da antirezortif ilaç tedavisi görecek olan hastanıza dental muayene öneriyor musunuz?
10. Bifosfonat ya da antirezortif ilaç tedavisi görecek olan hastanıza dental muayeneyi hangi dönemde önerirsiniz?
11. Bifosfonat ya da antirezortif ilaç tedavisi gören hastalarınızı çene osteonekrozu riski açısından değerlendirir misiniz?
12. Bifosfonat ya da antirezortif ilaç tedavisi gören hastalarınızda çene osteonekrozuna rastladınız mı?
13. Bifosfonata ya da antirezortif ilaçlara bağlı çene osteonekrozlarına hastalarınızda hangi sıklıkla rastlıyorsunuz?
14. Osteonekroz riskini değerlendirmek amacıyla biyokimyasal testlere (CTX vb.) başvuruyor musunuz?
15. Herhangi bir çene osteonekrozu durumunda, ilaç rejiminde değişiklik veya ilaç tatili düşünür müsünüz?

## BULGULAR

Çalışma, 2018 Ocak-2019 Haziran tarihleri arasında 104 (%47,3)'ü kadın ve 116 (%52,7)'sı erkek olmak üzere toplam 220 hekim ile yapılmıştır. Doktorların genel özellikleri, MRONJ hastalarıyla ilgili deneyimleri, uyguladıkları bifosfonat tedavisi ve bu tedavinin genel karakteristikleri Tablo 2'de özetlenmiştir.

İki yüz yirmi olumlu yanıt alınan %52'si erkek %48'i kadın olan hekimlerin %46,4'ü asistan iken, %53,6'sı uzmandır. %11,8'inin uzmanlık alanı onkoloji iken, %42,7'sinin FTR, %12,3'ünün ortopedi ve %33,2'sinin dahiliyedir. %56,4'ünün mesleki deneyimi 5 yılın altındayken, %23,2'sinin 5-10 yıl arasında, %14,5'inin 10-20 yıl arasında ve %5,9'unun 20 yıldan fazladır.

Hekimlerin %47,7'si alendronat, %1,4'ü pamidronat, %18,6'sı ibandronat ve %36,4'ü zoledronat ilaç grubunu tercih etmektedir. %73,6'sı osteoporoz, %10'u Paget hastalığı, %24,5'i hiperkalsemi,

%28,2'si kemik metastazlı kanser ve %1,8'i diğer hastalıklar için ilaçları reçete etmektedir. %60,9'u peroral, %39,1'i parenteral ve %1,4'ü diğer ilaç verilmiş yollarını tercih etmektedir. %83,6'sı bifosfanata bağlı çene nekrozu hakkında bilgi sahibiyken, %16,4'ü bilgi sahibi değildir. %27,3'ü tedavi öncesi dental muayene yapmazken, %51,4'ü dental bir şikâyet varsa ve %21,4'ü her zaman yapmaktadır. %20,1'i tedavi öncesinde her zaman dental muayene önerirken, %16,8'i tedavi ile eş zamanlı, %62,6'sı tedavi başladıktan sonra/hastanın şikâyeti olduğunda ve %0,5'i tedavi bittikten sonra önermektedir.

Uzmanlık alanlarına göre parametreleri değerlendirdiğimizde (Tablo 3), alendronat ilaç grubunu tercih etme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p=0,000$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan 2'li karşılaştırmalar sonucunda; uzmanlık alanı onkoloji olanların alendronat ilaç grubunu tercih etme oranı (%7,7), FTR (%72,3), ortopedi (%37) ve dahiliye (%34,2) uzmanlık alanlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p_1=0,000$ ;  $p_2=0,026$ ;  $p_3=0,019$ ;  $p<0,05$ ). Uzmanlık alanı FTR olanların alendronat ilaç grubunu tercih etme oranı (%72,3), ortopedi (%37) ve dahiliye (%34,2) uzmanlık alanlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p_1=0,001$ ;  $p_2=0,000$ ;  $p<0,05$ ). Uzmanlık alanları arasında ibandronat ilaç grubunu tercih etme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p=0,033$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan 2'li karşılaştırmalar sonucunda; uzmanlık alanı ortopedi olanların ibandronat ilaç grubunu tercih etme oranı (%37), onkoloji (%7,7) ve dahiliye (%15,1) uzmanlık alanlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p_1=0,026$ ;  $p_2=0,034$ ;  $p<0,05$ ).

