

Bifosfonatlar ve Çenelerde Görülen Osteonekroz

Büşra TANRIKOL ¹, Güldane MAĞAT ²

ÖZ

Bifosfonatlar, stabil kemik mineralizasyonu düzenlerler. Endojen inorganik pirofosfatların analoglarıdır. Bifosfonatların osteoklastları inaktive ederek osteoklastik kemik rezorpsiyonunu azalttığı bilinmektedir. Bu sebeple kemik rezorpsiyonunu azaltması ve kontrol altına alınması gereken çoğu hastalıkta tercih edilmektedir. Kullanıma girdikleri 1969 yılından bu yana pek çok çalışma ile etkin, güvenilir ve iyi tolere edilebilir oldukları ortaya konmuştur. Oral bifosfonatlar genellikle osteopeni ve osteoporozda kullanılırken, intravenöz bifosfonatlar ilk olarak iskeletle ilişkili durumların düzeltilmesinde (kırıklar, kemik ağrısı, aşırı kemik rezorpsiyonu ile sonuçlanan hiperkalsemi durumlarında), multiple myelom, meme, prostat, akciğer ve kemik metastazlı renal kanserler gibi malignitelerde kullanılmaktadır. Bifosfonatların yan etkileri minimal olarak bilinmektedir. Ancak ilacın uzun süreli kullanımına bağlı olarak bifosfonatın kemikte yüksek konsantrasyona ulaşması sonucunda, çenelerde osteonekrozlar ve oral mukoza epiteli üzerinde toksik etkiler gelişebilmektedir. Bu derlemede bifosfonatların kimyasal yapıları, etki mekanizmaları, endikasyonları, yan etkileri ve osteonekrozun tanı ve tedavisi hakkında önem arz eden bilgilerin verilmesi amaçlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Bifosfonat; çene; kemik metabolizması; osteonekroz.

Bisphosphonates and Osteonecrosis Seen in Jaws

ABSTRACT

Bisphosphonates are analogues of endogenous inorganic pyrophosphates that regulate stabilized bone mineralization. It is known that bisphosphonates reduce osteoclastic bone resorption by inactivating osteoclasts. For this reason, it is preferred in most diseases where bone resorption is to be reduced and controlled. Their use has been proven effective, reliable and well tolerated by many studies since 1969. Oral bisphosphonates are commonly used in osteopenia and osteoporosis, while intravenous bisphosphonates are first used in malignancies such as multiple myeloma, breast, prostate, lung, and bone metastases renal cancers, in the correction of skeletal related conditions (fractures, bone pain, hypercalcemia resulting in excessive bone resorption). Side effects of bisphosphonates are known to be minimal. However, due to the long-term use of the drug, the bisphosphonate can reach high concentrations in the bone, resulting in toxic effects on osteonecrosis and oral mucosal epidermis in the jaws. In this review, it is aimed to give important information about chemical structures, effect mechanisms, indications, side effects and diagnosis and treatment of osteonecrosis of bisphosphonates.

Keywords: Bisphosphonate; jaw; bone metabolism; osteonecrosis.

GİRİŞ

Günümüzde bifosfonatlar kemik metabolizmasıyla ilgili hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bifosfonatların osteoklastları inaktive ederek osteoklastik kemik rezorpsiyonunu azalttığı bilinmektedir. Bu sebeple kemik rezorpsiyonunu azaltmak ve kontrol altına alınması gereken çoğu hastalıkta tercih edilmektedir. Bifosfonatlar sadece osteoklast hücrelerine etkili olmayıp osteoblastik aktiviteyi de engellerler. Ayrıca ekstraselüler matriksteki tümör hücre tutulumunu, tümörün invazyonunu engelleme veya tümör hücrelerinin apoptozu gibi antitümör etkileri de bulunmaktadır (1). Oral bifosfonatlar genellikle osteopeni ve osteoporozda kullanılırken, intravenöz bifosfonatlar ilk olarak iskeletle ilişkili durumların düzeltilmesinde (kırıklar, kemik ağrısı, aşırı kemik rezorpsiyonu ile sonuçlanan hiperkalsemi durumlarında), multiple myelom, meme, prostat, akciğer ve kemik metastazlı renal kanserler gibi malignitelerde kullanılmaktadır (2). Bifosfonatlar, stabil kemik mineralizasyonu düzenleyen endojen inorganik pirofosfatların

