



## OSTEOPOROZ HASTALARINDA ORAL CERRAHİ UYGULAMALAR ORAL SURGICAL PROCEDURES IN PATIENTS WITH OSTEOPOROSIS

Dr. Duygu OFLUĞLU\*

Doç. Dr. Sertan ERGUN\*

**Makale Kodu/Article code:** 1885  
**Makale Gönderilme tarihi:**10.10.2014  
**Kabul Tarihi:** 08.01.2015

### ÖZET

Osteoporoz, ilerleyici karakterde bir sistemik kemik hastalığı olup, artmış fragilite, düşük kemik kütlesi ve kırık riski ile karakterizedir. Osteoporoz, hem kortikal hem de kansellöz kemiğin yapısını etkilemektedir. Osteoporozun oral ve maksillofasiyal yapılar üzerine olan en önemli etkileri; kemik hacmi ve dansitesinde azalma ile periodontitistir. Bu hasta grubunda oral ve maksillofasiyal cerrahi işlemler için kesin kontraendikasyon bulunmamakla beraber, uygun durum ve koşulların sağlanarak pre- ve postoperatif dönemde komplikasyondan uzak sonuçlar elde edilebilir. Bu derlemede, osteoporozlu hastalarda dental implant uygulamaları da dahil olmak üzere oral ve maksillofasiyal cerrahi işlemlerde dikkat edilmesi gereken hususlar derlenmiştir.

**Anahtar Kelimeler:** Osteoporoz, oral cerrahi uygulamalar, dental implant

### ABSTRACT

Osteoporosis is a progressive systemic bone disease that is characterized by an increase in fragility, decreased bone volume and risk of fracture. It affects the cancellous part of the bone as well as its cortical part. The most important complication of osteoporosis on oral and maxillofacial components is the decrease in bone mass and density and periodontitis. There is no definitive contraindication associated with maxillofacial surgical procedures in this group of patients; almost all of the related surgical procedures could be applied if the suitable circumstances will be ensured. This review is focused on the particular points of the oral and maxillofacial surgical procedures including dental implant procedures in patients with osteoporosis.

**Key words:** Osteoporosis, oral surgical procedures, dental implant

### Tanım

Osteoporoz, kemik kitlesinde azalma ve buna bağlı olarak kemik dokusunun daha kırılabilir hale gelmesi ile karakterize bir kemik hastalığıdır. Osteoporoz 1993 yılında "düşük kemik kütlesi, artmış fragilite ve kırık riski ile sonuçlanan, kemik dokusunun mikro-mimarisinde bozulma ile karakterize, sistemik iskelet hastalığı" olarak tanımlanmıştır <sup>1</sup>. 1998 yılında bu tanım yeniden gözden geçirilmiş ve "kişiyi artmış kırık riskine yatkın hale getiren tehlikeli kemik kaybı ile karakterize iskelet bozukluğu" olarak revize edilmiştir <sup>2</sup>. Osteoporoz, tüm dünyada yaşam süresinin uzamasına paralel olarak, giderek artan yaşlı popülasyon nedeniyle önemli bir sağlık sorunu haline gelmiştir <sup>1</sup>. Hastalığın dünya üzerinde yaklaşık 300 milyon insanı etkilediği düşünülmektedir <sup>2</sup>.

### Patogenez

Kemik son derece dinamik bir organ olup, sürekli olarak yıkım (rezorbsiyon) ve onu takip eden yapım (apozisyon) olmak üzere, yeniden yapılanma (remodelling) içerisinde. Yeniden yapılanma ünitelerinin sayısı trabeküler kemikte, kortikal kemiğe oranla daha fazladır. Kortikal kemiğin %25-35'i, trabeküler kemiğin ise %30-50'si bu osteoporotik işleyiş sonucunda kayba uğramaktadır. Bu süreçte hem kortikal, hem de kansellöz kemiğin yapısı incelmekte, bazı trabeküllerin devamlılığı kesintiye uğramakta ve ilerlemiş durumlarda kendiliğinden oluşan kırıklara rastlanmaktadır. Bu durum, ilerlemiş osteoporoz tedavisinin imkansız yakın derecede zor olduğunu göstermek açısından önemlidir <sup>3</sup>.

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



Osteoporotik kırıkların çoğu, trabeküler tip kemiğin yoğun olduğu yerlerde görülür. Eğer rezorbsiyon, apozisyondan daha fazla ise osteoporoz ortaya çıkar <sup>1</sup>. Kemiğin kalite ve kantitesi birkaç faktör nedeniyle yetersiz hale gelir. Bunlardan en önemlisi östrojen, testosteron, kalsiyum ve/veya D vitamini eksikliğine bağlı olarak meydana gelen artmış kemik rezorbsiyonudur. Osteoporozun patogeneğinde ilerlemiş yaş osteoblastların fonksiyonlarında azalmaya neden olmaktadır <sup>1</sup>.

Osteoporozun meydana gelmesi için öncelikle, rezorbsiyonu gerçekleştiren çok çekirdekli dev hücreler olan osteoklastların ve kemiğin yeniden şekillenmesinin yanı sıra yeni kemik yapımının da gerçekleştirilmesinde rol oynayan osteoblastların üzerlerindeki reseptörler tarafından östrojen azlığının algılanması gereklidir. Bunun sonucunda osteoklast aktivitesinde artış ve bununla eş zamanlı olarak osteoblast aktivitesinde de azalma meydana gelmekte ve osteoporoz ortaya çıkmaktadır <sup>2</sup>. Osteoporozun ortaya çıkmasında, olumsuz metabolik aktiviteye yön veren veya etkisini arttıran bazı faktörler de söz konusudur. Osteoporoz riski olan bireyler ve osteoporoz hastalığına zemin hazırlayan diğer hastalıklar Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. Osteoporoz riski olan bireyler ve osteoporozu neden olması muhtemel hastalıklar

