

## BİFOSFONAT KULLANAN HASTALARDA ORAL CERRAHİ UYGULAMALARDA KARŞILAŞILABİLECEK SORUNLAR VE TEDAVİSİ

### ORAL COMPLICATIONS AND TREATMENTS IN PATIENTS RECEIVING BIPHOSPHONATES

*Özen Doğan ONUR<sup>1</sup>, Barış KURTULUŞ<sup>1</sup>, Pınar ÇEVİK<sup>2</sup>*

#### ÖZET

Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozunun etyolojisinde çeşitli risk faktörleri rol oynamaktadır. Özellikle nitrojen içeren ve intravenöz yoldan kullanılan bifosfonat grubu ilaçların çene osteonekrozuna daha fazla neden olduğu bildirilmektedir. Antimikrobiyal kemoterapinin yeterli olmadığı bu osteonekroz tipinde ilacın nitrojen içeriğine, kullanım yoluna, kullanım süresine göre klinik seyir ve semptomları, tedavi yöntemleri farklılıklar göstermektedir. Özellikle kortikosteroid kullanımı tedavinin başarısını olumsuz yönde etkilemektedir. Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozunun tedavisinin güçlüğü, koruyucu önlemlerin önemini vurgulamaktadır. Tüm önlemlere rağmen gelişmiş çene osteonekrozunda antimikrobiyal kemoterapinin desteklenmesi amacıyla bazen DDLT (Düşük Doz Lazer Tedavisi), HBO (Hiperbarik Oksijen), ozon tedavisi gibi yöntemlerden faydalanılmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Bifosfonatlar, çene kemikleri, osteonekroz

#### SUMMARY

There are a lot of different levels of risk for developing BP( bisphosphonate)-induced osteonecrosis of jaws (ONJ). Nitrogen-containing BPs have high risks if administered via intravenous. Appropriate antibiotic therapy is not enough and the symptoms and management make a difference among administration, and containing of nitrogen. Potential risk factors include steroid use. Preventive measures must be taken in development of osteonecrosis, which can be very difficult to manage. The ONJ management include ozon therapy, low level laser treatment and hyperbaric oxygen which must be combined with appropriate antibiotic regime.

**Key Words:** Bisphosphonates, osteonecrosis, jaws

<sup>1</sup> İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız-Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD.

<sup>2</sup> Serbest Diş Hekimi.

## GİRİŞ

Bifosfonatlar, doğrudan kemik yıkımından sorumlu osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek etkisini gösteren ilaç grubudur (48). Bifosfonatlar, kansere bağlı hiperkalsemi, multiple myelom ve solid tümörlerin tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca Paget, osteoporöz gibi metabolik kemik hastalıklarında, juvenil osteoporöz, osteogenezis imperfekta ve polyostatik fibröz displazi gibi çocuklarda görülen iskeletsel hastalıklarda da bifosfonatlar tedavi amaçlı kullanılmaktadır (27).

Bifosfonatların kemiğin hidroksiapatit kısmına yüksek bağlanma kapasitesi vardır. Sistemik dolaşımdan çok çabuk geçerek özellikle osteoklastik aktivitenin yoğun olduğu kemik mineral yüzeylerinde lokalize olurlar (5, 23).

Bifosfonatların etki mekanizması;

- 1) Kemik üzerine etkileri,
- 2) Osteoklastlar üzerine etkileri,
- 3) Antianjiyogenik etkileri şeklindedir (30).

Kemik üzerine etkileri; hidroksiapatit kristallerine bağlanıp kemik rezorpsiyonunu inhibe etmek, yıkıma uğrayan kemik matriksinden IL-6, IL-11, IGF-1, VGE-F, PTHr-P gibi büyüme faktörlerinin salgılanmasını azaltmaları şeklindedir ki bu faktörler normal mekanizmalarını kemiğin mineral matriksinde bulunup buradan salındıklarında yeni kemik yapımını uyarmaları şeklinde gösterirler (30-31).

Osteoklastlar üzerine etkileri, osteoklast yapımının azaltılması, osteoklast apoptozunun

uyarılması, osteoklastların fonksiyonlarını bozarak onların kemik hücrelerine bağlanmasını inhibe etmek şeklindedir (16, 31, 39).

Antianjiyogenik etkileri yeni damar oluşumunu inhibe eder. Bu etki, hem tümör metastazına karşıdır, hem de yara iyileşmesini ve doku tamirini geciktirir (31, 39).

Osteoklastik aktiviteyi inhibe eden bifosfonatların dolaşımında kalma süresi oldukça kısa olup otuz dakika ile iki saat arasında değişmektedir. Fakat bir kez kemiğe bağlanmaları gerçekleştikten sonra yaklaşık on iki sene kemikte bozulmaksızın kalmaktadırlar (14, 48, 32). Atılımları renal yoldan, metabolik olarak değişmeden olmaktadır. Bifosfonatların gastrointestinal sistemden emilimleri oldukça düşük olup, %1-5 arasındadır (32).

## BİFOSFONAT ÇEŞİTLERİ

Bifosfonatlar, iki ana alt sınıfa ayrılır ki bu sınıfların osteoklastlar üzerine olan mekanizmaları farklıdır. Bu farklılık pirofosfat grubuna bağlı zincirin nitrojen içerip içermemesinden kaynaklanır (3, 7, 9, 18-19, 32) (Tablo 1).