1 Eskişehir Ağız, ve Diş Sağlığı Hastanesi, Eskişehir, Türkiye

2 Necmettin Erbakan Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Konya, Türkiye.

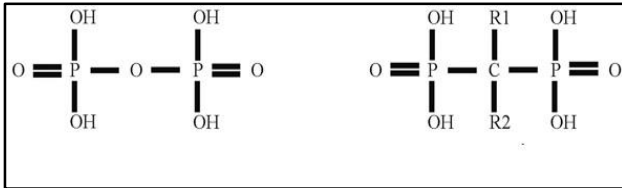
Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Güldane MAĞAT, e-mail: gul_dent@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 08.02.2021, Kabul Tarihi / Accepted: 10.01.2022

analoglarıdır. Pirofosfatlar ilk defa 1960'lı yıllarda diş taşı oluşumu kontrol altına almak için diş macunlarında kullanılmıştır (3). Pirofosfatların vücutta hızlı metabolize olmasını önlemek için araştırma yapılırken bifosfonatlar keşfedilmiştir (3). Aralarındaki kimyasal farklılık sebebiyle asidik ortamda bifosfonatların hidrolize olmasını engeller. Böylece daha uzun süre dokularda kalırlar (4). Bifosfonatlar etkilerini osteoklast aktivitesini azaltarak ve apoptozlarını artırarak gösterirler. Bifosfonatların kandaki ortalama ömürleri kısadır (30 dakika – 2 saat). Ancak kemikte ortalama 10 yıl kalabilirler(5, 6). Plazmadan kısa sürede temizlenen bifosfonatların yaklaşık olarak %50'si kemiklerde tutulur, geri kalanı ise metabolize olmadan idrar yoluyla atılırlar. Vücutta yarılanma ömürleri uzundur (7). Bifosfonatlar tıpta etkinlik, tolere edilebilirlik ve güvenilirlik yönünden en kapsamlı incelenen ilaç gruplarından biridir (8). Bu derlemede bifosfonatların kimyasal yapıları, etki mekanizmaları, endikasyonları, yan etkileri ve osteonekrozun tanı ve tedavisi hakkında önem arz eden bilgilerin verilmesi amaçlanmaktadır.

Bifosfonatların Kimyasal Yapısı

Bifosfonatlar, stabil kemik mineralizasyonunu düzenleyen endojen inorganik pirosfatların analoglarıdır. Fosfoanhidrid bağları ile birbirine bağlı iki fosfat grubundan oluşan pirosfatlardan (P-O-P) farklı olarak bifosfonatlarda bulunan iki fosfat grubu, oksijen atomu yerine karbon atomuna fosfo-eter bağları (P-C-P) ile bağlanmıştır (9). Aralarındaki bu kimyasal farklılık bifosfonatların asidik ortamda hidrolize olmasını engeller. Dokularda uzun süre kalmasını sağlar. Ayrıca bifosfonatlarda pirosfatlardan farklı olarak merkezdeki karbon atomuna bağlı iki periferal zincir (R1, R2) mevcuttur. R1 pozisyonunda bulunan hidroksil grubu kalsiyuma ve kemik minerallerine olan afinitiyi artırırken, azot grubu olan R2 zinciri antirezorptif mekanizmadan sorumludur (10).

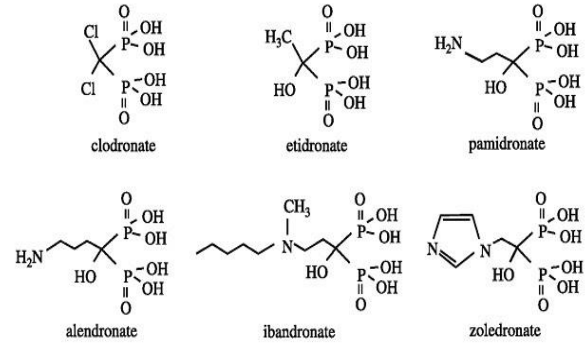


Şekil 2.1. Pirofosfat ve bifosfonatların kimyasal yapıları Bifosfonatların etkinlikleri, klinik davranışları ve kemiğe bağlanma potansiyelleri kimyasal yapılarına göre değişmektedir (10).

Bifosfonatlar nitrojen içeriklerine göre nitrojen içermeyen (alkali bifosfonatlar) ve nitrojen içeren (aminobifosfonat) olmak üzere başlıca iki gruptan oluşmaktadır. Birinci kuşak bifosfonatlar en eski bifosfonatlardır. R2 zincirleri kısadır. Nitrojen içermeyenler (3). Bu bifosfonatlar kemik dokuda osteoklastlar tarafından tutularak hücre içinde adenosin trifosfat'ın (ATP) toksik analoglarına dönüştürülür. Vücutta hızla metabolize edilirler (11).

Nitrojen içermeyen bifosfonatlar ve ticari isimleri: Etidronat (Difosfen®, Osteum®), Tiludronat (Skelide®), Klodronat (4). Bifosfonatlardan alendronat, risendronat, ibandronat, pamidronat ve zolendronik asit R2 yan zincirlerinde nitrojen içerdikleri için kemiğe bağlanma kapasiteleri daha güçlü ve daha etkin olan ilaçlardır (12). Bifosfonatların yapısında bulunan nitrojen içeren yan

