



BİSFOSFANAT KULLANIMINA BAĞLI ÇENE KEMİĞİNDE GELİŞEN OSTEONEKROZ: ETYOLOJİ, RİSK FAKTÖRLERİ, TANI KRİTERLERİ VE TEDAVİ ALTERNATİFLERİ

BISPHOSPHONATE-ASSOCIATED OSTEONECROSIS OF THE JAWS: ETIOLOGY, RISK FACTORS, DIAGNOSTIC CRITERIA, TREATMENT ALTERNATIVES

Dr. Elif SOĞUR*

Dr. Erinç ÖNEM*

Prof. Dr. B.Güniz BAKSI*

Makale Kodu/Article code: 623

Makale Gönderilme tarihi: 02.08.2011

Kabul Tarihi: 29.12.2011

ÖZET

Bisfosfanatlar pirofosfatların sentetik analogları olup; malignansilere bağlı olarak gelişen hiperkalsemi, multipl myeloma, kemik metastazı tedavisinin yanında osteoporöz tedavisi için kullanılan ilaçlardır. İlacın uygulanması iskeletsel anomalilere bağlı olarak gelişen riskleri minimuma indirerek ağrı kontrolünü sağlasa da, ilacın kullanımına bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekroz gibi yan etkileri de görülebilmektedir.

2003 yılının sonlarından itibaren, bu konuda bildirilen olgu sayısı hızla artış göstermiştir. Bu derlemenin amacı bisfosfanat kullanıma bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekroz olgularının etiyojisini, klinik ve radyolojik bulgularını, risk faktörlerini ve farklı tedavi seçeneklerini irdelemektir.

Anahtar Kelimeler: Bisfosfanat, Osteonekroz, Alveol kemiği

ABSTRACT

Bisphosphonates are synthetic analogues of pyrophosphates used for the treatment of hypercalcemia in patients with malignancies and bone metastasis and for the treatment of multiple myeloma, bone resorption in the case of metastatic malignant diseases, and in the treatment of osteoporosis. Even though their application has shown to be effective in reducing pain and minimizing the risk of skeletal-related events, their administration may also bring adverse events such as osteonecrosis of the jaws.

Since the end of 2003, several reports have been published on jaw osteonecrosis possibly being associated with the administration of bisphosphonates. The aim of the present review was to analyze the etiology, clinical manifestations, risk factors, radiologic features and different treatment strategies of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws.

Keywords: Bisphosphonate, Osteonecrosis, Alveolar bone

Bisfosfonatlar, kemik mineralizasyonunu düzenleyen endojen inorganik pirofosfatların analoglarıdır.¹ Bu ilaçların tıp alanında kullanımı yaklaşık 30 yıllık bir geçmişe sahiptir. Ancak yıllar içerisinde ilacın molekül yapısında gerçekleştirilen değişiklikler ile terapötik etkisi giderek arttırılmıştır.² Bisfosfonatlar yapılarında nitrojen atomunun bulunup bulunmamasına göre, nitrojenli ve nitrojeniz bisfosfonatlar olmak üzere iki temel gruba ayrılırlar. Nitrojen içermeyen bisfosfonatlar (*Alkilbisfosfonatlar*) 1. kuşak bisfosfonatlar olarak da adlandırılan en eski bisfosfonatlardır. Nitrojen içeren bisfosfonatlar

(*Aminobisfosfonatlar*) ise 2. ve 3. kuşak bisfosfonatları oluşturmaktadır ve nitrojeniz gruba göre daha etkilidir.³ Günümüzde yaygın olarak kullanılmakta olan bisfosfonatların isimleri, kullanım alanları ve şekilleri Tablo 1 de görülmektedir.

Farmakolojik Özellikleri:

Osteoklastik fonksiyonu inhibe eden bisfosfonatların gastrointestinal sistemden emilim düzeyleri düşük olmakla birlikte kemik içinde lokalizasyon ve depozisyonu yüksektir.⁴ Plazmadaki yarılanma ömrü kısa olmasına karşın (30 dk.– 2 sn)

* E.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi A. D



kemiğe penetre olmalarından sonra ortalama 10 yıl bozulmadan kemik dokusu içinde kalabilmektedirler. Absorbe edilen ilacın %70'inin kemik içerisinde, özellikle aktif remodelasyonun olduğu bölgelere yüksek bir afinite ile lokalize olduğu gözlenmektedir.⁵ Kemik yüzeyindeki hidroksil apatit kristallerine bağlanan bisfosfonatlar, bağlı oldukları alanlardan salınarak osteoklastlar tarafından absorbe edilebilmektedir.⁶

oluşturmakta ve osteoklast inhibisyonunu kolesterol üreten mevalonat yolunun anahtar enzimlerinden biri olan farnesildifosfatın sentezini inhibe ederek gerçekleştirmektedir.⁹ Böylece osteoklastların kemik rezorpsiyonu oluşturabilmesi için gereken yüzey özelliklerinde değişime neden olarak osteoklast fonksiyonunu baskılandığı düşünülmektedir.¹⁰ Olgunlaşmış osteoklastların yanı sıra olgunlaşmamış ve öncü osteoklast hücrelerine de etki edebilen bisfosfonatlar; bu hücrelerin uyarılmalarını inhibe

Tablo1: Günümüzde Kullanılan Bisfosfonatlar ve Kullanım Alanları

Bisfosfonat grubu	Türü	Endikasyonları	Kullanımı	Doz	Göreceli etkinlik oranı (Etidronata göre)
Alkilbisfosfonatlar (1.kuşak bisfosfonatlar)	Etidronat (Difosfen®, Osteum®)	Paget hastalığı, Malignite sonrası gözlenen hiperkalsemi	Oral	Günlük 300-750 mg (6 ay boyunca)	1
	Tiludronat (Skelide®)	Paget hastalığı	Oral	Günlük 400 mg (3 ay boyunca)	50
Aminobisfosfonatlar (2.kuşak bisfosfonatlar)	Pamidronat (Aredia ®)	Malignite sonrası gözlenen hiperkalsemi, Kemik metastazi, Multipl myeloma	IV	3 haftada bir 90 mg	1000-5000
	Alendronat (Fosamax ®)	Osteoporöz	Oral	Günlük 10 mg (Haftalık doz 70 mg)	1000
Aminobisfosfonatlar (3.kuşak bisfosfonatlar)	İbandronat (Boniva®)	Osteoporöz	Oral	Günlük 2.5 mg, Aylık 150 mg, 3 ayda bir 3mg	1000
	Risedronat (Actonel®, Acrel®)	Osteoporöz	Oral	Günlük 5 mg, Haftalık 35 mg	1000
	Zoledronat (Zometa®)	Osteoporöz, Kemik metastazi	IV	3 haftada bir 4 mg, Yılda 5 mg	10000

Etki mekanizması:

Bisfosfonatlar osteoklastları inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu azaltan ilaçlardır.⁷ Bisfosfonatların kullanımına bağlı gelişen osteoklast inhibisyon mekanizması tam olarak açıklanamamakta ancak farklı nesil bisfosfonatlar için etki mekanizmasının değişiklik gösterdiği bildirilmektedir. İlk nesil bisfosfonatlar (klondronat ve etidronat gibi), oral yolla kullanılan ajanlardır ve apoptozisi indükleyip osteoklast ölümüne neden olarak etki gösterirler.⁸ Nitrojen içeren yeni nesil bisfosfonatlar ise (alendronat, risedronat, pamidronat, zoledronat gibi), nitrojen içermeyen ilk nesile göre daha güçlü etki

ederek kemik iliği hücrelerinin osteoklastlara dönüşmesini önlemekte ve buna bağlı olarak kemikte rezorptif aktivite ve yenilenme miktarında azalmaya neden olmaktadır.^{1,11}

Endikasyonları:

Günümüzde menopoz sonrası dönemde kadınlarda profilaktik veya terapötik amaçla yaygın olarak kullanılan bisfosfonatların kemik mineral densitesini artırarak osteoporöze bağlı oluşan kemik kırıklarını azalttığı, yaşlanmaya, glukokortikoid kullanımına ve östrojendeki azalmaya bağlı olarak kemikte oluşan kitlesel deformasyonu engellediği

bilinmektedir.¹²⁻¹⁴ Bisfosfonatlar sadece menopoz tedavisi için değil Paget hastalığı, fibröz displazi, heterotropik ossifikasyonlar, ankilozan spondilit gibi metabolik kemik hastalıklarının tedavisinde de tercih edilen bir ilaç grubudur.^{5,6,15,16}

Bisfosfonatların tümöral hücrelerde apoptozise neden olduğu ve kemikte bulunan tümör hücrelerinin intraselüler matrikse geçmesine engel olarak tümör invazyonunu engellediği bilinmektedir. Ayrıca anti-anjiojenik etkileri ile metastazı önleyerek, göğüs, prostat ve akciğer gibi kemik metastazı özelliği yüksek olan kanserlerin tedavisine katkı sağlamaktadır.^{1,17,18} Multiple myelomada osteoklastik aktivitenin artması sonucu ortaya çıkan iskeletsel deformiteleri önlemek amacıyla da kullanılmaktadır.^{5,19} Kemik kırılma riskini azaltmak amacıyla osteogenezis imperfekta pediatrik hastaların tedavisinde de bir seçenek olarak kullanılabilir.^{20,21}

Bisfosfonatların Çene Kemikleri Üzerine Etkileri:

Bisfosfonatlar terapötik dozlarda kullanıldıklarında osteoklastların rezorptif aktivitesini inhibe ederken, osteoblastların ise diferansiasyonunu ve kemik depozisyonunu stimüle etmektedir. Ancak, bisfosfonatların yüksek dozda kullanılması hem osteoblastlar hem de osteoklastlar üzerinde sitotoksik etki oluşturmaktadır. Buna bağlı olarak kemik yenilenme mekanizması bozulmakta ve kemik remodelasyonunun azalması sonucu avasküler nekroz riski artmaktadır.¹¹

Bisfosfonatlar alveol kemiği gibi yüksek yenilenme kapasitesine sahip kemiklerde ve kemiklere komşu yumuşak dokuda yüksek oranda birikirler. Oral kavitenin geniş bir mikrofloraya sahip olmasına bağlı olarak aseptik bir ortam oluşturulamaması ve travmaya yatkın olması çene kemiklerinde osteonekroz oluşması riskini arttırmaktadır.^{22,23} Bisfosfonat ile tedavi edilen kanser hastalarında gelişen ilk osteonekroz olgusu 2002 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu tarafından (FDA) bildirilmiştir. Bisfosfonatların çene kemiklerinde osteonekroza yol açtığına dair 2003 yılında yayımlanan ilk bilimsel raporu takiben²⁴, bu konuda yapılmış çalışmaların sayısı hızla artış göstermiştir.²⁵⁻³²

MEDLINE isimli arama motorunda "bisphosphonate, jaw osteonecrosis" anahtar kelimeleri ile 2003-2011 tarihleri arasında yapılan tarama sonra-

sında konuyla ilgili 165 adet olgu sunumuna ulaşılmaktadır. Yapılan incelemede bu 165 olgunun 135 tanesinin son 5 yıla ait olduğu görülmektedir. Tarama son 3 yılları (2009-2011 arası) sınırlandırıldığında ise bu konuda yayımlanan olgu sayısının 75 olduğu bulunmuştur. Buna göre, olgu sunumlarının yaklaşık %46'sının son üç yıla, %82'sinin ise son 5 yıla ait olduğu görülmektedir. Literatürde bu konuda yer alan olgu sayısının son yıllarda giderek artış göstermesinin nedeni, muhtemelen son yıllarda kanser hastalarının sayısının ve dolayısıyla bisfosfonat kullanan hasta popülasyonunun artış göstermesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Bunun yanı sıra, osteonekroz tanısı aşamasında yararlanılan diagnostik yöntemlerin son 10 yıllık dönemde hızla gelişme göstermesi de, bu patolojiye ait tanıya daha hızlı ulaşılmasına ve dolayısı ile bu konuda yayımlanan raporların sayısının artmasına neden olan faktörler arasındadır.³³

Risk Faktörleri:

Bisfosfonat kullanımına bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekrozun (BBÇO) insidansını belirleyen net bir rakam söz konusu değilse de, bu konuda yapılmış çalışmalar bu oranın %1-10 aralığında olduğunu göstermektedir.³⁴⁻³⁶

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Birliği (AAOMS); bisfosfonat kullanımına bağlı çene kemiklerinde oluşan osteonekrozun oluşumunda rol oynayan risk faktörlerini; ilaca bağlı risk faktörleri, lokal ve demografik/sistemik risk faktörleri olmak üzere 3 grupta sınıflandırmıştır.³⁷

İlaca bağlı risk faktörleri; kullanılan bisfosfonatın çeşidi, ilacın uygulama şekli uygulanan tedavinin süresi şeklinde sınıflandırılabilir.^{38,39} Bisfosfonatın damar içi yoldan (IV) alınması, oral yoldan alınmasına oranla osteonekroz gelişme riskini yaklaşık olarak 80 kat arttırmaktadır.⁴⁰ Woo ve ark., bisfosfonata bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekroz olgularının neredeyse tümünden (%94) onkolojik nedenlerle yüksek dozda uygulanan intravenöz bisfosfonat (başta zoledronik asit ve pamidronat) tedavisinin sorumlu olduğunu bildirmişlerdir.³⁵ IV yolla bisfosfonat tedavisi uygulanan kanser hastalarında BBÇO insidansı %1-11 arasında değişkenlik gösterirken, oral yolla bisfosfonat kullanan hastalarda osteonekroz insidans değeri %0.001-0.04 arasında değişmektedir.^{41,42}



Çene kemiklerinde osteonekrozun gelişmesi spontan olabileceği gibi, herhangi bir oral cerrahi işlem gibi lokal bir uygulama ya da kemoterapi gibi sistemik bir uygulama sonrasında da gelişebilmektedir.^{25,43}

