

## BİFOSFONAT KULLANIMINA BAĞLI ÇENELERDE GÖRÜLEN OSTEONEKROZDA DENTAL YÖNETİM VE GÜNCEL TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

### DENTAL MANAGEMENT IN BISPHOSPHONATE-RELATED OSTEONECROSIS OF THE JAWS AND CURRENT TREATMENT APPROACHS

Dr. Dt. Özlem FİLİZ BAYAR\*

Prof. Dr. Gülsüm AK\*\*

**Makale Kodu/Article code:** 2384

**Makale Gönderilme tarihi:** 24.08.2015

**Kabul Tarihi:** 28.09.2015

#### ÖZ

Bifosfonatlar sentetik pirofosfatların analoglarıdır. Günümüzde bifosfonatlar meme, prostat, akciğer kanserinde hiperkalsemilerin tedavisinde ve multipl miyelomada metastatik osteolitik lezyonların tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca osteoporozis tedavisinde de kullanılmaktadır. Bifosfonatların en önemli yan etkisi maksilla ve mandibulada osteonekroza sebep olmasıdır. Bu derlemedeki amacımız; çenelerdeki bifosfonat osteonekrozunun etyolojisini, klinik ve radyolojik özelliklerini, risk faktörlerini, dental yönetimini ve ayrıca güncel tedavi yaklaşımlarını analiz etmektir.

**Anahtar Kelimeler:** Bifosfonat osteonekrozu, çeneler, dental tedavi yaklaşımları

#### ABSTRACT

Bisphosphonates are synthetic analogues of pyrophosphates. Bisphosphonates are used in the treatment of hypercalcemia associated with breast, prostate or lung cancer and the metastatic osteolytic lesions of multiple myeloma. These are also used in treatment of osteoporosis. One of the most significant side effects of bisphosphonates is the occurrence of osteonecrosis of the maxilla and the mandible. The aim of the present review was to analyze the etiology, clinical and radiologic features, risk factors, dental management and also current treatment approaches in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws.

**Key words:** Bisphosphonate-related osteonecrosis, jaws, dental treatment approaches

#### Bifosfonat Kullanımına Bağlı Çenelerde Görülen Osteonekrozda Dental Yönetim ve Güncel Tedavi Yaklaşımları

Bifosfonatlar kemik mineralizasyonunu düzenleyen endojen inorganik pirofosfatların metabolize olmayan, sentetik analogları olup nitrojen içermeyen alkalibifosfonatlar ve içeren aminobifosfonatlar olmak üzere 2 gruba ve 3 kuşağa ayrılırlar. Nitrojen içermeyenler 1. kuşak bifosfonatlar (Alkalibifosfonatlar); Etidronat (Didronat-Koçak Farma), Klodronat (Bonefos-Erkim) ve Tiludronat (Skelid-Sanofi)'tir. Nitrojen içeren 2. kuşak bifosfonatlar; aminobifosfonatlar olup Pamidronat (Aredia-Novartis) ve Alendronat (Fosamax-Merck Sharp Dohme İlaçları)'tir. Nitrojen içeren 3. kuşak bifosfonatlar ise İbandronat (Boniva-Genentech), Risedronat (Actonel-Sanofi), Zolendronat (Zometa-Novartis)'tir. <sup>1,2</sup>

19. yüzyılın ortalarında Alman kimyagerler tarafından üretilen bifosfonatlar, ilk olarak endüstride korozyonu önlemek için, tekstilde ve gübre sanayinde ve kalsiyum tuzlarının petrol borularını kaplamasını önlemek için kullanılmışlardır. Bifosfonatların biyolojik özelliklerinin 1968'de rapor edilmesiyle birlikte klinik kullanımları düşünülmüştür ve ilk olarak böbrek taşı oluşumunu önlemek için kullanılmışlardır. Daha sonra bifosfonatların kemikte kalsiyum fosfata yüksek bağlanma özelliği bulunmuş ve sağlık alanında ilk kez kemik görüntüleme radyoaktif maddelerin kemiğe taşınması amacıyla kullanılmıştır. Bifosfonatlar ayrıca antitartar ve antirezorbtif etkilerinden faydalanılarak diş macunlarının içinde kullanılmıştır. <sup>1,3</sup>

Birinci kuşak bifosfonatlardan Etidronat ilk defa yirmi altı yıl önce osteoporoz tedavisine için kullanılmış, fakat istenmeyen yan etkileri (osteomalazi gibi) ortaya çıkınca klinik çalışmalar durdurulmuştur.

\*Dentapolitan Ağız ve Diş Sağlığı Polikliniği Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi,

\*\*İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD



Bu sebeple Etidronat Amerika'da kullanım onayı alamamıştır. İlk kullanım onayını 1996'da osteoporoz tedavisi için 2. kuşak bifosfonatlardan Alendronat almıştır. Bifosfonatlar 90'lı yıllarda osteoporoz, osteolitik tümörlerin tedavisi veya kemikte tümör gelişiminin yavaşlatılması için hormon replasman tedavisine seçenек olarak kullanılmaya başlanmıştır. <sup>4</sup> Bifosfonatların günümüzdeki kullanım alanlarını şu şekilde sıralayabiliriz:

- 1- Meme, prostat ve akciğer gibi kemik metastaz özelliği yüksek kanserlerde intravenöz formu kullanılmaktadır. <sup>5,6</sup>
- 2- Malign tümörlere bağlı gelişen hiperkalsemi, patolojik kırık ve omurilik sıkışması gibi hayati tehlike yaratan komplikasyonları azaltmak amacıyla kullanılmaktadır. <sup>7</sup>
- 3- Menopoz sonrası kadınlarda osteoporozla karşı profilaktik ve terapötik amaçla kullanılmaktadır. <sup>8,9</sup>
- 4- Paget hastalığı, fibröz displazi, heterotropik ossifikasyon ve ankilozan spondilit gibi metabolik kemik hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. <sup>10,11</sup>
- 5- Multipl mylomada iskeletsel deformiteleri önlemede ve metastatik osteolitik lezyonların tedavisinde kullanılmaktadır.
- 6- Osteogenezis imperfektalı pediatrik hastalarda kemik kırılabilirliğini azaltmak için kullanılır. <sup>12,13</sup>

Bifosfonat kullanımı sonucu ortaya çıkan yan etkiler önemli boyutlardadır. Bifosfonatların başlıca yan etkileri mandibula ve maksillada osteonekroz, mide rahatsızlıkları, özofagus enflamasyonu ve erozyonu, ateş ve grip belirtileri, elektrolit bozukluğu, kas ve kemik ağrılarıdır. <sup>14</sup>

Çenelerdeki bifosfonat osteonekrozu mandibular fosfor nekrozlarına benzemektedir. Fosfor endüstrisinde çalışan işçilerde ciddi ağrılı oral ülserler, kötü koku, diş çekimlerinden sonra nekroz oluşumu ile sökestr oluşumu ve enfeksiyon nedeniyle yüksek mortalite görülmüştür. Bu rahatsızlıklar ayrıca 20. yüzyılda, günümüzdeki üretim teknikleri kullanılmadan önce, füze endüstrisi çalışanlarında beyaz fosfor ile kontakt sonucu ve saat endüstrisinde çalışan parlak saat yüzü yapan işçilerde de görülmüştür. <sup>1</sup>