Uzmanlık alanları arasında, zoledronat ilaç grubunu tercih etme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p=0,000$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan 2'li karşılaştırmalar sonucunda; uzmanlık alanı onkoloji olanların zoledronat ilaç grubunu tercih etme oranı (%76,9), FTR (%10,6) ve ortopedi (%37) uzmanlık alanlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p_1=0,000$ ;  $p_2=0,008$ ;  $p<0,05$ ). Uzmanlık alanı FTR olanların zoledronat ilaç grubunu tercih

**TABLO 2:** Katılımcı hekimlerin, çenelerin ilaçlara bağlı gelişen osteonekroz hastalarıyla ilgili deneyimleri, uyguladıkları bifosfonat tedavisi ve bu tedavinin genel karakteristikleri.

		n	%
Pozisyon	Asistan	102	46,4
	Uzman	118	53,6
Uzmanlık alanı	Onkoloji	26	11,8
	FTR	94	42,7
	Ortopedi	27	12,3
	Dahiliye	73	33,2
Uzmanlık yılı	<5 yıl	124	56,4
	5-10 yıl	51	23,2
	10-20 yıl	32	14,5
	>20 yıl	13	5,9
Tercih edilen ilaç grubu	Alendronat	105	47,7
	Pamidronat	3	1,4
	İbandronat	41	18,6
	Zoledronat	80	36,4
İlacın kullanım endikasyonu	Osteoporoz	162	73,6
	Paget hastalığı	22	10
	Hiperkalsemi	54	24,5
	Kemik metastazlı kanser	62	28,2
	Diğer	4	1,8
Kullanım şekli	Peroral	134	60,9
	Parenteral	86	39,1
	Diğer	3	1,4
Bifosfonata bağlı çene nekrozu hakkında bilgi durumu	Evet	184	83,6
	Hayır	36	16,4
Tedavi öncesi dental muayene	Hayır	60	27,3
	Dental bir şikâyet varsa	113	51,4
	Her zaman	47	21,4
Dental muayene önerilme dönemi (n=214)	Tedavi öncesinde her zaman	43	20,1
	Tedavi ile eş zamanlı	36	16,8
	Tedavi başladıktan sonra hastanın şikâyeti olduğunda	134	62,6
	Tedavi bittikten sonra	1	0,5
Çene osteonekrozu riski açısından değerlendirilme durumu	Hayır	36	16,4
	Dental bir şikâyet varsa	138	62,7
	Her zaman	46	20,9
Çene osteonekrozuna rastlanma durumu	Evet	49	22,3
	Hayır	171	77,7
Çene osteonekrozuna rastlanma sıklığı (n=208)	Nadiren	192	92,3
	Orta sıklıkta	13	6,3
	Sıkça	3	1,4
Biyokimyasal testlere (CTX vb) başvurma durumu	Hayır	122	55,5
	Bazen	80	36,4
	Her zaman	18	8,2
Komplikasyonla karşılaşıldığında ilaç tatili (n=219)	Hayır	20	9,1
	Bazen	32	14,6
	Her zaman	167	76,3

FTR: Fizik tedavi ve rehabilitasyon.

**TABLO 3:** Uzmanlık alanları arasında çalışma parametrelerinin değerlendirilmesi.

		Uzmanlık alanı				p değeri
		Onkoloji n (%)	FTR n (%)	Ortopedi n (%)	Dahiliye n (%)	
Tercih edilen ilaç grubu	Alendronat	2 (%7,7)	68 (%72,3)	10 (%37)	25 (%34,2)	<sup>1</sup> 0,000*
	Pamidronat	1 (%3,8)	2 (%2,1)	0 (%0)	0 (%0)	<sup>2</sup> 0,325
	İbandronat	2 (%7,7)	18 (%19,1)	10 (%37)	11 (%15,1)	<sup>1</sup> 0,033*
	Zoledronat	20 (%76,9)	10 (%10,6)	10 (%37)	40 (%54,8)	<sup>1</sup> 0,000*
Bifosfonata bağlı çene nekrozu hakkında bilgi durumu	Evet	22 (%84,6)	90 (%95,7)	17 (%63)	55 (%75,3)	<sup>2</sup> 0,000*
	Hayır	4 (%15,4)	4 (%4,3)	10 (%37)	18 (%24,7)	
Tedavi öncesi dental muayene	Hayır	1 (%3,8)	25 (%26,6)	10 (%37)	24 (%32,9)	<sup>1</sup> 0,001*
	Dental bir şikâyet varsa	11 (%42,3)	52 (%55,3)	15 (%55,6)	35 (%47,9)	
	Her zaman	14 (%53,8)	17 (%18,1)	2 (%7,4)	14 (%19,2)	
Çene osteonekrozuna rastlanma durumu	Evet	17 (%65,4)	12 (%12,8)	2 (%7,4)	18 (%24,7)	<sup>1</sup> 0,000*
	Hayır	9 (%34,6)	82 (%87,2)	25 (%92,6)	55 (%75,3)	
Çene osteonekrozuna rastlanma sıklığı	Nadiren	25 (%96,2)	78 (%85,7)	18 (%90)	71 (%100)	<sup>1</sup> 0,040*
	Orta sıklıkta	1 (%3,8)	10 (%11)	2 (%10)	0 (%0)	
	Sıkça	0 (%0)	3 (%3,3)	0 (%0)	0 (%0)	
Komplikasyonla karşılaşıldığında ilaç tatili	Hayır	1 (%3,8)	11 (%11,7)	4 (%15,4)	4 (%5,5)	<sup>1</sup> 0,331
	Bazen	6 (%23,1)	10 (%10,6)	5 (%19,2)	11 (%15,1)	
	Her zaman	19 (%73,1)	73 (%77,7)	17 (%65,4)	58 (%79,5)	