Lokal risk faktörleri arasında; dento-alveolar cerrahi işlemler (diş çekimi, dental implant uygulanması, kemik hasarı içeren periodontal cerrahi, periapikal cerrahi gibi), çene kemiklerinde travma, kötü ağız hijyeni, periodontal hastalıklar, enflamatuvar diş hastalıkları (periodontal apse ve dental apse gibi), palatal ve lingual toruslar, kemik ekzostozları, milohiyoid çıkıntı, ya da uyumsuz protez gibi travmatik faktörler sayılmaktadır. Bu faktörlerin yanı sıra alkol ve tütün bağımlılığı, osteonekroz/osteomyelit geçmişinin varlığı da BBÇO'ya etken olabilecek lokal faktörler arasında değerlendirilmektedir.^{44,45} Marx ve ark.'nın 2005 yılında 119 BBÇO olgusunu değerlendirdikleri çalışmada osteonekrozun, olguların %25,2'sinde spontan olarak, %37,8'inde diş çekimi sonrası, %28,6'sında periodontal hastalığa bağlı, %11,2'sinde periodontal cerrahi %0,8'inde ise apikal rezeksiyon sonrasında ortaya çıktığı saptanmıştır.⁴⁶

Demografik ve sistemik risk faktörleri arasında ise; yaş, cinsiyet (kadın>erkek), kronik kortikosteroid kullanımı, kemoterapi ya da östrojen tedavisi, alkol ve sigara bağımlılığı, kanser tanısı, kanserle birlikte görülen osteoporöz/osteopeni tanısı, yetersiz beslenme, diyabet, immün sistem baskılanması, anemi ve talasemi, pıhtılaşma bozuklukları, kan anomalileri ve damarsal bozukluklar ile bağ dokusu hastalıkları sayılmaktadır.³⁸

BBÇO Hastalarında Klinik Bulgular:

BBÇO hastalarının klinik incelemesinde gözlenen tipik bulgu kötü kokulu akıntı ile birlikte görülebilen alveol kemiği nekrozudur. Ancak pek çok olguda kemiğin asemptomatik olarak açığa çıkması tek şikayet olarak görülebilmektedir. Komşu dişeti ve mukoza dokusu sıklıkla yangılı ve baskıda ağrılıdır. Hastaların çoğunluğunda etkilenen kemiğin mandibula olduğu bildirilmekte bunun nedeni de osteoradyonekrozda olduğu gibi mandibulanın kompakt yapısına ve mandibulada kanlanmanın maksillaya kıyasla az olmasına bağlanmaktadır. Kliniğe gelen hastalar çoğunlukla yumuşak doku şişliği ile birlikte şiddetli lokal ağrı, akıntı ve diş kaybindan yakınmaktadır.⁴⁷ Diş ağrısı, protez vuruşuna benzeyen orofasiyal ağrı, trismus, yumuşak dokuda şişlik ve enfeksiyon, dişlerde

mobilitate ve fistülizasyon sık rastlanan bulgular arasındadır. Bazı hastalarda künt ağrı, anestezi, çenelerde büyüme hissi ya da alt dudakta parestezi gibi atipik semptomlar da gözlenebilmektedir. Yukarıda sayılan tüm bulgu ve semptomlar; periodontal dokularda yıkım, iyileşmeyen mukozal ülserler, dişlerde mobilitate ve açıklanamayan yumuşak doku enfeksiyonu şeklinde görülebilmekte ve osteonekroz klinik olarak belirgin hale gelmeden önce ortaya çıkabilmektedir. Bazı hastalarda kutanöz fistüllerden gelen kötü kokulu akıntı ya da oroantral fistül nedeniyle kronik sinüzite benzer yakınmalar gözlenebilmektedir.⁴⁸ Aktinomiçes enfeksiyonu, maksiler sinüzit veya oroantral fistül gibi spesifik olmayan bulgular da BBÇO hastalarında sıklıkla rastlanmaktadır.⁴⁹

BBÇO'da Tanı Kriterleri:

Bisfosfonat kullanımına bağlı olarak gelişen osteonekroz olgularının tanısı için belirlenmiş ortak kriterler veya uluslararası ölçütler mevcut değildir. Bu konuda birçok farklı ülkenin maksillofasiyal cerrahi birlikleri tarafından yayınlanmış çok sayıda bildiri mevcut olsa da, bunlar içerisinde en sık kullanılan ve en çok kabul gören Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Birliği (AAOMS)'ne ait bildiridir.⁵⁰⁻⁵⁴

İlk kez 2007 yılında yayımlanan, 2009 yılında ise yenilenen bu bildiri AAOMS, bisfosfonat kullanımına bağlı çene kemiklerinde oluşan osteonekrozun kesin tanısı için karakteristik özellikler belirlemiştir.^{37,54} Bunlar arasında:

- devam eden ya da geçmişte uygulanmış bifosfonat tedavisi
- baş-boyun bölgesine önceden radyoterapi uygulanmamış olması
- ekspoze nekrotik kemiğin maksillada ve/veya mandibulada en az 8 haftadır var olmasıdır.⁵⁵

Bisfosfonatların kemikteki yarılanma ömürlerinin 10 yılı bulduğu düşünüldüğünde, hastanın tedavisinin sonlandırılmasını takip eden yıllarda da BBÇO riski devam etmektedir.

Bunun yanı sıra, osteonekrozun histolojik bulgular ile de ortaya konması veya histolojik inceleme sonrasında neoplazm varlığına ilişkin bir bulgu saptanamaması da hekime tanı koyma aşamasında yardımcı olan kriterler arasındadır. Histolojik tanı BBÇO tanısı yönünden en güvenilir yöntemler arasında sayılmakla birlikte, histolojik tanı amacıyla uygulanan biyopsi işlemi bu hasta grubunda büyük risk



taşımaktadır. BBÇO hastalarına tanı amacıyla uygulanacak biyopsi işlemi sonrasında iyileşme bozukluğu gelişme riski bulunduğu bilinmektedir. Bu nedenle bisfosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekroz olgularının tanısı çoğunlukla (yüksek oranda metastazdan şüphelenilen durumlar dışında) biyopsi alınmadan klinik olarak konulur.³³ Fakat sadece klinik muayene ve bulgular, BBÇO'dan etkilenen alveoler kemiğin sınırlarını ve osteonekrozun düzeyini belirlemede yetersiz kalmaktadır. Bu aşamada tanıyı doğrulama ve hastalığın düzeyini belirleme açısından radyolojik değerlendirme önem kazanmaktadır.⁵⁶

BBÇO Hastalarında Radyolojik Değerlendirme

Bisfosfonat kullanımına bağlı çene kemiklerinde oluşan osteonekrozun kesin tanısı için belirlenen karakteristik özellikler içerisinde "ekspoze nekrotik kemiğin maksillada ve/veya mandibulada en az 8 haftadır var olması" maddesi yer almaktadır. Fakat erken dönem osteonekroz olgularında ekspoze kemik varlığı klinik olarak saptanamayabilir. Bu aşamada radyografik değerlendirme, hem lezyonun tanısı hem de derecelendirilip tedavi planlamasının ayrıntılı şekilde yapılabilmesi açısından önem taşır.⁵⁶