Bifosfonat grubundaki preparatlar çeşitlerine göre, oral ve parenteral olarak kullanılabilirler. Hepsinin farklı biyoyararlanımları ve etkileri mevcuttur. Genel olarak, nitrojen içeren preparatların etki gücü yüksek ve kemikte kalma süreleri daha uzundur (18, 32, 39) (Tablo 2).

**Tablo 1:** Bifosfonat çeşitleri.

### Nitrojen içeren bifosfonat grubu

Alendronat (Fosamax<sup>®</sup>, MSD)  
 Risedronat (Actonel<sup>®</sup>, Sanofi-Aventis; Acrel<sup>®</sup>, Vita Cientifica)  
 Pamidronat (Aredia<sup>®</sup>, Novartis)  
 Zoledronat (Zometa<sup>®</sup>, Novartis)  
 Ibandronat (Boniva<sup>®</sup>, Roche)  
 Amino bifosfonatlar da denilen bu grup *in vivo* ve *in vitro* çalışmalarda antianjiyogenik etki de göstermektedir.

### Nitrojen içermeyen bifosfonat grubu

Etidronat (Difosfen<sup>®</sup>, Rubio; Osteum<sup>®</sup>, Vinas)  
 Tiludronat (Skelide<sup>®</sup>, Sanofi-Aventis) fos<sup>®</sup>, Schering)

Bu gruba dâhil olan ilaçların kullanımına bağlı çene osteonekrozu olgularına rastlanmamıştır. Bu gruba ait preparatlar osteoklast hücreleri içine alınır ve osteoklast apoptozuna sebep olurlar. osteoklastların sayıca azalmalarına sebep olurlar.

**Tablo 2:** Bifosfonatlar

JENERİK	DOZ	FORMÜLASYON	KULLANIM	NİTROJEN	FDA ONAYI
ALENDRONAT	10 mg	Oral	Günlük	+	1995
	70 mg	Oral	Haftalık		
RİSEDRONAT	5 mg	Oral	Günlük	+	1998
	35mg	Oral	Haftalık		
ZOLEDRONAT	4-5 mg	İV	Aralıklı	+	2001
	2.5 mg	Oral	Günlük		2003
İBANDRONAT	150 mg	Oral	Aylık	+	2005
	3 mg	İV	Aralıklı		2006
PAMİDRONAT	90 mg	İV	Aralıklı	+	1991
TİLUDRONAT	200mg	Oral	Aralıklı	-	1997
ETİDRONAT	400 mg	Oral	Aralıklı	-	1977

### ÇENELERDE GÖRÜLEN OSTEONEKROZ

Çenelerde görülen osteonekroz; oral kavitede kemiğin avasküler nekrozu ile karakterize bir durumdur (6, 38). Çenelerde görülen osteonekroz, hiçbir şekilde baş boyun bölgesinden radyasyon tedavisi almamış hastalarda maksillofasial bölgede ekspoze olan kemiğin en az altı ile sekiz hafta var olan iyileşmeyen lezyonları olarak da tanımlanır. Görünümü genel olarak sarımsı beyaz, düzgün veya bozulmuş sınırlı, bazen ekstraoral fistül veren, oral kaviteye ekspoze olmuş kemik şeklindedir. Semptomları arasında diş kaybı, parestezi, süpürasyon, yumuşak doku ülserasyonları ve ağrı vardır (25).

Çenelerde görülen osteonekrozun ayırıcı tanısı, periodontal hastalık, gingivitis, mukozit, infeksiyöz osteomyelit, sinüzit, çürük kaynaklı periapikal patolojiler, kemik tümörleri ve metastazları ile koyulabilir. Ayrıca osteoradyonekroz, alveolit, osteonekroza bağlı varisella zoster infeksiyonları, HIV (Human immuno deficiency virus)'a bağlı gelişen nekrotizan ülseratif periodontitis ile ayırıcı tanılarının yapılması gerekir (46).

### NEDEN ÇENE KEMİKLERİ?

Çene kemikleri özel bir metabolik aktivite gösterirler. Çene kemiğine bifosfonatların birikmesi, çiğneme ile stimüle edilen kemik döngüsüne ve periodontal ligaman çevresinde meydana gelen devamlı yeni kemik yapımına bağlı olabilir. Yine de bu hipotezi kanıtlayacak bilgiler halen mevcut değildir. Çene kemiklerinin diğer kemiklerden

ayırıcı olan tarafları; mandibular korteksin yüksek kemik yoğunluğuna, düşük vaskülariteye sahip olması ve mandibulada kırmızı kemik iliğinin yetersiz olmasıdır (41).

Çene kemikleri, özellikle alveolar kemik ve periodonsiyum yüksek kemik döngüsünün olduğu alanlardır. Hayat boyunca meydana gelen çiğneme kuvvetlerinin etkisi ile ve diş hareketlerinin periodontal aralıkta oluşturduğu etki ile sürekli yeniden şekillenirler. Meydana gelen mekanik kuvvetler, osteoblastlar ve osteositlerce osteoklastların stimüle edilmesini, kemik yüzeyinde toplanmasını ve sonuçta kemiğin yeniden şekillenmesini sağlar (26, 44).