FTR: Fizik tedavi ve rehabilitasyon. <sup>1</sup>ki-kare test; <sup>2</sup>Fisher-Freeman-Halton test. \*p<0,05

etme oranı (%10,6), ortopedi (%37) ve dahiliye (%54,8) uzmanlık alanlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p_1=0,003$ ;  $p_2=0,000$ ;  $p<0,05$ ).

Uzmanlık alanları arasında bifosfonata bağlı çene nekrozu hakkında bilgi durumu dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p=0,000$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan 2'li karşılaştırmalar sonucunda; uzmanlık alanı FTR olanların bifosfonata bağlı çene nekrozu hakkında bilgisi olma oranı (%95,7), ortopedi (%63) ve dahiliye (%75,3) uzmanlık alanlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p=0,000$ ;  $p<0,05$ ).

Uzmanlık alanları arasında, tedavi öncesi dental muayene yapma durumları dağılım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ( $p=0,001$ ;  $p<0,05$ ). Farklılığın tespiti için yapılan 2'li karşılaştırmalar sonucunda; uzmanlık alanı onkoloji olanların tedavi öncesinde her zaman dental muayene yapma oranı (%53,8), FTR (%18,1), ortopedi (%7,4) ve dahiliye (%19,2) uzmanlık alanlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p_1=0,001$ ;  $p_2=0,000$ ;  $p_3=0,001$ ;  $p<0,05$ ).

Uzmanlık alanı onkoloji olanların, çene osteonekrozuna rastlama oranı değerlendirildiğinde (%65,4), FTR (%12,8), ortopedi (%7,4) ve dahiliye (%24,7) uzmanlık alanlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ( $p=0,000$ ;  $p<0,05$ ).

Uzmanlık alanı dahiliye olanların çene osteonekrozuna orta sıklıkta rastlama oranı (%0), FTR (%11) ve ortopedi (%10) uzmanlık alanlarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur ( $p_1=0,001$ ;  $p_2=0,046$ ;  $p<0,05$ ).

Uzmanlık alanları arasında, komplikasyonla karşılaşıldığında ilaç tatili düşünme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ( $p>0,05$ ).

## TARTIŞMA

Bifosfonat grubu ilaçlar, mevalonat yolu üzerinden osteoklastların ölümüne neden olarak, kemiklerde rezorptif aktiviteyi durdururlar ve bu şekilde osteoporoz gibi hormonal bozukluklar sonucu oluşan patolojik kemik rezorpsiyonunu önlerler. Aynı zamanda hiperkalsemi, patolojik kemik kırıkları ve ma-

ligniteye bağılı metastaz ve kemik ağrılarını önleyerek yaşam kalitesini artırırılar.<sup>11,12</sup>

Klinik kullanımda zoledronik asidin metastatik meme kanseri, multiple miyelom, maligniteye bağılı hiperkalsemi ve Paget hastalığında etkinliğı kanıtlanmış olup, 2007 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi [Food and Drug Administration (FDA)] tarafından osteoporozun önlenmesi ve tedavisinde bifosfonatların onaylanmasıyla yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.<sup>13</sup>

Yapılan çalışmalar, bifosfonatların düşük yan etkileri ve iyi tolere edildiklerini gösterse de üveit, sklerit, gastrointestinal lezyonlar, ateş ve kan kalsiyum seviyesinin düşmesi gibi yan etkileri görülebilmektedir.<sup>14</sup> Bu yan etkilere ilave olarak, geç dönemde fark edilen ve iyileşmeyen kemik ekspozları ile karakterize MRONJ eklenmiştir.<sup>2</sup>

