



BİSFOSFONAT KULLANMIŞ VEYA KULLANMAKTA OLAN HASTALARDA DENTAL İMPLANT UYGULAMALARI: LİTERATÜR DERLEMESİ

THE USE OF DENTAL IMPLANTS IN PATIENTS ON BIPHOSPHONATE THERAPY: A REVIEW OF THE LITERATURE

Dr Fırat SELVİ*
Dt İrem KIRLI*

Dr Sırmahan ÇAKARER*
Dt Alen PALANCIOĞLU*
Prof Dr Cengizhan KESKİN

Dt Taylan CAN*
Prof Dr Mehmet YALTIRIK*

Makale Kodu/Article code: 300

Makale Gönderilme tarihi: 24.05.2011

Kabul Tarihi: 02.06.2011

ÖZET

İlk kez 2003 yılında bildirilen çenelerde görülen bisfosfonat nekrozu, aslında yüz yıl önce "çene kemiğinin fosforlu nekrozu" adıyla, beyaz fosforla kibrit yapılmasında çalışan işçilerin uzun süre fosfor dumanına maruz kalmaları nedeniyle, çenelerinde iyileşmeyen kemik alanları ile tanımlanan bir meslek hastalığıyla büyük benzerlikler gösterir. 19.yy'da tekstil ve endüstri alanında antikoroziv ajan olarak kullanılan bisfosfonatların tıpta kullanımı ise kırk yılı aşkın bir geçmişe dayanmaktadır.

Etki mekanizması kısaca kemik rezorpsiyonunu ve buna bağlı olarak kemik yapım-yıkım mekanizmasını inhibe etmek olan bisfosfonatların, oral ve intravenöz olmak üzere iki veriliş yolu bulunmaktadır. Oral yol ile verilen bisfosfonatlar başlıca osteoporoz olmak üzere, Paget hastalığı ve osteogenesis imperfecta gibi metabolik kemik hastalıklarında uygulanırken, intravenöz yol ile verilen ve daha etkili olan bisfosfonatlar ise sıklıkla osteolitik tümörlerin kemik metastazlarını önlemede ve tedavi etmede, maligniteye bağlı hiperkalsemi ve de multipl miyelomanın kemik komplikasyonlarını önlemede kullanılmaktadır.

Özellikle intravenöz yoldan verilen bisfosfonatların en belirgin yan etkisi, çene kemiklerinde görülen osteonekrozlardır. Bisfosfonata bağlı gelişen çenelerin osteonekrozu, radyoterapi almamış, kortikosteroid kullanmayan ancak bisfosfonat kullanmış ya da kullanmakta olan hastalarda, maksilla veya mandibulada klinik olarak 8 haftadan uzun süre iyileşmeyen nekrotik alanlar ile tanımlanır.

Oral cerrahi girişimlerden biri de dental implant uygulamalarıdır. Literatürde bisfosfonat kullanan hastalarda uygulanan dental implantlar ile ilgili sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu makalede, bisfosfonat kullanımı hikayesi olan hastalarda dental implantın uygulanabilirliğinin ve başarısının literatür dahilinde değerlendirilmesi amaçlanmıştır; implant uygulaması sonrasında çenelerde osteonekroz oluşma riski vurgulanmıştır. Bu yazı, Ocak 1995 – Nisan 2011 yılları arasında Medline-Pubmed düzeyinde İngilizce yayınlanan olgu raporları ve klinik çalışmalar incelenerek derlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Bisfosfonat, osteonekroz, implant

ABSTRACT

Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws, which was first described in 2003, shows similarities with an industrial disease commonly known as "phossy jaw" which is characterized with necrotic bony areas located in the jaws of the workers producing white phosphorus based matches, about a hundred years ago. In the 19th century, bisphosphonates were used as anticorrosive agents in the textile and industry. Bisphosphonates were initially introduced to the medical usage for more than forty years ago.

The main mechanism of action of bisphosphonates is to inhibit bone resorption and consequently, the bone turn-over. Bisphosphonates are either orally or intravenously administered. Oral bisphosphonates are primarily used for the treatment of osteoporosis as well as the Paget's Disease and osteogenesis imperfecta. Intravenous bisphosphonates, by being more potent, are commonly prescribed for the prevention and the treatment of bone metastases of osteolytic tumours, hypercalcemia of malignancy, and in the prevention and the treatment of the bone related complications of multiple myeloma.