Meydana gelen çene osteonekrozu, çene kemiklerinin çiğneme kuvvetleriyle sürekli bir travmaya maruz kalması, bu kemiklerin oral kavite içinde yer alması ve oral kavitenin aseptik bir ortam olmamasına bağlanmıştır (32, 37). Marx ve ark. (31) çenelerde görülen osteonekrozun sebebini, çene kemiklerinin diğer kemikler içinde daha fazla kanla beslenmeye ihtiyaç duymaları ve bifosfonatların bu kemiklerde daha fazla birikim göstermeleriyle açıklamıştır. Bifosfonatların kemik matriksine bağlanma kapasiteleri yüksektir ve kesilmeleri halinde bile organizmada uzun süre kalmaktadırlar (24).

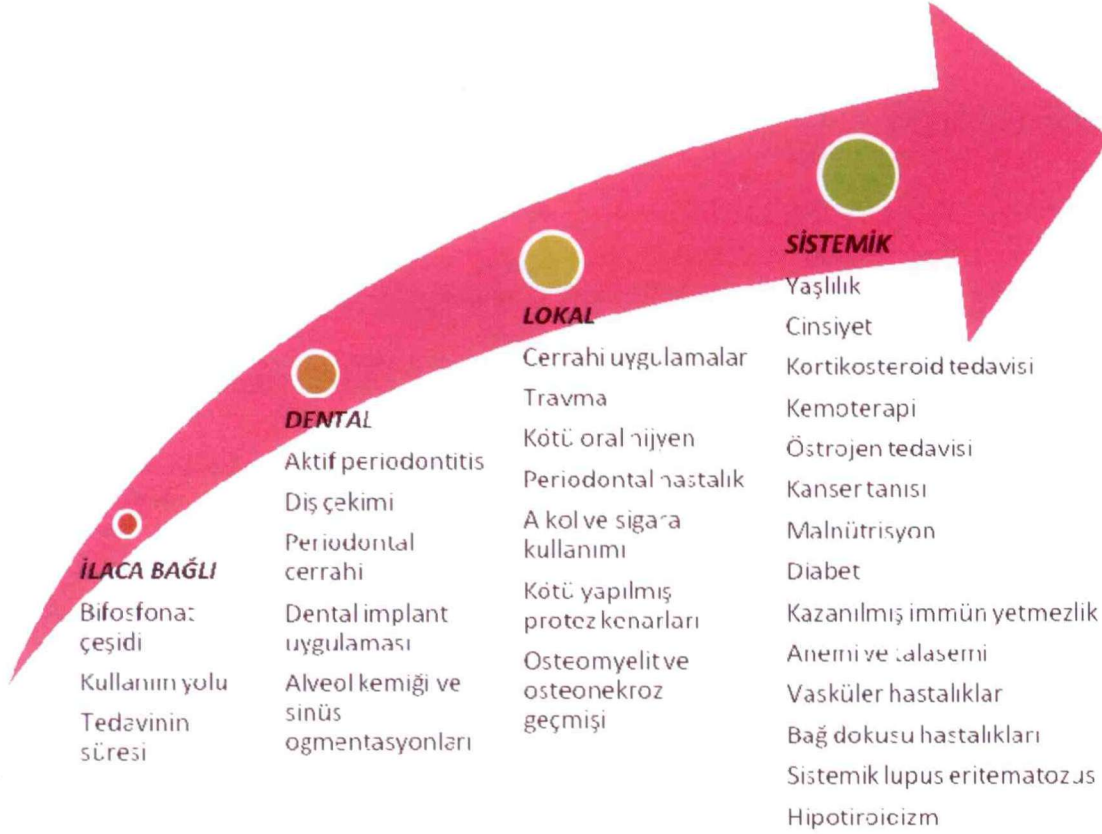
### RİSK FAKTÖRLERİ

Çenelerde görülen osteonekrozun çok çeşitli potansiyel risk faktörleri vardır ve bifosfonat tedavisi ile beraber bulunabilen risk faktörlerinin

çenelerde görülen osteonekrozu tetiklediği düşünülmektedir (2, 6, 37). Elde edilen bilgiler, çenelerde meydana gelen bifosfonatlara bağlı

osteonekroz gelişme riskinin bifosfonatların dozunun ve kullanım süresinin artmasıyla yükseldiği yönündedir (42). Risk faktörleri Tablo 3'teki gibidir.