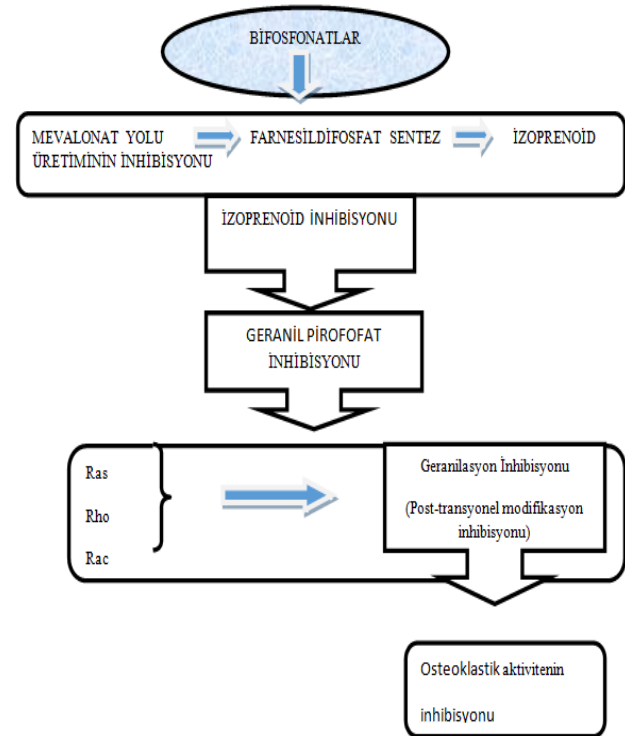
zincir ile amino terminal grup bu ilaçların antirezorptif potansiyelini arttırmaktadır (13).



Şekil 2.2. Farklı bifosfonatların molekül yapıları

Bifosfonatların Farmokolojisi ve Etki Mekanizmaları

Bifosfonatlar hem oral yoldan hem de intravenöz olarak uygulanmaktadır. Bifosfonatlar oral olarak kullanıldıklarında çok az emilim gösterirler. Kemikte artmış etkinlikle bu kompanse edilmektedir (14). Oral dozun %1'i bile etkindir. İlacın emilimi beslenmeyle birlikte, özellikle kalsiyum ve demir varlığında belirgin olarak azalır. Bu yüzden yemeklerden 2 saat önce alınması önerilir (9). Kan yoluyla vücutta dağılır, kemikte depo edilir ve böbreklerden değişmeden atılırlar (15). Bifosfonatların kandaki ortalama ömürleri kısa olmasına rağmen (30 dakika-2 saat) kemikle bir kez birleştikleri takdirde ortalama 10 yıl bozulmadan kalabilirler (4).



Şekil 2.3. Bifosfonatların mevalonat yolundaki etkileri

Bifosfonatlar, kemik matriksi içerisinde yer aldıktan sonra, aylardan yıllara varan süreler boyunca devam eden biyoyararlanım sağlarlar ve bu nedenle her türlü olumlu ya da olumsuz etkileri de uzun süreli görülmektedir. Erken

yarı ömürlerinin yaklaşık olarak 10 gün olduğu belirtilmişse de kemikteki yarı ömürlerinin 10 yıla kadar uzanabildiği düşünülmektedir. Nitrojen içerikli bir bifosfonat olan alendronatın iskeletsel yarı ömrünün 10,9 yıl olduğu gösterilmiştir (16).

Kemik metastazı tedavisinde kullanılan pamidronat ve zolendronik asit gibi bifosfonatlar ise her 3 haftadan 3-4 aya kadar değişen dönemlerde, damar yoluyla uygulanır. Kanser tedavisinde uygulanan dozların, osteoporoz tedavisinde uygulanan bifosfonat dozlarından 7 – 12 kat daha potent olduğu bilinmektedir. Bifosfonatların kanser tedavisinde giderek vazgeçilmez olmasının nedeni, kemik metastaz hızında yavaşlama, kemik ağrılarında, hiperkalsemi ve fraktürler gibi iskeletsel komplikasyonlarda azalma sağlamalarıdır (10, 16). Bifosfonatlar antirezortif, tümörosidal ve antianjiyogenik olmak üzere 3 temel etkiye sahiptir.

Bifosfonatların Antirezortif Etkileri

Bifosfonatların en önemli ve en güçlü etkileri osteoklastik aktivitenin inhibe edilmesidir. Bu durum klinik olarak osteoporoz ve kemik metastazlı kanser tedavisinde kullanımlarının en önde gelen endikasyonudur. Bifosfonatlar kemik metabolizmasına, osteoklastların hem sayısını hem de aktivitesini azaltarak etki göstermektedirler. Bifosfonatların kemik üzerinde etkisi doku, hücre ve moleküler düzeyde incelenebilir (17).

Bifosfonatlar moleküler düzeyde, alkil zincirlerindeki azot atomu, osteoklastlar üzerinde toksik etki yaratarak osteoklastların hücre içi mekanizmalarına zarar verir (17). Kemik rezorpsiyonu takiben hidroksiapatit kristallerinden ayrılan bifosfonatlar osteoklast hücreleri içerisine girer (13). Nitrojen içermeyen bifosfonatlar (etidronat, klondronat gibi) osteoklastik hücreler içerisinde ATP'nin sitotoksik analoglarına metabolize olarak hücre içerisine birikir ve ATP ile yarışır. Sonuçta da osteoklastların yaşamsal fonksiyonları için gerekli olan enerjiden yoksun bırakarak apoptoza yönelir (18). Pamidronat, alendronat ve risedronat gibi azot içeren bifosfonatlar metabolize edilemez (17). Nitrojen içeren bifosfonatlar ise mevalonat yolu üzerinden etki gösterirler. Bunlarda mevalonat yolu enzimlerinden, farnesil difosfat sentaz'ı inhibe ederek osteoklastik aktivitenin inhibisyonunu sağlar. Ortamda farnesil difosfatın aktif olarak bulunmaması sebebiyle osteoklastik aktivite için büyük önem gösteren prenile olmuş proteinlerin oluşumuna veya gerekli formlara modifiye olmalarına engel olur (19).

