



**BİFOSFONAT GRUBU İLAÇ KULLANAN HASTALARDA
DEMOGRAFİK, KLİNİK VERİLER VE RADYOLOJİK BULGULAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Begüm OKUR

DOKTORA TEZİ

AĞIZ, DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

EKİM 2016

Begüm OKUR tarafından hazırlanan “Bifosfonat Grubu İlaç Kullanan Hastalarda Demografik, Klinik Veriler ve Radyolojik Bulgular Arasındaki İlişkinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi” adlı tez çalışması aşağıdaki jüri tarafından OY BİRLİĞİ / OY ÇOKLUĞU ile Gazi Üniversitesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalında DOKTORA TEZİ olarak kabul edilmiştir.

Danışman: Prof.Dr. Sedat ÇETİNER

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

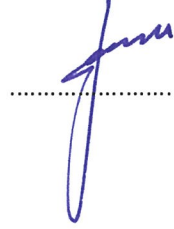
Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum



Başkan : Prof. Dr. Necdet DOĞAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum



Üye : Prof. Dr. Dilek UĞAR ÇANKAL

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum



Üye : Prof. Dr. Ümit AKAL AKTAŞ

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum



Üye : Doç. Dr. Zühre ZAFER SOY AKARSLAN

Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Gazi Üniversitesi

Bu tezin, kapsam ve kalite olarak Doktora Tezi olduğunu onaylıyorum/onaylamıyorum



Tez Savunma Tarihi: 24/ 10 /2016

Jüri üyeleri tarafından DOKTORA tezi olarak uygun görülmüş olan bu tez Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararı ile onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mustafa ASLAN
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü V.

ETİK BEYAN

Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dokümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu,

bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıplarını kabullendiğimi beyan ederim.

Begüm Okur

24/10/2016

**BİFOSFONAT GRUBU İLAÇ KULLANAN HASTALARDA
DEMOGRAFİK, KLİNİK VERİLER VE RADYOLOJİK BULGULAR ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
RETROSPEKTİF OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

(Doktora Tezi)

Begüm OKUR

**GAZİ ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

Ekim 2016

ÖZET

Bu araştırmanın amacı, bifosfonat grubu ilaç kullanan olgularda demografik, klinik veriler ve radyolojik bulgular arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi, Medikasyon kullanımına bağlı çene osteonekrozu (MRONJ) olgularının panoramik radyografi (PR) ve konik ışınli bilgisayarlı tomografi (KIBT) görüntülerinde izlenen tipik radyolojik bulguların görülme sıklığının incelenmesidir. Çeşitli neoplastik ve metabolik hastalık sebebiyle bifosfonat tedavisi alan 40 hasta ve 46 MRONJ lezyonunun tümünün PR görüntüsü ve bu lezyonların 8 tanesinin hem PR hem KIBT görüntüleri incelenmiştir. PR görüntüleri şu radyolojik bulgular açısından değerlendirilmiştir; lamina durada skleroz/kalınlaşma, trabeküler kemik yapısında değişiklik, osteoskleroz, kansellöz kemik destrüksiyonu, sekestr oluşumu ve periosteal reaksiyon/periosteal yeni kemik oluşumu. KIBT görüntüleri bu bulgularla beraber kortikal kemik erozyonu ve lezyonun vital anatomik yapılarla ilişkisi bulguları açısından değerlendirilmiştir. Buna ek olarak bifosfonat ilaç kullanan ancak MRONJ izlenmeyen 16 olgunun PR görüntüsü, lamina durada skleroz/kalınlaşma ve osteoskleroz bulguları açısından değerlendirilmiştir. İstatistiksel analiz ile, tüm olgularda bu radyolojik bulgular ve bifosfonat kullanım süresi arasındaki ilişki ve buna ek olarak 46 MRONJ lezyonunda izlenen radyolojik bulgular ile MRONJ evresi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. MRONJ olgularının PR görüntüleri en sık izlenen iki bulgunun; trabeküler kemik yapısında değişiklik ve kansellöz kemik destrüksiyonu olduğu tespit edilmiştir. Bu iki bulgu, KIBT görüntülerinde de en sık izlenen iki bulgu olup 8 lezyonun tümünde izlenmiştir. Bifosfonat kullanım süresi arttıkça, osteoskleroz bulgusu dışında tüm radyolojik bulguların görülme sıklığı artma eğilimindedir. Bununla beraber MRONJ tablosunun ciddiyeti arttıkça tüm bulguların görülme sıklığının artma eğiliminde olduğu izlenmiştir. Kortikal kemik erozyonu, sekestr oluşumu, periosteal reaksiyon/periosteal yeni kemik oluşumu ve vital anatomik yapılarla ilişki bulguları en sık Evre 3 MRONJ olgularında görülmüştür.

Bilim Kodu : 1003

Anahtar Kelimeler : Bifosfonatlar; çenelerin osteonekrozu; MRONJ; görüntüleme teknikleri; panoramik radyografi; konik ışınli bilgisayarlı tomografi

Sayfa Adedi : 131

Danışman : Prof.Dr. Sedat ÇETİNER

RETROSPECTIVE EVALUATION OF THE RELATIONSHIP
BETWEEN DEMOGRAPHIC, CLINICAL AND RADIOLOGICAL FINDINGS
IN THE PATIENTS USING BISPHOSPHONATES

(Ph. D. Thesis)

Begüm OKUR

GAZİ UNIVERSITY
INSTITUTE OF HEALTH SCIENCES

October 2016

ABSTRACT

The aim of this study is to evaluate the demographic, clinical, radiological findings of the patients using bisphosphonates retrospectively and to assess the prevalence of typical radiologic findings of Medication Related Osteonecrosis of the Jaw (MRONJ) lesions' with panoramic radiograph (PR) and cone beam computed tomography (CBCT). Forty patients with 46 MRONJ lesions of the jaws subsequent to treatment with bisphosphonates for various neoplastic diseases and metabolic bone diseases were examined with PR and 8 of the lesions were examined with PR and CBCT. PR materials were assessed for the following radiologic signs: lamina dura sclerosis, structural alteration of trabecular bone, osteosclerosis, cancellous bone destruction, sequestrum and periosteal reaction/presence of periosteal new bone. CBCT materials were assessed regarding the previous signs plus cortical bone erosion and vital anatomical structure involvement. Furthermore 16 cases without MRONJ but receiving bisphosphonate treatment were examined with PR. PR images were assessed in these patients regarding the following radiologic signs: lamina dura sclerosis and osteosclerosis. Statistical analysis were performed to analyze the relations between radiologic signs, duration of bisphosphonate therapy for all the patients. Additionally, in 46 MRONJ lesions, statistical analysis were performed to analyze the association between radiologic signs and the stages of the MRONJ lesions. In MRONJ lesions, structural alteration of trabecular bone and cancellous bone destruction were the most common findings in PR materials. In CBCT, these two findings were most common and detected in all 8 patients. All signs' occurrence seem to increase with the duration of bisphosphonate therapy except osteosclerosis and MRONJ severity also. Cortical bone erosion, sequestrum, periosteal reaction/presence of periosteal new bone and vital anatomical structure mostly seen in Stage 3 MRONJ cases.

Science Code : 1003

Key Words : Bisphosphonates; osteonecrosis of the jaw; MRONJ; imaging techniques; panoramic radiograph; cone-beam computed tomography

Page Number : 131

Supervisor : Prof.Dr. Sedat ÇETİNER

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca bilgi ve tecrübesini benimle paylaşan, her konuda yol gösterip tez çalışmam boyunca da sabır, hoşgörü ve desteğini esirgemeyen, fakülteadaki zor dönemlerimde varlığıyla desteğini hep hissettiğim, öğrencisi olmaktan ve birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum değerli hocam ve danışmanım Prof. Dr. Sedat ÇETİNER'e,

Doktora eğitimim boyunca bütün bilgi birikimlerini benimle paylaşan başta Prof. Dr. Barış ŞİMŞEK, Prof. Dr. Dilek UĞAR ÇANKAL olmak üzere tüm kıymetli anabilim dalı hocalarıma,

Mesleki bilgi ve birikimimi geliştirmemde tecrübesi ve bilgisini esirgemeyip önümde yeni yollar açan ve bu tez çalışmasına katkılarından ötürü Doç. Dr. Süleyman BOZKAYA'ya

Tez çalışmamın radyoloji bölümünde bana yardımcı olan, bilgi, destek ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Zühre ZAFERSOY AKARSLAN'a,

Hayatım boyunca her konuda destek olup sonsuz emek sevgi ve sabırlarıyla yanımda olan babam Osman OKUR, annem Ferdane OKUR ve ağabeyim Buğra OKUR'a,

Bilgi ve becerilerini benimle esirgemedi paylaşan Dr. Dt. Akın ÖZTEMEL, Dr. Dt. Başak ÖZTEMEL, Dr. Dt. Erkan ÇIRAK ve tez çalışmama değerli yardımları ile beraber her zaman yanımda olan Yrd. Doç. Dr. Merve ÇAKIR'a,

Doktora eğitimin boyunca yanımda olan ve her konuda destekleyen sevgili dostlarım Uzm. Dt. Gizem SAYGILI, Dr. Dt. Nilay BİLGİN, Dr. Dt. Elif PEKER ve Uzm. Dt. Onur ETÖZ'e,

Destek ve sevgilerini benden esirgemeyen ve beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
TEŞEKKÜR	vi
İÇİNDEKİLER	vii
ÇİZELGELERİN LİSTESİ	vii
ŞEKİLLERİN LİSTESİ	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Bifosfonatların Tarihçesi.....	5
2.2. Bifosfonatların Kimyasal Yapısı	5
2.3. Bifosfonat Türleri.....	6
2.3.1. Nitrojen içermeyen bifosfonatlar	6
2.3.2. Nitrojen içerenler (Aminobifosfonatlar)	6
2.4. Bifosfonatların Farmakokinetik Özellikleri	9
2.5. Bifosfonatların Etki Mekanizması	10
2.5.1. Osteoklastik aktivitenin inhibisyonu.....	10
2.5.2.-Antitümoral etki	11
2.5.3. Antianjiyogenik etki	11
2.5.4.-Osteoblastlar üzerindeki etki	12
2.5.5.Oral yumuşak doku hücreleri üzerindeki etki	12
2.6. Bifosfonatların Klinik Endikasyonları	13
2.7. Bifosfonatların Klinik Kullanımları	15

	Sayfa
2.8. Bifosfonat Kullanımının Sistemik Yan Etkileri.....	16
2.8.1. Gastrointestinal yan etkiler ve özofagus kanseri.....	16
2.8.2. Renal yan etkiler	16
2.8.3. Atrial fibrilasyon.....	17
2.8.4. Oküler inflamasyon.....	17
2.8.5. Atipik femoral (subtorakanterik) veya diafizial kırıklar	17
2.8.6. Dış kulak kanalında osteonekroz	18
2.9. Bifosfonat Kullanımının Oral Kavitedeki Yan Etkileri	18
2.9.1. Diş sürme gecikmeleri.....	18
2.9.2. Oral mukoza irritasyonu	19
2.9.3. Osteonekroz.....	19
2.10. Medikasyon Kullanımına Bağlı Gelişen Çenelerin Osteonekrozu (<i>Medication Related Osteonecrosis of The Jaws-MRONJ</i>)	20
2.10.1. Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozu patogeneze ait teoriler	21
2.10.2. Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozunun predispozan risk faktörleri.....	23
2.10.3. Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozunun klinik bulguları.....	27
2.10.4. Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozunun radyolojik bulguları.....	29
2.10.5. Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozunun histolojik bulguları	38
2.10.6. Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozundan korunma ve bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozunun tedavisi	39
2.10.7. Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozunun ayırıcı tanıları.....	55

	Sayfa
3. GEREÇ VE YÖNTEM	61
3.1. Çalışma Grupları	62
3.2. Radyolojik Yöntem	63
3.3. İstatistiksel Yöntem	65
4. BULGULAR.....	67
5. TARTIŞMA	87
6. SONUÇLAR.....	109
KAYNAKLAR	113
EKLER.....	125
EK-1. Etik kurul belgesi	126
EK-2 Olgu rapor formları	128
ÖZGEÇMİŞ	130

ÇİZELGELERİN LİSTESİ

Çizelge	Sayfa
Çizelge 2.1. Aminobifosfonatların potentlik dereceleri	8
Çizelge 2.2. Yaygın olarak kullanılan bifosfonat çeşitlerinin R1 ve R2 zincirlerinde yer alan moleküller.....	8
Çizelge 2.3. ABD’de piyasada mevcut bifosfonat ilaçların primer endikasyonları, önerilen dozları, veriliş yolları ve rölatif etki güçleri	15
Çizelge 2.4. MRONJ’a ait radyolojik bulguların özeti	36
Çizelge 4.1. Araştırma grubundaki MRONJ tanısı konulan hastalarda (Grup 1 PR) cinsiyet, bifosfonat ilaç kullanım endikasyonu, uygulanan bifosfonat türü, uygulanan bifosfonat ilaç adı, bifosfonat kullanım yolu ve süreleri	67
Çizelge 4.2. Grup 1 PR hastalarının yaş ve bifosfonat kullanım sürelerinin dağılımı..	67
Çizelge 4.3. MRONJ oluşumuna zemin hazırlayan etiyolojik faktör, ilgili lezyonun bulunduğu bölge, lezyonun çene dağılımı.....	68
Çizelge 4.4. MRONJ lezyonlarının lokalizasyonları.....	69
Çizelge 4.5. MRONJ lezyonlarının evrelerinin dağılımı	69
Çizelge 4.6. MRONJ lezyonlarına yönelik uygulanan tedavi protokolleri.	70
Çizelge 4.7. Grup 1 PR hastalarının PR görüntülerinden elde edilen bulguların frekans dağılımı	72
Çizelge 4.8. Grup 1 PR hastalarının bifosfonat ilaç kullanım süresi ile hastaların PR görüntülerinden elde edilen bulgular arasındaki ilişkiye dair ki kare testi sonuçları	73
Çizelge 4.9. Grup 1 PR hastalarının MRONJ evreleri ile hastaların PR görüntülerinden elde edilen bulgular arasındaki ilişkiye dair ki kare testi sonuçları	74
Çizelge 4.10. Grup 1 KIBT’de yer alan 7 hastanın cinsiyet, hastalık, kullanılan bifosfonat türü, bifosfonat kullanım yolu, kullanılan ilaç adı, MRONJ etiyolojisi, MRONJ bölge ve lokalizasyonu ve MRONJ evresine ilişkin değişkenlerin dağılımı	77

Çizelge	Sayfa
Çizelge 4.11. Grup 1 KIBT hastalarının yaş ve bifosfonat kullanım süreleri değerlerinin dağılımı.....	77
Çizelge 4.12. Grup 1 KIBT hastalarının radyografik bulgularına ilişkin frekans dağılımı	78
Çizelge 4.13. KIBT grubundan elde edilen bulgular ile bifosfonat kullanım süresi arasındaki ilişkiye dair ki kare testi sonuçları	79
Çizelge 4.14. Grup 1 KIBT grubundan elde edilen bulgular ile hastaların MRONJ evreleri arasındaki ilişkiye dair ki kare testi sonuçları	80
Çizelge 4.15 Araştırma grubundaki bifosfonat kullanımı bulunan ancak MRONJ tablosu izlenmeyen hastalarda (Grup 2) cinsiyet, bifosfonat ilaç kullanım endikasyonu, uygulanan bifosfonat türü, uygulanan bifosfonat ilaç adı, bifosfonat kullanım yolu dağılımı	83
Çizelge 4.16. Grup 2 hastalarının yaş ve bifosfonat kullanım süreleri değerleri dağılımı	83
Çizelge 4.17. Grup 2 hastalarının radyografik bulgularına ilişkin frekans dağılımı	84
Çizelge 4.18. Grup 2 hasta grubundan elde edilen radyografik bulgular ile bifosfonat kullanım süresi arasındaki ilişkiye dair ki kare testi sonuçları.....	84

ŞEKİLLERİN LİSTESİ

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. A-Pirofosfatın kimyasal yapısı. B-Bifosfonatın kimyasal yapısı.....	6
Şekil 2.2. Mevalonat yolu içinde bifosfonatların rolü	7
Şekil 2.3. Yaygın olarak kullanılan bifosfonatların kimyasal zincir yapıları	9
Şekil 4.1. MRONJ etiyolojisi dağılımının pasta grafiği şeklinde gösterimi.....	68



RESİMLERİN LİSTESİ

Resim	Sayfa
Resim 2.1. Metastazı olan meme kanseri tanısıyla 5 aydır zoledronik asit tedavisi alan 62 yaşındaki kadın hastadan maksiller sol 2. premolar dişin çekiminden 2 hafta sonra alınan periapikal radyografi. İşaretlenen alanlarda lamina durada kalınlaşma ve skleroz	30
Resim 2.2. A) Sağ mandibular 2. molar diş çevresindeki periodontal aralık genişlemesi B) Aynı bölgenin intraoral görünümünde izlenen MRONJ lezyonu	30
Resim 2.3. Prostat kanseri nedeniyle 4 yıldır zoledronik asit tedavisi altında olan 82 yaşındaki erkek hastada sağ mandibular gövdede 4 aydır mevcut MRONJ olgusunda izlenen diffüz osteosklerotik değişim	31
Resim 2.4. KIBT kesitinde sağ mandibular ramus ve korpus çevresinde izlenen geniş sınırlı osteosklerotik değişim	31
Resim 2.5. Aynı MRONJ olgusunda A) Panoramik radyografide sol maksiller molar bölgede izlenen trabeküler kemik yapısında osteolizise bağlı değişiklik B) ve C) BT'de farklı kesitlerde trabeküler kemik yapısında değişiklik bulgusu ile birlikte izlenen kortikal kemik erozyonu	32
Resim 2.6. Konik ışınli bilgisayarlı tomografi kesitlerinde beyaz okla işaretlenen alanda kansellöz kemik destrüksiyonu, sarı ok ile işaretlenen alanda kortikal kemikte erozyon bulguları	32
Resim 2.7. Konik ışınli bilgisayarlı tomografi kesitlerinde beyaz okla gösterilen alanlarda sekestr oluşumu, sarı okla gösterilen alanlarda osteoskleroz görüntüsü	33
Resim 2.8. Sağ mandibular bölgede izlenen MRONJ olgusu A) Panoramik radyografide bölgede trabeküler kemik yapısında değişiklik ve osteoskleroz izlenebilmekte olup sekestr bulgusu izlenmemektedir. B) Olgunun BT kesitlerinde geniş alana yayılmış osteoskleroz ve periosteal reaksiyon ile beraber net olarak izlenebilen sekestr oluşumu	33
Resim 2.9. C) Dental panoramik radyografide inferior kortikal kemik sınırının gizlenmesi ile gerçekleşen periosteal yeni kemik oluşumu E) Aynı hastadan alınan bilgisayarlı tomografi <i>cross-sectional</i> ve F) <i>curved-pseudo</i> panoramik kesitlerinde bölgedeki periosteal reaksiyon işaretli alanlarda izlenmektedir	34
Resim 2.10. Bilgisayarlı tomografi kesitinde maksiller sinüs tabanında yeni kemik formasyonu ve mukoperiosteal kalınlaşma	35