Bifosfonatın diş hekimlerini en çok ilgilendiren yan etkisi olan çenelerde osteonekroz, günümüzde çözüm bekleyen önemli bir sorundur. Bifosfonatlara bağlı çenelerin osteonekrozu olguları ilk kez 2003

yılında Marx ve ardından da 2004 yılında Ruggiero ve ark. tarafından bildirilmiştir. <sup>15,16</sup>

Ayrıca bifosfonatlar çocukluk döneminde kullanıldığında diş sürme fizyolojisi için gerekli olan osteoklastik aktiviteyi baskıladığı için diş sürme yolunda direnç oluşmasına ve buna bağlı olarak erüpsüyonda gecikmeye neden olmaktadır. <sup>17</sup>

Schwartz tarafından rapor edilen bir olguda meme kanseri nedeniyle kemoterapi görmüş ve bifosfonat içerikli medikal tedavi gören bir hastada ortodontik diş hareketlerinin tamamen durduğu rapor edilmiştir. Osteopetroziste olduğu gibi alveol kemiğinin de diş hareketlerine karşı direnç oluşmaktadır. <sup>18</sup>

Amacımız çenelerde bifosfonat osteonekrozu hakkında güncel literatür bilgileriyle birlikte bifosfonata bağlı osteonekroz gelişen hastalarda güncel tedavi yaklaşımlarını sunmaktır.

#### **Bifosfonatların Etki Mekanizması**

Bifosfonatın kemikler üzerindeki etkilerini şu şekilde özetleyebiliriz. Bifosfonatlar osteoklastları inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu azaltırlar. Nitrojen içermeyen bifosfonatlar (klondronat ve etidronat gibi), oral yolla kullanılan ajanlardır ve apoptozisi indükleyip osteoklast ölümüne neden olarak etki gösterirler. <sup>19</sup>

Nitrojen içeren yeni nesil bifosfonatlar ise (alendronat, risedronat, pamidronat, zoledronat gibi), nitrojen içermeyen ilk nesile göre daha güçlü etki oluşturmakta ve osteoklast inhibisyonunu kolesterol üreten mevalonat yolunun anahtar enzimlerinden biri olan farnesildifosfatın sentezini inhibe ederek gerçekleştirmektedir. <sup>20</sup> Böylece osteoklastların kemik rezorpsiyonu oluşturabilmesi için gereken yüzey özelliklerinde değişime neden olarak, osteoklast fonksiyonunu baskıladığı düşünülmektedir. <sup>21</sup>

Olgunlaşmış osteoklastların yanı sıra olgunlaşmamış ve öncü osteoklast hücrelerine de etki edebilen bifosfonatlar; bu hücrelerin uyarılmalarını inhibe ederek kemik iliği hücrelerinin osteoklastlara dönüşmesini önlemekte ve buna bağlı olarak kemikte rezorptif aktivite ve yenilenme miktarında azalmaya neden olmaktadır. <sup>22</sup>

Bifosfonatlar kemik mineral dansitesini artırarak osteoporozla bağlı oluşan kemik kırıklarını azaltır ve kemikte oluşan kitleli deformasyonu engeller. Bifosfonatlar tümöral hücrelerde apoptozise neden olur ve kemikte bulunan tümör hücrelerinin intrasellüler matrikse geçmesine engel olarak tümör invazyonunu engeller. Ayrıca antianjiyogenik etkileri ile metastazi



önler ve T-hücrelerini aktive eder. Bifosfonatlar osteoklastları değişik aşamalarda inhibe ederler bu etkiyi hidroksiapatitlere ve aktif kemik yapımını uyaran bölgelere seçici olarak bağlanarak gösterirler.<sup>23</sup>

Bifosfonatlar terapötik dozlarda kullanıldıklarında osteoklastların rezorptif aktivitesini inhibe etmekte, osteoblastların ise diferansiyasyonunu ve kemik depozisyonunu stimüle etmektedir. Ancak, bisfosfonatların yüksek dozda kullanılması hem osteoblastlar hem de osteoklastlar üzerinde sitotoksik etki oluşturmaktadır. Buna bağlı olarak kemik yenilenme mekanizması bozulmakta ve kemik remodelasyonunun azalması sonucu avasküler nekroz riski artmaktadır.<sup>24</sup>

Bifosfonata bağlı osteonekrozun histolojik yapısı incelendiğinde kemik iliğinde fibrozisle birlikte akut-kronik inflamatuvar hücreler, plazma hücreleri ve çeşitli fungal-bakteriyel mikroorganizma kolonizasyonları görülmektedir. Mikrobiyolojik incelemede primer olarak aktinomycesler olmak üzere, enterokoklar, kandida albicans, hemofilus influenza, alfa hemolitik streptokoklar, laktobasiller, enterobakterler ve klebsiella pnömonia türleri izole edilmiştir.<sup>17</sup>

Bifosfonatların neden diğer kemiklerde değil de çene kemiklerinde osteonekroza sebep olduğu ise şu şekilde açıklanmaktadır; bifosfonatlar yüksek yenilenme kapasitesine sahip alveol kemiğinde ve kemiklere komşu yumuşak dokuda yüksek oranda birikir. Oral kavitenin geniş bir mikrofloraya sahip olmasına bağlı olarak aseptik bir ortam oluşturulamaması, periodontal aralık aracılığıyla bu mikroflorayla devamlı ilişkide olması ve travmaya açık olması çene kemiklerinde osteonekroz oluşması riskini arttırmaktadır.<sup>25,26</sup>

Çene kemiklerinde osteonekrozun gelişmesi spontan olabileceği gibi, herhangi bir oral cerrahi işlem gibi lokal bir uygulama ya da kemoterapi gibi sistemik bir uygulama sonrasında da gelişebilmektedir. Hastaların %60'ında diş çekimi ve diğer dentoalveolar cerrahi işlemler sonrası osteonekroz gelişirken, %40'ında kendiliğinden osteonekroz gelişmiştir.<sup>16</sup>

Spontan gelişen lezyonlarda prognoz daha kötüdür.<sup>27</sup> Spontan osteonekrozlarda çenelerde en çok etkilenen bölgenin oral mukozanın ince olduğu mandibular ve palatinal toruslar ile mylohiyoid çıkıntının bulunduğu posterior mandibula olduğu rapor edilmiştir.<sup>16, 28</sup>

### **Bifosfonat Nekrozu Görülme İnsidansı**

Bifosfonat kullanımına bağlı çenelerde görülen osteonekroz alt çenede %65, üst çenede %26, her iki çenede %9 oranında görülmektedir. Bu osteonekroz hastaların 1/3'ünde ağrısızdır. Kadınlarda 2/3 oranında daha sık görülür.<sup>29</sup>

Yapılan vaka serileri, vaka kontrol çalışmaları ve kohort çalışmalarına göre i.v. bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekroz ortalamaları %0.8 ile %12 arasında bulunmuştur.<sup>30-38</sup>