BBÇO'un radyolojik incelemesi aşamasında kullanılacak yöntemler arasında konvansiyonel radyografi (panoramik radyografi), kemik sintigrafisi, bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yöntemleri yer almaktadır.^{57,58}

Panoramik radyografi (PR) çene kemiklerinin genel olarak değerlendirilmesinde yarar sağlasa da, kemikteki mineral kaybı %30-50 oranını aşmadıkça osteonekroza bağlı olarak radyografik densitede meydana gelen değişimleri saptamak olanaksızdır.⁵⁹ Yapılan çalışmalar, yıkıma uğrayan kemik miktarının ancak belirli bir düzeyi aştıktan sonra PR ile gözlemlendiğini bildirmektedir. Buna ek olarak, iki boyutlu görüntü sağlayan panoramik radyograflerin nekrotik ve sağlıklı kemik sınırlarını belirlemede yetersiz kaldığı ya da osteolitik lezyonlarla metastatik lezyonlar arasındaki farkı ortaya koyamadığı vurgulanmaktadır.^{47,56} Bu nedenle dental panoramik radyografi, osteonekrozun tanısı için değil kemikte litik lezyon bulunup bulunmadığının kontrolü veya osteonekroz gelişmiş hastaların rutin dental kontrolleri/değerlendirmeleri için önerilmektedir.⁶⁰

Radyonükleotid görüntüleme (sintigrafi); kemikteki vaskülarizasyon değişikliklerini en iyi

görüntüleyen teknik olduğu için BBÇO'un erken tanısında alternatif bir görüntüleme yöntemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Teknesyum-99m-metilen difosfat ile yapılan kemik sintigrafisi değerlendirmelerinin, erken dönemde osteonekroz tanısında hem bilgisayarlı tomografi hem de manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerine göre üstünlük sağladığı yapılan çalışmalarla doğrulanmıştır.^{59,61} Fakat sintigrafik görüntülerin çözünürlüğünün düşük olması ve lezyonların enflamatuvar ile malign aşamalarının ayrımını yapamaması tekniğe ait sayılan dezavantajlar arasındadır. Tekniğe ait en önemli yetersizliklerden biri de osteonekroz varlığında sintigrafi görüntüleri üzerinde lezyonun boyutlarına yönelik metrik analizlerinin yapılamamasıdır.⁵⁶ BBÇO tanısı için en sık kullanılan ileri görüntüleme yöntemleri arasında bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MRG) sayılmaktadır. BT tekniği osteonekrozun hem kortikal hem de trabeküler kemikteki yayılımını, sınırlarını, lezyonun boyutlarını ayrıntılı şekilde inceleyip komşu anatomik dokularla olan ilişkisini saptamamıza olanak sağlarken, MRG tekniği daha çok yumuşak doku tutulumu varlığında ayrıntılı bilgi vermektedir. MRG tekniğinde kemik yıkımını BT tekniğindeki kadar ayrıntılı incelemek mümkün değildir.⁵⁹

BBÇO olgularının tanısında yararlanılan radyografik tekniklerin karşılaştırmalı olarak değerlendirildiği çalışmalarda, osteonekrozun sınırlarını belirlemede BT'nin hem konvansiyonel görüntüleme tekniklerine hem de MRG gibi gelişmiş görüntüleme yöntemlerine kıyasla daha üstün sonuçlar verdiği saptanmıştır.^{56,60-62} Mevcut osteonekrozun sınırlarına yönelik ayrıntılı bilgi edinilmesi, cerrahi girişimin komşu alveoler kemikte minimum travma ile gerçekleştirilebilmesine olanak sağlayacaktır.⁶² Bu açıdan değerlendirildiğinde, panoramik radyografi gibi iki boyutlu görüntü sağlayan konvansiyonel görüntüleme yöntemleri hastalığın seyri ve olası osteonekroz olgularının takibi aşamasında önem kazanırken, BT gibi gelişmiş görüntüleme yöntemleri ise osteonekroz olgusunda gerçekleştirilecek herhangi bir cerrahi girişim öncesi lezyonun boyutlarının, sınırlarının ve komşu anatomik oluşumlarla ilişkisinin de doğru olarak saptanmasında yardımcı olmaktadır.

Son yıllarda yapılan çalışmalar, osteonekroz tanısına yönelik bilgisayarlı tomografiye alternatif olarak geliştirilen ve özellikle maksillofasiyal bölgenin



görüntülenmesi için üretilen dental volümetrik tomografi (DVT) sistemlerine dikkat çekmektedir. DVT cihazlarının BT'den temel farklılığı ışın demeti geometrisinde ve görüntüleme tekniğindeki değişikliklerdir. BT tekniği ile kıyaslandığında DVT'nin daha kısa tarama zamanı, görüntüleme tekniğine bağlı daha iyi uzaysal çözünürlüğü ve daha düşük ışınlama dozu gibi avantajları bilinmektedir. Özellikle dar alan görüntüleme özelliği olan DVT cihazları ile elde edilebilen yüksek çözünürlüklü görüntüler sayesinde hastaya ulaşan radyasyon dozu minimuma inmiştir. Böylece çene kemiklerinde osteonekroz tanısına yönelik detaylı incelemeler yapmak BT'nin sağladığı radyografik bilgiye daha kısa sürede ve daha düşük doz ile ulaşmak mümkün olmaktadır.^{63,64}

Ayırıcı Tanı:

Bifosfonata bağlı osteonekroz (BBÇO) olgularında ayırıcı tanıya yardımcı olabilecek temel gereçler arasında detaylı bir anamnez ile iyi bir klinik ve radyografik muayene yer almaktadır. Osteonekrozun radyolojik olarak ayırıcı tanısında kronik sklerozan osteomyelitis, multiple myeloma, osteoradyonekroz, metastatik tümörler, travmatik lezyonlar veya Paget hastalığı sayılmaktadır.^{65,66} Osteoradyonekrozda, hastada radyoterapi hikayesi ve sıklıkla mandibulada gözlenen sınırları düzensiz kemik yıkımı söz konusu iken, Paget hastalığında kemikte ekspansiyon mevcuttur.³³ Kronik sklerozan osteomyelit olgularında da, BBÇO'dakine benzer periost reaksiyonları gözlenir. Kemik sklerozu ve ekspansiyonu ile sökester varlığı da osteomyelitin diğer klinik bulguları arasındadır.⁶⁵

Birçok neoplazi sonucu sıklıkla mandibula posterior bölgede gözlenen metastatik lezyonlar radyografik olarak radyolüsent bulgu verirken, prostat ve meme kanserine bağlı olarak gelişen metastaz olgularında dental radyografilerde sklerotik kitleler gözlenmektedir.⁶⁶ Bu noktada farklı radyografik tekniklerin lezyonları ayırt edebilme kapasitesi ve lezyonlara yönelik sağladığı bilgi büyük önem kazanmaktadır. BT etkilenen bölgeye ait detaylı bilginin yanı sıra periost değişikliklerinin saptanmasına da olanak sağladığı için, osteonekroz ve metastatik kemik hastalıklarının ayırıcı tanısında özellikle önerilmektedir. Kemik sintigrafisinde o bölgeye ait radyoaktif tutulumda artış gözlemlendiği için lezyonların ayırımı yapmak güçtür. BT incelemelerinde bisfosfonata bağlı osteonekrozda yumuşak doku ödemi ile birlikte geniş

