

Çenelerde Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekrozdan korunma ve tedavi yöntemleri



Bifosfonatların kemik metabolizması üzerine etkileri doğrudan kemik yıkımından sorumlu osteoklastik aktivitenin engellenmesiyle sağlanır. Bifosfonatlar sadece osteoklast hücrelerine etkili olmayıp osteoblastik aktiviteyi de engellerler. Ayrıca ekstraselüler matriksteki tümör hücre tutulumunu, tümörün invazyonunu engelleme ve /veya tümör hücresinin apoptozu gibi antitümör etkileri de bulunmaktadır. Bifosfonatlar fizyolojik dozlarda uygulandıklarında, kemiğe olan spesifik afinitelerinden dolayı yeni oluşan kemikte ve osteoklastların yakınında çöker. Bifosfonatlar aynı zamanda vasküler obliterasyona neden olan anjiogenezisi engelleyecek aktiviteye sahiptir.

Son on yılı aşkın bir süredir bifosfonatlar, osteoklastik aktivite üzerinde inhibitör etkileri ve anti-anjiyojenik özellikleri nedeniyle kemik metastazlarıyla seyreden meme, prostat, akciğer kanserleri, multiple myeloma gibi malignitelerin, osteoporoz, osteopeni, Paget hastalığı, osteogenezis imperfekta gibi sistemik sağlık sorunlarının standart tedavisinde kullanılmaktadır (1, 17, 26, 39).

Bifosfonatlar nitrojen içeriklerine göre alkilbifosfonatlar ve aminobifosfonatlar olmak üzere başlıca iki gruptan oluşmaktadır. Alkilbifosfonatlar birinci kuşak bifosfonatlar olup etidronat, tiludronat, klodronat, aminobifosfonatlar ise ikinci ve üçüncü kuşak olup; ikinci kuşak bifosfonatlar alendronat, pamidronat ve üçüncü kuşak bifosfonatlar rizedronat, ibandronat ve zolendronat olarak kullanımdadır (13).

Tablo 1: Bifosfonatların kullanım dozu, doz aralığı ve verilmiş yolu

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

McLeod NM, et al. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaws; an increasing problem for the dental practitioner. Br Dent J 2007;203: 641-644.

Bifosfonatların kemik metabolizması üzerine etkileri doğrudan kemik yıkımından sorumlu osteoklastik aktivitenin engellenmesiyle sağlanır. Bifosfonatlar sadece osteoklast hücrelerine etkili olmayıp osteoblastik aktiviteyi de engellerler. Ayrıca ekstraselüler matriksteki tümör hücre tutulumunu, tümörün invazyonunu engelleme ve/veya tümör hücresinin apoptozu gibi antitümör etkileri de bulunmaktadır (22, 40). Bifosfonatlar fizyolojik dozlarda uygulandıklarında, kemiğe olan spesifik afinitelerinden dolayı yeni oluşan kemikte ve osteoklastların yakınında çökerler. Bifosfonatlar aynı zamanda vasküler obliterasyona neden olan angiogenezi engelleyecek aktiviteye sahiptir (27).

Kan dolaşımında yarılanma ömürleri 30 dakikayla iki saat arasında değişmekle birlikte, kemikle birleşmiş metabolize olmayan bifosfonatlar vücutta on yıl gibi uzun süreler yüksek konsantrasyonlarda varlığını sürdürür (7, 15).

Aminobifosfonatların kemik rezorpsiyonunu engelleyici etkisi alkilbifosfonatlardan daha yüksektir. Aminobifosfonatların kemik rezorpsiyonunu engelleyici etkinlikteki rolü saptandıktan sonra kullanım hızla yaygınlaşmıştır. Fakat bu esnada yüksek kemik döngüsü nedeniyle özellikle çene kemiklerinde beklenmeyen bir sıkıntı doğmuştur. Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen kemik nekrozu (BON); baş boyun bölgesinden radyoterapi görmemiş, bifosfonat kullanmış veya kullanmakta olan, normalde mukozayla örtülü olması gerektiği halde en az 6-8 hafta açıkta kalmış kemik lezyonları olarak tanımlanabilir (13, 23, 32, 35).