Tüm aktif bifosfonatların doku düzeyinde, kemik yapım ve yıkımında azalmaya sebep olduğu gözlenmiştir. Bifosfonatların hücre düzeyinde hedef hücreleri osteoklastlardır. Bifosfonatlar osteoklastlar üzerinden osteoklastik kemik rezorpsiyonunu şu şekilde engellemektedir:

- Osteoklastların kemik yüzeyine toplanmasını engeller,
- Kemik yüzeyinde osteoklast aktivitesini inhibe eder,
- Osteoklastların yaşam süresini azaltır,
- Kemik rezorpsiyonunu direkt ya da indirekt yollarla azaltır (17).

Aynı zamanda bifosfonatlar osteoklast differansiyasyonunu inhibe ederek osteoblastları osteoklast inhibitör faktör salınımı yönünde stimüle eder. Böylece osteoklast sayısı ve kemik rezorpsiyon kapasitesi azalır. Kemik rezorpsiyonu remodeling'de

osteoblastik kemik formasyonu ile dengelendiği için kemik turnover'ı ileri derecede bozulur. Bu durumda kemik mineralizasyonunu artırdığı için kemiğin elastikiyeti azalır ve kemiği osteositlerden mahrum hale getirir (20).

Bifosfonatların Tümörosidal Etkileri

Bifosfonatların antirezortif etkileri kadar önemli olan diğer bir etkisi tümörosidal etkisidir. Pek çok çalışma nitrojen içeren bifosfonatların kanser hücrelerinin aktivitesini azaltarak metastazı kontrol ettiğini göstermiştir. Bu etkiyi protein prenilasyonu inhibisyonu yoluyla kanser hücrelerinin intrasellüler aktivitesinin bozulması şeklinde göstermektedirler. (21) Kemik doku içerisinde metastatik hücrelerin salgıladığı ve osteoklast kökenli kemik rezorpsiyonuna sebep olan ve rezorbe olan kemikten salınarak tümör gelişimini arttıran bazı faktörlerin (BMP, ILGF1, ILFG gibi) inhibisyonu, bifosfonatların tümörosidal etkilerinin temelini oluşturmaktadır. Bifosfonatların tümörosidal etkilerini asıl olarak antirezortif etkileri yoluyla yaptıkları düşünülmektedir (20). Ayrıca bifosfonatların kanser hücrelerine adezyon, invazyon ve canlılıklarını azalttığı ve tümörosidal aktiviteye sahip gamma delta T hücrelerini aktive ettikleri yapılan çalışmalarda elde edilmiştir. Tüm bifosfonatlar tümörosidal etki gösterirken en güçlü bifosfonat olan zolendronik asitte bu etki oldukça belirgindir (22).

Bifosfonatların Anti-Anjiyogenik Etkileri

Tümör gelişiminde temel oluşturan basamaklardan biri de var olan damarlardan yeni damarların oluşması olarak tanımlanan "anjiojenez" basamağıdır. Nitrojen içeren bifosfonatlar bunu anjiyojenezin temel aşamalarından olan endotel hücre proliferasyonunu, göçünü ve kapiller oluşumunu engelleyerek gösterirler. Endotel hücrelerinin fonksiyonları, prenilasyon-bağımlı sinyal yollarının hücre içinde baskılanması sonucu inhibe olur (23).

Bifosfonatların özellikle zolendronik asitin kemik iliğindeki monositler tarafından endositoz yoluyla hücre içine girdikten sonra bazik fibroblastik büyüme faktörü (bFGF) aracılığıyla anjiyojenezin inhibe ettiği ve endotel hücre apoptozuna sebep olduğu gösterilmiştir (24).

Bu bulgular göz önünde tutulduğunda, bifosfonatların anjiyojenezin inhibe etmesi sonucunda kemik iliği kökenli myleoid hücrelerin tümör bölgesine göçüne engel olduğu düşünülmektedir (25). Prostat doku örneklerinde bifosfonat uygulamasının revaskularizasyonu %50 oranında azalttığı görülmüştür (26).

Bifosfonatların Endikasyonları

Günümüzde bifosfonatlar özellikle kemik metastazlarının önlenmesi tedavisinde, malign hastalıklara bağlı artmış kan kalsiyum seviyesinin düzenlenmesinde, kemik kanserlerinde ağrının azaltılmasında, multiple myeloma vakalarında, Paget hastalığı, osteoporoz, fibroz displazi, osteogenezis imperfekta, metastatik kanserlerin tedavisi, patolojik fraktürlerin önlenmesi gibi farklı sistemik hastalıklarda kullanılmaktadır (27, 28). Tablo 1'de en sık kullanılan bifosfonatlar, piyasa adları, primer endikasyonları, veriliş yolu ve dozları, nitrojen içerikleri ve rölatif güçleri görülmektedir.