As a side effect, especially intravenous bisphosphonates may cause osteonecrosis of the jaws. Clinically, this situation is characterized with exposed necrotic bone located in the mandible or in the maxilla, persisting more than 8 weeks, in patients which are/were on bisphosphonate therapy, without a history of radiotherapy or corticosteroid usage.

One of the common oral surgical procedures is the use of dental implants. The number of studies which evaluate the use of dental implants in patients who are/were on bisphosphonate therapy, is scarce. The purpose of this article, is to evaluate the predictability and the success rate of the dental implants in patients who are/were on bisphosphonate therapy, regarding the literature. The risk of osteonecrosis occurrence after implant placement, was also emphasized. The case reports and the clinical studies written in English and were published in Medline- on Pubmed in between the time period of 1995 January- 2011 April, were reviewed.

Key Words: Bisphosphonate, osteonecrosis, implant

* İstanbul Üniversitesi, Dishekimliği Fakültesi, Ağız, Dis. Cene Cerrahisi Anabilim Dalı



Bisfosfonatlar, osteoklast inhibisyonu ile etki gösteren osteoporoz, Paget Hastalığı gibi kemiğin metabolik hastalıklarında, multipl miyelom, maligniteye bağlı hiperkalsemi gibi malignitelerde ve malign tümörlerin kemik metastazlarında sıklıkla kullanılan pirofosfat analoglarıdır.¹ Bisfosfonatların kemik metabolizmasındaki etkisi karmaşık bir mekanizmaya dayanır; bu bileşikler, kemiğe yüksek afinite göstererek özellikle yeniden şekillenme görülen kemik yüzeyleri ve osteoklastik rezorpsiyon alanlarını hedef alarak osteoklastların inhibisyonuna sebep olur. Plazmadaki yarılanma süreleri 30-180 dk olarak bildirilmiştir ancak kemikte 10 yıldan uzun süre de kalabilmektedir.^{2,3} Bisfosfonatların oral ve intravenöz olmak üzere iki verilmiş yolu bulunmaktadır. Alendronat ve risedronat osteoporoz tedavisinde sıklıkla reçete edilen ve genellikle haftalık kullanımı önerilen oral bisfosfonatlardır. Bunun yanı sıra intravenöz bisfosfonatlara göre daha az etkili olan oral bisfosfonatların, Paget hastalığı, osteogenezis imperfekta ve osteopeni tedavisinde de kullanıldığı bilinmektedir.^{4,5} Amerikan Klinik Onkoloji Derneği intravenöz olarak genellikle aylık kullanımı önerilen zoledronik asit ve pamidronatın, kemik ağrısını azaltmada, maligniteye bağlı olarak gelişen hiperkalseminin tedavisinde, meme, prostat, akciğer kanseri ve multipl myelom tanısı ile takip edilen hastalarda görülen kemik metastazlarının tedavisinde etkin olduğunu bildirmiştir.⁶

Bisfosfonatlara bağlı çenelerin osteonekrozu olguları ilk kez 2003 yılında Marx⁷ ve ardından da 2004 yılında Ruggiero ve ark.⁸ tarafından bildirilmiştir. Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği (AAOMS), 2009 yılında yayınladıkları ve 2006 yılında yayınlanan makalenin güncellenmesi niteliğindeki makalede, daha önce baş-boyun bölgesinden radyoterapi almamış, bisfosfonat kullanmış ya da kullanmakta olan hastaların çenelerinde 8 haftadan uzun süre mukozadan açığa çıkan kemik görüntüsünü **“bisfosfonata bağlı çene osteonekrozu”** olarak tanımlamıştır.^{9,10} Bisfosfonatlara bağlı çenelerde görülen osteonekrozun genellikle alveoler kemikte başladığı bildirilmiştir.² Bisfosfonatların uzun kemiklere göre çenelerde daha fazla nekroz oluşturma sebeplerinin başında, alveol kemiğinde uzun kemiklere göre kemik yapım-yıkım hızının 10 kat daha fazla olması ve alveoler kemiğin uzun kemiklere göre

mikrotravmaya maruz kalması sayılabilir. Buna ek olarak basit cerrahi girişimlerde bile alveol kemiğinin ağız ortamına açılarak bakterilerle kontamine olması da osteonekroz riskini artırmaktadır.¹¹ Bu nedenle rutin oral cerrahi pratiğinde alveol kemiği içine yerleştirilen dental implantların kullanımı, bisfosfonat kullanan hastalar için ayrı bir risk oluşturmaktadır.