Bifosfonat osteonekrozu tanısı

Bazı BON olgularında kemiğin üzerini örten mukoza bütünlüğü henüz bozulmamış olabilir. Ancak nekrotik kemiğin üzerinde olan bu mukoza bölgesi enfeksiyon varlığını destekleyecek eritem, ödem ve ağrı gibi bulgulara sahip olup zamanla fistülize olabilir. BON vakalarında maksilla veya mandibulada parestezi şikayetlerine rastlanabilir. Parestezi süreklilik göstermeyebilir. Mukoza bütünlüğünün bozulmadığı hastalarda paresteziyi destekleyecek herhangi bir patolojik bulgu panoramik radyografilerde fark edilemeyebilir (Resim 1). Bu tür hastalarda ileri görüntüleme yöntemlerinden faydalanılmalıdır (Resim 2). Bu safhanın ardından bir dental girişimi takiben veya kendiliğinden mukoza açılıp kemik açığa çıkabilir. Kemik yüzeyi grimsi sarı renkte ve düzensizdir. Çevre yumuşak dokunun ağırlı, eritemli ve ödemli olmasının yanı sıra bu bulgulara lenfadenopati, parestezi, komşu dişlerde mobilite, intraoral fistül gelişimi ilave olabilir (Resim 3, 4, 5, 6) (13).

BON gelişmesi halinde yaşanan estetik ve fonksiyonel zorluklar, ilerleyen sinüzite bağlı solunum yolu tıkanıklığı, ağrı, hastanın yaşamını olumsuz etkiler. Özellikle kemoterapi, kortikosteroid tedavisi gibi vücudun bağışıklık sistemini baskılayan tedaviler maksillada enfeksiyonun sinüzite ve komşu dokulardan göze, meninkse ve beyine yayılıp yaşamı tehdit eden komplikasyonların ortaya çıkmasına yol açabilir. Kontrol altına alınmayıp ilerleyen olgularda özellikle alt çenede kütanoz fistül gelişebilir (Resim 7) (27). Kortikosteroid tedavisi gören hastalarda bifosfonat nekrozları çok daha şiddetli seyretmekte olup alt çenede patolojik fraktürler gelişebilir (Resim 8, 9).



Prof. Dr.

Özen Doğan Onur

İÜ. Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi
Anabilim Dalı



Diş Hekimi

Nesimi Sofuyev

İÜ. Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi
Anabilim Dalı

BON görüntüleme teknikleri

Konvansiyonel dental radyografiler osteosklerotik, osteolitik, reaktif periostlu miks lezyonların, patolojik fraktürlerin saptanmasında yardımcı olur. Lamina duranın osteosklerozisi metabolik kemik değişimlerinin ilk habercisidir (36).

Kemik sintigrafileri ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri BON için en iyi tarama yöntemleridir. Sorunun erken tanısının yanı sıra

Resim 1

Alt çene sol tarafında zaman zaman parestezi ve ağrı şikayeti olan, meme CEA nedeniyle ayda 4 mg zometa kullanan 57 yaşında kadın hastanın panoramik radyografisi



Resim 2

Alt çene sol tarafında zaman zaman parestezi ve ağrı şikayeti olan, meme CEA nedeniyle ayda 4 mg zometa kullanan 57 yaşında kadın hastanın sintigrafi görüntüsü



Resim 3

Meme CEA nedeniyle 6 yıldır her ay 4 mg i.v. zometa kullanan 60 yaşında kadın hastanın alt çenesinde bifosfonat nekroz odağı



Resim 4

Meme CEA nedeniyle 6 yıldır her ay İ.V. 4 mg Zometa kullanan 60 yaşındaki kadın hastanın üst çenesinde bifosfonat nekrozu odakları



Resim 5

Multiple myeloma nedeniyle ayda 4 mg Zometa kullanan 79 yaşında kadın hastanın alt çenesinde çekimi takiben gelişen bifosfonat nekrozu



sınırlarının belirlenmesine de yardımcı olur. TC99 methylene diphosphonate ile alınan kemik sintigrafisiyle metastatik kanser veya multipl myeloma hastalarında yapılan retrospektif bir çalışmada olguların %66'sında radyoizotop tutulumu farklılığı saptanmış ve bu bölgelerde daha sonra BON geliştiği bildirilmiştir (Resim 2). Sonuç olarak, tetkiklerin iyi irdelenmesi gerekmektedir. Bu tür görüntüleme yöntemlerinin sonuçları nekrotik kemiğin rezeke edileceği olgularda sınırların belirlenmesi açısından da önemlidir (36).