Resim**Sayfa**

Resim 2.11. Metastatik meme kanseri tanısıyla pamidronat tedavisi gören 60 yaşındaki kadın hastada, sol posterior mandibulada lokalize MRONJ tablosunun, konik ışınli bilgisayarlı tomografi kesiti; mandibular posterior bölgede osteoskleroz ve lezyondan etkilenmiş sol mandibular kanal görüntüsü	35
Resim 4.1. A) Evre 3 MRONJ olgusunda 3. bölge/ molar diş bölgesinde lokalize, çıplak kemik görüntüsü izlenmeyen, sondla ulaşılabilen MRONJ olgusu B) Aynı olguda gelişmiş ekstraoral fistül ve mevcut püy drenajı	70
Resim 4.2. Evre 2 MRONJ olgusunda A) 3. bölge/ dental implantlar çevresinde izlenen nekrotik kemik bölgesi B) Dental implantlar ile beraber nekrotik kemiğin çıkarılması (sekestrotomi) C)Nekrotik kemik ve çekimi gerçekleştirilen 37 nolu diş. D)PR görüntüsünde lamina durada skleroz/ kalınlaşma, trabeküler kemik yapısında değişiklik, osteoskleroz ve kansellöz kemik destrüksiyonu, sekestr oluşumu bulguları	71
Resim 4.3. 8 yıl boyunca alendronat kullanan Evre 3 olgusunun PR görüntüsünde trabeküler kemik yapısında değişiklik, osteoskleroz, kansellöz kemik destrüksiyonu, sekestr oluşumu ve periosteal yeni kemik oluşumu bulguları	76
Resim 4.4. 8 yıl süreyle prostat kanseri tanısıyla zoledronik asit tedavisi alan Evre 2 MRONJ olgusunun A)PR görüntüsünde lamina durada skleroz/kalınlaşma, trabeküler kemik yapısında değişiklik, osteoskeloz, kansellöz kemik yapısında destrüksiyon ve sekestr oluşumu bulguları.....	76
Resim 4.5. 5 yıl boyunca osteoporöz tanısıyla alendronat kullanan Evre 3 olgusunun A)PR görüntüsünde izlenen 'lamina durada skleroz/kalınlaşma, trabeküler kemik yapısında değişiklik, osteoskleroz, kansellöz kemik destrüksiyonu, sekestr oluşumu ve periosteal yeni kemik oluşumu' bulguları B)Panoramik refortmat görüntüsü C)KIBT <i>cross-sectional</i> kesitte izlenen trabeküler kemik yapısında değişiklik, kortikal kemik erozyonu, osteoskleroz, kansellöz kemik destrüksiyonu, sekestr oluşumu, periosteal kemik oluşumu ve vital anatomik yapılarla ilişki bulguları	82
Resim 4.15. 2,5 yıl boyunca meme kanseri tanısıyla zoledronik asit kullanan Grup 2 olgusunda izlenen yaygın olarak lamina durada skleroz/kalınlaşma ve osteoskleroz bulguları	85

SİMGELER VE KISALTMALAR

Bu çalışmada kullanılmış simgeler ve kısaltmalar, açıklamaları ile birlikte aşağıda sunulmuştur.

Simgeler Açıklamalar

dpi	<i>Dots per inch</i>
g/dL	Gram/ Desilitre
mA	Miliamper
mol/L	Molarite
ml/dk	Mililitre/Dakika
nM	Nanometre
kVp	<i>Kilovolts peak</i>
pg/ml	Pikogram / mililitre

Kısaltmalar Açıklamalar

AAOMS	<i>The American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons</i>
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AKKH	Adipoz kaynaklı kök hücreler
ATP	Adenozin trifosfat
BT	Bilgisayarlı tomografi
CTX	C terminal telopeptit
CHX	Klorhekzidin
DYLT	Düşük yoğunluklu lazer terapisi
EBF	Epitelyal büyüme faktörleri
FESC	Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi
FPPS	Farnesil difosfat sentez
FOV	<i>Field of view</i>
JPEG	<i>Joint Photographic Experts Group</i>
KIBT	Konik ışınli bilgisayarlı tomografi
KMP	Kemik morfogenetik protein

Kısaltmalar**Açıklamalar**

MMP-2	Matriks metalloproteinaz-2
MMP-9	Matriks metalloproteinaz
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MRONJ	<i>Medication Related Osteonecrosis of the Jaw</i>
OPK	Otolog plazma konsantrasyonları
PACS	<i>Picture archiving and communication system</i>
PR	Panoramik radyografi
PKBF	Platelet kaynaklı büyüme faktörü
PRF	<i>Platelet rich fibrin</i>
PRGF	<i>Platelet rich growth factor</i>
PRP	<i>Platelet rich plasma</i>
RANKL	RANK ligand
SPSS	<i>Statistical package for the social sciences</i>
TGF-β	Transforming growth faktör
TME	Temporomandibuler eklem
VEBF	Vasküler endotelial büyüme faktörü

1. GİRİŞ

Bifosfonatlar, kemik dokusunda aktif olarak remodelasyon gösteren bölgelerde hidroksilapatit kristallerine bağlanarak osteoklastik aktiviteyi engellemelerinin yanısıra osteoklastların apoptozisini de azaltarak etki gösteren antirezorptif ilaçlardır. Bu etkileri sebebiyle kemik dokusunda kemik rezorpsiyonu mekanizması üzerinden etki göstererek ilerleyen metastatik kemik hastalıkları ve multipl myeloma tedavisinde iskeletsel tümör invazyonunda azalma sağlamaları sebebiyle çığır açan bifosfonatlar, tüm dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Bunun yanında metastatik kemik tümörlerine bağlı gelişen hiperkalsemi, osteoporöz, osteogenezis imperfekta ve Paget hastalığı gibi metabolik kemik hastalıklarının tedavisinde kullanım endikasyonları bulunmaktadır [1-3].

Bifosfonatlar merkez karbon atomuna bağlanan yan zincirin, nitrojen içerip içermemesine göre iki gruba ayrılırlar: medronat, klodronat, etidronat gibi nitrojen içermeyen bifosfonatlar günümüzde birinci jenerasyon bifosfonatlar; alendronat, pamidronat, risedronat, ibandronat ve zolendronat ise aminobifosfonatlar olarak isimlendirilirler. Nitrojen içeren bifosfonatların antirezorptif potentslik dereceleri, nitrojen içermeyenlere göre daha fazla olup 1 nM konsantrasyonda farnesil difosfat sentez (FPPS) enzimini inhibe etme gücüne bağlı olarak değişmektedir. Bifosfonatlar, osteoporöz gibi metabolik hastalıkların tedavisinde genellikle oral tabletler halinde, metastatik kemik tümörleri ve multipl myeloma gibi malign hastalıklarda ise genellikle intravenöz (İV) infüzyon veya enjeksiyon formunda kullanılırlar [2, 4].

Bifosfonat kullanımına bağlı oluşan yan etkiler başlangıçta akut faz reaksiyonları, gastrointestinal ve renal yan etkiler olarak bilinmekte idi. Ancak kanser hastalarının yaşam kalitesinin artırılması ve osteoporöz hastalarında kemik fraktürü riskinin azaltılması üzerindeki yadsınamaz yararlı etkilerine rağmen ilk kez 2003 yılında Marx ve arkadaşları tarafından bu ilacın kullanımına bağlı gelişen bir komplikasyon olarak çene kemiklerinde osteonekroz tablosu rapor edilmiş ve o yıldan beri literatürde yayınlanan vaka sayısı 3000'i çoktan aşmıştır. AAOMS tarafından yapılan son değişiklik ile beraber '*Medication Related Osteonecrosis of the Jaw* (medikasyon kullanımına bağlı gelişen osteonekroz-MRONJ) olarak isimlendirilen bu tablonun kesin teşhisi için üç karakteristik bulgu belirlenmiştir:

- Devam etmekte olan ya da geçmişte alınmış olan antirezorptif veya antianjiyojenik ajan tedavisi,
- Baş-boyun bölgesinde daha önceden radyoterapi uygulanmamış olması,
- Maksillofasiyal bölgede 8 haftadan uzun süredir mevcut durumdaki ekspoze veya intraoral/ekstraoral fistül yoluyla sondlanarak ulaşılabilen nekrotik kemik varlığı [5].

Literatür verilerine göre intravenöz bifosfonat tedavisi alan hastalarda MRONJ görülme oranı % 0.8 ve % 12 arasında değişmekte olup osteoporöz gibi endikasyonlar ile oral bifosfonat tedavisi alan hasta grubunda MRONJ gelişme riski, bifosfonat tedavisi süresi 3 yıldan az ise 1/ 100 000 iken, tedavi süresi 3 yıl ve üzerinde ise 1/ 10 000 olarak bildirilmiştir [6-8].

Medikasyon kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozu tablosu hakkında günümüze kadar oldukça fazla bilimsel araştırma yapılmış, evrensel olarak kabul gören tedavi stratejileri üzerinde çalışılmıştır. MRONJ olgularında iyileşmemiş çekim soketi bölgesinde ekspoze kemik görüntüsü, püy drenajı, ağrı ve fistül oluşumu gibi klinik bulgular görülebilir. AAOMS tarafından en son 2014 yılında güncellenen MRONJ üzerine yayınlanan bildiride [5] MRONJ olgularının klinik bulguları göz önüne alınarak hastalığa özgü evrelendirme sistemi oluşturulmuş ve bu evrelere yönelik özel tedavi protokolleri rapor edilmiştir.

İlaç kullanımına başlanması ve osteonekrozun başlangıç ve geç fazlarında spesifik olmayan radyolojik bulgular izlenmesine ve bu bulguların klinisyene osteonekroz oluşma riski, varolan osteonekroz ciddiyeti ve ilerleyiş şekli hakkında önemli bilgi sağlayabilmesine rağmen bu bulguların günümüzde tanısal değeri yoktur. Panoramik radyografiler (PR) ve radyolojik tomolojik teknikler (BT ve KIBT), osteonekroz görülme riski ve mevcut osteonekroz sınırlarının belirlenmesi, tedavi protokolü seçimi durumlarında klinisyene büyük fayda sağlarlar. Bunlara ek olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG), nükleer kemik taraması (kemik sintigrafisi) gibi radyolojik görüntüleme teknikleri, MRONJ olgularının ilerleyişinin belirlenmesi ve metastatik lezyonlar gibi olgulardan ayırıcı tanının yapılmasında da fayda sağlarlar [9, 10]. Bunların yanında, MRONJ tablosu izlenmeyen, ancak risk grubunda olan ve non spesifik bulguları olan 'Evre 0' olguları gibi erken evre

olgularının belirlenmesinde radyolojik bulgular göz önüne alınarak bu olguların marjinal cerrahi girişim gereken ve hastaların yaşam kalitesini düşüren ileri evre MRONJ olgularına ilerlemeden teşhis edilip gereken önlemlerin alınması sağlanabilir.

MRONJ olgularının radyolojik olarak tanısallık ve karakteristik bulgularının bulunmamasına karşın hastalığın başlangıç ve geç evrelerinde spesifik olmayan çeşitli radyolojik bulgular izlenir. Erken evrelerde konvansiyonel radyografilerde lamina durada diffüz sklerozla birlikte kalınlaşma, periodontal ligament aralığında genişleme ve alveoler kemiğin periferinde osteoskleroz izlenebilir [5, 11, 12]. İlerleyen evrelerde alveolar kemik çevresinde osteolizis, kansellöz kemikte destrüksiyon ve kortikal kemikte erozyon, değişen büyüklüklerde sekestr oluşumu, periosteal reaksiyon (periosteal yeni kemik oluşumu), maksiller sinüs bölgesinde mukoperiosteal kalınlaşma, Schneiderian membranı üzerinde yeni kemik formasyonu ve oroantral ilişki, mandibular kanalın MRONJ lezyonuna katılımı gibi konvansiyonel ve ileri radyolojik görüntüleme teknikleri ile izlenebilen çeşitli radyolojik bulgular gözlenmektedir [13-16].

Medikasyon kullanımına bağlı çene osteonekrozlarının başlangıç bulgularının değişken olması genellikle osteonekrozun semptomatik, yani hastanın yaşam kalitesini etkileyecek düzeyde ağırlı hale geldiğinde ortaya çıkmakta ve geç teşhis edilmesine sebep olmaktadır. Medikasyon kullanımına bağlı çene osteonekrozunun teşhisinde görüntüleme teknikleri bulguları literatürde rapor edilse de belirgin bir kliniko-radyolojik sistematiği bulunmamaktadır.

Bu bilgiler ışığında bu tez çalışmasının amacı;

- Çalışmada yer alan hasta gruplarının demografik ve klinik verilerinin dağılımlarının incelenmesi,
- Bifosfonat kullanımının çenelerde radyolojik bulgular üzerindeki etkilerinin belirlenmesi,
- Çalışmada mevcut hasta gruplarının radyolojik görüntülerinden elde edilen bulgular ile tüm hasta gruplarının bifosfonat kullanım süresi arasında bir ilişki olup olmadığının değerlendirilmesi,

- Çalışmada mevcut hasta gruplarının radyolojik görüntülerinden elde edilen bulgular ile hastaların MRONJ evreleri arasında bir ilişki olup olmadığının değerlendirilmesi,
- Bifosfonat kullanımının ve medikasyona bağlı osteonekrozun klinik ve radyolojik bulguları arasındaki ilişkinin değerlendirilip hastalığın çeşitli evrelerinde bu ilişkinin diagnostik potansiyelinin olup olmadığının araştırılması,
- Medikasyona bağlı çene osteonekrozlarının klinik ve radyolojik semptomlarının sistematize edilebilmesi, MRONJ evreleri ile ilişkilendirilebilmesi ve bu hastalığın radyolojik değerlendirmesi hakkında optimal bir rehber oluşturulmasıdır.



2. GENEL BİLGİLER

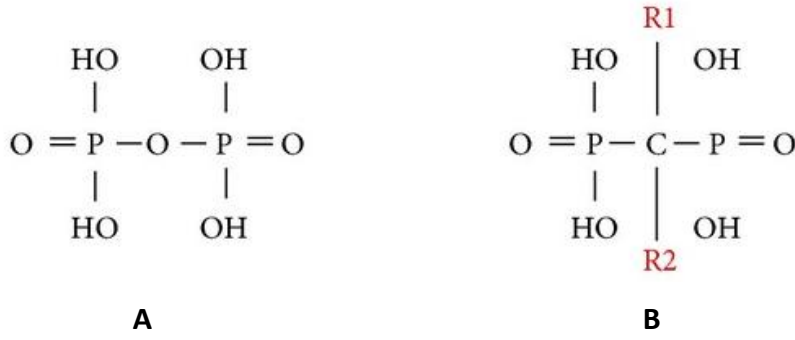
2.1. Bifosfonatların Tarihçesi

Bifosfonatlar 19. yüzyılın ortalarında Alman kimyagerler tarafından üretilmiş olup endüstride kalsiyum karbonat birikmesini önleme özellikleri sebebiyle petrol borularını kalsiyum tuzlarının kaplamasını engellemek amacıyla kullanılmışlardır [2]. Bunun yanında gübre ve tekstil endüstrisinde de bifosfonatların bu özelliklerinden yararlanılmıştır [17].

İlerleyen dönemlerde bifosfonatların kemik dokusuna karşı olan yüksek afiniteleri ve bu doku üzerindeki biyolojik etkilerinin keşfedilmesiyle klinik uygulamaları gündeme gelmiştir. Bu ilaçların ilk klinik kullanımları kalsiyum fosfata karşı olan yüksek afiniteleri sebebiyle 70'li yılların sonunda kemik dokusunun gamma ışınli grafileri elde edilmesi ve böbrek taşı oluşumunun engellenmesi amacıyla gerçekleştirilmiştir. Aynı zamanda anti-tartar ve anti-plak özellikleri ile diş macunları içeriklerinde de yer almışlardır. Kuvvetli anti-rezortif etkileri bu ilaçların; osteoporöz, Paget hastalığı veya bazı malign tümörlerle ilişkili hiperkalsemi gibi birçok osteopatinin tedavisinde geniş yer bulmalarına sebep olmuştur [2].

2.2. Bifosfonatların Kimyasal Yapısı

Bifosfonatlar, kemik mineralizasyonunun endojen düzenleyicileri olan inorganik pirofosfat analoglarıdır. Bifosfonatlar ve pirofosfatlar arasındaki yapısal fark; bifosfonatların merkez atomunun karbon olup bu atoma bağlı iki fosfonat grubu içerip, pirofosfatların merkez atomunun karbon yerine oksijen atomu olmasıdır. (Şekil 2.1) Bifosfonatların merkez karbon atomuna R1 ve R2 olarak adlandırılan iki yan zincir bağlanır. R1 zinciri genellikle hidroksil grubudur ve kemik dokusuna bağlanma üzerinde etkilidir. R2 zinciri ise anti-rezortif mekanizmadan sorumludur [18]. R2 zincirinde nitrojen grubu içeren bifosfonatlar (alendronat, risedronat, pamidronat, ibandronat ve zoledronik asit) nitrojen içermeyen bifosfonatlara göre kemik rezorpsiyonunun inhibe edilmesinde daha potent özelliktedir [19].



Şekil 2.1. A-Pirofosfatın kimyasal yapısı. B-Bifosfonatın kimyasal yapısı [20]

2.3. Bifosfonat Türleri

Bifosfonatlar, merkez karbon atomuna bağlanan yan zincirin, nitrojen içerip içermemesine göre iki gruba ayrılırlar:

2.3.1. Nitrojen içermeyen bifosfonatlar

Birinci jenerasyon bifosfonatlar olarak adlandırılan bu grup ilaçlar, merkez karbon atomuna bağlanan medronat, klodronat, etidronat gibi basit zincirler veya tiludronat gibi klorofenil grubu içerirler. Hücrede adenosin trifosfat (ATP) ile metabolize olarak terminal pirofosfatın yerini alıp hücresel enerji metabolizmasında ATP ile yarışan non-fonksiyonel bir molekül oluştururlar. Osteoklast apoptosizini başlatır ve ölümlerine yol açarlar. Bunun sonucunda ise kemik yıkımında genel bir azalma olur [21].