Çeşitli hayvan modellerinde oluşturulan çalışmalarda, lokal ya da sistemik olarak uygulanan bisfosfonatların, dental implantların osseointegrasyonu üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Yapılan deneysel çalışmaların bir kısmında bisfosfonatların implant osseointegrasyonunu artırdığı bildirilmiştir.¹²⁻¹⁷ Bununla birlikte, bisfosfonatların implant osseointegrasyonunu artırmadığını bildiren deneysel çalışmalar da bulunmaktadır.¹⁸⁻²¹ Klinik çalışmalar incelendiğinde ise, oral ve intravenöz bisfosfonat kullanan hastalarda dental implant uygulaması konusunda farklı yaklaşımlar uygulandığı gözlenmiştir.⁹

Osteoporoz, multipl miyelom, meme, prostat ve akciğer kanseri olgularında bisfosfonat kullanımının oldukça arttığı bilinmektedir. Bununla birlikte, bu hastalıkları olan, özellikle 65 yaş üstü bireylerde dental implant uygulaması ihtiyacının arttığı da bilinmektedir.²² Bu nedenle rutin klinik pratiklerinde sıklıkla implant uygulayan oral ve maksillofasiyal cerrahların bu hastalara yaklaşım konusunda yeterli donanıma sahip olmaları gerektiği düşünülmektedir. Literatürde dental implant uygulaması için kontrendikasyon oluşturabilecek sistemik hastalıklar konusunda çok sayıda araştırma bulunmaktadır. Buna karşın, dental implant uygulamalarının bisfosfonat kullanan hastalardaki etkilerini inceleyen sınırlı sayıda yayın bulunmaktadır.²³ Bu makalede, literatürdeki oral ve intravenöz bisfosfonat kullanan ya da kullanmış olan hastalarda dental implantların uygulanabilirliği ve implant uygulaması sonrasında çenelerde osteonekroz oluşması riski değerlendirilmiştir. Yapılan taramada incelemiş olduğumuz olgu bildirimleri ve klinik çalışmaların tümü Tablo 1’de özetlenmiştir.



Tablo I: Ocak 1995-Nisan 2011 arasında yayınlanan, bisfosfonat kullanan hastalarda dental implant uygulamasını inceleyen klinik çalışmalar ve olgu bildirimleri

Yazar	Çalışmanın Tasarımı	Kullanılan Bisfosfonat		Sistemik Hastalık	Bisfosfonat Kullanan Hastalarda Toplam İmplant Sayısı	Kayıp İmplant sayısı	Bisfosfonat kaynaklı osteonekroz varlığı	Bisfosfonat Kullanan Hastalarda İmplant Başarı %
		Oral	I.V.					
Favia ve ark. ²⁵ 2011	Olgu bildirisi	-	Klodronat	Multipl .myelom	2	2	var	Belirtilmemiş
Shirota ve ark. ²⁷ 2010	Olgu bildirisi	-	Pamidronat	Meme Ca	2	2	var	Belirtilmemiş
Shabestari ark. ³⁷ 2010	Retrospektif çalışma	Alendronat	-	Osteoporoz	46	0	yok	Belirtilmemiş
Bedogni ve ark. ²⁹ 2010	Olgu bildirisi	Alendronat	-	Osteoporoz	2	Belirtilmemiş	var	Belirtilmemiş
Koka ve ark. ³⁸ 2010	Retrospektif çalışma	Belirtilmemiş	-	Osteoporoz, osteopeni	121	1	yok	99.17
Ferrari ve ark. ²⁸ 2010	Olgu bildirisi	-	Pamidronat Zoledronik asit	Multipl .myelom	6	0	yok	Belirtilmemiş
Lazorovici ve ark. ²⁶ 2010	Retrospektif çalışma	Alendronat	Zoledronik asit Pamidronate	Osteoporoz Multipl myelom Meme Ca Prostat Ca	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	var	Belirtilmemiş
Shin ve ark. ³⁰ 2010	Olgu bildirisi	Alendronat	-	Osteoporoz	2	2	var	Belirtilmemiş
Martin ve ark. ³⁹ 2010	Retrospektif çalışma	Alendronate	-	Osteoporoz	Belirtilmemiş	26	yok	Belirtilmemiş
Park ve ark. ³¹ 2010	Olgu bildirisi	Alendronat	-	Osteoporoz	2	0	var	Belirtilmemiş
Goss ve ark. ¹¹ 2010	Retrospektif çalışma	Alendronat, risedronat	-	Osteoporoz	Belirtilmemiş	9	var	Belirtilmemiş
Kasai ve ark. ⁴⁰ 2009	Retrospektif çalışma	Alendronat	-	Belirtilmemiş	35	5	yok	85,7
Pirih ve ark. ³² 2009	Olgu bildirisi	Etidronat	-	Paget	Belirtilmemiş	0	yok	Belirtilmemiş
Torres ve ark. ³³ 2009	Olgu bildirisi	Alendronat	-	Paget	6	0	yok	Belirtilmemiş
Bell ve Bell. ⁴¹ 2008	Retrospektif çalışma	Alendronat, risedronat, ibandronat	-	Belirtilmemiş	100	5	yok	95
Grant ve ark. ⁴² 2008	Retrospektif çalışma	Alendronat, risedronat, ibandronat	-	Belirtilmemiş	468	2	yok	99,5
Yarom ve ark. ⁴³ 2007	Retrospektif çalışma	Alendronat	-	Osteoporoz	Belirtilmemiş	Belirtilmemiş	var	Belirtilmemiş
Fugazzotto ve ark. ⁴⁴ 2007	Retrospektif çalışma	Alendronat, risedronat	-	Belirtilmemiş	169	0	yok	Belirtilmemiş
Wang ve ark. ³⁵ 2007	Olgu bildirisi	Risedronat	-	Osteopeni	10	1	var	Belirtilmemiş
Brooks ve ark. ³⁴ 2007	Olgu bildirisi	Risedronat	-	Osteopeni	10	1	var	Belirtilmemiş
Marx. ⁴⁵ 2007,	Retrospektif çalışma	Alendronat, risedronat	-	Belirtilmemiş	24	4	var	Belirtilmemiş
Jeffcoat ve ark. ⁴⁶ 2006	Prospektif tek kör kontrollü	Alendronat, risedronat	-	Belirtilmemiş	102	0	yok	Belirtilmemiş
Starck ve Epker. ³⁶ 1995	Olgu bildirisi	Etidronat	-	Belirtilmemiş	5	5	var	Belirtilmemiş