Bu nadir görülen ama prognozu iyi olmayan komplikasyon, en sık malignite nedeniyle IV zoledronik asit kullanan hastalarda meydana gelmektedir. Aynı şekilde oral bifosfonat (pamidronat, alendronat) kullanan hastalarda da BRONJ olguları rapor edilmiştir.<sup>15,16</sup> 2003 yılında yayımlanan ilk rapordan bu yana deneysel ve klinik birçok çalışma yapılmasına rağmen hastalığın tedavisi ve prognozu hâlen bilinmemektedir.<sup>16</sup> MRONJ'nin zor tedavi süreci göz önüne alındığında, tedavi için en iyi yolun önleme olduğu kabul edilmektedir.

2005 yılında, FDA sağlık çalışanları arasında MRONJ farkındalığını artırmak amacıyla bifosfonat uygulamasıyla ortaya çıkması olası olan çene osteonekrozları hakkında bir uyarı maddesi oluşturmuştur. Fakat Kim ve ark.nın yakın zamanda yayımladığı çalışmada, tıp hekimlerinin %21,9'unun bu hastalığı daha önce hiç duymadığı, sadece %9,9'unun yöneltilen sorulara doğru cevap verebildiğı görülmüş, bu konudaki farkındalığın oldukça düşük olduğu anlaşılmıştır. MRONJ farkındalığı yüksek hekimlerin çoğunluğunda görülen ortak özelliğın ise daha önce MRONJ'li bir hastayla karşılaşma olduğu saptanmıştır.<sup>17</sup> Kholsa ve Lam, bifosfonat tedavisi görece olan hastalardaki periodontal tedaviler ve oral hijyen eğitiminin, hastalığın önlenmesindeki en önemli husus olduğunu vurgulamıştır.<sup>18,19</sup> Fakat Kim ve ark.nın çalışmasında bifosfonat tedavisinde hasta-

ların, ilacın kullanımından önceki ve kullanım sırasındaki dental muayeneye yönlendirilme sıklığının %30'dan düşük olduğu gösterilmiştir.<sup>17</sup> Bu sebeplerle tıp ve diş hekimliğı alanları arasında açık bir iletişim ile iyi koordine edilmiş bir yönlendirme sistemi oluşturularak, multidisipliner bir yaklaşımın belirlenmesine gereksinim vardır. Çeşitli çalışmalar, doğru bir anamnez ile diş ve tıp hekimleri arasında oluşturulacak karşılıklı bilgi alışverişi ile MRONJ konusunda etraflıca bilgi edinmenin, bu bilgileri hastalara aktarmanın ve hastalığı önleyebilmenin mümkün olabileceğini öne sürmektedir.<sup>20</sup> Bifosfonatlarla ilişkili çene osteonekrozlarının önlenmesi için medikal tedavi başlatılmadan önce, kurtarılması güç dişlerin ağız ortamından uzaklaştırıldığı radikal bir yaklaşım benimsenmelidir.<sup>7,19</sup> Bununla beraber, eğer tüm dental prosedürler bifosfonat tedavisi öncesinde tamamlanır, ileride yapılma ihtimali yüksek olan invaziv prosedürler de (diş çekimi gibi) önlenilecektir. Optimal bir ağız sağlığı açısından, koruyucu dental yaklaşımlar MRONJ hastalarının sayısının azalmasını sağlayacaktır.<sup>7</sup> Diş çekimi başta olmak üzere tüm cerrahi tedavilerin MRONJ için yüksek risk taşıdığı düşünölmektedir. Diş çekiminin %52-61 aralığındaki yüksek bir oran ile MRONJ olgularının en sık rastlanılan predispozan faktörü olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir.<sup>21-24</sup> Diş çekimi dışındaki dentoalveoler cerrahilerin (dental implant yerleştirilmesi, endodontik cerrahi ya da periodontal cerrahiler gibi) çene osteonekrozuna sebep olma riskinin derecesi net bir biçimde açıklanmamıştır.<sup>7</sup> Bu nadir görülen, ama prognozu zayıf olan komplikasyon malignite nedeniyle IV bifosfonat kullanan hastalarda çok daha yüksek oranda meydana gelmektedir. Aynı şekilde oral bifosfonat (pamidronat, alendronat) kullanan hastalarda da MRONJ olguları rapor edilmiştir.<sup>15,16</sup> IV bifosfonat (zoledronik asit) tedavisi görmekte olan kanser hastalarından dentoalveoler cerrahi geçirenlerdeki MRONJ görülme riskinin, dentoalveoler bir cerrahi geçirmeyenlere göre 33 kat daha riskli olduğu bulunmuştur.<sup>7</sup> Şentürk ve ark.nın çalışması göstermiştir ki onkologlar yukarıda rapor edilen türde olgularda özellikle de IV yolla kullanılan bifosfonatları oldukça efektif bulmaktadırlar ve zoledronik asit, bu tedavide ilk tercih edilen ilaçtır. Bu çalışma, literatürdeki diğer çalışmaları destekler niteliktedir.<sup>25</sup>