Osteoporoz Riski Olan Bireyler	Osteoporozu Neden Olması Muhtemel Hastalıklar
<ul style="list-style-type: none"><li>● Kadınlar</li><li>● Zayıf ve ince yapılı olanlar</li><li>● Yaşlılar</li><li>● Ailesinde osteoporoz olanlar</li><li>● Menopoz</li><li>● Uzun aralıklı düzensiz adet görme</li><li>● Yeme davranış bozukluğu olanlar (Anoreksiya)</li><li>● Kalsiyumdan fakir diyetle beslenme</li><li>● Hareketsiz yaşam sürme</li><li>● Sigara içme</li><li>● Fazla alkol alımı</li><li>● Bazı ilaçların uzun süre kullanımı (kortizon, epilepsi ilaçları gibi)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>● Hiperparatiroidi</li><li>● Hipertiroidi</li><li>● Kronik mide, barsak hastalıkları,</li><li>● Cushing hastalığı Tip 1 diyabet</li><li>● Erkeklerde testosteron yetmezliği</li><li>● Prolaktin hormonu yüksekliği</li><li>● Omurgada eğrilik yapan hastalıklar</li><li>● Hareketsizlik (yatağa bağımlı olma)</li></ul>

### Tanı ve Tedavi

Osteoporozun tanısında kemik mineral yoğunluğunun ölçülmesi esastır. Bu ölçüm çift enerjili X ışın absorbtometre (dual energy X-ray absorptiometry-DEXA) yöntemi veya periferik kantitatif bilgisayarlı tomografi (peripheral quantitative computed tomog-

raphy-pQCT) ile tayin edilmektedir <sup>2</sup>. Osteoporoz tanısı konulmuş olan tüm bireyler risk faktörlerinin azaltılmasına yönelik olarak bilgilendirilmelidir. Bu öneriler düzenli egzersiz, sigara ve aşırı alkol alımından uzak durulması ve yeterli miktarda kalsiyum ve vitamin D alımının sağlanmasıdır <sup>2</sup>.

White araştırmasında, osteoporozun oral radyografik bulgularının hastalığın erken tanısında ve/veya hastalığın çenelerdeki etkisinin belirlenmesinde, klinik bulguların muhakkak radyografik bulgular ile beraber değerlendirilmesi gerektiğini, veri toplamada standardizasyonun önemli olduğunu ve bu bulguların bir sınıflama çerçevesi altında incelenmesinin önemini savunmuştur <sup>4</sup>. Lopez ve ark., osteoporozun erken tanısında ortopantogramların ve periapikal radyografilerin kullanılabilirliğini vurgulamış, ortopantogramlarda görsel ve morfometrik indekslerin, periapikal radyografilerde ise fotodensitometre ile yapılan kemik dansite ölçümlerinin osteoporozun çene kemiklerindeki etkisinin belirlenmesi için iyi bir yöntem olduğunu savunmuşlardır <sup>5</sup>.

Osteoporozun klasik farmakolojik tedavisinde bifosfonatlar, kalsitonin, östrojen hormon tedavisi, selektif östrojen reseptör düzenleyiciler ve paratiroid hormon tedavisi yer almaktadır <sup>6,7</sup>. Günümüzde, osteoporozun tedavisinde etkinliği uzun dönem çalışmalar ile kanıtlanmamış av  $\beta 3$  integrin antagonistleri, c-src inhibitörleri, katepsin K inhibitörleri, vakuolar H<sup>+</sup> ATPase inhibitörleri, sitokin aktivite inhibitörleri, anabolik etkileri olan kalsiyum reseptör antagonistleri ve HMG-CoA redüktaz inhibitörleri gibi başka farmakolojik ajanlar da kullanılmaktadır <sup>6,7</sup>.

Tedavide yer alan ve oral dokuları olumsuz olarak etkileyen en önemli ilaç grubu bifosfonatlardır. Bifosfonatlar doğal olarak kemik yıkım inhibitörleri olan pirofosfatın yapısal analoglarıdır. Kemikte hidroksiapatit kristallerine yüksek affinite gösterirler. Sistemik dolaşıma girdikten sonra %50'si kemik yıkım bölgelerine dağılırken %50'si böbrekler aracılığı ile vücuttan uzaklaştırılır <sup>7</sup>. Kemikteki yarı ömürleri çok uzundur. Kemikteki yeniden yapılanma bölgesinde yıkım bir kez inhibe edildikten sonra ya tekrar dolaşıma salınarak vücuttan uzaklaştırılırlar ya da yeni kemik yapısına dahil olur ve bu bölgede yeni bir yeniden yapılanma döngüsü başlayıp serbestleşene kadar inaktif olarak kalırlar <sup>6</sup>.

Selektif östrojen reseptör düzenleyiciler, östrojen reseptörleri üzerinde hem agonist hem de



antagonist etkilere sahiptirler<sup>8</sup>. Kalsitonin somondan elde edilen bir polipeptid hormondur ve Dünya Sağlık Örgütü tarafından beş yıldan uzun bir süredir menopozda olan osteoporozlu kadınların tedavisinde kullanımı onaylanmıştır<sup>9</sup>. Tedavi ve korunmada etkili bir diğer farmakolojik ajan da östrojendir. Postmenopozal kadınlar östrojeni tıpkı östrojen replasman tedavisinde olduğu gibi tek başına ya da progesteron ile birlikte hormon replasman tedavisi olarak alabilmektedir<sup>10</sup>.