İntavenöz Bisfosfonat Kullanımı Hikayesi Olan Hastalarda Dental İmplant Kullanımı ve Osteonekroz Riski

Literatürde intravenöz bisfosfonatların hiperkalsemi ve kemik metastazlarının tedavisindeki etkinliği kapsamlı şekilde belirtilmiştir. Günümüzde bisfosfonata bağlı çene osteonekrozlarının majör risk faktörünün intravenöz bisfosfonat kullanımı olduğu bildirilmiştir. Yayınlanan olgu serileri, kontrollü çalışmalar ve kohort çalışmaları intravenöz bisfosfonata bağlı çene osteonekrozlarının görülme sıklığının 0.8%-12% arasında değiştiğini göstermektedir. Bu nekrozların önlenmesi için, intravenöz bisfosfonat kullanımına başlamamış olan hastaların ağız içi muayenesi ayrıntılı bir şekilde yapılmalı, tedavisi mümkün olmayan dişler çekilmeli, tüm invazif dental işlemler bitirilmeli ve periodontal sağlık elde edilmiş olmalıdır. Hastayı takip eden tüm doktorları ile konsültasyon yapılarak dental sağlığa ulaşılmasına kadar ve diş çekim soketlerinin iyileşmesi tamamlanuncaya kadar (14-21 gün), bisfosfonat tedavisine başlanması ertelenmelidir. İntravenöz bisfosfonat kullanımına başlamış olan ve herhangi bir semptomu olmayan hastalarda ise cerrahi işlem gerektirebilecek herhangi bir dental hastalığın önlenmesi için iyi bir ağız hijyeni elde edilmesi şarttır. Bu hastalarda dental implant uygulaması da dahil olmak üzere direkt olarak kemik yaralanması oluşturacak tüm işlemlerden kaçınılması önerilmiştir.⁹

Scully ve ark. kemik hastalıklarının, dental implant uygulaması için bir kontrendikasyon oluşturmadığını ancak, intravenöz bisfosfonat kullanan kanser hastalarında dental implant uygulamasının kontrendike olduğunu bildirmişlerdir.²⁴ İntravenöz bisfosfonat kullanan hastalarda dental implant uygulaması ile ilgili yapılan literatür taraması sonucunda 3 olgu sunumu ve 1 retrospektif çalışmaya ulaşılmıştır.²⁵⁻²⁸ İntravenöz bisfosfonat kullanmakta olan ya da kullanmış hastalara dental implant uygulanmasından sonra çenelerde osteonekroz ve implant kaybı meydana gelebildiği, bu nedenle implant uygulamasının bu hastalarda kontrendike olduğu konusunda görüş birliği bulunduğu ortaya çıkarılmıştır.²⁵⁻²⁷ Buna karşın Ferrari ve ark. intavenöz bisfosfonat kullanan bir hastanın mandibulasında meydana gelen bisfosfonat kaynaklı çene osteonekrozunun tedavisinde, mandibula rezeksiyonu sonrasında serbest fibula flebi üzerine yerleştirilen dental

implantların 1 yıllık dönemde başarılı olduğunu ve osteonekroza rastlanmadığını bildirmiştir.²⁸

