



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ**

BİTİRME TEZİ

**BİFOSFONAT KULLANAN HASTALARDA ÇENE CERRAHİSİ
UYGULAMALARI, SORUNLARI VE TEDAVİSİ**

AĞIZ, DİŞ- ÇENE HASTALIKLARI CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

CENGİZ SEVİL – 0801150057

Danışman

Prof.Dr.Çetin KASAPOĞLU

Mayıs,2020

İSTANBUL

ÖNSÖZ

Bifosfonatlar, kemik yıkımını inhibe edici özellikleri nedeniyle osteoporöz, Paget hastalığı, maligniteye bağlı hiperkalsemi, multipl myeloma, kemik metastazları, meme ve prostat kanserleri gibi birçok hastalıkta tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Bifosfonat kullanımının oral bölgede oluşturduğu sorunlarla ilgili birçok vaka ve çalışma mevcuttur. Bu sorunların başında ilaç tedavisi gören hastalarda oluşan çene kemiği osteonekrozu gelmektedir. Bu durum 2009 yılında Amerikan Oral ve Maksillofasial Cerrahlar Derneği tarafından BRONJ olarak adlandırılmıştır. 2014 yılında bir değişiklik yapılarak çenelerin osteonekrozuna sadece bifosfonat türü ilaçların neden olmadığı antirezoptif ilaç türleri olan Denosumab ve antianjiyogenik gibi ilaçların da sebep olduğu anlaşılınca ilaca bağlı çene kemiği osteonekrozu (MRONJ) adını almıştır. İlaç kullanımına bağlı çene kemiği osteonekrozu riski ilaca bağlı faktörlerden, lokal faktörlerden, sistemik ve genetik faktörlerden etkilenmektedir. Bifosfonatlar ve diğer antirezoptif ilaçları kullanan hastalar için diş hekimleri ilaç kullanılmadan önce, kullanım sırasında ve tedavi sonrası olası riskler ve sorunlar hakkında bilgi sahibi olmalıdır. MRONJ riskini önlemek için pek çok çalışma olsa da tedavi protokolü hakkında fikir birliği yoktur. Bu hastalara uygun zamanda doğru tedaviyi hastanın hekimiyle konsültasyon yaparak düzenlemelidir. Ben de bitirme tezimde bifosfonat kullanan hastalarda çene cerrahisi uygulamaları, karşılaşılan sorunlar ve tedavi yaklaşımlarını derledim.

Bitirme tezimde bana yol gösteren değerli danışman hocam Prof. Dr. Çetin Kasapoğlu'na, değerli zamanını bana ayıran yardımlarını esirgemeyen Dt. Sibel Aker'e ve haklarını ödeyemeyeceğim aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
TABLolar VE ŞEKİLLER.....	vii
KISALTMALAR	viii
1.GİRİŞ.....	1
2.BİFOSFONATLAR.....	1
2.1.Bifosfonatların Kimyasal Yapısı.....	1
2.2.Bifosfonatların Etki Mekanizması.....	3
2.3.Bifosfonatların Kullanım Şekilleri.....	5
2.3.1.İntravenöz Bifosfonat Kullanımı.....	5
2.3.2. Oral Bifosfonat Kullanımı.....	5
2.4.Bifosfonatların Endikasyonları.....	6
2.5.Bifosfonatların Kontrendikasyonları.....	8
2.6.Bifosfonatların Yan Etkileri.....	8
3.BİFOSFONAT KULLANAN HASTALARDA DİŞ HEKİMLİĞİ YAKLAŞIMI.....	9
3.1.Bifosfonat Kullanan Çocuklarda Diş Hekimliği Yaklaşımı.....	9
3.2. Bifosfonat Kullanan Hastalarda Ortodontik Tedavi Yaklaşımı.....	10

3.3.Bifosfonat Kullanan Hastalarda Endodontik Tedavi Ve Restoratif Diş Tedavisi Yaklaşımı.....	10
3.4.Bifosfonat Kullanan Hastalarda Periodontal Yaklaşım.....	10
3.5.Bifosfonat Kullanan Hastalarda Protetik Yaklaşım.....	11
3.6.Bifosfonat Kullanan Hastalarda Çene Cerrahisi Uygulamaları.....	11
3.7.Hastalık Yönetimi.....	12
3.7.1. Kanser Tedavisi İçin İntravenöz Antirezorptif veya Antianjiyogenetik Tedaviyi Başlatmak Üzere Olan Hastalara Yaklaşım.....	12
3.7.2. Osteoporoz İçin Antirezorptif Tedaviyi Başlatmak Üzere Olan Hastalara Yaklaşım.....	13
3.7.3. Kanser İçin İntravenöz Bifosfonatlar Veya Antianjiyogenik İlaçlar Alan Asemptomatik Hastalara Yaklaşım.....	13
3.7.4. Osteoporoz İçin Antiresorptif Tedavi Alan Asemptomatik Hastalara Yaklaşım.....	13
3.7.5. MRONJ Saptanmış Hastalara Yaklaşım.....	14
4.BİFOSFONAT KULLANAN HASTALARDA KARŞILAŞILAN SORUNLAR.....	15
4.1.Diş Sürme Gecikmesi.....	15
4.2.Oral Mukoza İritasyonları.....	16
4.3.BRONJ.....	16
4.3.1.BRONJ Risk Faktörleri.....	17

4.3.2.BRONJ Patofizyolojisi.....	18
4.3.3.BRONJ Histopatolojisi.....	20
4.3.4.BRONJ Laboratuvar Testleri.....	21
4.3.5.BRONJ Klinik Bulgular.....	24
4.3.6.BRONJ Radyolojik Bulgular ve Değerlendirme Yöntemleri.....	26
5.BRONJ TEDAVİSİNE YÖNELİK YAKLAŞIMLAR.....	29
5.1.Bronj'un Konservatif Tedavi Protokolü.....	30
5.2.Bronj'un Cerrahi Debridmanı.....	31
6.BRONJ'UN DİĞER TEDAVİ SEÇENEKLERİ.....	32
6.1. Hiperbarik Oksijen Tedavisi.....	32
6.2.Paratiroid Hormon Tedavisi(PTH).....	33
6.3.Ozon Tedavisi.....	34
6.4.Lazer Tedavisi.....	34
6.5.Fotodinamik Terapi.....	35
6.6.Trombosit Hücrelerinden Zengin Plazma Tedavisi(PRP).....	35
6.7.Pentoxifyline ve Tocopherol Kullanımı.....	36

SONUÇ.....	37
KAYNAKÇA.....	38

TABLolar VE ŞEKİLLER

Tablo 1: Bifosfonatların R1, R2 zincirlerinin moleküler yapıları, potensleri ve osteonekroz oluşturma riskleri

Tablo 2: Bifosfonatlarla tedavi edilen durumlar

Tablo 3: Türkiye’de kullanılmakta olan Bifosfanat Preparasyonları

Tablo 4: Serum CTx Değerlerine Göre Osteonekroz Risk Durumu

Tablo 5: Amerikan Oral ve Maksillofasiyel Cerrahi Derneğinin (AAOMS) 2014 yılında önerdiği ilaç kullanımına bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekroz evrelerine göre risk kategorisi ve tedavi yaklaşımı

Şekil 1: Pirofosfatlar ve Bifosfonatların kimyasal yapısı

Şekil 2: Bifosfonatların Mevalonat Yoluna Etkisi

Şekil 3: BRONJ’da kanama ve kronik inflamatuvar hücrelerin mikroskopik görünümü

Şekil 4: Ekspoze kemiğin klinik görünümü

Şekil 5: Bifosfonat alan hastada başlangıç panoramik görünümü

Şekil 6: Bifosfonat tedavisi ile ilişkili sekestr gelişen bir sklerotik kemik paterni görünümü

Şekil 7: İlaça bağlı çene kemiği osteonekrozunun CBCT taramasında sagittal, aksiyal görünümü ve 3 boyutlu rekonstrüksiyonu

Şekil 8:  fazlı kemik sintigrafisi

Şekil 9: Ameliyat ncesi 20 kez HBO, cerrahi ve ameliyat sonrası 10 kez HBO içeren tedavi protokolü

KISALTMALAR

μ CT:Mikro-Bilgisayarlı Tomografi

μ g :Mikrogram

AAOMS: Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Birliği

BRONJ:Bifosfonata Bağlı Çene Kemiği Osteonekrozu

BT:Bilgisayarlı Tomografi

CBCT:Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi

CFA: Tamamlanmış Freund Adjuvanı

CTX:C terminal cross-linking telopeptid

DDLTL:Düşük Doz Lazer Terapisi

FDG-PET: Florodeoksiglukoz İle Pozitron Emisyon Tomografisi

HBO: Hiperbarik Oksijen Tedavisi

HDP: Hidroksimetilen difosfonat

IGF: İnsülin Benzeri Büyüme Faktörü

IL:İnterloklin

IPP:İsopentil Difosfat

İV:İntravenöz

KMY: Kemik Mineral Yoğunluğu

MDP:Tc99m Metilen Difosfonat

MRI:Manyetik Rezonans Görüntüleme

MRONJ:İlacı Bağlı Çene Kemiği Osteonekrozu

PDGF-BB: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

PDT:Fotodinamik Terapi

PENT-E:Pentoxifyline ve Tocopherol

PET:Pozitron Emisyon Tomografisi

PRP: Trombosit Hücresinden Zengin Plazma

PTH1-84:Paratiroit Hormonu

SPECT :Tek Foton Emisyonlu Bilgisayarlı Tomografi

TGF- β :Transforme Edici Büyüme Faktörü

VEGF: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü

1.GİRİŞ

19. yüzyıl ortalarında Alman kimyagerler tarafından üretilen bifosfonatlar, ilk olarak endüstride kalsiyum tuzlarının petrol borularını kaplamasını engellemek için kullanılmışlardır (1). Bifosfonatların biyolojik özelliklerinin 1968'de rapor edilmesiyle birlikte klinik kullanımları gündeme gelmiştir ve ilk olarak böbrek taşı oluşmasını önlemek amacıyla kullanılmışlardır (2).

Bifosfonatlar doğal olarak oluşan inorganik pirofosfatların kararlı analoglarıdır(3). Bifosfonatlar postmenapozal dönemde kadınlarda profilaktik veya terapatik amaçlı olarak kemik mineral dansitesini arttırdığı ve osteoporozla bağlı oluşan kemik kırıklarını azalttığı için yaygın olarak kullanılmaktadır bu ajanlar ayrıca yaşlanmaya, glukokortikoid kullanımına ve östrojendeki azalmaya bağlı olarak kemikte oluşan kitlesel azalmayı engellemektedir (4). Paget hastalığı, fibröz displazi, heterotropik osifikasyonlar, ankilozan spondilit gibi kemik hastalıklarının tedavisinde tercih edilmektedir(4).

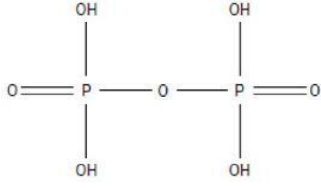
Bifosfonatlar günümüzde anti-rezortif, tümörosidal ve anti-anjiyojenik etkileri nedeni ile sık uygulanan etkin ve güvenilir ilaçlar olarak bilinmesine rağmen, özellikle nitrojen içeren türevlerinin damar yoluyla uygulandığı bazı olgularda, atriyal fibrilasyon, akut faz cevabı, renal yetmezlik ve çene kemiklerinde osteonekroz gibi istenmeyen klinik tablolar rapor edilmiştir(5).

Bu gibi sistemik hastalıklar diş hekimliği uygulamalarında işlem öncesi tedbirlerin alınması ve ortaya çıkması muhtemel komplikasyonların yönetimi açısından dikkatli değerlendirilmelidir. Diş hekimleri herhangi bir hastalık nedeniyle bifosfonat grubu ilaçlardan birinin şu anda ya da önceden kullanılıp kullanılmadığını detaylı bir şekilde araştırmalı ve riskli olgularda komplikasyon oluşmasını önlemek için her türlü önlemi almalıdır. Ayrıca, bifosfonat osteonekrozuna ait klinik ve radyografik özelliklerin iyi bilinmesi ve bu tür hastalarda klinik ve radyolojik belirtilerin değerlendirilmesi, erken tanı ve tedavi açısından da önem taşımaktadır(6).

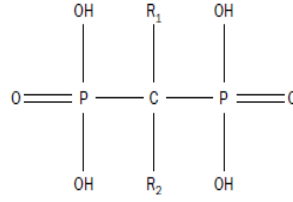
2.BİFOSFONATLAR

2.1.BİFOSFONATLARIN KİMYASAL YAPISI

Bifosfonatlar, hidrolize edilemeyen sentetik pirofosfatların analogu olan bileşiklerdir. Pirofosfatlar bir oksijene bağlanmış iki fosforik asitten oluşmuş olup polifosfatların en basit şeklidir(7).Bileşikler arasındaki kimyasal farklılık bifosfonatların asidik ortamda hidrolize olmasını engeller ve dokularda daha uzun süre kalmasını sağlar. Bifosfonatlar merkezlerindeki karbon ile kemikteki hidroksiapatite bağlanırlar, periferel zincirleri (R1,R2) ise değişkendir. R2 zinciri antirezortif mekanizmadan sorumlu major zincir azot grubudur(1,8).



a)Pirofosfat




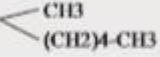

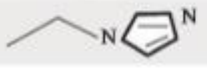
b)Bifosfonat

Şekil1:Pirofosfatlar ve Bifosfonatların kimyasal yapısı

Nitrojen içermeyen bifosfonatlar 1. jenerasyon bifosfonatlar olarak da adlandırılan en eski bifosfonatlardır. R2 zincirleri kısadır ve nitrojen içermezler. Kemik dokuya ulaştıkları zaman osteoklastlar tarafından yakalanarak hücre içinde adenosin trifosfat (ATP) toksik analoglarına dönüştürülürler ve etkilerini bu yolla gösterirler. Vücutta çok hızlı metabolize edilirler(8).

Nitrojen içermeyen bifosfonatlar ve ticari isimleri: Etidronat (Difosfen®, Osteum®), Tiludronat(Skelide®),Klodronat.Nitrojen içeren bifosfonatların (aminobifosfonatlar), nitrojen içeren uzun R2 zincirleri vardır. Nitrojen içermeyen bifosfonatlardan 100–2000 kat daha güçlüdürler. Antirezortif etkilerini mevalonat yolu üzerinden gösterirler(4).

Nitrojen içeren bifosfonatlar ve ticari isimleri: Alendronat (Fosamax ®), Risedronat (Actonel®, Acrel®), Pamidronat (Aredia ®), Zoledronat (Zometa®), İbandronat (Boniva®, Roche) (4).

	R1 zinciri	R2 zinciri	Potens	Osteonekroz oluşturma riskleri sıralaması
Etidronat	OH	—CH ₃	X1	8
Klodronat	Cl	—Cl	X10	7
Tiludronat	H	- S -  - Cl	X10	6
Pamidronat	OH	—CH ₂ —CH ₂ —NH ₂	X100	5
Alendronat	OH	—(CH ₂) ₃ —NH ₂	X1000	4
İbandronat	OH	-CH ₂ -CH ₂ N 	X5000	3
Risedronat	OH		X5000	2
Zoledronat	OH		X10,000	1

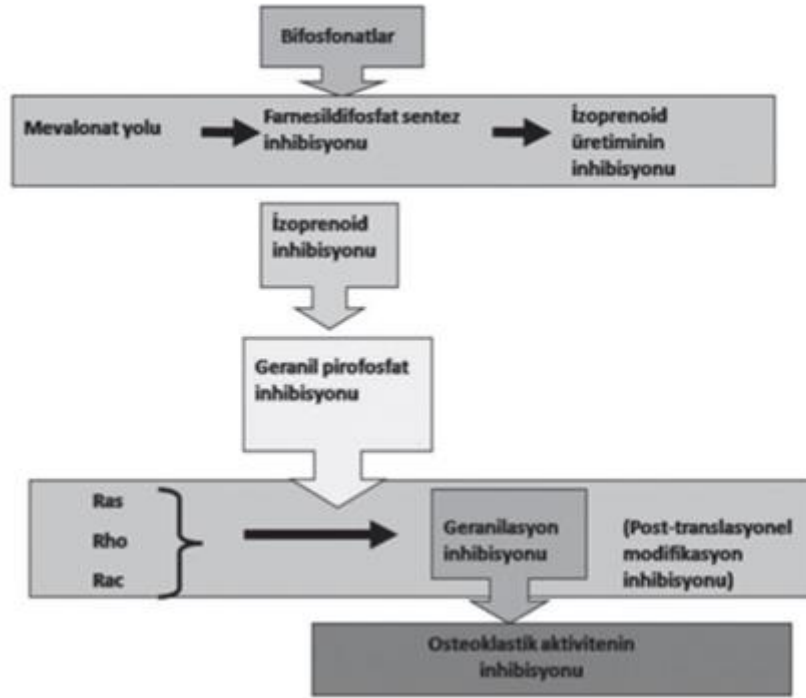
Tablo 1:Bifosfonatların R1, R2 zincirlerinin moleküler yapıları, potensleri ve osteonekroz oluşturma riskleri verilmiştir(4).

2.2.BİFOSFONATLARIN ETKİ MEKANİZMALARI

Tüm bifosfonatların temel biyolojik etkisi, kemik rezorpsiyonunu dolayısıyla kemik döngüsünü ve yenilenmesini inhibe etmektir(9).

Bifosfonatların lipid afiniteleri düşük olduğundan gastrointestinal sistemden emilim düzeyleri de düşüktür. Bu nedenle ilacın %50'si kemikler tarafından emilip, geri kalanı da metabolize olmadan böbreklerden atılır. Bifosfonatların kandaki ortalama ömürleri kısa olmasına rağmen (30 dakika – 2 saat) kemikle bir kez birleştiklerinde ortalama 10 yıl bozulmadan kalabilirler(10).

Bifosfonatlar özellikle aktif remodelasyon olan alanlarda hidroksiapatit kristallerine çok kolay bağlanırlar. Kemik yüzeyinde bağlı oldukları bu alanlardan salınırlar ve osteoklastlar tarafından absorbe edilirler. Osteoklastın hücre içinde kolesterol üreten mevalonat yolunun anahtar enzimlerinden biri olan farnesildifosfatın sentezini inhibe ederler. Bunun sonucunda da osteoklastın kemik rezorpsiyonunu oluşturabilmesi için gereken yüzey özellikleri oluşamaz ve osteoklastik aktivite baskılanmış olur. Bifosfonatlar olgunlaşmış osteoklastlara olduğu gibi olgunlaşmamış ve öncü osteoklast hücrelerine de etki gösterebilirler. Bu sayede kemikte rezorptif aktivite ve buna bağlı olarak yenilenme miktarında azalmaya neden olurlar(11).