BON sıklığı

İlk BON olgusu 2003-2004 yılları arasında Marx ve ark. tarafından aminobifosfonat kullanan hastalarda bildirilmiştir (23). BON, ilacın kullanım süresine, dozuna, verilmiş yoluna (oral /i.v), ilacın nitrojen içeriğine, hastanın sistemik sağlık sorununa, kullandığı ilaçlara, ağız hijyenine, dental girişimlere göre farklı zamanlarda ve şiddette ortaya çıkar. BON, kadınlarda erkeklerden daha fazla görülmekte olup kompakt kemik yapısı nedeniyle alt çene, üst çeneye nazaran daha fazla etkilenmektedir. BON'un görülme sıklığı maksillada %16,7 ile %38,8, mandibulada %55,5 ile %83,3 arasında iken her iki çenede görülmesi ise %5,7 ile %14 olarak bildirilmektedir. BON'un genellikle diş çekimi ya da oral cerrahi işlem sonrasında gelişebildiği gibi, %40 oranında spontan olarak oluşabildiği de bildirilmektedir (43). Spontan gelişen lezyonlarda prognoz daha kötüdür (39).

Spontan kemik açılımlarında çenelerde en çok etkilenen bölgenin oral mukozanın ince olduğu mandibular ve palatinal torus ve mylohiyoid çıkıntının bulunduğu posterior mandibula olduğu rapor edilmektedir (30, 38, 43).

Bifosfonatı i.v. yoldan kullanan hastaların çenelerinde BON görülme sıklığının %0.8 ile %28 oranında değiştiği, ancak oral bifosfonat kullanan hastalarda %0.09 ile %0.34 oranında olduğu rapor edilmektedir (5, 16, 29).

FDA tarafından, Eylül 2008 yılına kadar bildirilen BON olgularının % 93'ünün i.v bifosfonat kullandıkları ifade edilmiştir. Geri kalan olgular osteoporöz nedeniyle oral bifosfonat kullanan olgulardır.

BON patobiyolojisi henüz tam açıklanamamıştır. Son yıllardaki çalışmalar, fonksiyon sırasında ezilme, mikrofraktürler tarzında zarar görmüş kemiğe infiltre olan enflamatuar hücrelerin çevre dokuda PH'nın düşmesine ve dolayısıyla ortaya çıkan asidik ortamın kemik matriksiyle bifosfonat arasındaki bağın kopmasına yol açtığı, serbest kalan bifosfonatların çevre doku için son derece toksik olduğu, yumuşak dokunun yıkılıp

kemiğin ağız ortamına açılmasıyla sonuçlandığı yönünde bildirimlerde bulunmaktadır (17).

Oral floradaki mikroorganizmaların açığa çıkan kemiğe yerleşmesi, üremesiyle bir biyofilm tabakası oluşmaktadır. Kullanılan antibiyotikler ilacın antianjiyotik etkisi nedeniyle bu biyofilm tabakasını aşım nekrotik kemiğe ulaşamadığından iyileşememektedir. Bazı çalışmalarda çıkartılan nekrotik kemiğin incelenmesinde actinomyces suşlarına rastlandığı bildirilmektedir. İleriki çalışmalarda eğer bu enfeksiyon teorisi desteklenirse erken enfeksiyon bulgularının saptanıp tedavisinin gerçekleştirilmesiyle BON tedavisinde önemli gelişme sağlanabilir (22, 23).