Oral Bisfosfonat Kullanımı Hikayesi Olan Hastalarda Dental İmplant Kullanımı ve Osteonekroz Riski

Oral bisfosfonatlar intravenöz bisfosfonatlara göre daha az etkili ve daha az toksiktir. Oral bisfosfonat kullanan bireylerde çenelerde osteonekroz görülme oranı 0.7/100.000 olarak bildirilmiştir. Bu oran, 3 yıldan uzun süre ilaç kullananlarda ve bu ilaca ek olarak kortikosteroid kullananlarda daha da artabilmektedir. 3 yıldan kısa süre oral bisfosfonat kullanan ve osteonekroz oluşumu açısından ek klinik risk faktörü bulunmayan hastalarda oral cerrahi işlemlerin uygulanabileceği belirtilmiştir. Dental implant uygulanacak olan hastaların, cerrahi işlem sonrası oluşabilecek iyileşme zorlukları konusunda bilgilendirilmeleri, ilgili doktorlarla yapılacak konsültasyonlar sonucu işlem öncesi bir süre bisfosfonat kullanımına ara verilmesi ya da alternatif bir ilaç kullanılması, ve kemik yapım-yıkım değerlerinin kontrolünün yapılması, tedavi başarısını olumlu etkileyecek faktörlerin başında gelmektedir. Bununla birlikte ilaca ara verilmesinin osteonekroz riskini azalttığını destekleyecek uzun dönem prospektif çalışmalara da halen ihtiyaç duyulduğu bildirilmiştir. 3 yıldan kısa süre oral bisfosfonat kullanan ancak buna ek olarak kortikosteroid kullanan hastalarda, hastanın sistemik durumu izin verdiği sürece ilgili doktorun onayı ile oral cerrahi işlem öncesi bisfosfonat kullanımına 3-12 aya ara verilmesi ve kemik iyileşmesi tamamlanana kadar da ilaca başlanmaması ve işlem öncesi mutlaka aydınlatılmış onam alınmış olması önerilmektedir. Aynı öneriler kortikosteroid kullanımından bağımsız bir şekilde 3 yıldan uzun süredir oral bisfosfonat kullanan hastaların tedavisi için de geçerlidir.⁹

Olgu Bildirileri

Yapılan literatür taramasında, oral bisfosfonat kullanan hastalardaki dental implant uygulamaları ile ilgili 8 olgu bildirisi bulunduğu saptanmıştır.²⁹⁻³⁶ Olguların bir kısmında bisfosfonat kaynaklı osteonekroz geliştiği ve implant kaybı görüldüğü belirtilmiştir.^{30,34,36} Bedogni ve ark. mandibulaya uygulanan 2 implant sonrasında sadece 1 implant çevresinde osteonekroz



saptandığını belirtmiş, ancak implantın kaybı ya da fonksiyonda kalması ile ilgili herhangi bir bilgi verilmemiştir.²⁹ İmplant çevresinde meydana gelen osteonekrozların tedavisinin başarılı olduğu olgular da bildirilmiştir.^{31,35} Bununla birlikte Paget hastalığında oral bisfosfonat kullanan hastalarda implantların güvenle kullanılabilceğini, osteonekroz ya da implant kaybına rastlanmadığını belirten iki olgu bildirisi de bulunmaktadır.^{32,33} Sadece olgu bildirilerine bağlı kalarak kesin yargıya varmak mümkün olmadığından klinik çalışmalar da ayrıntılı olarak incelenmiştir.