Tablo 1. Bifosfonat grubu ilaçlar, jenerik isimleri, endikasyonları, uygulama yolları ve dozları, nitrojen içeriği ve rölatif güçleri

| BİFOSFONAT TÜRÜVİ | Primer Endikasyon | Veriliş Yolu | Dozu | Nitrojen İçeriği | Rölatif Gücü (Etidronata göre) |
|--------------------|-------------------|--------------|--------------------------------|------------------|--------------------------------|
| Etidronat | Paget Hastalığı | Oral | Günlük 300-750 mg, 6 Ay | Yok | 1 |
| Tiludronat | Paget Hastalığı | Oral | Günlük 400 mg, 3 Ay | Yok | 50 |
| Alendronat | Osteoporoz | Oral | Günlük 10mg, Haftalık 70 mg | Var | 1000 |
| Risedronat | Osteoporoz | Oral | Günlük 5mg, Haftalık 35 mg | Var | 1000 |
| Ibandronat | Osteoporoz | Oral | Günlük 2,5mg, Aylık 150 mg | Var | 1000 |
| Pamidronat | Kemik Metastazı | Damar Yolu | 3 haftada bir 90 mg | Var | 1000-5000 |
| Zolendronat | Kemik Metastazı | Damar Yolu | 3 haftada bir 4 mg | Var | +10000 |

Bifosfonatlar içinde en güncel olan ve en yaygın kullanılan bifosfonatlardan olan zolendronik asit, en etkin ve en güçlü bifosfonattır. Zolendronik asit ilk uygulanan bifosfonat olan etidronat'ın tedavi dozu ile kıyaslandığında yaklaşık 10.000 kat daha güçlüdür (20). Renal tolerans ise pamidronattan üç kat daha iyidir. Zolendronik asitin pamidronat'a göre daha hızlı etkiye, kalsiyumu daha çabuk normalleştirme özelliğine ve daha uzun süreli relapsız döneme sahip olduğu görülmektedir (29).

Bifosfonatların Yan Etkileri

Bifosfonatlar osteoporoz, metastatik kemik kanserleri ve multiple myeloma ve benzeri kemik metabolizmasını etkileyen hastalıklar üzerindeki olumlu etkilerinin yanında uygulama sırasında ve sonrasında pek çok yan etkiye sebep olduğu raporlanmıştır (10, 16, 30). Oral bifosfonatların (etidronat, tiludronat, risedronat, klodronat ve alendronat gibi) gastrointestinal problemlere yol açtığı bildirilmiştir. Gastrointestinal sistemde mukozal irritasyon, bulantı, kusma, epigastrik ağrı, yanma, reflü ve dispepsi görülebilir (31).

Bifosfonatların yan etkileri minimal olarak bilinmektedir. Ancak uzun süre intravenöz bifosfonat kullanımının; akut sistemik inflamatuvar reaksiyonları (yüksek ateş, titreme, miyalji, artralji ve influenza benzeri bulgular), oküler şikayetler (konjunktivit, irit, sklerit ve üveit), akut ve kronik böbrek yetmezliği, nefrotik sendrom, elektrolit dengesizlikler, femur başı atravmatik avasküler nekrozu, maksilla ve mandibulada osteonekroz gibi

komplikasyonlara yol açabildiği bilinmektedir (14). İntravenöz alendronat uygulaması sonrasında atriyal fibrilasyon riskinin arttığı bildirilmiştir. Çeşitli nedenlerle bifosfonat kullanan hastalarda bifosfonatın kemikte yüksek konsantrasyona ulaşması sonucunda oral mukoza epiteli üzerinde toksik etki yaptığı raporlanmıştır (32).

Bifosfonatla İlişkili Çene Osteonekrozu (BİÇO)

Bifosfonat ilişkili çene kemiği osteonekrozu (BİÇO) ilk olarak 2003 yılında Robert E. Marx tanımladı ve yaptığı çalışmada çeşitli endikasyonlarla zolendronik asit kullanan 36 hastada çene kemiği osteonekrozu raporladı (33).

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği (AAOMS)'nin 2009'da tanımladığı BİÇO kesin tanı kriterleri:

- 8 haftadan uzun süre maksillofasiyal bölgede eksoze kemik varlığı,
- Halen veya önceden bifosfonat tedavisi alınması,
- Çene kemiklerinden radyoterapi hikayesi bulunmaması (34).

BİÇO'nun en karakteristik özelliği mukoza ile örtülü olmayan nekrotik kemik varlığıdır. Bifosfonat tedavisinden 4 ay kadar sonra oral lezyonlar gelişebilmektedir (35).