**Tablo 3:** Risk faktörleri.



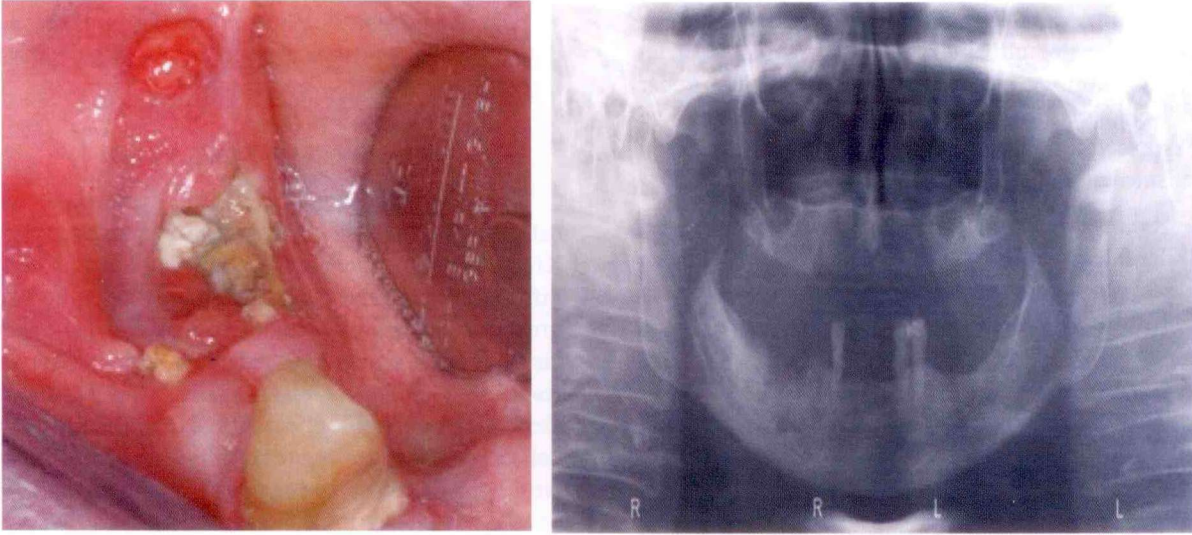
### İNTRAVENÖZ BİFOSFONAT KULLANIMI

İntravenöz bifosfonat kullanımı kaynaklı çene osteonekrozu vakalarında çenelerde görülen lezyonlar kendiliğinden oluşabileceği gibi, periodontal hastalık, diş çekimi, başarısız endodontik tedavi ve invaziv dental girişimler neticesinde de ortaya çıkabilirler (13, 30, 47) (Resim 1, 2).

Bifosfonat osteonekrozu olgularının tümünde lezyon gelişimine sebep olan ortak faktörler, alveol kemiğine yapılan cerrahi travmalar ve inflamatuvar hasarlardır. Cerrahi travma ve inflamatuvar hasara karşı alveol kemiğin yanıtı kemik rezorpsiyonu ve yeniden şekillenmedir. Eğer bu yanıt bifosfonatların osteoklastlar üzerine olan antirezorptif etkileriyle inhibe edilirse, kemik iyileşemez ve nekrotik hale

gelebilir. Nekrotik kemik, sinir innervasyonundan mahrum olduğu için ağrısızdır fakat sekonder bakteri enfeksiyonları sonucu komşu canlı dokuda oluşan iltihap, ağrıya yol açar (30).

Bifosfonat tedavisine başlamadan en az üç veya dört hafta önceden tüm invaziv dental uygulamalar, cerrahi işlemler tamamlanmış olmalıdır. Radyolojik ve klinik olarak tam bir iyilik hali gözlenene kadar bifosfonat tedavisine başlanmamalıdır. Hasta, bifosfonat tedavisini kesmişse en az beş yıllık bir süreçten sonra invaziv dental ve cerrahi uygulamaların yapılabildiği konusunda bilgilendirilmelidir. Ayrıca osteonekrozun belirtileri ve erken tanısı konusunda hasta eğitilmeli, klinik takiplerini aksatmaması önerilmelidir (10, 13, 21, 28, 38, 43).



**Resim 1-2:** Multipl myelomalı, İV zoledronat kullanan kadın hastanın diş çekimini takiben ağız içine ekspoze olmuş alt çene kemiği ve hastanın panoramik radyografisi.

İntravenöz bifosfonata bağlı osteonekroz gelişmiş hastalarda ekspoze olmuş kemik, nekroze ve innervasyondan yoksun olduğu için ağrısızdır. Fakat sekonder bir enfeksiyon varlığında ağrı görülecektir. Bu yüzden sekonder enfeksiyon kontrolü tedavinin ana hedefi olmalıdır (30).

Marx'a göre (30) bifosfonat tedavisiyle indüklenen ve ekspoze olmuş kemik şeklinde görülen fakat ağrılı olmayan osteonekroz, klinik görünümüne göre Tablo 4'teki gibi sınıflara ayrılır.

Bir kez ekspoze olmuş kemik haline gelen osteonekroz lezyonunun, bifosfonat tedavisinin kesilmesi ve lokal debridman tedavisi uygulansa dahi hemen tedaviye cevap vermesi beklenemez. Lokal debridman uygulanan bir çok olguda ekspoze kemik alanının genişlediği ve semptomların ilerlediği kaydedilmiştir (30).

Klinik safhasına göre osteonekrozun tedavi prensipleri şu şekildedir:

**Tablo 4:** Osteonekroz sınıflaması.

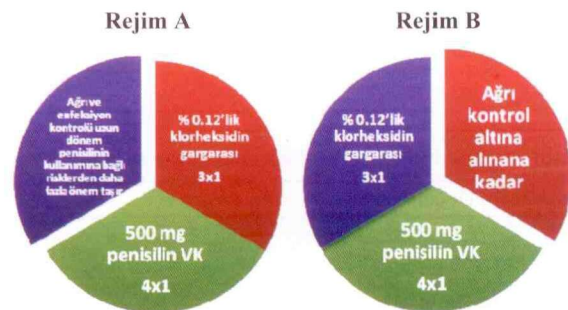
Safha	Ekspoze Kemik Alanı
Ia	1 cm'den küçük
Ib	1 cm'den büyük
IIa	2 cm'den küçük + ağrı ve/veya enfeksiyon
IIb	2 cm'den büyük + ağrı ve/veya enfeksiyon
IIIa	Lezyon yaygın, orokütanöz fistül ve patolojik kırık yok
IIIb	3 cm'den büyük + orokütanöz lezyon + patolojik kırık

#### Ia ve Ib safhaları

Ekspoze olmuş asemptomatik kemik lezyonu ya da bu duruma günlük %0.12'lik klorheksidin gargarası ile müdahale edilir.