Klinik Çalışmalar

Yaptığımız literatür incelemesinde oral bisfosfonat kullanan hastalardaki dental implant uygulamaları ile ilgili 11 retrospektif ve 1 prospektif çalışma bulunduğu saptanmıştır.^{11,26,37-46} Çalışmalar incelendiğinde aralarında farklı sonuçlar elde edildiği görülmüştür. Farklı sonuçların, çalışmaların materyal ve metodundaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir. Kontrol grubu (bisfosfonat kullanmayan ve dental implant yapılmış grup) olan az sayıda çalışma bulunmaktadır.^{38,41,46} Bu çalışmaların çoğunluğunda, bisfosfonat kullanan ve kullanmayan hastalardaki implantların başarısı arasında anlamlı farklılık gözlenmediği, bisfosfonat kaynaklı osteonekroza rastlanmadığı ya da osteonekroz riskinin düşük olduğu bildirilmiştir. Sadece Kasai ve ark.⁴⁰ dental implant uygulanmış, oral bisfosfonat kullanan 11 ve kullanmayan 40 hastadaki implant başarısını değerlendirdikleri çalışmada, bisfosfonat kullananlardaki başarıyı %86, kullanmayanlardakini ise %95 olarak bildirmiştir. Bu sonuca dayanarak, preoperatif antibiyotik uygulaması, mukozanın primer kapatılması, bisfosfonat kullanımına ara verilmesi gibi önlemler alınmadığında implant kaybının oral bisfosfonat kullanan hastalarda, kullanmayanlara oranla daha fazla olduğu belirtilmiş, ancak osteonekroz bulgusu ile karşılaşmadığı ifade edilmiştir.⁴⁰

Kontrol grubu olmayan çalışmaların üçünde, oral bisfosfonat kullanımının implant başarısını belirgin şekilde etkilemediği bildirilmiştir.^{37,42,44} Oral bisfosfonat kullanan hastalarda dental implant sonrası osteonekroz geliştiğini bildiren çalışmalar da bulunmaktadır.^{4,11,26,43} Buna karşın Martin ve ark. oral bisfosfonat kullanan ve dental implant yapılmış olan 589 hastanın 16'sında toplam 26 implant kaybı görüldüğünü ancak bu kaybın

bisfosfonat kullanımından kaynaklanmadığını bildirmiştir.³⁹

Oral bisfosfonat kullanan ve dental implant planlanan hastalar ile ilgili alınması gereken önlemler Marx ve ark.⁴ tarafından ayrıntılı olarak belirtilmiştir. 3 yıldan az süredir bisfosfonat kullanan ya da henüz başlamamış olanlarda dental implant yapılmasında sakınca olmadığı, ancak 3 yıldan uzun süredir kullananlarda ya da buna ek olarak kortikosteroid kullananlarda, dental implant uygulamasını da içeren invazif oral cerrahi girişimler öncesinde, kemik yapım-yıkımındaki bisfosfonata bağlı baskılanmayı gösteren serum CTX (karboksi terminal telopeptid) değerinin incelenmesi önerilmiştir. Serum CTX değeri 150pg/mL ve üzerinde ise, minimal osteonekroz riski bulunduğu, bu değer altında ise, hastanın doktoru ile konsültasyon yapılarak serum CTX değeri 150pg/mL veya üzerine gelene dek 4-6 ay bisfosfonata ara verilmesi ya da alternatif bir ilaç kullanılması önerilmiştir. Hastanın doktoru bisfosfonatın kesilmesini ve alternatif bir ilacı uygun görmüyorsa, kret ogmentasyonu, dental implant, diş çekimi, periodontal cerrahi ve apikal rezeksiyon gibi cerrahi işlemlerin dikkatle uygulanması gerektiği ya da bu tedavilerin yerine non invazif dental işlemler yapılması önerilmiştir. Mutlaka invazif işlemlerin yapılması gerekiyorsa da hastanın osteonekroz riski konusunda bilgilendirilmesi ve onamının alınması gerektiği bildirilmiştir.

SONUÇ

İntravenöz bisfosfonat kullanan hastalarda dental implant uygulamasının kontrendike olduğu konusunda görüş birliği bulunmaktadır. Buna karşın, oral bisfosfonat kullanan hastalarda dental implant yapılması konusu tam olarak açığa kavuşmamıştır. Olası komplikasyonlar konusunda hastaların doğru şekilde bilgilendirilmesi, aydınlatılmış onam alınması, gerektiğinde işlem öncesinde, ilgili doktor ile konsültasyonu yapılarak, serum CTX kontrolünde ilaca ara verilmesi gibi önlemler alınarak dental implantların uygulanabileceği önerilmektedir. Bu hastalarda, implantların düzenli ve uzun süre kontrolü gerekmektedir. İmplant kaybı ile ilgili birçok sebep olabildiğinden, implant kayıplarının oral bisfosfonatlar ile ilişkisini inceleyen uzun dönem takipli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Osteoporoz tedavisinde Amerika Birleşik Devletleri'nde