Bifosfonata bağılı çene kemiğı osteonekrozu? BRONJ'nin açılımı verilmedir.

Dickinson ve ark.nın çalışmasında onkologların büyük çoğunluğu, bu komplikasyonun çözümü için ilacın bir süre bırakılmasını tercih etmekte oldukları bildirilmiştir. İlacın geçici süreyle kesilmesi (“drug holiday”) MRONJ için etkili bulunan ve önerilen tedavi çeşitleri içerisinde ilk sıradadır.<sup>26,27</sup> Bifosfonatların geçici olarak kısa dönem kesilmesi, hızlı bir iyileşme sağlamakta yetersiz kalmaktadır. İlacın uzun dönem kesilmesi ise osteonekrozun durumunu stabil hâle getirerek semptomları azaltmakla birlikte, hastalıkla ilişkili iskeletsel problemleri şiddetlendirebilmekte ve metastaz riskini hızlandırabilmektedir.<sup>28,29</sup>

Kim ve ark. Kore’deki tıp hekimlerini dâhil ettikleri anket çalışmalarında bifosfonata bağlı çene osteonekrozları hakkındaki farkındalık düzeyini incelemişlerdir. Dahiliye uzmanları ve aile hekimleri ile ortopedistlerden oluşan 192 hekimden %22’sinin bu hastalığı daha önce hiç duymadıkları, %9’unun bu konuda yeterli sayılabilecek bilgiye sahip olduğu ortaya çıkmıştır. En yüksek farkındalığa onkologların, en düşük farkındalığa ise ortopedistlerin sahip olduğu gösterilmiştir.<sup>17</sup> Çalışmamızda da Kim ve ark.nın bu görüşünü destekler niteliktedir.

Kim ve ark., onkologların %90’ının bifosfonatları kemik malignitelerinin tedavisinde etkili bulurken, en çok tercih edilen bifosfonatın IV yolla uygulanan zolendronat olduğunu göstermiştir. En çok ihtiyaç duyulan konsültasyonun dental komplikasyon, bifosfonatlara bağlı çene nekrozlarının tedavisi için en çok tercih edilen yöntemin ise “drug holiday” olduğunu bildirmişlerdir.<sup>17</sup>

Şentürk ve ark., 60 onkolog üzerinde yaptıkları çalışmada bu hekimlerin yalnızca %62’sinin IV bifosfonat tedavisi öncesinde hastalarını dental muayene için konsülte ettiklerini, %36’sının ise konsültasyona ihtiyaç duymadığını bildirmiştir.<sup>24</sup> Çalışmamızda da uzmanlık alanı onkoloji olanların tedavi öncesinde her zaman dental muayene yapma oranı (%58,8), FTR (%18,1), ortopedi (%7,4) ve dahiliye (%19,2) olarak belirlenmiştir.

García-Martínez ve ark., bifosfonat tedavisi öncesinde ve sırasında hastaların olası dental/oral komplikasyonlar ve bunlardan korunma yolları hakkında bilgilendirilmesinin, hastalıkla ilgili farkındalıkları ve hastalığın önlenmesi üzerine etkisini

araştırdıkları çalışmalarında, bilgilendirme yapılan bütün hastaların bifosfonat tedavisine başlamadan önce dental muayeneden geçtikleri ve diş hekimlerini bu konuda bilgilendirdikleri görülmüştür. Ayrıca bu hastalarda ortaya çıkan komplikasyonların da diğer hastalara kıyasla daha erken tespit edildiğini fark etmişlerdir.<sup>30</sup>

Alhussain ve ark., internet üzerinden yaptıkları bir anket çalışması ile Kanada’daki diş hekimlerinin bifosfonatlar ve AAOMS’nin bifosfonatlara bağlı çene osteonekrozları konusundaki rehberi hakkındaki bilgi düzeyini, osteonekrozların tedavisiyle ilgili tecrübelerini değerlendirmişlerdir. Anketi tam cevaplayan diş hekimlerinin %50’sinin, kendilerini BRONJ tedavisi sırasında güvensiz ve yetersiz hissettiklerini, %63’ünün bu hastaları başka bir diş hekimine/kliniğe/hastaneye yönlendirdiklerini göstermişlerdir. Bifosfonata bağlı çene osteonekrozlarını tedavi eden diş hekimlerinin ise yalnızca %23’ünün AAOMS tedavi rehberini dikkate aldığı görülmüştür.<sup>31</sup>