Osteonekroz tablosunun neden çenelerde görüldüğü sorusuna henüz net bir bilimsel cevap verilememektedir. Ancak bununla ilgili çeşitli nedenlerin üzerinde durulmaktadır. BİÇO'nun yalnız çene kemiklerinde görülmesinin nedeni bu kemiklerin vücuttaki diğer

kemiklerden farklı olan ve aşağıda sıralanan bazı özellikleri olabilir (35).

- Çene kemiklerinin çok ince bir mukoza ve periost tabakası ile örtülü olması nedeni ile normal fizyolojik aktivitelerden (çiğneme fonksiyonu gibi) oluşabilecek travmaların bile kemikte enfeksiyona yol açabilmesidir.
- Ağız mikroflorasının zenginliği, periodontal cepler, periapikal enfeksiyonlar ve en önemlisi diş çekimleri nekrotik kemiğin kolaylıkla enfekte olmasına zemin hazırlamaktadır.
- Çene kemikleri dişler aracılığı ile dış ortamla doğrudan ilişkili olup mikroorganizmalar dişler ve çevre dokuları aracılığı ile çene kemiklerine yayılabilir.
- Diş çekimi ve diğer dentoalveolar işlemler sırasında çene kemiğinin dış ortama doğrudan açılması ve bu yolla kontamine olması da BİÇO gelişimini kolaylaştırabilir.
- Çene kemikleri vücuttaki diğer kemikler ile karşılaştırıldığında kanlanması ve turnover olayı daha yüksektir.
- Mandibula maksilladan daha kalın ve yoğun kortikal kemik yapıya sahiptir ve kemik iliğinin daha zengin olması nedeniyle kemik yenilenme hızı daha yüksek olabilir. Bu nedenle BİÇO mandibulada maksilladan daha fazla gelişmektedir.

Kemik dokusunun bifosfonatı tutması, kemik döngüsünün lokal hızıyla doğru orantılıdır ve yüksek döngü kapasitesine sahip olan alveol kemikleri, diğer iskeletsel alanlara göre çok daha fazla bifosfonat depolayabilir (36). Reid ve ark (2007), osteonekrozda primer olarak kemiğin etkilendiğini ve bifosfonatın oral epitele toksik etki oluşturarak yumuşak doku kaybına neden olduğu fikrini ortaya atmıştır (33). Bifosfonat biriken kemiğin oral epitel üzerine toksik etki göstermesi ile birlikte invaziv dental işlemler ya da protez vuruğu gibi travmaya bağlı olarak gelişen yumuşak doku lezyonlarının iyileşememesi şeklinde gözlenebilir (37). Dental travmalar(diş çekimi gibi) sonrası kemik turnover hızının artması bifosfonatın lokal salınımına sebep olur ve bu da komşu epitel hücre profilerasyonunu engel olarak mukoza iyileşmesini yavaşlatır. Buna ilacın antianjiyojenik etkisi de eklendiğinde kemikteki mikro hasarlar tamir edilemez ve nekroz tablosu gelişir.

BİÇO Kliniği ve Evreleme

BİÇO'da tipik semptomlar ağrı, yumuşak dokuda ödem, enfeksiyon, dişlerde hareketlilik, halitozis, pürülan akıntı, sinüs perforasyonu ve ağız ortamına açık olan nekrotik kemik varlığıdır. Sıklıkla dental travma sonrası görülmesine karşın spontan olarak da oluşabilir. Dental veya periodontal hastalığı taklit eden semptomlar görülebilir (38).

Ekspoz kemik genellikle ağrısızdır. Buna çevre yumuşak dokuda enfeksiyon eklenmesi halinde; hiperemi, ödem, ağrı, püü drenajı gibi bulgularda görülebilir. Bu tabloya lenfadenopati eşlik edebilir, ileri evrelerde intraoral ve ekstraoral fistüller gelişebilir, hatta patolojik çene kırıkları oluşabilir (20).

Çenelerin molar bölgesinin yüksek oranda etkilenmesini bu bölgedeki alveolar kemiğe yansıyan çiğneme kuvvetlerinin kemikte daha yüksek bir turnover'a neden olup bu bölgelerde bifosfonat birikimini kolaylaştırmasına bağlamaktadır (20).

Radyografik muayene erken tanı için önemlidir. Başlangıçta spesifik olmayan radyografik bulgular verir.

Bu hastaların radyograflarında sklerotik alanlar, organize olmayan medullar trabekülasyon, alveolar kenarlar ve lamina durada yoğun osteoskleroz, çekim sonrası alveolar soketin kalması ve küçük kemik sökestrleri görülebilir. Lezyon ilerledikçe ise geniş radyolüsent alanlar ve hatta çene kemiği fraktürleri oluşabilir. Aynı anda periosteal yeni kemik oluşumu ve sekestr oluşumu da gözlenir (3). BİÇO'da radyolojik ve histolojik bulguların sınırlı olması sebebiyle hasta hikayesi ve klinik bulgular tanıya götürür. Radyografik olarak spesifik bir bulgu vermemekle birlikte bakteriyel osteomyelit ya da osteoradyonekroza benzer görüntü vermektedir. Ayrıca Fleisher ve ark'ları (2007) yapmış oldukları bir çalışmada periapikal radyograflarda izlenen diş çevresindeki periodontal ligament kalınlaşmasının da BİÇO için spesifik bir bulgu olduğunu belirtmişlerdir (39).