### **Osteoporozlu Hastalarda Oral ve Maksillofasiyal Komplikasyonlar**

Osteoporozun oral ve maksillofasiyal yapılar üzerine olan en önemli etkileri kemik hacmi ve dansitesinde azalma ile periodontitistir. Yapılan bazı araştırmalarda, sistemik kemik yoğunluğu düşük olan bireylerin, kemik yoğunluğu yüksek olanlara göre daha az sayıda dişe sahip oldukları, sistemik kemik yoğunluğu azaldıkça, bireylerin daha fazla klinik ataşman kaybı gösterdiği ve daha ileri düzeyde periodontitise sahip oldukları belirtilmiştir. Sistemik kemik yoğunluğunun düşük olmasının alveol kemiği kaybının ilerlemesi açısından bir risk faktörü olabileceği ve periodontal yıkıma daha yatkın bir ortam oluşturabileceği savunulmuştur<sup>11-14</sup>. Dişsiz hastalardaki sistemik kemik yoğunluğunun, doğal dişlere sahip olan hastalardakine göre anlamlı düzeyde düşük bulunduğu ileri sürülmüştür<sup>15</sup>.

Osteoporoz üzerinde olumsuz etkisi olduğu bilinen bazı risk faktörlerinin, periodontal hastalıklardaki hazırlayıcı etkenler arasında da olduğu çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir<sup>3-13,16-21</sup>. Menopoz, osteoporoz, postmenopozal hormon tedavisi, östrojen düzeyi, iskelet ve özellikle çene kemiklerinde kayıplar, periodontitis, diş kaybı, dişeti oluk sıvısındaki değişimler, sosyoekonomik durum gibi konular çeşitli araştırmalarda birbirleri ile ilişkilendirilmeye çalışılmıştır<sup>22-29</sup>. Bu araştırmaların sonuçları kesin bir neden-sonuç ilişkisi ortaya koyamamaktadır ancak birçok faktöre bağlı olarak ortaya çıkan osteoporozun, alveol kemiğinin trabekül yapısını zayıflatarak, yıkıma karşı daha yatkın hale gelmesine neden olduğunu öne sürülmüştür<sup>30</sup>. Periodontal hastalık lokal, osteoporoz ise sistemik bir hastalık olmasına rağmen, ikisinin de ortak noktası neden oldukları kemik kaybı ve benzer risk faktörlerinden etkilenmeleridir.<sup>14, 18, 29</sup>

Osteoporozlu hastalarda kemik kitlesinde genel bir azalma olmakla beraber vücuttaki kemiklerin hepsi aynı oranda etkilenmez. Kalite ve kantitenin birlikte ve yüksek oranda etkilendiği durumlarda patolojik kırıklar görülür. Bu tip patolojik kırıklar sıklıkla kalça, vertebra, radius distal uç ve proksimal humerus kırıklarıdır<sup>31</sup>. Literatürde, osteoporozlu hastalarda maksillofasiyal kırıklar ile ilgili ilk çalışmanın Werning ve ark. tarafından 2004 yılında yayımlanmış olduğu görülmektedir<sup>32</sup>. Bu çalışma ile ilk kez ağır ve ilerlemiş osteoporozlu hasta grubunda, artmış mandibular fraktür sıklığının varlığı ortaya konmuştur. Bir başka çalışmada ise osteoporozlu kadın hastaların, osteoporozlu erkek hastalara oranla hastalıktan daha fazla etkilendikleri, maksillofasiyal kemiklere gelen aynı ve/veya benzer kuvvetlerin kadın hastalarda daha fazla fraktüre yol açtığını vurgulanmıştır<sup>33</sup>. Bollen ve ark. farklı bir bakış açısı ile, osteoporozlu hasta grubunda iskelet kemikleri ile mandibula kortikal kemiğini karşılaştırarak incelemişler, bir veya birden fazla spontan iskelet kemiği fraktürü geçirmiş hasta popülasyonunda, fraktür görülmeyen hasta grubuna göre mandibula kemik korteksindeki rezorbsiyon ve incelmeye istatistiksel olarak anlamlı derecede artmış olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmaları sonucunda, bu hasta grubunda rutin panoramik radyografilerde mandibula korteksinin incelenmesi sonucu 2-8 kata varan oranlarda artmış iskelet kemiği kırık riskinin belirlenebileceğini bildirmişlerdir<sup>34</sup>.

Osteoporozlu hastalarda minimal kuvvetler çenelerde fraktürlere yol açabilmektedir. Ancak bazen kuvvet olmaksızın da fraktürler spontan olarak görülebilir. Bu fraktürler, osteoporoz tedavisinde sıklıkla kullanılan bifosfonat tedavisinin komplikasyonları olarak meydana gelirler. İlk olarak 2003 yılında tanımlanan bifosfonatlara bağlı çenelerde görülen osteonekroz (Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaw - BRONJ) 2007 yılında Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahleri Derneği tarafından sınıflandırılmış (Tablo 2) ve çenelerde spontan fraktürlere yol açan tipi evre 3 olarak belirtilmiştir. Bu evrede, spontan fraktürlere ilave olarak kemik nekrozunun ve/veya osteolizinin mandibula alt kenarına kadar ulaştığı ve ekstraoral fistülizasyonun olabileceği bildirilmiştir<sup>35</sup>. İlgili literatürler incelendiğinde spontan çene kırıklarının tüm BRONJ vakalarının %1,5-4'ünü oluşturduğu görülmektedir<sup>35</sup>. Bu tip kırıkların tedavi alternatifleri arasında konservatif tedavi, intermaksiller fiksasyon,