BON risk faktörleri

BON gelişiminde risk faktörleri arasında en önemlisi ilacın çeşidi, kullanım yolu, dozu ve tedavi süresidir (Tablo 1). 2010 yılında yayınlanan bir çalışmada, i.v zoledronate kullanan hastalarda BON sıklığı % 8.6, i.v. pamidronate kullanan hastalarda ise %7.3 olarak bildirilmiştir. Her iki ilacı kullanan hastalarda bu oran % 21 seviyelerine çıkmaktadır (21, 32).

Alkilbifosfonat kullanan hastalarda BON gelişimi daha uzun kullanım sürelerinden sonra gelir. Bu ortalama süre klodronat için 35 ay, zoledronat için 9-18 ay, pamidronat için ise 14-24 ay olarak bildirilmiştir (7, 15, 20, 24, 28, 29).

Diğer faktörler hazırlayıcı etkenler olup, belirgin linea mylohyoidea, torus ve ekzostoz tarzında anatomik yapılarla ilgili lokal risk faktörleri, kötü ağız hijyeni, periodontal hastalıklar, abse oluşumu, uyumsuz protezler, sağlıksız restorasyonlar, başarısız endodontik tedaviler, geniş kemik yüzeyleri açığa çıkaran cerrahi işlemler, yüksek seviyeli vazokonstriktör katkılı anestetik solüsyon kullanımları dental risk faktörleridir. Yaşlılık, cinsiyet, kanser tanısı, anemi, vasküler hastalıklar, sigara kullanımı, diyabet, kortikosteroid, östrojen tedavisi, alkolizm ve kemoterapi, bağışıklık sistemini, dokuların kanlanmasını, iyileşme kapasitesini olumsuz etkileyen sistemik risk faktörleri olarak sınıflandırılabilir (3, 41).

BON tedavisi ve koruyucu önlemler

BON hastalarında tedavi planı, ağrının giderilmesini, yumuşak ve sert dokuda oluşan enfeksiyonun kontrolünü ve hastalığın ilerlemesinin engellenmesini hedefler. Bifosfonat kullanan hastaların tedavi planını oluşturabilmek için öncelikle hastalığın şiddetini ve önerilen etkili tedavi planını belirlemeliyiz (Tablo 2, 3) (1, 2, 32).

Akut enfeksiyon bulgularının var olduğu BON olgularında genel yaklaşım antimikrobiyal kemoterapiyle semptomların hafifletilmesidir. Penisilin ilk tercih edilen antibiyotiktir. Klindamisin, Eikenella ve Moraxella'ya karşı etkisiz, Aktinomyces'lere karşı zayıf etkili olduğundan tercih edilmez. İnvaziv cerrahi girişimler genelde durumun daha da kötüleşmesine yol açar. Penisilin veya ikinci jenerasyon sefalosporinler, klorheksidin gargaraları, periyodik minör debridman ve yara yerinin düzenli lavajı, tedavinin temelini oluşturmaktadır (25).

Hiperbarik oksijen (HBO) desteği ile anaerob ortamın indirgenmesi, neovaskülarizasyonun indüklenmesi, çevre dokulardaki enfeksiyo-



Resim 6

Multiple myeloma nedeniyle ayda 4 mg Zometa kullanan 79 yaşında kadın hastanın alt çenesinde çekimi takiben gelişen bifosfonat nekroz odağının panoramik radyografi görüntüsü



Resim 7

Multiple myeloma nedeniyle ayda 4 mg Zometa kullanan 79 yaşında kadın hastanın bifosfonat nekrozu nedeniyle alt çenesinde gelişen kütanöz fistül



Resim 8

Romatoid artrit nedeniyle uzun yıllar kortikosteroid, meme CEA nedeniyle de son 6 yıldır her ay 4 mg zometa kullanmakta olan 65 yaşındaki kadın hastanın alt çene semfiz bölgesinde gelişen bifosfonat nekrozunun panoramik radyografi görüntüsü



Resim 9

Romatoid artrit nedeniyle uzun yıllar kortikosteroid, meme CEA nedeniyle de son 6 yıldır her ay 4 mg zometa kullanmakta olan 65 yaşındaki kadın hastanın alt çene semfiz bölgesinde gelişen bifosfonat nekrozu alanında gelişen patolojik mandibula fraktürü