Nitrojen içermeyen bifosfonatlar ve ticari isimleri şunlardır:

- Etidronat (Didronel®)
- Tiludronat (Skelide®, Tildren®)
- Klodronat (Bonefos®, Clasteon®, Loron®)[22]

2.3.2. Nitrojen içeren bifosfonatlar (Aminobifosfonatlar)

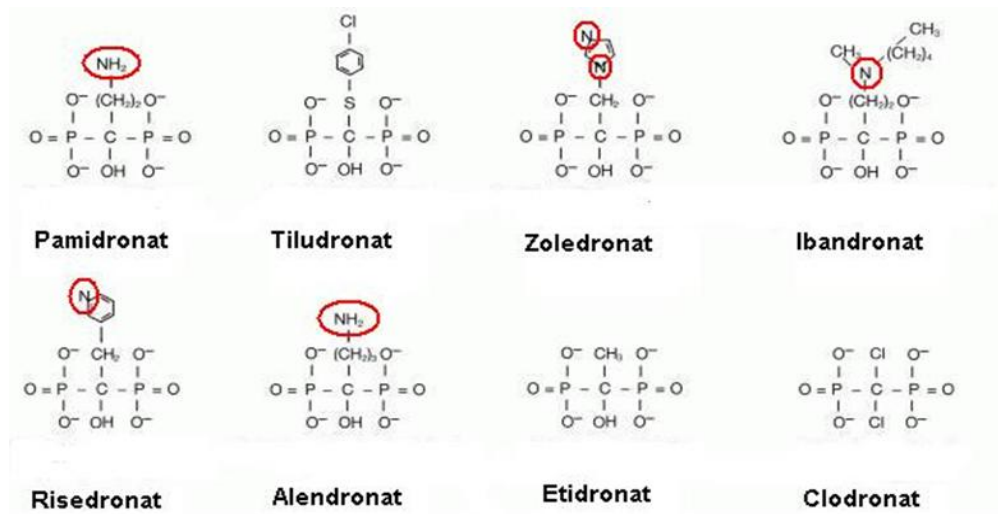
Nitrojen içeren bifosfonatlardan alendronat ve pamidronat ikinci jenerasyon bifosfonatlar olarak kabul edilirler. Kimyasal yapılarında tek bir nitrojen atomu içeren basit alifatik zincirlere sahiptirler [22].

Risedronat, ibandronat ve zoledronat ise üçüncü jenerasyon bifosfonatlar olarak adlandırılırlar. Diğer jenerasyonlara göre potent özelliğe sahiptirler. Risedronat heterosilik halka yapısına ve zoledronat ise iki nitrojen atomu içeren beş üyeli imidazol halka yapısına sahiptir (Şekil 2.2.) [22].

Nitrojen içeren bifosfonatların kemik metabolizmasındaki rolü; HMG-CoA redüktaz (mevalonat) yolunda FPPS (farnesil difosfat sentez) enziminine bağlandıktan sonra, enzimi bloke etmektir. Sonuç olarak RAS ve RHO gibi önemli hücre içi düzenleyici moleküller, pirenilyasyon ile bozulur. Böylece osteoklast farklılaşması baskılanır ve osteoklast apoptozisi uyarılır. Sonuçta yeni “remodelling” ünitelerinin oluşumu azalır. Böylece dolaylı olarak osteoblast fonksiyonu ve kemik oluşumu da azalır (Şekil 2.3.) [23].

Nitrojen içeren bifosfonatlar ve ticari isimleri şunlardır:

- Alendronat (Fosamax[®], Binosto[®])
- Risedronat (Actonel[®], Atelvia[®])
- Pamidronat (Aredia[®])
- Zoledronat (Zometa[®], Aclasta[®], Reclast[®])
- Minodronat (Bonoteo[®], Recalbon[®])
- İbandronat (Boniva[®], Bonviva Roche[®]) [22]



Şekil 2.2. Yaygın olarak kullanılan bifosfonatların kimyasal zincir yapıları

Nitrojen içeren bifosfonatların antirezorptif potentslik dereceleri, 1 nM konsantrasyonda FPPS enzimini inhibe etme gücüne bağılı olarak; zoledronik asit=minodronat > risedronat> ibandronat > inkadronat > alendronat > pamidronat olarak sıralanır [13].

Çizelge 2.1.'de aminobifosfonatların potentslik dereceleri görölmektedir [24].

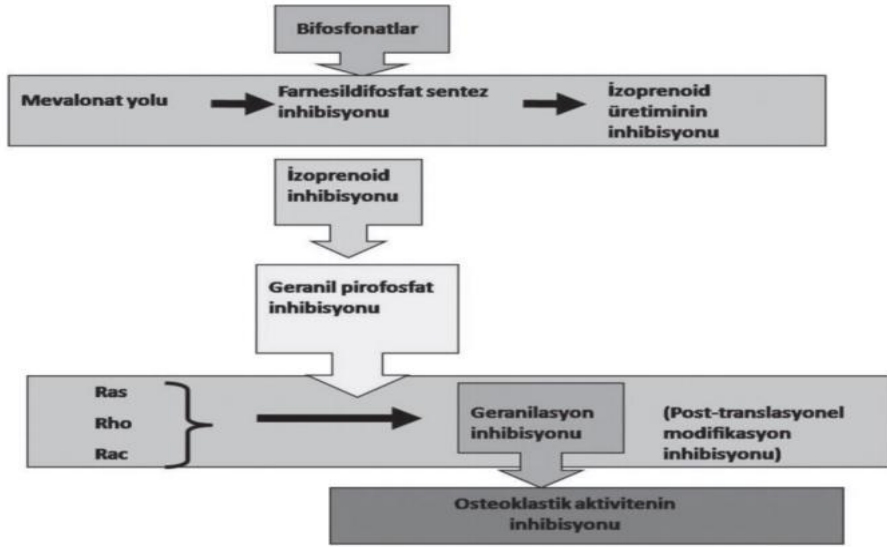
Çizelge 2.1. Aminobifosfonatların potentslik dereceleri

BİFOSFONAT TÜRÜ(Ticari İsim)	RÖLATİF ETKİ
Etidronat (Didronel)	1
Tiludronat (Skelid)	50
Pamidronat (Aredia)	1000-5000
Aledronat (Fosamax)	1000
İbandronat (Boniva)	1000
Risedronat (Actonel)	1000
Zoledronat (Zometa)	10 000+

Çizelge 2.2.'de yaygın olarak kullanılan bifosfonat çeşitlerinin R1 ve R2 zincirlerinde yer alan moleküller görölmektedir [18].

Çizelge 2.2. Yaygın olarak kullanılan bifosfonat çeşitlerinin R1 ve R2 zincirlerinde yer alan moleküller

<i>BİFOSFONAT TÜRÜ</i>	<i>R1 ZİNCİRİ</i>	<i>R2 ZİNCİRİ</i>
Etidronat	OH	CH ₃
Klodronat	Cl	Cl
Pamidronat	OH	CH ₂ C ₆ H ₄ NH ₂
Alendronat	OH	(CH ₂) ₃ NH ₂
Risedronat	OH	CH ₂ -3-pyridine
Tiludronat	H	CH ₂ -S-phenyl-Cl
Ibandronat	OH	CH ₂ CH ₂ N(CH ₃)(pentyl)
Zoledronat	OH	CH ₂ -imidazole



Şekil 2.3. Mevalonat yolu içinde bifosfonatların rolü

2.4. Bifosfonatların Farmakokinetik Özellikleri

Bifosfonatların farmakokinetik ve farmakodinamiklerinin absorpsiyon, dağılım, kemik dokusunda retansiyon, kemik dokusundan eliminasyon, renal atılım ve osteoklastik aktiviteyi inhibisyon fazlarından oluştuğu bilinmektedir [24].

Bifosfonatlar, oral veya intravenöz olarak uygulanmaktadır. Oral yoldan kullanılan bifosfonatların emilimi tüm gastrointestinal sistem boyunca paraselüler taşıma ile gerçekleştirilir ancak bu miktar oldukça düşüktür [24, 25]. Nitrojen içeren bifosfonatlardan alendronat, risedronat ve ibandronatın gastrointestinal emilim oranı % 0.7 civarında iken nitrojen içermeyen bifosfonatlardan olan etidronat ve klodronatın emilim oranları % 2-2,5 arasında değişmektedir. Oral yolla alınan bifosfonatların düşük biyoyararlanımının, zayıf orandaki lipofilik özelliklerinin epitel bariyerleri boyunca transsellüler taşınmanın engellemesiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir [25]. Aynı zamanda bifosfonatlar ile beraber alınan gıdalar ve kalsiyum, magnezyum, alüminyum içeren sıvıların da bu oranı düşürdüğü bildirilmiştir. Bunun yanında gastrik pH' ın artması ile birlikte emilimin de arttığı gösterilmiştir [24].

Bifosfonatlar, absorbe edildikten sonra dağılımları öncelikli olarak kemik dokusunda olsa da, böbreklerden atımları gerçekleşmeden önce karaciğer, dalak gibi yumuşak dokulara

da bir miktar dağılım gerçekleşir. Oral ve intravenöz bifosfonatların kan dolaşımındaki yarılanma süresi 0.5 saatten en çok 2 saate kadar değişebilir ve bu da kemik matriksine hızlı tutulumlarını açıklar [26].

Oral bifosfonatlara göre intravenöz bifosfonatların biyoyararlanım oranı, 140 kat daha fazladır. İntravenöz olarak uygulanan bifosfonatlar, %30-40 oranında renal klirens uğrarlar. Kalan %60-70'lık bölümleri, tüm iskelet sistemindeki hidroksiapatite bağlanır. Oral yolla alınan bifosfonatların sadece % 0.64'lük kısmı sistemik dolaşımda kalır, %30-40'lık kısmı ise böbreklerden atılır [27].

2.5. Bifosfonatların Etki Mekanizması

Bifosfonatların etki mekanizmaları ve kemik metabolizması üzerindeki etkileri oldukça karmaşık olup kemik remodelasyonunun biyokimyasal ve hücrel metabolik yolu üzerinden gerçekleşir [24].

2.5.1. Osteoklastik aktivitenin inhibisyonu

Bifosfonatların birincil ve en önemli etkileri osteoklastik aktivitenin inhibisyonudur. Bifosfonatlar kemik dokusunda aktif remodelasyon olan alanlarda hidroksiapatit kristallerine yüksek afinite göstererek bağlanırlar. Kemik rezorpsiyonu gerçekleştiğinde hidroksiapatit kristallerinden ayrılan bifosfonatlar osteoklast hücreleri içine girerek etki gösterir [2, 3]. Nitrojen içermeyen, yani 1. jenerasyon bifosfonatlar, osteoklastlar içerisinde ATP toksik analoglarına dönüştürülüp sitotoksik etki gösterirler, böylece hücre ölümü gerçekleşir [19, 28]. Nitrojen içeren bifosfonatlar, yani aminobifosfonatlar ise kolesterol üreten mevalonat yolu üzerinden etki gösterirler [2, 28]. Mevalonat yolu anahtar enzimlerinden biri olan FPPS enzimini inhibe etmeleri sonucunda guanozintrifosfat bağlayan (GTPaz) Ras, Rho ve Rac proteinlerinin prenilasyonu için gereken isoprenoid yağları üretilemez. Protein prenilasyonunun engellenmesi, osteoklastların içinde veziküler taşımanın bozulmasına sebep olur. Böylece osteoklastın kemik rezorpsiyonunu oluşturabilmesi için gereken yüzey özellikleri oluşamaz ve osteoklastik aktivite inhibe edilmiş olur [2, 23]. Bifosfonatlar aynı zamanda osteoklast differansiasyonunu inhibe ederek osteoblastları osteoklast inhibitör faktör salınımı

yönünde stimule eder. Böylece osteoklast sayısı ve kemik rezorpsiyon kapasitesi azalır. Kemik rezorpsiyonu ve buna eşlik eden kemik morfojenetik protein (KMP) ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 ve 2 gibi (IL61 ve IL62) kemik indüksiyon proteinleri olmadan eski kemik dokusu bölgeden uzaklaştırılmaz ve osteoid oluşmaz, dolayısıyla kemik yapının ileri derecede bozulur. Osteositler ömürlerini tamamladıkları zaman geride ölü kemik bırakarak yok olurlar. Süregelen bu durum kemik mineralizasyonunu arttırırken kemiği daha az elastik ve osteositlerden daha yoksun hale getirir [29].

2.5.2.-Antitümöral etki

Bifosfonatların osteoklastik aktivitenin inhibisyonu etkisi kadar önemli olan diğer etkisi ise anti-tümöral etkidir. Kemik metastazları, metastaz hücrelerinin osteoklastları kemik rezorpsiyonu gerçekleştirilmesi için uyarması sonucu kemik dokusunda osteolizis oluşmasıyla gelişirler. Bu durum, bifosfonatların kemik rezorpsiyonu üzerindeki güçlü inhibisyon etkileri sebebiyle osteolizis sonucu kemik metastazı görülen hastalarda kullanımı endikasyonunu doğurur. Yapılan hayvan çalışmalarında, bifosfonatla tedavi edilen gruplarda osteolitik lezyonlar ve iskeletsel tümör invazyonunda azalma olduğu rapor edilmiştir. Tümör invazyonundaki azalma, kanser hücrelerinin kemik dokusuna adezyonunun engellenmesi yoluyla doğrudan antitümöral etki ile gerçekleşir [22, 30].

2.5.3. Antianjiyogenik etki

Bifosfonatların önemli özelliklerinden biri de antianjiyogenik etkiye sahip olmalarıdır. Yapılan in vitro çalışmalarda nitrojen içeren bifosfonatlardan zoledronik asit infüzyonu sonrası kan dolaşımında, özellikle osteoblastik aktivite kaynaklı vasküler endotelial büyüme faktörü (VEBF) ve anjiyopoitein-1 (ANG-1) gibi pro-anjiyogenik faktörlerin konsantrasyonunun azaldığı bildirilmiştir. Aynı zamanda bifosfonatların endotelial hücrelerin adezyonu, migrasyonu ve sağkalımlarını içeren anjiyogenik süreç üzerinde doğrudan inhibisyon etkisi olduğu gösterilmiştir. Bifosfonatların bu şekilde tümör anjiyogenezi inhibe ederek anti-kanser özellikleri olduğu düşünülmektedir [31]. Ancak tüm bifosfonat türleri, anjiyogenezis üzerinde inhibisyon etkisi yaratmaz. Örneğin yapılan hayvan çalışmalarında nitrojen içermeyen bifosfonatlardan klodronatın endokondral

kemik formasyonu sırasında revaskülarizasyon ve anjiyogenezis üzerinde olumsuz etkisi olmadığı rapor edilmiştir. Yapılan başka hayvan çalışmalarında nitrojen içeren bifosfonatlar ile tedavi edilen gruplarda karsinoma lezyonlarında makrofaj infiltrasyonunda tümör mikroortamında azalan VEBF ve matriks metalloproteinaz (MMP-9) düzeylerindeki azalışa bağlı olarak düşüş gözlenmiştir. Makrofajlar tarafından üretilen MMP-9, hücre ekstrasellüler matriksinden VEBF salınımı düzenleme görevini üstlenir. Nitrojen içeren bifosfonatların tümöral mikro-ortam ile ilişkili makrofajlar üzerindeki bu etkisi tümöral anjiyogenezis üzerinde dolaylı olarak inhibisyon etkisi olduğunu göstermektedir [32, 33].

2.5.4. Osteoblastlar üzerindeki etki

Yüksek dozlarda bifosfonatların osteoblastların proliferasyonu, differansiyasyonları ve apoptozislerini engellediği gibi olumsuz etkilerinin bilinmesine karşın bifosfonatların osteoblastlara olan etkisi osteoklastlara olan etkisi kadar iyi açıklanamamıştır [31].

2.5.5. Oral yumuşak doku hücreleri üzerindeki etki

Bifosfonatların tümör hücreleri üzerindeki apoptozisi indüklemeye, tümör hücrelerinin adezyon ve invazyonunun engellenmesi gibi etkilerinin oral yumuşak doku hücreleri üzerinde de geçerli olduğu bildirilmiştir. Nitrojen içeren bifosfonatların, oral keratinositlerin hücresel proliferasyonlarını inhibe ettiğinin bilinmesine karşın apoptotik etkileri belirsizdir. Keratinosit proliferasyonu olmadan oral mukozada yara iyileşmesi olumsuz etkilenir. Nitrojen içeren bifosfonatlar, oral mukoza fibroblast hücrelerinde de proliferasyonun baskılanmasına sebep olmalarına karşın apoptotik etkileri ile ilgili kesin veri yoktur [34, 35]. Scheper ve arkadaşları [36] en az 2.5×10^{-7} mol/L zoledronat konsantrasyonunun insan gingival fibroblast ve keratinosit hücre kültürleri üzerinde apoptozisin, 1×10^{-6} mol/L konsantrasyonda ise hücre proliferasyonunda dikkate değer miktarda düşüş gözlemlendiğini bildirmişlerdir. Correia ve arkadaşları [37] ise 1×10^{-6} mol/L konsantrasyonda alendronatın, insan periodontal ligament hücrelerinin ömürlerinde azalmaya ve hücre morfolojilerinde patolojik değişime sebep olduğunu rapor etmişlerdir.