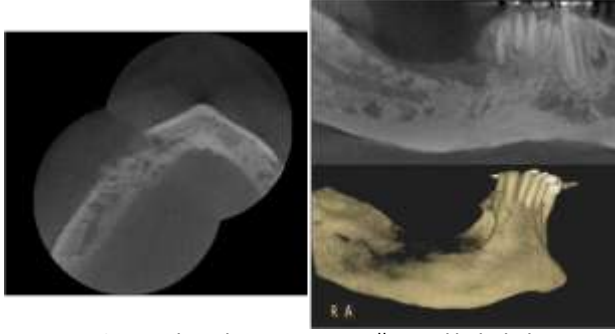
bir periostal kemik reaksiyonu gözlenir. Buna karşın metastatik kemik hastalıklarında BT görüntülerinde herhangi bir periost reaksiyonu gözlenmemektedir.^{67,68}

BT yöntemi ile gerek erken dönemde klinik bulgu vermeyen osteonekroz olgularının tanısının konması, gerekse periostal değişikliklerin saptanmasına yönelik ayrıntılı bilgi edinilmesi gibi avantajlar söz konusu olsa da, BT cihazlarının maliyetinin ve hastaya ulaşan radyasyon dozunun yüksek olması gibi dezavantajları vardır.⁶⁹

Son dönemde özellikle dento-alveoler patolojilerin tanısı için kullanılan alternatif görüntüleme tekniği DVT'dir. DVT kullanarak BBÇO olgularının incelendiği çok sayıda çalışma bulunmamaktadır. Buna karşın şimdiye kadar yayımlanan çalışmaların sonuçları BBÇO olgularında kemiğe ilişkin değerlendirmelerin etkili bir şekilde yapılabildiğini ortaya koymaktadır.^{70,71} BBÇO gelişmiş hastalarda son dönemde yapılan bir çalışmada DVT ile elde edilen sagittal kesit görüntüleri üzerinde sökesteri saran zara (involukrum) ait bulguların bile saptanabildiği gösterilmiştir.⁶³

BBÇO hastalarında ortaya çıkan kemik değişikliklerini saptamak amacıyla yapılan çalışmalarda genellikle iki ve üç boyutlu görüntüleme tekniklerinin birbirleri ile karşılaştırıldığı görülmektedir.^{60,62,70} Literatürde osteonekrozun saptanmasına yönelik DVT ve BT tekniğinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya rastlanmamıştır. Her iki görüntüleme tekniği de kemiğe ait üç boyutlu görüntü oluşturmakta ve bisfosfonat osteonekrozunda ortaya çıkan kemik değişikliklerini detaylı olarak görüntüleyebilmektedir. Buna göre hem DVT hem de BT ile erken dönem osteonekroz olgularının tanısının konması, kemik lezyonlarının sınırlarının saptanması osteonekrozun seyrini düzenli aralıklarla alınan görüntüler ile takip ve arşivleme imkânı vardır. Ancak DVT ile BT'ye kıyasla daha düşük radyasyon dozu ve daha yüksek görüntü kalitesi ile tanıya ulaşmak mümkündür (Resim 1).^{72,73}





Resim 1: Osteonekroz hastasına ait sağ mandibula bölgesini görüntüleyen DVT'ye ait aksiyal kesit (A). Aynı bölgenin DVT'ye ait panoramik görüntüsü (B). Aynı bölgeye ait 3 boyutlu rekonstrüksiyon (C).

Bisfosfonat Kullanan Hastalarda Dental Tedavi Yaklaşımı:

Bisfosfonatlarla çene osteonekrozu arasındaki olası ilişki nedeniyle, bisfosfonat tedavisi öncesi ve sırasında hastanın dişhekimi tarafından ayrıntılı şekilde muayenesi, dişhekimi ve onkolog arasında kurulacak iletişim ile risk faktörlerinin ortadan kaldırılması gerekmektedir. Bisfosfonat tedavisine başlamadan önce hastanın oral hijyeninin ve plak kontrolünün sağlanması, restoratif, endodontik ve periodontal tedavilerinin, özellikle cerrahi girişimlerinin tamamlanması kemikte meydana gelecek olası bir enfeksiyonu önleme ve diş çekimi ya da periodontal cerrahi gibi invaziv girişimlere engel olmak yönünden büyük önem taşır.^{19,46} Bu konuda yapılan çalışmalar, dental tedavilerin BBÇO'nun tamamıyla eliminasyonunu sağlamadığını, fakat gerek oral gerekse IV yolla bisfosfonat tedavisi gören hastalarda alınacak önlemler ve dental tedavilerin BBÇO gelişme riskini yüksek oranda azalttığını vurgulanmaktadır.^{44,46}

IV yolla uygulanan bisfosfonatlar, ağrı kontrolü ve patolojik fraktür gibi yaşamsal risk oluşturan komplikasyonları önleyerek onkolojik hastaların yaşam kalitelerini yükseltmektedir. BBÇO gelişen olgularda ilacın kesilmesinin kısa dönemde yarar getirmediği bu konuda yapılan çalışmalarda vurgulanmaktadır.^{74,75} İlacın kesilmesi ancak hastanın sistemik bulgularının devamlılık göstermesi durumunda BBÇO bölgelerinin stabilizasyonu ve yeni osteonekroz bölgelerinin oluşmasının önlenerek klinik bulguların hafifletilmesi adına yarar sağlayabilmektedir. Bu aşamada ilacın (bisfosfonat) kesilip kesilmeyeceğine ait karar hastanın onkoloğu ile yapılacak konsültasyonu gerektirmektedir. Onkoloğunkararı ise tedavinin sağlayacağı yarar ve risk

faktörlerinin ayrıntılı olarak değerlendirilmesi ile gelişir.⁷⁴

IV bisfosfonat kullanan hastalarda BBÇO insidansı ilacı oral yolla alan hastalara kıyasla daha yüksek olsa da, ilacın oral yolla 3 yıldan fazla süredir kullanılıyor olması ya da oral bisfosfonat tedavisine kronik kortikosteroid kullanımının da eklenmesi BBÇO riskini artırmaktadır. Bu gibi durumlarda dişhekimi uygulayacağı invaziv cerrahi işlemin 3 ay öncesinde ve işlemi takip eden 3 aylık dönemde oral bisfosfonat kullanımına ara verebilmektedir. Ancak, bu uygulamanın hastanın tedavisinden sorumlu hekim ile gerçekleştirilecek konsültasyon sonrasında ortak bir karar ile yapılması uygundur.⁷⁶

Bisfosfonat tedavisine başlanacak onkoloji hastalarında ilaç tedavisi öncesi ve sırasında yürütülen koruyucu dental tedaviler büyük önem kazanmaktadır. BBÇO oluşmuş ya da oluşma riski olan hastalarda alınacak dental önlemler sayesinde, özellikle onkolojik tedavileri nedeniyle IV yolla ilaç kullanan hastalarda tedavinin devamlılığı bozulmadan sürdürülebilecek, ağrı ve sekonder enfeksiyonun kontrol altına alınması mümkün olacaktır.^{74,75}

Osteonekrozun Tedavisi:

Bisfosfonat kullanımına bağlı olarak gelişen osteonekrozun tedavisi ile ilgili net bir görüş mevcut değildir. Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Birliğinin BBÇO olgularına yönelik olarak 2009 yılında yayımladığı bildiride; BBÇO olguları risk kategorilerine göre sınıflandırılmış ve bu sınıflamalara uygun tedavi yaklaşımları belirlenmiştir.³⁷ Bu bildiride yer alan risk sınıflamaları ve tedavi seçenekleri hastanın bilgilendirilmesinden, antibiyotik tedavisi ve osteonekroz alanının rezeksiyonuna kadar çeşitlilik göstermektedir (Tablo 2).