Bifosfonat tedavisi alan ancak herhangi bir şikayeti ve BİÇO bulgusu olmayan hastalar risk altındaki hastalar olarak değerlendirilmektedir. Kapsamlı klinik değerlendirmelerde sıklıkla meme kanseri ve multiple myelom, daha az sıklıkla prostat, renal ve akciğer kanseri gibi hastalıklarda metastazı kontrol altına almak için intravenöz bifosfonat kullanımına bağlı BİÇO bu ilaçların ciddi bir yan etkisi olarak gösterilmektedir (20). Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği (AAOMS)'nin 2009 yılında BİÇO'ya ait evreleme dört klinik evreyi içerir (40).

Evre 0:Hastada ekspoz kemik bulunmamakla birlikte nonspesifik belirti ve bulgular görülmektedir. Bu hastalar BİÇO gelişme riskine karşı yakın takipte tutulmalıdır.

Evre 1:Hastada çıplak nekrotik kemik izlenir, ancak enfeksiyon bulgusu yoktur. Bu gruba giren hastalar yakın takibe alınmalı ve ağız hijyeni sağlanmalı ve sürdürülmelidir. Gerekli görüldüğünde bifosfonat tedavisine ara verilmesi ilgili olarak hastanın onkoloğu ile konsültasyon yapılmalıdır.

Evre 2:Hastada çıplak nekrotik kemik ile beraber enfeksiyon bulguları da gözlenir (sıklıkla ağrı, ödem ve eritem, daha seyrek olarak püü drenajı). Bu hastalarda da yakın takip, oral hijyen motivasyonunun yanı sıra sistemik antibiyotik ve oral antiseptik gargara ve gerektiğinde yüzeysel kemik debridmanı temel tedavi yaklaşımıdır.

Evre 3: Hastada çıplak nekrotik kemik ile birlikte ağrı ve diğer ciddi enfeksiyon bulguları izlenir. Ayrıca alveoler kemik sınırını aşan ve patolojik fraktüre yol açabilen kemik ekspozu (mandibulada inferior sınır ve ramus, maksillada maksiler sinüs ile zigoma ötesine ilerleyen kemik nekrozları) ve/veya ekstraoral fistüller ile karakterize osteolizis görülebilir. Bu hastalarda sistemik antibiyotik tedavisi ve hastanın genel durumu elverdiğinde cerrahi debridman/rezeksiyon önerilir (40).

Sonuç olarak, bifosfonatların çok sayıda endikasyonu bulunmakta ve kullanımı gittikçe artmaktadır. BİÇO'lu hastalarda evre ne olursa olsun enfeksiyon odakları ortadan kaldırılmalıdır. Cerrahi tedavisi sonrası her ne kadar iyileşme sağlansa da; bifosfonatların uzun yıllar kemikte depolandığı ve bu durumun tekrarlayabileceği; hatta daha da agresifleşebileceği mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalar kısa zaman aralıklarla uzun süreli klinik ve radyolojik olarak takip edilmesi gerekir. Aynı zamanda bifosfanatları reçete eden hekimlerin de ilacın çene kemiği üzerindeki etkileri hakkında bilgi sahibi olması ve hastalarını bilgilendirerek, imkan varsa tedavi

başlangıcı öncesi diş hekimlerine yönlendirmeleri gerekmektedir.

Yazarların Katkıları: Fikir/Kavram: B.T., G.M.; Tasarım: B.T.; Literatür Taraması: B.T.; Makale Yazımı: G.M.; Eleştirel İnceleme: B.T., G.M.