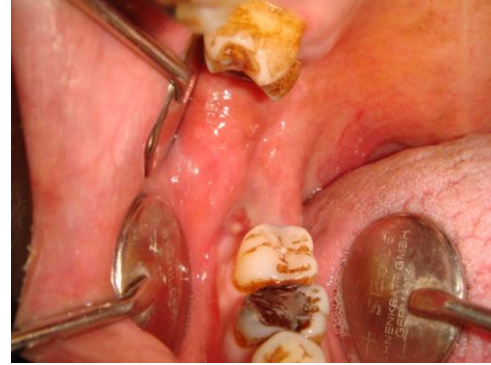
majör veya minör kemik rezeksiyonlarını da içeren rijit fiksasyon metodları sayılabilir<sup>35</sup>. Meydana gelen kırıkların çoğu (%40-70) non-operatif tedavi metodları ile tedavi edilmektedir<sup>36-38</sup>. Rijit fiksasyonun ancak kırık tipi ve lokalizasyonuna ilaveten osteoporozla bağlı prognozun da uygun olduğu nadir durumlarda uygulanabileceği vurgulanmıştır.<sup>39-41</sup>

Tablo 2. Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahları Derneği tarafından sınıflandırılmış BRONJ evrendirme ve tedavi protokolü

BRONJ Sınıflaması	Tedavi Stratejisi
Riskli Evre: Oral veya intravenöz bifosfonat tedavisi gören ancak henüz klinik olarak görünür nekrotik kemiği olmayan	Tedaviye ihtiyaç yok Hasta eğitimi
Evre 0: Nekrotik kemiğe ait herhangi bir bulgu yoktur ancak non-spesifik klinik bulgular mevcuttur.	Ağrıya karşı medikasyon ve antibiyotik içeren sistemik tedavi
Evre 1: Asemptomatik ve enfeksiyonu olmayan hasta grubunda eksoze ve nekrotik kemik varlığı	Antibakteriyel ağız gargarası Yılda dört kez klinik takip Hasta eğitimi ve bifosfonat tedavisinin devamı için endikasyon sorgulaması
Evre 2: Enfeksiyon ile ilgili eksoze ve nekrotik kemik varlığına ek olarak pürülan drenajın eşlik ettiği veya etmediği ağrı ve eritem bulgusu	Oral antibiyotiklerle sistemik tedavi Oral antibakteriyel ağız gargarası Ağrı kontrolü Yumuşak doku irritasyonunu ortadan kaldıran yüzeysel debridman
Evre 3: Ağrı ve enfeksiyon görülen hastada gözlemlenen eksoze ve nekrotik kemiğe ilaveten aşağıdakilerden bir veya birkaçı: Mandibulanın inferior kısmı veya ramusa, maksiller sinus ve zigomaya uzanan lezyon, patolojik kırık, ekstra-oral fistül, oral antral/nazal fistül, mandibulanın inferior kısmına veya sinus tabanına uzanan osteolizis	Antibakteriyel ağız gargarası Antibiyotik tedavisi ağrı kontrolü Cerrahi debridman/rezeksiyon

Osteoporozun tedavisinde hormon replasman tedavisine alternatif olarak kullanılan bifosfonatlar belirtildiği üzere sadece ileri evrelerde çenelerde fraktürlere yol açarlar. BRONJ'un erken evrelerinde klinik olarak herhangi bir semptom görülmeyebilir. Tanı sadece radyografide gözlemlenen osteolitik alanlar ile konabilir. İleri evrelerde ve özellikle hastanın ilacı intravenöz olarak aldığı durumlarda, radyografik bulguların yanında klinik olarak nekroze ve/veya eksoze kemik, ilgili sahaya komşu sağlıklı sert/yumuşak dokuda eritem, enflamasyon ve şişlik bulunabilir. Çeşitli evrelerde teşhis edilen BRONJ vakaları Resim 1, 2 ve 3'de gösterilmiştir. Nekroze

saha ağrısızdır ancak komşu dokular ağrı açısından pozitif bulgu verebilir<sup>35</sup>. BRONJ, her türlü kanamaya yol açacak minör dental işlemler sonrasında ortaya çıkabileceği gibi spontan olarak da görülebilir. Tedavisinde uzun dönem medikal, cerrahi tedavi veya kombine tedaviler şeklinde uygulanabilir.



Resim 1. Evre 1'de tespit edilmiş BRONJ vakası



Resim 2. Evre 2'de tespit edilmiş BRONJ vakası



Resim 3. Evre 3'de tespit edilmiş BRONJ vakası

### **Osteoporozlu Hastalarda Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi İşlemler Öncesi Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar**

Bifosfonat tedavisi altında bulunmayan osteoporozlu hastalarda oral ve maksillofasiyal cerrahi

öncesinde, sağlıklı bireylerden farklı olmayan cerrahi öncesi protokol izlenmesi yeterlidir. Ancak bifosfonat kullanan osteoporozlu hastalar ilacın verilmiş yolu ve süresi dikkate alınarak üç bakış açısı ile önceden değerlendirilmelidir <sup>42</sup>. Öncelikle, bifosfonat grubu ilaç tedavisi planlanmış ancak henüz tedaviye başlanmamış hasta grubunda cerrahi işlemler, tedavi öncesinde yapılmaya çalışılmalıdır. Postoperatif yaraların klinik ve radyolojik olarak iyileştiği gözlemlendikten sonra bifosfonat tedavisine başlanabilir <sup>43</sup>.

Oral yolla alınan bifosfonat grubu ilaçların çenelerde yol açabileceği komplikasyon riski daha düşüktür. Tedavi başlangıcından itibaren ilk üç ay içerisinde ek bir önlem alınmaksızın her türlü minör oral cerrahi işlemler uygulanabilir. Ancak hasta bilgilendirilmeli, postoperatif yakın takipler konusunda uyarılmalıdır. 3 yıldan daha az süredir oral bifosfonat tedavisi gören osteoporoz hastalarında oral ve maksillofasiyal cerrahi işlemler antibiyotik profilaksisi yapılmaksızın uygulanabilir. BRONJ gelişme riski düşük olmakla beraber, hasta oluşma ihtimali düşük bu tür bir komplikasyonlara karşı uyarılmalıdır. Steroid veya antianjiyotik ajanlar gibi ek immunsupresif ilaçlar kullanan ve/veya diyabet gibi kontrol altında olmayan sistemik hastalığı bulunan bireylerde BRONJ gelişme ihtimalinin arttığı unutulmamalıdır <sup>43</sup>.

