

Oral Ve Maksillofasial Cerrahide Bifosfonatlar Ve Bifosfonatla İlişkili Çene Osteonekrozu Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar

Bisphosphonates And New Treatment Approachs of Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws In Oral And Maxillofacial Surgery

Ezgi KARAÇELEBİ*, Mustafa ÖZTÜRK**

Özet

Bifosfonatların; osteoporoz ve malign tümör tedavisinde kullanılmasıyla, günümüzde çene osteonekrozunun görülme sıklığını artmıştır. Bu nedenle, oral maksillofasial cerrahlar bifosfonatlar ile çene osteonekrozunun ilişkisini ve çene osteonekrozunun tedavisini araştırmaya başlamışlardır. Bu derlemede bifosfonatların etki mekanizması, kullanım alanları ve bifosfonata bağlı oluşan osteonekrozların tedavisinde uygulanan yeni tedavi protokolleri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Bisphosphonate, Jaw osteonecrosis

Abstract

The use of biphosphonates for the treatment of osteoporosis and malignant tumors has caused an increase in the incident of osteonecrosis of the jaw recently. Therefore, oral maxillofacial surgeons have begun to investigate the relationship of between bisphosphonates and jaw osteonecrosis, treatment of jaw osteonecrosis. The purpose of this review is giving information about the mechanism of action of bisphosphonates, their use and the new treatment approachs of bisphosphonate-related osteonecrosis.

Key Words: Bifosfonat, Çene osteonekrozu

* Doktora Öğrencisi, Gazi Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

** Prof. Dr., Gazi Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

19. yy ortalarında Alman kimyagerler tarafından üretilen bifosfonatlar, ilk olarak endüstride kalsiyum tuzlarının petrol borularını kaplamasını engellemek için kullanılmışlardır. Bifosfonatların biyolojik özelliklerinin 1968'de rapor edilmesiyle birlikte klinik kullanımları gündeme gelmiştir ve ilk olarak böbrek taşı oluşmasını önlemek amacıyla kullanılmışlardır¹. Fakat asıl mekanizmasının keşfedilmesi ve kullanılmaya başlanması, Merck firması tarafından Fosamax (Alendronate) adlı ilacın 1990'larda piyasaya sürülmesiyle olmuştur².

Bifosfonatlar, stabil kemik minerizasyonunu düzenleyen endojen inorganik pirofosfonatların analoglarıdır. Aralarındaki kimyasal farklılık bifosfonatların asidik ortamda hidrolize olmasını engeller ve dokularda daha uzun süre kalmasını sağlar¹. Basit-karbon-fosfat yapısında karbon atomuna eklenen yan zincirler farklı bifosfonat bileşiklerinin sentezine olanak tanır. Yapıdaki değişiklikler biyolojik ve kimyasal özelliklerinde de değişikliğe yol açar. Bu nedenle bifosfonatların genel etkilerinden çok her molekülün kendi etkisinden söz etmek daha doğru olur³.

Bifosfonatlar merkezlerindeki karbon ile kemikteki hidroksiapatite bağlanırlar, periferik zincirleri (R1, R2) ise değişkendir. Antirezorptif mekanizmadan sorumlu major zincir azot grubu olan R2 zinciridir.

Bifosfonatlar yapılarında nitrojen bulundurmalarına göre ikiye ayrılırlar.

1) Nitrojen içermeyen bifosfonatlar: 1. Jenerasyon bifosfonatlar olarak da adlandırılan en eski bifosfonatlardır. R2 zincirleri kısadır ve nitrojen içermezler. Kemik dokuya ulaştıkları zaman osteoklastlar tarafından yakalanarak hücre içinde adenozin trifosfat (ATP) toksik analoglarına dönüştürülürler ve etkilerini bu yolla gösterirler. Vücutta çok hızlı metabolize edilirler.

Nitrojen içermeyen bifosfonatlar ve ticari isimleri: Etidronat (Difosfen®), Osteum®, Tiludronat (Skelide®), Klodronat.

2) Nitrojen içeren bifosfonatlar(aminobifosfonatlar): Nitrojen içeren bifosfonatların uzun R2 zincirleri vardır. Nitrojen içermeyen bifosfonatlardan 100–2000kat daha güçlüdürler. Antirezorptif etkilerini mevalonat yolu üzerinden gösterirler.

Nitrojen içeren bifosfonatlar ve ticari isimleri: Alendronat(Fosamax ®), Risedronat (Actonel®, Acrel®), Pamidronat (Aredia ®), Zoledronat (Zometa®), İbandronat (Boniva®, Roche)

ETKİ MEKANİZMASI

Bifosfonatların kandaki ortalama ömürleri kısa olmasına rağmen (30 dakika – 2 saat) kemikle bir kez birleştikleri takdirde ortalama 10 yıl bozulmadan kalabilirler. Bifosfonatlar özellikle aktif remodelasyon olan alanlarda hidroksiapatit kristallerine çok kolay bağlanırlar. Kemik yüzeyinde bağlı oldukları bu alanlardan salınırlar ve osteoklastlar tarafından absorbe edilirler. Osteoklastın hücre içinde kolesterol üreten mevalonat yolunun anahtar enzimlerinden biri olan farnesildifosfatın sentezini inhibe ederler. Bunun sonucunda da osteoklastın kemik rezorpsiyonunu oluşturabilmesi için gereken yüzey özellikleri oluşamaz ve osteoklastik aktivite baskılanmış olur. Bifosfonatlar olgunlaşmış osteoklastlara olduğu gibi olgunlaşmamış ve öncü osteoklast hücrelerinede etki gösterebilirler. Bu sayede kemikte rezorptif aktivite ve buna bağlı olarak yenilenme miktarında azalmaya neden olurlar.

Bifosfonatların osteoblastlara olan etkisi osteoklastlara olan etkisi kadar iyi açıklanamamıştır. Aminobifosfonatlar teropatik dozlarda osteoblast diferansiasyonunu ve kemik depozisyonunu stimule ederler. Yüksek dozlarda ise bifosfonatlar, osteoblastlara sitotoksik etki göstererek apoptozislerine neden olurlar.