Şekil 2: Bifosfonatların Mevalonat Yoluna Etkisi (12)

Bifosfonatların osteoblastlara olan etkisi osteoklastlara olan etkisi kadar iyi açıklanamamıştır. Aminobifosfonatlar terapatik dozlarda osteoblast diferansiasyonunu ve kemik depozisyonunu stimüle ederler. Yüksek dozlarda ise osteoblastlara sitotoksik etki göstererek apoptozislerine neden olurlar(11). Ayrıca yüksek dozda kullanıldıklarında kalsifiye

olmuş olan kemik, kırık, dentin, mine ve ektopik dokunun mineralizasyonunu bozarlar(13).

Günümüzde bifosfonatların tercih edilen ilaçlar olmalarında, en az antirezorptif etkileri kadar önemli olan bir diğer etkisi de tümorosidal etkidir. Kemik doku içerisinde metastatik hücrelerin salgıladığı ve osteoklast kökenli kemik rezorpsiyonuna neden olan ve rezorbe olan kemikten salınarak tümör gelişimini arttıran bazı faktörlerin inhibisyonu, bifosfonatların tümorosidal etkilerinin temeli olarak gösterilmektedir. Bu bilgilere göre, bifosfonatların tümorosit etkilerini asıl olarak, anti-rezorptif etki üzerinden sağladıkları düşünülmektedir(14,15). Metastatik kemik hastalıklarında, özellikle de erken evrelerde kullanımı ile daha başarılı sonuçlar elde edilmektedir (16).

Bifosfonatlar endotel hücreleri üzerinde; hücre proliferasyonu, adezyonu ve migrasyonunda bozulmaya ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) inhibisyonuna neden olmaktadır(17).

Bifosfonatlar kemikte yeterli konsantrasyona ulaştıkları zaman kemiğe komşu yumuşak dokuda toksik etki oluştururlar. Oral epitel hücreleri üzerine etkileri ile hücre proliferasyonunu inhibe eder ve buna bağlı olarak oral kavitede mukoza bütünlüğünün bozulmasına neden olan cerrahi girişim ya da dental travma sonrasında yara iyileşmesinde gecikmeye sebep olurlar (17,18).

Bifosfonatların bir başka tedavi edici etkisi anjiyogenez üzerindedir. Dokuda var olan damarlardan yenilerinin oluşması olarak tanımlanabilecek olan anjiyogenez süreci, tümör gelişimine temel oluşturan bir basamaktır. Nitrojen içerikli bifosfonatlar, endotelial hücre proliferasyonu, göçü ve kapiller formu oluşumu gibi anjiyogenezin temel birçok aşamasına engel olur(14). Kemik iliği monositleri tarafından endositoz yolu ile hücre içerisine alınabildikleri gösterilmiş olan bifosfonatlardan özellikle zoledronik asitin bazik-fibroblastik büyüme faktörü aracılığı ile anjiyogenezi inhibe ettiği ve endotelial hücre apoptozuna neden olduğu gösterilmiştir(19).

Sonuç olarak bifosfonatların organizmaya etkileri şunlardır(11):

- 1) Osteoklastik aktivite inhibisyonu sağlamak(20)
- 2) Tümoral hücrelerde apoptozise neden olmak (antitümoral etki)(4,21)
- 3) Antianjiyotik etki, endotel hücre proliferasyonu ve adezyonunu engellemek(4,22)
- 4) Osteoblastlar tarafından üretilen ve osteoklast hücrelerini stimüle eden IL-6 gibi maddelerin üretimini bloke etmek (IL-6, IL-11, TGF- β , IGF-1, VEGF, PTHr-P)(23)
- 5) Osteoblastlara yüksek dozda sitotoksik etki göstererek apoptozisine neden olmak(4)
- 6) Hidroksiapatit bozulmasını durdurmaktır(24)

2.3.BİFOSFONATLARIN KULLANIM ŞEKİLLERİ

2.3.1.İntravenöz Bifosfonat Kullanımı

İntravenöz (IV) bifosfonatlar, meme kanseri, prostat kanseri ve akciğer kanserleri gibi katı tümörler, kemik metastazları ile ilişkili iskeletle ilgili durumlar dahil olmak üzere kansere bağlı durumları yönetmek için kullanılan anti-resorptif ilaçlardır. Multipl myelom durumunda litik lezyonların yönetimi için de kullanılmaktadır. Bifosfonatların kansere özgü sağ kalımı iyileştirme potansiyeli tartışmalı olsa da, bu ilaçların ilerlemiş kanser hastalarında yaşam kalitesi üzerinde önemli bir olumlu etkisi olmuştur(25).

Kanser için intravenöz bifosfonat kullanan hastalarda kanserin kendisinin sebep olduğu down-regülasyon önemli problem yaratmaktadır. Normal doku homeostazını büyük oranda baskılayıp homeostazın patolojik dokularda toplanmasını sağlamaktadırlar. Malign hiperkalsemi gibi paraneoplastik olgular buna bir örnektir ve malign hiperkalsemi kesinlikle bifosfonat endikasyonuna sahiptir. İntravenöz bifosfonatların 3 primer endikasyonu multiple myelom, metastatik göğüs kanseri ve metastatik prostat kanseridir. Bunların dışındaki vakalarda da doku iyileşmesi ister istemez bozulmaktadır(26).

Yapılan araştırmalarda bifosfonata bağlı çene kemiği osteonekrozu (BRONJ)'nun damar yolu ile alınan ilaçlar sonucunda oluşma sıklığı %0,8-12 arasında değişirken bu oranın oral preparatların kullanımında %0,01-0,06 arasında değiştiği kaydedilmiş ve uygulanan cerrahi işlemlerin tetikleyici rol oynadığı, cerrahi işlemler sonrasında oranın artış göstererek %0,09-0,34 düzeyine ulaştığı rapor edilmiştir(20,27,28).

İnvaziv dental işlemler özellikle yüksek doz veya intravenöz bifosfonat kullanan hastalarda mümkün olduğunca önlenmelidir(11).

Kanser hastalarında cerrahi işlemler öncesinde intravenöz bifosfonat kesilmesi hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Ancak nekroz geliştiği durumda onkolog tarafından yumuşak doku iyileşmesi oluşana kadar ilaç tedavisi durdurulabilmektedir(26).

2.3.2. Oral Bifosfonat Kullanımı

Oral bifosfonatlar osteoporoz tedavisi için onaylanmıştır ve sıklıkla osteopeniyi tedavi etmek için de kullanılır. Ayrıca Paget'in kemik hastalığı ve osteogenez imperfekta gibi daha az yaygın durumlar için de kullanılır(25).

Oral yolla bifosfonat alan hastalarda ilaca bağlı çene kemiği osteonekrozu (MRONJ) riskini artıran 3 temel faktör; bifosfonat tedavi süresi, özellikle prednizon olmak üzere steroidlerle desteklenmiş bifosfonat kullanımı ve methotreksat ile bifosfonat kullanımınıdır. Prednizon ve methotreksat kullanımı özellikle romatoloji hastalarında endikedir. Steroidler kollajen yıkımı üzerinde etkilidir. Methotreksat ise meduller kök hücrelerin ve osteoklastların üzerinde etki gösterir. Özellikle postmenapozal dönemdeki kadın hastalara yazılan bifosfonatların sayısı belirgin ölçüde artmaktadır. Oral bifosfonat kullanımı 2 yıldan az olduğunda minimal oranda riske sahipken 2 yılı geçen kullanımı MRONJ riskini artırmaktadır. 7 yıl ve üstünde

bifosfonat kullanımlarının sonuçları ise çok daha kötü olabilmektedir. Bu bifosfonatların steroidlerle beraber alınması ise riski artırmaktadır. Genelde kadın hastaların romatoid artrit, lupus eritematozus gibi immünolojik rahatsızlıkları sebebiyle steroid kullanmaları gerekli olabilmektedir(26).

Risk faktörlerini belirlemede önemli yollardan biri bifosfonatların neden olduğu kemik iyileşmesinin sistemik baskılanmasına yaklaşık olarak oranlanan CTX olarak da bilinen serum testidir(29). CTX sadece bir rehber olarak işlev görür ve yalnızca oral olarak bifosfonat kullanımlarında endikedir. Aynı zamanda kanser hastaları ve bifosfonat ile kombine prednizon veya methotreksat kullanan hastalar için de bir belirteç değildir(26).

İntravenöz bifosfonatlar kullanan hastalarda osteonekroz oluşma riski, oral bifosfonat kullananlara oranla çok daha yüksek olsa da oral bifosfonat kullanan hastalarda da osteonekroz olguları bildirilmiştir. Genel olarak oral bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekroz olguları, intravenöz bifosfonatların yol açtıkları osteonekroz olgularından üç önemli noktada ayrılmaktadır(30):

1. Oral bifosfonat tedavisi daha uzun zaman dilimine 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).

2.4.BİFOSFONATLARIN ENDİKASYONLARI

Bifosfonatların oral ve intravenöz(iv) olmak üzere iki veriliş yolu bulunmaktadır. Zoledronik asit ve pamidronatın aylık iv olarak kullanımının kemik ağrısını azaltmada, maligniteye bağlı olarak gelişen hiperkalseminin tedavisinde, meme, prostat, akciğer kanseri ve multipl myelom tanısı ile takip edilen hastalarda görülen kemik metastazlarının tedavisinde başarılı olduğu Amerikan Klinik Onkoloji Derneği tarafından gösterilmiştir(31). Oral bisfosfonatlar osteoporozun tedavisi için onaylanmış ilaçlardır ve sıklıkla osteopeniyi tedavi etmek için de kullanılır(32). Ayrıca Paget hastalığı ve osteogenezis imperfekta gibi daha az görülen durumlar için de kullanılır(33,34). Bifosfonatlar, kemik metastazlı kanser hastalarında, malign tümörlere bağlı gelişen hiperkalseminin tedavisinin yanı sıra patolojik kırıklar ve omurilik sıkışmaları gibi hayati tehlike yaratan komplikasyonların azaltılmasında da kullanılmaktadır(35).

Retiküloendotelyal sistemde lipit birikiminin meydana geldiği Gaucher hastalarında osteoporotik kemik lezyonları meydana gelir. Bu kemik lezyonlarının tedavisinde de bifosfonatlar kullanılmaktadır(36).

Malign Olmayan Durumlar	Malign Olan Durumlar
Osteoporoz	Multiple myelom
Paget hastalığı	Meme kanseri
Osteogenezis imperfekta	Prostat kanseri
Fibröz displazi	Metastatik kemik lezyonları
Primer hiperparatiroidizm	Malignansiye bağlı hiperkalsemi
Kistik fibrozis	

Tablo 2:Bifosfonatlarla tedavi edilen durumlar(37)

Günümüzde, Avrupa Birliğinde izni olan bifosfonat içeren ilaçlar alendronik asit, klodronik asit, etidronik asit, ibandronik asit, neridronik asit, pamidronik asit, rizedronik asit, tiludronik asit ve zolendronik asit kullanılarak hazırlanmaktadır(38).

	Etken Madde	Piyasa Adı	Veriliş Şekli	Primer Endikasyonu	FDA Onayı
1. Kuşak	Etidronat disodyum	Didronat®	Oral	Paget hastalığı, Osteopöroz	1997
	Tiludronik asit	Skelid®	Oral	Paget hastalığı	1997
	Disodyum klodronat	Bonefos®	Oral	Hiperkalsemi, Kemik metastazı	
2. Kuşak	Pamidronat disodyum	Aredia® Pamex®	IV	Paget hastalığı , Kemik metastazı, Hiperkalsemi, Kemik ağrısı	1991

	Alendronik asit	Fosamax®	Oral	Postmenopozal osteoporoz	1955
		Osteomax®	Oral	Postmenopozal osteoporoz	
3. Kuşak	Risedronat sodyum	Actonel®	Oral	Postmenopozal osteoporoz	1998
		Boneplus®	Oral	Postmenopozal osteoporoz	
3. Kuşak	İbandronik asit	Bonviva®	Oral, IV	Postmenopozal osteoporoz, Kemik metastazı, Hiperkalsemi	2003,2005,2006
	Zoledronik asit	Zometa®	IV	Kemik metastazı, Hiperkalsemi	2001

Tablo 3: Türkiye’de kullanılmakta olan Bifosfanat Preparasyonları 2013 (37)

2.5.BİFOSFONATLARIN KONTRENDİKASYONLARI

Yapılan çalışmalarda kesin kontrendikasyon olarak belirtilen birkaç durum vardır. Bunların dışında doz hesaplanarak dikkatli kullanılması gereken durumlar mevcuttur. Renal yetmezliği olan hiperkalsemi hastalarının tedavisinde klodronat ve pamidronat başarılı bir şekilde kullanılmaktadır.Fakat tedavi sırasında plazma ve kreatinin klirens değerlerinin kontrol altında tutulması gereklidir. Bu nedenle böbrek hastalarında bifosfonat kullanımına ilişkin kesin bir kontrendikasyon yoktur. Gastrointestinal, özofageal rahatsızlıkları olan hastalarda oral yoldan alınan bifosfonatlar kullanılırken dikkatli olunmalıdır. Bifosfonatlar plasentayı geçebildiğinden ve fetüs üzerine sitotoksik etkileri bulunabileceğinden hamilelerde kullanımı kontrendikedir. Ayrıca anne sütüne geçebileceğinden emziren annelerde de kullanımı önerilmemektedir. Aminoglikozid grubu antibiyotik kullananlarda hipokalsemi gelişme riski nedeniyle bifosfonat kullanımı kontrendikedir(39,40,41).

2.6.BİFOSFONATLARIN YAN ETKİLERİ

En sık görülen yan etkiler gastrointestinal sistem üzerine olanlar, böbrek toksisitesi, akut faz reaksiyonları ve çene osteonekrozudur(42). Oral bifosfonatların gastrointestinal sistemden emiliminin %1’den az olması bifosfonatların uzun süre mukoza ile temasına yol açar. Bu nedenle birinci kuşak bifosfonatlardan etidronat ve klodronatın oral kullanımı diyareye sebep olur. Ancak bu durum yeni nesil bifosfonatlarda görülmemektedir(43,44).

Uygulanan bifosfonatların %50 ila 60'ı böbreklerden değişmeden atılır. İntravenöz yolla kullanılan bifosfonatlar, böbrek toksisitesine neden olduğu için maksimum ilaç dozunun takip edilmesi ve aşılmaması önemlidir. Nonsteroid antiinflamatuvarlar, diüretikler gibi nefrotoksik potansiyeli olan diğer ajanların kullanılması ya da önceden var olan renal bozukluğun ve dehidratasyonun bulunması, intravenöz bifosfonatların infüzyonu ile renal toksisite riskini artırır(45,46).

Akut faz reaksiyonları, grip benzeri bulgular, yüksek ateş, titreme, miyalji ve artralji gibi intravenöz bifosfonat uygulamaları ile ilişkilendirilen kısa süreli reaksiyonlardır(7). Semptomlar intravenöz uygulamalar sonrası %10 oranında görülür, infüzyondan 28-36 saat sonrasına kadar devam edebilir ve 2-3 günde kendiliğinden geçer(47).

Bifosfonatların görme üzerinde de toksik etkileri olduğu bildirilmiştir. Üveit, perisklerit ve sklerit bifosfonat tedavisinin nadir görülen toksik etkileridir(48,49).

3.BİFOSFONAT KULLANAN HASTALARDA DIŞ HEKİMLİĞİ YAKLAŞIMI

3.1.BİFOSFONAT KULLANAN ÇOCUKLARDA DIŞ HEKİMLİĞİ YAKLAŞIMI

Literatür incelendiğinde bifosfonatların çocuklarda sıklıkla osteogenezis imperfekta tedavisinde kullanıldığı görülmektedir(50). Bu ajanları alan çocuklar için iki ana potansiyel diş komplikasyonu bulunmaktadır bunlar BRONJ olasılığı ve rezorpsiyon inhibisyonunun dişlerin ve oklüzyonun gelişimi üzerindeki etkisidir(51).

Kemikteki rezorpsiyon diş sürmesi için kritik öneme sahiptir ve bifosfonatların kemik rezorpsiyonunun inhibisyonu üzerindeki etkisi göz önüne alındığında, bu ajanların diş sürmesini geciktirme potansiyeli vardır(51). Çocuklarda yaygın ağız cerrahisi endikasyonları, kötü prognozlu çürük dişlerin çıkarılması, ortodontik amaçlar için dişlerin çıkarılması ve radyografik muayenede süpernümerer dişler, ektopik kanin dişleri ve etkilenen üçüncü kalıcı azı dişleri gibi tanımlanabilecek anomalileri veya patolojileri içermektedir(51).

Cerrahi prosedürlere ihtiyaç duyan bifosfonat alan çocuklar için birincil hususlar şunlardır(51):

- 1.Bifosfonat tedavisinin başlamış olup olmadığı
- 2.Bifosfonat tedavisinin kısa süreli mi yoksa uzun süreli tedavi mi olacağı
- 3.Diş tedavisinin hemen gerekli olup olmadığı veya ertelenebilirliği

İnvaziv tedavi ideal olarak bifosfonat tedavisine başlamadan önce tamamlanmalıdır.Bu tedaviler akut patoloji ile ilişkili olmadığı sürece bifosfonat tedavisinin kesilmesinden sonra mümkün olduğu kadar ertelenmelidir. Kısa süreli tedavi görenler için,cerrahi prosedürler ideal olarak tedavinin bırakılmasından sonra en az iki yıl ertelenmelidir(51).

Bifosfonat infüzyonlarına başlanan çocuklarda, prognozun zayıf olduğu dişler, infüzyon döngüsünde mümkün olduğunca geç çıkarılmalı ve bir sonraki infüzyondan en az üç hafta

önce yumuşak doku iyileşmesine izin verilmelidir. Bu programlar çocuğun doktoru ile koordine edilmelidir(51).

3.2. BİFOSFONAT KULLANAN HASTALARDA ORTODONTİK TEDAVİ YAKLAŞIMI

Erişkin bireylerde ortodontik tedavide mini vida uygulamasından kaçınılması ve mümkün olduğunca çekimsiz tedavilerin tercih edilmesi önerilmektedir(37).