2.6. Bifosfonatların Klinik Endikasyonları

- ✓ Bifosfonatlar, postmenapozal dönemdeki kadınlarda görülen osteopeni ve osteoporözün tedavisinde profilaktik veya terapötik amaçlı olarak oldukça yaygın kullanım alanı bulmuştur [29, 38]. Özellikle ileri yaştaki kadın hastalarda femur fraktürü, immobilizasyon ve mortalite riskini azaltmaları, bu endikasyon ile kullanımının yaygın hale gelmesini sağlayan önemli faktörlerdir [38]. Bifosfonatlar aynı zamanda glukokortikoid ile ilişkili osteoporöz tedavisinde de kullanılmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, erkeklerde görülen osteoporözün tedavisinde alendronatin etkili olduğu rapor edilmiş, hatta bu ilacın erkeklerde görülen osteoporotik fraktürlerde kullanım endikasyonu için lisans alınmıştır [39].
- ✓ Bifosfonatlar, Paget hastalığı'nın ağrı tedavisinde ve alkalin fosfataz seviyelerini normalize etmek amacıyla kullanılırlar. Tüm bifosfonatların Paget hastalığının tedavisinde etkinliği olmasına rağmen bu endikasyonda en sık nitrojen içermeyen bifosfonatlar grubundan Didronel (Etidronat) ve Skelid (Tiludronat) kullanılmaktadır [29, 40].
- ✓ Bifosfonatların kemiklerde tümör benzeri osteolitik lezyon tablosuyla izlenen fibröz displazi hastalığının tedavisinde de kullanım endikasyonu bulunmaktadır. [29, 39] Fibröz displazi görülen hastalarda nitrojen içeren bifosfonatlardan pamidronatin kümülatif dozlarıyla yapılan tedavi sonrası genellikle uzun kemiklerde tutulum gösteren displastik lezyonlarla ilişkili ağrının azaltıldığı, yine uzun kemiklerde görülen litik lezyonların densitesinde ise artış izlendiği rapor edilmiştir [39].
- ✓ Özellikle bazı nitrojen içeren bifosfonatların şiddetli osteogenezis imperfekta görülen çocukların tedavisinde kullanım endikasyonu rapor edilmiştir [29, 39]. Tip 1 kollajen zincirini kodlayan genlerde mutasyon ile karakterize bir hastalık olan osteogenezis imperfekta görülen çocuklar üzerinde yapılan klinik çalışmalar, pamidronat tedavisi ile kemik densitesinde artış, ağrı ve uzun kemiklerde görülen sakatlık ve patolojik fraktürlerde azalma sağladığını göstermiştir [39]. Ancak son dönemde bu endikasyon, çocukların bifosfonat kullanımında ortaya çıkan ve büyümekte olan iskelet üzerinde bifosfonatların yüksek toksisite riski açısından sorgulanmaktadır [29].

- ✓ Bifosfonatlar, multipl myelom ve kemiğe metastaz özelliği gösteren, meme, prostat, akciğer, tiroid ve böbrekten gelişen malign tümörlerin tedavisinde, iskeletsel morbidite ve metastazların sebep olduğu kemik ağrılarının azaltılmasında ve antitümöral antianjiyogenik etkileri sebebiyle geniş kullanım endikasyonuna sahiptir [19, 29, 30, 41]. Kanserler, kemiği tek başına rezorbe etmedikleri için RANK ligand (RANKL) ve diğer osteoklast stimüle edici faktörleri salgılayarak osteoklastik aktiviteyi kullanarak lokal bir mekanizma oluşturup öncelikle kemik dokusunda osteolizis, sonra da bu osteolizis sonucu oluşan kemik kavitelerini malign tümör dokusuyla doldurup metastaz yaparlar [29, 41]. Dolayısıyla multipl myelom ve kemik metastazı görülen kanserlerin tedavisinde bifosfonatların osteoklastik aktiviteyi inhibe etme etkisinden de faydalanılır [2, 19, 23, 28].
- ✓ Bifosfonatlar, multipl myelom ve metastatik kemik tümörlerinin yarattığı hiperkalseminin tedavisinde önemli bir yere sahiptir [19, 29, 41]. Malign hiperkalsemi en sık akciğerin küçük hücreli karsinomu, multipl myelom, prostat karsinomu ve nadiren orofaringeal skuamöz karsinomada izlenir [29]. Multipl myelom ve metastatik tümörler özellikle iki mekanizma ile hiperkalsemiye sebep olurlar. Birincil olarak lokal kemik rezorpsiyonunu indükleyen metastatik bölgeler, kanda iyonize kalsiyumun salınımını belirgin miktarda artırır. İkinci mekanizmada ise primer tümörler dolaşıma paratiroid hormon benzeri bir peptid sekresyonu yoluyla ince barsaklarda kalsiyum absorpsiyonunu artırır, kalsiyumun renal salgısını azaltır ve dolaşımdaki iyonize kalsiyumun osteoklastik rezorpsiyonunu önemli miktarda artırır. Özellikle intravenöz olarak kullanılan nitrojen içerikli bifosfonatların bir veya iki dozu, hiperkalseminin ve semptomlarının kısa sürede geri dönüşünü sağlayabilmektedir [29, 41, 42].
- ✓ Ayrıca refleks sempatik distrofi, Gaucher sendromu, ankilozan spondilit gibi hastalıkların tedavisinde ve vertebral kırıklar sonrası görülen akut ağrının azaltılması amacıyla da kullanım endikasyonları bulunmaktadır [2, 22, 39].
- ✓ Aynı zamanda Medronat (R1, R2 = H) ve Oksidronat, (R1 = H, R2 = OH) gibi diğer bifosfonatlar radyoaktif teknesyum ile birlikte kemik sintigrafisi yöntemiyle metastatik kemik hastalıklarının teşhisi için kullanılmaktadırlar [27].

2.7. Bifosfonatların Klinik Kullanımları

Bifosfonatların çok çeşitli uygulama profilleri vardır. Oral tabletler halinde, intravenöz (iv) infüzyon veya enjeksiyon formunda kullanılırlar [2, 4].

Oral bifosfonat rejimi genellikle haftada veya günde tek doz şeklinde uygulanmaktadır. Günlük düzenli kullanımı sonucu gastrointestinal sistemin üst bölgelerinde mukoza irritasyonu yapması nedeniyle haftalık uygulama daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Oral kullanılan bifosfonatın mideye geçişini kolaylaştırmak ve böylece potansiyel özofageal irritasyon etkisini azaltmak için hastalara, tableti bir bardak su ile almaları, en az 30 dakika boyunca günün ilk yiyeceğine kadar yatmamaları veya uzanmamaları, ilacın özellikle yatmadan önce veya sabah yataktan tam olarak kalkmadan önce alınmaması gerektiği bilgilendirmesi yapılır [4].

Çizelge 2.3’de şu anda ABD’de piyasada mevcut bifosfonat ilaçların primer endikasyonları, önerilen dozları, veriliş yolları ve rölatif etki güçleri listelenmiştir [38, 39].

Çizelge 2.3. ABD’de piyasada mevcut bifosfonat ilaçların primer endikasyonları, önerilen dozları, veriliş yolları ve rölatif etki güçleri

BİFOSFONAT TÜRÜ (TİCARİ ADI)	PRİMER ENDİKASYON	KULLANIM YOLU	KULLANIM DOZU	FDA ONAY TARİHİ
Etidronat (Didronel, Procter, Gamble)	Paget hastalığı	Oral	300-750 mg/gün, 6 ay	1977
Tiludronat (Skelid, Sanofi-Aventis)	Paget hastalığı	Oral	400 mg/gün, 3 ay	1997
Klodronat (Bonefos)	Hiperkalsemi	İntravenöz	60 mg/gün, 2-5 gün	2001
Alendronat (Fosamax, Merck)	Osteoporöz	Oral	10/gün mg, 70 mg/hafta	1995
Risedronat (Actonel, Procter, Gamble)	Osteoporöz	Oral	5 mg/ gün, 35 mg/hafta	1998
İbandronat (Boniva, Roche)	Osteoporöz	Oral	2,5 mg/gün, 150 mg/ay	2003 2005
Zoledronat (Reclast, Novartis)	Osteoporöz	İntravenöz	5 mg/yıl	2001
Zoledronat (Zometa, Novartis)	Kemik metastazı	İntravenöz	4 mg/3 hafta	2001
Pamidronat (Aredia, Novartis)	Kemik metastazı	İntravenöz	90 mg / 3 hafta	1991

İntravenöz uygulama için enjeksiyonluk bifosfonat solüsyonları, steril enjeksiyonluk su ile hazırlanmış çözeltisi, kalsiyum içermeyen infüzyon çözeltisi (% 0.9 luk sodyum klorür veya % 5 lik glikoz çözeltisi) ile seyreltilir. İntravenöz bifosfonatlar ile tedavi protokolü genellikle her 3 veya 4 haftada bir 15 dakikalık sürede değişen miktarlarda dozun damar yoluyla verilmesi şeklindedir [2, 43].

2.8. Bifosfonat Kullanımının Sistemik Yan Etkileri

2.8.1. Gastrointestinal yan etkiler ve özofagus kanseri

Oral bifosfonatların intestinal kanaldan çok az miktarda emilmesi yüksek miktardaki ilacın gastrointestinal mukoza ile temas etmesine yol açar. Bu mukozal irritasyon; bulantı, kusma, epigastrik ağrı, yanma, reflü ve dispepsi gibi yan etkilere de yol açabilmektedir. Özellikle 1. jenerasyon bifosfonatlardan etidronat ve klodranatın yüksek miktarlarına bağlı diyare görülme olasılığı mevcuttur. Daha nadir olmasına rağmen ciddi seyredebilen özofagial ülserasyonun oral pamidronat veya alendronat kullanımından sonra daha sık geliştiği bildirilmiştir [44]. Literatürde hakkında daha çok olgu serileri ile yapılmış çalışmalar mevcut olan bifosfonat kullanımına bağlı özofagus kanseri hipotezi hakkındaki bilimsel veriler olası patofizyolojik mekanizmayı açıklayabilecek kalitede olmamasına rağmen yapılmış çalışmalara göre özofajial hastalığı olan veya yutma güçlüğü çeken kişilerde oral bifosfonat kullanımından kaçınılması gerektiği söylenebilir [45].

2.8.2. Renal yan etkiler

Bifosfonatlar herhangi bir değişime uğramadan böbreklerden atıldıkları için intravenöz uygulamalarda kandaki yüksek bifosfonat ilaç konsantrasyonları, akut renal problemlere sebep olabilir ancak oral kullanılan bifosfonatların terapötik dozlarında bu etki rapor edilmemiştir. Buna rağmen 30 ml/dk'dan düşük kreatinin klirensi olan hastalarda, oral ve intravenöz bifosfonat kullanımından kaçınılması gerektiği bildirilmiştir [4, 44].

2.8.3. Atrial fibrilasyon

Düzenli bifosfonat kullanımının özellikle hipertansif, diyabetik, kalp anomalisi veya kalp yetmezliği bulunan kadın hastalarda atriye fibrilasyon riskini artırdığı düşünülmesine rağmen yakın zamanda yayınlanan bir meta analize göre bifosfonatların atrial fibrilasyon ile ilişkili olmadığı rapor edilmiştir [4, 42, 46].

2.8.4. Oküler inflamasyon

Bifosfonatların konjunktivit, irit, episklerit, sklerit ve üveit gibi çeşitli oküler inflamasyonlarla ilişkili olabileceğini iddia eden bazı literatürler bulunmaktadır. Bu durumun intravenöz kullanım ile özellikle de zoledronik asit ile tedavi edilen olgularda daha sık görüldüğü bildirilmiştir. Bu komplikasyonların doza bağımlı olduğu, böbrek fonksiyonlarının bozulmasının bir sonucu olarak ortaya çıktığı rapor edilmiştir [1].

2.8.5. Atipik femoral (subtorakanterik) veya diafizal kırıklar

Günümüzde bifosfonatların osteoporöz kaynaklı kırık riskini azalttığını bildiren sayısız literatüre rağmen, yakın zamanda yapılan birçok araştırma, uzun süreli bifosfonat kullanımının atipik femoral kırıklar ile ilişkili olduğunu bildirmektedir [31, 47].

Schilcher ve arkadaşlarının [47] 2015 yılında yayınladıkları çalışmada, atipik femoral fraktür görülme riski ile bifosfonat kullanımı arasındaki ilişkinin, özellikle bifosfonat kullanım süresiyle yakından ilgili olduğu rapor edilmiştir. Bifosfonat tedavisi süresi uzadıkça bu riskin arttığı, tedavinin bırakılması ile hızla azaldığı, özellikle aledronat kullanan hasta grubunun, risedronat kullanan hastalara göre daha fazla risk altında olduğu bildirilmiştir. İlacın bırakılması ile fraktür görülme riskinde görülen hızlı düşüşün, bifosfonatların atipik fraktürlere mikroçatlaklar ile hasar görmüş kemik sahalarındaki remodelasyonu engellemeleriyle sebep oldukları hipotezini desteklediği düşünülmektedir. Bifosfonatlar kan dolaşımından sonra bu alanlarda birikirler. İlaç alınımı durduktan sonra bu alanlardaki bifosfonat etkileri de azalır ve çatlak gelişimi lokalize remodelasyon ile durdurulabilir.

Amerikan Kemik ve Mineral Araştırma Derneği tarafından, atipik femoral kırıklar hakkında 2014 yılında yayınladığı güncellenmiş bildiriye göre [48], bifosfonat kullanımı ve atipik kırıklar arasında bir ilişki olduğu hakkında epidemiyolojik kanıt rapor edilmiştir. Özellikle 3 yıldan uzun süren bifosfonat kullanımı bulunan hastalarda bu tip kırıklara daha fazla rastlandığı, bifosfonat kullanımı bırakıldıktan sonra fraktür görülme riskinin azalabileceği bildirilmiştir. Bifosfonat kullanımı bulunan hastalarda atipik femoral fraktür görülme göreceli risk oranı yılda 100,000 bireyde 2.1 ve 128 olgu arasında, mutlak risk oranı ise 3.2 ve 50 olgu arasında olarak rapor edilmiş uzun süreli bifosfonat kullanımı ile bu riskin yılda 100 olgu üzerine çıkabildiği bildirilmiştir.

2.8.6. Dış kulak kanalında osteonekroz

Son yıllarda uzun süreli bifosfonat tedavisi ile ilişkilendirilen dış kulak kanalında osteonekroz olguları ile ilgili çok sayıda olgu raporu yayınlanmıştır. Oldukça nadir izlenen bu komplikasyon 2 yıldan daha uzun süreli bifosfonat tedavisi ile ilişkilendirilmektedir. Aynı zamanda rapor edilen olguların büyük bir kısmında streoid kullanımı, kemoterapi ve dış kulak yolu iltihabı, bu bölgeye yönelik cerrahi operasyon uygulaması ve pamuk kulak çubuğu kullanımı gibi lokal risk faktörleri bulunduğu bildirilmiştir. Kulak bölgesi semptomları bulunan ve bifosfonat tedavisi altında olan hastalarda bu komplikasyonun görülebileceği akılda tutulmalıdır [49].

Bunların dışında literatürlerde bifosfonat kullanımına bağlı olarak kemik, eklem veya kas ağrıları, yüksek ateş, titreme, miyalji ve artralji gibi intravenöz aminobifosfonat (pamidronat, zoledronik asit ve ibandronat) uygulamaları ile ilişkilendirilen kısa süreli akut faz reaksiyonları gibi sistemik yan etkilerin görülebileceği bilgisi rapor edilmiştir [22, 28, 44].

2.9. Bifosfonat Kullanımının Oral Kavitedeki Yan Etkileri

2.9.1. Dış sürme gecikmeleri

Pediyatrik popülasyonda bifosfonatların dentisyon üzerindeki potansiyel etki süreci hala tam olarak aydınlatılamamış olsa da bifosfonatların osteoklastik aktiviteyi baskılaması

sonucu daimi dişlerin sürmesi için gerekli olan kemik rezorpsiyonu ve eksfoliasyon sürecinin gecikebileceği bildirilmiştir [50].

2.9.2. Oral mukoza irritasyonu

Bifosfonatların özellikle özefageal ve gastrik irritasyon ile sonuçlanan yumuşak dokular üzerindeki yan etkileri göz önüne alınarak farklı yumuşak dokular üzerindeki etkisini araştıran birçok çalışma yürütülmektedir [34]. Oral yolla kullanılan alendronat tabletlerinin hasta tarafından yanlış kullanımına bağlı olarak tabletin oral mukozaya direkt teması sonucu irritasyon ve oral ülserlere sebep olduğu bildirilmiştir [51].

2.9.3. Osteonekroz

Osteonekroz; kemiğin kanlanması / beslenmesinin çeşitli iç ve dış etkenler ile geçici veya kalıcı olarak bozulması sonucu kemik dokusunun cansız hale gelmesidir. Osteonekroz aynı zamanda avasküler nekroz, aseptik nekroz ve iskemik nekroz olarak da isimlendirilir. Aynı anda tek bir kemiği etkileyebileceği gibi birkaç kemiği veya farklı zaman dilimlerinde aynı kemiğin birden fazla yerini etkileyebilir. Her kemiğin etkilenebilmesine karşın kalça, diz ve çene kemiklerinde daha sık görülmektedir [52].

Osteonekrozun etiyolojisinde birincil etken travma da olsa nontravmatik ve idiopatik etkenler de osteonekroza sebep olabilir. Genellikle etiyolojisine bağlı olarak 'posttravmatik osteonekroz' ve 'nontravmatik osteonekroz' olmak üzere ikiye ayrılarak değerlendirilir. Posttravmatik osteonekroz, travma veya cerrahi tedavi sonrası kemiği besleyen kan damarlarında travma sonucunda oluşan hasara bağlı olarak gerçekleşir. Femoral boyun fraktürü veya femoral dislokasyona bağlı olarak en sık femurun proksimalinde izlenir [52]. Nontravmatik osteonekrozun etiyolojisi multifaktöriyel olmakla beraber kortikosteroid ve alkol kullanımına bağlı gelişen olgularla daha sık karşılaşılır. Bunların yanında sistemik lupus eritematozus, orak hücreli anemi gibi hemoglobinopatiler, sitotoksik ajanlar ve radyasyona maruz kalma, nontravmatik osteonekroz etiyolojisinde yer alan diğer faktörlerdir. Kan damarlarının mekanik olarak kesintiye uğraması, trombotik intravasküler tıkanmalar ve ekstravasküler kompresyon, osteonekroza sebebiyet veren üç temel mekanizma olarak bilinir. Özellikle glukokortikoidler ve alkolün, adipositler üzerinden

fonksiyon göstererek, kemik kavitesi içerisindeki basıncın artması ile vasküler kompresyon oluşturdıkları kabul edilmektedir. Azalmış fibrinolitik aktiviteye sahip veya glukokortikoid kullanan hastaların damarlarında oluşan mikro intravasküler tıkanmalar, kemiğin beslenmesinin bozulmasına yol açabilir, sonuç olarak osteonekroz ortaya çıkar [53].