#### IIa, IIb ve IIIa safhaları

Ağrı ile beraber görülen enfeksiyon durumunda %0.12'lik klorheksidin gargarası ile beraber antibiyotik rejimi uygulanır. Uygulanacak tedavi protokolü şu şekilde seçilebilir:



Rejim A'daki antimikrobiyal kemoterapi, sürekli olarak devam etmelidir. Bazı uzmanların uzun dönem antibiyotik kullanımına karşı her ne kadar endişeleri olsa da penisilin VK iyi tolere edilir ve toksik değildir. Uzun yıllar hiçbir direnç ve alerji gelişmeden kullanılabilir.

Rejim B, uzun dönem penisilin VK'nın etkilerinden endişe eden uzmanlar ve hasta gruplarına yöneliktir. Ağrının başlaması durumunda penisilin tedavisine tekrar başlanabilir (30).

### Rejim C:

Rejim C tedavi günlük üç defa %0.12'lik klorheksidin gargarası ve penisiline alternatif bir antibiyotikten oluşmaktadır. Alternatif antibiyotik, rejim A ve B'ye yanıt alınmadığı durumlarda veya alerji durumlarında seçilir (30).

### IIIb safhası:

Bazı IIIb safhası osteonekroz lezyonları; fistül, kırık veya osteoliz durumlarında hastanın seçimi dahilinde yine hastanın fonksiyon görmesi sağlanarak rejim A, B, veya C ile palyatif olarak tedavi edilebilir. Tedavi edici bir yaklaşımı seçen hastalar alveolar rezeksiyon ile tedavi edilebilirler (30).

### İntravenöz bifosfonat tedavisi alan hastalarda cerrahi uygulamanın gerekli olduğu durumlar:

Klinik lezyonu olmayan fakat IV bifosfonat tedavisi almakta olan hastalarda diş çekimi gibi oral cerrahi uygulamalar gerekiyorsa ve ertelenemiyorsa aşağıdaki gibi bir tedavi protokolü uygulanabilir:

- Oral cerrahi girişim sonrası yara tamamen iyileşene kadar bifosfonat tedavisinin bir-üç ay ertelenmesi,
- Diş çekiminin beş gün önce ve yirmi gün sonra, lezyon yeri tamamen iyileşene kadar geniş spektrumlu antibiyotik ve klorheksidin gargarası kullanımı

- DDLT (düşük doz lazer tedavisi)'nin cerrahi uygulama sırasında ve sonrasında uygulanması (13).

### ORAL BİFOSFONAT KULLANIMI

Oral bifosfonatlar daha çok osteopeni ve osteoporöz tedavisi için reçete edilmektedirler. Kronik seyirli osteoporözün tedavisi, uzun süreli bifosfonat tedavisini gerektirir ve bu yüzden bu ilaç grubunun güvenilirliği klinik olarak büyük önem taşır (20). Çoğunlukla tedaviler alendronat ve risedronat grubu bifosfonatlarla yapılmaktadır. Genel olarak oral bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekroz olguları, intravenöz bifosfonatların yol açtıkları osteonekroz olgularından üç önemli noktada ayrılmaktadır (30):

1. Oral bifosfonat tedavisi çok daha uzun zamana yayılmaktadır.
2. Ekspoze olmuş kemik alanı daha küçük ve semptomları daha az şiddetlidir.
3. Oral bifosfonat tedavisinin kesilmesi, ekspoze olmuş kemiğin kendiliğinden iyileşmesini sağlayabilmektedir ve ekspoze olmuş kemik lokal debridman uygulamalarına daha iyi yanıt vermektedir (30).

Oral bifosfonat tedavisinin düzenli ve üç yıldan daha az kullanıldığı durumlarda hastalar minimal risk dahilindedirler. Üç yılı aşkın kullanımlarda kullanım süresinin uzunluğuna göre risk de artmaktadır. Günlük, haftalık ve aylık kullanımı olsa da tüm bifosfonatların on yılı geçen yarılama ömürleri vardır ve tümü kemikte birikir. Kortikosteroidlerin bifosfonatlarla beraber veya tedavi öncesi kullanımı, kollajen dokunun yapısının bozulmasına sebep olduğu için osteonekroz gelişim riskini artırmaktadır. Medikal geçmiş, risk faktörlerinin değerlendirilmesinde ilk sırayı alır (13, 30).

Serum CTX (C-terminal cross-linking telopeptide) testine bakmak risk faktörlerini değerlendirmek için önerilebilir. CTX testi, tip I kollajen bozulmasını ölçer ve kemik döngüsünün göstergesidir (30). CTX testi, kemik hastalıklarında ortaya çıkan kemik rezorpsiyonu belirteçidir (8) (Tablo 5).