Bisfosfonata bağlı gelişen çene osteonekrozunun tedavisi temelde ağrının giderilmesini, yumuşak ve sert dokuda sekonder enfeksiyon kontrolünü ve kemik nekrozunun ilerlemesini en aza indirmeyi hedeflemektedir.⁷⁷

Bu hasta grubunda nekrotik kemiğin ekzizyonu aşamasında cerrahi sınırların belirlenmesi her zaman kolay olmayabilir. Bu nedenle risk sınıflamasında 3. seviyede olan hastalar ve sınırları belirgin sökester varlığı dışındaki olgularda cerrahi tedavinin ertelenmesi önerilmektedir.^{25,78,79} İkinci ve üçüncü seviyede semptomları bulunan hastalar için önerilen rezeksiyon

ve obturatör yardımıyla uygulanacak rekonstrüksiyon işleminin olumlu sonuçlar verdiğini bildiren çalışmalar olsa da,⁸⁰ rezeksiyon sınırlarında nekrotik kemik artıklarının bulunma riskinin uzun vadede komplikasyon oluşturabileceği de vurgulanmaktadır.⁸¹

işleminin ve postoperatif iyileşmenin komplikasyonsuz olarak gerçekleştiği yönündedir.⁹⁰ Ancak, adı geçen tüm bu yöntemlerin etkinliklerine yönelik kontrollü çalışmalar yapılmasının gerekliliği de savunulmaktadır.⁹¹

Tablo 2: AAOMS 'nin 2009 yılında belirlediği osteonekrozun evrelerine göre tedavi protokolü.

Evre	Klinik	Tedavi
Risk altındaki hastalar:	Oral yada IV yolla bisfosfanat kullanan nekrotik ekspozite kemik var olmayan olgular	Tedavi gerektirmez Hasta bilgilendirilmesi
Evre 0:	Nekrotik kemiğe yönelik klinik bulgu göstermeyen, nonspesifik klinik semptom ve bulgular gösteren olgular	Ağrı kesici ve antibiyotiklerle sistemik tedavi
Evre 1:	Enfeksiyon bulgusu gözlenmeyen, asemptomatik ekspozite nekrotik kemik varlığı gösteren olgular	Antibakteriyel ağız gargarası, klinik takip, hasta eğitimi
Evre 2:	Ekspozite kemik bölgesinde ağrı ve eritem gibi enfeksiyon bulguların gözlemlendiği, pürülan drenaj olan/olmayan olgular	Oral antibiyotiklerle sistemik tedavi, oral antibakteriyel ağız gargarası, ağrı kontrolü, yumuşak doku irritasyonunu önlemek adına yüzeysel debridman
Evre 3:	Ağrı ve enfeksiyonlar birlikte ekspozite nekrotik kemik dokusunun alveoler kemikten mandibulada alt sınır ya da ramusa kadar, maksillada ise maksiler sinüs yada zigomatik kemiğe kadar ilerleme göstererek patolojik fraktürlerle sonuçlanan olgular, ekstraoral fistül varlığı, oro-antral yada oro-nasal bağlantının oluştuğu, osteolizisin mandibula alt sınırına yada maksiler sinüsün tabanına kadar ilerlediği durumlar	Oral antibiyotiklerle sistemik tedavi, oral antibakteriyel ağız gargarası, ağrı kontrolü, enfeksiyonun ve ağrının hafifletilmesi için cerrahi debridman

Bunun yanı sıra, yumuşak dokuda iritasyon etkisi oluşturan nekrotik kemik bölgeleri uzaklaştırılıp, ekspozite kemik oluşumunun artışı önlemek adına kemik konturlarında düzenleme yapılmalıdır. Nekrotik ve ekspozite kemik bölgesinde semptom veren dişlerin çekimi konusunda, nekrotik süreci alevlendireceği endişesi ile belirlenmiş ortak bir karar yoktur.⁸²

Cerrahi tedaviye ek olarak uygulanabilen hiperbarik oksijen tedavisinin etkinliğini inceleyen ön çalışmaların ön bulguları, söz konusu tedavinin yara iyileşmesi ve uzun dönem ağrı skorlarında iyileşme sağladığı yönündedir. Fakat BBÇO olgularında tek başına bir tedavi seçeneği olarak kullanımı henüz kabul görmemiştir.^{83,84} Ayrıca trombosit zengin plazma, parat hormon ve kemik morfojenik proteinlerin kullanımı gibi alternatif tedavi yöntemlerinden de söz edilmektedir.⁸⁵⁻⁸⁷

Nd:YAG lazer ile gerçekleştirilen biyostimülasyon uygulamaları veya cerrahi tedaviye ek olarak uygulanan ozon terapisi, alternatif tedavi yöntemleri olarak karşımıza çıkmaktadır.^{88,89} Stübinger ve ark.'nın Er:YAG lazer kullanarak 9 hasta üzerinde gerçekleştirdikleri çalışmanın sonuçları operasyon

Sonuç olarak; BBÇO'ya yönelik belirlenmiş kesin bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Osteonekroz gelişmiş olan hastalar yaşam kalitelerini olumsuz yönde etkileyecek olan çok sayıda zahmetli diyagnostik, terapötik ve cerrahi işleme maruz kalabilmektedir.⁴⁶ Başlangıç aşamasında olan asemptomatik olgular dışında hastadan alınan detaylı anamnez ile ayrıntılı bir radyolojik ve klinik muayene BBÇO tanısının kolaylıkla konmasını sağlasa da, uygulanan yanlış tedaviler sonucu aylarca şifa bulamayan hastalara sıklıkla rastlanabilmektedir. Bu konudaki çalışmalar, tanı koyma aşamasında yaşanan gecikmenin 2-22 ay arasında (ortalama 7,8 ay) değiştiğini göstermektedir.⁹² BBÇO konusunda bilgi sahibi olan gerek hekim gerekse hasta sayısının artış göstermesinin, tanı ve/veya tedavi sürecinde yaşanan bu gecikmeyi azaltacağı düşünülmektedir.