Karşılaşılabilecek zorlukların net bir şekilde anlaşılabilmesi durumunda, hastaların ve ebeveynlerinin tedavi süresinin uzayabileceği ve optimal diş hareketinin sağlanamaması olasılığı konusunda uyarılması önerilir. Ortodontik tedaviye başlamadan önce potansiyel riskler tartışılmalı ve aydınlatılmış onam alınmalıdır(51).

3.3.BİFOSFONAT KULLANAN HASTALARDA ENDODONTİK TEDAVİ ve RESTORATİF DİŞ TEDAVİSİ YAKLAŞIMI

Bifosfonat tedavisi sırasında, konservatif ve endodontik tedaviler için kriterler normal bir durumdan farklı değildir. Bifosfonat tedavisi sırasında 4 ayda bir düzenli kontrol muayeneleri çok önemlidir.Enfeksiyonun kemik dokusuna yayılmasını önlemek ve olası cerrahi prosedürlere olan ihtiyacı sınırlandırmak için hemen tedavi uygulanmalıdır.Hastalar yeterli oral hijyenin sağlanması ve yumuşak dokuların korunması için bilgilendirilmelidir(52,53).

Bununla beraber diş çekimine alternatif olarak cerrahi olmayan kök kanal tedavisi, BRONJ insidansı riskini azaltır,enfeksiyonu ortadan kaldırır ve periapikal dokulara sızmasını önleyici etki sağlar. Endodontik tedavi sırasında BRONJ riskini azaltmak için minimum travma ile kesinlikle aseptik bir ortamda çalışılmalıdır.İntravenöz ve 3 yıldan fazla oral bifosfonat tedavisi gören hastalarda nekrotik pulpa için profilaktik antibiyotikler önerilir. Antibiyotik profilaksisinin dozajını tek bir rejimle sınırlandırmak için tüm tedavilerin tek seansta yapılması yaklaşımı da önerilmektedir(54).

3.4.BİFOSFONAT KULLANAN HASTALARDA PERİODONTAL YAKLAŞIM

Bifosfonat kullanan hastalarda destrüktif periodontal hastalıkta cerrahi olmayan tedavi yaklaşımları tercih edilmeli ve hastalar takip edilmelidir. İstenen cevabın alınmadığı durumlarda cerrahi kök yüzeyine erişimi sağlamaya yönelik olmalı, kemikte fazla bir işlem yapılmamalıdır(37).

3.5.BİFOSFONAT KULLANAN HASTALARDA PROTETİK YAKLAŞIM

Hastaların kullandığı tüm protezlerin doku uyumları kontrol edilmeli, doku irritasyonu önlenmelidir. Protezlerin temiz tutulması sağlanmalıdır(37).

3.6.BİFOSFONAT KULLANAN HASTALARDA ÇENE CERRAHİSİ UYGULAMALARI

Bifosfonat kullanan hastalardan ayrıntılı bir anamnez alınmalıdır ve detaylı bir klinik ve radyolojik muayene yapılmalıdır(41). Bifosfonat tedavisinin sonucunda ortaya çıkan BRONJ komplikasyonunun tedavisindeki zorluklar nedeniyle, uygun profilaksi eylemlerinin uygulanması makul görünmektedir.Yan etkileri önlemenin temelinde, bifosfonat tedavisine başlamadan önce uygun ağız hijyenin sağlanması vardır.Konservatif, endodontik veya protetik tedavi için uygun olmayan dişler çekilmelidir(52). Mümkünse,çekim yarası tamamen iyileşene kadar bifosfonat tedavisi ertelenmelidir(55).

Cerrahi olmayan periodontal tedavinin BRONJ riskini arttığına dair bir kanıt yoktur. Bifosfonatların kullanılması protetik tedavinin de kriterlerini değiştirmez; ancak protezlerin kenar uyumunun iyi olmasına dikkat edilmelidir(52).Protez dışın çevresindeki yumuşak dokuları travmatize etmemelidir(56). Hem intravenöz hem de oral olarak uygulanan bifosfonatlar ortodontik tedavi için kontrendikasyon değildir; ancak tedavi sırasında dişlerin hareketlerini yavaşlatabilirler(57).

Bifosfonat kullanan hastalarda cerrahi işlemler ayrı önleyici tedavi yöntemleri gerektirir(52).Farklı görüşler olmakla beraber araştırma sonuçları, cerrahi işlemlerden önce bifosfonat tedavisinin kesilmesinin BRONJ riskini azaltmadığını göstermektedir(58). Çene kemiğinde osteonekroz tanısı koyulan vakaların %68,9’unda daha önce diş çekimi veya dental implant yerleştirilmesi gibi çene kemiğini içeren invaziv cerrahi bir işlem yapıldığı saptanmıştır(9,59).

Bifosfonat kullanan hastalarda kemiğin %25.2’sinde spontan olarak, %37.2’sinde diş çekimi, %28.6’sında ilerlemiş periodontitis, %11.2’sinde periodontal cerrahi,%3,4’ünde dental implant yerleştirilmesi,%0.8’inde ise kök kanalı cerrahisi sonrasında ortaya çıktığı bildirilmiştir (9).

Bifosfonat tedavisinden sonra bifosfonat konsantrasyonunun yıllar boyunca yüksek kaldığı kanıtlanmıştır.İdrar ve kandaki konsantrasyonlarını işaretlemeye teknik zorluklar nedeniyle bifosfonatların yarılanma ömrünün kesin süresi iyi tanımlanamamıştır. Alendronatın, tek bir doz uyguladıktan sonra bile 10 yıl boyunca organizmada kalabileceği tahmin edilmektedir(52,60).

Bifosfonatlar kullanan bir hastada maksillofasiyal bölgede cerrahi bir prosedür yapılması gerekiyorsa hasta her zaman ortaya çıkabilecek potansiyel kemik nekrozu riski hakkında bilgilendirilmelidir(52).Cerrahi işlemin deneyimli bir cerrah tarafından atravmatik bir şekilde yapılması önerilir. Yaranın çok fazla gergin olmadan sıkıca dikilmesi ve antibakteriyel çözeltilerle desteklenmiş iyi ağız hijyeninin sağlanması da önerilmektedir(61,62).

Heufelder ve diğ.(62) tarafından bifosfonat kullanan 68 hastada yapılan 117 oral cerrahi işlemde:

- 1)Operasyon öncesi antibiyotik kullanılmış
- 2)Dentoalveoler cerrahi işlemlerden sonra kemik kenarları yumuşatılmış ve gerilimsiz yara kapanmasını sağlamak için mukosperiosteal flepler hazırlanmıştır
- 3)Ameliyattan 14 gün sonrasına kadar dikişler alınmamıştır
- 4)Uzun dönem sonuçları değerlendirilmiştir.

Tüm işlemlerin %97'sini oluşturan basit cerrahi işlemlerde herhangi bir komplikasyon gözlenmezken uzun süreli intravenöz bifosfonat öyküsü olan sadece 3 hastada ameliyattan sonraki 4 hafta içinde BRONJ gelişmiştir. Oral bifosfonat alan hiçbir hastada BRONJ gelişmemiştir. Primer yara iyileşmesi başarılı olduğunda da uzun süreli başarısızlık gözlenmemiştir(62).

3.7.HASTALIK YÖNETİMİ

3.7.1.KANSER TEDAVİSİ İÇİN İNTRAVENÖZ ANTİREZORPTİF VEYA ANTİANJİYOGENETİK TEDAVİYİ BAŞLATMAK ÜZERE OLAN HASTALARA YAKLAŞIM

Bu hasta grubunda tedavi amacı MRONJ oluşma riskini en aza indirmektir(25). Antirezorptif ilaç alan hastaların yüzdesel olarak küçük bir grubunda kendiliğinden çene kemiği osteonekrozu gelişmesine rağmen, etkilenen hastaların çoğunluğunda dentoalveolar cerrahiye takiben komplikasyon gerçekleşir(63,64). Bu nedenle, sistemik koşullar izin veriyorsa diş sağlığı optimize edilene kadar antirezorptif tedavinin başlatılması ertelenmelidir(65,66,67).Antirezorptif tedavinin ertelenmesi kararı, tedavi eden hekim ve diş hekimi ile hastanın bakımıyla ilgilenen diğer uzmanlarla birlikte verilmelidir(25).

Restore edilemeyen ve prognozu kötü olan dişler çekilmelidir. Diğer gerekli elektif dentoalveolar cerrahi işlemler de antirezorptif tedavi başlamadan tamamlanmalıdır. Osteoradyonekroz ile ilgili deneyime dayanarak, sistemik koşullar izin verirse diş çekim bölgesi mukozayla kapanana kadar(14-21 gün) veya yeterli kemik iyileşmesi oluncaya kadar antirezorptif veya antianjiyojenik tedavinin ertelenmesi tavsiye edilir. Diş profilaksisi, çürük kontrolü ve konservatif diş hekimliği fonksiyonel olarak sağlam dişlerin korunması için kritik öneme sahiptir.Hasta iyi oral hijyen seviyesine süresiz olarak devam edilmelidir(25).

Total veya parsiyel protez kullanan hastalarda, özellikle lingual flange bölgesi mukozal travma alanları açısından incelenmelidir. Hastaların ağız hijyeni ile düzenli diş değerlendirmelerinin önemi konusunda eğitilmeleri ve özellikle herhangi bir ağrı, şişme veya maruz kalmış kemiği bildirmeleri için talimat verilmesi önemlidir(25).

3.7.2. OSTEOPOROZ İÇİN ANTİREZORPTİF TEDAVİYİ BAŞLATMAK ÜZERE OLAN HASTALARA YAKLAŞIM

Tedavinin başlangıcında, antirezorptif tedavinin 4 yıldan uzun sürmesi muhtemel olduğundan hastalar BRONJ'un potansiyel riskleri konusunda eğitilmelidir. Bu tedavi süresi boyunca ve sonrasında diş sağlığını optimize etmenin önemi vurgulanmalıdır(25).

3.7.3. KANSER İÇİN İNTRAVENÖZ BİFOSFONATLAR VEYA ANTİANJİYOJENİK İLAÇLAR ALAN ASEPTOMATİK HASTALARA YAKLAŞIM

İyi ağız hijyeni ve diş bakımı bakımı, dentoalveoler cerrahi gerektirebilecek diş hastalıklarının önlenmesinde büyük önem taşımaktadır. Direkt kemik yaralanmasına neden olabilecek işlemlerden kaçınılmalıdır(25).

Restore edilemeyecek dişlerin kuronlarına amputasyon tedavisi ve kalan köklerine endodontik tedavi yapılabilir(68).

İntravenöz antirezorptif tedavi veya antianjiyojenik ilaç alan onkoloji hastalarında dental implantların yerleştirilmesinden kaçınılmalıdır(25). Favia ve diğ.(69) yaptıkları çalışmada multiple myelom nedeniyle bifosfonat kullanan hastalarda mandibula posterior bölgede dental implant uygulanmasından sonra çenelerde osteonekroz ve implant kaybı meydana gelebildiğini göstermiştir(69).

3.7.4. OSTEOPOROZ İÇİN ANTİRESORPTİF TEDAVİ ALAN ASEPTOMATİK HASTALARA YAKLAŞIM

Postmenopozal osteoporozun farmakolojik tedavisinde oral ve parenteral bifosfonatlar etkilidir. Bununla birlikte vertebra ve femur T-skorlarında ve femur kemik mineral yoğunluğu(KMY) ortalama düzelme bakımından parenteral bifosfonatlar daha etkili bulunmuştur(70).

Jeong ve diğ.(71) tarafından oral bisfosfonat kullanan osteoporoz hastaları üzerinde BRONJ insidansı ve lokal risk faktörleri üzerine yapılan çalışmada, oral bifosfonat alırken diş çekimi yapılan 320 hastanın klinik kayıtları gözden geçirilmiştir. Tüm hastalarda çekim yarasının iyileşmesi 6 aydan uzun bir süre almıştır. Diş çekimi yapılan 320 osteoporotik hastadan 11'inde yani % 3.44'lük bir BRONJ insidans oranı tespit edilmiştir. BRONJ insidansını etkileyebilecek lokal faktörlerden cinsiyet, ilaç tipi ve CTx düzeyi istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermezken, yaş, çekim bölgesi ve uygulama süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı ilişkiler bulunmuştur(71).

Elektif dentoalveoler cerrahinin bu grupta kontrendike olmadığı görülmektedir. Hastaların kemiğin iyileşememe riski (<% 1) konusunda yeterince bilgilendirilmesi önerilmektedir(25).

Oral bifosfonatlarla ilişkili BRONJ gelişme riski, aşırı derecede küçük olmakla birlikte, tedavi süresi 4 yılı aştığında artmaktadır(72).

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği'ne göre(25):

1)Dört yıldan az bir süre oral bifosfonat almış ve klinik risk faktörü olmayan kişiler için;

Planlanan cerrahide değişiklik veya gecikme gerekli değildir. Bu, ağız ve çene-yüz cerrahları, periodontologlar ve diğer diş hekimlerinin uygulamaları için ortak olan tüm prosedürleri içerir. Antirezorptif bir ajan almaya devam eden hastaya dental implant yerleştirilirse uzun vadede olası implant başarısızlığı ve çenelerde osteonekroz gelişme riskine ilişkin bilgi verilmelidir(25,73).

Başlangıçta oral bifosfonatı reçete eden, bu tür hastaların izlenmesini öneren ve bifosfonatın alternatif dozunu, ilaca ara verilmesini veya bifosfonat tedavisine bir alternatif düşünmeyi öneren hekimle konsültasyon yapılmalıdır(25).

2)Dört yıldan az bir süre oral bifosfonat alan ve aynı zamanda kortikosteroid veya antianjiyojenik ilaç alan hastalar ile dört yıldan uzun bir süredir eş zamanlı tıbbi tedavi uygulanarak veya kullanılmadan oral bifosfonat alan hastalar için;

Sistemik koşullar izin veriyorsa oral cerrahiden en az iki ay önce oral bifosfonata ara verilmesi için bifosfonatı reçete eden hekimle konsültasyon yapılmalıdır. Kemik iyileşmesi gerçekleşinceye kadar antiresorptif tedavi yeniden başlatılmamalıdır(25).

Buna karşın oral cerrahi işlemler öncesinde oral bifosfonat kullanımına ara verilmesinin MRONJ gelişmesini önleme açısından anlamlı bir fark oluşturmadığını belirten çalışmalar da bulunmaktadır(58,74).

3.7.5. MRONJ SAPTANMIŞ HASTALARA YAKLAŞIM

MRONJ tanısı konmuş hastalar için tedavi hedefleri ağrıyı ortadan kaldırmak, yumuşak ve sert doku enfeksiyonunu kontrol etmek ve kemik nekrozunun ilerlemesini veya oluşumunu en aza indirmektir. Yerleşik MRONJ hastaları elektif dentoalveoler cerrahi prosedürlerden kaçınılmalıdır çünkü bu durum cerrahi bölgelerde açıkta kalan nekrotik kemiğe neden olabilir(25).Evre 3'ün ilerisinde olan vakalar ya da iyi ayırt edilen sekestrumu bulunan hastalarda nonoperatif tedavi başarısız olduğunda operatif tedavi tercih edilmelidir(75,76). Hastalığın evresine bakılmaksızın, yumuşak doku tahrişi ve gevşek kemik sekestrının sürekli kaynağı olan nekrotik kemik alanları çıkarılmalı veya yeniden yapılandırılmalıdır böylece yumuşak doku iyileşmesi optimize edilebilir(77). Maruz kalan nekrotik kemik içindeki semptomatik dişlerin çekimi düşünülmelidir çünkü çekim yapılmasının yerleşik nekrotik süreci şiddetlendirmesi olası görünmemektedir(25).

MRONJ'un cerrahi olmayan ve cerrahi tedavisine ek olarak hiperbarik oksijen tedavisinin (HBO) randomize kontrollü bir çalışması, yara iyileşmesi, uzun süreli ağrı skorları ve yaşam kalitesi skorlarında bir miktar iyileşme göstermiştir.Ancak MRONJ'un tedavisinde tek başına yeterli olduğu kanıtlanamamıştır(78).

Küçük örneklem boyutlarına sahip vaka raporları, trombosit açısından zengin plazma(79), düşük seviyeli lazer ışınlaması(80), paratiroid hormonu(81) ve kemik morfojenik proteini(82) gibi diğer cerrahi olmayan tedavi stratejilerinin kullanımını raporlanmıştır. Bu tedavi yöntemlerinin etkinliği, ek araştırmalar ve kontrollü çalışmalar ile belirlenmelidir(25).

4.BİFOSFONAT KULLANAN HASTALARDA KARŞILAŞILAN SORUNLAR

4.1.Diş Sürme Gecikmesi

Bifosfonatlar pediatrik dönemde uygulandığı takdirde diş sürme fizyolojisi için gerekli olan osteoklastik aktiviteyi baskıladığı için diş sürme yolunda direnç oluşmasına ve buna bağlı olarak erüpsiyonda gecikmeye neden olmaktadır(83).

Kamoun-Goldrat ve diğ.(83) osteogenez imperfekta nedeniyle nitrojen içeren bifosfonat ilaçları alan 33 çocuğu (yaş aralığı 6.2 ila 14.6 yıl) gözlemlenmişlerdir.Bifosfonat kullanımı ile diş sürmesi arasında ortalama 1.67 yıl gecikme ile ilişkili bulunmuştur. Gecikmiş diş düşmesinden bifosfonat tedavisinin sorumlu olduğu ve bu gecikmenin terapi süresinden bağımsız ancak doza bağlı olduğu sonucuna varmışlardır(83).

Pediatrik hasta grubunda etik açıdan bu konuda klinik çalışma yapılması sınırlıdır(4).Bu yüzden bu konudaki bilgiler daha çok fare deneylerinden elde edilen verilere dayanmaktadır.

Tuncer ve diğ.(84) tarafından sıçanlar üzerinde yapılan çalışmada 14. gün pamidronat grubu, 30. gün pamidronat grubu, 14. gün kontrol grubu ve 30. gün kontrol grubu olmak üzere dört grup oluşturmuştur. Pamidronat grubuna günlük olarak 1.25 µg/g dozda subkutan pamidronat disodyum enjeksiyonu yapılırken kontrol grubuna ise steril serum fizyolojik enjeksiyonu yapılmıştır.Çalışma sonucunda kesici ve molar dişlerin sürmeleri makroskopik olarak ve mandibulanın gelişimi konik ışınli bilgisayarlı tomografi(CBCT) ile değerlendirilmiştir(84).Buna göre:

Sıçanlarda diş sürme süresi göz önüne alındığında pamidronat enjekte edilen yeni doğan sıçanlarda kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hem mandibular kesici dişlerin hem de azı dişlerinin sürmesinin geciktiği bulunmuştur. Ayrıca 30. gün kontrol grubunda ikinci molar erüpsiyon gözlenirken 30. gün pamidronat grubunda erüpsiyon görülmemiştir(84).