**Tablo 5:** Oral bifosfonat kullanan hastaların osteonekroz risk değerlendirmesi (30).

CTX Değerleri	Osteonekroz Riski
300-600 pg/mL (normal)	Yok
150-299 pg/mL	Yok veya minimal
101-149 pg/mL	Orta derecede
≤ 100 pg/ML	Yüksek

Oral bifosfonatları üç yıldan daha az kullanan ve en az bir medikal risk faktörü bulunan hastalarda tedavinin en az üç ay ertelenmesi ilgili uzman tıp hekiminden istenebilir (13). Üç aylık gecikme sonrasında serum CTX testi istenmelidir. CTX değerinin 150 pg/ml'den az olması ilaç tatilinin bir üç ay kadar daha sürdürülmesini ve uygulanacak cerrahi tedavinin ertelenmesini gerektirir. Serum değeri 150 pg/ml'yi geçtiği durumlarda ise planlanan cerrahi işlem uygulanmalı ve üç aylık iyileşme süresi geçmeden bifosfonat tedavisine devam edilmemelidir (30).

Risk faktörlerine bakılmaksızın, üç yıldan daha fazla süre oral bifosfonat tedavisi görmüş hastaların işleminden üç ay öncesinde ve üç ay sonrasında bifosfonat tedavisine ara vermesi uzman bir tıp hekimi ile iletişime geçtikten sonra istenmelidir. Bu üç aylık askıya alınan tedavi sırasında kemik iliği preosteoklastları yeniden kemik iyileşmesini sağlayacaktır (30). Ayrıca ilacın antianjiyogenik etkisinin de silinmesiyle cerrahi işlem sonrası

damarlanmanın fazla olması sonucu daha hızlı bir iyileşme gözlenebilir (13).

### BİFOSFONAT KULLANIMINA BAĞLI GELİŞEN ÇENE OSTEONEKROZUNDA DİĞER TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Ekspoze olmuş kemiğin lokal debridmanı hastaya bir yarar sağlamamakta hatta zararı dokunmaktadır. Buna benzer şekilde klindamisin ve/veya hiperbarik oksijen tedavisi tek başlarına etkili değildir. Günümüzde klindamisin, penisiline alerjisi olan bireylerde kullanılan bir ilaç olup oral cerrahi ve çene yüz cerrahisi işlemlerinde kemik penetrasyonlarının iyi olması nedeniyle tercih edilmektedir. Fakat actinomyces, eikenella ve moraksella türü bakteriler ekspoz olmuş nekrotik kemiği enfekte eden mikroorganizmalardır ve klindamisine kısmen veya tamamen dirençlidirler. Bu yüzden başka bir antibiyotik seçimi önerilmektedir (30) (Tablo 6).

**Tablo 6:** Bifosfonat tedavisi görmüş veya gören, osteonekroz lezyonu var olan hastalarda antimikrobiyal kemoterapi protokolü (13).

ANTİBAKTERİYEL	BAŞLANGIÇ DOZU	DEVAM DOZU
<b>İLK SIRADA</b>		
Penisilin	500 mg, 3x1/4x1, 10 gün	500 mg, 2x1
Amoksisilin	500 mg, 3x1/4x1, 10 gün	500 mg, 2x1
<b>PENİSİLİN ALERJİSİ DURUMUNDA</b>		
Klindamisin	150-300 mg, 4x1	
Eritromisin	100 mg, 4x1	
Azitromisin	400 mg, 4x1	
<b>TEDAVİYE YANITSIZ VEYA CİDDİ SEMPTOM GÖSTEREN HASTALAR (BİR ÖNCEKİNE EK OLARAK)</b>		
Metronidazol	250-500 mg, 3x1, 14 gün	
<b>CİDDİ ENFEKSİYON DURUMUNDA</b>		
Ampisilin	1 gr, 4x1	
Amoksisilin-Klavulonik asit	500 mg, 4x1	
Metronidazol	500 mg, 3x1	
<b>PENİSİLİN ALERJİSİ DURUMUNDA</b>		
Siprofloksasin+	500 mg, 2x1	
Metronidazol	500 mg, 3x1	
Eritromisin+	400 mg, 3x1	
Metronidazol	500 mg, 3x1	
<b>ANTİFUNGAL (gerekliyse)</b>		
Duyarlılık testi yapılarak kullanılabilir		
<b>ANTİVİRAL (gerekliyse)</b>		
Asiklovir	400 mg, 2x1	
Valaksiklovir	500 mg-2 gr, 2x1	

Kemiği ilgilendiren yara iyileşmesinde trombositten zengin plazmanın (platelet-rich plasma=PRP) yararlı olduğu görüşü yaygındır (40). PRP, trombositlerin alfa taneciklerinden elde edilen anjiyogenik büyüme faktörleri içerir ve kemik yenilenmesinin miktarını artırır (29). PRP'nin bifosfonat grubu ilaçları kullanan hastalarda anjiyogenik özellikleriyle kemik iyileşmesinde faydalı olabileceği bildirilmiştir (4).

#### Lazer tedavisi

Lazer tedavisinin deri ve mukozanın beslenmesi üzerine etkinliği birçok araştırmacı tarafından in vivo ve in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Bu araştırmalar, lazer biyostimülasyon tedavisinin, bifosfonatlara bağlı çene osteonekrozu olgularında da kullanılabileceğini desteklemektedir (17, 22, 33, 35, 36, 45).