2.10. Medikasyon Kullanımına Bağlı Gelişen Çenelerin Osteonekrozu (*Medication Related Osteonecrosis of The Jaws-MRONJ*)

Çenelerde bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekroz, baş-boyun bölgesine alınan radyasyon tedavisi geçmişi olmayan, bifosfonat grubu ilaç kullanmış ya da kullanmakta olan hastalarda mandibula veya maksillada, 8 haftadan daha fazla süren kemik ekspozu ile karakterize bir durumdur. Bu tablonun görüldüğü ilk olgular 2003 yılında ilk kez Marx, Wang ve Migliorati tarafından klinik olarak detayları ile tanımlanmış ve rapor edilmiştir [54-56]. AAOMS, ilk kez 2007 yılında *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw* 'Bifosfonatlarla ilişkili Çenelerin Osteonekrozu' olarak adlandırdığı bu tablo ve tedavi yaklaşımları ile ilgili bir bildiri yayınlamıştır [57]. 2009 yılında tablo ile ilgili güncel literatürler göz önüne alınarak bildiri güncellenmiştir. Bu bildiride MRONJ tablosunun tanısı ve tedavi stratejilerinin yanında günümüzde kullanılan evrelendirme sisteminin son hali yer almıştır [7]. Son olarak 2014 yılında yayınlanan bildiriye göre daha önce MRONJ olarak adlandırılan bu tablonun ismi, son yıllarda bifosfonatlar dışında antirezortif ve antianjiyogenik ilaçlarla ilişkili çene osteonekroz olgularının artışı göz önüne alınarak *Medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)*= Medikasyonla ilişkili Çenelerin Osteonekrozu olarak güncellenmiştir [5].

Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekroz tablosunun tanımlandığı zamandan itibaren, bu tablonun iskelet sisteminin başka bir bölümünde izlenmediği düşünülmektedir. Ancak yakın zamanda yapılan çalışmalar, uzun süreli oral bifosfonat (Alendronat, Risedronat) kullanımının atipik femoral fraktür oluşmasına sebep olduğuna dikkat çekmektedirler [31, 47, 48]. Bunun dışında yine yakın zamanda uzun süreli bifosfonat tedavisi ile ilişkilendirilen dış kulak kanalında osteonekroz olguları ile ilgili çok sayıda olgu raporu yayınlanmıştır ve konu ile ilgili araştırmalar devam etmektedir [49].

2.10.1. Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozu patogenezinin ait teoriler

İlk MRONJ olgusunun rapor edilmesi üzerinden yıllar geçmiş olsa da hastalığın fizyopatolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamıştır [5, 58]. Konu üzerine yayınlanmış oldukça fazla sayıdaki bilimsel çalışmanın ortaya attığı hipotezler, MRONJ'un sadece çenelerde görülme durumunun değişikliğe uğramış kemik remodelasyonu veya kemik rezorpsiyonunun artmış supresyonu, anjiyogenezisin baskılanması, kronik mikrotravma, doğuştan mevcut/ edinsel bağışıklığın baskılanması, D vitamini eksikliği, yumuşak dokuda bifosfonat toksisitesi, enflamasyon ve enfeksiyon durumlarını içermektedir [5].

Osteoklastik aktivite ve kemik remodelasyonun baskılanması

Osteoklastik aktivite ve kemik remodelasyonun baskılanması, MRONJ patogenezi üzerinde yapılmış neredeyse tüm bilimsel çalışmaların dikkat çektiği, en kabul gören mekanizmadır.

Bifosfonatlar, osteoklast farklılaşması ve fonksiyonunu baskılarken, apoptozislerini artırarak kemik rezorpsiyonu ve remodelasyonunu azaltmaktadırlar. Osteoklast farklılaşması ve fonksiyonu, kemik iyileşmesi ve tüm iskeletin remodelasyonunda yaşamsal bir rol oynamasına rağmen bifosfonatlara bağlı osteonekroz yalnızca maksilla ve mandibulada, birincil olarak da alveoler kemikte izlenir. Diğer kemiklere göre çenelerdeki yüksek remodelasyon oranı, MRONJ'un iskeletin diğer bölümleri yerine çenelerde izlenmesini açıklayabilir [5, 58].

Dixon ve arkadaşları [59], farklı bölgedeki kemik remodelling oranlarını incelediklerinde alveoler krette tibiaya göre 10 kat, mandibulanın inferior sınırındaki kemiğe göre 5 kat ve mandibular kanal seviyesindeki kemiğe göre 3-5 kat daha fazla remodelasyon gerçekleştiğini rapor etmişlerdir. Remodelasyon oranı arttıkça çene kemiklerinde daha fazla oranda bifosfonat tutulumu gerçekleşir ve bifosfonatlar daha yüksek konsantrasyonlarda daha kolay birikirler. Remodelasyon devam ederken kemikte biriken bifosfonat miktarı artar. Diş çekimi gibi bir travma olursa alveoler kemik osteoklastik kemik rezorpsiyonuna yeni kemik oluşumu, dolayısıyla remodelasyonla cevap veremez ve

nekrotik hale gelir [29]. Bifosfonatların mandibulada intrakortikal kemik remodelasyonu üzerindeki etkileri hakkında yakın zamanda yapılan çalışmalara göre, günlük oral alendronat kullanımının intrakortikal kemik formasyonunu baskıladığı, mandibulada bu durumdan en fazla etkilenen alanın alveolar kemik olduğu rapor edilmiştir [58].

Remodelasyonun baskılanması hipotezinin MRONJ fizyopatolojisinde rol alabileceği ve bilimsel çalışmalarda desteklendiği rapor edilmesine rağmen bu hipotez MRONJ'un neden özellikle intravenöz bifosfonatların yüksek dozlarına spesifik olduğunu tam olarak açıklayamamıştır [5, 58].

Enflamasyon/ Enfeksiyon

Enflamasyon veya enfeksiyon uzun zamandır çene osteonekrozlarının önemli bir komponenti olarak düşünülmektedir [5]. Ağız mikroflorasının en baskın mikroorganizması olan *Aktinomiçes İsraili*, MRONJ olgularına yapılan histopatolojik incelemelerde çok yüksek oranda izole edilmektedir. Mukozanın bütünlüğünün bozulduğu durumlarda aktinomiçeslerin kemiğe invaze olup kemikte osteomyelit benzeri klinik bir tablo ile enfeksiyona bağlı nekroz oluşturduğu düşünülmektedir [60]. Ancak histopatolojik incelemelerde Aktinomiçes izole edilmesinin sebebi, ağız ortamına ekspoz olan kemiğin üzerindeki kompleks biyofilm tabakasından etkilenmesi sonucu da olabileceği rapor edilmiştir [5]. Bu bakteri türü oral kavite mikroflorasında yer alır ancak sadece bu türden kaynaklı enfeksiyon tablosu sık izlenmez. Aktinomiçes türlerinin akümüülasyonunun nekrotik kemik yüzeylerine yerleşip fırsatçı enfeksiyonlara sebep olduğu ve bakteriyel invazyonunun özellikle ilerlemiş evredeki MRONJ olguları açısından etiyolojik bir faktör olduğu düşünülmektedir [61].

MRONJ olgularının genellikle immün sistemi zayıf veya baskılanmış olup enfeksiyona açık olmalarının MRONJ gelişimde etkili olabileceği düşünülmektedir. Oral kavitede mevcut herhangi bir enfeksiyon varlığı kolaylıkla osteomyelite benzer bir MRONJ tablosu oluşmasına sebebiyet verebilir. Bununla birlikte özellikle kanser hastalarında ihmal edilen oral hijyene bağlı olarak bakteriyel enfeksiyon kolaylıkla gerçekleşebilir [61, 62].

Anjiyogenezin baskılanması

Anjiyogenez endotelial hücrelerin büyüme, migrasyon ve yeni kan damarlarına farklılaşmasını izleyen ve vasküler endotelial büyüme faktörü gibi moleküllerin varlığını gerektiren bir süreçtir. Osteonekroz, kemiğin kan desteğinin kesilmesi sonucu görülen bir tablo olduğuna göre, anjiyogenezin baskılanmasının, osteonekroz fizyopatolojisinde önemli bir yer tutmakta olduğu açıktır. Yapılan çalışmalarda zoledronik asit ile tedavi edilen hastalarda dolaşımdaki VEGF seviyelerinin düştüğü rapor edilmiştir [5].

Yumuşak doku toksisitesi

Bifosfonatların dokulardaki birincil hedefi osteoklastlar ve kemik içindeki hidroksiapatit olsa da kemikteki bifosfonat yeterli konsantrasyona ulaştığında kemik üzerindeki yumuşak dokuda sitotoksik etkiye sebep olur [5, 63]. Oral mukoza hücrelerinin hücre proliferasyonunu baskılar, hücreler arası bağlantıyı bozar ve hücrel nekroza neden olabilir. Alveol kemikte biriken bifosfonatın oral mukozada sitotoksik etki oluşturmaları sonucu mukoza bütünlüğünün bozulmasıyla yara iyileşmesinin gerçekleşmemesi ve buna bağlı olarak ağız içine ekspoz olan çene kemiklerinde ikincil enfeksiyonların geliştiği, ilerleyen dönemde de ekspoz osteonekrozlara dönüştüğü düşünülmektedir [29, 63].

2.10.2. Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozunun predispozan risk faktörleri

İlaça bağlı risk faktörleri

MRONJ oluşumuna zemin hazırlayan en önemli unsurlar ilaca bağlı olan parametrelerdir. Bunlar;

- Kullanılan Bifosfonat Türü: Bifosfonatlar arasında MRONJ oluşumundan genellikle nitrojen içeren bifosfonatlar sorumlu tutulmakta ise de nitrojen içermeyenlerin de MRONJ'a sebep olabileceği rapor edilmiştir. Nitrojen içeren bifosfonatlar arasında risk oranı en yüksek olan ilaç, bifosfonatlar içinde en potent özellikte olan zoledronik asit olup, sonrasında intravenöz olarak kullanılan pamidronat ve sonrasında ibandronatın bunu takip ettiği bildirilmiştir. Sıralama, alendronat ve

risedronatın oral kullanımı ile devam eder [64]. Hoff ve arkadaşlarının [65] yayınladığı 3994 hastayı içeren kohort çalışmaya göre bisfosfonat osteonekrozunun en fazla yüksek dozda pamidronat ve/veya zoledronik asit tedavisi alan hastalarda izlendiği bildirilmiştir.

- Bifosfonat Kullanımının Terapötik Endikasyonu: MRONJ görülen hastaların çok büyük bir kısmını malign hastalık tanısı alan olgular oluşturmakta olup, MRONJ görülme insidansının en fazla meme kanseri, sonrasında sırasıyla multipl myeloma, prostat kanseri tanısı alan hastalarda fazla olduğu bildirilmiştir [64, 66]. Bu maligniteleri, izole kolon kanserleri, larinks veya farinks kanseri, sistemik mastositoz veya bazı malign hastalıkların kombinasyonları (meme ve prostat kanseri, meme ve böbrek kanseri, meme ve kolon kanseri, multipl myelom ve prostat kanseri) tanısı ile bifosfonat tedavisi gören olgular izler [64]. Bifosfonat osteonekrozunun akciğer ve böbrek kanseri gibi diğer metastatik kanserlerde daha düşük insidans ile izlenmesinin, bu hastalıkların sağkalım oranının düşük olmasına bağlı olarak bifosfonat kullanım süresinin de daha düşük olmasıyla ilgili olduğunu rapor eden çalışmalar mevcuttur [65].
- Bifosfonat Kullanım Yolu: Bifosfonatların intravenöz yol ile kullanılan türlerinin, oral yolla kullanılanlara göre MRONJ oluşturma olasılığı çok daha yüksektir [2, 29, 64, 66]. MRONJ görülme insidansının intravenöz bifosfonat alımından yaklaşık 1 yıl sonra, oral bifosfonat alımından ancak 2-3 yıl sonra arttığı bildirilmiştir [11].
- Alınan Bifosfonat Dozu ve Bifosfonat Kullanım Süresi (Kümülatif doz): Osteonekrozun en önemli predispozan faktörlerinden biri de kullanılan bifosfonatın kullanılan dozu ve süresidir [5, 64]. En etkili bifosfonat olan zoledronik asitin standart uygulama dozu ile 4 haftada bir 4 mg kullanılması halinde çene kemiklerinde 3-12 ay içinde kemiğin ekspoz olmasına yol açabilir. Buna eşit etkili pamidronat dozu, ayda 90 mg, eğer düzenli alınırsa 10-16 ay içinde ekspoz kemik oluşumuna sebep olabilir. Oral bifosfonatlardan alendronat, önerildiği gibi günlük 10 mg veya haftalık 7 mg olarak alındığında yarılanma ömrü biraz daha kısa olduğu için ve oral kullanım ile yavaş absorbe edildiğinden ekspozu yol açması 2 yıl veya daha fazla zaman alır [29].
- Bifosfonat Kullanım Sıklığı: Osteonekroz gelişiminde bir diğer önemli faktör de bifosfonat ilaç kullanım sıklığıdır. İntravenöz olarak yani her ay belirli dozda

bifosfonat kullanan olgularda MRONJ görülme insidansı 100,000 hastada 0-90 arasında iken osteoporöz tedavisi için 3 yıl boyunca yılda bir kez zoledronik asit alan hastalarda MRONJ görülme insidansının % 0. 017 ile daha düşük olduğu, 3 yıldan uzun tedavi alan hastalarda yapılan çalışmalarda da bu insidansın fazla değişmediği bildirilmiştir [11, 67].

Lokal risk faktörleri

- Cerrahi Girişim: Dentoalveoler cerrahi, MRONJ gelişimine sebep olan en önemli lokal risk faktörü olarak görülmektedir. Dentoalveolar girişim; diş çekimi, dental implant uygulaması, periapikal cerrahi ve kemik cerrahisini içeren periodontal cerrahileri içermektedir [7].

MRONJ görülen hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda diş çekiminin % 52-61 arasında değişen oranda predispozan faktör olduğu bildirilmiştir [5]. İntravenöz bifosfonat (baskın olarak zoledronik asit) alan olgular üzerinde yapılan bir kohort çalışmada diş çekiminin MRONJ oluşumu riskini 33 kat artırdığı rapor edilmiştir [68]. Oral bifosfonat kullanan hastalarda diş çekimini takiben MRONJ görülme riskinin % 0.5, intravenöz bifosfonat kullanan kanser hastalarında diş çekimi sonrasında MRONJ görülme riskinin % 1.6-14.8 arasında değiştiği bildirilmiştir [5].

- Cerrahi Girişim Dışındaki Lokal Risk Faktörleri: Literatürde cerrahi girişim dışındaki lokal risk faktörleri sonucu MRONJ gelişen vaka oranı % 40 olarak rapor edilmiştir. Bu olgular lokal travma, dental-periodontal hastalıklar ve anatomik anomaliler olarak sıralanabilir. Özellikle yaşlı hastalarda dental çürük ve periodontal hastalıkların lokal cerrahi girişim ihtiyacı yaratabilmesinin yanında bu protez kullanımının MRONJ gelişimi için risk faktörü olduğu bildirilmiştir [69, 70].

Hareketli protez kullanımının, alveolar kemik üzerinde yarattığı kronik basınç da MRONJ gelişimi açısından bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Bunun dışında uzun süreli bifosfonat tedavisi gören hastalarda torus varlığının da MRONJ gelişimi açısından risk yarattığı bildirilmiştir [70, 71].

Bazı hastalarda MRONJ gelişimine sebep olacak hiçbir faktör bulunamamıştır. Bu olgular literatürde 'spontan gelişim' olarak rapor edilmiştir [70]. Marx ve arkadaşları

[72], özellikle oral bifosfonat kullanan osteoporotik hasta grubunda yaptığı çalışmada % 50 hastada MRONJ tablosunun spontan formda geliştiğini bildirmiştir.

- **Anatomik Faktörler:** MRONJ oluşumunda anatomik risk faktörlerinin rolü hakkındaki yeni bilgiler sınırlıdır. MRONJ'un daha sık olarak % 73 oranda mandibulada, % 22.5 oranda maksillada, her iki çenede de % 4.5 oranda izlendiği bildirilmiştir [5]. Mandibulada mylohyoid çıkıntı bölgesinde, her iki çenede de üzerinde mukozanın incelendiği torus ve kemik egzostozları bulunan bölgelerde MRONJ görülme sıklığının daha fazla olduğu izlenmiştir [73]. Zoledronik asit ile tedavi gören kanser hastalarında protez kullanımının osteonekroz oluşma riskini artırdığı rapor edilmiştir [68].
- **Mevcut Oral Hastalıklar:** Bifosfonat kullanan hastalarda periodontal hastalık veya periapikal patolojiler gibi enflamatuvar hastalıkların bulunması, önemli bir risk faktörüdür. MRONJ bulunan kanser hastalarında mevcut enflamatuvar dental hastalıkların % 50 oranda risk faktörü olduğu, ayrıca dental hastalıkların tedavisi amacıyla yapılan diş çekimlerinin de MRONJ açısından büyük bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir [74].
- **Demografik, Sistemik ve Medikal Faktörler:** Yaş ve cinsiyet, risk faktörü olarak kabul edilmektedir. MRONJ görülme riskinin en fazla kadın hastalarda olduğu bildirilmiştir. Pediatrik hasta grubunda MRONJ olguları hakkında literatürde oldukça sınırlı bilgi mevcuttur ve rapor edilmiş mevcut bir MRONJ olgusu bulunmamaktadır [5]. Kortikosteroid kullanımının MRONJ oluşum riskini artırdığı birçok bilimsel çalışma tarafından rapor edilmiştir [65, 75]. Marx, intravenöz bifosfonat kullanan hastaların % 45'inin ek olarak steroid tedavisi gördüklerini bildirmiştir. Steroidlerin kollajen sentezi ve yara iyileşmesi üzerindeki olumsuz etkilerine rağmen, deksametazon hücre membranını stabilize ederek intravenöz ilaç uygulamasının olumsuz etkilerini ve ödemi önlemek amacıyla kanser hastalarında kullanılmaktadır. Steroid kullanmamış bireylerde izlenen bifosfonat kaynaklı osteonekroz olgularının da yüksek oranda görülmesi steroidlerin osteonekroz gelişiminde etken olduğu varsayımını zayıflatmakla beraber steroid kullanımının iyileşmeyi güçleştiren bir komorbidite olduğu hipotezini savunmaktadır. Yine de bu hastalarda steroid kullanımının risk arttırıcı faktör olarak göz ardı edilemeyeceği ve bu konuda ileri klinik çalışmaların daha net sonuçlar ortaya koyabileceği düşünülmektedir [29].

Antirezorptif ilaçlarla beraber kullanılan antianjiyogenik ilaçların da osteonekroz gelişim açısından risk oluşturduğu rapor edilmiştir. Silofosfamid, eritropoietin, talidomid gibi ilaçların da MRONJ açısından risk oluşturduğu bildirilmiştir [5, 11].