Oral bifosfonat kullanımına bağlı osteonekroz gelişme riski ise i.v. bifosfonat kullanımına göre oldukça düşüktür ve uzun dönem kullanımlarda söz konusudur. Araştırmalara göre 3 yıldan fazla süre oral bifosfonat kullananlarda osteonekroz riski olabilmektedir.<sup>39</sup>

Avustralya sörveyans verilerine göre haftalık oral alendronate kullanımı sonucu bifosfonat gelişme riski %0.01 ile %0.04 arasındadır.<sup>40</sup>

Kaiser-Permanente'nin<sup>41</sup> yaptığı çalışmaya göre uzun dönem oral bifosfonat kullanımı sonucu osteonekroz gelişme riski %0.06 oranında saptanmıştır.<sup>41</sup>

Felsenberg<sup>42</sup> ise yaptığı çalışmada osteoporoz tedavisi için kullanılan oral bifosfonat nedeniyle osteonekroz gelişme prevalansını % 0.00038 oranında tespit etmiştir.<sup>42</sup>

### **Tanı Kriterleri**

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Birliğinin 2009 yılında yayınlanan bildirisine göre bifosfonat kullanımına bağlı çene kemiklerinde oluşan osteonekrozun kesin tanısı için şu kriterler gerekir; devam eden ya da geçmişte uygulanmış bifosfonat tedavisi görmüş olmak, baş-boyun bölgesine önceden radyoterapi uygulanmamış olması, ekspozite nekrotik kemiğin en az 8 haftadır var olmasıdır.<sup>43</sup>

Bifosfonat osteonekrozunda klinikteki tipik bulgu kokulu akıntı ile birlikte görülebilen alveol kemiği nekrozudur. Ancak pek çok olguda kemiğin asemptomatik olarak açığa çıkması tek şikayettir. Komşu dişeti ve mukoza dokusu sıklıkla yangılı ve baskıda ağrılıdır. Kliniğe gelen hastalar çoğunlukla yumuşak doku şişliği ile birlikte şiddetli lokal ağrı, akıntı ve diş kaybından yakınmaktadır. Diş ağrısı, protez vuruşuna benzeyen orafasiyal ağrı, trismus, yumuşak dokuda şişlik ve enfeksiyon, dişlerde mobilite ve fistülizasyon sık rastlanan bulgular arasındadır. Bazı hastalarda künt ağrı, uyusukluk, çenelerde büyüme hissi ya da alt dudakta parestezi gibi atipik semptomlar da gözlenebilmek-



tedir. Bazı hastalarda kütanöz fistüllerden gelen kötü kokulu akıntı ya da oroantral fistül nedeniyle kronik sinüzite benzer yakınmalar gözlenebilmektedir.<sup>44,45</sup>

Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekrozun klinik bulgularından önce gerçekleşebilen objektif bulgular periodontal ve mukozal dokularda gelişen ani değişimler, ağız içinde teşhis edilemeyen ağrı, dişlerde mobilite veya yumuşak doku enfeksiyonlarıdır.<sup>26</sup>



Şekil 1. Bifosfonat osteonekrozu panoramik röntgen ve ağız içi görüntüsü

Radyografik değerlendirme, hem lezyonun tanısı hem de derecelendirilip tedavi planlamasının ayrıntılı şekilde yapılabilmesi açısından önem taşır. Yapılan çalışmalar, yıkıma uğrayan kemik miktarının ancak belirli bir düzeyi aştıktan sonra panoramik radyografi ile gözlenebildiğini bildirmektedir. Buna ek olarak, iki boyutlu görüntü sağlayan panoramik radyograflerin nekrotik ve sağlıklı kemik sınırlarını belirlemede yetersiz kaldığı, osteolitik lezyonlarla metastatik lezyonlar arasındaki farkı ortaya koyamadığı vurgulanmaktadır. Bu nedenle dental panoramik radyografi, osteonekrozun tanısı için değil kemikte litik lezyon bulunup bulunmadığının kontrolü ve osteonekroz gelişmiş hastaların rutin dental kontrolleri için önerilmektedir.<sup>44,46</sup>

Radyonükleotid görüntüleme (sintigrafi); kemikteki vaskülarizasyon değişikliklerini en iyi görüntüleyen teknik olduğu için bifosfonat osteonekrozunun erken tanısında alternatif bir görüntüleme yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır.<sup>47</sup>

Bifosfonat osteonekrozunun tanısı için en sık kullanılan ileri görüntüleme yöntemleri arasında bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MRG) sayılmaktadır. BT tekniği osteonekrozun hem kortikal hem de trabeküler kemikteki yayılımını, sınırlarını, lezyonun boyutlarını ayrıntılı şekilde inceleyip komşu anatomik dokularla olan ilişkisini saptamamıza olanak sağlarken, MRG tekniği daha çok yumuşak doku tutulumu varlığında ayrıntılı bilgi vermektedir. MRG tekniğinde kemik yıkımını BT tekniğindeki kadar ayrıntılı incelemek mümkün değildir.<sup>47</sup>

### Risk Faktörleri

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Birliği (AAOMS); bifosfonat kullanımına bağlı çene kemiklerinde oluşan osteonekrozun oluşumunda rol oynayan risk faktörlerini; ilaca bağlı risk faktörleri, lokal risk faktörleri, demografik/sistemik risk faktörleri olmak üzere 3 grupta sınıflandırmıştır.<sup>39</sup>

İlaca bağlı risk faktörleri şunlardır; kullanılan bifosfonatın çeşidi, ilacın uygulama şekli, uygulanan tedavinin süresi şeklinde sınıflandırılabilir. Özellikle bifosfonatların intravenöz yolla kullanımı riski arttırır.<sup>48,49</sup>

Lokal risk faktörleri şunlardır; dento-alveolar cerrahi işlemler (diş çekimi, dental implant uygulanması, kemik dokusunu içeren periodontal cerrahi, periapikal cerrahi gibi), çene kemiklerinde travma, kötü ağız hijyeni, periodontal hastalıklar, enflamatuvar diş hastalıkları (periodontal apse ve dental apse gibi), palatal ve lingual toruslar, kemik ekzostozları, mylohiyoid çıkıntı ya da uyumsuz protez gibi travmatik faktörler sayılmaktadır.<sup>50,51</sup>

Demografik ve sistemik risk faktörleri; 65 yaşından büyük olmak, cinsiyet (kadın>erkek), kronik kortikosteroid kullanımı, kemoterapi, östrojen tedavisi, alkol ve sigara bağımlılığı, kanser tanısı, kanserle birlikte görülen osteoporöz/osteopeni tanısı, yetersiz beslenme, diyabet, immün sistem baskılanması, anemi ve talasemi, pıhtılaşma bozuklukları, kan anomalileri, damarsal bozukluklar ile bağ dokusu hastalıkları, hipotiroidizmdir.<sup>48</sup>

### Ayırıcı Tanısı

Bifosfonat osteonekrozunun ayırıcı tanısında kronik sklerozan osteomyelitis, multiple myeloma, osteoradyonekroz, metastatik tümörler, travmatik lezyonlar, Paget hastalığı sayılabilir.<sup>53,54</sup>