Bifosfonatlar tümöral hücrelerde apoptozise neden olarak ve kemikteki tümör hücrelerinin intraselüler matrikse geçmesine engel olarak tümör invazyonunu engellerler. Ayrıca anti-anjiyogenik etkileri, metastazı önleyerek anti-tümöral etkilerine katkı sağlamaktadır. Bifosfonatların endotel hücre proliferasyonunu, adezyonunu ve migrasyonunu bozduğu invitro olarak gösterilmiştir. Bifosfonatlar kemikte yeterli konsantrasyona ulaştıkları zaman kemiğe komşu, kemik yüzeyini örten yumuşak dokuda toksik etki oluştururlar. Bifosfonatların mevalonatyolundaki farnesildifosfat sentetaz enzimini inhibe etmeleri nedeniyle epitelde oral keratinositlerin apoptozisine neden olmadan hücre proliferasyonu inhibe edilmiş olur. Buna bağlı olarak oral kavitede mukoza bütünlüğü bozulur ve iyileşme gecikir¹.

Bifosfonatların kalsiyum metabolizması üzerine olan etkileri yaklaşık 30 yıldır bilinmekle birlikte çocukluk çağında kullanımı özellikle de büyümekte olan kemikler üzerinde yıllarca sürecektir olası yan etkileri nedeniyle sınırlı kalmıştır. Başlangıçta osteogenesis imperfektalı (Öİ) çocuklarda intravenöz (iv) pamidronat tedavisi kullanıma girmiştir. Son on yıl içinde bifosfonatların güvenli olduğuna dair yayınlarla birlikte çocuk yaş grubunda da kullanımı artmaya başlamıştır³.

Sonuç olarak bifosfonatların organizmaya etkileri şunlardır:

- 1) Osteoklastik aktivite inhibisyonu⁴,
- 2) Tümoral hücrelerde apoptozis (anti-tümoral etki)^{1,5},
- 3) Anti-anjiyotik etki, endotel hücre proliferasyonunun ve adezyonunu engelleme^{1,6},
- 4) Osteoblastlar tarafından üretilen ve osteoklast hücrelerini stimüle eden IL-6 gibi maddelerin üretimini bloke etme (IL-6, IL-11, TGF-β, IGF-1, VGE-F, PTHrP)⁷,
- 5) Osteoblastlara yüksek dozda sitotoksik etki göstererek apoptozisine neden olma¹,
- 6) Hidroksiapatit bozulmasını durdurmaz⁸.

Farmakokinetik

Bifosfonatların lipid afiniteleri düşük olduğundan gastrointestinal sistemden emilim düzeyleri de % 1 den düşüktür³. İlacın bir kısmı kemikler tarafından emildikten sonra , geri kalanı da metabolize olmadan böbreklerden atılır⁵.

Kalsiyum, diğer 2 değerlikli katyonlar, yiyecek ve su dışındaki sıvılar emilimi bozar. İlaç, sabah kahvaltıdan en az 30 dk önce, tercihen 2 saat önce, aç karnına ve bol su ile alınmalıdır. Dolaşımda proteinlere bağlanmadan dolaşır. Hızla idrarla atılır ya da kemik doku tarafından alınır. Bu nedenle kemik iliği gibi yumuşak dokuların ilacın toksik etkilerine maruz kalması geçici ve kısa sürelidir. Dolaşımdaki ilacın %40-80'i 12-24 saat içinde kemikler tarafından alınır. Kemikler tarafından alınan ilaç miktarı kemik döngü hızına göre değişir. Kemikte formasyon (yapım) ve destrüksiyon (yıkım) bölgelerinde birikir. Kemik dokuya yerleşen bifosfonatlar dolaşıma belirli miktarlarda salındıkları için yarı ömürlerini belirlemek zordur, ancak yıllar sürdüğü düşünülmektedir. Hayvan deneylerine dayanılarak elde edilen verilerle alendronatın yarılanma ömrünün 10 yıl olduğu tahmin edilmektedir. Son dozdan 8 yıl sonra idrarda bifosfonat atılımı saptanmıştır. Bifosfonatlar değişmeden idrarla atılır, tubuler sekresyonda uğrar. Enzimatik veya kimyasal olarak parçalanmaz.

Böbreklerden atılımı böbreklerin işlevlerine bağlıdır. Glomerül filtrasyon hızı (GFH) azaldıkça atılımı azalır. Çocuklarda ağır böbrek yetersizliğinde (GFH<30 ml / dk / 1,73 m2) kullanımı zorunlu olmadıkça önerilmemektedir. Hafif - orta yetersizliklerde belirlenmiş doz azaltımı önerisi yoktur.

Bifosfonatlar kalsitonin, glukokortikoidler, foskarnet sodyum, fenitoin, fenobarbital, alüminyum içeren anti-asitler, simetidin, teofilin ve diüretik gibi ilaçlarla etkileşim gösterebilmektedir. Bu ilaçlarla kullanımı sırasında dikkatli olunmalıdır³.

Endikasyonları ve Klinik Uygulaması

- 1) Postmenapozal dönemde kadınlarda kemik mineral yoğunluğunu artırdığı ve osteoporozla bağlı oluşan kemik kırıklarının azalttığı için son yıllarda yaygın olarak kullanılmaktadır.
- 2) Paget's hastalığı, fibröz displazi, heterotropik osifikasyonlar, ankiroz spondilit gibi kemikle ilişkili hastalıkların tedavisinde tercih edilmektedir.
- 3) Göğüs, prostat ve akciğer gibi kemiğe metastaz olası olan kanserlerin tedavisinde anti-tümöral etkisi nedeniyle kullanılmaktadır.
- 4) Malign tümörlerle ilişkili hiperkalsemi tedavisinde hiperkalsemiyi azaltmak için etkili şekilde kullanılmaktadırlar.
- 5) Multiple myeloma'da osteoklastik aktivitenin stimule olması sonucu oluşan iskeletsel komplikasyonları önlemeye yönelik kullanılmaktadır.
- 6) Osteogenezis imperfektalı çocuklarda kemik frajilitesini azaltmak amacıyla ve Gaucher Sendromunun kemik lezyonlarının tedavisinde kullanılmaktadır^{1,4}.