Üç yıldan daha uzun süredir oral bifosfonat tedavisi gören hastalara her türlü oral ve maksillofasiyal cerrahi işlemler öncesinde, oral hijyen işlemleri ve antibiyotik profilaksisinin birlikte uygulanması gereklidir <sup>44</sup>. Antibiyotik seçiminde ilk tercih penisilin ve metronidazolün kombine olarak verilmesidir. Penisilin allerjisi bulunan hastalarda eritromisin ve klindamisin kombinasyonu düşünülebilir. Klorheksidin içeren gargaralara günde en az iki kez olmak üzere işlemden bir hafta önce başlanmalıdır.

Intravenöz olarak bifosfonat kullanan osteoporozlu hastalarda verilen ilk ilaç dozundan itibaren BRONJ riski mevcuttur. Bazı araştırmacılar, her türlü oral ve maksillofasiyal cerrahi işlem öncesi ilaç tatilini önermektedirler <sup>45</sup>. Ancak ilacın ilk dozdan itibaren kemiklere yüksek affinitesinin bulunması ve yıllar boyu süren yanılanma ömrü nedeniyle bu konu tartışmalıdır. BRONJ gelişme riskinin belirlenmesinde ve hastanın preoperatif değerlendirmesinde kollojen tip 1 karboksiterminal telopeptid (carboxyterminal telopeptide of collagen type 1- CTX) seviyesinin serumdaki tayini esastır. Bu değer osteoklastik aktivitenin rezorb-

tif etkisini belirtmektedir. Bu değer 150 pg/ml'den yüksek ise cerrahi işlemler sonrası BRONJ gelişme riski düşük anlamına gelmektedir. Serum CTX değerinin 150 pg/ml'den düşük olduğu durumlarda cerrahi işlemler ertelenerek, 4-6 aylık bir dönem beklenir ve test tekrarlanır. Ancak yine aynı değerlerle karşılaşırsa, ilaca 3 ay ara verilir ve test sonra tekrarlanarak istenilen değerler elde edilince operasyon planlanır <sup>42</sup>. Serum CTX değerlerinin optimum olduğu, genel sağlığın iyi olduğu durumlarda bile bu grup hastalara pre ve postoperatif uzun dönem antibiyotik profilaksisi uygulanmalı, hastalar tüm tedbirlere karşı BRONJ gelişme riskinin yüksek olduğu hakkında bilgilendirilmelidir.

### **Osteoporozlu Hastalarda Dental İmplant Uygulamaları**

Osteoporozun oral ve maksillofasiyal komplikasyonlarının azı, dental implantlar açısından kontraendikasyon yaratmaktadır <sup>26-28</sup>. Garg ve ark, uygun endikasyon ve prognoz göz önüne alındığında osteoporozlu hasta grubundaki dental implant kayıpları ile sağlıklı hasta grubunda gözlemlenen implant kayıpları arasında istatistiksel olarak fark olmadığını vurgulamışlardır <sup>37</sup>. Osteoporozlu hasta grubunda dental implant başarısızlığına yol açan bazı durumlar mevcuttur. Bunlar, cerrahi öncesi hastanın genel sağlığı ile ilgili durumlara dikkat edilmemesi, radyografik incelemeler esnasında bu tip hasta grubunda muhakkak yapılması gereken dansitometrik ölçümlerin yapılmaması ve cerrahi esnasında muhtemel olarak karşılaşılabilecek primer stabilizasyon eksikliğinin ortaya çıkması için yapılması gereken özel soket hazırlama işlemlerinin uygulanmamasıdır <sup>37</sup>.

Osteoporozlu hastalarda dental implant uygulamaları açısından dört önemli faktör değerlendirilmelidir. Birincisi, bu hasta grubunda diş kayıplarının ana nedeninin periodontitis olmasından dolayı, residüel çene kemik hacminin, dental implant uygulamaları için güçlük yaratmasıdır. İkincisi, hastalığın sadece kemiğin kantitesini değil kalitesini de etkilemesi ve bu durumun da dental implant cerrahisi esnasında primer stabilizasyon eksikliğine yol açmasıdır. Üçüncü faktör, osteoporozlu hastalarda kullanılan ilaçların oral ve maksillofasiyal cerrahi uygulamalarda kontraendikasyon yaratmaları ve son faktör ise, Schou ve ark. tarafından 2006 yılında net bir biçimde ortaya konmuş olan periodontitis ve periimplantitis arasındaki korelasyondur <sup>46</sup>.

Literatür incelendiğinde, osteoporotik kemiklerde dental implantlar uygulanarak osteointegrasyonun başarısının değerlendirildiği toplam 16 hayvan çalışmasından sadece üçünde, sağlıklı ve osteoporotik kemiklerde gözlemlenen osteointegrasyon arasında anlamlı fark bulunmamıştır<sup>47</sup>. Diğer tüm hayvan çalışmalarının sonuçları osteoporotik kemiğin, osteointegrasyonu olumsuz etkilediği yönündedir<sup>47</sup>. Hayvan çalışmalarının sonuçlarının aksine, konu ile ilgili yapılan insan çalışmalarında ortaya çıkan sonuçlar daha optimistiktir. Yayımlanan insan çalışmalarının sadece birinde sağlıklı ve osteoporozlu hasta grubunda osteointegrasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur. Ayrıca altı vaka raporu başarılı sonuçlar bildirirken sadece iki vaka raporunda osteointegrasyonda başarısızlık bildirilmiştir<sup>47</sup>.