Kanser hastalarında diyabet ve demir eksikliği anemisi (hemoglobin < 10g/dL) gibi komorbidite durumlarının MRONJ açısından risk oluşturdukları bildirilmiştir. Bunun dışında ilerlemiş yaş ve kronik obstrüktif pulmoner hastalığı da MRONJ açısından komorbidite olarak kabul edilir [29].

Tütün ürünlerinin kullanımının MRONJ oluşumu açısından risk oluşturduğu belirtilmesine rağmen bu konuda birbiriyle çelişen sonuçlar elde edilen çalışmalar mevcuttur. Bazı çalışmalarda alkol ve sigaranın direkt olarak risk faktörü olmadığı ancak mevcut MRONJ olgusunun gidişatını olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir [5, 11].

Genetik Faktörler: Literatürde tek nukleotit polimorfizminin MRONJ gelişimi ile ilişkili olabileceğini bildiren çalışmalar mevcuttur. Bu gen polimorfizmlerinin özellikle kemik turnover ve kollajen formasyonu ile ilişkili genlerde yerleşmiş olduğu belirtilmektedir [5]. Matriks metalloproteinaz-2 (MMP-2), sitokrom P450 ve araşidonik asit metabolizması ve kolesterol biyosentezinde etkili olup anjiyogenezis ve osteoblast differansiyasyonunda görev alan CYP2C8 genlerindeki polimorfizmin MRONJ gelişimi ile ilişkili olabileceği bildirilmiştir [11].

2.10.3. Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozunun klinik bulguları

AAOMS, 2014 yılında güncellediği bildiride ilaç kullanımına bağlı çene kemiklerinde oluşan osteonekrozların kesin tanısı için 3 karakteristik özellik belirlemiştir;

- Devam etmekte olan ya da geçmişte alınmış olan antirezorptif veya antianjiyogenik ajan tedavisi
- Baş-boyun bölgesinde daha önceden radyoterapi uygulanmamış olması
- Maksillofasiyal bölgede 8 haftadan uzun süredir mevcut durumdaki ekspozite veya intraoral/ekstraoral fistül yoluyla sondlanarak ulaşılabilen nekrotik kemik varlığı [5]

Klinik olarak yumuşak doku örtüsü bulunmayan, çıplak nekrotik kemik olarak izlenirler. Asemptomatik olup aylarca bu şekilde kalabildikleri gibi ağrı, ilgili bölgelerdeki dişlerde mobilite, mukozada şişlik ve eritem gibi semptomlarla görülebilirler [76]. Daha önce de belirtildiği gibi MRONJ, % 73 gibi büyük bir oranda mandibulada, % 22.5 oranda maksillada, her iki çenede de % 4.5 oranda izlenmektedir [5]. Molar bölge, her iki çenede de en çok etkilenen bölge olup tüm olguların % 88'lik bölümünü kapsar. Bu durum Marx tarafından doğal oklüzyonun, implant kronlarının veya o bölgede alveolar kemik üzerinde yer alan hareketli protezlerin meydana getirdiği okluzal kuvvetlerin bir sonucu olduğu, okluzal kuvvetlerle beraber bu bölgelerde kemik yenilenme/remodelasyonunun artması sonucunda molar bölgelerin bifosfonatların birikimine maruz kalmasına sebep olması şeklinde açıklanmaktadır [29].

Bifosfonat kullanımına bağlı oluşan osteonekrozların en birincil klinik bulgusu ekspoze nekrotik kemik görüntüsü iken bunun dışında spesifik olmayan bazı bulguları şunlardır [29, 76, 77]:

- Nekrotik kemiğin çevre yumuşak dokusunda enfeksiyon olması halinde hiperemi, ödem, ağrı, püy drenajı olup bazen bu tabloya lenfadenopati de eşlik edebilir.
- İyileşmeyen çekim soketleri,
- İlgili bölgedeki dişlerde tutulumla ilgili olarak ağrı ve mobilite,
- Kemik ağrıları,
- İntraoral/ekstraoral şişlik,
- Mukozal/gingival intraoral fistül,
- Ekstraoral fistül,
- Maksiller sinüs bölgesi tutulumunda aktif püy drenajı ile veya püy drenajı olmadan sinüzit, oroantral fistül ve mukoperiosteal genişleme,
- Patolojik fraktürler,
- Dudaklarda parestezi/hipoestezi.

Otto ve arkadaşlarının [64], 66 onkolojik hasta üzerinde yaptıkları MRONJ' un klinik durumu, dağılımı ve karakteristik özelliklerini araştıran çalışmalarında, ekspoze kemiğin MRONJ hastaları arasında % 93.9 oranda yani en sık görülen bulgu olduğunu, hastaların

% 78.8'lik kısmında ağrı olduğunu, % 68.2'lik kısmında ise lokal yara iyileşmelerinde problem hissettikleri rapor edilmiştir. Lokal inflamasyon bulguları % 63.6 oranda izlenirken, intraoral-ekstraoral şişlik hikayesi hastaların % 51.5'lik kısmında bildirilmiştir. İntraoral-ekstraoral fistül formasyonu ise %42.4 oranda aktif püy drenajı ile birlikte hastaların % 40.9'luk kısmında izlenmiştir.

2.10.4. Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozunun radyolojik bulguları

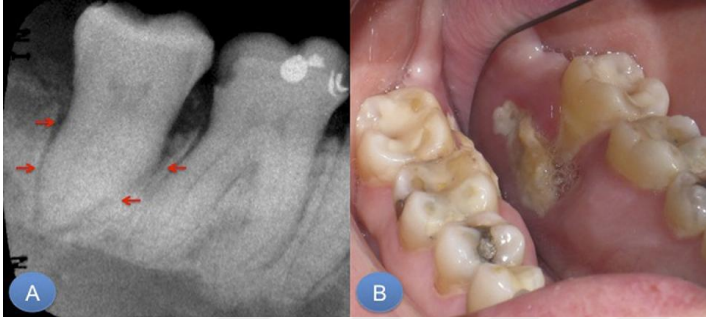
MRONJ tablosunun tanı ve teşhisinde anamnez ve lezyonun klinik görünümü temel olarak yer alsa da lezyonun radyolojik olarak görüntülenmesi ile osteonekroz görülme riski, mevcut osteonekroz sınırlarının belirlenmesi, tedavi protokolü seçimi durumlarında klinisyene büyük fayda sağlamaktadır [14].

Bifosfonat kullanımına bağlı oluşan osteonekrozun radyolojik olarak tanısal ve karakteristik bulgularının olmamasına karşın hastalığın başlangıç ve geç fazlarında spesifik olmayan çeşitli radyolojik bulgular izlenir (Çizelge 2.4.) [59].

Geleneksel radyografilerde (intraoral ve panoramik radyografiler), alveoler kemiğin periferinde osteoskleroz, lamina durada diffüz sklerozla birlikte kalınlaşma ve periodontal ligament aralığında genişleme (Resim 2.1) MRONJ'un erken bulguları olarak rapor edilmiştir.[11] Normal oklüzyon durumunda dişlerin kök apeksi ve furkasyon bölgesinin tepesinde baskı kuvveti gözlenirken, geriye kalan periodontal ligament fibrilleri boyunca takip edilen lamina durada gerilim kuvvetleri meydana gelir. Bu kuvvetler karşısında lamina duranın yeniden şekillenmesi gerçekleşir. Ancak belli miktarda bifosfonat absorbe etmiş hastalarda lamina dura yeniden şekillenemez ve hipermineralize hale gelir, radyografilerde lamina durada skleroz/kalınlaşma ve periodontal ligament aralığında genişleme izlenmesinin sebebi de bu şekilde açıklanabilir (Resim 2.2) [29].



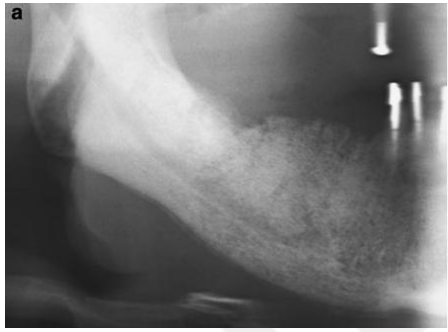
Resim 2.1. Metastazı olan meme kanseri tanısıyla 5 aydır zoledronik asit tedavisi alan 62 yaşındaki kadın hastadan maksiller sol 2. premolar dişin çekiminden 2 hafta sonra alınan periapikal radyografi. İşaretlenen alanlarda lamina durada kalınlaşma ve skleroz izlenmektedir [10]



Resim 2.2. A) Sağ mandibular 2. Molar diş çevresindeki periodontal aralık genişlemesi B) Aynı bölgenin intraoral görünümünde izlenen MRONJ lezyonu [78]

Osteoskleroz ve alveolar kemik densitesindeki değişiklikler, kemiğin homeostazının bozulmasına bağlı olarak gelişmekte olup MRONJ olgularında en sık izlenen radyografik belirtedir [9]. (Resim 2.3.) MRONJ olgularında en sık izlenen radyografik bulgular olduğu bildirilmesine karşın literatürde skleroz derecesinin ölçümünün yapıldığı çok fazla çalışma yoktur [61-64]. Osteosklerotik değişimlerin genellikle erken evrelerde izlendiği bildirilmiştir. Bu sklerotik alanlar fokal olarak izlenebileceği gibi maksilla ve mandibulada alveolar kemiğin geniş alanlarına yayılan şekilde de izlenebilir. (Resim 2.4) İleri evredeki olgularda homojen dağılımlı olmayan kemik densitesine bağlı olarak 'atılmış pamuk görüntüsü' izlenebilir. Spongios kemiğe kıyasla, bukkal ve lingual kortikal kemik bölgelerinde daha sık diffüz sklerotik alanlara rastlanır [9]. Takaishi ve arkadaşları [79], MRONJ izlenen hastalarla kontrol grubu hastaları üzerinde yaptıkları karşılaştırmalı çalışma sonucunda alveolar kemiğin mineral densite ölçümleri sonucunda MRONJ alanlarında alveolar kemiğin mineral densitesinin daha yüksek olarak ölçüldüğünü bildirmişlerdir. Hamada ve arkadaşları [80], BT ile yaptıkları MRONJ görülen hastalar ile

kontrol grubu hastaları arasında kansellöz kemiğin radyodensite ölçümleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğunu rapor etmelerine karşın MRONJ olgularından Evre 0 ve Evre 1-3 hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir. Bagan ve arkadaşlarının [81] MRONJ olgularının çeşitli evrelerinde osteoskleroz derecesinin ölçümünü yaptıkları çalışmada da Hamada ve arkadaşlarının yaptığı çalışmaya benzer sonuçlar rapor edilmiştir.



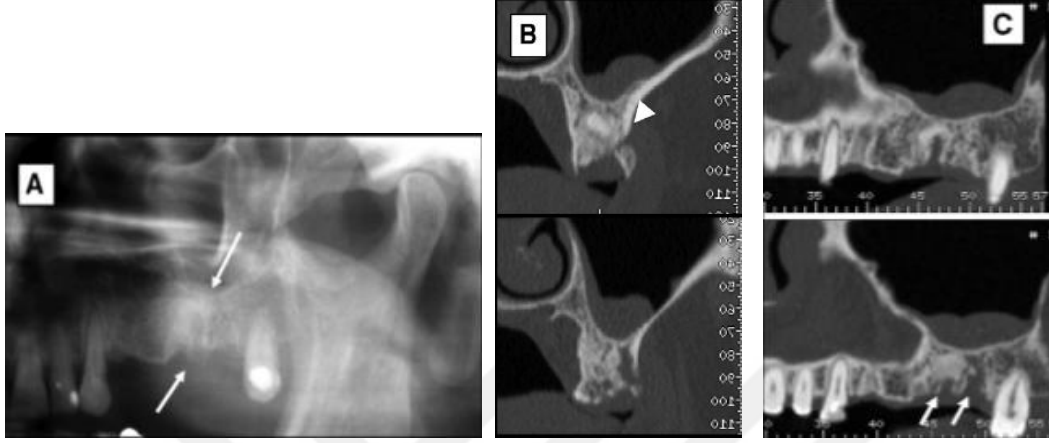
Resim 2.3. Prostat kanseri nedeniyle 4 yıldır zoledronik asit tedavisi altında olan 82 yaşındaki erkek hastada sağ mandibular gövdede 4 aydır mevcut MRONJ olgusunda izlenen diffüz osteosklerotik değişim [82]



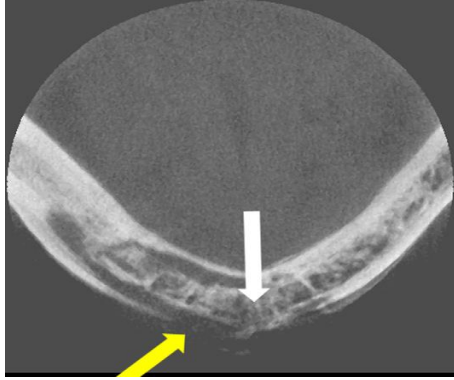
Resim 2.4. KIBT kesitinde sağ mandibular ramus ve korpus çevresinde izlenen geniş sınırlı osteosklerotik değişim [75]

Alveolar kemik çevresinde osteolizis, kansellöz kemikte destrüksiyon ve kortikal kemikte erozyon da önemli bulgulardır. Ekspozite nekrotik kemik ağız içinde klinik olarak izlenebilir hale geldiğinde, var olan enfeksiyon radyografik görüntüleri modifiye edebilir [11, 13]. Wilde ve arkadaşları [13], KIBT ile MRONJ lezyonlarında izlenen radyografik bulguları MRONJ evrelerini göz önüne alarak inceledikleri çalışma sonunda; kansellöz kemiğin trabeküler yapısında destrüksiyonun, MRONJ olgusunun Evre 1 gibi erken evrelerinde sık izlenen bir bulgu olduğunu bildirmişlerdir. Kortikal kemik erozyonunun ise yine Evre 1 gibi erken evrelerde KIBT incelemelerinde görülen tipik bir bulgu olduğu rapor edilmiştir.

Bianchi ve arkadaşları da [14], MRONJ olgularında BT bulgularını değerlendirdikleri çalışmada, trabeküler kemiğin yapısında değişiklik ve çalışmaya dahil ettikleri tüm olgularda kortikal kemik erozyonunun izlendiğini bildirmişlerdir. (Resim 2.5. ve Resim 2.6)



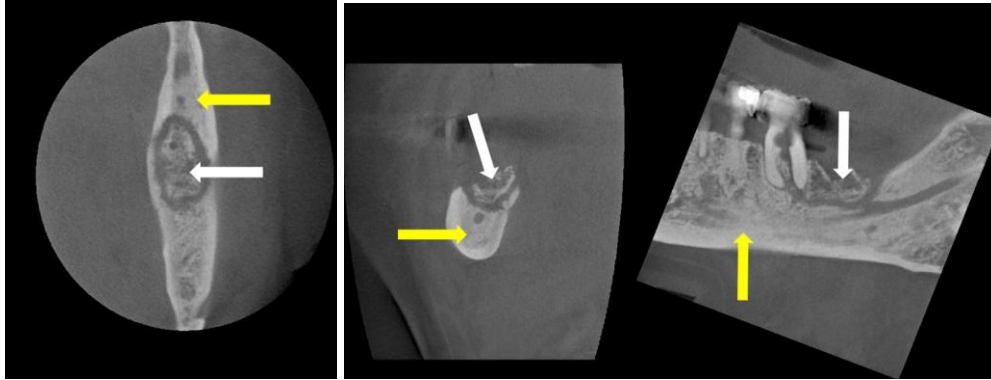
Resim 2.5. Aynı MRONJ olgusunda A) Panoramik radyografide sol maksiller molar bölgede izlenen trabeküler kemik yapısında osteolizise bağlı değişiklik B) ve C) BT’de farklı kesitlerde trabeküler kemik yapısında değişiklik bulgusu ile birlikte izlenen kortikal kemik erozyonu [14]



Resim 2.6. Konik ışınlı bilgisayarlı tomografi kesitlerinde beyaz okla işaretlenen alanda kansellöz kemik destrüksiyonu, sarı ok ile işaretlenen alanda kortikal kemikte erozyon bulguları [14]

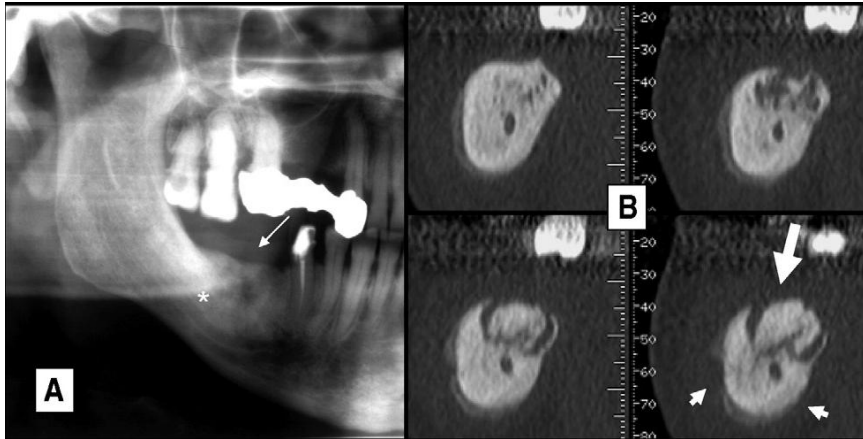
Kemikteki patolojik değişim ilerledikçe değişen büyüklüklerde sekestr oluşumu gözlenebilir[11, 14, 16]. Sekestr oluşumunun özellikle MRONJ olgusunda mevcut enfeksiyona karşı cevap şeklinde geliştiği bildirilmektedir [15]. Osteosklerotik bir alanda dağınık şekilde yerleşen osteolitik alanlar, zamanla tablonun ilerlemesiyle osteolitik alanla sınırlı kansellöz kemiğin değişen boyutlarda sekestr haline gelmesiyle sonuçlanır. (Resim 2.7) Kortikal kemiğin sekestr oluşumuna katıldığı olgular çok nadirdir. Bununla birlikte

kansellöz kemiğin büyük boyutlu sekestr oluşumları çene kemiklerinin osteonekrotik hastalıklarına kıyasla genellikle sadece MRONJ olgularında izlenir. [82]



Resim 2.7. Konik ışınli bilgisayarlı tomografi kesitleri (Beyaz okla gösterilen alanlarda sekestr oluşumu, sarı okla gösterilen alanlarda osteoskleroz görüntüsü izlenmektedir) [13]

PR, sekestr oluşumunun gözlenmesinde, özellikle küçük boyutlu sekestrlerin tespit edilmesinde yetersiz olduğu, BT'nin bu bulgunun değerlendirilmesinde uygun olduğu bildirilmiştir (Resim 2.8.) [10, 14].