Osta ve ark., yaptıkları anket çalışmalarında, Lübnan’da çalışmakta olan 190 tıp hekiminin %38’inin BRONJ hakkında hiçbir bilgisinin olmadığını bildirmiş, hekimlerin bu konudaki bilgi düzeyini genel olarak yetersiz bulmuşlardır.<sup>32</sup> Çalışmamızda ise ortopedi ve dahiliye uzmanlarının bilgi düzeyinin, onkoloji ve FTR uzmanlarına göre daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Mah ve ark., Seul’deki dental hijyenistleri dâhil ettikleri ve 217 katılımcıya sahip anket çalışmalarında, bu katılımcıların 173’ünün BRONJ hakkında bilgi sahibi olduğunu, 44’ünün hiç duymadığını, en yüksek farkındalığa 25-35 yaş arası dental hijyenistlerin sahip olduğunu ve kapsamlı hastanelerde çalışmanın bu konudaki farkındalığı artırdığını göstermiştir. Bununla beraber, 173 diş hekiminin %34’ünün bu konudaki bilgilerini çalıştıkları yerdeki tecrübeleriyle %32’sinin ise eğitici seminerler/kurslarla öğrendiklerini bildirmiştir.<sup>33</sup>

Yoo ve ark., Kore’deki diş hekimlerinin bifosfonatlar ve bunlara bağlı çene nekrozları hakkındaki farkındalığını araştırdıkları kapsamlı çalışmalarına 13.405 diş hekimi arasından randomize olarak seçtikleri 264 (%2)’ünü dâhil etmişlerdir. Katılımcıların %57’sinin BRONJ’nin ne olduğunu bildiğini, fakat

yalnızca %31'inin anamnezlerinde bifosfonat kullanımını sorguladığını ortaya koymuşlardır. Hastanelerde çalışan diş hekimleri ile yeni mezun (<5yıl) diş hekimlerindeki farkındalığın daha yüksek olduğunu, en yüksek farkındalığın ise oral cerrahlarda bulunduğunu göstermişlerdir. Park ve ark. da Yoo ve ark.nadan daha düşük bir oranda, diş hekimlerinin yalnızca %15'inin hastalarında bifosfonat kullanımını sorguladığını bildirmiştir.<sup>34,35</sup>

Sonuç olarak, MRONJ'nin zor tedavi süreci göz önüne alındığında, tedavi için en iyi yolun hastalığı önlemek olduğu kabul edilmektedir. Bu nedenle bifosfonat tedavisi uygulayan tıp hekimlerinin, uygulama öncesi ağız ve diş sağlığı açısından risk faktörlerini önceden değerlendirerek hastaları dental muayeneye yönlendirmesi ve bu konudaki tavsiyeleri uygulaması, riski azaltmak ve MRONJ'yi kontrol etmek açısından kritik öneme sahiptir.<sup>7,20,25</sup>

Ayrıca bifosfonat tedavisi planlanan veya görmekte olan hastalar mutlaka oral hijyen ve MRONJ'nin klinik belirtileri konusunda bilgilendirilmelidir.<sup>36</sup> Hastaların, 3 ay aralıklarla rutin dental muayeneden geçirilerek, bifosfonatların kemik üzerindeki uzun dönem etkileri nedeniyle hayat boyu düzenli aralıklarla gerçekleştirilen takibin gerekliliği vurgulanmalıdır.<sup>8</sup> Bu sebeplerden dolayı bifosfonat tedavisi öncesinde veya sırasında, diş hekimleri mutlaka tedavinin bir parçası olmalıdır. Daha önce de belirtildiği gibi dental problemlerin belirlenerek elimine edilmesi ve potansiyel risk faktörlerinin bilinmesi, MRONJ'nin önlenmesi açısından son derece önem taşımaktadır. Bu çalışma, onkologlar, fizik tedavi uzmanları ve ortopedistler başta olmak üzere tıp hekimleri ile diş hekimlerinin bu olguları beraber tedavi etmeleri gerektiğini göstermiştir. Bu iş birliğinin artırılması ile birlikte, tıp hekimlerinin farkındalığını artırmak da son derece önemlidir. MRONJ'de başarılı bir tedavi elde edilebilmesi multidisipliner bir yaklaşımın benimsenmesine bağlıdır. Bu çalışmanın kısıtlılığı, örneklem sayısının metropoldeki kapsamlı hastanelerde çalışmakta olan 220 tıp hekimi içermesine rağmen bunların, genellikle %42,7'sinin FTR hekimlerinden oluşması ve onkoloji (%11,8) hekimlerinin oransal olarak diğer branşlara göre az olmasıdır. Aynı zamanda çalışmamıza katılan hekimlerin tamamı bifosfonat grubu ilaçları tercih etmekte olup,