Mandibulanın gelişimi açısından bakıldığında ise;

14. gün grupları karşılaştırıldığında; pamidronat grubunda mandibulanın yatay uzunluğu kontrol grubuna göre anlamlı derecede kısa bulunmuştur ancak mandibulanın dikey uzunluğu açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. 30. gün grupları karşılaştırıldığında; pamidronat grubunun alt çenelerinin hem yatay hem de dikey uzunlukları kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha kısa bulunmuştur(84).

Ayrıca 14.gün kontrol grubunda normal mine,dentin,pulpa yapıları gelişirken öte yandan 14.gün pamidronat grubunda morfolojik malformasyonlar; diş germelerinde düzensiz dentin oluşumu ve pulpa odasında büzülme kaydedilmiştir.Mine ve dentin birinci ve ikinci azı

dişlerinde görülmüştür ancak predentin genişken dentin ince ve düzensizdir. Mine ise düzensiz bir kalınlığa sahip olmakla beraber daha çok ince olarak tespit edilmiştir. 30. gün pamidronat grubunda ise patlamış hipoplastik kesici dişler ve kesintisiz azı dişleri görülmüştür. Diş germelerinin yapısal malformasyonu da görülmüştür. 14. gün pamidronat grubundaki osteoklast sayısı da 14. gün kontrol grubundan istatistiksel olarak daha az bulunmuştur(84).

4.2. Oral Mukoza İrritasyonları

Bifosfonat toksisitesi, yumuşak dokularda hücre çoğalmasının baskılanmasına, mukozal incelmeye ve bitişik kemiğe yayılan oral mukozada iyileşmenin azalmasına neden olabilir. Artan kemik döngüsü olan bölgelerde, bifosfonatın kemikten çevredeki oral mukozaya salınmasına yol açabilecek bifosfonat konsantrasyonlarında artma beklenmektedir(38). Bifosfonatların epitel hücrelerine toksik olduğu bilinmektedir ve özofagus erozyonları ve ülserler yan etkiler olarak kabul edilmektedir(38). Ek olarak, zoledronatın oral fibroblastlarda ve epitel hücrelerinde apoptozu indüklediği gösterilmiştir ve in vitro çalışmalarda osteoklastların varlığının kemikten bifosfonat salınımını artırabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır(85). Buna karşılık bifosfonat tedavisinin oral mukozal hücrelerin proliferasyonunu ve yara iyileşmesini apoptoz dışında bir mekanizmayla inhibe ettiği belirten çalışmalar da bulunmaktadır(86). Patogenez iyi anlaşılamamıştır. Ancak travmatik veya aftöz ülser şeklinde ülserasyonun ilk patolojik olay olduğu düşünülmektedir(87,88).

4.3. BRONJ

Bifosfonatlara bağlı çene osteonekrozu(BRONJ) vakaları ilk kez 2003 yılında Marx tarafından intravenöz bifosfonat kullanan 36 hasta üzerinde yapılan çalışmada bildirilmiştir(89). 2004 yılında ise Ruggiero ve diğ.(90) tarafından çene osteonekrozu vakaları bildirilmiştir(90). Sonrasındaki süreçte artan BRONJ vakalarında tanı koymak amacıyla bazı kriterler getirilmiştir. Bu tanı kriterleri arasında günümüzde sıklıkla kullanılan 2014 yılında güncellenen Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Birliği (AAOMS)'ne ait olan bildiridir. Bu bildiride, maksilla ve mandibulada gelişen çene osteonekrozlarının sadece bifosfonatlara bağlı olmadığı diğer antirezortif (denosumab) ve anti-angiyojenik ilaçların kullanımına da bağlı meydana geldiği bildirilmiştir(25). Diğer antirezortif ilaçların da bifosfonatlara benzer etki göstermeleri nedeniyle, bifosfonata bağlı çene osteonekrozu (BRONJ) terimi yerine; ilaca bağlı çene kemiği osteonekrozu (MRONJ) teriminin kullanılmasını önermiştir(25). AAOMS, MRONJ'un kesin tanısı için 3 karakteristik özellik belirlemiştir. Bunlar (25);

- 1) Devam eden ya da geçmişte uygulanmış antirezortif ve anti-angiyojenik ilaç tedavisi,
- 2) Sekiz haftadan fazla devam eden maksillofasiyal bölgede intraoral veya ekstraoral fistül veya kemik ekspozu
- 3) Çenelere radyasyon tedavisi veya çenelerde belirgin metastatik hastalık öyküsü olmamasıdır.

4.3.1.BRONJ Risk Faktörleri

AAOMS risk faktörlerini kullanılan ilaca bağlı risk faktörleri, lokal risk faktörleri,sistemik risk faktörleri ve genetik risk faktörleri olmak üzere 4 grupta sınıflandırmıştır(25).

1)İlaca bağlı risk faktörleri:

- Kullanılan bifosfonatın tipi
- Uygulama şekli
- Tedavinin süresi

Bifosfonatlar ile birlikte osteonekroz gelişimi için en önemli risk faktörünün bifosfonat maruziyeti, özellikle de bireysel bifosfonat gücü, uygulama yolu ve kümülatif doz olduğu düşünülmektedir. Bifosfonatın kümülatif dozu, doz; uygulama sıklığı, tedavi süresi ve ilacın yarı ömrü ile belirlenir (58).

Zervas ve diğ.(91) multiple myelom nedeniyle bifosfonat kullanan 303 kullanan hastada yaptığı çalışmada, zoledronik asit kullanımının pamidronat kullanımına oranla 9.5 kat daha fazla BRONJ riski oluşturduğunu rapor etmişlerdir(91).

Woo ve diğ.(92) başta zoledronik asit ve pamidronat olmak üzere intravenöz olarak azot içeren bifosfonat alan multipl myelom ve metastatik karsinomu olan hastalarda %94 oranında çene osteonekrozu meydana geldiğini göstermiştir(92).

Bamias ve diğ.(27) bifosfonat kullanım süresinin BRONJ insidansına etkisini incelediği çalışmaya göre 4 ila 12 ay boyunca bifosfonat ile tedavi edilen hastalarda BRONJ gelişme riski% 1.5 iken 37 ila 48 ay boyunca bifosfonat tedavisi alan hastalarda % 7.7'ye yükselmiştir(27).

2)Lokal risk faktörleri(25):

- Operatif tedavi
- Anatomik faktörler
- Eş zamanlı oral hastalık

Dentoalveoler cerrahi, BRONJ gelişimi için önemli bir risk faktörü olarak kabul edilir(25).Çeşitli sebeplerle bifosfonat kullanan hastalardan BRONJ gelişenler incelendiğinde % 52-61'i arasında diş çekiminin yaygın bir predispozan faktör olduğu görülmektedir(63,93,94).

BRONJ, mandibulada maksilladakinden yaklaşık iki kat daha sık görülür ve torus mandibularis, torus palatinus ve mylohyoid sırt gibi ince mukozaya sahip bölgeler BRONJ'a daha duyarlı görünmektedir(9,92,95).

Periodontal hastalık veya periapikal patoloji gibi önceden var olan enflamatuvar diş hastalıkları iyi bilinen bir risk faktörüdür(64,96). BRONJ'lu kanser hastalarında önceden var olan enflamatuvar diş hastalığı, vakaların% 50'sinde risk faktörü olarak gösterilmiştir(63,64).

3)Sistemik ve demografik risk faktörleri(27,97):

- Kortikosteroid
- Talidomid
- Sigara ve alkol kullanımı
- Diyabet
- Kötü ağız hijyeni ve kemoterapötik ajanlar

4)Genetik risk faktörleri:

BRONJ gelişimi ile ilişkili olan tek nükleotid polimorfizmlerini tanımlayan raporlar vardır. Bu tek nükleotid polimorfizmlerinin çoğu; kemik döngüsü, kollajen oluşumu veya bazı metabolik kemik hastalıkları ile ilişkili gen bölgelerinde bulunur(25). Sitokrom P450 CYP2C8 geninin tek nükleotid polimorfizmleri, zoledronat veya pamidronat tedavisi alan multiple myelom hastalarında BRONJ gelişimi için olası bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır(98).

Hoff ve diğ.(59) tarafından genetik farklılıkların BRONJ gelişiminde farklı coğrafi bölgelerde BRONJ vakalarının bulgularına katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür(59).

4.3.2.BRONJ Patofizyolojisi

BRONJ, patofizyolojisi henüz tam olarak belirlenememiş sistemik antirezortif tedavi gören primer veya metastatik kemik malignitesi veya osteoporozu olan hastalarda multifaktöriyel bir hastalıktır(99).

BRONJ'un sadece çenelere özgü lokalizasyonunu açıklamaya çalışan hipotezler, kemiğin yeniden modifikasyonu veya kemik rezorpsiyonunun aşırı baskılanması, anjiyogenez inhibisyonu, sabit mikrotravma, doğuştan veya edinilmiş bağışıklığın baskılanması, D vitamini eksikliği, yumuşak doku bifosfonat toksisitesi,inflamasyon veya enfeksiyondur(19,27,100).

A)Osteoklastik Rezorpsiyon ve Kemiğin Yeniden Şekillenmesinin Engellenmesi

Bifosfonatlar günümüzde yaygın olarak kullanılan antirezortif tedavilerdir. Kemiğin mineral bileşenini bağlayarak hareket ederler ve osteoklastların etkisine müdahale ederler(101).Osteonekrozlar genelde maksilla ve mandibulada görülür.Bunun nedeni maksilla ve mandibuladaki kanlanma ve kemik yapım-yıkım hızının vücudun diğer bölgelerindeki kemiklere oranla daha fazla olmasıdır.Bu yüzden bifosfonatlar çene kemiklerinde yüksek konsantrasyonlarda bulunur(101).

B)Enflamasyon / Enfeksiyon

Hem sistemik hem de oral risk faktörlerine sahip hastalarda yapılan birkaç insan çalışmasında diş hastalığı veya bakteriyel enfeksiyonların çene osteonekrozlarının patogeneğinde rol oynadığı gösterilmiştir(65,67).

Aghaloo ve diğ.(102) sıçanlar üzerinde yaptıkları çalışmada agresif periodontal hastalığın, zoledronik asit varlığında sağ maksiller ilk molar kronun etrafına ligatür yerleştirilmesi ile indüklendiği bir hayvan modeli geliştirmiştir.Ligatür yerleşimiyle zoledronik asit tedavisi ile zayıflatılmış alveoler kemikte önemli miktarda kayıp gözlenmiştir.Zoledronik asit ile tedavi edilen grupta ligatüre bağlı periodontitis ile ilişkili osteonekroz gözlenmiştir. Bu bifosfonat ile tedavi edilen hayvanların ligatür bölgesinde mikro-bilgisayarlı tomografide (μ CT) sekestrasyon ve geniş periosteal alveoler kemik oluşumu olarak görülmüştür. Histolojik incelemede yaygın osteosit kaybı ve boş laküna kaybı olan nekrotik kemik, skuamöz epitel ve inflamasyon ile nekrotik kemiğin çevrilmesi ve ağız boşluğuna maruz kalma olarak görülen bu bulguları doğrulanmıştır.Bu çalışmanın çarpıcı olan kısmı, sıçan lezyonlarının BRONJ hastalarınınkine benzer bulunmuş olmasıdır(102).

Bir başka çalışmada ise A. actinomycetemcomitans veya tamamlanmış Freund adjuvanı(CFA) ile uyarılan mandibula ve femurlarda, salin(distile su) ile uyarılanlara göre daha geniş osteonekroz alanları saptanmıştır.Bu sonuçlar inflamatuvar bir uyarıcı varlığının sadece çene kemiklerinde değil vücudun diğer kemiklerinde de kemik osteonekrozu ihtimalini arttırdığını ortaya koymaktadır(103).

Bakterilerin varlığı, BRONJ'un (Actinomyces) histolojik örneklerinde neredeyse evrensel bir bulgudur. Bazı hastalarda maya da tanımlanmıştır. Doğal bağışıklık ve antibiyotiklere dirençli biyofilmler de BRONJ sahalarında bulunmuştur(38).

C)Anjiyogenezin inhibisyonu

Anjiyogenez, yeni kan damarları oluşturmak için endotel hücrelerinin büyümesini, göçünü ve farklılaşmasını içeren bir süreçtir. Anjiyogenez tümör büyümesini olumlu yönde etkiler ve aynı zamanda tümörlerin damar istilasını etkiler ve tümör metastazı ile sonuçlanır. Anjiyogenez, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi sinyal moleküllerinin endotelial hücreler üzerindeki reseptörlere bağlanmasını gerektirir. Bu sinyal yeni kan damarı büyümesini destekler(25).

Bifosfonatların antianjiyojenik etkisi, bir başlatma faktörü olarak veya azalmış kemik döngüsüne ikincil olarak BRONJ için olası bir mekanizma olarak önerilmiştir. Diş tedavisini takiben yara iyileşmesinde kan dolaşımının azalması özel bir önem taşıyabileceği görüşü vardır. Bifosfonatların vasküler endotelial büyüme faktörünü ve kılcal damar oluşumunu inhibe ettiği bilinmektedir.BRONJ vakalarında, bifosfonatlar kemikte yeni kılcal damarların oluşumunu engelleyebilir ancak bu antianjiyojenik etki yumuşak dokuda görülmez. Bununla birlikte BRONJ hem kan damarları ile iyi beslenen maksillada hem de daha kısıtlı bir vasküler kaynağı olan mandibulada ortaya çıkar.Bifosfonatların diğer antianjiyojenik ilaçlarla (örneğin glukokortikoidler, kemoterapi) kombinasyon tedavisinin BRONJ patogeneğinde sinerjistik bir etkisi oluşturabileceği düşünülmektedir(38).

Gao ve diğ.(104)'nin yaptığı sıçan çalışması BRONJ'un potansiyel mekanizmaları olan anjiyogenez ve osteogenezin inhibisyonunun kısmen kemik iyileşmesinin erken evresinde trombosit kaynaklı büyüme faktörü(PDGF-BB) sekresyonunun baskılanmasından kaynaklanabileceğini düşündürmektedir.Ayrıca debridman sonrası PDGF-BB lokal tedavisi, anjiyogenez ve osteogenezini artırarak BRONJ'un iyileşmesini sağlayabileceği gösterilmiştir(104).

Paek ve diğ.(105) tarafından hipertansiyon,tip II diyabet, hiperkolesterolemi ve romatoid artrit gibi anjiyogenez inhibisyonu üzerinde etkisi olan hastalıkların çene osteonekrozu ile ilişkisinin incelendiği çalışmada anjiyogenezin inhibisyonu üzerinde etkisi olan hastalığı olmayan hastalarda osteonekroz gelişme riski daha düşük bulunmuştur(105).

D)Diğer hipotezler

1.Yumuşak Doku Toksisitesi

Yumuşak dokuda bifosfonat toksisitesi,mukozal incelmeye, hücre proliferasyonunun baskılanmasına ve bitişik kemiğe yayılan oral mukozada iyileşmenin azalmasına neden olabilir.Kemik döngüsü artmış bölgelerde, bifosfonatın kemikten çevredeki oral mukozaya salınmasına yol açabilecek bifosfonat konsantrasyonlarının artması beklenir. Bifosfonatların epitel hücrelerine toksik olduğu bilinmektedir ve özofagus erozyonları ve ülserler olası yan etkiler olarak kabul edilmektedir(38). Ek olarak, zoledronatın oral fibroblastlarda ve epitel hücrelerinde apoptozu indüklediği gösterilmiştir ve in vitro çalışmalarda osteoklastların varlığının kemikten bifosfonat salınımını artırabileceğine dair kanıtlar bulunmaktadır(85). Bununla birlikte bazı araştırmacılar BRONJ vakalarında yumuşak doku hasarı oluşmadan kemik hasarının olabileceğini öne sürmüşlerdir(38).

2.Doğal veya edinilmiş bağışıklık fonksiyon bozukluğu

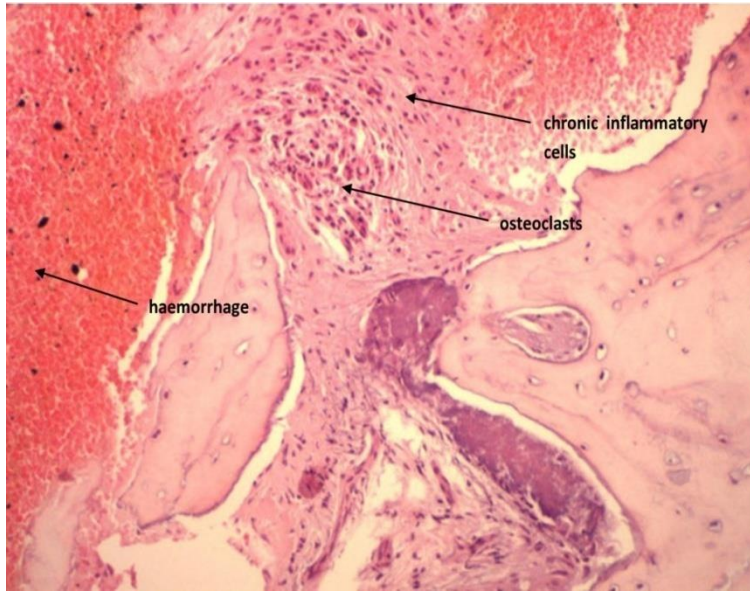
Çene kemiğinin lokal bağışıklığının bozulması ve bağışıklık ve enflamatuar yanıtlardaki değişiklikler de dahil olmak üzere immünomodülasyon BRONJ patogenezinde önemli bir rol oynayabilir(106). Azot içeren bifosfonatların kullanılması durumunda lokal bifosfonat konsantrasyonları veya bunun sonucunda ortaya çıkan isopentil difosfat(IPP) artışının,çene osteonekrozu bölgelerinde enfeksiyonların gelişmesine izin veren immünoşüpresif etkilerden sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Bifosfonatlar kalsiyumu bağlarken travma veya nekroz nedeniyle çene kemiğinden bifosfonatların salınımı sonucu T-lenfositlerin alınması ve dendritik hücrelerin spesifik fonksiyonel sinyallerinin ekspresyonu gibi bazı immünolojik reaksiyonlar kalsiyuma bağlı olduğu için lokalize immünoşüpresyona da yol açabileceği düşünülmektedir(38).