FDA onaylı Prolia® ve solid tümörler tedavisinde de Xgeva™ kullanılmaya başlanması, Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği'nin (AAOMS) de 2012 yılında yeni stratejiler ve sonuçlar ortaya konacağını bildirmesi, intravenöz ve oral bisfosfonat kullanımına bağlı ortaya çıkan bu komplikasyonun tedavisi için yeni umutlar doğabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- 1-Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res.* 2009; 4: 87-95.
- 2-Cheng A, Daly CG, Logan RM, Stein B, Goss AN. Alveolar bone and the bisphosphonates *Aust Dent J.* 2009; 54(Suppl1): 51-61.
- 3-Roelofs AJ, Thompson K, Ebetino FH, Rogers MJ, Coxon FP. Bisphosphonates: molecular mechanisms of action and effects on bone cells, monocytes and macrophages. *Curr Pharm Des.* 2010; 16: 2950-2960.
- 4-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: 2397-2410.
- 5-Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, et al: Cyclic administration of pamidronate in children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med.*1998; 339: 947.
- 6-Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, et al: American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: The role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol.*2002; 20: 3719.
- 7-Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003; 61: 1115-1117.
- 8-Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2004; 62: 527-534.
- 9-Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67: 2-12.
- 10-Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007; 65: 369.
- 11-Goss A, Bartold M, Sambrook P, Hawker P. The nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in dental implant patients: a South Australian case series. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68: 337-343.
- 12-Yildiz A, Esen E, Kürkçü M, Damlar I, Dağlıoğlu K, Akova T. *J Oral Maxillofac Surg.* Effect of zoledronic acid on osseointegration of titanium implants: an experimental study in an ovariectomized rabbit model. 2010; 68: 515-523.
- 13-Viera-Negrón YE, Ruan WH, Winger JN, Hou X, Sharawy MM, Borke JL. Effect of ovariectomy and alendronate on implant osseointegration in rat maxillary bone. *J Oral Implantol.* 2008; 34: 76-82.
- 14-Eberhardt C, Habermann B, Müller S, Schwarz M, Bauss F, Kurth AH. The bisphosphonate ibandronate accelerates osseointegration of hydroxyapatite-coated cementless implants in an animal model. *J Orthop Sci.* 2007; 12: 61-66.
- 15-Kurth AH, Eberhardt C, Müller S, Steinacker M, Schwarz M, Bauss F. The bisphosphonate ibandronate improves implant integration in osteopenic ovariectomized rats. *Bone.* 2005; 37: 204-210.
- 16-Yoshinari M, Oda Y, Inoue T, Matsuzaka K, Shimono M. Bone response to calcium phosphate-coated and bisphosphonate-immobilized titanium implants. *Biomaterials.*2002; 23: 2879-2885.
- 17-Meraw SJ, Reeve CM. Qualitative analysis of peripheral periimplant bone and influence of alendronate sodium on early bone regeneration. *J Periodontol.*1999; 70: 1228-1233.
- 18-Tsetsenekou E, Papadopoulos T, Kalyvas D, Papaioannou N, Tangl S, Watzek G. The influence of alendronate on osseointegration of nanotreated dental implants in New Zealand rabbits. *Clin Oral Implants Res.* 2011; 13. doi: 10.1111/j.1600-0501.