bu çalışma antirezorptif diğer ilaç gruplarını kapsamamaktadır. Daha güvenilir sonuçlar elde edebilmek için yeterli bir örneklem boyutuna sahip ve diğer tıbbi toplulukları da içeren ileri dönem çalışmalara gereksinim vardır.

## SONUÇ

Sonuç olarak, bu çalışmada uzmanlık alanı onkoloji olanların tedavi öncesinde her zaman dental muayene yapma oranı (%53,8), FTR (%18,1), ortopedi (%7,4) ve dahiliye (%19,2) olarak bulunmuş olup, MRONJ'nin önlenmesi adına farkındalığın düşük çıktığı ve ilgili branş hekimlerinin bilgilendirilmesinin, başlıca eylem planı olması gerektiği sonucuna varılmıştır.

Bu tıp eğitiminin, öncelikle akademik yayınlar ve eğitim seminerleri vasıtasıyla ayrıca devamlı eğitim programları ve kolay erişime olanak tanıyan eğitim programlarının geliştirilmesiyle sağlanması gerekmektedir. Ayrıca mezuniyet öncesi ve sonrası tıp eğitiminde bazı grup hastalarda diş hekimleriyle ortak tedavi planlaması yapılmasına yönelik çalışmalar eklenebilir.

Türkiye genelinde tıp, diş hekimliği ve farmakoloji alanlarında kongre ve sempozyumlar düzenlenmesi yoluyla hekimlerin farkındalık düzeylerinin artırılacağı düşünülmektedir.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Çağrı Delilbaşı, Gamze Şenol; **Tasarım:** Çağrı Delilbaşı; **Denetleme/Danışmanlık:** Çağrı Delilbaşı, Gamze Şenol, İpek Necla Güldiken; **Veri Toplama ve/veya İşleme:**