4.3.3.BRONJ Histopatolojisi

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

türleri izole edilmiştir(4,107). Ekspoze kemikten alınan örneklerin kültürlerinde aktinomiçes türleri izole edilebilir ancak aktinomiçesler dental florada sık rastlanan bakteriler olduğundan durumun gerçek bir süperatif enfeksiyon mu yoksa sadece yüze kolonizasyonu mu olduğunun ayırımının dikkatli yapılması gerekmektedir(41).

Sharma ve diğ.(108) göre BRONJ, osteositi tükenmiş kemik lakunalarının varlığı ile karakterizedir. Bu avasküler nekroz durumu kemiğin daha derin katmanlarında daha belirgindir. Kemik lamellerinin yüzeyine doğru yerleştirilen laküna, daha sonraki bir aşamada osteositleri kaybedecektir. Spesifik avasküler nekroz tipinin ilişkili morfolojik özellikleri oldukça heterojendir. Etkilenen kemiğin bazı bölgeleri, kemiğin yüzeyine doğru gözlemlenen lenfositler ve plazma hücreleri tarafından temsil edilen büyük kronik inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile ilişkili geniş kanama gösterir. Ek olarak bu hücrelerin önemli bir kısmı, devam eden laküner osteosit tükenmesine paralel olarak karakteristik kemik rezorptif etkilerini uygulamaya devam eden osteoklastlardır(108).



Şekil 3: BRONJ’da kanama ve kronik inflamatuvar hücrelerin mikroskopik görünümü(108)

4.3.4. BRONJ Laboratuvar Testleri

AAOMS tarafından belirlenen kemik metabolizması ile ilişkili serum parametreleri kalsitonin, tiroid stimulatör hormon, T4, T3, N-Telopeptid, C-Telopeptid, 25 Hidroksi vitamin D, kemiğe özgü alkalin fosfotaz, osteokalsin, paratroid hormondur. Bifosfonat kullanan hastalarda kemikte remodelasyon ve rezorptif aktiviteyle ilgili bu değerlerin önemli ölçüde azaldığı belirtilmiştir(4).

Dental cerrahi işlemlerden kaçınılamayacağı durumlarda hastanın osteonekroz gelişimi açısından riskini değerlendirmek amacıyla serum C terminal cross-linking telopeptid(CTX) değerlendirilebilir. Tip 1 kollajenin bir parçası olan CTX fragmanı diğer dokulardaki tip 1 kollajende bulunmaz, sadece kemikte bulunur. Bu nedenle kemik rezorpsiyonunun

değerlendirilmesi için serumda CTX-1 tayini osteoporoz veya diğer kemik hastalıklarında antirezorptif tedavinin (bifosfonatlar veya hormon replasman tedavisi) etkinliğinin izlenmesinde güvenilir bir testtir. Fizyolojik veya patolojik olarak artmış kemik rezorpsiyonunda tip I kollajen fazla miktarda parçalanır, serumda ve idrarda kollajen fragmanlarının seviyesinde orantılı bir yükselme olur. Özellikle nitrojen içeren bifosfonatlar ile tedavi edilen hastalarda rezorpsiyon ileri derecede baskılanır serum CTX-1 düzeyi çok düşük seviyelere inebilir(41).

Serum CTX, birkaç günden 2 haftaya kadar kemiğin remodelasyonu ve yenilenmesindeki değişiklikleri tanımlayabilir; bu da kemik mineral ölçülmesinde kullanılır. Serum CTX, kemik rezorpsiyonunun yenilenen kemik miktarının değerlendirilmesiyle test edilmesinde yararlıdır. Bu durum, bifosfonatların indüklediği osteonekroz riskinin belirlenmesinde önemlidir(11)

Serum CTX testi için oda ısısında red- topped tüpte toplanmış tüm kanın sadece 1 ml'si gereklidir. Kan örnekleri sabah alınmalıdır çünkü öğleden sonra veya akşam diürenal varyasyonlar artmış değerlere sebep olur. Serum kanın en az 15 dakika pıhtılaşması beklendikten sonra test edilebilir. Serum 16 saatten daha uzun süre oda ısısında, 3 gün buzdolabında ve 3 ay dondurucuda bozulmadan kalabilir(109).

Serum CTX değerinin 149pg/ml den daha büyük olduğunda osteonekroz riskinin olmadığı, 126-149pg/ml değerleri arasında olduğunda osteonekroz riskinin minimum düzeyde olduğu, 100-125pg/ml değerleri arasında olduğunda orta derecede risk olduğu, 100pg/ml değerinden düşük olduğunda ise osteonekroz riskinin yüksek olduğu ancak bu değerlerin kesin bir bulgu olarak görülmemesi gerektiğini de bildirilmiştir(109).

C-Terminal Çapraz Bağlı Telopeptid (CTX) Değeri	Osteonekroz Riski
≥150 pg/ml	Yok
126-149 pg/ml	Minimal
100-125 pg/ml	Orta
<100 pg/ml	Yüksek

Tablo 4: Serum CTx Değerlerine Göre Osteonekroz Risk Durumu(110)

CTX özellikle oral bifosfonat kullanmış veya kullanmakta olan hastalarda başlangıç olarak kemik-turnover derecesinin değerlendirilmesi için çok yararlıdır. Ayrıca ilaç tatilleri öncesi veya sonrası risk seviyesinin belirlenmesi için de kullanılır. Bunun gibi oral bifosfonat kullanımına ara verilmesi (ilaç tatili) kemik iliğinde osteoklast prekürsörlerinin yenilenmesini ve giderek artan şekilde kemik turnoverinin düzelmesini sağlar. CTX klinisyen için ilaç tatilinin etkisini ve endike olan cerrahi müdahalenin yapılması için uygun zamanı belirlemede yardımcı olur(109).

7 yıl veya daha uzun süredir oral bifosfonat kullanmakta olan ve başta çok düşük CTX seviyesine sahip hastalarda uygulanan 6-9 aylık ilaç tatilleri sonrası CTX seviyesi aşamalı

olarak 150 pg/mL'ye ulaşmaktadır. Bu durumlarda dikkat edilmesi gereken bu hastalarda CTX seviyesinin yeniden düşüşe geçebilmesidir. Bunun nedeni osteoklastik aktivitenin geri kazanılması ve kemik iliğinin yenilenmeye başlamasıdır. Osteoklastlar bifosfonat bağlanmış kemiği rezorbe etmeye başladıkça canlılıklarını yitirerek rüptüre olurlar ve bu da tekrar bifosfonat salınımına neden olur. Bu bifosfonat hemen yeniden kemiğe bağlanır ve CTX seviyesinde düşüşe neden olur. Bu durumlarda gerekli olan cerrahi işlemler, ölçülen maksimum CTX seviyesi rehber alınarak planlanmalıdır(109).

CTX değerlendirme isteğini hasta sağlık kurumlarından kolayca sağlayabilir. Hekim CTX değerlendirmesini isterken şu şekilde yazılması önerilmektedir(11):

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

CTX testi hekim için sadece bir kılavuздur ve kesin bir test değildir. Özellikle osteopeni ve osteoporoz nedeniyle oral bifosfonat kullanan hastalarda baskılanmış olan kemik turnover seviyesini ölçmek için kullanılır(11).

CTX testi kanser hastalarında geçerli değildir. Çünkü kanserin kendisinde kollajen bozulmasına yol açacağından sonuç normalden daha fazla çıkacaktır. CTX seviyesi ayrıca romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, dermatomyozit gibi romatolojik hastalarda kullanılan methotreksat veya steroidleri kullanmakta olan veya şimdiki kadar belirli bir miktarda almış olanlarda güvenli bir test değildir. Bu durumlarda steroid ile inhibe olmuş kollajen sentezi yanlış düşük sonuçlar verir(11).

Lazarovici ve diğ.(111) oral cerrahi tedavisi görece, bifosfonat tedavisi görmüş 78 hastadan preoperatif dönemde CTX , kemik alkalin fosfat ve paratiroid hormon değerlerini ölçerek postoperatif dönemde BRONJ gelişen ve gelişmeyen hastalar arasında karşılaştırma yapmak için kan örneği almıştır. Hastalardan 51 tanesi oral bifosfonat tedavisi, 27 tane hasta ise intravenöz bifosfonat tedavisi görmüştür.Hastalara uygulanan cerrahi tedaviler konservatiftir ve postoperatif dönemde hastalara 7 gün boyunca antibiyotik tedavisi verilmiştir.Cerrahi tedavi sonrasında oral bifosfonat kullanan 4 hastada, intravenöz bifosfonat kullanan 14 hastada BRONJ gelişmiştir. Araştırma sonucunda şu verilere ulaşılmıştır:

1)CTX seviyesinin 150pg/ml az olmasının BRONJ 1. gelişimi ile önemli derecede ilişkidir. Buna rağmen kesin bir bulgu olarak kabul edilmemesi gerektiği bildirilmiştir.

2)Kemik alkalin fosfat seviyesi ise BRONJ gelişen oral bifosfonat kullanan hastalarda önemli derece düşük bulunmuştur.

3)Paratiroid hormon seviyeleri ise BRONJ gelişen ve gelişmeyen hastaların hepsinde benzer seviyelerde izlenmiştir(111).

CTX düzeylerinin BRONJ gelişimi için belirleyici olmadığı ancak 150-200 pg/ml'nin altındaki değerlerin "riskli aralık" olarak adlandırıldığı, oral cerrahi öncesi risk değerlendirilmesinde ve klinik karar aşamasında yardımcı olarak kullanılabileceği

belirtilmiştir(112,113). BRONJ gelişme durumunun önceden tahmin edilmesinde CTX değerlerinin kullanımı konusunda net bir fikir birliği bulunmamaktadır. O'Connell ve diğ.(113) BRONJ gelişimini öngörmek için CTX seviyesinin rolünü araştırdıkları çalışmada ortalama 30 ay boyunca bifosfonat kullanan,yaş ortalaması 59 olan 23 kişilik hasta grubunda CTX değerinin BRONJ gelişme riskini öngörmeye belirleyici olmadığı gösterilmiştir(113).

Amad ve diğ.(114) tarafından 2019 yılında BRONJ gelişme riski hakkında CTX değerinin öneminin araştırıldığı meta analiz çalışmasında 2301 hastayı kapsayan 18 klinik çalışma incelenmiştir.Buna göre bifosfonat alan hastalarda dental prosedürlerden sonra BRONJ riskini teşhis etmek için CTX seviyelerinin kullanılmasının yeterli olmayacağı belirtilmiştir(114).

4.3.5.BRONJ Klinik Bulgular

Devital, ekspoze kemik yüzeyi, spontan ağrı, provake ağrı, dişlerde hassasiyet, mukozada ülserasyon, dişeti ve kemikte inflamasyonun tüm bulguları, akut abse, osteomyelit, sekestr oluşumu, trismus, halitozis, deride fistül, parestezi, anestezi, aktinomiçes enfeksiyonu, maksiller sinüzit veya oroantral fistül gibi spesifik olmayan bulgular olabilir(4).

AAOMS 2014 yılında yayınladığı çalışmasında ilaca bağlı çene kemiği osteonekrozu 4 evreye ayrılmıştır(25):

EVRE 0

Nekrotik kemik ile ilgili klinik bulgu yoktur ancak non-spesifik bulgular ve semptomlar mevcuttur. Belirtiler:

- Odontojenik bir nedenle açıklanmayan odontalji
- Mandibulada temporomandibular eklem bölgesine yayılabilen künt,derin kemik ağrısı
- Maksiller sinüs duvarının iltihaplanması ve kalınlaşması ile ilişkili olabilecek sinüs ağrısı
- Değişmiş nöro-duyusal fonksiyon

Klinik bulgular:

- Kronik periodontal hastalık ile açıklanmayan diş kaybı
- Çürük nedeniyle gelişen pulpal nekroz ile ilişkili olmayan periapikal / periodontal fistül

Ekspoze kemik bulunmayan çene osteonekrozunu karakterize eden bu spesifik olmayan bulgular, daha önce Evre 1, 2 veya 3 hastalık öyküsü olan ve iyileşmiş ve klinik olarak ekspoze kemik bulgusu olmayan hastalarda da ortaya çıkabilir(25).

EVRE 1

Enfeksiyon bulgusu ve belirtisi olmayan hastada nekrotik kemik ya da bir fistülün açığa çıkmasıdır(25).

EVRE 2

Cerahat drenajı ile beraber veya olmaksızın ekspoze nekrotik kemiğin ya da fistülün izlendiği bölgede enfeksiyon bulguları eşlik eder(25).

EVRE 3

Ağrı olan hastalarda nekrotik ve açığa çıkmış kemik, aşağıdaki klinik bulgulardan birinin veya daha fazlasının varlığı eşlik eder:

- Alveolar kemik boyunca görülebilen ekspoze nekrotik kemik
- Patolojik kırık
- Ekstraoral fistül
- Oroantral/oronazal açıklık
- Mandibulanın inferior sınırına veya maksillada sinüs tabanına kadar uzanan osteolizis görülebilir (25).



Şekil 4:Ekspoze kemiğin klinik görünümü(115)

Açığa çıkmış kemik bölgesinin düzensiz yüzeylerinden komşu sağlıklı yumuşak dokuya travma olduğunda veya sekonder enfeksiyon geliştiğinde hasta semptomatik hale gelir. Birçok hasta, açığa çıkmış kemiğin keskin kenarlarının dile gelmesinden şikayetçidir. Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekrozun klinik bulgularından önce gerçekleşebilen objektif bulgular periodontal ve mukozal dokularda gelişen ani değişimler, ağız içinde teşhis edilemeyen ağrı, dişlerde mobilite veya yumuşak doku enfeksiyonlarıdır. Eğer bifosfonat kullanımına bağlı osteonekrozdan şüpheleniliyorsa hasta teşhis için diş hekimine

yönlendirilerek olası kist,diş ağrısı veya metastatik hastalıkların ayırt edilebilmesi için panoramik ve tomografik değerlendirmeler yapılmalıdır(90,116).

4.3.6.BRONJ Radyolojik Bulgular ve Değerlendirme Yöntemleri

Erken evrelerdeki bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekrozun radyografik değişimleri hemen fark edilemez olduğundan ve minimal değişimler belirlenemeyeceği için teşhisi zordur(116).

Bifosfonatların kemik üzerindeki etkisinin erken belirtileri alveol kemiğinde lamina durada yaygın sklerozis ve periodontal aralıkta genişleme görülmesidir(4,109). Lezyon ilerledikçe geniş radyolusent alanlar görülür ve bazen çene kemiği fraktürleri ile sonuçlanabilir.Trabeküler genişlik, mineral densitesi, lakünleri, trabekül formasyonunda değişiklikler meydana gelir.Kortikal kemikte erozyon oluşur.Aynı anda periosteal yeni kemik oluşumu ve sekestr oluşumu gözlenir(4).

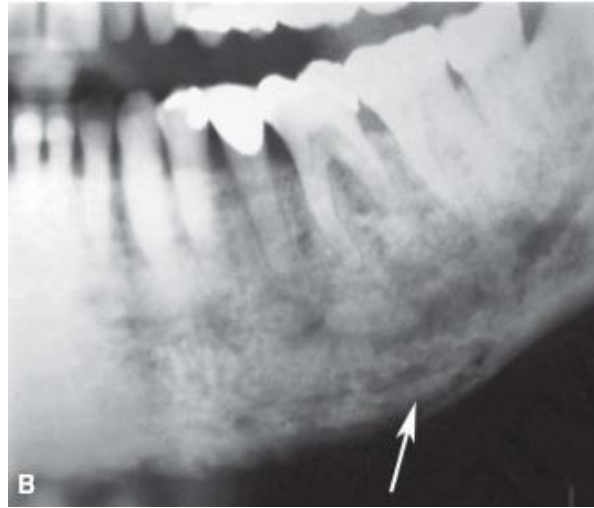
Değerlendirmede yardımcı değerlendirme olarak kullanılan görüntüleme yöntemleri bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRI), kemik sintigrafisi ve pozitron emisyon tomografisi (PET) ile fonksiyonel görüntülemedir. Bu yaklaşımların her birinin avantajları ve sınırlamaları vardır. Düz radyografiler,BRONJ tanısını desteklemek için genellikle yeterlidir bu nedenle ek, daha fazla görüntüleme prosedürlerine gerekliliğini ortadan kaldırır .Bununla birlikte düz filmlerle elde edilen tanılama bilgileri eksikse gelişmiş görüntüleme yöntemleri gerekli olabilir(117).

İntraoral (periapikal ve bitewing) radyografileri almak kolay ve ucuzdur.Düşük radyasyon dozu sağlar. Lamina duranın kalınlaşması, alveolar kemiğin artmış trabeküler yoğunluğu ve periodontal ligament genişliğinin artması dahil olmak üzere BRONJ özelliklerinin tekrar değerlendirilmesinde yüksek çözünürlüğe sahiptir(118). Ek olarak, hepsi BRONJ için önemli risk faktörleri olan çürük lezyonlar, periodontal hastalık veya periapikal hastalık varlığı hakkında yararlı bilgiler sağlarlar(119).

Panoramik radyografiler de değerlidir ve her iki arkın yanı sıra maksiller sinüs, burun boşluğu, mental foramen ve mandibular kanal dahil olmak üzere bitişik anatomik yapıların değerlendirilmesini sağlar(118). İntraoral ve panoramik radyografilerde BRONJ'un tipik radyografik bulguları artmış trabeküler yoğunluk,çekim soketlerinin eksik iyileşmesi, sekestr oluşumu, mandibular kanalın veya sinüs zemininin kalınlaşması ve periosteal kemik oluşumudur(120,121,122,123,124).