Tablo 2: Amerikan Oral ve Maksillofasial Cerrahi Derneği (AAOMS) 2009 yılında BON evrelerine göre risk kategori önerisi yayınlamıştır:

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

Tablo 3: BON sınıflamasına göre tedavi stratejileri de AAOMS tarafından aşağıdaki gibi belirlenmektedir;

0. EVRE	Tedavi endikasyonu bulunmamaktadır. Ağız hijyeni eğitimi gerekmektedir.
1. EVRE	Antibakteriyel ağız gargarası, klinik takip, ağız hijyeni eğitimi ve devam eden bifosfonat tedavi endikasyonlarının gözden geçirilmesi
2. EVRE	Geniş spektrumlu antibiyotiklerle semptomatik tedavi, antibakteriyel gargara, ağrı kesiciler ve yumuşak doku travmasını engellemek için yüzeysel debridman
3. EVRE	Antibakteriyel ağız gargarası, antibiyotik tedavisi ve ağrı kesici, enfeksiyon ve ağrının giderilmesi için cerrahi debridman veya rezeksiyon Migliorati, C. A et al. A systematic review of bisphosphonate osteonecrosis (BON) in cancer. Support. Care Cancer 18, 1099-1106 (2010).

nun kontrol altına alınması düşünülebilir. Ancak onkoloji hastalarında her zaman HBO tedavi endikasyonu verilemeyebilir (14). HBO tedavisinin anjiyogenik etkisinin olduğu bilinmektedir. HBO tedavisi çene kemiklerinde görülen osteoradyonekrozun tedavisi ve önlenmesinde kesin bir tedavi yöntemi olmakla beraber BON olgularında yararlılığı kanıtlanmamıştır. Osteoradyonekrozun ve bifosfonatlara bağlı çene osteonekrozunun patofizyolojik mekanizmaları birbirinden tamamen farklıdır. Osteoradyonekrozda radyasyon gören alan hipoksiktir (23, 33).

BON, doğrudan osteoklastlar üzerinde gerçekleşen kimyasal toksisite nedeniyle kemiğin yeniden şekillenememesi ve yenilenememesi sonucu olduğundan HBO tedavisinin yararlı olmadığı bildirilmiştir. Osteoradyonekrozda kapillerler, radyasyon gören alanda hiposellüler etki sonucu ölümlerken bifosfonatlara bağlı çene osteonekrozunda kapillerler kemik ölümü sonucu sekonder olarak ölümler ve nekroz görülen alanda oksijenlenme eksikliğinin görülmediği ve HBO basit tedavi mekanizmasının işlemediği bildirilmiştir (23,35).

Ozon, avasküler nekroza bağlı patolojilerde şu yollarla etkisini göstermektedir:

- Endojen antioksidan sistemi stimüle ederek (8)
- Kan akımını, kırmızı kan hücrelerini (alyuvarları) ve hemoglobin konsantrasyonunu aktive ederek; diapedezi ve fagositozu artırarak (9).
- Tüm biyolojik reaksiyonları, özellikle doku oksijenlenme sürecini, kalsiyum, fosfor ve demir metabolizmasını stimüle ederek ve bakterisid ajan olarak etki ederek (12).

Ozon tedavisinin etkinliğini artırmak için invaziv olmayan cerrahi girişimlerin yanı sıra antimikrobiyal kemoterapi (beta laktam grubu ve antifungal ilaçlar) gerekmektedir (4).

BON olguları antimikrobiyal kemoterapi ve beraberinde yapılan minör debridman tedavisine çoğu zaman olumlu yanıt vermez. Lazer tedavisinin deri ve mukozanın beslenmesi üzerine etkinliği birçok araştırmacı tarafından in vivo ve in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Bu araştırmalarda, lazer biyostimülasyon tedavisinin, BON olgularında özellikle yumuşak dokuda gelişen enflamasyonun

kontrol altına alınıp ağrının azaltılmasında önemli katkı sağladığı yönünde sonuçlar bildirilmektedir (18, 19, 34, 37, 42).