SİSTEMİK BİFOSFONAT KULLANIMININ ORAL BÖLGEYE ETKİLERİ

1) Diş sürmesinin gecikmesi

Pediyatrik dönemde uygulandığı takdirde diş sürme fizyolojisi için gerekli olan osteoklastik aktiviteyi bastırdığı için diş sürme yolunda direnç oluşmasına ve buna bağlı olarak erüpsiyonda gecikmeye neden olmaktadır. Pediyatrik hasta grubunda etik açıdan bu konuda klinik çalışma yapılması sınırlıdır¹. Hayvanlar üzerinde yapılan bir çalışmada bifosfonatların anlamlı ölçüde ortodontik diş hareketini azalttığı belirlenmiştir. Schwartz tarafından rapor edilen bir vakada göğüs kanseri nedeniyle kemoterapi görmüş ve bifosfonat içerikli medikal tedavi gören bir kadın hastada diş hareketlerinin tamamen durduğu rapor edilmiştir⁹. Osteopetroziste olduğu gibi alveol kemiğinde diş hareketlerine karşı direnç oluşmaktadır.

2) Osteonekroz

Bifosfonat kullanımına bağlı çene kemiklerinde oluşan osteonekrozlar ilk olarak 2003 yılında Marx ve arkadaşları tarafından yayınlanmıştır¹. 2009 yılında The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) yayınladığı rapora kadar bifosfonat osteonekrozu ile ilgili kabul edilmiş evrensel bir tanımlama yapılmamıştır.

AAOMS bifosfonat kullanımına bağlı çene kemiklerinde oluşan osteonekrozun kesin tanısı için 3 karakteristik özellik belirlemiştir.

Bunlar;

- Devam eden ya da geçmişte uygulanmış bifosfonat terapisi
- Baş-boyun bölgesinde daha önceden radyoterapi uygulanmamış olması
- Ekspozite nekrotik kemiğin maksillada ve/veya mandibulada en az 8 haftadır var olmasıdır⁴.

Osteonekroz görülme sıklığı

Bifosfonatla ilişkili çene osteonekrozu (BON), ilacın kullanım süresine, dozuna, verilmiş yoluna (oral /i.v), ilacın nitrojen içeriğine, hastanın sistemik sağlık sorununa, kullandığı ilaçlara, ağız hijyenine, dental girişimlere göre farklı zamanlarda ve şiddette ortaya çıkar^{4,10}. BON, kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmekte olup kompakt kemik yapısı nedeniyle alt çene, üst çeneye nazaran daha fazla etkilenmektedir. BON' un görülme sıklığı maksillada %16,7 ile %38,8, mandibulada %55,5 ile %83,3 arasında iken her iki çenede görülmesi ise %5,7 ile %14 olarak bildirilmektedir.

BON, genellikle diş çekimi ya da oral cerrahi işlem sonrasında gelişebildiği gibi, %40 oranında spontan olarak oluşabildiği de bildirilmektedir¹⁰. Spontan gelişen lezyonlarda prognoz daha kötüdür¹¹. Spontan kemik açılımlarında çenelerde en çok etkilenen bölgenin oral mukozanın ince olduğu mandibular ve palatinal torus ve mylohiyoid çıkıntının bulunduğu posterior mandibula olduğu rapor edilmektedir^{10,12}.

Almasan ve arkadaşları¹³ Cluj-Napoca da bulunan Craniomaksillofasial Cerrahi Departmanına 2007-2010 yılları arasında başvuran oral veya IV

bifosfonat tedavisi görmüş ve BON olan 52 hastayı değerlendirmiştir. Araştırma sonucunda 13 tane hastanın osteoporoz nedeniyle 39 tane hastanın malign tümör kaynaklı kemik metastazını önlemek için bifosfonat kullandığı, hastaların 32 tanesinin kadın, 16 tanesinin erkek hasta olduğu; 4 hastanın ibadronic asit, 14 hastanın alendronate sodyum, 34 hastanın zoledronate kullandığı; 30 hastanın IV bifosfonat, 22 hastanın oral bifosfonat tedavisi gördüğü ve ortalama 22.44 ay kullandıkları öğrenilmiştir. BON gelişiminin ise oral bifosfonat kullanan hastalarda bifosfonat kullanımını takiben 12 ay sonra, IV bifosfonat kullanan hastalarda ise 6 ay sonra daha sık görüldüğü tespit edilmiştir.

Tanvetyanonve arkadaşları¹⁴ tarafından yapılan bifosfonat kullanan hastalarda osteonekroz görülme sıklığı hakkındaki araştırmalara göre 1965 – 2007 yılları arasında yayınlanmış makalelerin incelenmesi sonucunda zoledronik asit ya da pamidronat ile tedavi edilen multiple myeloma veya göğüs kanserli 1203 hastanın çenelerinde osteonekroz görülme oranının yaklaşık %6 olduğu bildirilmiştir.

Myeloma hastaları ile ilgili retrospektif bir çalışmada bu oran her yıl her hasta için %0.4 olarak saptanmıştır.

63 ve 36 bireyden oluşan iki farklı hasta grubunun yaklaşık %80'inin osteonekroz öncesinde bir dental işlem gördüğü saptanmıştır.

BON' un kadınlarda, erkeklere göre 3:2 oranında daha fazla görüldüğü belirtilse de, bu sonucun osteoporoz gibi hastalıkların kadınlarda daha fazla görülmesine bağlı olduğu düşünülmektedir.

Osteonekrozun oluşmasına zemin hazırlayan faktörler

Lokal Faktörler

- Diş eti hastalıkları
- Diş çekimleri
- Ağız içi invaziv cerrahi uygulamaları
- Travma (Protez vuruğu vb.)
- Kötü ağız hijyeni
- Dental enfeksiyon mevcudiyeti
- Sigara, alkol kullanımınıdır.