Bir başka önemli konu da hastalığın tedavisinde kullanılan bifosfonat terapisi altında bulunan bireylerde dental implant uygulamalarıdır. Bu grup ilaçların, kemiğe yüksek affinitelerinden ve yarılanma ömürlerinin yıllar ile ifade edilecek kadar uzun olmasından dolayı osteoklastik aktivite uzun dönemde etkilenmekte, gerek osteointegrasyon gerekse de osteointegrasyon sonrası periimplanter kemik yapım-yıkım (remodeling) dönemlerinde negatif etkisi bulunmaktadır. Bazı araştırmacılar, bifosfonat grubu ilaç tedavisi alan osteoporoz hastalarında dental implantların kesin kontraendikasyonu olduğunu vurgulamışlardır<sup>47</sup>. Ancak yapılan uzun dönem prospektif çalışmalarda, özellikle oral yolla kullanılan ve henüz tedavinin ilk üç yılında bulunan hasta grubunda uygulanan dental implantların başarısı, sağlıklı bireylere uygulanan dental implantların başarısından farklı bulunmamıştır<sup>47</sup>. Grant ve Fugazzotto yaptıkları retrospektif çalışmalarda benzer sonuçlara ulaşmışlar, oral bifosfonat kullanan bireylerde dental implant cerrahisinin ilk üç yılda güvenli olduğunun altını çizmişlerdir<sup>44,48</sup>.

Osteoporoz gibi kemiği direkt ilgilendiren hastalıklarda implant-kemik bağlantısını güçlendirecek özel yüzeylere sahip implantlar üretilmeye çalışılmıştır<sup>49,50</sup>. Bu modifikasyonlar implantların yüzeyinde fiziko-kimyasal kompozisyonların ve/veya özelliklerin değiştirilmesi ile sağlanmaktadır. Günümüzde bunun en iyi örnekleri implant yüzeyinin kalsiyum fosfat veya hidroksiapatit ile kaplanmasıdır<sup>50</sup>. Bu yüzeylerin, büyüme faktörleri, ekstrasellüler matriks proteinleri ve osteojenik diğer ajanlar gibi organik biyolojik moleküller ile kombine edilmesi, implant-kemik bağlantısını

daha da güçlendirmektedir<sup>51</sup>. Günümüzde gelinen noktada, dental implantların yüzeyi bioaktive edilerek veya kemiğin biyolojik sürecini, formasyon ve remodelingini direkt etkileyen ilaçlarla muamele edilerek, implantın yerleştirileceği bölgedeki düşük kemik dansitesi artırılabilir<sup>52</sup>.

Kalsiyum fosfat ve ekstrasellüler matriks proteinleri başta olmak üzere osteojenik ajanlar ile implantların yüzeylerinin kaplanması, daha fazla yeni kemik depozisyonu için uygun fiziksel bir matriks oluşturur<sup>53</sup>. Oluşması beklenen yeni kemiğin miktar ve kalitesi, direkt olarak yüzey kaplamasının kalitesi ile ilişkilidir. Bu kaplamalar terapotik veya non-terapotik olabilir. Terapotik yüzey kaplamalarının içinde en etkili, bifosfonatların kalsiyum fosfat seramikleri içinde yerleştirilmiş olarak implant yüzeyinde kaplama olarak kullanılmasıdır. Sistemik olarak kullanıldığında sayısız komplikasyonla sonuçlanan bu grup ilaçların lokal kullanımı, hacim ve kalite olarak yetersiz kemikte, implantların osteointegrasyonunu pozitif yönde etkilemektedir<sup>54</sup>.

Terapotik yüzey kaplamaları içinde bir başka materyal, anabolik ajanlardan olan strontiyum iyonlarıdır. Yapılan hayvan çalışmalarında bu iyonlarla donatılmış kalsiyum fosfat yüzeyli implantların, yeni kemik oluşumunu tetiklediği ve uzun dönemde kemik rezorpsiyonunu azalttığı bildirilmiştir<sup>55</sup>. Günümüzde dental implant teknolojileri, osteoinduktif yüzey kaplamalarının yanı sıra, osteoporoz gibi sistemik hastalıkların etkilediği yetersiz kemiklerde de implant uygulamalarına izin verecek terapotik yüzey kaplamalarına ağırlık vermelidir.

Sonuç olarak bifosfonat kullanan hastalarda dental implant uygulamalarının kontraendike olduğu konusunda görüş birliği bulunmasına rağmen bu hasta grubunda implant kayıplarının gerçek nedeninin, diğer tüm sebepler ekarte edilerek yalnızca bifosfonat kullanımını ile ilgili olduğunu inceleyen uzun dönem takipli randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır<sup>56</sup>. Tüm bu bilgilerin ışığında, osteoporozlu hastalara dental implant tedavisi planlanırken dikkat edilmesi gereken hususlar özetlendiğinde;

- Hastanın genel sağlık durumu dikkatlice değerlendirilmeli, kullandığı ilaçlar, verilmiş yolları ve süreleri kaydedilmelidir.
- Dikkatli bir radyografik inceleme şarttır. Kemiğin kortikal ve kansellöz yapıları ayrıntılı bir biçimde değerlendirilmelidir.