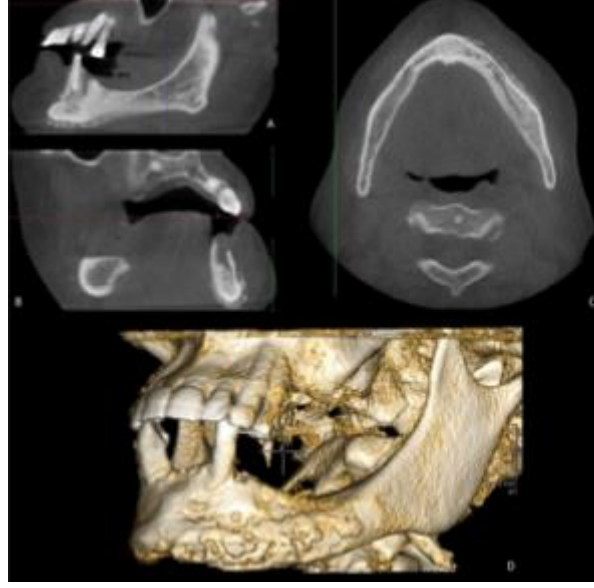
Şekil 5:Bifosfonat alan hastada başlangıç panoramik görünümü(119)



Şekil 6:Aynı hastanın 1 yıl arayla alınan panoramik görüntüsünde, bifosfonat tedavisi ile ilişkili sekestr gelişen bir sklerotik kemik paterni görünmektedir(119)

BT'nin BRONJ'un özelliklerini karakterize etmede iki boyutlu görüntülemeye göre belirgin avantajları vardır. Maksilla ve mandibula'nın kortikal ve trabeküler yapısıyla periosteal kemik reaksiyonunun varlığı, sekestr varlığı ve bitişik hayati yapıların bütünlüğü değerlendirilerek BRONJ lezyonlarının daha erken saptanmasına olanak sağlayabilir(122,125).BRONJ hastalarında yaygın BT bulguları arasında yaygın osteoskleroz, osteoliz alanları, kortikal erozyon, artmış periosteal kemik oluşumu ve sekestrasyon bulunur(117).

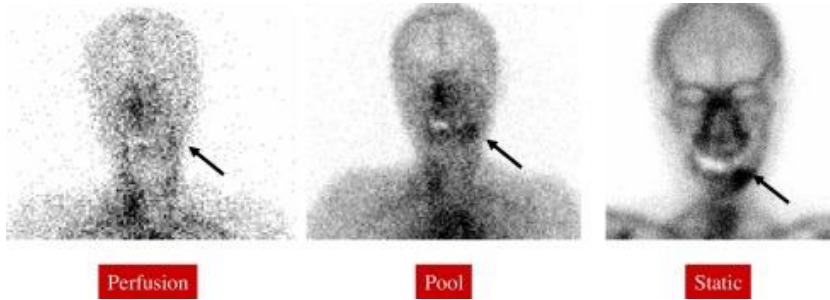
Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi(CBCT), yüzün kemiksi yapılarını değerlendirirken önemli derecede daha az radyasyon kullanarak BT'ye benzer avantajlar sunar(117). CBCT'nin en büyük dezavantajı düşük kontrast çözünürlüğü ve kötü yumuşak doku çözünürlüğüdür(117). Osteonekrotik alanların CBCT görüntüleme bulguları BT olanlara benzerdir ve artmış kemik yoğunluğu, osteoliz, kortikal erozyonlar, sekestrasyon ve periosteal kemik reaksiyonunu içerir(124,126,127).



Şekil 7:İlaca bağlı çene kemiği osteonekrozunun CBCT taramasında sagittal,aksiyal görünümü ve 3 boyutlu rekonstrüksiyonu(115)

MR görüntülemesi, kemiksi BRONJ değişikliklerinin değerlendirilmesinde BT'ye benzer avantajlar sunarken, BRONJ'un erken evresindeki kemik iliği değişiminin yanı sıra osteonekrotik alanı çevreleyen yumuşak doku değişikliklerini değerlendirmede üstün görünmektedir(117).Bununla birlikte cerrahi araştırmalarda görülen kemik değişikliklerinin tam kapsamını göstermede başarısız olabileceği belirtilmiştir(125).

Tc99m metilen difosfonat (MDP) veya hidroksimetilen difosfonat (HDP) kullanılarak yapılan kemik sintigrafisi, erken hastalığı tespit etmek için yüksek bir hassasiyete sahiptir. Kemik sintigrafisinde artan radyonüklid alımıyla beraber perfüzyon artışı ve kan göllenmesindeki artış görülür(117). Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi(SPECT) ve füzyon SPECT / BT, osteonekrotik alanların artan radyonüklid alımının çevresindeki alanlarla daha hassas lokalizasyonunu sağlar(128,129).



Şekil 8:Üç fazlı kemik sintigrafisi. Faz 1 perfüzyon görüntüleri ajan enjeksiyonundan hemen sonra elde edildi. Faz 2 görüntüleri havuz görüntüleri idi. Perfüzyondan sonra, kan havuzu görüntüleri üzerindeki yumuşak dokulardaki alımı yansıtmak için 30 kare alınır. Faz 3 görüntüleri statikti ve kemiğe alımını yansıtıyordu; bunlar kemik sekestrumunun soğuk noktaları olarak gösterildi(130)

5.BRONJ TEDAVİSİNE YÖNELİK YAKLAŞIMLAR

BRONJ için evrensel olarak kabul edilmiş bir tedavi protokolü yoktur.BRONJ için tanımlanmış bir tedavi algoritması olmadığından semptomların ve enfeksiyonların kontrol edilmesi ve kontrol altına alınması önemlidir. Tedavi stratejileri konservatif cerrahi dışı tedaviden erken cerrahi müdahaleye kadar değişmektedir.Cerrahi tedavinin içeriği de hastalığın evresine bağlı olarak değişir(117). Yaş, cinsiyet, hastalık durumu (osteoporoz, multipl myeloma gibi),BRONJ evresi ve lezyon büyüklüğü, ilaç maruziyeti ve tıbbi ve farmakolojik komorbiditeler dahil olmak üzere birçok değişken tedavi karar verme sürecine katkıda bulunabilir(117). Bu faktörlerin BRONJ seyrini ve tedavi cevabını spesifik olarak nasıl etkilediği büyük ölçüde bilinmemektedir ve bu nedenle klinik karar bireysel tedavi yaklaşımını yönlendirmelidir(117).

Bu hasta grubunda dikkate alınması gereken diğer önemli faktörler prognoz ve yaşam beklentisi, yaşam kalitesi ve bireyin BRONJ lezyonlarıyla başa çıkabilme kapasitesidir. Benzer bir lezyon bir hastada asemptomatik olabilir ancak başka bir hastada önemli zorluklar ortaya çıkarabilir(117).

EVRE	SEMPTOM	TEDAVİ STRATEJİSİ
Risk Taşıyan Hasta	Osteonekroz ile ilgili herhangi bir belirti yoktur. Bu hastalar bifosfanat kullanan hastalar olduğu için risk grubu olarak değerlendirilir	-Herhangi bir tedavi gerekli değildir -Hasta eğitimi
Evre 0	Nekrotik kemiğin klinik kanıtı yoktur ancak spesifik olmayan klinik bulgular, radyografik değişiklikler ve semptomlar vardır	Ağrı ve semptom tedavisini ve antibiyotik alınmasını içeren sistemik tedavi
Evre 1	Ekspoze kemik alanı vardır fakat enfeksiyon yoktur. Bu sebeple bu hastalar çoğunlukla asemptomatiktir.	-Antimikrobiyal ağız içi yıkama uygulaması Klinik takip -Hasta eğitimi ve sürekli bifosfonat tedavisi endikasyonlarının hekimi tarafından gözden geçirilmesi

Evre 2	Ekspoze kemik alanına ek olarak enfeksiyon mevcuttur. Ekspoze kemik bölgesinde eritem ve ağrı ile seyreden semptomatik evredir.	-Oral kullanımlı antibiyotikler ile semptomlara yönelik tedavi -Antimikrobiyal gargaralar -Ağrı kontrolü -Yumuşak dokularda oluşan irritan durumu düzeltmek için yüzeysel şekilde debride etmek
Evre 3	Bu safhada aşağıdaki durumlardan bir veya birkaç tanesi bulunabilir: - Nekrotik alan alt çenede mandibular kanalın altına doğru, üst çenede ise maksiller sinüs ve zigomanın üst bölgelerine doğru ilerlemiştir - Patolojik fraktür - Ekstraoral fistül - Oronazal veya oroantral açıklık	-Antimikrobiyal gargaralar -Antibiyotik kullanımı ve ağrı kontrolü -Cerrahi olarak debridman veya rezeksiyon (uzun süredir bulunan ağrı ve enfeksiyonu geriletmek amaçlı)

Tablo 5: Amerikan Oral ve Maksillofasiyel Cerrahi Derneğinin (AAOMS) 2014 yılında önerdiği ilaç kullanımına bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekroz evrelerine göre risk kategorisi ve tedavi yaklaşımı(25)

5.1.BRONJ'UN KONSERVATİF TEDAVİ PROTOKOLÜ

BRONJ'un konservatif tedavisi, optimal ağız hijyeninin (özenli bir şekilde evde kendi kendine bakım ve düzenli profesyonel diş bakımı) sürdürülmesini, aktif diş ve periodontal hastalığın ortadan kaldırılmasını, topikal antibiyotik ağız çalkalamalarını ve sistemik antibiyotik tedavisini içermektedir(117).

BRONJ'un cerrahi olmayan tedavi protokolü açıkta kalan kemiğin varlığında, yüzeysel debridman keskin kenarları azaltmak ve yumuşak doku tahrişini hafifletmek için yararlı olabilir. Ameliyatın belirtildiği vakalarda bile ameliyattan önce ve sonra cerrahi olmayan tedavi (yani perioperatif dönemde) kritiktir. BRONJ'lu tüm hastalar için cerrahi endike

olmadığından cerrahi olmayan tedavinin en uygun yöntemlerini belirlemek için daha fazla araştırma yapılması gerekmektedir(131).

BRONJ evrelerinin tanımı ve tedavi stratejilerine bakıldığında; Evre 1, 2 ve 3'te debridman mantıklı bir tedavi seçeneği olmamakla birlikte tedavi, fonksiyonu sağlama odaklı ve ağrıyı kontrol altına alma odaklı olmalıdır. Bu hedeflere;

- Temel olarak günde en az 3 kez 15 ml'lik %0.12'lik klorheksidinin kullanılmasıyla
- Oral yolla 1000 mg penisilinin 2x1 kullanılması (daha çok alevlenmeler ve sekonder enfeksiyon oluşumunda koruyucudur) ile ulaşılabilmektedir(26).

Penisilin alerjisi olduğu durumlarda ise 14 günle sınırlı olmak kaydıyla;

- Doksisiklin günde 100 mg
- Levofloksasin günde 500 mg
- Azitromisin günde 500 mg kullanılabilir. Bu antibiyotiklere olumlu yanıt vermeyen hastalara daha çok 10 gün boyunca 500 mg metronidazol 3x1 uygulanabilmektedir(26).

Hastanın durumu stabil görülür ve semptomlar tolere edilebilir düzeyde ise konservatif tedaviye devam edilir. İlerleyen osteonekroz bulguları görülüyor ise cerrahi debridman önerilir(41).

5.2.BRONJ'UN CERRAHİ DEBRİDMANI

Ameliyatta, maruz kalan kemiğin tüm alanını ve ötesini hastalıksız sınırlara kadar ortaya çıkarmak için tam kalınlıkta bir mukoperiosteal flap kaldırılmalı ve genişletilmelidir(117). Etkilenen kemiğin rezeksiyonu, sağlıklı görünen, kanayan kemiğine ulaşmak için yatay ve aşağı yönde uzatılmalıdır(117). Keskin kenarlar yumuşatılmalı ve 1 hafta sonra emilen sütürlerle gerilimsiz bir şekilde primer yumuşak doku kapanması sağlanmalıdır(132).

Patolojik fraktür oluşturan bifosfonat osteonekrozlarında alt çeneye transfasial yaklaşım ile parsiyel rezeksiyon ve rekonstrüksiyon plağı tatbiki önerilmektedir. Bu olgularda nekrozun yayıldığı anatomik yapıya göre parsiyel mandibulektomi veya maksillektomi yapılabilir. Parsiyel mandibulektomi yapıldığı durumlarda ise hastaya alt çenede devamlılığı sağlayan ve yük taşıma amacıyla kullanılan 2.4mm'lik veya 2.7 mm'lik titanyum rekonstrüksiyon plakları tercih edilmelidir. Ciltte ve mukozada enfeksiyonun ve ödemin devam ettiği durumlarda titanyum rekonstrüksiyon plağın yerleşimi en az 3 ay ertelenmelidir aksi durumda enfeksiyonun etkisi ile plak vidalarının gevşemesi ve plağı dislokasyonu gerçekleşebilmektedir(133).

Günümüzde BRONJ'un tedavisi için alternatif yollar üzerinde çalışılmaktadır.

6.BRONJ'UN DİĞER TEDAVİ SEÇENEKLERİ

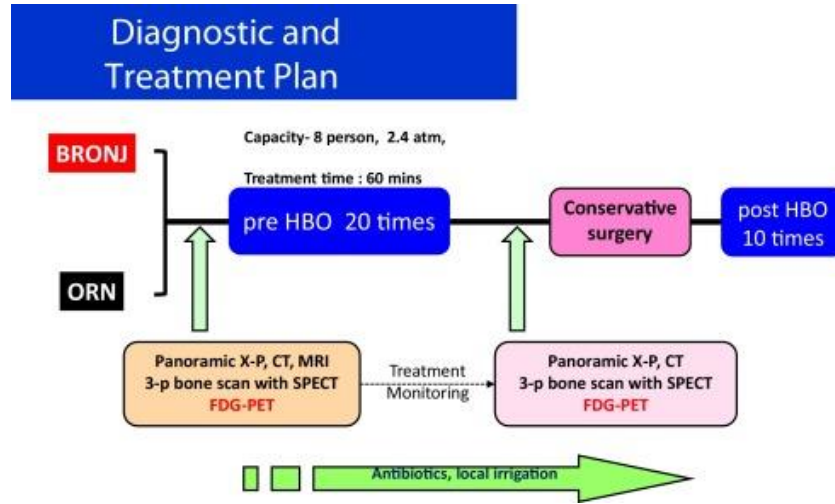
6.1. Hiperbarik Oksijen Tedavisi

Hiperbarik oksijen tedavisi(HBO), kanın oksijen içeriğini ve sonuç olarak dokulara verilen oksijen miktarını arttıran bir tedavi yoludur(134). BRONJ'da hiperbarik oksijen tedavisinin yararlı etkilerinin arkasındaki mantık, yara iyileşmesinde artış, ödem ve inflamasyonun azaltılması, kök hücre mobilizasyonu ve bifosfonatlar tarafından kemik döngüsünün baskılanmasının hafifletilmesidir(135).

Bifosfonat osteonekrozunda hiperbarik oksijen ile ilgili John J. Freiburger'in yaptığı ve erken sonuçlarını rapor ettiği randomize kontrollü çalışma umut verici olsa da bazı hekimler hiperbarik oksijen tedavisinin kanseri teşvik edici bir etkisi olabileceği veya metastatik büyümeye yol açabileceğinden endişe duymaktadır. Bununla birlikte, Feldmeier ve diğ.(134) mevcut verileri gözden geçirerek hiperbarik oksijen tedavisinin kanser hastalarında tümör büyümesini veya metastazları artırabileceği fikrini destekleyen hiçbir kanıt olmadığı sonucuna varmıştır(134).

Shimura ve diğ.(136) bifosfonat tedavisi alan multipl myelom hastalarında antibiyotik tedavisi ile birlikte HBO'nun BRONJ'un erken evresinde etkili olduğunu ileri sürmüştür.Çene osteonekrozu olan hastaya levofloksasine ek olarak klaritromisin verilmiştir ardından hiperbarik oksijen tedavisi verilerek ağrı tamamen ortadan kaldırılmıştır.Bu olgu, düzenli diş muayeneleri ile çene kemiği osteonekrozunun erken saptanmasının bifosfonat tedavisi alan multiple myelom hastalarının tedavisinde önemli olduğunu ve antibiyotik tedavisi ile birlikte HBO'nun çene kemiği osteonekrozunun erken evresinde etkili olduğunu ileri sürmektedir(136).

Kitagawa ve diğ.(130) ileri evre MRONJ vakalarında konservatif cerrahi ile birlikte hiperbarik oksijen tedavisi (HBO) uyguladıkları çalışmada tanı ve tedavide florodeoksiglukoz ile pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) ve 3-fazlı kemik sintigrafisinin önemini değerlendirmiştir.Buna göre tedavi protokolü ameliyat öncesi 20 kez HBO uygulanmasını, cerrahi (küçük konservatif cerrahi) yapılmasını ve daha sonra ameliyat sonrası 10 kez HBO yapılmasını içermektedir. Gerekirse antibakteriyel ilaçlar da uygulanabilir(130).



Şekil 9: Ameliyat öncesi 20 kez HBO, cerrahi ve ameliyat sonrası 10 kez HBO içeren tedavi protokolü(130)

HBO ile muamele edilmiş MRONJ'dan elde edilen örnekler üzerinde histopatolojik gözlemler, yeni kemiğin oluşumunu göstermiştir bu da HBO'nun yeni kemiği indüklemek için osteoblastları aktive etmede etkili olabileceği görüşünü desteklemektedir(130).

Bu çalışma MRONJ aktivitesini bir dereceye kadar FDG-PET ve kemik sintigrafisi ile değerlendirme olasılığını desteklemiştir. HBO ile küçük cerrahi uygulanarak ve konservatif tedaviye yanıt vermeyen hastalar için iyi tedavi sonuçları elde edilmiştir(130).

6.2.Paratiroid Hormon Tedavisi

Paratiroid hormonun(PTH) ana görevi kemikte kalsiyum ve fosfat metabolizmasını düzenlemektir. Bu hormon osteoklastları uyararak kemik yapım mekanizmasını harekete geçirir ve bu uyarılma ile kemik yıkımı başlarken diğer taraftan ise osteoblastik aktivite başlar(137).

İnsan paratiroid hormonu 84 (PTH1-84) aminoasit bulunan zincirden oluşmaktadır. Teriparatid 2002 yılında EliLilly tarafından geliştirilen, PTH'nin ilk 34 aminoasitinden(PTH1-34) oluşan bir rekombinant insan proteindir(137). Teriparatidin, bifosfonatın aksine osteoklastların aktivasyonunu bozmadan kemik yapım-yıkım olaylarını sağlayarak sağlıklı kemik oluşumuna katkısı olacağı düşünülmektedir(137). Teriparatid'in anabolik etkisi nedeniyle kemik yeniden şekillenmesinin artırılması gereken durumlarda anekdotsal olarak yararlı bir tedavi seçeneği olarak önerilmiştir(138).

Lee ve diğ.(139) 78 yaşında alendronat ile ilişkili mandibulada lokalize olmuş osteonekroz vakasında antibiyotik, antibakteriyal ağız gargarası verilmiş ve minör cerrahi ile debridman yapmıştır. Bu tedaviye cevap alınamayınca hastaya günlük olarak 20 µg teriparatid(subkutan enjeksiyon) 7 ay boyunca uygulanmıştır. Teriparatid uygulanmasının 4.haftasında ağız mukozasının iyileştiği ve ağrıların azaldığı belirtilmiştir. Altıncı ayda ise kemik rejenerasyonunun olduğu belirlenmiştir(139).