Osteoradyonekrozda, hastada radyoterapi hikayesi ve sıklıkla mandibulada gözlenen sınırları düzensiz kemik yıkımı söz konusu iken, Paget hastalığında kemikte ekspansiyon mevcuttur. Kemik sklerozu ve ekspansiyonu ile sökestr varlığı da osteomyelitin klinik bulguları arasındadır.<sup>55</sup>

AAOMS tarafından belirlenen kemik metabolizması ile ilişkili serum parametreleri kalsitonin, tiroid stimulator hormon, T4, T3, N-Telopeptit, C-Telopeptit, 25 Hidroksi vitamin D, kemiğe özgü alkalin fosfat, osteokalsin, paratiroid hormonudur. Bifosfonat kullanan hastalarda kemikte remodelasyon ve rezorptif aktiviteyle ilgili bu değerlerin önemli ölçüde azaldığı belirtilmiştir.<sup>17</sup>

Serum C-terminal telopeptid (CTX) kemik rezorbsiyonunun belirleyicisidir. Serum CTX, kemik rezorbsiyonunun yenilenen kemik miktarının değerlendirilmesiyle test edilmesinde yararlıdır. Bu durum, bifosfonatların indüklediği osteonekroz riskinin belirlenmesinde önemlidir. Marx ve ark.; serum CTX değerinin 149pg/ml den daha büyük olduğunda osteonekroz riskinin olmadığını, 126-149pg/ml değerleri arasında olduğunda osteonekroz riskinin minimum düzeyde olduğunu, 100-125pg/ml değerleri arasında olduğunda orta derecede risk olduğunu, 100pg/ml değerinden düşük olduğunda ise osteonekroz riskinin yüksek olduğunu ancak bu değerlerin kesin bir bulgu olarak görülmemesi gerektiğini de bildirmişlerdir.<sup>56</sup>

Serum CTX testi hekim için sadece bir kılavuzdur ve kesin bir sonuç vermez. Özellikle osteopeni ve osteoporoz nedeniyle oral bifosfonat kullanan hastalarda baskılanmış olan kemik yenilenme seviyesini ölçmek için kullanılır.<sup>57</sup>

Diş hekimlerinin bifosfonatın tüm bu özelliklerinden dolayı çok dikkatli olması gerekir. Diş hekimlerinin farklı durumlarda dikkat etmesi gerekenleri ve tedavi stratejilerini 3 başlık altında toplayabiliriz.

A- Bifosfonat tedavisi altında olan veya önceden bifosfonat tedavisi görmüş olan hastada klinik olarak çenelerde bifosfonata bağlı osteonekroz lezyonu varsa diş hekiminin yaklaşımı nasıl olmalıdır?

B- Oral ya da intravenöz bifosfonat tedavisi altında olan veya daha önce görmüş olan hastada klinik herhangi bir lezyon yoksa diş hekiminin yaklaşımı nasıl olmalıdır?

C- Bifosfonat tedavisine başlanmadan önce diş hekiminin yaklaşımı nasıl olmalıdır?<sup>52</sup>

**A- Bifosfonat tedavisi altında olan veya önceden bifosfonat tedavisi görmüş olan hastada klinik olarak çenelerde bifosfonata bağlı osteonekroz lezyonu varsa diş hekiminin yaklaşımı nasıl olmalıdır?**

**1-**Ayrıntılı ağız muayenesi yapılır.

**2-** BRONJ değerlendirmesi yapılır.

- Periyodik klinik takip (1-2 ayda) ve radyografik inceleme (4-6 ayda bir)
- Derecelendirme-evreleme (erken teşhis için)

**3-** Özel araştırmalar gerekli ise yapılır.

- Potansiyel sekonder enfeksiyon riskine karşı bakteriyel ya da mikolojik patojenler için mikrobiyolojik kültür alınabilir

- Halitozis değerlendirmesi

**4-** Cerrahi olmayan tedaviler yapılabilir.

- Optimal periodontal ve dental sağlığı sağlamak ve sürdürmek.
- Direkt kemikle ilgili işlemlerden kaçınmak ve kemiğe gelebilecek zararları önlemek.
- Vazokonstriktör içeren lokal anesteziklerden kaçınmak.
- Keskin kenarlı dental kuronlar, uyumsuz diş protezleri, kötü yapılmış konservatif diş restorasyonları ve kemiğe zarar verebilecek diğer durumlar ortadan kaldırılmalı.
- Parsiyel ya da total protezi bulunan hastalarda mukozal travma yaratabilecek mylohyoid kenar, palatal ve lingual toruslar, kemik ekzostozları değerlendirilmeli.
- 1 ve 2 derece mobil dişlerin stabilitesi sağlanabilir.
- Konservatif restorasyonlar ve protez tedavileri yapılabilir.
- Ekspozite kemiği kaplamak, çevre yumuşak dokuyu korumak, hastanın rahatını sağlamak ve teröpatik ajanları uygulamak için akrilik stent ya da kişisel plak yapılabilir.

**5-**Ağız hijyeni profesyonel olarak sağlanır ve hastaya sürdürmesi öğretilir.

**6-** Hastaya BRONJ konusunda eğitim verilir.

**7-** Farmakolojik terapi uygulanır.

- Antibiyotik analizi yapıldıktan sonra geniş spektrumlu antibiyotik Tablo 1 deki rejime göre yazılır.

Tablo 1. Farmakolojik Terapi Protokolü<sup>52</sup>

İLK SIRADA		
Penisilin	500 mg, 3x1/4x1, 10 gün	500mg, 2x1
Amoksisilin	500 mg, 3x1/4x1, 10 gün	500 mg, 2x1
PENİSİLİN ALLERJİSİ VARSA		
Klindamisin	150-300 mg, 4x1	
Eritromisin	100 mg, 4x1	
Azitromisin	400mg, 4x1	
Tedaviye yanıtız veya ciddi semptomlu hastada (bir öncekine ek olarak)		
Metronidazol	250-500 mg, 3x1, 14 gün	
Ciddi Enfeksiyon Durumunda		
Ampisilin	1gr, 4x1	
Amoksisilin-Klavulonik asit	500 mg, 4x1	
Metronidazol	500 mg, 3x1	
Penisilin allerjisi durumunda		
Siprofloksasin+Metronidazol		
Eritromisin+Metranidazol		
Antifungal(gerekliyse)		
Antiviral (gerekliyse)		



- Gerekli ise antifungal ilaç yazılır.
- Eğer hastada ağrı varsa sistemik analjezik semptomlara göre yazılır.

**8-** Nekrotik kemik varlığında cerrahi tedavi yapılır.

- Debridman ve/veya sökestrektomi hangisi daha az travmatikse tercihen piezocerrahi ile yapılır.<sup>58,59</sup>
- Vazokonstriktör içeren lokal anestezi kullanımından kaçınılır.
- Etkilenmiş kemik dokusu olabildiğince az travmatik şekilde rezeke edilir. Gerekirse piezocerrahi kullanılır.<sup>58,59</sup>
- Gerekli ise parsiyel, marjinal ya da segmental rezeksiyon yapılabilir ardından rekonstrüktif faz uygulanır.