Sistemik Faktörler

- Kullanılan bifosfonatın türü, dozu,
- Hastanın genel sistemik durumu,
- Kemiğe metastaz yapmış kanser vakaları
- Kortikosteroid terapisi,
- Diabetes mellitus,
- Kematerapötik ilaç kullanımıdır¹⁵

Oral bifosfonat kullanan hastalarda bifosfonatla ilişkili çene osteonekrozu oluşma riskini artıran sistemik faktörlerden biri, devam eden bifosfonat tedavisinin süresi ve tedavinin steroidlerle birlikte sürdürülmesidir. Genel olarak kortikosteroidler bifosfonatların toksitesini artırdığı için; steroidlerin (prednizon ve metotreksat) kullanımı BON oluşma riskini artırır. Özellikle prednizon ve metotreksat kullanımı diş hekimleri açısından önemlidir. Prednizonun bilinen işleyiş mekanizması kollajen yıkımını artırır, metotreksat'ın işleyiş mekanizması ise kemik iliğindeki kök hücrelerin down regülasyonu ile kemiğin osteoklastik prekürsörlerini ve kendisini rejenerere etmesini azaltmasıdır¹⁶. Bu bilgilerin aksine Çetiner ve arkadaşları¹⁷ tarafından yapılan bir çalışmanın sonucunda talidomid tedavisi gören ve görmeyen hastalar arasında BON gelişimi açısından önemli bir fark bulunmadığı rapor edilmiştir.

Osteonekrozun Klinik Bulguları

Devital, ekspozite kemik yüzeyi, spontan ağrı, provake ağrı, dişlerde hassasiyet, mukozada ülserasyon, dişeti ve kemikte inflamasyonun tüm bulguları, akut abse, osteomyelit, sekestr oluşumu, trismus, halitozis, deride fistül, parestezi, anestezi, aktinomiçes enfeksiyonu, maksiler sinüzit veya orantral fistül gibi spesifik olmayan bulgular olabilir¹.

Radyolojik değerlendirme

Konvansiyonel dental radyografiler osteosklerotik, osteolitik, reaktif periostlu miköz lezyonların, patolojik fraktürlerin saptanmasında yardımcı olur. Lamina duranın osteosklerozi metabolik kemik değişimlerinin ilk habercisidir¹⁸.

Osteonekrozun başlangıç fazlarında spesifik olmayan radyolojik bulgular vardır¹. Radyografilerde özellikle molar bölgelere bakılmalıdır¹⁶. Bifosfonatların kemik üzerindeki etkisinin erken belirtileri alveol kemiğinde,

lamina durada yaygın sklerozis ve periodontal aralıkta genişleme görülür^{1,16}. Lezyon ilerledikçe geniş radyolüsent alanlar görülür ve bazen çene kemiği fraktürleri ile sonuçlanabilir. Trabeküler genişlik, mineral densitesi, lakünleri, trabekül formasyonunda değişiklikler meydana gelir. Kortikal kemikte erozyon oluşur. Aynı anda periosteal yeni kemik oluşumu ve sekestr oluşumu gözlenir. Radyonükleotid kemik taramaları kemikteki vaskülarizasyon değişikliklerini en iyi görüntüleyen tekniklerdir. Bu taramalar osteonekrozun erken tanısında yardımcı olabilir¹.

Kemik sintigrafileri ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri bifosfonatla ilişkili çene osteonekrozu için en iyi tarama yöntemleridir. Sorunun erken tanısının yanı sıra sınırlarının belirlenmesine de yardımcı olur. TC99 metilen difosfonat ile alınan kemik sintigrafisiyle metastatik kanser veya multipl myeloma hastalarında yapılan retrospektif bir çalışmada olguların %66'sında radyoizotop tutulumu farklılığı saptanmış ve bu bölgelerde daha sonra bifosfonatla ilişkili çene osteonekrozu geliştiği bildirilmiştir. Sonuç olarak, tetkiklerin iyi incelenmesi gerekmektedir. Bu tür görüntüleme yöntemlerinin sonuçları nekrotik kemiğin rezeke edileceği olgularda sınırların belirlenmesi açısından da önemlidir¹⁸.

Laboratuvar Testleri

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS) tarafından belirlenen kemik metabolizması ile ilişkili serum parametreleri kalsitonin, tiroid stimulatör hormon, T4, T3, N-Telopeptit, C-Telopeptit, 25 Hidroksi vitamin D, kemiğe özgü alkalin fosfat, osteokalsin, paratroid hormonudur. Bifosfonat kullanan hastalarda kemikte remodelasyon ve rezorptif aktiviteyle ilgili bu değerlerin önemli ölçüde azaldığı belirtilmiştir¹. Bu nedenle BON gelişimindeki risk faktörlerini belirlemenin bir yolu kemik turnover'ını ölçen ve oral bifosfonatların neden olduğu kemik iyileşmesinin sistemik supresyonuna aşağı yukarı korele olan C-terminal telopeptid (CTX) olarak bilinen bir serum testidir. Serum CTX kemik rezorpsiyonunun tek belirleyicidir. Serum CTX, birkaç günden 2 haftaya kadar kemiğin remodelasyonu ve yenilenmesindeki değişiklikleri tanımlayabilir; bu da kemik mineral ölçülmesinde kullanılır. Serum CTX, kemik rezorpsiyonunun yenilenen kemik miktarının değerlendirilmesiyle test edilmesinde yararlıdır. Bu durum, bifosfonatların indüklediği osteonekrozun riskinin belirlenmesinde önemlidir.

Marx ve arkadaşları¹⁶; CTX değerinin 149pg/ml den daha büyük olduğunda osteonekroz riskinin

olmadığını, 126-149pg/ml değerleri arasında olması osteonekroz riskinin minimal, 100-125pg/ml değerleri arasında olması osteonekroz riskinin orta derece, 100pg/ml değerinden düşük olmasının ise osteonekroz riskinin yüksek olduğunu düşündürdüğünü ama bu değerlerin kesin bir bulgu olarak görülmemesi gerektiğini bildirmişlerdir.

CTX değerlendirme isteğini hasta sağlık kurumlarından kolayca sağlayabilir. Hekim CTX değerlendirmesini isterken şu şekilde yazılması önerilmektedir.

- Sabah aç karnına ölçülen C-Terminel Telopeptid kemik- turnover belirteci
- DX: Kemik osteonekrozu riskinin araştırılması
- Sonuçların pg/ mL birimi üzerinden değerlendirilmesi rica olunur.