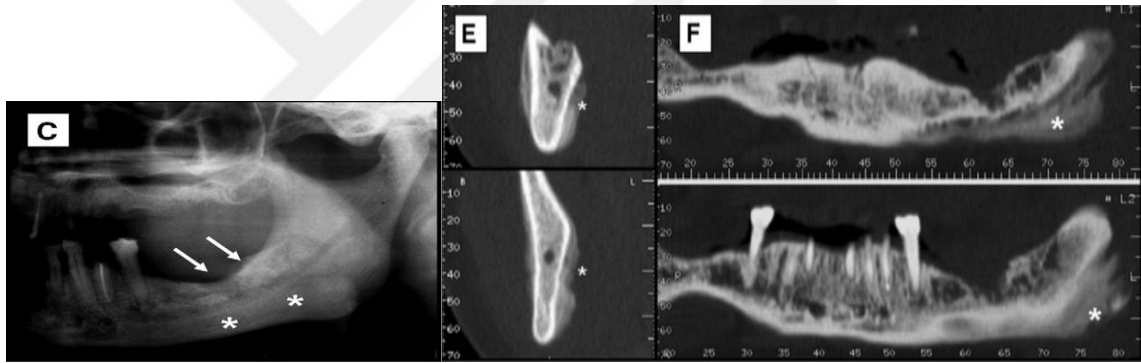


Resim 2.8. Sağ mandibular bölgede izlenen MRONJ olgusu A) Panoramik radyografide bölgede trabeküler kemik yapısında değişiklik ve osteoskleroz izlenebilmekte olup sekestr bulgusu izlenmemektedir. B) Olgunun BT kesitlerinde geniş alana yayılmış osteoskleroz ve periosteal reaksiyon ile beraber net olarak izlenebilen sekestr oluşumu [14]

Artmış periosteal reaksiyon (periosteal yeni kemik oluşumu) da MRONJ olgularının ilerleyen aşamalarında rapor edilmiştir [11]. Klinik olarak korteksten bağımsız

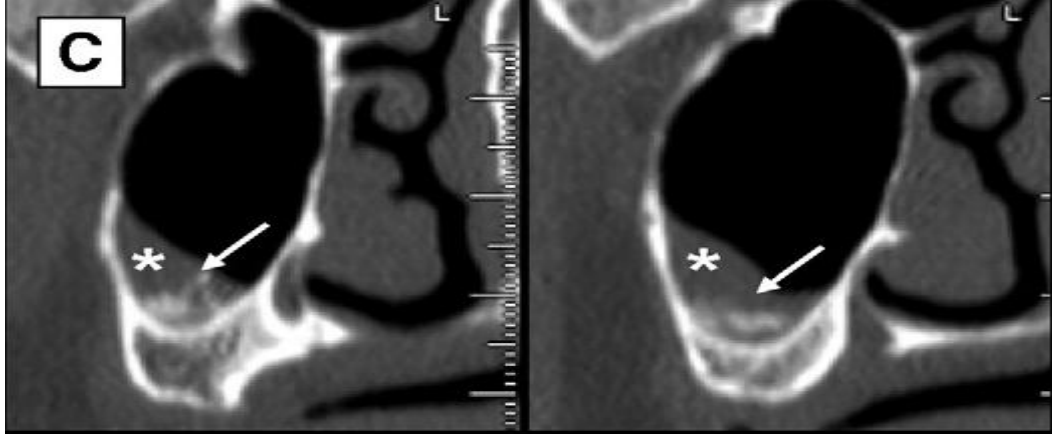
ekstrakortikal yeni kemik oluşumudur. Bu görüntü yeni oluşan kemiğin stimule olmuş periostu nedeniyle oluşmaktadır.

Mandibulanın alt kenarındaki kompakt kemiği çevreleyen ikinci bir kemik katmanını taklit eden şekilde izlenir. Zamanla, MRONJ izlenen bölgede sekestr büyüklüğü artıp sekestr ayrılması gerçekleşince periosteal reaksiyon daha kalın ve daha mineralize olarak izlenir ve kortikal kemikten daha rahat ayırt edilir (Resim 2.9.) [14]. Bu bulgunun MRONJ'un ilerlemiş evrelerinde izlenebildiği rapor edilmiştir [13]. Periosteal reaksiyona bağlı yeni kemik oluşumunun MRONJ olgularında ender olarak izlenen bir bulgu olmasına rağmen mandibulanın süpüratif osteomyeliti tablosunda ayırıcı tanıyı sağlayacak kadar belirgin olan bu bulgunun MRONJ olgularında osteomyelit olgularına göre daha fazla izlendiğini bildiren çalışmalar mevcuttur [16].



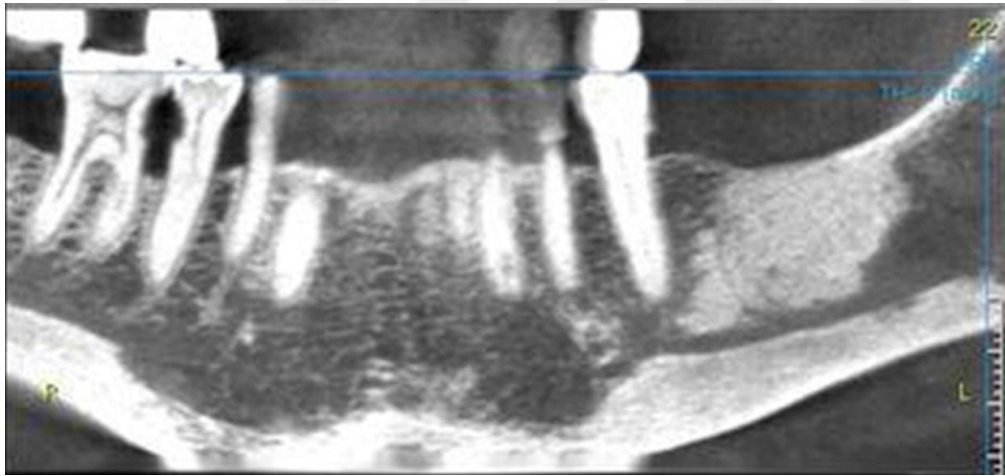
Resim 2.9. C) Dental Panoramik radyografide inferior kortikal kemik sınırının gizlenmesi ile periosteal yeni kemik oluşumunun gerçekleştiği öngörülebilir. E) Aynı hastadan alınan bilgisayarlı tomografi *cross-sectional* ve F) Geniş açılı-psödo panoramik kesitlerinde bölgedeki periosteal reaksiyon işaretli alanlarda izlenmektedir [14]

Maksiller posterior bölgede lokalize geniş MRONJ lezyonlarında, maksiller sinüs bölgesinde mukoperiosteal kalınlaşma, Schneiderian membranı üzerinde yeni kemik formasyonu ve oroantral ilişki izlendiği bildirilmektedir (Resim 2.10.) [14, 15].



Resim 2.10. Bilgisayarlı tomografi kesitinde maksiller sinüs tabanında yeni kemik formasyonu ve mukoperiosteal kalınlaşma izlenmektedir [14]

Posterior mandibulada lokalize olgularda mandibular kanalın MRONJ lezyonuna katılımı durumu izlenebilir (Resim 2.11.) [15, 16]. Literatürde ‘mandibular kanalın daralması’ olarak adlandırılan radyolojik bulgular rapor eden çalışmalar da mevcuttur [83].



Resim 2.11. Metastatik meme kanseri tanısıyla pamidronat tedavisi gören 60 yaşındaki kadın hastada, sol posterior mandibulada lokalize MRONJ tablosunun, konik ışınli bilgisayarlı tomografi kesiti; mandibular posterior bölgede osteoskleroz ve lezyondan etkilenmiş sol mandibular kanal görüntüsü izlenmektedir [16]

Bifosfonat kullanan ancak MRONJ tablosu izlenmeyen hastalarda, herhangi bir bulgu vermeyen MRONJ olgularının gözden kaçabileceği ve enfeksiyon bulguları olmadan uzun zaman periyodları boyunca asemptomatik halde kalabileceği bildirilmiştir. Bu olguların spesifik olmasa da bazı radyolojik bulguları olduğu ve bu bulguların erken teşhis konulmasına yardımcı olabileceği düşünülmektedir. Bu olgularda osteosklerotik alanlar,

disorganize medular trabekülasyon, lamina duranın alveolar marjinde dens osteoskleroz (lamina dura kalınlaşması), diş çekimi sonrası iyileşmemiş çekim soketleri ve küçük kemik sekestrleri spesifik olmayan radyolojik bulgular olarak sayılabilir [10, 84, 85]. Spesifik olmayan çeşitli klinik semptomları olan ancak klinik olarak MRONJ tablosu görülmeyen hastalar, AAOMS'un 2014 yılında güncellediği MRONJ evrelendirme sisteminde de 'Evre 0: risk grubundaki hastalar' olarak yer almaktadır [5].

Çizelge 2.4. MRONJ'a ait radyolojik bulgularının özeti [9]

Radyoopasite	Radyolusensi	İleri evre bulguları/ komplikasyonları
Skleroz, fokal/diffüz	İyileşmemiş çekim soketi görüntüsü / Trabeküler kemik yapısında osteolizise bağlı değişimler	Sekestr oluşumu
Lamina durada skleroz/ kalınlaşma (kalınlaşması)	Kortikal/spongioz kemiğin osteolizisi	Patolojik kırık
Sklerotik mandibular kanal	Fokal kortikal erozyon	Mukoperiosteal kalınlaşma, Schneiderian membranı üzerinde yeni kemik formasyonu ve oroantral ilişki
Periosteal reaksiyon	Periradiküler lusensi	Periosteal yeni kemik oluşumu

MRONJ Görüntüleme Teknikleri

MRONJ olgularında görüntüleme teknikleri ile elde edilen radyolojik bulgular tek başına tanısal özellik taşımamalarına rağmen MRONJ lezyonunun boyutları ve sınırlarının belirlenmesinin yanında patolojik fraktür veya oroantral fistül gibi ileri evre komplikasyonlarının görüntülenmesi ve teşhisini sağlamaktadır. Bununla birlikte radyolojik görüntüleme teknikleri, MRONJ olgularının progresyonunun belirlenmesi ve metastatik lezyonlar gibi olgulardan ayırıcı tanının yapılmasında da fayda sağlarlar [9, 10]. Bunlara ek olarak MRONJ tablosu izlenmeyen ancak risk grubunda olan, ağız içerisinde nekrotik kemik izlenmeyen ancak non spesifik bulguları olan 'Evre 0' olguları gibi erken evre MRONJ olgularının belirlenmesinde önemlidir [84, 85].

Panoramik radyografler(PR)

Panoramik radyografler, MRONJ olgularının radyolojik bulgularının belirlenmesinde temel oluşturan, MRONJ tablosundan şüphelenilen olgularda ilk olarak alınması gereken araçlardır. PR ile trabeküler kemiğin yapısında gelişen osteolizis, osteoskleroz veya bunların kombinasyonu olarak izlenen değişiklikler izlenebilir [9]. Ayrıca lamina dura, alveolar marjin veya çenelerin kortikal sınırlarında kalınlaşma şeklinde görülebilen sklerozlar da PR ile belirlenebilir [15]. Bunların yanında osteolizis, kortikal kemikteki destrüktif değişiklikler, iyileşmemiş veya persiste çekim soketleri de PR ile belirlenebilir [86]. İlerleyen evrelerde sekestr oluşumu tipik olarak izlenir. Periodontal aralıkta genişleme, lezyonla ilişkili periapikal radyolusensiler ve yine ileri evrelerde mandibula kenarında periosteal reaksiyon bulguları da PR’da izlenebilmektedir [15].

Radyolojik tomolojik teknikler

Günümüzde çene lezyonlarının üç boyutlu olarak izlenebilmesini sağlayan bilgisayarlı tomografi (BT) ve konik ışınlı bilgisayarlı tomografinin(KIBT), PR’a göre MRONJ olgularının görüntülenmesinde avantaj sağladığını bildiren birçok çalışma yayınlanmıştır [10, 14, 87]. Lezyon sınır ve büyüklükleri bu teknikler ile net olarak izlenebilmekteyken PR’da lezyon sınırlarının olduğundan daha küçük ve dar alanda izlendiği ve küçük sekestr parçalarının gözden kaçırılabilceği bildirilmiştir [14]. Özellikle olgunun erken evrelerinde PR ile gözden kaçırılabilcek olan spongioz kemiğe kıyasla, bukkal ve lingual kortikal kemik bölgelerinde daha sık olarak diffüz sklerotik alanlar, sklerotik mandibular ve alveolar kemik marjinleri ve lamina dura sklerozu da BT ve KIBT’de kolaylıkla izlenebilmekte olup bu durum erken teşhis açısından önemlidir [9, 10]. İlerleyen evrelerde trabeküler kemik yapısındaki destrüksiyona uğramış alanlar, kortikal kemik erozyonu, değişen boyutlarda sekestr oluşumları, periosteal reaksiyon, patolojik kırık, mandibular kanal ve maksiller sinüs gibi anatomik oluşumların lezyona katılımı, maksiller sinüsün lezyondan etkilenmesine bağlı olarak mukoperiosteal kalınlaşma, fistül yolu hatta yeni kemik oluşumu izlenebilir [10, 13-15].

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG)

MRG, yüksek düzeyde manyetizma ile canlı dokunun yansıtma yöntemiyle görüntülenmesiyle elde edilir. MRONJ olgularında MRG, etkilenen bölgedeki kemik iliği, kemik çevresindeki yumuşak doku, damar-sinir paketleri ve lenfadenopati bulunan bölgelerin değerlendirilebilmesini sağlar. Ödem veya enflamasyon sonucu kemik iliğindeki patolojik değişimin izlenebilmesine olanak verir [10]. MRONJ olgularının MRG’de en sık izlenen erken evre bulgusu, olgunun klinik bulguları ortaya çıkmadığı dönemde kemik iliğinin T1 ağırlıklı kesitlerde düşük sinyal vermesidir [88]. Ayrıca MRG’nin osteoradyonekroz olgularında oldukça hassas olduğu ve yumuşak doku anomalilerini göstermesi ile BT’ye göre avantajlı olduğu bildirilmiştir [89].

Nükleer kemik taraması (kemik sintigrafisi)

Nükleer kemik taraması, radyoaktif kemik ajanlarından Teknesyum-99’ un damar yoluyla vücuda verilışinden sonra yapılan görüntüleme tekniğidir. Kemik metabolizmasının artmış veya azalmış olduğu yerlerde radyoaktif ajan tutuluşunun değişimi izlenir. Asemptomatik/ semptomatik osteonekrozun görüntülenmesinde üç fazlı görüntüleme kullanılır. Kemğin mineral içeriğinde gerçekleşen kayıpların geleneksel radyografilere yansımadan 10-14 gün öncesinde kayıp gerçekleşen bölgelerde anormal radyoaktif madde tutulumu şeklinde gösterirler. Bu sebeple uzun kemiklerdeki osteonekroz ve osteomyelit olgularının erken subklinik bulgularının tespit edilmesinde geleneksel tekniklere göre daha hassastır [10]. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada intravenöz bifosfonat kullanan hastalara uygulanan kemik sintigrafisi sonucunda henüz klinik bulguları bulunmayan olguların % 66’sında radyoaktif madde tutulumu izlenen bölgelerde zamanla MRONJ gelişimi izlendiği bildirilmiştir. Dolayısıyla kemik sintigrafisinin MRONJ’un erken subklinik bulgularının belirlenmesinde oldukça hassas bir yöntem olduğu düşünülmektedir [90].

2.10.5. Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozunun histolojik bulguları

Bifosfonata bağlı oluşan osteonekrozun histolojik yapısı incelendiğinde nonspesifik aselüler nekrotik kemik yapısı ile beraber enflamatuar infiltrasyon, osteolizis ve bakteriyel kolonizasyon görüldüğü bildirilmiştir [91]. Bifosfonat kullanımına bağlı osteonekroz

görülen hastalarda yapılan mikroskopik incelemede en sık izole edilen mikroorganizma *Aktinomiçes* olup tüm MRONJ lezyonlarının %73.2'sinden izole edilmektedir. Bunu Streptokoklar takip eder. İzole edilme sıklığına göre *Stafilokoklar*, *Kandida*, *Klebsiella*, *Eikenella*, *Hemofilus*, *Fuzobakterium* ve *Escherichia* bakteriyel kolonizasyonu oluşturan diğer türlerdir [62].

Marx ve Tursun [29, 92], MRONJ görülen bölgelerden yapılan histopatolojik incelemelerde mikroskobik olarak süpüratif osteomyelit ya da osteoradyonekroza benzer biçimde bakteriyel kolonizasyonlar içeren non spesifik nekrotik kemik görünümünü bildirmiştir. Ancak süpüratif osteomyelitte kemik iliği boşluğunda enflamatuvar hücreler görüldüğü, ayrıca sıklıkla hiperemi ve anaerob mikroorganizmaların ortak bulgusu ile ilişkili olarak kemik iliği boşluğundaki kan damarlarında tromboz görüldüğünü, nekrotik kemikle birlikte bir miktar reaktif kemik de gözlemlendiğini belirtilmektedir. Osteoradyonekroz da benzer şekilde nekrotik kemik içerir ancak kemik iliği infiltrasyonu görülmemektedir. Bunun yerine kemik iliği boşluğu zayıf, sellüler ve asellüler kollajen içeren ilik fibrozisi ve radyasyona maruz kalmış hiposelüler, hipovasküler, hipoksik karakterde izlenir. Mikroorganizmalar sadece kemik yüzeyinde izlenir. MRONJ'un ise kemik iliği infiltrasyonu ve kemik iliği fibrozisi oluşturmayıp bunun yerine kemik iliğinde osteoklastların ölümünden sonra 'hayalet şehir' benzeri boş osteolitik lakünler ve asellüler alanlar ve pek çok Howship lakünü ile nekrotik kemik içerdiği rapor edilmiştir.