6.3.Ozon Tedavisi

Ozon gazı, kan komponentleri (eritrositler, lökositler, platetler), endotelyal hücreler ve vasküler sistem ile kimyasal reaksiyona girebilmekte ve oksijen metabolizmasını, hücre enerjisini, immunomodüler özellikleri, antioksidan savunma sistemini ve mikrosirkülasyonu olumlu etkilemektedir(140).

Ozon tedavisi, kemik sekestrumunun oluşumunu indükler, altta yatan kemiğin vaskülarizasyonunu artırır ve granülasyon dokularının oluşumunu uyarıcı etkidedir(141).

Agrillo ve diğ.(141) tarafından 131 BRONJ hastasının ozon terapisi ile tedavi edildiği çalışmada minimal invaziv cerrahi, antibiyotik ve antimikotik tedavi ile dokular için yenilenme faktörü olarak ozonun benimsenmesiyle terapötik bir protokol önerilmiştir(141).

6.4.Lazer Tedavisi

Düşük doz lazer terapisi(DDLTL), tıpta giderek daha fazla kullanılan ve ağrı kesici, yara iyileşmesi ve sinir rejenerasyonu dahil olmak üzere birkaç farklı etkiye sahip olduğu gösterilen yenilikçi bir yaklaşımdır(80).

Düşük doz lazer tedavisinde kemik üzerinde lazerin biyostimülasyon etkisi organik kemik matriksini genişletmek, osteoblastların mitotik kapasitesini artırmak, proliferasyonunu ve diferansiasyonunu stimüle etmek ve diferansiye osteoblastların sayısını ve aktivitelerini artırmak yoluyla olmaktadır. DDLTL genel olarak noninvaziv bir metot olarak antibakteriyel ve proanjiojenik etkileri olan yumuşak ve sert doku üzerinde biyostimülatif etkisiyle literatürde yer almaktadır(142).

Geçmişinde bifosfonat kullanım hikayesi bulunan diş çekimi veya kemik doku içerikli cerrahi geçiren hastalara DDLTL'nin profilaktik olarak uygulanması kemik iyileşmesi için iyi bir strateji olabilir. Bunu destekler nitelikte hayvan çalışmalarında bifosfonat kullanımı esnasında kemik iyileşmesi üzerine düşük doz lazer uygulamalarının başarısı araştırılmış ve DDLTL'nin profilaktik uygulamasının nekrozun önüne geçebileceği ve kemik iyileşmesine katkıda bulunduğu yönünde sonuçlar sunulmuştur(142).

Atalay ve diğ.(80) tarafından 20 BRONJ hastasında lazer destekli cerrahi tedavinin etkisinin araştırıldığı çalışmada evre II BRONJ hastalarının cerrahi prosedürleri takiben daha iyi iyileşme sunduğu gösterilmiştir(80).

Tedavi esnasında da sistemik yolla bölgenin dezenfeksiyonu sağlanmış olmalıdır. Yoğun mikroorganizma varlığında tedavi başarılı olmayacaktır. Daha sonra 1,25 Watt güçle 1 dakikalık ışınlamalarla DDLTL uygulamasının minimum 5 seans olacak şekilde belirli aralıklarla tekrarlanarak sonlandırılması uygun bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir(142).

6.5.Fotodinamik Terapi

Fotodinamik terapi (PDT), oksijen varlığında belirli bir dalga boyunun ışığına maruz bırakılarak aktive edilen fotoaktif bir boya (ışığa duyarlılaştırıcı) kullanımını içerir(143).

Bu tedavinin en önemli avantajı bifosfonat nekrozunda kolonize olan bakterilerin ışıkla oluşturulan hasara karşı duyarlı olmasıdır (144).Çok erken BRONJ aşamalarında fotodinamik tedavi, ikincil granülasyonu ve mukozal kapsama oluşumunu teşvik etmek için bile yeterli olabilir ve sonuç olarak cerrahi uygulanması gerekmemektedir(144).

6.6. Trombosit Hücrelerinden Zengin Plazma(PRP) Tedavisi

Genel olarak PRP, PRP'nin (otolog tam kanın santrifüjlenmesinden türetilir) trombin ve kalsiyum klorür ile karıştırılmasıyla oluşan bir jel formülasyonunda kullanılır(145).

Son zamanlarda, PRP diş ve ağız cerrahisinde birçok prosedürde iyileşmeyi desteklemek için değerli bir yardımcı olmuştur. Bunlar arasında ablatif cerrahi prosedürler, alveoler yarıkların mandibular rekonstrüksiyonu ve cerrahi onarımı, kemik içi periodontal defektlerin ve periodontal plastik cerrahinin tedavisi ve osseointegre implantların yerleştirilmesine ilişkin prosedürler yer almaktadır(145).

PRP tedavisi, kemik iyileşmesini arttırmak için konservatif cerrahiyi tamamlayıcı olarak önerilmiştir. BRONJ'dan etkilenen hastalarda PRP kullanımının mantığı, genellikle bifosfonatlar tarafından bastırılan büyüme faktörlerinin varlığının, fizyolojik iyileşmeye benzer olan kemik iyileşmesine ikame bir stimülasyon oluşturduğu tezine dayanmaktadır. PRP'deki büyüme faktörleri epitelyal yara iyileşmesini hızlandırabilir, ameliyat sonrası doku iltihaplanmasını azaltabilir, kemik ve yumuşak dokuların yenilenmesini iyileştirebilir ve doku vaskülarizasyonunu destekleyebileceği düşünülmektedir(145).

Curi ve diğ.(146) kanser hikayesi olan intravenöz bifosfonat kullanan BRONJ olan 25 hastaya nekrotik kemiğin uzaklaştırılması ve PRP uygulaması planlanmıştır.Bifosfonat olarak 4 hasta haftada 90 mg pamidronate, 21 hasta da haftada 4 mg zoledronik asit kullanmıştır. Hastalarda tespit edilen BRONJ' lar 2. veya 3. evrededir ve 7 tanesi maksillada 18 tanesi mandibulada yer almaktadır. Çoğu hasta kemoterapi ve kortikosteroid tedavisi görmüştür. Sadece iki hastada BRONJ spontan gelişmiştir, 23 hastanın ise dental müdahale sonrasında hastalarda BRONJ tespit edilmiştir. Hastalara cerrahi prosedür genel anestezi altında uygulanmıştır.Profilaktik olarak 600 mg intravenöz klindamisin verilmiştir ve postoperatif dönemde de 7 gün antibiyotik tedavisi devam ettirilmiştir. Nekrotik kemiğin uzaklaştırılmasından sonra bölgeye PRP uygulanmış ve ilgili bölge rezorbe olabilen süturlarla primer kapatılmıştır. Ortalama 36 hafta hastalar takip edilmiştir ve 20 hastada mukoza ve kemik iyileşmesi sağlanmıştır. Mikroskopik değerlendirmelerde ise 15 örnekte aktinomiçese rastlanmıştır(146).

Benzer şekilde Coviello ve diğ.(147) tarafından bifosfonatlarla tedavi edilen multipl miyelomlu 7 hastanın vakalarını bildirildiği çalışmada tüm bireyler ortalama 5 yıldır

zoledronat veya pamidronat ve ardından zoledronat kullanmaktadır. Dört olguda BRONJ'u tedavi etmek için sadece standart cerrahi debridman ve sekestrektomi ve üç olguda ek otolog PRP uygulanmıştır. Hastalar 3 ay boyunca takip edilmiştir. Yara iyileşmesini artırmak ve kemik maruziyetini azaltmak için PRP kullanımının BRONJ gelişen multipl myelom hastalarında iyi bir tedavi protokolü olduğu görülmüştür(147).

6.7.Pentoxifyline ve Tocopherol Kullanımı

Pentoksifilin periferik ve beyin damarlarının hastalıklarında kullanılan vazodilatör bir ajandır. Tokoferol ise E vitamini türevidir. Bu iki maddenin ilaca bağlı çene kemiği osteonekrozunun tedavisinde kombine kullanılmasının araştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır(26).

Epstein ve diğ.(148) bifosfonata bağlı osteonekrozu olan hastalara antimikrobiyal tedaviye ek olarak pentoksifyline ve tocopherol reçete etmiştir. Tedavi sonunda uygulanan tedavi protokolüyle açık kemik yüzeylerinin % 76 oranında azaldığı rapor edilmiştir(148).

Owosho ve diğ.(149) tarafından metastatik kemik tümörleri ve multiple myelom tedavisi için antiresorptif ilaçlara bağlı refrakter yerleşimli MRONJ vakaları olan yedi hastaya ortalama 16.8 ay süreyle Pentoxifyline ve Tocopherol(PENT-E) kullanımı sağlanmıştır. En son takip randevularında tüm hastalarda semptomların düzeldiği görülmüştür. Tüm hastalarda iyileşmenin radyografik kanıtı saptanmıştır(149).

SONUÇ

Günümüzde hem kanser ve osteoporoz gibi hastalıkların görülme oranı hem de bu hastalıkların tedavisinde kemik metabolizmasını düzenleyen bifosfonat türevi ilaçların kullanımı yaygınlaşmıştır. Bu ilaçların kullanımı olumlu etkilerinin yanı sıra beraberinde bazı riskler getirmektedir. Bu riskler arasında en başta BRONJ durumu gelmektedir. Bifosfonatların nitrojen içerip içermemesi, kullanım yolu ve kullanım süresi bu riskin görülme oranını arttırıcı faktörlerdendir.

Diş hekimleri tüm hastalarda olduğu gibi bifosfonat ve diğer antirezorptifleri kullanan hastalarda ağız içi tedavi işlemlerinden önce hastaların kullandığı ilaçları ve aldığı tedavileri dikkatle sorgulamalıdır. Hastanın hekimiyle gerekli konsültasyonu yapmalıdır. Hastalarda olan veya olması muhtemel oral ve radyolojik bulguları dikkatle değerlendirmeli güncel yaklaşımlarla hastaya gerekli bilgilendirmeyi yapmalıdır.

BRONJ'a yönelik günümüzde cerrahi debridman, hiperbarik oksijen tedavisi, paratiroid hormon tedavisi, ozon tedavisi, lazer tedavisi, fotodinamik terapi, PRP tedavisi, Pentoxifyline ve Tocopherol kullanımı gibi umut vaat eden yaklaşımlar olmakla beraber üzerinde uzlaşmış bir tedavi protokolü olmadığı için oral bölgede yapılacak olan koruyucu işlemler büyük önem arz etmektedir.

KAYNAKÇA

- 1)Font RF, Garcia ML, Martinez JMO. Osteochemonecrosis of the Jaws due to Bisphosphonate treatments: Update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2008;13(5):318-24.
- 2) Reid IR. Anti-resorptive therapies for osteoporosis. *Semin Cell Dev Biol* 2008; 19(5): 473-478.
- 3) Pazianas M.Osteonecrosis of the Jaw and the Role of Macrophages. *J Natl Cancer Inst* 2011;103(3):232–40.
- 4) Soydan SS, Şenel F, Araz K. Bifosfonata Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Gelişen Osteonekrozun Patogenezi ve Tedavisi. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2009;33(3):61-68.
- 5) Shannon J, Shannon J, Modelevsky S, Grippo AA.Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw.*J Am Geriatr Soc* 2011;59(12):2350-5.
- 6) Ergün S, Güneri P, Koca H. Çene kemiklerinin yeni tehlikesi: Bisfosfonatlar. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2008; 11(2):134-9
- 7)Bartl R,Frisch B,Tresckow E, Bartl C. (2007). Bisphosphonates in Medical Practice. Actions–Side Effects–Indications–Strategies. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag.
- 8)Senel FC, Tekin US, Durmus A, Bagis B. Severe Osteomyelitis of the mandible associated with the use of non-nitrogen containing bisphosphaneta (Disodium Clodronate): Report of a case. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(3):562-5.
- 9)Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V.Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: Risk factors, recognition, prevention and treatment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2005; 63(11):1567–75.
- 10)Franchimont N, Canalis E. Management of glucocorticoid induced osteoporosis in premenopausal women with autoimmune disease. *Autoimmunity Reviews* 2003;2(4):224-8.
- 11)Karaçelebi E, Öztürk M.Oral ve maksillofasial cerrahide bifosfonatlar ve bifosfonatla ilişkili çene osteonekrozu tedavisinde yeni yaklaşımlar. *ADO Klinik Bilimler Dergisi*.2012;5(4):1052-62.
- 12)Mashiba T, Mori S, Burr DB, Komatsubara S, Cao Y, Manabe T, et al. The effects of suppressed bone remodelling by bisphosphonates on microdamage accumulation and degree of mineralization in the cortical bone of dog rib. *J Bone Miner Metab* 2005;23 Suppl:36-42.

- 13) Lotwala RB, Greenlee GM, Ott SM, Hall SH, Huang GJ. Bisphosphonates as a risk factor for adverse orthodontic outcomes: a retrospective cohort study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2012;142(5):625-634.
- 14) Mundy GR. Bisphosphonates as anticancer drugs. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 1999;8(12):2009-15.
- 15) Polascik TJ. Bisphosphonates in oncology: evidence for the prevention of skeletal events in patients with bone metastases. *Journal of Drug Design, Development and Therapy* 2009; 3: 27-40.
- 16) Ross JR, Saunders Y, Edmonds PM, et al. Systematic review of role of bisphosphonates on skeletal morbidity in metastatic cancer. *BMJ* 2004;328(7436):384.
- 17) Naidu A., Dechow PC., Spears R., Wright JM., Kessler HP., Opperman LA. The effects of bisphosphonates on osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106(1):5-13.
- 18) Maahs MP., Azambuja AA., Campos MM., Salum FG., Cherubini K. Association between bisphosphonates and jaw osteonecrosis: a study in Wistar rats. *Head Neck* 2011;33(2):199-207.
- 19) Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcène A, Devy L, Foidart JM, Castronovo V, Green JR. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 2002 ;302(3):1055-61.
- 20) Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. American Association of Oral Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw -2009 update. *Aust Endod J* 2009;35:119-30.
- 21) Zafersoy Akarslan Z, Altundağ Kahraman S. Kemik metastazı yapmış prostat kanseri tedavisinde kullanılan bifosfonata bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekroz: vaka raporu ve literatür derlemesi. *Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2008: 18(3); 105-110.
- 22) Fournier P., Boissier S., Filleur S., Guglielmi J., Cabon F., Colombel M., Clézardin P. Bisphosphonates inhibit angiogenesis in vitro and testosterone-stimulated vascular regrowth in the ventral prostate in castrated rats. *Cancer Res* 2002;62(22):6538-44.
- 23) Giuliani N., Pedrazzoni M., Passeri G., Girasole G. Bisphosphonates inhibit IL-6 production by human osteoblast-like cells. *Scand. J. Rheumatol* 1998;27(1):38-41.
- 24) Watts N. Treatment of osteoporosis with bisphosphonates. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1998;27:419-439.
- 25) Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, et al. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position

paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938–56.

26)Öztürk E., Saruhan N. İlaça Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Görülen Osteonekroz (Mronj) *J Biotechnol and Strategic Health Res.* 2019;3(1):8-20.

27)Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA. Osteonecrosis of the Jaw in Cancer After Treatment With Bisphosphonates: Incidence and Risk Factors. *Journal of Clinical Oncology* 2005 ;23(34):8580-7

28)Ruggiero SL, Mehrotra B. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Diagnosis, prevention, and management. *Annual Review of Medicine* 2009;60:85-96.

29)Marx RE, Cillo Jr 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):2397-2410

30)Marx RE. Oral and Intravenous Bisphosphonates-Induced Osteonecrosis of the Jaws: History, etiology, prevention and treatment. Hanover Park: Quintessence Books. 2006

31)Berenson JR, Hillner BE, Kyle RA, et al. American Society of Clinical Oncology clinical practice guidelines: the role of bisphosphonates in multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2002; 20(17): 3719-36.

32)Physicians' Desk Reference. 57th ed. Montvale, NJ: Medical Economics; 2003.

33)Delmas PD, Meunier PJ. The management of Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 1997;336(8):558-66.

34) Letocha AD, Cintas HL, Troendle JF, et al. Controlled trial of pamidronate in children with types III and IV osteogenesis imperfecta confirms vertebral gains but not short-term functional improvement. *J Bone Miner Res* 2005;20(6):977-86.

35)Van Poznak C, Estilo C. Osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving IV bisphosphonates. *Oncology (Williston Park)* 2006; 20(9): 1053-62.

36)Lehrer S, Montazem A, Ramanathan L, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws, bone markers, and a hypothesized candidate gene. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(1): 159-61.

37)Türk Diş Hekimleri Birliği Eğitim Komisyonu. Bifosfonat Kullanan Hastalarda Çenelerde Osteonekrozun Önlenmesi, Tanınması ve Alınması Gereken Önlemler. *Klinik Rehber* 2015

38)CHMP Assessment report on bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. Procedure under Article 5(3) of Regulation (EC) No 726/2004. European Medicines Agency, 2009.

- 39)Fleisch H. (2000). Bisphosphonates in bone disease-from the laboratory to the patient. USA, Academic Pres, 27-51, 123-52, 168-75.
- 40)Green JR.Bisphosphonates: Preclinical Review. The Oncologist 2004;9 Suppl 4:3-13.
- 41)Gülgezen G. ZoledronikAsit Verilen Sıçanlarda Diş Çekimi Sonrası Yaraya Uygulanan Düşük Doz Lazer Tedavisinin Kemik İyileşmesi Üzerine Etkisinin Histopatolojik ve Biyokimyasal Olarak İncelenmesi.Doktora Tezi, İstanbul Üniversitesi,2013.
- 42)Diel IJ, Bergner R, Grötz KA. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. J Support Oncol 2007;5(10):475-82.
- 43)Pazianas M, Cooper C, Ebetino FH, Russell RG. Long-term treatment with bisphosphonates and their safety in postmenopausal osteoporosis. Ther Clin Risk Manag 2010;6:325-43.
- 44)Saridoğan M, Gün K. Postmenopozal Osteoporoz Tedavisinde Uzun Dönem Bifosfonat Kullanımı ve Görülebilen Yan Etkiler-Derleme.Osteoporoz Dünyasından 2010;16:66-71.
- 45)Alanne AL, Hyvönen H, Lahtinen M, Ylisirniö M, Turhanen P, Kolehmainen E, et al. Systematic Study of the Physicochemical Properties of a Homologous Series of Aminobisphosphonates. Molecules. 2012; 17(9): 10928-10945.
- 46)Diñçel S,Sabuncuoğlu S.Osteoporoz Tedavisinde Kullanılan Bifosfonatlar ve Toksisiteleri.Türk Toksikoloji Derneği Yayın Organı 2017;45:5-6.
- 47)Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P.A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: Prevalence, risk factors, and clinical characteristics. Clinical Therapeutics 2007;29(8):1548-58.
- 48)Biphosphonates- Emergency Medical Treatment. <https://toxnet.nlm.nih.gov> (Erişim Tarihi 25 Şubat 2017).
- 49)Villa JC, Gianakos A, Lane JM, MD. Bisphosphonate Treatment in Osteoporosis: Optimal Duration of Therapy and the Incorporation of a Drug Holiday. HSS J. 2016; 12(1): 66-73.
- 50)Delilbaşı AE, Çocuklarda Bifosfonat Tedavisi ve Diş Hekimliğindeki Önemi.Türkiye Klinikleri J Dental Sci 2012;18(1):97-102.
- 51)Bhatt RN,Hibbert SA,Munns CF.The use of bisphosphonates in children: review of the literature and guidelines for dental management. Australian Dental Journal 2014; 59(1): 9–19.
- 52)Nieckula P.,Stempniewicz A., Tubaja M.Prophylaxis of Osteonecrosis in the Case of Patients Treated with Bisphosphonates:A Review Paper.Dent Med Probl 2018;55(4):425-429.