- Sabit protezler yerine doku desteği de bulunan yarı hareketli protezler planlanmalıdır.
- Osteointegrasyon döneminin 1,5 kata kadar uzatılması önerilmektedir.
- İmmediyat implantasyon, immediyat ve erken yükleme protokolleri düşünülmemelidir.
- Yeterli primer stabilizasyonun sağlanması amacıyla yerleştirilmesi planlanan implantın çapından bir dar frez, bitim frezi olarak seçilmelidir.
- Kemiğin dansitesini arttırmak amacıyla, frezleme yerine osteotom teknikleri kullanılmalıdır.
- Mutlaka agresif ve kök şekilli implantlar kullanılmalıdır ve iki aşamalı cerrahi tercih edilmelidir.
- Mümkün olan durumlarda bikortikal implantlar tercih edilmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Şahin M, Demirağ NG. Osteoporoz. Türk Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği Dergisi 2004;3:1-2.
2. National Osteoporosis Foundation. Osteoporosis: review of the evidence for prevention, diagnosis, and treatment and cost-effectiveness analysis, Osteoporos Int 1998;8:1-88.
3. Christiansen C: Skeletal osteoporosis. J Bone Miner Res 1993;8 Suppl 2:475-80.
4. White SC. Oral radiographic predictors of osteoporosis. Dentomaxillofac Radiol 2002;31:84-92.
5. López-López J, Estrugo-Devesa A, Jane-Salas E, Ayuso-Montero R, Gómez-Vaquero C. Early diagnosis of osteoporosis by means of orthopantomograms and oral x-rays. a systematic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2011;16:905-13.
6. Díaz-Correa LM, Ramírez-García LM, Castro-Santana LE, Vilá LM. Osteoporosis knowledge in patients with a first fragility fracture in Puerto Rico. Bol Asoc Med 2014;106:6-10.
7. Dunn, J.C. Risedronate: a review of its pharmacological properties and clinical use in resobtive bone disease. Drugs 2001;61:685-712.
8. Ettinger, B. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. JAMA 1999;282:637-45.
9. Khan A, Fortier M; Menopause and Osteoporosis Working Group, Fortier M, Reid R, Abramson BL, Blake J, Desindes S, Dodin S, Graves L, Guthrie B, Johnston S, Khan A, Rowe T, Sodhi N, Wilks P, Wolfman W. Osteoporosis in menopause. J Obstet Gynaecol Can 2014;36:839-40.
10. Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA 2002;288: 321-33.
11. Inagaki K, Kurosu Y, Kamiya T, Kondo F, Yoshinari N, Noguchi T, Krall EA, Garcia RI. Low metacarpal bone density, tooth loss, and periodontal disease in Japanese women. J Dent Res 2001;80:1818-22.
12. Mogi M, Otogoto J, Ota N, Inagaki H, Minami M, Kojima K. Interleukin 1 beta, interleukin 6, beta 2-microglobulin, and transforming growth factor-alpha in gingival crevicular fluid from human periodontal disease. Arch Oral Biol 1999;44:535-9.
13. Mohammad AR, Hooper DA, Vermilyea SG, Mariotti A, Preshaw PM. An investigation of the relationship between systemic bone density and clinical periodontal status in post-menopausal Asian-American women. Int Dent J 2003;53:121-5.
14. Yoshihara A, Seida Y, Hanada N, Miyazaki H. A longitudinal study of the relationship between periodontal disease and bone mineral density in community-dwelling older adults. J Clin Periodontol 2004;31:680-4.
15. Bando K, Nitta H, Matsubara M, Ishikawa I. Bone mineral density in periodontally healthy and edentulous postmenopausal women. Ann Periodontol 1998;3:322-6.
16. Famili P, Cauley J, uzuki JB, Weyant R. Longitudinal study of periodontal disease and edentulism with rates of bone loss in older women. J Periodontol 2005;76:11-5.
17. Friedlander AH. The physiology, medical management and oral implications of menopause. J Am Dent Assoc 2002;133:73-81.
18. Geurs NC, Lewis CE, Jeffcoat MK. Osteoporosis and periodontal disease progression. Periodontol 2000 2003;32:105-10.
19. Krejci CB BNF. Women's health issues and their relationship to periodontitis. J Am Dent Assoc 2001;133:323-9.
20. Lundstrom A, Jendle J, Stenstrom B, Toss G, Ravald N. Periodontal conditions in 70-year-old women with osteoporosis. Swed Dent J 2001;25:89-96.