KAYNAKLAR

- Luckman SP, Coxon FP, Ebetino FH, Russell RG, Rogers MJ. Heterocycle-containing bisphosphonates cause apoptosis and inhibit bone resorption by preventing protein prenylation: evidence from structure-activity relationships in J774 macrophages. *J Bone Mineral Research*. 1998; 13(11): 1668-78.
- Torres SR, Chen CS, Leroux BG, Lee PP, Hollender LG, Lloid M, et al. Mandibular inferior cortical bone thickness on panoramic radiographs in patients using bisphosphonates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2015; 119(5): 584-92.
- Önal AG. Bifosfonatlar ve Diş Hekimliği Bitirme Tezi: Ege Üniversitesi 2013.
- Soydan S, Veziroğlu Şenel F, Araz K. Bifosfonata bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekrozun patogenezi ve tedavisi. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*. 2009; 33(3): 61-8.
- Franchimont N, Canalis E. Management of glucocorticoid induced osteoporosis in premenopausal women with autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews*. 2003; 2(4): 224-8.
- Katz H. Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a report of three cases. *Journal of Endodontics*. 2005; 31(11): 831-4.
- Miller PD. Bisphosphonates: Pharmacology and use in the treatment of osteoporosis;. In: Marcus R FD, Nelson DA, Rosen CJ editor. San Diego USA: Elsevier American Pres. 2008; 1725-41.
- Sarıdoğan M, Gün K. Postmenopozal osteoporoz tedavisinde uzun dönem bifosfonat kullanımı ve görülebilen yan etkiler. *Türkiye Osteoporoz Dünyasından*.2010; 1(16): 66-71.
- Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2007; 65(12): 2397-410.
- Altay M. Bifosfonatlara bağlı gelişen çene osteonekrozlarının tedavisinde diyot lazerin destekleyici rolü. [Doktora Tezi]. Ankara: Hacettepe Dişhekimliği Fakültesi 2012.
- Senel FC, Tekin US, Durmus A, Bagis B. Severe osteomyelitis of the mandible associated with the use of non-nitrogen-containing bisphosphonate (disodium clodronate): report of a case. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2007; 65(3): 562-5.
- Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone*. 2011; 49(1): 42-9.
- Ruggiero SL, Woo SB. Biophosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Dental Clinics of North America*. 2008; 52(1): 111-28.
- Bartl R, Frisch B, von Tresckow E, Bartl C. Bisphosphonates in medical practice: actions-side effects-indications-strategies: Springer Science & Business Media; 2007.
- Crawford BS, McNulty RM, Kraut EH, Turowski RC. Extended use of intravenous bisphosphonate therapy for the prevention of skeletal complications in patients with cancer. *Cancer Investigation*. 2009; 27(10): 984-8.
- Shannon J, Shannon J, Modelevsky S, Grippo AA. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011; 59(12): 2350-5.
- Sarasquete ME, González M, San Miguel JF, García-Sanz R. Bisphosphonate-related osteonecrosis: Genetic and acquired risk factors. *Oral Diseases*. 2009; 15(6): 382-7.
- Kimmel D. Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. *Journal of Dental Research*. 2007; 86(11): 1022-33.
- Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clinical Cancer Research*. 2006; 12(20): 6222s-30s.
- Marx RE. Oral & Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws: History, Etiology, Prevention, and Treatment. *Ann R Coll Surg Engl*. 2009; 91: 446-50.
- Tuncer YH. Bifosfonat tedavisi gören hastaların osteonekroz gelişimi yönünden değerlendirilmesi ve serumdan kemik rezorbsiyon parametrelerinin ölçülmesi. [Doktora Tezi]: Hacettepe Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi 2011.
- Neville-Webbe HL, Gnant M, Coleman RE, editors. Potential anticancer properties of bisphosphonates. *Seminars in Oncology*; 2010: Elsevier.
- Mundy GR. Bisphosphonates as anticancer drugs. *Expert opinion on investigational drugs*. 1999; 8(12): 2009-15.
- Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcène A, Devy L, Foidart JM, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2002; 302(3): 1055-61.
- Gnant M, Clézardin P. Direct and indirect anticancer activity of bisphosphonates: a brief review of published literature. *Cancer Treatment Reviews*. 2012; 38(5): 407-15.
- Fournier P, Boissier S, Filleur S, Guglielmi J, Cabon F, Colombel M, et al. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Research*. 2002; 62(22): 6538-44.
- Cheng A, Mavrokokki A, Carter G, Stein B, Fazzalari N, Wilson D, et al. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. *Australian Dental Journal*. 2005; 50(s2): S4-S.
- Russell R, Rogers M. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone*. 1999; 25(1): 97-106.
- McLeod NM, Brennan PA, Ruggiero SL. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a historical and contemporary review. *The Surgeon*. 2012; 10(1): 36-42.

30. Cryer B, Bauer DC, editors. Oral bisphosphonates and upper gastrointestinal tract problems: what is the evidence? Mayo Clinic Proceedings; 2002: Elsevier.
31. Tanvetyanon T, Stiff P. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Annals of Oncology*. 2006; 17(6): 897-907.
32. Önal L. Bifosfonat uygulanan ratlarda fibroblast büyüme faktörü'nün dış çekimi sonrası mukoza anjiogenezine etkisinin değerlendirilmesi [Doktora Tezi]: Süleyman Demirel Üniversitesi; 2013.
33. Ruggiero SL, Mehrotra B. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: diagnosis, prevention, and management. *Annu Rev Med*. 2009; 60: 85-96.
34. Fedele S, Porter SR, D'Aiuto F, Aljohani S, Vescovi P, Manfredi M, et al. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *The American Journal of Medicine*. 2010; 123(11): 1060-4.
35. Bamias A, Kastiris E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *Journal of clinical Oncology*. 2005; 23(34): 8580-7.
36. Lehrer S, Montazem A, Ramanathan L, Pessin-Minsley M, Pfail J, Stock RG, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, bone markers, and a hypothesized candidate gene. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009; 67(1): 159-61.
37. Sarasquete ME, García-Sanz R, Marín L, Alcoceba M, Chillón MC, Balanzategui A, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. *Blood*. 2008; 112(7): 2709-12.
38. Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, Kaltman S, Mariotti A, Migliorati CA. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: an advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *Journal of the American Dental Association* (1939). 2008; 139(12): 1674-7.
39. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity?. Elsevier; 2007.
40. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2009; 67(5): 2-12.