- 53)Ruggiero SL, Gralow J, Marx RE, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract*. 2006;2(1):7–14.
- 54)AlRahabi MK,Ghabbani HM.Clinical impact of bisphosphonates in root canal therapy. *Saudi Med J*. 2018; 39(3): 232–238.
- 55)Montefusco V, Gay F, Spina F, et al. Antibiotic prophylaxis before dental procedures may reduce the incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates. *Leuk Lymphoma* 2008;49(11):2156–62.
- 56)Edwards BJ, Hellstein JW, Jacobsen PL, Kaltman S, Mariotti A, Migliorati CA; American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaw. Updated recommendations for managing the care of patients receiving oral bisphosphonate therapy: An advisory statement from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc*. 2008;139(12):1674–7.
- 57)Iglesias-Linares A, Yáñez-Vico RM, Solano-Reina E, Torres-Lagares D, González Moles MA. Influence of bisphosphonates in orthodontic therapy: Systematic review. *J Dent* 2010;38(8):603–11.
- 58)European Medicines Agency. CHMP Assessment Report on Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw. London, 2009. https://www.ema.europa.eu/documents/report/chmp-assessment-report-bisphosphonates-osteonecrosis-jaw-procedure-under-article-53-regulationec-no/2004_en.pdf. Accessed March 20, 2018.
- 59)Hoff AO, Toth BB, Altundag K,et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res*. 2008 Jun;23(6):826-36.
- 60)Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: Mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc* 2008;83(9):1032–45.
- 61)Frank S, Fiołna K, Wojtowicz A. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. A review of the literature [in Polish]. *Dental Forum*. 2013;41:79–82.
- 62)Heufelder MJ, Hendricks J, Remmerbach T, Frerich B, Hemprich A, Wilde F. Principles of oral surgery for prevention of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2014;117(6):429–435.
- 63)Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al.Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012;23(5):1341-7.
- 64)Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, et al.Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2012 ;41(11):1397-403.

- 65)Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, et al.Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009; 20(1):117-20.
- 66)Mehrotra B, Fantasia J, Ruggiero SL.Outcomes of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. Importance of staging and management. A large single institution update. *J Clin Oncol* 26:20526, 2008
- 67)Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, et al.Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol* 2009;20(1):137-45.
- 68)Endodontic Implications of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws. Chicago, IL: American Association of Endodontists; 2010:4.
- 69)Favia G, Piattelli A, Sportelli P, Capodiferro S, Iezzi G. Osteonecrosis of the posterior mandible after implant insertion: a clinical and histological case report. *Clin Implant Dent Relat Res.* 2011; 13(1): 58- 63.
- 70)Aslan A,Gülcü A,Özmeriç A.Yaşlı Postmenapozal Osteoporozlu Hastalarda Tedavi Sonuçlarımız: Oral ve Parenteral Bifosfonatların Karşılaştırılması. *Turk J Osteoporos* 2018;24:53-8.
- 71)Jeong HG, Hwang JJ, Lee JH, Kim YH, Na JY, Han SS.Risk Factors of Osteonecrosis of the Jaw After Tooth Extraction in Osteoporotic Patients on Oral Bisphosphonate.*Imaging Sci Dent* 2017;47 (1):45-50.
- 72)Background Document for Meeting of Advisory Committee for Reproductive Health Drugs and Drug Safety and Risk Management Advisory Committee. United States. Food and Drug Administration. September 9, 2011; <http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/drugs/DrugSafetyandRiskManagementAdvisoryCommittee/ucm270958.pdf> Accessed February 10, 2014.
- 73)Kim I, Ki H, Lee W, et al.The effect of systemically administered bisphosphonates on bony healing after tooth extraction and osseointegration of dental implants in the rabbit maxilla. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2013;28(5):1194-200.
- 74)Hasegawa T.,Kawakita A., Ueda N.,et al. A Multicenter Retrospective Study of the Risk Factors Associated with Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw After Tooth Extraction in Patients Receiving Oral Bisphosphonate Therapy: Can Primary Wound Closure and A Drug Holiday Really Prevent MRONJ?.*Osteoporos Int* 2017 ;28(8):2465-2473.
- 75)Ferlito S, Puzzo S, Palermo F, et al. Treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: presentation of a protocol and an observational longitudinal study of an Italian series of cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2012; 50(5):425-9.

- 76)Scoletta M, Arduino PG, Dalmaso P, et al. Treatment outcomes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;110(1):46-53.
- 77)Kademani D, Koka S, Lacy MQ, et al.Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc* 2006; 81(8):1100-3.
- 78)Freiberger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, et al.What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70(7):1573-83.
- 79)Soydan SS, Uckan S.Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with a platelet-rich fibrin membrane: technical report. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72(2):322-6.
- 80)Atalay B, Yalcin S, Emes Y, et al: Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery? *Lasers Med Sci* 2011;26(6):815-23.
- 81)Bashutski JD, Eber RM, Kinney JS, et al.Teriparatide and osseous regeneration in the oral cavity. *N Engl J Med* 2010;363(25):2396-405.
- 82)Gerard DA, Carlson ER, Gotcher JE.Early inhibitory effects of zoledronic acid in tooth extraction sockets in dogs are negated by recombinant human bone morphogenetic protein. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72(1):61-6.
- 83)Kamoun-Goldrat A, Ginisty D, Merrer M. Effect of bisphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Oral Sci.* 2008;116(3): 195-8.
- 84)Tuncer İ., Delilbaşı Ç., Deniz E., Soluk Tekkeşin M., Olgaç V.Şençift K.Yeni doğan sıçanlara pamidronat uygulamasının diş sürmesi ve mandibula gelişimi üzerine etkileri. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry* 2017; 51(1):8-14.
- 85)Scheper MA,Badros A,Chaisuparat R,Cullen KJ,Meiller TF.Effect of zoledronic acid on oral fibroblasts and epithelial cells: a potential mechanism of bisphosphonate-associated osteonecrosis.*Br J Haematol* 2009; 144(5): 667-676.
- 86)Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S, GarrettSinha L, Raghavan S. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(5):839-47.
- 87)Peters E, Lovas GL, Wysocki GP. Lingual mandibular sequestration and ulceration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1993;75(6): 739-43.
- 88)Sonnier KE,Horning GM.Spontaneous bony exposure:are port of 4 cases of idiopathic exposure and sequestration of alveolar bone. *J Periodontol* 1997;68(8):758-62.
- 89)Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61(9): 1115-7.

- 90)Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62(5): 527-34.
- 91)Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, Krikelis D, Terpos E. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: A single centre experience in 303 patients. *British Journal of Haematology* 2006 ;134(6):620-3.
- 92)Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753-61.
- 93)Fehm T, Beck V, Banys M, et al. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw (ONJ): Incidence and risk factors in patients with breast cancer and gynecological malignancies. *Gynecol Oncol* 2009;112(3):605-9.
- 94)Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 2009 10;27(32):5356-62.
- 95)Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece D, Wang L. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol.* 2007;18(12):2015–9.
- 96)Tsao C, Darby I, Ebeling PR, et al. Oral health risk factors for bisphosphonate-associated jaw osteonecrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2013 ;71(8):1360-6.
- 97)Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, et al. —Bis-phosphy jaws—high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg* 2008; 36(2): 95-103.
- 98)Sarasquete ME, Garcia-Sanz R, Marin L, 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.
- 99)Aghaloo T, Hazboun R, Tetradis S. Pathophysiology of Osteonecrosis of the Jaws. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015;27(4):489-96.
- 100)Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007;41(3):318-20.
- 101)Baron R, Ferrari S, Russell RGG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone.* 2011; 48(4): 677-92.
- 102)Aghaloo TL, Kang B, Sung EC, et al. Periodontal disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in the rat. *J Bone Miner Res* 2011 ;26(8):1871-82.

- 103)Tsurushima H, Kokuryo S, Sakaguchi O, Tanaka J, Tominaga K. Bacterial promotion of bisphosphonate-induced osteonecrosis in Wistar rats. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 2013 ;42(11):1481-7.
- 104)Gao SY, Lin RB, Huang SH, Liang YJ, Li X, Zhang SE, Ouyang DQ, Li K, Zheng GS, Liao GQ. PDGF-BB exhibited therapeutic effects on rat model of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw by enhancing angiogenesis and osteogenesis. *Bone* 2019 Oct 29:115117.
- 105)Paek SJ, Park WJ, Shin HS, Choi MG, Kwon KH, Choi EJ. Diseases having an influence on inhibition of angiogenesis as risk factors of osteonecrosis of the jaw. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg* 2016;42(5):271-277.
- 106)Wimalawansa SJ. Insight into bisphosphonate-associated osteomyelitis of the jaw: pathophysiology, mechanisms and clinical management. *Expert Opin Drug Saf*, 2008;7(4):491-512.
- 107)Dannemann C, Gratz KW, Zwahlen R. Clinical experiences with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws. *Swiss Med Wkly*. 2006;136(31-32):504-9.
- 108)Sharma D, Slevin M, Hamlet S, Pop TS, Brinzaniuc K, Petcu EB, Miroiu RI. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ): diagnostic criteria and possible pathogenic mechanisms of an unexpected anti-angiogenic side effect. *Vascular Cell*. 2013; 5(1):1.
- 109)Marx RE. Oral and intravenous bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws: history, etiology, prevention, and treatment. *Ouintessence Publishing Co*, 2012;5-86.
- 110)Erdem M. A., Çankaya A. B., Kasapoğlu B., Kasapoğlu Ç. Bifosfonatların İndüklediği Çene Osteonekrozları, 2017, *Diş Hekimliğinde Radyolojinin Esasları*, İstanbul Medikal Yayıncılık, İstanbul, 978-605-9528-10-8
- 111)Lazarovici TS, Mesilaty-Gross S, Vered I, Pariente C, Kanety H, Givol N, et al. Serologic bone markers for predicting development of osteonecrosis of the jaw in patients receiving bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(9):2241-7.
- 112)Damm DD, Jones DM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. *Gen Dent* 2013; 61(5):33-8.
- 113)O'Connell JE, Ikeagwani O, Kearns GJ. A role for C-terminal cross-linking telopeptide (CTX) level to predict the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ) following oral surgery? *Ir J Med Sci*. 2012;181(2):237-42.
- 114)Awad ME, Sun C, Jemigan J, Elsalanty M. Serum C-terminal cross-linking telopeptide level as a predictive biomarker of osteonecrosis after dentoalveolar surgery in patients receiving bisphosphonate therapy: Systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc*. 2019 ;150(8):664-675.

- 115)Kyriakidou E., Badr M., Atkins S., Harrison S.Denosumab-Associated Osteonecrosis of the Jaw; A Case Series and Literature Review.British Journal of Medical Practitioners 2016; 9(4):a930.
- 116)Yıldırım Biçer AZ.Bifosfonatlar ve çenelerde görülen osteonekroz.Acta Odontol Turc 2013;30(1):35-8.
- 117)Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O’Ryan F, et al. International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic reviewand international consensus. J Bone Miner Res 2015; 30(1): 3–23.
- 118)Suei Y.Radiographic findings of bisphosphonate-related osteomyelitis of the jaw:investigation of the diagnostic points by comparison with radiation osteomyelitis, suppurative osteomyelitis, and diffuse sclerosing osteomyelitis. Oral Radiol. 2013;29:121–34.
- 119)White SC,Pharoah MJ.Oral radiology,principles and interpretation.6.basım.St. Louis(MO):Elsevier Saunders;2009.ISBN:9780323049832.
- 120)Arce K,Assael LA,Weissman JL,Markiewicz MR.Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. J Oral Maxillofac Surg 2009;67(5 Suppl):75-84.
- 121)Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, et al. Bisphosphonateassociated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2008;105(3):358–64.
- 122)Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB, Migliaretti G, Mozzati M. Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007;104(2):249–58.
- 123)Phal PM, Myall RW, Assael LA, Weissman JL. Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. AJNR Am J Neuroradiol. 2007;28(6):1139–45.
- 124)Treister NS, Friedland B, Woo SB. Use of cone-beam computerized tomography for evaluation of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2010;109(5):753–64.
- 125)Stockmann P,Hinkmann FM,Lell MM, et al.Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonateassociated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. Clin Oral Investig 2010;14(3):311–7.
- 126)Torres SR, Chen CS, Leroux BG, et al. Mandibular cortical bone evaluation on cone beam computed tomography images of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2012;113(5): 695–703.

- 127)Wilde F, Heufelder M, Lorenz K, et al. Prevalence of cone beam computed tomography imaging findings according to the clinical stage of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2012;114(6):804–11.
- 128)Dore F, Filippi L, Biasotto M, Chiandussi S, Cavalli F, Di LR. Bone scintigraphy and SPECT/CT of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Nucl Med.* 2009;50(1):30–5.
- 129)Van den Wyngaert T, Huizing MT, Fossion E, Vermorcken JB. Prognostic value of bone scintigraphy in cancer patients with osteonecrosis of the jaw. *Clin Nucl Med.* 2011;36(1):17–20.
- 130)Kitagawa Y, Ohga N, Asaka T, Sato J, Hata H, Helman J, Tsuboi K, Amizuka N, Kuge Y, Shiga T. Imaging modalities for drug-related osteonecrosis of the jaw (3), Positron emission tomography imaging for the diagnosis of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Jpn Dent Sci Rev* 2019;55(1):65-70.
- 131)Kishimoto H, Noguchi K, Takaoka K. Novel insight into the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Jpn Dent Sci Rev* 2019; 55(1): 95–102.
- 132)Wilde F, Heufelder M, Winter K, et al. The role of surgical therapy in the management of intravenous bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;111(2):153–63.
- 133)Bayar Özlem F, Ak G. Bifosfonat Kullanımına Bağlı Çenelerde Görülen Osteonekrozda Dental Yönetim Ve Güncel Tedavi Yaklaşımları. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg. J Dent Fac Atatürk Uni* 2016;15(suppl.):131-42.
- 134)Erkan M., Bilgi O., Mutluoglu M., Uzun G. Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw in Cancer Patients and Hyperbaric Oxygen Therapy. *J. Pancreas* 2009;10(5):579-80.
- 135)Freiberger JJ. Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009; 67(5 Suppl):96-106.
- 136)Shimura K, Shimazaki C, Taniguchi K, Akamatsu S, Okamoto M, Uchida R, et al. Hyperbaric oxygen in addition to antibiotic therapy is effective for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in a patient with multiple myeloma. *International journal of hematology* 2006; 84(4):343-5.
- 137)Keskinrüzgar A, Yanık S, Aras MH, Çetiner S. Teriparatid [paratiroid hormon (1-34)] ve diş hekimliği. *Acta Odontol Turc* 2015;32(3):165-70.
- 138)Kwon YD, Kim DY. Role of Teriparatide in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ). *Dent J (Basel)* 2016; 4(4): 41.
- 139)Lee JJ, Cheng SJ, Jeng JH, et al. Successful treatment of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the mandible with adjunctive teriparatide therapy. *Head Neck* 2011;33(9):1366-71.

- 140)Korkmaz H,Küçükkolbaşı H. Diş Hekimliğinde Ozon Uygulamaları. J Dent Fac Atatürk Uni 2013;7(suppl.):125-134.
- 141)Agrillo A, Filiaci F, Ramieri V, Riccardi E, Quarato D, Rinna C, Gennaro P, Cascino F, Mitro V, Ungari C. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2012;16(12):1741-7
- 142)Eroğlu CN,Yüksek MN. Bifosfonatlarla İlişkili Çene kemiği Nekrozunda Düşük Doz Lazer Terapisinin Etkisi Üzerine Durum Değerlendirmesi.Van Tıp Derg 2019;26(3): 392-401.
- 143)Konopka K,Goslinski T. Photodynamic therapy in dentistry. J Dent Res J Dent Res. 2007;86(11):1126.
- 144)Rugani P, Truschnegg A, Acham S, Kirnbauer B, Jakse N, Use of Photodynamic Therapy in Treatment of Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws: Literature Review and Case Series, Journal of Analytical and Bioanalytical Techniques, 2013, S1.
- 145)Albanese, A., Licata, M.E., Polizzi, B.,Campisi G. Platelet-rich plasma (PRP) in dental and oral surgery: from the wound healing to bone regeneration. Immun Ageing 2013 ;10(1):23.
- 146)Curi M., Cossolin G.S., Koga D.H., Zardetto C., Christianini S., Feher O., Cardoso C.L., dos Santos M.O. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-an initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. J. Oral Maxillofac. Surg 2011;69(9):2465-72.
- 147)Coviello V, Peluso F, Dehkhargani SZ, Verdugo F, Raffaelli L, Manicone PF, D' Addona A.Platelet-rich plasma improves wound healing in multiple myeloma bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw patients. J Biol Regul Homeost Agents 2012; 26(1): 151-5.
- 148)Epstein M., Wicknick F.W., Epstein J.B., Berenson J.R., Gorsky M. Management of bisphosphonateassociated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol. Endod 2010;110(5):593-6.
- 149)Owosho AA, Estilo CL, Huryn JM, Yom SK. Pentoxifylline and tocopherol in the management of cancer patients with medication-related osteonecrosis of the jaw: an observational retrospective study of initial case series. Oral Surgery Oral Medicine Oral Pathology Oral Radiology 2016; 122(4):455-9.