**9-** Nekrotik kemik varlığında alternatif tedavi uygulanır. Düşük doz lazer terapide He-Ne ya da Diod lazer kullanılır.

**B-Oral ya da intravenöz bifosfonat tedavisi altında olan veya daha önce görmüş olan hastada klinik herhangi bir lezyon yoksa diş hekiminin yaklaşımı nasıl olmalıdır?**

**1-**Erken safhadaki BRONJ'un erken tanısı için;

- Vakanın hikayesini kaydedilir.
- 3-4 ayda bir klinik takip edilir.
- Çenelerin 6 ayda bir panoramik röntgeni alınır.
- Röntgen belirsiz ise bilgisayarlı tomografi istenebilir.
- Kemikteki erken değişimleri farketmek için kemik sintigrafisi istenebilir.
- Diş çekimi gerektiğinde şu protokol izlenir:  
-i.v. bifosfonat kullanan hastada diş çekimi ertelenemiyor ise; dentoalveolar cerrahi öncesi ve sonrasında 1-3 ay bifosfonat kullanımı kesilir. Doku iyileşmesi tamamlanana kadar ilaca tekrar başlanmaz.

-Geniş spektrumlu antibiyotik terapiye diş çekiminden 5 gün önce başlanır ve 20 gün sonrasına kadar devam edilir. Doku iyileşmesi sağlanana kadar topikal klorheksidin glukonat uygulanır.

-Düşük doz lazer tedavi cerrahi sırasında ve 1 hafta sonrasında uygulanır. 1 hafta içinde 5 defa uygulama 1 dakika süreyle yapılmalıdır (en az 3 uygulama gereklidir). Düşük doz lazer tedavi doku rejenerasyonunu sağlar ve cerrahi bölgesindeki bakteri kolonizasyonunu azaltır.

**2-** Ayrıntılı ağız muayenesi yapılır.

- Belirtiler; kemik hasarı, dişte furkasyon defekti varlığı, oral/kutanöz fistüller, intraoral yumuşak dokuda lokal ya da genel şişlik, daha önce sağlıklı olan dişlerde mobilite varlığı, sağlıklı periodontal ve mukozal dokuda ani değişiklikler varsa değerlendirilmelidir.
- Semptomlar; tanı konulamayan oral ağrı, dizestezi sorgulanmalıdır.

**3-** Optimal periodontal ve dental sağlığı sağlamak ve korumak için;

- Direkt kemikle ilgili dental işlemlerden kaçınılmalı.
- Vazokonstriktörlü lokal anesteziklerden kaçınılmalı.
- Lokal risk faktörleri elimine edilmeli.
- Parsiyel ya da total protezi bulunan hastalarda mukozal travma yaratabilecek mylohyoid kenar, palatal ve lingual toruslar, kemik ekzostozları değerlendirilir. Gerekirse protezde düzeltmeler yapılır.
- 1. ve 2. derece mobil dişlerin stabilitesi sağlanabilir.
- Konservatif ve protetik tedaviler yapılabilir. Restore edilemeyecek dişler kuronlanabilir, endodontik tedavileri yapılabilir. Cerrahi olmayan tüm tedaviler endikedir.

**4-** Ağız hijyeni profesyonel olarak sağlanır ve hastaya sürdürmesi öğretilir.

**5-** Hastaya BRONJ konusunda eğitim verilmelidir.

**C- Bifosfonat tedavisine başlanmadan önce diş hekiminin yaklaşımı nasıl olmalıdır?**

**1-** İntraoral sert ve yumuşak dokuların ayrıntılı muayenesi yapılır.

**2-** Genel oral durumun değerlendirilmesi için çenelerin radyografisi alınmalıdır.

**3-** Optimal periodontal ve dental sağlığın sağlanması için;

- Parsiyel inklüzyonlu dişlerin çekimi (sadece mukozal retansiyonlu, kemik retansiyonlu değil) ve prognozu kötü olan dişlerin çekimi (ciddi periodontal hastalığı olan, restore edilemeyecek ya da protezle düzeltilemeyecek dişler) yapılabilir.
- Çocuklarda ciddi mobilitesi olan süt dişler çekilir.
- Grade 1 ve 2 derecedeki mobil dişlerin etyolojik tedavisi ve stabilizasyonu sağlanır.
- Kronik periodontal lezyonların endodontik tedavisi yapılabilir.
- Gerekliyse konservatif ve protetik tedaviler yapılabilir.



- Parsiyel ya da tam protezi olan hastalarda mukozal travma olup olmadığının değerlendirilmesi özellikle lingual bağlantı bölgelerinin kontrolü yapılır.
- Lokal risk faktörlerinin eliminasyonu (keskin kenarlı dental kuronlar, sağlıklı dental protezler, yetersiz konservatif restoratif tedaviler) yapılır.

**4-** İyi bir oral hijyen sağlanması için;

- Diş taşı temizliği yapılır.
- Kişisel ağız bakımını hastaya anlatılır.
- Antiseptikli ağız garagaraları (%0.12 klorheksidinli alkolsüz gargara ile günde 3 kez) kullanılabilir.
- Lokal florid uygulaması yapılır.
- Dental hijyen konusunda hastanın motivasyonunu sağlanır.

**5-** Bifosfonat terapisini ertelemek için risk ve fayda değerlendirmesi yapılır.

- Optimal periodontal ve dental sağlığı sağlayana kadar bifosfonat terapi başlangıcı ertelenmelidir. Bütün dental invaziv prosedürler tamamlandıktan ortalama 3-4 hafta sonra klinik ve radyolojik iyileşme sonrası bifosfonat terapiye başlanabilir.
- Hastayı tedavi eden doktor, diş hekimi, onkolog ve diğer tüm uzmanlar işbirliği içinde olmalıdır.

**6-** BRONJ hakkında hastanın eğitimi sağlanır.

- Bilgilendirici broşürler verilmeli.
- Bifosfonat tedavisi süresince ve tedaviden 5 yıl sonrasına kadar kemik hasarını ilgilendiren her cerrahi işlem ve seçilmiş dental prosedürden kaçınılmalıdır.
- Her erken semptom ya da klinik işareti kaydetmesi sağlanmalıdır.
- Klinik ve röntgen takipleri, bunların sıklığı, beraberinde gelen risk faktörleri ve genel dental sağlık konularında hasta eğitilmelidir.

**Kanser Hastalarında BRONJ ve Metastatik Kemik Lezyonlarının Ayırımının Yapılması**

Klinik ya da radyolojik olarak bu iki lezyon arasında ayırım yapılamaz. Ayırmanın tek yolu biyopsi alıp patolojik inceleme yapılmasıdır.<sup>52</sup>

**Tedavi Yaklaşımları**

AAOMS bifosfonat osteonekrozu olgularına yönelik olarak 2009 yılında yayımladığı bildiride risk faktörlerine göre tedavi stratejisi belirlemiştir. Bu tedavi yaklaşımı şöyledir:<sup>39</sup>

- Oral veya i.v bifosfonat tedavisi altındaki hastada nekrotik kemik görülüyor ise herhangi bir tedavi gerekmez, hasta eğitimi yeterlidir.