- 19-Langhoff JD, Voelter K, Scharnweber D, et al. Comparison of chemically and pharmaceutically modified titanium and zirconia implant surfaces in dentistry: a study in sheep. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 37: 1125–1132.
- 20-Chacon GE, Stine EA, Larsen PE, Beck FM, McGlumphy EA. Effect of alendronate on endosseous implant integration: an in vivo study in rabbits. *J Oral Maxillofac Surg.* 2006; 64: 1005-1009.
- 21-Denissen H, Montanari C, Martinetti R, van Lingen A, van den Hooff A. Alveolar bone response to submerged bisphosphonate complexed hydroxyapatite implants. *J Periodontol.* 2000; 71: 279–286.
- 22-Serra MP, Llorca CS, Donat FJ. Oral implants in patients receiving bisphosphonates: a review and update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008; 1: 755-760.
- 23-Javed F, Almas K. Osseointegration of dental implants in patients undergoing bisphosphonate treatment: a literature review. *J Periodontol.* 2010; 81: 479-484.
- 24-Scully C, Madrid C, Bagan J. Dental endosseous implants in patients on bisphosphonate therapy. *Implant Dent.* 2006; 15: 212-218.
- 25-Favia G, Piattelli A, Sportelli P, Capodiferro S, Iezzi G. Osteonecrosis of the posterior mandible after implant insertion: a clinical and histological case report. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2011; 13: 58-63.
- 26-Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Schwartz-Arad D, Peleg O, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw associated with dental implants. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68: 790-796.
- 27-Shirota T, Nakamura A, Matsui Y, Hatori M, Nakamura M, Shintani S. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw around dental implants in the maxilla: report of a case. *Clin Oral Implants Res.* 2009; 20: 1402-1408.
- 28-Ferrari S, Bianchi B, Savi A, Poli T, Multinu A, Balestreri A, Ferri A. Fibula free flap with endosseous implants for reconstructing a resected mandible in bisphosphonate osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008; 66: 999-1003.
- 29-Bedogni A, Bettini G, Totola A, Saia G, Nocini PF. Oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after implant surgery: a case report and literature review. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68: 1662-1666.
- 30-Shin EY, Kwon YH, Herr Y, Shin SI, Chung JH. Implant failure associated with oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Periodontal Implant Sci.* 2010; 40: 90-95.
- 31-Park W, Kim NK, Kim MJ, et al: Osteonecrosis of the jaw induced by oral administration of bisphosphonates in Asian population: Five cases. *Osteoporos Int* 2010; 21: 527.
- 32-Pirih FQ, Zablotsky M, Cordell K, McCauley LK. Case report of implant placement in a patient with Paget's disease on bisphosphonate therapy. *J Mich Dent Assoc.* 2009; 91: 38-43
- 33-Torres J, Tamimi F, Garcia I, Herrero A, Rivera B, Sobrino JA, Hernández G. Dental implants in a patient with Paget disease under bisphosphonate treatment: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009; 107: 387-392.
- 34-Brooks JK, Gilson AJ, Sindler AJ, Ashman SG, Schwartz KG, Nikitakis NG. Osteonecrosis of the jaws associated with use of risedronate: report of 2 new cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007; 103: 780-786.
- 35-Wang HL, Weber D, McCauley LK. Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: literature review and a case report. *J Periodontol.* 2007; 78: 584-594.
- 36-Starck WJ, Epker BN Failure of osseointegrated dental implants after diphosphonate therapy for osteoporosis: a case report. *Int J Oral Maxillofac Implants.* 1995; 10: 74-78.
- 37-Shabestari GO, Shayesteh YS, Khojasteh A, Alikhasi M, Moslemi N, Aminian A, Masaeli R, Eslami B, Treister NS. Implant placement in patients with oral bisphosphonate therapy: a case series. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2010; 12: 175-180.
- 38-Koka S, Babu NM, Norell A. Survival of dental implants in post-menopausal bisphosphonate users. *J Prosthodont Res.* 2010; 54: 108-111.
- 39-Martin DC, O'Ryan FS, Indresano AT, Bogdanos P, Wang B, Hui RL, Lo JC. Characteristics of implant failures in patients with a history of oral bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg.* 2010; 68: 508-514.



- 40-Kasai T, Pogrel MA, Hossaini M. The prognosis for dental implants placed in patients taking oral bisphosphonates. J Calif Dent Assoc. 2009; 37: 39-42.
- 41-Bell BM, Bell RE. Oral bisphosphonates and dental implants: a retrospective study. J Oral Maxillofac Surg. 2008; 66: 1022-1024.
- 42-Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. J Oral Maxillofac Surg. 2008; 66: 223-230.
- 43-Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y, Hamed W, Regev E, Elad S Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. Osteoporos Int. 2007; 18: 1363-1370.
- 44-Fugazzotto PA, Lightfoot WS, Jaffin R, Kumar A. Implant placement with or without simultaneous tooth extraction in patients taking oral bisphosphonates: postoperative healing, early follow-up, and the incidence of complications in two private practices. J Periodontol. 2007; 78: 1664-1669.
- 45-Marx RE. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws. History, etiology, prevention and treatment. 1th ed. Canada; Quintessence Publishing Co, Inc:2007.
- 46-Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. Int J Oral Maxillofac Implants. 2006; 21: 349-353.

Yazışma Adresi:

Dr. Fırat SELVİ
İstanbul Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi
Ağız Diş Çene Cerrahisi A.B.D., ÇAPA Fatih
İstanbul
Tel: 02124142020-30373
e-mail: fselvi@istanbul.edu.tr