CTX testi hekim için sadece bir kılavuздur ve kesin bir test değildir. Özellikle osteopeni ve osteoporoz nedeniyle oral bifosfonat kullanan hastalarda baskılanmış olan kemik turnover seviyesini ölçmek için kullanılır.

CTX testi kanser hastalarında geçerli değildir. Çünkü kanserin kendisinde kollajen bozulmasına yol açacağından sonuç normalden daha fazla çıkacaktır. CTX seviyesi ayrıca romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, dermatomiyozit gibi romatolojik hastalarda kullanılan methotreksat veya steroidleri kullanmakta olan veya şimdiki kadar belirli bir miktarda almış olanlarda güvenli bir test değildir. Bu durumlarda steroid ile inhibe olmuş kollajen sentezi yanlış düşük sonuçlar verir.

Lazarovici ve arkadaşları¹⁹oral cerrahi tedavisi görece, bifosfonat tedavisi görmüş 78 hastadan preoperatif dönemde CTX , kemik alkalin fosfat ve paratroid hormon değerlerini ölçerek postoperatif dönemde BON gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında karşılaştırma yapmak için kan örneği almıştır. Hastalardan 51 tanesi oral bifosfonat tedavisi, 27 tane hasta ise IV bifosfonat tedavisi görmüştür.Hastalara uygulanan cerrahi tedaviler konservatiftir ve postoperatif dönemde hastalara 7 gün boyunca antibiyotik tedavisi verilmiştir.Cerrahi tedavi sonrasında oral bifosfonat kullanan 4 hastada, IV bifosfonat kullanan 14 hastada BON gelişmiştir. Araştırma sonucunda şu verilere ulaşılmıştır.

1. CTX seviyesinin 150pg/ml az olmasının BON gelişimi ile önemli derecede ilişkidir. Buna rağmen kesin bir bulgu olarak kabul edilmemelidir.

2. Kemik alkalin fosfat seviyesi ise BON gelişen oral bifosfonat kullanan hastalarda önemli derece düşüktür.
3. Paratroid hormon seviyeleri ise BON gelişen ve gelişmeyen hastaların hepsinde benzer seviyelerde izlenmiştir.

Ayırıcı tanılar

- 1) Osteoradyonekroz
- 2) Osteomyelit
- 3) Multiple myeloma
- 4) Kemik metastazı

BON olduğu düşünülen klinik tablo kemikteki metastazı gizleyebilir ya da hem osteonekroz hem metastaz birarada görülebilir.

Histopatolojisi

BON, 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 pnömoniatürleri izole edilmiştir¹.

Osteonekrozun Tedavisi

AAOMS bu konuyla ilgili temel tedavi prensiplerini ortaya koyan bir tedavi sınıflandırması belirlemiştir⁴.(Tablo I)

Hastaya bifosfonat tedavisi başlamadan önce invaziv işlemler başta olmak üzere gerekli tüm dental tedaviler yapılmalıdır. Tedavi sırasında yada sonrasında risk oluşturabilecek durumlar varsa radikal tedaviler düşünülmelidir. Hasta mutlaka osteonekroz riski konusunda bilgilendirilerek ağız hijyeninin önemi vurgulanmalıdır. Bifosfonat tedavisine başladıktan sonra düzenli dental takip yapılmalıdır. Bifosfonat kullanan hastalarda tüm rutin restoratif işlemler rahatlıkla uygulanabilir. İnvaziv dental işlemler özellikle yüksek doz veya intravenöz bifosfonat kullanan hastalarda mümkün olduğunca önlenmelidir. Bu hastaların protez uyumu maksimum olmalıdır^{1,4}.

| | |
|----------|--|
| O EVRE | Tedavi endikasyonu bulunmamaktadır. Ağız hijyeni eğitimi gerekmektedir. |
| I EVRE | Antibakteriyel ağız gargarası, klinik takip, ağız hijyeni eğitimi ve devam eden bifosfonat tedavi endikasyonlarının gözden geçirilmesi |
| II EVRE | Geniş spektrumlu antibiyotiklerle semptomatik tedavi, antibakteriyel gargara, ağrı kesiciler ve yumuşak doku travmasını engellemek için yüzeysel debridman |
| III EVRE | Antibakteriyel ağız gargarası, antibiyotik tedavisi ve ağrı kesici, enfeksiyon ve ağrının giderilmesi için cerrahi debridman veya rezeksiyon |

| | |
|----------|---|
| O EVRE | Klinik olarak nekrotik kemik yok, nonspesifik klinik bulgular ve semptomlar var |
| I EVRE | Klinik olarak enfeksiyon bulgusu olmadan, asemptomatik hastalarda ekspoze ve nekrotik kemik var. |
| II EVRE | Pürülan drenaj olmadan, ekspoze kemik bölgesinde eritem ve ağrı bulguları ile seyreden enfekte ekspoze nekrotik kemik var. |
| III EVRE | Ağrı olan hastalarda nekrotik ve açığa çıkmış kemik, aşağıdaki klinik bulgulardan birinin veya daha fazlasının varlığı; alveolar kemik alanının dışında ekspoze ve nekrotik kemiğin genişlemesi (mandibulanın alt sınırı, ramus, maksillar sinüs ve maksillanın zigomatik çıkıntısı) sonucu patolojik fraktür oluşması; ekstra-oral fistül; oroantral ve/veya oronazal bağlantı; veya mandibulanın alt sınırı veya sinüs tabanında osteolizisin genişlemesi |

Tablo 1: Bifosfonatlarla ilişkili çene osteonekrozlarının evrelendirilmesi ve tedavisi

Marx ve arkadaşları¹ bifosfonat kullanan hastalarda invaziv dental işlem endikasyonu konulduysa hastanın 2 ay süreyle ilaç tedavisine ara verilmesi gerektiğini savunmaktadır. Ayrıca düzenli bifosfonat tedavisi gören hastalarda, kemiğin normale dönüp nekroz riskinin ortadan tamamen kalkabilmesi için en az 6-9 ay terapiye ara verilmesi önerilmiştir. Bifosfonat kemikte çok uzun yıllar devamlılık gösterebilen bir ilaç olmasına karşın ilaca ara verilmesi antianjiyogenik etkinin ortadan kalkmasına neden olmaktadır.