Kliniğimizde, BON olgularında antimikrobiyal kemoterapiyi desteklemek amacıyla düşük düzeyli laser tedavisi uygulanan hastalarda olumlu sonuçlarla karşılaşılmıştır.

Ekstraoral kemik açılımlarının olduğu olgularda genel yaklaşım, flep kaldırıp nekrotik kemiğin çıkartılması, mukoza bütünlüğü sağlanacak şekilde yaranın kapatılması olmalıdır. Bu yöntem sadece hastanın mukoza bütünlüğünü sağlamakla kalmaz, akut klinik enfeksiyon bulgularını da ortadan kaldırır. Cerrahi tedaviler kemiğin iyileşmesi üzerine etkili değildir. Bifosfonat kullanan hastalarda kemik hiçbir zaman eskisi gibi olmaz. Bundan sonra yapılacak çalışmalarda bifosfonatların kemik üzerindeki olumsuz etkilerinin ortadan kaldırılması hedeflenmelidir (10, 14).

BON'un yeni tedavi yaklaşımlarında cerrahi öncesi tetrasiklin kullanımı, CT ve transilluminasyon tekniği rehberliğinde nekrotik kemiğin rezeksiyonu önerilmektedir. Bu stratejiyle antibiyotik ulaşan vital kemikte ultraviyole ışık altında floresan yansıma olacağından ameliyat sırasında rezeksiyon sınırları daha rahat belirlenebilir. Kemik rezeksiyonu Er:YAG Laser ile bakteriler elimine edilerek, doku iyileşmesi stimüle edilerek de yapılabilir (14).

Kanser hastalarında şiddetli kemik ağrısı, kırık riski veya hiperkalsemi nedeniyle bifosfonat tedavisi ertelenememekte ve hastalar bifosfonat tedavisinin dental komplikasyonları hakkında her zaman bilgilendirilememektedir. Barker ve ark.'ları (2007), i.v bifosfonat tedavisi görecekt olan multiple myeloma hastalarının tedavi için gittikleri doktorların %54'ünün bifosfonat tedavisi öncesinde diş hekimlerine yönlendirilmediğini rapor etmektedir (6, 31). Oysa BON koruyucu önlemlerinin başında hastaların kullanmakta oldukları ilaç ve ağız sağlığının önemi hakkında bilgilendirilmesi gelir.

Bifosfonat kullanan hastaların dental tedavisi, ilacın cinsine, kullanım yoluna, dozuna, süresine ve dişlerin tedavi ihtiyacına göre değişmektedir. İdeal olan, tedaviye başlamadan önce ağız ortamının sağlıklı hale gelmesi ve bunun devamlılığının sağlanmasıdır. Bu yaklaşım hekimler tarafından ilke olarak benimsenmeli ve hayata geçirilmelidir. Bu amaçla, 2009 yılında AAOMS'un BON için düzenlediği protokol uygulanmaktadır. Bu protokolün amacı, hastaları bifosfonat kullanımına başlamadan önce tedavi etmek ve kemiği enfeksiyondan korumaktır. Ancak günümüzde bifosfonat kullanan hasta sayısının artması ve BON riskinin varlığı, dental müdahalelerde diş hekimlerini kısıtlamaktadır (1, 2, 11, 27).

Dental tedavi yapılması gereken olgularda vazokonstrüktörsüz lokal anestetiklerin tercih edilmesi, periostun korunması, cerrahi işlemlerin olabildiğince az kemiğin açığa çıkacağı şekilde planlanıp tamamlanması, olabildiğince çekimlerden kaçınılması, mümkünse dişlerin endodontik tedaviyle ağızda tutulması, mecbur kalındığında çekimlerin tek tek farklı zamanlarda yapılması, gerektiğinde çekim sonrası kalan kemik sivriliklerinin düzeltilip dikişle yara ağzının daraltılması, pıhtının stabilizasyonunun destekleneceği önlemlerin alınması, çekim öncesi CTX değerlerinin gözden geçirilmesi, osteonekroz riski olan sonuç alındığında onkologla konuşularak bifosfonat kullanımına mümkünse üç ay kadar ara verilip CTX değerlerinde gerileme sağlanması, mukozaların travmadan korunması, kanamalı ve enfeksiyon riski olan tedaviler öncesinde mutlaka antibiyotik kullanılması, ağız gargaralarıyla antimikrobiyal kemoterapinin desteklenmesi, doku bütünlüğü sağlanana kadar bu tedaviye devam edilmesi gerekmektedir (10, 14).