## KAYNAKLAR

1. Allen MR, Burr DB. Bisphosphonate effects on bone turnover, microdamage, and mechanical properties: what we think we know and what we know that we don't know. *Bone*. 2011;49(1):56-65. PMID: 20955825.
2. Marx RE. Oral and Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws. 2nd ed. Quintessence Publishing; 2007. [http://passthrough.fw-notify.net/download/902253/http://www.quintpub.com/PDFs/book\\_preview/B5105.pdf](http://passthrough.fw-notify.net/download/902253/http://www.quintpub.com/PDFs/book_preview/B5105.pdf)
3. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB, et al. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc*. 2005;136(12):1658-68. Erratum in: *J Am Dent Assoc*. 2006;137(1):26. PMID: 16383047
4. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 2003;61(9):1115-7. PMID: 12966493.
5. Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D. Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2006;35(7):588-93. PMID: 16687238.
6. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007;65(3):369-76. PMID: 17307580.
7. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B, et al; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(5 Suppl):2-12. PMID: 19371809.
8. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al; 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(10):1938-56. Erratum in: *J Oral Maxillofac Surg*. 2015;73(7):1440. Erratum in: *J Oral Maxillofac Surg*. 2015;73(9):1879. PMID: 25234529.
9. Gross C, Weber M, Creutzburg K, Möbius P, Preidl R, Amann K, et al. Osteoclast profile of medication-related osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy: a comparison with osteoradionecrosis and osteomyelitis. *J Transl Med*. 2017;6:15(1):128. PMID: 28587628; PMCID: PMC5461625.
10. El Osta L, El Osta B, Lakiss S, Hennequin M, El Osta N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: awareness and level of knowledge of Lebanese physicians. *Support Care Cancer*. 2015;23(9):2825-31. PMID: 25672288.
11. Benford HL, McGowan NW, Helfrich MH, Nuttall ME, Rogers MJ. Visualization of bisphosphonate-induced caspase-3 activity in apoptotic osteoclasts in vitro. *Bone*. 2001;28(5):465-73. PMID: 11344045.
12. Fan TM. Intravenous aminobisphosphonates for managing complications of malignant osteolysis in companion animals. *Top Companion Anim Med*. 2009;24(3):151-6. PMID: 19732734.
13. Ruggiero SL, Woo SB. Biophosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Dent Clin North Am*. 2008;52(1):111-28. PMID: 18154867.
14. Russell RG. Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone*. 2011;49(1):2-19. PMID: 21555003.
15. Kyrgidis A, Verrou E. Fatigue in bone: a novel phenomenon attributable to bisphosphonate use. *Bone*. 2010;46(2):556-8. PMID: 19796720.
16. Reid IR, Cornish J. Epidemiology and pathogenesis of osteonecrosis of the jaw. *Nat Rev Rheumatol*. 2011;7(8):90-6. PMID: 22124271.
17. Kim JW, Jeong SR, Kim SJ, Kim Y. Perceptions of medical doctors on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *BMC Oral Health*. 2016;7;16(1):92. PMID: 27604159; PMCID: PMC5015333.
18. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al; American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2007;22(10):1479-91. PMID: 17663640.
19. Lam DK, Sándor GK, Holmes HI, Evans AW, Clokie CM. A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. *J Can Dent Assoc*. 2007;73(5):417-22. PMID: 17555652.
20. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, et al; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015;30(1):3-23. PMID: 25414052.
21. Bagán J, Blade J, Cozar JM, Constela M, Garcia Sanz R, Gómez Veiga F, et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007;1;12(4):E336-40. PMID: 17664922.
22. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol*. 2009;10;27(32):5356-62. PMID: 19805682.
23. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, et al. 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(5):1341-7. PMID: 21986094.
24. Fehm T, Beck V, Banys M, Lipp HP, Hairass M, Reinert S, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies. *Gynecol Oncol*. 2009;112(3):605-9. PMID: 19136147.
25. Senturk MF, Cimen E, Tuzuner Oncul AM, Cambazoglu M. Oncologists awareness about bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws. *J Pak Med Assoc*. 2016;66(7):880-3. PMID: 27427140.
26. Dickinson M, Prince HM, Kirsa S, Zannettino A, Gibbs SD, Mileskin L, et al. Osteonecrosis of the jaw complicating bisphosphonate treatment for bone disease in multiple myeloma: an overview with recommendations for pre-

- vention and treatment. *Intern Med J*. 2009;39(5):304-16. PMID: 19220531.
27. Kwon YD, Kim YR, Choi BJ, Lee DW, Kim DY. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: favorable outcome after bisphosphonate holiday. *Quintessence Int*. 2009;40(4):277-8. PMID: 19417871.
28. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Guidotti R, Nammour S, et al. 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(3):214-21. PMID: 21958312.
29. Patel V, McLeod NM, Rogers SN, Brennan PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw—a literature review of UK policies versus international policies on bisphosphonates, risk factors and prevention. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2011;49(4):251-7. PMID: 20605289.
30. García-Martínez L, Martín-Payo R, Pelaz-García A, Sierra-Vega M, Junquera-Gutiérrez LM. Intervention to improve awareness of the risk factors for osteonecrosis of the jaw in patients under treatment with bisphosphonates. Randomised clinical trial. *Enferm Clin*. 2017;27(6):352-60. PMID: 28583834.
31. Alhussain A, Peel S, Dempster L, Clokie C, Azarpazhooh A. Knowledge, practices, and opinions of ontario dentists when treating patients receiving bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg*. 2015;73(6):1095-105. PMID: 25843818.
32. El Osta L, El Osta B, Lakiss S, Hennequin M, El Osta N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: awareness and level of knowledge of Lebanese physicians. *Support Care Cancer*. 2015;23(9):2825-31. PMID: 25672288.
33. Mah YJ, Kang GY, Kim SJ. Survey on awareness and perceptions of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in dental hygienists in Seoul. *Int J Dent Hyg*. 2015;13(3):222-7. PMID: 25677614.
34. Yoo JY, Park YD, Kwon YD, Kim DY, Ohe JY. Survey of Korean dentists on the awareness on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Investig Clin Dent*. 2010;1(2):90-5. PMID: 25427263.
35. Park YD, Kim YR, Kim DY, Chung YS, Lee JK, Kim YG, et al. Awareness of Korean dentists on bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: preliminary report. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2009;35(3):153-7. <http://www.jkaoms.org/journal/view.html?uid=363&vmd=Full>
36. McLeod NM, Brennan PA, Ruggiero SL. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a historical and contemporary review. *Surgeon*. 2012;10(1):36-42. PMID: 22233554.

ARTICLE IN PRESS