#### Ozon tedavisi

Ozon, avasküler nekroza bağlı patolojilerde şu yollarla etkisini göstermektedir:

- Endojen antioksidan sistemi stimüle ederek (11)
- Kan akımını, kırmızı kan hücrelerini (alyuvarları) ve hemoglobin konsantrasyonunu aktive ederek; diapedezi ve fagositozu artırarak (12).
- Tüm biyolojik reaksiyonları, özellikle doku oksijenlenme sürecini, kalsiyum, fosfor ve demir metabolizmasını stimüle ederek ve bakterisid ajan olarak etki ederek (15).

Ozon tedavisinin etkinliğini artırmak için invaziv olmayan cerrahi girişimlerin yanı sıra antimikrobiyal kemoterapi (beta laktam grubu ve antifungal ilaçlar) gerekmektedir (1).

#### Hiperbarik oksijen tedavisi

Hiperbarik oksijen (HBO) tedavisinin anjiyogenik etkisinin olduğu bilinmektedir (34). Hiperbarik oksijen tedavisi çene kemiklerinde görülen osteoradyonekrozun tedavisi ve önlenmesinde kesin bir tedavi biçimi olmakla beraber bifosfonatlara bağlı çene osteonekrozu olgularında yararlılığı kanıtlanmamıştır. Osteoradyonekrozun ve bifosfonatlara bağlı çene osteonekrozunun patofizyolojik mekanizmaları birbirinden tamamen farklıdır. Osteoradyonekrozda radyasyon gören alan hipoksiktir (30).

Bifosfonatlara bağlı gelişen osteonekroz, doğrudan osteoklastlar üzerinde gerçekleşen kimyasal toksisite nedeniyle kemiğin yeniden

şekillenmesi ve yenilenmesi sonucu oluştuğundan HBO tedavisinin yararlı olmadığı bildirilmiştir. Osteoradyonekrozda kapillerler, radyasyon gören alanda hiposellüler etki sonucu ölümlerken bifosfonatlara bağlı çene osteonekrozunda kapillerler kemik ölümü sonucu sekonder olarak ölümler ve nekroz görülen alanda oksijenlenme eksikliğinin görülmediği ve hiperbarik oksijenin basit tedavi mekanizmasının işlemediği bildirilmiştir (30).

#### SONUÇLAR

1. Bifosfonatlar, kemiğin yeniden şekillenmesinde ve kan akışında azalmaya neden olurlar.
2. Çenelerde görülen osteonekrozun, ilacın antianjiyogenik etkisinden kaynaklandığına dair kanıtlanmış bir bilgi yoktur.
3. Antimikrobiyal kemoterapi tek başına yeterli değildir.
4. Ağız hijyeninin önemi hastaya anlatılmalıdır.
5. Hastalar ve hekimler bifosfonat kullanımına bağlı gelişen ve gelişebilecek osteonekroz konusunda bilgilendirilmeli, diş hekimleri ve ilgili ilaçları reçete eden hekim arasında sıkı bir ilişki sağlanmalıdır.

#### KAYNAKLAR

1. Agrillo A, Ungari C, Filiaci F, et al. Ozone Therapy in the Treatment of Avascular Bisphosphonate-Related Jaw Osteonecrosis 2007; 18: 1071-75.
2. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. J Oral Maxillofac Surg 2007; 65: 369-376.
3. American Dental Association Council on Scientific and Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. J Am Dent Assoc 2006; 137: 1144-1150.
4. Anitua E, Andía I, Sanchez M, et al. Autologous preparations rich in growth factors promote proliferation and induce VEGF and HGF production by human tendon cells in culture. J Orthop Res 2005; 23: 281-6.