Bisfosfonat kullanan hastalar karşısında dişhekimlerine düşen başlıca görev, ilacın oluşturabileceği osteonekroz riskine karşı hastayı uyarmak ve bilgilendirmektir. BBÇO, sıklıkla IV bisfosfonat kullanımına bağlı olarak gelişen bir patoloji olarak karşımıza çıkmakla birlikte; oral yolla

bisfosfonat kullanan osteoporöz hastalarının da risk altında oldukları unutulmamalıdır. Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneğinin önerdiği gibi, oral yolla bisfosfonat kullanan hastalar, herhangi bir cerrahi girişim öncesinde gelişebilecek osteonekroz riskine karşı uyarılmalıdır.³⁷ Oral bisfosfonat tedavisine başlayan ve yürüten tıp hekiminin bu konu hakkında hastasına bilgi verip, hastayı BBÇO gelişmesini önlemek için önlem alması ve gerekli dental tedaviler için dişhekimine yönlendirmesinin ilaç tedavisi öncesi standart bir prosedür olarak benimsenmesinin BBÇO olgularının önlenmesinde büyük fayda sağlayacağı inancındayız.

KAYNAKLAR

1. Font RF, Garcia ML, Martinez JMO. Osteonekrosis of the Jaws due to Bisphosphonate treatments: Update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008; 13: 318-24.
2. Fleisch H. Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res* 2002; 4: 30-4.
3. Crépin S, Laroche ML, Sarry B, Merle L. Osteonekrosis of the jaw induced by clodronate, an alkylbiphosphonate: case report and literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66: 547-54.
4. Merigo E, Manfredi M, Meleti M, et al. Bone necrosis of the jaws associated with bisphosphonate treatment: a report of twenty-nine cases. *Acta Biomed* 2006; 77: 109-17.
5. Leite AF, Figueiredo PT, Melo NS, Acevedo AC, Cavalcanti MG, Paula LM, Paula AP, Guerra EN. Bisphosphonate-associated osteonekrosis of the jaws. Report of a case and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 14-21.
6. Katz H. Endodontic Implications of Biphosphonate-Associated Osteonekrosis of the Jaws: A Report of Three Cases. *J Endod* 2005; 31: 831-34.
7. Sparidans RW, Twiss IM, Talbot S. Bisphosphonates in bone diseases. *Pharm World Sci* 1998; 20: 206-13.
8. Reszka AA, Rodan GA. Mechanism of action of bisphosphonates. *Curr Osteoporos Rep* 2003;1: 45-52.
9. Reszka AA, Rodan GA. Nitrogen-containing bisphosphonate mechanism of action. *Mini Rev Med Chem* 2004; 4: 711-19.
10. Murakami H, Takahashi N, Sasaki T, Udagawa N, Tanaka S, Nakamura I, Zhang D, Barbier A, Suda T. A possible mechanism of the specific action of bisphosphonates on osteoclasts: tiludronate preferentially affects polarized osteoclasts having ruffled borders. *Bone* 1995; 17: 137-44.
11. 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: 5-13.
12. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH III, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: Results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004;15: 792-8.
13. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: Current status. *Clin Cancer Res* 2006; 12: 6225-305.
14. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonekrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. *Clin Ther* 2007; 29: 1548-58.
15. Siris ES, Lyles KW, Singer FR, Meunier PJ. Medical management of Paget's disease of bone: indication for treatment and review of current therapies. *J Bone Miner Res* 2006; 21(Suppl 2): 94-8.
16. Hosking D, Lyles K, Brown JP, et al. Long-term control of bone turnover in Paget's disease with zoledronic acid and risedronate. *J Bone Miner Res* 2007; 22: 142-8.
17. Walter C, Al-Nawas B, du Bois A, Buch L, Harter P, Grötz KA. Incidence of bisphosphonate-associated osteonekrosis of the jaws in breast cancer patients. *Cancer* 2009 15; 115: 1631-7.
18. Walter C, Al-Nawas B, Grötz KA, Thomas C, Thüroff JW, Zinser V, Gamm H, Beck J, Wagner W. Prevalence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonekrosis of the jaw in prostate cancer patients with advanced disease treated with zoledronate. *Eur Urol* 2008; 54: 1066-72.
19. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: Expert panel recommendations. *J Am Dent Assoc* 2006; 137:1144-50.



20. Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet* 2004; 363: 1377-85.
21. Kamoun-Goldrat A, Ginisty D, Merrer M. Effect of bisphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Oral Sci* 2008; 116: 195-8.
22. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007; 41: 318-20.
23. Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S, Garrett-Sinha L, Raghavan S. Inhibition of Oral Mucosal Cell Wound Healing by Bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66: 839-47.
24. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003; 61: 1115-7.
25. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg T, Engroff, SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004; 62: 527-34.
26. Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM, Silvestre FJ, Scully C. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol* 2005; 34: 120-3.
27. Carneiro E, Vibhute P, Montazem A, Som PM. Bisphosphonate-associated mandibular osteonecrosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27: 1096-7.
28. Mortensen M, Lawson W, Montazem A. Osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate use: Presentation of seven cases and literature review. *Laryngoscope* 2007; 117: 30-4.
29. Friedrich RE, Blake FA. Avascular mandibular osteonecrosis in association with bisphosphonate therapy: a report on four patients. *Anticancer Res* 2007; 27: 1841-5.
30. Stumpe MR, Chandra RK, Yunus F, Samant S. Incidence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Head Neck*. 2009; 31: 202-6.
31. Junquera L, Gallego L, Cuesta P, Pelaz A, de Vicente JC. Clinical experiences with bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: analysis of 21 cases. *Am J Otolaryngol* 2009; 30: 390-5.
32. Bedogni A, Bettini G, Totola A, Saia G, Nocini PF. Oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw after implant surgery: a case report and literature review. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68: 1662-6.
33. Phal PM, Myall RW, Assael LA, Weissman JL. Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Am J Neuroradiol* 2007; 28: 1139-45.
34. Badros A, Weikel D, Salama A et al. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol* 2006; 24: 945-952.
35. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144: 753-61.
36. Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ, Raje N, Troulis MJ. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 1328-1331.
37. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-2009 update. *Aust Endod J* 2009; 35: 119-30.
38. Campisi G, Di Fede O, Musciotto A, Lo Casto A, Lo Muzio L, Fulfaro F, Badalamenti G, Russo A, Gebbia N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): run dental management designs and issues in diagnosis. *Ann Oncol* 2007; 18: 168-72.
39. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos 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. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8580-7.
40. Üstün Y, Erdoğan Ö. Çene kemiklerinin bisfosfonatlara bağlı osteonekrozunda teşhis ve tedavi yaklaşımları. *ADO Klinik Bilimler Dergisi* 2007; 1: 37- 42.



41. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, et al. Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac* 2007; 65: 415-23.
42. Durie BG, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353: 99-102.
43. Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Corradi D, Vescovi P: Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report. *J Oral Pathol Med* 2005; 34: 613-761.
44. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006; 102: 433-41.
45. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z et al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006; 134: 620-3.
46. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Braumand V. Bisphosphonate -induced exposed bone (Osteonecrosis /osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *Journal of Oral Maxillofacial Surgery* 2005; 63: 1567-75.
47. Vassiliou V, Tselis N, Kardamakis D. Osteonecrosis of the jaws - clinicopathologic and radiologic characteristics, preventive and therapeutic strategies. *Strahlenther Onkol* 2010;186: 367-73.
48. Ergün S, Güneri P, Koca H. Çene kemiklerinin yeni tehlikesi: bisfosfonatlar. *Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2008; 11: 140-5.
49. Soydan SS, Veziroğlu Şenel F, Araz K. Bifosfonata bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekrozun patogenezi ve tedavisi. *Hacettepe Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi* 2009; 33: 61-8.
50. Khan AA, Sándor GKB, Dore E, Morrison AD, Alsahli M, Amin F, et al. Canadian consensus practice guidelines for bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw. *J Rheumatol* 2008; 35: 1391-7.
51. Bagán J, Blade J, Cozar JM, Constela M, García Sanz R, Gómez Veiga G, et al. Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2007; 12: E336-40.
52. Tubiana-Hulin M, Spielmann M, Roux C, Campone M, Zelek L, Gligorov J, et al. Physiopathology and management of osteonecrosis of the jaws related to bisphosphonate therapy for malignant bone lesions. A French expert panel analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009; 71: 12-21.
53. British Dental Association. Bisphosphonates fact file. London: British Dental Association; 2008. URL: <http://www.bda.org>.
54. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 369-76.
55. Colella G, Campisi G, Fusco V. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper: Bisphosphonaterelated osteonecrosis of the jaws—2009 update: the need to refine the BRONJ definition. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67: 2698-9.
56. Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, Fenner M, Vairaktaris E, Neukam FW, Nkenke E. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clin Oral Investig* 2010; 14: 311-7.
57. Bisdas S, Chambron Pinho N, Smolarz A, Sader R, Vogl TJ, Mack MG. Biphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients. *Clin Radiol* 2008; 63: 71-7.
58. Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, Palumbo C, Ragazzo M, Ferrari F, et al. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 105: 358-64.
59. Dore F, Filippi L, Biasotto M, Chiandussi S, Cavalli F, Di Lenarda R. Bone scintigraphy and SPECT/CT of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Nucl Med* 2009; 50: 30-5.



60. Elad S, Gomori MJ, Ben-Ami N, Friedlander-Barenboim S, Regev E, Lazarovici TS, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical correlations with computerized tomography presentation. *Clin Oral Investig* 2010; 14: 43-50.
61. Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, et al. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol* 2006; 35: 236-43.
62. 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: 249-58.
63. Barragan-Adjemian C, Lausten L, Ang DB, Johnson M, Katz J, Bonewald LF. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: model and diagnosis with cone beam computerized tomography. *Cells Tissues Organs* 2009; 189: 284-8.
64. Singer SR, Mupparapu M. Plain film and CBCT findings in a case of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Quintessence Int* 2009; 40: 163-5.
65. Hino S, Murase R, Terakado N, et al. Response of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible to alendronate: follow-up study by ^{99m}Tc scintigraphy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005; 34: 576-78.
66. van der Waal RI, Buter J, van der Waal I. Oral metastases: report of 24 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2003; 41: 3-6.
67. Studer G, Gratz KW, Glanzmann C. Osteoradionecrosis of the mandibula in patients treated with different fractionations. *Strahlenther Onkol* 2004; 180: 233-40.
68. Studer G, Studer SP, Zwahlen RA, et al. Osteoradionecrosis of the mandible: minimized risk profile following intensity-modulated radiation therapy (IMRT). *Strahlenther Onkol* 2006; 182: 283-8.
69. Brenner DJ, Hall EJ. Computed tomography—an increasing source of radiation exposure. *N Engl J Med* 2007; 357: 2277-8.
70. 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; 109:753-64.
71. Schulze D, Blessmann M, Pohlenz P, Wagner KW, Heiland M. Diagnostic criteria for the detection of mandibular osteomyelitis using cone-beam computed tomography. *Dentomaxillofac Radiol* 2006; 35: 232-5.
72. Kumar V, Pass B, Guttenberg SA, Ludlow J, Emery RW, Tyndall DA, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a report of three cases demonstrating variability in outcomes and morbidity. *J Am Dent Assoc* 2007; 138: 602-9.
73. Fullmer JM, Scarfe WC, Kushner GM, Alpert B, Farman AG. Cone beam computed tomographic findings in refractory chronic suppurative osteomyelitis of the mandible. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2007; 45: 364-71.
74. Dimopoulos MA, Kastiris E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, Migkou M, Eleftherakis-Papaiakovou E, Christoulas D, Terpos E, Bamias A. 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: 117-20.
75. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, Bareggi C, Ascani L, Cislaghi E. 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: 137-45.
76. Rosen HN, Moses AC, Garber J et al. Serum CTX: a new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of a low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 66: 100.
77. Yarom N, Lazarovici TS, Elad S. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: incidence, clinical features, prevention, and treatment recommendations. *Clinic Rev Bone Miner Metab* 2010; 8; 27-31.
78. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350: 1189.
79. Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth



- extractions. Study of 20 cases (Letter). *Oral Oncol* 2006; 42: 327.
80. Carlson EC. The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67.
81. Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonates induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 2397.
82. Kademani D, Koka S, Lacy MQ, Rajkumar V. Primary surgical therapy for osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 1100.
83. Freiberger JJ. The utility of hyperbaric oxygen in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(5 Suppl.):96–106.
84. Freiberger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon RE, et al. Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw; a case series. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 1321–7.
85. Lee CY, David T, Nishime M. Use of platelet-rich plasma in the management of oral bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a report of two cases. *J Oral Implantol* 2007; 33: 371-382.
86. Harper RP, Fung E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low dose parathyroid hormone [rhPTH(1-34)]. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 573–80.
87. Curi MM, Cossolin GSI, Koga DH, Araújo SR, Feher O, dos Santos MO, et al. Treatment of avascular osteonecrosis of the mandible in cancer patients with a history of bisphosphonate therapy by combining bone resection and autologous platelet-rich plasma: report of 3 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65: 349–55.
88. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Fornaini C, Nammour S, Manfredi M. Nd:YAG laser biostimulation of bisphosphonate-associated necrosis of the jawbone with and without surgical treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2007;45: 628–32.
89. Agrillo A, Ungari C, Filiaci F, Priore P, Iannetti G. Ozone therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Craniofac Surg* 2007; 18: 1071–5.
90. Stübinger S, Dissmann JP, Pinho NC, Saldamli B, Seitz O, Sader R. A preliminary report about treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw with Er:YAG laser ablation. *Lasers Surg Med* 2009; 41: 26–30.
91. McLeod NM, Patel V, Kusanale A, Rogers SN, Brennan PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a literature review of UK policies versus international policies on the management of bisphosphonate osteonecrosis of the jaw. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2011; 49: 335-42.
92. Yarom N, Yahalom R, Shoshani Y, Hamed W, Regev E, Elad S. Osteonecrosis of the jaw induced by orally administered bisphosphonates: incidence, clinical features, predisposing factors and treatment outcome. *Osteoporos Int* 2007; 18: 1363-70.

Yazışma Adresi:

Dr. Elif SOĞUR
E.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı,
Bornova, 35100, İZMİR
Tel: (232) 3881081
Faks: (232) 3880325
E-posta: esogur@yahoo.com