21. Persson RE, Hollender LG, MacEntee MI, Wyatt CC, Kiyak HA, Persson GR. Assessment of periodontal conditions and systemic disease in older subjects. *J Clin Periodontol* 2003;30:207-13.
22. Civitelli R, Pilgram TK, Dotson M, Muckerman J, Lewandowski N, Armamento-Villarea R, Yokoyama-Crothers N, Kardaris EE, Hauser J, Cohen S, Hildebolt CF. Alveolar and postcranial bone density in postmenopausal women receiving hormone/estrogen replacement therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Intern Med* 2002;162:1409-15.
23. Geurs NC, Lewis CE, Jeffcoat MK. Osteoporosis and periodontal disease progression. *Periodontol* 2000 2003;32:105-10.
24. Grossi SG. Effect of estrogen supplementation on periodontal disease. *Compend Contin Educ Dent Suppl* 1998;22:30-6.
25. Inagaki K, Kurosu Y, Kamiya T, Kondo F, Yoshinari N, Noguchi T, Krall EA, Garcia RI. Low metacarpal bone density, tooth loss, and periodontal disease in Japanese women. *J Dent Res* 2001;80:1818-22.
26. Inagaki K, Kurosu Y, Yoshinari N, Noguchi T, Krall EA, Garcia RI. Efficacy of Periodontal Disease and Tooth Loss to Screen for Low Bone Mineral Density in Japanese Women. *Calcif Tissue Int* 2005;77:9-14.
27. Keklikoğlu N, Duman S. Yaşlanma ve menopozun kemik ve dişlere etkileri. *İstanbul Üniv Diş Hek Fak Derg* 2004;38:25-35.
28. Reinhardt RA, Payne JB, Maze C, Babbitt M, Nummikoski PV, Dunning D. Gingival fluid IL-1beta in postmenopausal females on supportive periodontal therapy. A longitudinal 2-year study. *J Clin Periodontol* 1998;25:1029-35.
29. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Ho AW, Dunford R, Genco RJ. The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol* 2000;71:1492-8.
30. Wactawski-Wende J. Periodontal diseases and osteoporosis: association and mechanisms. *Ann Periodontol* 2001;6:197-208.
31. Guglielmi G, di Chio F, Vergini MR, La Porta M, Nasuto M, Di Primio LA. Early diagnosis of vertebral fractures. *Clin Cases Miner Bone Metab* 2013;10:15-8.
32. Werning JW, Downey NM, Brinker RA, Khuder SA, Davis WJ, Rubin AM, Elsameloty HM. The impact of osteoporosis on patients with maxillofacial trauma. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:353-6.
33. von Wovern N. Dual-photon absorptiometry of mandibles: in vitro test of a new method. *Scand J Dent Res* 1985;93:169-77.
34. Bollen AM, Taguchi A, Hujuel PP, Hollender LG. Case-control study on self-reported osteoporotic fractures and mandibular cortical bone. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000;90:518-24.
35. Otto S, Pautke C, Hafner S, Hesse R, Reichardt LF, Mast G, Ehrenfeld M, Cornelius CP. Pathologic fractures in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-review of the literature and review of our own cases. *Craniomaxillofac Trauma Reconstr* 2013;6:147-54.
36. Blomqvist JE, Alberius P, Isaksson S, Linde A, Hansson BG. Factors in implant integration failure after bone grafting: an osteometric and endocrinologic matched analysis. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1996;25:63-8.
37. Garg AK, Winkler S, Bakaeen LG, Mekayarajjananonth T. Dental implants and the geriatric patient. *Implant Dent* 1997;6:168-73.
38. Baxter JC, Fattore L. Osteoporosis and osseointegration of implants. *J Prosthodont* 1993;2:120-5.
39. Bochlogyros PN. Non-union of fractures of the mandible. *J Maxillofac Surg* 1985;13:189-93.
40. Bruce RA, Ellis E. 3rd. The second Chalmers J. Lyons Academy study of fractures of the edentulous mandible. *J Oral Maxillofac Surg* 1993;51:904-11.
41. Kunz C, Hammer B, Prein J. Fractures of the edentulous atrophic mandible. Fracture management and complications. *Mund Kiefer Gesichtschir* 2001;5:227-32.
42. Mellado-Valero A, Ferrer-García JC, Calvo-Catalá J, Labaig-Rueda C. Implant treatment in patients with osteoporosis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2010;15:52-7.
43. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, Gagel RF, Gilsanz V, Guise T, Koka S, McCauley LK, McGowan J, McKee MD, Mohla S, Pendrys DG, Raisz LG, Ruggiero SL, Shafer DM, Shum L, Silverman SL, Van Poznak CH,





- Watts N, Woo SB, Shane E. American Society for Bone and Mineral Research. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res* 2007;22:1479-91.
44. Fugazzotto PA, Lightfoot WS, Jaffin R, Kumar A. Implant placement with or without simultaneous tooth extraction in patients taking oral bisphosphonates: postoperative healing, early follow-up, and the incidence of complications in two private practices. *J Periodontol* 2007;78:1664-9.
45. Bagán J, Blade J, Cozar JM, Constela M, García Sanz R, Gómez Veiga F, Lahuerta JJ, Lluch A, Massuti B, Morote J, San Miguel JF, Solsona E. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007;12: 336-40.
46. Schou S, Holmstrup P, Worthington HV, Esposito M. Outcome of implant therapy in patients with previous tooth loss due to periodontitis. *Clin Oral Implants Res* 2006;17:104-23.
47. Tsolaki IN, Madianos PN, Vrotsos JA. Outcomes of dental implants in osteoporotic patients. A literature review. *J Prosthodont* 2009;18:309-23.
48. Grant BT, Amenedo C, Freeman K, Kraut RA. Outcomes of placing dental implants in patients taking oral bisphosphonates: a review of 115 cases. *J Oral Maxillofac Surg.* 2008;66:223-30.
49. Fini M, Giavaresi G, Torricelli P, Borsari V, Giardino R, Nicolini A, Carpi A. Osteoporosis and biomaterial osteointegration. *Biomed Pharmacother* 2004;58:487-93.
50. Junker R, Dimakis A, Thoneick M, Jansen JA. Effects of implant surface coatings and composition on bone integration: a systematic review. *Clin Oral Implants Res* 2009;4:185-206.
51. de Jonge LT, Leeuwenburgh SC, Wolke JG, Jansen JA. Organic-inorganic surface modifications for titanium implant surfaces. *Pharm Res* 2008;25:2357-69.
52. Schouten C, Meijer GJ, van den Beucken JJ, Leeuwenburgh SC, de Jonge LT, Wolke JG, Spauwen PH, Jansen JA. In vivo bone response and mechanical evaluation of electrosprayed CaP nanoparticle coatings using the iliac crest of goats as an implantation model. *Acta Biomater* 2010;6:2227-36.
53. Leeuwenburgh SC, Wolke JG, Siebers MC, Schoonman J, Jansen JA. In vitro and in vivo reactivity of porous, electrosprayed calcium phosphate coatings. *Biomaterials* 2006;27:3368-78.
54. Aspenberg P. Bisphosphonates and implants: an overview. *Acta Orthop* 2009;80:119-23.
55. Marie PJ. Strontium as therapy for osteoporosis. *Curr Opin Pharmacol.* 2005;5:633-6.
56. Selvi F, Çakar S, Can T, Kırılı İ, Palancıoğlu A, Yaltırık M, Keskin C. Bifosfonat kullanmış veya kullanmakta olan hastalarda dental implant uygulamaları: Literatür derlemesi Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg 2011;21:266-73.

#### Yazışma Adresi

Doç. Dr. Sertan ERGUN  
İstanbul Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi  
Ağız, Diş, Çene Cerrahisi AnaBilim Dalı  
6. Kat Çapa-İstanbul  
Tel: 212- 414 20 20 Dahili: 30350  
Faks: 212-531 22 30  
E-mail: sertanergun@gmail.com