Uluslararası Myeloma Kuruluşu (International Myeloma Foundation) bifosfonat tedavisi gören hastalarda oral cerrahi işlem gerekmesi durumunda da 2-4 ay ilacın kesilmesinin osteonekroz riskini belirgin ölçüde azalttığını savunmaktadır. Oral kavitede aynı anda birden fazla yarım çenede osteonekroz teşhis edildiği takdirde dental açıdan mümkünse önce sadece bir bölgenin tedavisi yapılarak 2 ay süreyle antimikrobiyal önlemler altında tedavi edilen bölgenin tamamen iyileşmesi için beklendikten sonra sırayla diğer bölgeler tedavi edilmelidir. Osteonekrozun tedavisinde kemikteki yenilenmenin artırılması için paratroid hormon kullanılması tavsiye edilmektedir. Çünkü bifosfonat tedavisine ara vererek 6 ay boyunca PTH kullanılması, kemikteki yenilenme oranını gösteren osteokalsin değerinin %74 artmasını sağlar¹.

YENİ TEDAVİ YAKLAŞIMLARI

Günümüzde BON tedavisi için yeni tedavi yaklaşımları üzerinde araştırmalar yapılmaktadır. Pubmed veri tabanında bu konu hakkında yapılan literatür taramasında ulaşılan bir kaç yeni tedavi yaklaşımı aşağıda sunulmuştur.

Michael ve arkadaşları²⁰ 8 tane akciğer kanseri, 3 tane multiple myeloma ve 1 adet prostat kanseri hikayesi olan ve kesinlikle kemik metastazı olmayan toplam 12 adet hastada uzun süreli IV bifosfonat (Zoledronate, Pamidronate) kullanımına bağlı oluşan BON' larını marjinal rezeksiyon yaptıktan sonra, plateletten zengin plazma (PRP), büyüme faktörü ve rezorbe olabilen membran kullanılmasını planlamışlardır. 12 hastadan da eksize edilen kemiğin histopatolojik tanısı kronik osteomyelittir ve uygulamadan sonra 12 hastanın 10' unda tamamen mukaza ve kemik iyileşmesinin sağlandığı rapor edilmiştir.

Ciccio ve arkadaşları²¹; 10 defa yada daha fazla IV veya oral bifosfonat kullanmış olan 20 hastada görülen BON'nu nekrotik kemiğin uzaklaştırılıp kanamalı kemik yüzeyi elde edildikten sonra recombinant human bone morphogenetic protein tip 2 nin rezorbe olabilen spongostan yardımıyla ilgili bölgelere yerleştirilmesi

planlanmıştır. Preoperatif dönemde hastaların hepsinde ekpoze nekrotik kemikle ilişkili ağrı ve yumuşak dokuda şişlik mevcuttur ve tüm hastalardan radyolojik değerlendirme için bilgisayarlı tomografi (CT) alınmıştır. Tüm hastalara antibiyotik (amoxicillin, clavulanate, piperacillin, veya ceftazidime; ağrısı ve şişliği olan hastalara ek olarak oral 500 mg 8 saatte bir metronidazol) tedavisi uygulanmıştır. Planlanan tedavinin uygulanmasından sonra postoperatif dönemde beklenmedik bir durumla karşılaşmamıştır. Erken dönemde 3 ve 4. haftada alınan panoramik radyografide kemik formasyonu izlenmiştir. 3.ayda yapılan kontrolde ise relaps gözlenmemiştir.

Curi ve arkadaşları²² kanser hikayesi olan IV bifosfonat kullanan BON olan 20 kadın 5 erkek toplam 25 hastaya nekrotik kemiğin uzaklaştırılması ve PRP uygulaması planlanmıştır. Hastaların 14 tanesinde akciğer kanseri, 7 tanesinde mutiple myeloma, 4 tanesinde prostat kanseri hikayesi mevcuttur ve bifosfonat olarak 4 hasta haftada 90 mg pamidronate, 21 hasta da haftada 4 mg zoledronik asit kullanmıştır. Hastalarda tespit edilen BON' ları 2 veya 3 evrededir ve 7 tanesi maksillada 18 tanesi mandibulada yer almaktadır. Çoğu hasta kemoterapi ve kortikosteroid tedavisi görmüştür. Sadece iki hastada BON spontan gelişmiştir, 23 hastanın ise dental müdahale sonrasında hastalarda BON tespit edilmiştir. Hastalara cerrahi prosedür genel anestezi altında uygulanmıştır ve profilaktik olarak 600mg IV klindamisin verilmiştir ve postoperatif dönemde de 7 gün antibiyotik tedavisi devam ettirilmiştir. Nekrotik kemiğin uzaklaştırılmasından sonra bölgeye PRP uygulanmış ve ilgili bölge rezorbe olabilen süturlarla primer kapatılmıştır. Ortalama 36 hafta hastalar takip edilmiştir ve 20 hastada mukoza ve kemik iyileşmesi sağlanmıştır. Mikroskopik değerlendirmelerde ise 15 örnekte aktinomiçese rastlanmıştır.

Atalay ve arkadaşlarının²³ yaptığı retrospektif randomize kontrollü çalışmada bifosfonatla ilişki çene osteonekrozu bulunan 20 hastada üzerinde lazer cerrahisi ve geleneksel yöntemle yapılan cerrahi sonuçlarını karşılaştırmak amaçlanmıştır. Bu çalışmada hastalar 10'ar kişilik iki gruba bölünmüştür. Hastaların hiçbirisi kortikosteroid tedavisi görmemiştir. Hastalarda görülen BON'ları evre I veya II dir. Tüm hastaların minor oral cerrahi hikayesi mevcuttur. Tüm hastalar bifosfonat tedavisi olarak IV zoledronate tedavisi görmüşlerdir. Hastaların CTX değerlerine göre cerrahi işlem uygulanmıştır.Lazer olarak cerrahi işlemde Er: YAG lazer (200 mJ, 20 Hz), biostimulan olarak postoperatif dönemde Nd:YAG lazer (Düşük enerji seviyeli lazer (LLLT), 0.25-W, 10 Hz) kullanılmıştır. Postoperatif dönemde 2 gün süresince hastaya LLLT

uygulanmıştır. İki cerrahi prosedürü arasında kemik ve mukozal iyileşme açısından istatistiksel bir farklılık bulunmamıştır.