- **Faz 0:** Nekrotik kemik olduğuna dair klinik bir bulgu yok ancak non spesifik klinik bulgular ve semptomlar mevcut ise ağrı kesici ve antibiyotikler ile sistemik tedavi uygulanabilir.
- **Faz 1:** Hastada ağız içinde üzeri mukoza ile örtülü olmayan nekrotik kemik mevcut ancak enfeksiyona dair bir bulgu yok ve asemptomatik ise antibakteriyel ağız gargarası kullanımı, 3 ayda bir klinik takip ve hasta eğitimi ile devam eden bifosfonat tedavi endikasyonu değerlendirilir.
- **Faz 2:** Ekspoze ve nekrotik kemik varlığıyla birlikte enfeksiyon bulguları ağrı, ekspoze kemik bölgesinde eritem, pürülen eksuda (olmayabilir) var ise; oral antibiyotikler ile semptomatik tedavi, antibakteriyel ağız gargarası, ağrı kontrolü ve yumuşak doku irritasyonunu rahatlatmak için yüzeysel debridman yapılır.
- **Faz 3:** Ekspoze ve nekrotik kemik bulunan hastada ağrı, enfeksiyon ve şu bulgulardan birinin veya daha fazlasının bulunması: alveolar kemikte geniş sınırlara yayılan ekspoze ve nekrotik kemik varlığı (mandibulanın inferior sınırı ve ramusu, maksillada maksiller sinüs ve zigomalar), patolojik kırık, ekstra oral fistül, oral antral/oral nasal katılım veya maksilla sinüs ön duvarı boyunca uzanan osteolizis olabilir. Antibakteriyel ağız garagarası, antibiyotik terapi ve ağrı kontrolü, cerrahi debridman/uzun dönem enfeksiyon ve ağrıyı hafifletmek için rezeksiyon yapılabilir.<sup>39</sup>

Hastalığın fazı ne olursa olsun kemik sökestrumundaki mobil segment ekspoze olmayan kemiğe zarar verilmeden çıkarılmalıdır. Ekspoze, nekrotik kemiğin içindeki semptomatik dişlerin çekimi ise değerlendirilmelidir çünkü çekimin var olan nekrotik prosesi ağırlaştırması olasıdır. İ.v. bifosfonatın kesilmesi kısa dönem fayda sağlamaz. Ancak sistemik durum mücade ediyorsa i.v. bifosfonatı uzun dönem kesmek var olan BRONJ alanını sınırlamak, yeni nekroz alanları oluşma riskini azaltmak, klinik semptomları azaltmak için faydalı olabilir. Devam eden bifosfonat tedavisinin riskleri ve faydaları hastanın onkoloğu, oral ve maksillofasial cerrahı ve kendisi tarafından değerlendirilmelidir. Bifosfonat nekrozu olan hastada oral bifosfonatın kesilmesi hastalığın klinikte aşamalı olarak iyileşmesini sağlar. Oral bifosfonatın 6-12 ay kesilmesi kendiliğinden sökestrum oluşması ile sonuçlanabilir ya da bu süre ardından debridman cerrahisi kararı verilebilir. Eğer sistemik durum mücade ediyorsa hastanın



doktoru ile konsültasyon yapıldıktan sonra bifosfonat tedavisi modifiye edilebilir ya da kesilebilir.<sup>39</sup>

Patolojik fraktür oluşturan bifosfonat osteonekrozlarında alt çeneye transfasial yaklaşım ile parsiyel rezeksiyon ve rekonstrüksiyon plağı tatbiki önerilmektedir. Bu olgularda nekrozun yayıldığı anatomik yapıya göre parsiyel mandibulektomi veya maksillektomi yapılabilir. Parsiyel mandibulektomi yapıldığı durumlarda ise hastaya alt çenede devamlılığı sağlayan ve yük taşıma (load bearing) amacıyla kullanılan 2.4mm'lik veya 2.7 mm'lik titanyum rekonstrüksiyon plakları tercih edilmelidir. Ciltte ve mukozada enfeksiyonun ve ödemin devam ettiği durumlarda titanyum rekonstrüksiyon plağın yerleşimi en az 3 ay ertelenmelidir, aksi durumda enfeksiyonun etkisi ile plak vidalarının gevşemesi ve plağın dislokasyonu gerçekleşebilmektedir. Enfeksiyon geçtikten ve ekspoze kemik kalmadıktan sonra rekonstrüksiyon plağı yerleştirilmelidir.<sup>60</sup>

#### ALTERNATİF TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Avasküler osteonekroz birçok tedavi seçeneğine dirençlidir. Erken dönem çalışmalar hiperbarik oksijen tedavisinin yara iyileşmesinde ve kemik yapımının stimülasyonunda etkili olmadığını göstermiştir.<sup>61</sup>

Bifosfonat osteonekrozunda hiperbarik oksijen ile ilgili John J. Freiburger'in yaptığı ve erken sonuçlarını rapor ettiği randomize kontrollü çalışma umut verici olsa da, bazı araştırmacıların kanser hastalarında hiperbarik oksijen tedavisinin metastatik büyümeye yol açabileceği konusunda endişeleri vardır.<sup>62</sup>

Michael ve ark.<sup>63</sup> 12 hastada uzun süreli i.v. bifosfonat (Zoledronate, Pamidronate) kullanımına bağlı oluşan bifosfonat osteonekrozunda marjinal rezeksiyon yaptıktan sonra, trombositten zengin plazma (PRP), büyüme faktörü ve rezorbe olabilen membran kullanımını önermişlerdir. Uygulamadan sonra 12 hastanın 10'unda tamamen mukoza ve kemik iyileşmesinin sağlandığı rapor edilmiştir.<sup>63</sup>

Ciccio ve ark.<sup>64</sup> 20 hastada görülen bifosfonata bağlı osteonekrozda, nekrotik kemiğin uzaklaştırılıp kanamalı kemik yüzeyi elde edildikten sonra rekombinant insan kemik morfogenetik protein tip 2'nin rezorbe olabilen spongistan yardımıyla ilgili bölgelere yerleştirmişlerdir. Erken dönemde 3. ve 4. haftada alınan panoramik radyografide kemik formasyonu izlenmiştir. 3. ayda yapılan kontrolde ise relaps gözlenmemiştir.<sup>64</sup>

Curi ve ark.<sup>65</sup> kanser hikayesi olan ve i.v. bifosfonat kullanımı sonrası bifosfonat osteonekrozu gelişen 20 kadın, 5 erkek toplam 25 hastaya nekrotik kemiğin uzaklaştırılması ve PRP uygulaması planlanmıştır. Hastalar ortalama 36 hafta takip edilmiş ve 20 hastada mukoza ve kemikte iyileşme sağlanmıştır.<sup>65</sup>

Epstein ve ark.<sup>66</sup> bifosfonata bağlı osteonekrozu olan 6 hastaya antimikrobiyal tedaviye ek olarak 400 mg 2x1 Pentoxifylline (periferik vazodilatör) ve Tocopherol (E vitamini) reçete etmişlerdir. Tedavi protokolüne başlamadan ve tedavi bitiminde mevcut osteonekroz alanlarının boyutları kaydedilmiştir. Tedavi sonunda uygulanan tedavi protokolüyle açık kemik yüzeylerinin % 76 oranında azaldığı rapor edilmiştir.<sup>66</sup>