5. Azuma Y, Sato H, Oue Y, et al. Alendronate distributed on bone surfaces inhibits osteoclastic bone resorption in vitro and in experimental hypercalcemia models. *Bone* 1995; 16: 235-45.
6. Badros A, Weikel D, Salama A, et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 945-952.
7. Bagán J, Blade J, Cozar JM, et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. *Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2007; 12: 336-40.
8. Bagan JV, Jimenez Y, Gomez D, et al. Collagen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patients on intravenous bisphosphonates. *Oral Oncology* 2008; 44: 1088-89.
9. Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, et al. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008; 105: 358-64.
10. Bertoldo F. Bisphosphonates and osteonecrosis of the mandible/maxilla in osteoporosis: no reason to panic. *Aging Clin Exp Res*. 2008; 20: 87-90.
11. Bocci V. Does ozone therapy normalize the cellular redox balance? *Med Hypotheses* 1996; 46: 150-154.
12. Bocci V. Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful. *Mediators of Inflammation* 2004; 13: 3-11.
13. Campisi G, Di Fede O, Musciotto A, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): run dental management designs and issues in diagnosis. *Ann Oncol*. 2007 (Suppl 6): 168-72.
14. Cheng A, Mavrokokki A, Carter G, et al. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. *Aust Dent J*. 2005; 50 (4 Suppl 2): 4-13.
15. Clavo B, Català L, Pérez JL, et al. Ozone therapy on cerebral blood flow: a preliminary report. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2004; 1: 315-319.
16. Diel IJ, Fogelman I, Al-Nawas B, et al. Pathophysiology, risk factors and management of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: Is there a diverse relationship of amino- and non-aminobisphosphonates? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2007; 64: 198-207.
17. Folwaczny M, Mehl A, Jordan C, et al. Antibacterial effects of pulsed Nd:YAG laser radiation at different energy settings in root canals. *J Endod*. 2002; 28, 24-29.
18. Gómez Font R, Martínez García ML, Olmos Martínez JM. Osteochemonecrosis of the jaws due to bisphosphonate treatments. Update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008 1; 13: 318-24.
19. Green JR. Antitumor effects of bisphosphonates. *Cancer* 2003; 97: 840-7.
20. Greenspan SL, Harris ST, Bone H, et al. Bisphosphonates: Safety and efficacy in the treatment and prevention of osteoporosis. *Am Fam Physician*. 2000; 61: 2731-2736.
21. Groetz KA, Al-Nawas B: Persisting alveolar sockets-a radiologic symptom of BP-ONJ? *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64: 1571-1572
22. Gronqvist A, Wistrom J, Axner O, et al. Bactericidal effect of pulsed 1,064 nm Nd:YAG laser light on *Staphylococcus epidermidis* is of photothermal origin: an in vitro study. *Lasers Surg Med*. 2000; 27: 336-340.
23. Gutta R, Louis PJ. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007; 104: 186-93.
24. Heras-Rincón I, Zubillaga-Rodríguez I, Castrillo-Tambay M, et al. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. Report of fifteen cases. Therapeutic recommendations. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12: 267-74.
25. Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. 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: 1479-1491.
26. Kobayashi Y. Forced-induced osteoclast apoptosis in vivo is accompanied by elevation in transforming growth factor  $\beta$  and osteoprotegerin expression. *J Bone Min Res* 2000; 15: 1924-1934.
27. Kumar V, Pass B, Guttenberg SA, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a report of three cases demonstrating variability in outcomes and morbidity. *J Am Dent Assoc*. 2007; 138: 602-9.
28. Lugassy G, Shaham R, Nemets A, et al. Severe osteomyelitis of the jaw in long-term survivors

- of multiple myeloma: a new clinical entity. *Am J Med* 2004; 117: 440-1.
29. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, et al. Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1998; 85: 638-46.
  30. Marx RE. Oral and Intravenous Bisphosphonates-Induced Osteonecrosis of the Jaws: History, etiology, prevention and treatment. Hanover Park: Quintessence Books. 2006.
  31. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005; 63: 1567-75.
  32. McLeod NM, Davies BJ, Brennan PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaws; an increasing problem for the dental practitioner. *Br Dent J.* 2007; 203: 641-4.
  33. Neiburger EJ. Rapid healing of gingival incisions by the helium-neon diode laser. *J Mass Dent Soc* 1999; 48: 40.
  34. Niinikoski JH. Clinical hyperbaric oxygen therapy, wound perfusion, and transcutaneous oximetry. *World J Surg* 2004; 28: 307-11.
  35. Ninomiya T, Miyamoto Y, Ito T, et al. High-intensity pulsed laser irradiation accelerates bone formation in metaphyseal trabecular bone in rat femur. *J Bone Miner Metab* 2003; 21: 67-73.
  36. Pourzarandian A, Watanabe H, Aoki A, et al. Histological and TEM examination of early stages of bone healing after Er:YAG laser irradiation. *Photomed Laser Surg.* 2004; 22: 342-350.
  37. Pozzi S, Marcheselli R, Sacchi S, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a review of 35 cases and an evaluation of its frequency in multiple myeloma patients. *Leuk Lymphoma.* 2007; 48: 56-64.
  38. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 65: 527-34.
  39. Sarinf J, DeRossi SS, Akintoye SO. Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis. *Oral Dis.* 2008; 14: 277-85.
  40. Slater M, Patava J, Kingham K, et al. Involvement of platelets in stimulating osteogenic activity. *J Orthop Res* 1995; 13: 655-63.
  41. Somerman MJ, McCauley L. Bisphosphonates: sacrificing the jaw to save the skeleton? *IBMS* 2006; 3: 12-8.
  42. Srinivasan D, Shetty S, Ashworth D, et al. Orofacial pain - a presenting symptom of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws. *Br Dent J.* 2007; 20: 91-2.
  43. Store G, Larheim T. Mandibular osteoradionecrosis: A comparison of computed tomography with panoramic radiography. *Dentomaxillofac Radiol* 1999; 28: 295-300.
  44. Terai K, Takano-Yamamoto T, Ohba Y, et al. Role of osteopontin in bone remodeling caused by mechanical stress. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 839-849.
  45. Vidinsky B, Gal P, Toporcer T, et al. Effect of laser irradiation of diode laser on healing of surgical wounds in rats. *Rozhl Chir.* 2005; 84: 417-421.
  46. Watts NB, Marciani RD. Osteonecrosis of the jaw. *South Med J.* 2008; 101: 160-5.
  47. Weitzman R, Sauter N, Eriksen EF, et al. Critical review: updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients--May 2006. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2007; 62: 148-52.
  48. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753-761.

#### Yazışma Adresi:

**Prof. Dr. Özen Doğan ONUR**

İ.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi

Ağız-Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

Tel: 0212 414 20 20 / 30392

E-mail: ozend@istanbul.edu.tr