Epstein ve arkadaşları²⁴ BON olan 6 hastaya antimikrobial tedaviye ek olarak 400 mg 2x1 olarak 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.

Yeni tedavi yaklaşımlarından biri olarak da, organizmaya yararlı etkileri göz önüne alınarak hiperbarik oksijen uygulaması düşünülmüştür. Yıllardır osteoradyonekrozun önlenmesinde ve tedavisinde kullanılması, kandaki oksijen miktarını artırması ve yara iyileşmesine olumlu etkileri hiperbarik oksijen tedavisinin BON'un tedavisinde de yararlanabileceği teorisini gündeme getirmiştir. Bu konu üzerinde devam eden çalışmalardan biri John J. Freiburger' in yaptığı ve erken sonuçlarını rapor ettiği randomize kontrollü çalışmadır. Yapılan çalışmaların erken sonuçları umut verici olsada, bazı araştırmacıların kanser hastalarında hiperbarik oksijen tedavisinin metazatik büyümeye yol açabileceği konusunda endişeleri vardır ²⁵.

Günümüze kadar rapor edilen yeni tedavi yaklaşımları incelendiğinde kesin sonuçlara ulaşılabilmesi için mevcut çalışmaların yetersiz olduğu, çok sayıda randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç olduğu görülmektedir.

Bifosfonat Kullanan Hastalarda Dental Implant Yaklaşımları

İmplant cerrahisi günümüzde hastaların ve hekimlerin sıklıkla tercih ettiği tedaviler arasında yerini almıştır. Bu durum maksilofasiyal cerrahların; tıp dünyasının yeni mucizesi olan osteoporoz ve malign tümör tedavilerinde kullanımı giderek artan bifosfonatların, dental implantlarla ilişkisinin araştırılmasına sebep olmuştur.

Kemik rezorbsiyonunu önlemek için bifosfonat tedavisine başvurulduğu da göz önüne alınarak, araştırmacılar bu konu üzerinde çalışmaya başlamıştır. Pubmed veri tabanında bu konu hakkında yapılan literatür taramasında ulaşılan bir kaç çalışma aşağıda sunulmuştur.

Narai ve arkadaşları²⁶, yapay olarak osteoporoz oluşturulmuş ve alendronate ile tedavi edilen kobay fareler ile sağlıklı kobay farelerden oluşan kontrol

grubunda, yapılan implantların kemikten ayrılmaya karşı dirençlerini karşılaştırdığında, bifosfonat uygulanan farelerde direncin anlamlı şekilde fazla olduğu sonucuna ulaşmıştır.

Astrand ve arkadaşları²⁷, kemiklerinde stabil olmayan implantlar bulunan hayvanlarda yüksek doz bifosfonat terapisi sonrası implant çevresinde oluşan kemik rezorpsiyonunu azaltmayı başarmıştır.

Eberhardt ve arkadaşları²⁸, benzer şekilde yüksek doz bifosfonat terapisi verilen hayvanlarda farklı implant tiplerini karşılaştırmış ve yüzeyi hidroksiapatit ile kaplı implantlarda osteointegrasyonun gerçekleşmesi için gereken zamanın, titanyum implantlara oranla yarı yarıya daha az olduğunu saptamıştır.

İnsanlar üzerinde yapılan çalışmalarda; bifosfonat tedavisi gören, dental implant uygulaması yapılmış ve bu uygulama ile ilişkilendirilmiş osteonekroz oluşmuş 6 hasta rapor edilmiştir.

- Bu 6 hastanın 5 tanesi 50 yaşın üzerinde bayandır ve bu hastaların 3 tanesi osteoporoz, 2 tanesi ise osteopeni nedeniyle oral bifosfonat tedavisi görmektedir. (1 Zoledronic asit, 3 alendronate, 1 etidronate disodium ve 1 risedronate)
- 72 yaşındaki erkek hasta ise multiple myeloma nedeniyle I.V zoledronate tedavisi görmektedir.
- Bu hastalara toplamda 44 implant uygulaması yapılmıştır. Bu implantların 26 tanesi hastalar 3 yıldan az süredir oral bifosfonat tedavisi alırken, 18 tanesi ise 3 yıldan fazla süredir iv yada oral yolla bifosfonat tedavisi aldıktan sonra yapılmıştır.
- 3 yıldan az süredir oral yolla bifosfonat kullanımı sırasında uygulanan 26 implanttan 7 tanesi osteonekroza yol açmıştır. Ayrıca hastaların birinde osteonekroz görülmemesine rağmen yapılan 5 implanttan tümü kaybedilmiştir.

- 3 yıldan fazla oral ya da I.V. bifosfonat tedavisi sonrasında yapılan 18 implanttan 14 tanesi osteonekrozla sonuçlanmış ve 4 tanesinde osteonekroz sebebiyle kaybedilmiştir²⁹.

Tüm bu çalışmalar incelendiğinde hayvan çalışmalarından elde edilen başarılı sonuçların insan çalışmalarında elde edilemediği görülmüştür. Bu sonuç ise hayvan çalışmalarının çene kemiklerinden başka kemikler üzerinde yapılmış olmasına ve bifosfonat uygulamasının ve gözlem süresinin yeterli olmasına bağlı olduğu düşündürmüştür.