Harper ve ark.<sup>67</sup> osteoporoz tedavisi için bifosfonat kullanan ve osteonekroz gelişen bir olguyu düşük dozda rh PTH (1-34) ile tedavi ettiklerini bildirmişlerdir. Paratiroid hormonun alendronat gibi antirezorbtif ajanların kemik hücreleri üzerindeki inhibitör etkilerini ortadan kaldırmayacağını bildirmişlerdir. Ancak paratiroid hormon primer veya metastatik maligniteye bağlı aktif osteolitik kemik hastalıklarında kontrendike olduğundan kullanımı osteoporoz olgularıyla sınırlı kalmalıdır.<sup>67</sup>

Kanser hastalarında bifosfonat kullanımının klinik yararı osteonekroz gelişimi riskine göre daha önemli görülmektedir. Kanser hastalarında, bifosfonat kullanımı kemik metastazının ciddi iskeletsel komplikasyonlarını azaltır. Bu nedenle, diş hekimleri ve onkologların yaklaşımı hastanın bifosfonat tedavisine başlamadan önce tüm gerekli dental tedavilerinin tamamlanması yönünde olmalıdır.<sup>68</sup>

#### BİFOSFONAT KULLANAN HASTALARDA İMPLANT UYGULAMALARI

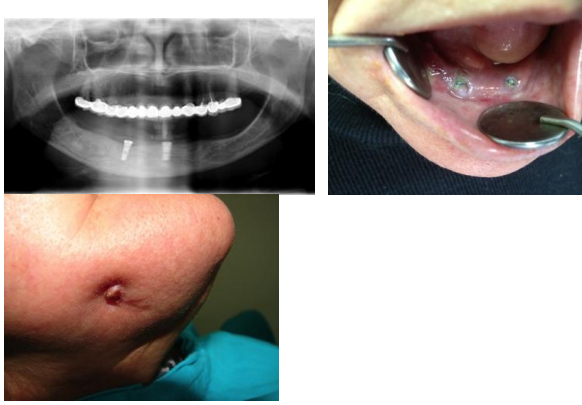
İntravenöz bisfosfonat kullanmakta olan ya da kullanmış hastalara dental implant uygulanmasından sonra çenelerde osteonekroz ve implant kaybı meydana gelebileceği için implant uygulaması bu hastalarda kontrendike olduğu bildirilmiştir.<sup>69-71</sup>

Oral bifosfonat kullanan hastalarda implant uygulamasıyla ilgili tam bir görüş birliğine varılamamıştır.<sup>72</sup> Marx ve ark.<sup>73</sup> tarafından oral bifosfonat kullanan ve dental implant planlanan hastalar ile ilgili alınması gereken önlemler şu şekilde belirtilmiştir : 3 yıldan az süredir bifosfonat kullanan ya da henüz bifosfonat kullanımına başlamamış olanlarda dental implant yapılmasında sakınca yoktur. Ancak 3 yıldan uzun süredir bifosfonat kullananlarda ya da buna ek olarak kortikosteroid de kullananlarda , dental implant





uygulamasını da içeren invaziv oral cerrahi girişimler öncesinde, kemik yapım-yıkımındaki bisfosfonata bağlı baskılanmayı gösteren serum CTX değerinin incelenmesi önerilmiştir . Serum CTX değeri 150pg/mL ve üzerinde ise , minimal osteonekroz riski bulunur . Bu değer in altında ise , hastanın doktoru ile konsültasyon yapılarak serum CTX değeri 150pg/mL veya üzerine gelene dek 4-6 ay bifosfonata ara verilmesi ya da alternatif bir ilaç kullanılması önerilmiştir<sup>73</sup>.



Resim 2. İmplant hastasında bifosfonat osteonekrozu

## KAYNAKLAR

1. Font RF, Garcia ML, Martinez JMO. Osteochemonecrosis of the Jaws due to Bisphosphonate treatments: Update. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2008;13:318-24.
2. Green JR, Müller K, Jaeggi KAJ. Preclinical pharmacology of CGP 42'446, a new, potent, heterocyclic bisphosphonate compound. Bone Miner Res 1994;9:745-51.
3. Tuncer B. Bifosfonatlar ve Diş Hekimliği. SÜ Diş hek. Fak. Derg. 2007;16:57-60.
4. Değim T. Bifosfonatlar ve Çene Kemiğinde Kemik Erimesi. Eczacı derg 2008;13:26-8.
5. Walter C, Al-Nawas B, du Bois A, Buch L, Harter P, Grötz KA. Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients. Cancer 2009; 115: 1631-7.
6. Walter C, Al-Nawas B, Grötz KA, Thomas C, Thüroff JW, Zinser V, Gamm H, Beck J, Wagner W. Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in prostate

7. Van Poznak C, Estilo C. Osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving IV bisphosphonates. Oncology 2006; 20: 1053-62.
8. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH III, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: Results from the BONE study. Osteoporos Int 2004;15: 792-8.
9. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. Clin Ther 2007; 29: 1548-58.
10. Siris ES, Lyles KW, Singer FR, Meunier PJ. Medical management of Paget's disease of bone: indication for treatment and review of current therapies. J Bone Miner Res 2006; 21: 94-8.
11. Hosking D, Lyles K, Brown JP, et al. Long-term control of bone turnover in Paget's disease with zoledronic acid and risedronate. J Bone Miner Res 2007; 22: 142-8.
12. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. Lancet 2004; 363: 1377-85.
13. Kamoun-Goldrat A, Ginisty D, Merrer M. Effect of bisphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. Eur J Oral Sci 2008; 116:195-8.
14. Duman AE, Güven GS, Gürlek A. Erkek osteoporozu. Hacettepe Tıp Derg 2005; 36: 175-83.
15. Marx RE, Pamidronate and Zoledronate (Zometa) Induced Avascular Necrosis of The Jaws: A Growing Epidemic. J Oral Maxillofac Surg, 2003; 61: 1115-8.
16. Ruggiero SL, et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J Oral Maxillofac Surg 2004; 62: 527-34.
17. Soydan S., Veziroglu F., Araz K. Bifosfonata Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Gelişen Osteonekrozun Patogenezi ve Tedavisi. Hacettepe Diş Hek Fak Derg 2009; 33: 61-8.
18. Schwartz JE. Ask us: some drugs affect tooth movement. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2005; 127: 644.