Tüm bu önlemlerin alınmasına rağmen yine de BON gelişebilir. Yukarıda da belirttiğimiz gibi BON, patobiyolojisi henüz tam olarak aydınlatılmamış, üzerinde çalışılması, çok iyi döküman- te edilmesi, sonuçların paylaşılması, verilerin eşliğinde klinikte hastalara yönelik bir korunma

Tablo 4: Oral bifosfonat kullanan hastaların osteonekroz risk değerlendirilmesi.

CTX DEĞERLERİ	OSTEONEKROZ RİSKİ
300-600 pg/mL (normal)	Yok
150-299 pg/ML	Yok veya minimal
101-149 pg/ML	Orta derecede
≤ 100 pg/ML	Yüksek

Marx, R.E. Oral & Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws. History, Etiology, Prevention, and Treatment. Illinois: Quintessence Publishing Co, Inc. 2007. 67-69.

ve tedavi yaklaşımı protokolü geliştirilmesi gereken bir sorun olarak üzerinde çalışılan konu olmaya devam etmektedir. ■

KAYNAKLAR

1. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw – 2009 Update. Approved by the Board of Trustees January 2009.
2. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. *Journal of American Dental Association*, 2006;137:1144-1150.
3. Abu-Id M.H, et al. "Bis-phoshy jaws": High and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw *J Craniomaxillofac Surg*, 2008;36:95-103.
4. Agrillo, Allesandro MD, PhD; Ungari, Claudio MD; Filiaci, Fabio MD; Priore, Paolo MD; Iannetti, Giorgio MD, PhD. Ozone Therapy in the Treatment of Avascular Bisphosphonate-Related Jaw Osteonecrosis 2007; 18: 1071-75.
5. Bamias A, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol*, 2005;23:8580-8587.
6. Barker K, et al. Survey of members of myeloma UK on bisphosphonates-associated jaw osteonecrosis. *Br J Haematol* 2007;139: 626–628.
7. Bilezikian JP, et al. Osteonecrosis of the jaw- do bisphosphonates pose a risk? *N Eng J Med* 2006; 355:2278-2281.
8. Bocci V. Does ozone therapy normalize the cellular redox balance? *Med Hypotheses* 1996; 46: 150-154.
9. Bocci V. Ozone as Janus: this controversial gas can be either toxic or medically useful. *Mediators of Inflammation* 2004; 13: 3-11.
10. Campisi G, et al. Bisphosphonate- related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): run dental management designs and issues in diagnosis. *Ann Oncol* 2007;18:168–172.
11. Cheng A et al. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. *Australian Dental Journal* 2005; 50: 4-13.
12. Clavo B, Català L, Pérez JL, et al. Ozone therapy on cerebral blood flow: a preliminary report. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2004; 1: 315-319.
13. Crepin S, et al. Osteonecrosis of the jaws induced by clodronate, an alkylbisphosphonate: case report and literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2010;66:547-554.
14. Çevik P: Bifosfonat kullanılan hastalarda oral cerrahi uygulamalarda karşılaşılabilecek sorunlar ve tedavisi. İ.Ü. Diş Hek. Fak. Öğrenci Bitirme Tezi. Danışman; Prof. Dr. Özen Doğan Onur 2009.
15. Diel IJ, et al. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. *J Support Oncol*, 2007;5:475-548.
16. Durie BG, et al. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005;353: 99–102.
17. Fleisch H. Bisphosphonates: Mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998;19:80-100.
18. Folwaczny, M., Mehl, A., Jordan, C., and Hickel, R. Antibacterial effects of pulsed Nd:YAG laser radiation at different energy settings in root canals. *J Endod.* 2002; 28, 24–29.
19. Gronqvist, A. Wistrom, J., Axner, O., and Monsen, T.J. . Bactericidal effect of pulsed 1,064 nm Nd:YAG laser light on *Staphylococcus epidermidis* is of photothermal origin: an in vitro study. *Lasers Surg Med.* 2000; 27: 336–340.