2007 yılında American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons, bifosfonat kullanan hastalarda implant uygulamaları ile ilgili bir yönerge yayınlamıştır. Bu yönergeye göre;

- Eğer hasta I.V. bifosfonat tedavisi görüyorsa, implant uygulamaları kontrendikedir.
 - Eğer hastalar oral bifosfonat tedavisi görüyorlarsa, 3 farklı durum söz konusudur;
1. Hasta 3 yıldan az süredir bifosfonat tedavisi görüyorsa ve başka sistemik bir kontrendikasyon bulunmuyorsa, standart implant uygulamasında alınması gereken önlemler dışında dikkat edilmesi gereken başka bir durum yoktur.
 2. Hasta 3 yıldan az süredir bifosfonat tedavisi görüyorsa ve bunun yanında hasta kortikosteroid tedavisi görüyorsa yada diabetes mellitus gibi bir hastalığa sahipse, bifosfonatlar operasyondan 3 ay önce kesilmeli ve işlem sonrası kemikte tamamıyla iyileşme olana kadar kullanılmamalıdır.
 3. Hasta 3 yıldan fazla süredir bifosfonat tedavisi görüyorsa; bifosfonatlar operasyondan 3 ay önce kesilmeli ve işlem sonrası kemikte tamamıyla iyileşme olana kadar kullanılmamalıdır³⁰.

Kaynaklar

1. Soydan S., Veziroglu F., Araz K. Bifosfonata Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Gelişen Osteonekrozun Patogenezi ve Tedavisi. Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 33:61-68, 2009.
2. Fleisch H. Development of bisphosphonates. Breast Cancer Res. 4:30-34, 2002
3. Yıldız N., Alpay H. Use of Biphosphonates in Pediatric Nephrology Biphosphonates in Pediatric. Turkish Nephrology, Dialysis and Transplantation Journal. 20:132-141, 2011
4. Ruggiero S., Dodson TB., Assael LA., Landesberg R., Marx RE., Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw. Aust. Endod. J. 35:119-130, 2009
5. Zafersoy Z., Kahraman S. Kemik Metastazı Yapmış Prostat Kanseri Tedavisinde Kullanılan Bifosfonata Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Gelişen Osteonekroz: Vaka Raporu Ve Literatür Derlemesi. Atatürk Üniv. Diş. Hek. Fak. Derg. 18:105-110, 2008.
6. Fournier P., Boissier S., Filleur S., Guglielmi J., Cabon F., Colombel M., Clézardin P. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. Cancer Res. 62:6538-6544, 2002.
7. Giuliani N., Pedrazzoni M., Passeri G., Girasole G. Bisphosphonates inhibit IL-6 production by human osteoblast-like cells. Scand. J. Rheumatol. 27:38-41, 1998.
8. Watts N. Treatment of osteoporosis with bisphosphonates. Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 27:419-439, 1998.
9. Tuncer B. Bifosfonatlar ve Diş Hekimliği. SÜ Dişhek. Fak. Derg. 16:57-60, 2007.
10. Woo SB., et al. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. Ann. Intern. Med. 144:753-761, 2006.
11. Scoletta M., Arduino PG., Dalmaso P., Brocioletti 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.
12. Ruggiero SL., Mehrotra B., Rosenberg TJ., Engroff S.L. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. J. Oral Maxillofac. Surg. 62:527-534, 2004.
13. Almășan HA., Băciuț M., Rotaru H., Bran S, Almășan O.C., Băciuț G. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates Discussion over 52 cases. Rom. J. Morphol. Embryol. 52:1233-1241, 2011.
14. Tanvetyanon T., Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonate. Annals of Oncology. 17: 897-907, 2006.
15. Rizzoli R., Burlet N., Cahall D, Delmas PD., Erikson EF., Felsenberg D., Grbic J., Jontell M., Landesberg R., Laslop A., Wollenhaupt M., Papapoulos S., Sezer O., Sprafka M., Reginster JY. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonate treatment for osteoporosis. Bone. 42:841-847, 2008.
16. Marx RE. Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: history, etiology, prevention, and treatment. Quintessence Publishing Co, 2012, 45-86.
17. Cetiner S., Sucak G., Kahraman S., Akı SZ., Kocakahyaoglu B., Gultekin SB., Cetiner M., Haznedar R. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. J. Bone Miner. Metab. 27:435-443, 2009.
18. O'Ryan FS., Khoury S., Liao W., Han MM., Hui RL., Baer D., Martin D., Liberty D., Lo JC. Intravenous bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws; bone scintigraphy as an early indicator. J. Oral Maxillofac. Surg. 67:1363-1372, 2009.
19. Lazarovici TS., Mesilaty-Gross S., Vered I., Pariente C., Kanety H., Givol N., Yahalom R., Taicher S., Yarom N. Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. J. Oral Maxillofac. Surg. 68:2241-2247, 2010.
20. Michael A., James R. The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. JADA. 138:971-977, 2007.

21. Cicciù M., Herford A.S., 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.* 23:784-788, 2012.
22. Curi M., Cossolin G.S., Koga D.H., Zardetto C., Christianini S., Feher O., Cardoso C.L., dos Santos M.O. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-an initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 69:2465-2472, 2011.
23. Atalay B., Yalcin S., Emes Y., Aktas I., Aybar B., Issever H., Mandel N.M., Cetin O., Oncu B. Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery. *Lasers Med. Sci.* 26:815-823, 2011.
24. 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.* 110:593-596, 2010.
25. Erkan M., Bilgi O., Mutluoglu M., Uzun G. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in Cancer Patients and Hyperbaric Oxygen Therapy. *J. Pancreas.* 10:579-580, 2009.
26. Narai S., Nagahata S. Effects of alendronate on the removal torque of implants in rats with induced osteoporosis. *Int. J. Oral Maxillofac. Implants.* 18:218-223, 2003.
27. Astrand J., Aspenberg P. Reduction of instability-induced bone resorption using bisphosphonates: high doses are needed in rats. *Acta Orthop. Scand.* 73:24-30, 2002.
28. Eberhardt C., Schwarz M., Kurth A.H. High dosage treatment of nitrogen-containing bisphosphonate ibandronate is required for osseointegration of cementless metal implants. *J. Orthop. Sci.* 10:622-626, 2005.
29. Flichy-Fernández A., Balaguer-Martínez J., Peñarrocha-Diago M., Bagán J.V. Bisphosphonates and dental implants: current problems. *Med. Oral Patol. Oral Cir. Bucal.* 14:E355-E60, 2009.
30. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 65:359-376, 2007.

Yazışma Adresi:

Dr. Ezgi KARAÇELEBİ
Gazi Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı
Tel: 0312 203 43 36 • E-posta: dtkaracelebi@gmail.com