19. Reszka AA, Rodan GA. Mechanism of action of bisphosphonates. *Curr Osteoporos Rep* 2003;1:45–52.
20. Reszka AA, Rodan GA. Nitrogen-containing bisphosphonate mechanism of action. *Mini Rev Med Chem* 2004; 4: 711–19.
21. Murakami H, Takahashi N, Sasaki T, Udagawa N, Tanaka S, Nakamura I, Zhang D, Barbier A, Suda T. A possible mechanism of the specific action of bisphosphonates on osteoclasts: tiludronate preferentially affects polarized osteoclasts having ruffled borders. *Bone* 1995; 17: 137-44.10
22. Naidu A, Dechow PC, Spears R, Wright JM, Kessler HP, Opperman LA. The effects of bisphosphonates on osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 106: 5-13.
23. Stepensky D, Kleinberg L, Hoffman A. Bone as an effect compartment: models for uptake and release of drugs. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 863–81.
24. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007; 41: 318-20.
25. 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.
26. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg T, Engroff, SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-34.
27. Scoletta M, Arduino PG, Dalmaso P, Broccoletti R, Mozzati M. Treatment outcomes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a prospective study. *Oral Surg. Oral Med. Oral Radiol. Endod.* 110:46-53, 2010.
28. Woo SB, et al. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann. Intern. Med.* 144:753–761, 2006.
29. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonates induced exposed bone (osteonecrosis / osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63:1567-75.
30. Durie BGM, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates (Letter). *N Engl J Med* 2005; 353: 99.
31. Bamias A, Kastritis E, Bamia C et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8580.
32. Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica* 2006; 91: 968.
33. Dimopoulos M, Kastritis E, Moulopoulos LA, Melakopoulos I et al. The incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma who receive bisphosphonates depends on the type of bisphosphonate. *Blood* 2005;106: 637.
34. Tosi P, Zamagni E, Cangini D et al. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: incidence in a homogeneous series of patients with newly diagnosed multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Blood* 2005;106:3461.
35. Pozzi S, Marcheselli R, Sacchi S et al. Analysis of frequency and risk factors for developing bisphosphonate associated necrosis of the jaw. *Blood* 2005;106:5057.
36. Cafro AM, Barbarano LA, Andriani A et al. Osteonecrosis of the jaw associated with chronic bisphosphonates therapy: an Italian experience. *Blood* 2005;106:5152.
37. Zavras AI, Zhu S. Bisphosphonate are associated with increased risk for jaw surgery in medical claims data; is it osteonecrosis? *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64: 917.
38. Hoff AO, Toth BB, Altundag K et al. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. *J Clin Oncol* 2006 ASCO Annual Meeting Proceedings (post meeting edition). 2006;24:8528.
39. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. 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 jaw-2009 update. *Aust Endod J* 2009;35:119-30.



40. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:415.
41. Ault A. Jaw necrosis affects 1 in 1700 on oral bisphosphonates. *Intern Med News* August 1, 2008;41:23.
42. Felsenberg D, Hoffmeister B. Necrosis of the jaw after high-dose bisphosphonate therapy. *Deutsches Arzteblatt* 2006;103:3078.
43. Colella G, Campisi G, Fusco V. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper: Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update: the need to refine the BRONJ definition. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:2698-9.
44. Vassiliou V, Tselis N, Kardamakis D. Osteonecrosis of the jaws - clinicopathologic and radiologic characteristics, preventive and therapeutic strategies. *Strahlenther Onkol* 2010;186: 367-73.
45. Ergün S, Güneri P, Koca H. Çene kemiklerinin yeni tehlikesi: bisfosfonatlar. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2008;11:140-5.
46. Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, Fenner M, Vairaktaris E, Neukam FW, Nkenke E. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clin Oral Investig* 2010;14:311-7.
47. Dore F, Filippi L, Biasotto M, Chiandussi S, Cavalli F, Di Lenarda R. Bone scintigraphy and SPECT/CT of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Nucl Med* 2009; 50: 30-5.
48. Campisi G, Di Fede O, Musciotto A, Lo Casto A, Lo Muzio L, Fulfaro F, Badalamenti G, Russo A, Gebbia N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): run dental management designs and issues in diagnosis. *Ann Oncol* 2007; 18: 168-72.
49. Bamias A, Kastiris E, Bamia C, Mouloupoulos 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.
50. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 433-41.
51. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006; 134: 620-3.
52. Campisi G, Di Fede O, Musciotto A, Lo Casto A, Lo Muzio L, Fulfaro F, Badalamenti G, Russo A, Gebbia N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): run dental management designs and issues in diagnosis. *Ann Oncol* 2007; 18: 168-72.
53. Hino S, Murase R, Terakado N, et al. Response of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible to alendronate: follow-up study by 99mTc scintigraphy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34:576-8.
54. van der Waal RI, Buter J, van der Waal I. Oral metastases: report of 24 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2003; 41: 3-6.
55. Phal PM, Myall RW, Assael LA, Weissman JL. Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1139-45.
56. Marx RE. Oral and intravenous bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws: history, etiology, prevention, and treatment. Quintessence Publishing Co, 2012;5-86.
57. Karaçelebi E, Öztürk M. Oral ve maksillofasial cerrahide bifosfonatlar ve bifosfonatla ilişkili çene osteonekrozu tedavisinde yeni yaklaşımlar. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*.2012;4:1052-62.
58. Su YC. Development and clinical application of ultrasonic osteotomy in dentistry. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue* 2007; 16: 1-7.
59. Vercellotti T, Nevins ML, Kim DM et al. Osseous response following resective therapy with piezosurgery. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2005; 25: 543-9.
60. Engroff SL, Kim DDK. Treating bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: Is there a role for resection and vascularized reconstruction? *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:2374-85.



61. Adornato MC, Morcos I, Rozanski J. The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet derived growth factors. J Am Dent Assoc 2007;138:971-7.
62. Erkan M, Bilgi O, Mutluoglu M, Uzun G. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in Cancer Patients and Hyperbaric Oxygen Therapy. J Pancreas 2009;10:579-80.
63. Michael A, James R. The treatment of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. JADA 2007;138:971-7.
64. Ciccù M, Herford AS, Juodžbalys G, Stoffella E. Recombinant human bone morphogenetic protein type 2 application for a possible treatment of bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. J Craniofac Surg 2012;23:784-8.
65. Curi M, Cossolin GS, Koga DH, Zardetto C, Christianini S, Feher O, Cardoso CL, dos Santos MO. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-an initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. Oral Maxillofac. Sur. 2011; 69: 2465-72.
66. Epstein M., Wicknick F.W., Epstein J.B., Berenson J.R., Gorsky M. Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod 2010;110:593-6.
67. Harper RP, Fung E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH(1-34)]. J Oral Maxillofac Surg 2000;65:573-80.
68. Yıldırım Biçer AZ. Bifosfonatlar ve çenelerde görülen osteonekroz. Acta Odontol Turc 2013;30:35-8.
69. 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.
70. 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- 6.
71. 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: 1402-8.
72. Selvi F, Çakarer S, Can Taylan, Kırılı I, Palancıoğlu A, Yalıtık M, Keskin C. Bifosfonat Kullanmış veya Kullanmakta Olan Hastalarda Dental İmplant Uygulamaları: Literatür Derlemesi. Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg 2011;21,3:266-73.
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 Sur 2007; 65: 2397-410.

#### Yazışma Adresi

Dr. Özlem FİLİZ BAYAR  
Site Mah. Sancar Sk. No:39 D:50 Atapol Vadi Sitesi  
Ümraniye İstanbul  
e-mail: ozlemflz@gmail.com