20. Jung TI, et al. Osteonecrosis of jaw under bisphosphonate therapy: patient profile and risk assessment. *J Bone Miner Res* 2007; 22: S113.
21. Lipton A, Milton S. The safety of zoledronic acid. *Expert Opin Drug Saf* 2007; 6: 305-313.
22. Luckman SP. et al. Heterocycle-containing bisphosphonates cause apoptosis and inhibit bone resorption by preventing protein prenylation: evidence from structure-activity relationships in J744 macrophages. *J Bone Miner Res* 1998;13:1668-1678.
23. Marx, R.E. Oral & Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws. History, Etiology, Prevention, and Treatment. Illinois: Quintessence Publishing Co, Inc. 2007. 67-69.
24. Marx RE, et al. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.* 2005;63:1567-75.
25. Marx RE, Oral and Intravenous Bisphosphonates-Induced Osteonecrosis of the Jaws: History, etiology, prevention and treatment., Hanover Park: Quintessence Books. 2006. 68-70.
26. Martin TJ, Grin V. Bisphosphonates – mechanisms of action. *Australian Prescriber* 2000; 23:130-132.
27. Maurer P, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the maxilla and sinusitis maxillaris. *Int J. Oral Maxillofac. Surg.* 2011;40:285-291.
28. Mehrotra, B, Ruggiero S. Bisphosphonate complications including osteonecrosis of the jaw. *Hematology. American Society of Hematology Education Program*, 2006;515:356-360.
29. McLeod NM, et al. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaws; an increasing problem for the dental practitioner. *Br Dent J* 2007;203: 641–644.
30. Migliorati CA, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone. *Cancer.* 2005 May 31; 86-88.
31. Migliorati CA, et al. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc.* 2005;136:1658-68.
32. Migliorati, CA et al. A systematic review of bisphosphonate osteonecrosis (BON) in cancer. *Support. Care Cancer* 18, 1099-1106 (2010).
33. Niinikoski JH. Clinical hyperbaric oxygen therapy, wound perfusion, and transcutaneous oximetry. *World J Surg* 2004; 28: 307-11.
34. Ninomiya T, Miyamoto Y, Ito T, Yamashita A, Wakita M, Nishisaka T. High-intensity pulsed laser irradiation accelerates bone formation in metaphyseal trabecular bone in rat femur. *J Bone Miner Metab* 2003; 21: 67–73.
35. Onur Ö, Kurtuluş B, Çevik P: Bifosfonat kullanan hastalarda oral cerrahi uygulamalarda karşılaşılabilecek sorunlar ve tedavisi. İ.Ü. Diş Hek Fak Derg 2009;43:113-123.
36. O’Ryan F.S, et al. Intraoral bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws; bone scintigraphy as an early indicator. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67:1363-1372.
37. Pourzarandian, A., Watanabe, H., Aoki, A., et al. Histological and TEM examination of early stages of bone healing after Er:YAG laser irradiation. *Photomed Laser Surg.* 2004; 22: 342–350.
38. Ruggiero SL, et al. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527–534.
39. Scoletta M, et al. Treatment outcomes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Radiol Endod* 2010;110:46-53.
40. Sparidans RW. et al. Bisphosphonates in bone diseases. *Pharm World Sci* 1998;20:206-213.
41. Stumpe MR, et al. Incidence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Head Neck.* 2009;31:202-206.
42. Vidinsky, B., Gal, P., Toporcer, sT., et al. Effect of laser irradiation of diode laser on healing of surgical wounds in rats. *Rozhl Chir.* 2005; 84: 417–421.
43. Woo SB, et al. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144: 753–761.