2.10.6. Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozundan korunma ve bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozunun tedavisi

Marx'ın [54] ilk kez 2000'li yılların başında rapor ettiği bifosfonat kullanımına bağlı çene osteonekrozu tablosu hakkında günümüze kadar oldukça fazla bilimsel araştırma yapılmış, evrensel olarak kabul gören tedavi stratejileri üzerinde çalışılmıştır. 2007 yılında AAOMS tarafından hazırlanan daha sonra 2009 ve son olarak 2014 yılında güncellenen MRONJ üzerine yayınlanan bildiride MRONJ tablosunun evrelendirmesi ve bu evrelere yönelik özel tedavi protokolleri rapor edilmiştir [93].

Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozu evrelendirme sistemi[5]

Risk grubundaki hastalar

İntravenöz veya oral antirezorptif veya antianjiyojenik ilaçlarla tedavi gören, nekrotik kemik görüntüsü izlenmeyen asemptomatik hastalar.

Evre 0

Klinik olarak nekrotik kemik görüntüsü izlenmeyen ancak klinik ve radyografik olarak spesifik olmayan semptomlar görülen hastalar.

Semptomlar

- Odontojenik bir sebeple açıklanamayan diş ağrısı,
- TME bölgesine de yansıyabilen, mandibula gövdesinde lokalize künt kemik ağrıları,
- Maksiller sinüs duvarındaki inflamasyon ve kalınlaşmaya bağlı sinüs ağrısı,
- Nörosensöryal fonksiyonlarda değişiklik; alt dudak bölgesinde, inferior alveolar sinirin disfonksiyonuna bağlı, anormal duyu hissi 'Vincent semptomu' olarak adlandırılır. Otto ve arkadaşları [94], Vincent semptomunun, kemik ekspozu gerçekleşmeden önce izlenen erken MRONJ semptomu olduğunu rapor etmişlerdir.

Klinik bulgular

Kronik periodontal hastalıkla açıklanamayan diş kayıpları, pulpa nekrozu veya çürük ile ilişkili olmayan periapikal/periodontal fistül.

Radyolojik bulgular

Kronik periodontal hastalık ile ilişkilendirilemeyen alveolar kemik kaybı/rezorpsiyonu, trabeküler kemik yapısında değişiklik-dens *woven bone* ve çekim soketlerinde

remodelasyon gerçekleşmeyen kemik görüntüsü, alveoler kemik ve/veya çevre bazal kemik bölgesinde osteoskleroz, periodontal ligament aralığında genişleme ve lamina durada kalınlaşma.

Osteonekrozun ekspozite kemik izlenmeyen varyantına ait bu spesifik olmayan bulgular, Evre 1,2,3 hikayesine sahip iyileşmiş hastalarda da görülebilir.

Evre 1

Klinik olarak asemptomatik ve enfeksiyon bulgusu olmayan, ekspozite ve nekrotik kemik görüntüsü izlenen veya kemik dokusuna ulaşılabilen fistül yolu bulunan olgulardır. Evre 0 için belirtilen radyolojik bulgular bu evrede de görülebilir.

Evre 2

Klinik olarak enfeksiyon bulgusu mevcut olan, ekspozite ve nekrotik kemik görüntüsü izlenen veya kemik dokusuna ulaşılabilen fistül yolu bulunan olgulardır. Evre 0 için belirtilen radyolojik bulgular bu evrede de görülebilir.

Evre 3

Klinik olarak enfeksiyon bulgusu mevcut olan, ekspozite ve nekrotik kemik görüntüsü izlenen veya kemik dokusuna ulaşılabilen fistül yolu bulunan ve şu bulgulardan en az biri izlenen olgulardır:

- Mandibulanın alt sınırı ve ramus veya maksiller sinüs ve zigomayı içeren ekspozite nekrotik kemik,
- Patolojik fraktür,
- Ekstra-oral fistül,
- Oral antral/oral nazal ilişki,
- Mandibula alt sınırı veya sinüs tabanına ulaşan osteolizis.

Intravenöz bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozundan korunma ve tedavi

Intravenöz bifosfonat tedavisine başlamadan önce alınması gereken önlemler

Intravenöz bifosfonat tedavisi gören hastalarda görülen osteonekroz olgularının % 37.8'inin diş çekimi, % 28.6'sının şiddetli periodontitis, % 11.2'sinin periodontal cerrahi, % 3.4'ünün dental implant uygulaması sonrası gelişmesi sebebiyle MRONJ'u önlemenin en etkin yolunun bifosfonat tedavisine başlandıktan sonra invaziv dental cerrahi işlem gereksiniminin önlenmesi, mevcut enflamatuvar dental ve gingival patolojilerin elimine edilerek optimal oral hijyenin sağlanmasıdır [29, 72]. Medikal onkologların bifosfonat tedavisi endikasyonu olan tüm hastalarını kapsamlı bir dental muayene ve gerekli tedaviler için bir diş hekimine veya özellikle oral ve maksillofasiyal cerraha konsülte etmesi gerektiği bildirilmektedir. Böylece osteonekroz gelişimine zemin hazırlayabilecek dental risk faktörleri ortadan kaldırılıp optimum dental sağlık elde edilebilir [29].

Restore edilemeyen ve kötü prognozu olan tüm dişlerin çekimi yapılmalıdır. Diğer girişimsel tüm dentoalveolar cerrahi işlemler bu dönemde tamamlanmalıdır. Eğer sistemik şartlar izin veriyorsa, en azından çekim soketi epitelize olana kadar (14-21 gün) antianjiyojenik ve antirezorptif tedavinin ertelenmesi önerilmektedir [5]. Gömülü dişler tamamen kemik ya da mukoza ile örtülü ise dokunulmadan bırakılabilir. Ancak ağız ortamıyla ilişkili olanların erken dönemde çekimi önerilir. Küçük boyutlu toruslar bırakılabilir ancak büyük ve/veya birden çok loblu lingual torusların ve üstünde ince bir mukoza bulunan geniş, orta hatta lokalize palatinal torusların çıkarılması önerilmektedir. İnvaziv olmayan dental işlemlerde kanser hastalarında bulunan yüksek enfeksiyon riskinden dolayı profilaktik antibiyotik uygulaması önerilmektedir [29]. Dental profilaksi, çürük kontrolü ve konservatif restoratif tedaviler ağız sağlığının optimal düzeye getirilebilmesi için kritik öneme sahip olduğundan antianjiyojenik ve antirezorptif tedaviler öncesinde yapılmalı, tedavi süresince de özen gösterilerek devam edilmelidir [5].

Intravenöz bifosfonat almakta olan hastanın dental ve medikal yönden değerlendirilmesi ve yaklaşım kuralları

Tıp hekimleri günümüzde intravenöz bifosfonatların çenelerde osteonekroza sebep olabildiğinin bilincinde oldukları için özellikle medikal onkologların intravenöz bifosfonat kullanan her hastanın dental sağlığının değerlendirilmesi ve programlı bir gözetim sağlanması için diş hekimi/maksillofasiyal cerrahlara yönlendirmeleri gereklidir. Diş hekimi/oral maksillofasiyal cerrah intravenöz bifosfonat tedavisi almakta olan hastanın medikal anamnezini ve kayıtlarını detaylı olarak öğrenmelidir. Medikal anamnez kullanılan bifosfonatın veriliş endikasyonu, türü, veriliş yolu, dozu, kullanım süresi, kullanım sıklığı ve bifosfonatların yanı sıra aldığı ilaçları içermelidir [5].

Dental klinik muayene; ağız hijyeni, enfeksiyon bulgusu gösteren veya enfeksiyona yatkın olan dişler ve çevre dokuları, mevcut dişlerin mobilitesi, özellikle mandibuler posterior lingual korteksi ve torus bölgelerinde ekspoz kemik varlığı, fistül yolu ve sürekli kemik ağrısı olup olmadığı kriterlerini içermelidir [29]. PR alınması önerilmektedir. Radyografik incelemede, kemik yapısı mutlak osteolizis ve herhangi bir generalize kemik yoğunluğu artışı (osteoskleroz) yönünden değerlendirilmeli, periodontal ligament aralığı ve lamina dura dikkatle incelenmelidir. Lamina durada diffüz sklerozla birlikte kalınlaşma ve periodontal ligament aralığında genişlemenin, bifosfonat toksisitesinin subklinik bulguları olduğu unutulmamalıdır [11, 29].

Intravenöz bifosfonat tedavisi görmekte olan bir hasta için tedavinin amacı optimal dental/ oral sağlık kazanmak veya mevcut olan bu durumu devam ettirmek, böylece olası bir osteonekroz riskini ortadan kaldırmaktır. Bu nedenle doğrudan kemik dokusunda travmaya sebep olacak diş çekimi, periodontal cerrahi, dental implant cerrahisi, apikal cerrahi gibi her türlü cerrahi girişimden kaçınılmalıdır [5]. Diş çürüğü sebebiyle restore edilemeyen dişler, kron amputasyonu sonrası kalan köklere endodontik tedavi uygulaması ile ağızda tutulabilir. +1 ve +2 derecelerde mobiliteye sahip dişler splintlenerek diş çekiminden kaçınılabilir [5, 29]. Ancak apseli, şiddetli mobilitesi olan ve ağızda tutulması mümkün olmadığı için zorunlu çekim endikasyonu bulunan dişler mümkün olan en atravmatik şekilde çekilmelidir. İşlem öncesinde profilaktik ve postoperatif antibiyotik uygulamasının yanında çekim socketinin primer kapatılması da önerilmektedir [29, 95].

Dental girişimler öncesinde bifosfonat tedavisine ara verilmesi, tartışmalı bir konudur. Bifosfonatlar, kemik dokusundaki hidroksilapatit kristallerine bağlandıktan sonra neredeyse 10 yıl boyunca kemik dokusunda kalmaya devam ederler [96]. Tek bir enjeksiyon sonrasında zoledronik asidin, lomber vertebralarda 1 yıl sonunda kemiğin mineral densitesini % 2.7, 3 yıl sonunda ise % 4.3'lük oranda artırdığı ve bifosfonatların kemik üzerinde sürekli olarak aktif olduğu rapor edilmiştir. Buna bağlı olarak dental cerrahi girişimler öncesinde bifosfonat tedavisine ara verilmesinin MRONJ'dan korunma açısından etkinliğinin sorgulanabilir olduğu düşünülmektedir. Ayrıca literatürde intravenöz bifosfonat tedavisine ara verilmesi sonrasında MRONJ insidansının azaldığı ile ilgili bir veri bulunmamaktadır [11].

Oral bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekroz gelişme riski, korunma ve tedavi

Oral bifosfonatların çene osteonekrozu geliştirme riski

Oral bifosfonatların sebep olduğu osteonekrozlar, intravenöz bifosfonatların sebep olduğu nekrozlardan bazı farklılıklar gösterirler. Bunlar; oral bifosfonat kullanımına bağlı izlenen ekspoze kemik oluşumu için ilacın daha uzun süre kullanılması gerekmesi, izlenen osteonekroz tablosunun daha sınırlı alanda ve semptomların daha az şiddetli izlenmesidir. Aynı zamanda oral bifosfonat kullanımına ara verilmesi ile zamanla iyileşme sağlanabilmekte, ekspoze kemikte spontan iyileşme izlenebildiği gibi, lokal debridman tedavisine de daha iyi yanıt alınabilmektedir [29].

Osteonekroz gelişim riskinin belirlenmesinde ilk adım medikal anamnezin alınmasıdır. Medikal anamnez; kullanılan ilacın türü, ilacın kullanım süresi, kullanım dozu, kullanım sıklığı ve beraber steroid kullanımı olup olmadığı bilgilerini içermelidir. [29]

Osteonekroz gelişim riskinin belirlenmesinde ikinci adım klinik ve radyografik muayenedir. Hastalardan PR alınması önerilir. Radyografik görüntüler, çene kemiklerinde bifosfonat toksisitesinin erken bulgularından çevre alveoler kemikle birlikte lamina durada skleroz/kalınlaşma ve periodontal aralıkta genişleme gibi bulgular yönünden incelenmelidir [11, 29].

Oral bifosfonat kullanımına bağılı çene osteonekroz riskinin belirlenmesinde üçüncü adım C terminal telopeptit testi olarak bilinen serum CTX testidir [29]. Bu test, kemik turnover derecesinin belirlenmesinde kullanılan en önemli belirleyicilerden biridir. C terminal telopeptit, kemik dokusunda bulunan proteinin% 98'ini oluşturan Tip 1 kollajenin çapraz bağlantılar yapan peptitidir. Kemik rezorpsiyonu sonrasında Tip 1 kollajenin parçalanmasıyla kanda öncelikli olarak C terminal telopeptit düzeyi yükselir. Bifosfonatlar gibi antirezorptif ilaçların kullanımıyla kemik rezorpsiyon mekanizmasının baskılanması sonucu serum düzeyinde C terminal telopeptit düzeyinin azalması beklenir [78, 97]. Kemik rezorpsiyonunun CTX dışındaki diğeri sistemik belirleyicileri idrardaki pridinolin ve deoksidridinoldin seviyesidir. Ancak idrarın alınma tekniklerindeki hatalar ve biçimsel farklılıklar nedeniyle serum CTX testinin en güvenilir kemik rezorpsiyon belirleyicisi olduğı bildirilmiştir [29].

İlk kez Marx, serum CTX testinin oral bifosfonat kullanan hastalarda yapılacak cerrahi girişim öncesi osteonekroz riskinin belirlenmesi amacıyla kullanılmasını önermiştir. Marx ve arkadaşlarının 2007 yılında 116 hasta üzerinde yaptıkları çalışmaya göre; serum CTX düzeyi 100 pg/ml'nin altında olan hastalar yüksek risk grubu, 100-150 pg/ml arasında olan hastalar orta risk grubu, 150 pg/ml den yüksek olan hastalar ise düşük risk grubu olarak sınıflandırmıştır [97].

Kemik döngüsünün sistemik belirleyicilerinden CTX testi ile medikasyonla ilişkili çene osteonekrozu görölme riski arasındaki ilişkiyi destekleyen birçok bilimsel çalışmaya rağmen AAOMS'un 2014 yılında güncellediğı bildiriye göre bu testlerin etkinlik ve güvenilirliklerinin hala tam olarak kesinleşmediğı, ancak bu konuda yapılacak çalışmaların desteklendiğı belirtilmektedir [5].

Oral bifosfonat kullanımına bağılı gelişen çene osteonekrozundan korunma ve tedavi

Osteopeni veya osteoporöz teşhisi ile oral bifosfonat tedavisine yeni başlayan hastalar; 3 yıldan az süredir oral bifosfonat aldıkları için osteonekroz görölme riskleri oldukça düşüktür, bu durum optimum ağız sağlığının sağlanması ve gerekli dental tedavilerin yapılabilmesi için klinisyene zaman sağlar. İntravenöz bifosfonat tedavisine başlayacak

hastalarda olduğu gibi, dental tedavinin amacı optimal dental/ oral sağlık kazanmak veya mevcut durumu devam ettirmek, olası bir osteonekroz riskini ortadan kaldırmaktır. Bu zaman aralığında dental implant yerleştirilmesi güvenli olmasına karşın oral bifosfonat tedavisinin 3 yıl ve daha uzun süre alınması durumunda implant yerleştirilen bölgelerin osteonekroz görülme açısından risk taşıyabileceği göz önünde bulundurulmalıdır [97].

Oral bifosfonat tedavisi almakta olup dental tedavi görmesi gereken hastalar; bu hasta grubunda klinisyenin dikkat etmesi gereken en önemli nokta hastanın oral bifosfonat tedavisi gördüğü süredir. Bunun yanında alınan bifosfonat dozu, tedavi endikasyonu, bifosfonat tedavisi ile aynı anda alınan steroid tedavisi gibi kemik iyileşmesini olumsuz yönde etkileyebilecek sistemik durumlar da göz önünde bulundurulmalıdır [29].

Cerrahi olmayan dental girişimler, bifosfonat tedavisinin her evresinde güvenle yapılabilir. 3 yıldan az süredir oral bifosfonat tedavisi gören hastalarda cerrahi girişim sonrasında kemik iyileşmesinin komplikasyonsuz olması beklenir [97]. Hastanın 3 yıldan uzun süredir oral bifosfonat kullanım hikayesi varsa veya hastanın 3 yıldan az süredir bifosfonat kullanım hikayesi olmasına rağmen bifosfonatla birlikte kortikostreoid kullanımı veya kemoterapi hikayesi mevcutsa CTX testi özellikle önerilmektedir. CTX değeri 150 pg/ML veya daha üzerinde ise invaziv cerrahi işlemler minimal osteonekroz riski ile yapılabilir. CTX değerinin 150 pg/ML olduğu durumlarda cerrahi işlemlerin ertelenmesi önerilir [29].

İntravenöz bifosfonat tedavisi gören hastalarda dental implant uygulamasının, kesinlikle kontraendike olduğu bilinmektedir ancak bu kesin yargı oral bifosfonat uygulaması yapılan hastalar için geçerli değildir [5, 98]. Literatürde mevcut sistematik derlemelerde oral bifosfonat kullanımının dental implantların kısa dönemli (1-4 yıl) sağkalım oranları üzerinde bu durumdan bağımsız komplikasyon geliştiği durumlarda bile olumsuz etki yaratmadığı bildirilmiştir [99]. Tallarico ve arkadaşları [100], osteoporöz tanısı ile en az 3 yıl boyunca alendronat kullanan hastalara uygulanan dental implantların 3 yıllık takibini yaptıkları klinik çalışma sonunda oral bifosfonat tedavisinin implant sağkalım ve başarı oranları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığını ancak bu konuda daha geniş çaplı ve uzun takip süreli çalışmalar yapılmasının uygun olduğunu bildirmişlerdir.

Bifosfonat kullanan hastalarda girişimsel cerrahi işlemler sonucu MRONJ oluşumundan korunmada destek tedaviler

Yakın zamanda yapılan çalışmalarda PRP (*platelet rich plasma*), PRF (*platelet rich fibrin*) ve PRGF (*platelet rich growth factor*) gibi otolog plazma konsantrasyonlarının yumuşak doku ve kemik iyileşmesi üzerinde olan olumlu etkileri göz önüne alınarak bu konsantrasyonların bifosfonat osteonekrozunun önlenmesi ve tedavisinde kullanımı üzerinde durulmaktadır. Del Fabbro ve arkadaşlarının [101] yaptıkları sistematik derlemede otolog plazma konsantrasyonlarının intravenöz bifosfonat almaya devam eden hastalarda yapılan diş çekimlerinden sonra çekim kavitesine uygulanmasının, cerrahi işlem sonrasında osteonekroz gelişim insidansını azalttığı rapor edilmiştir.

Adipoz doku, adipoz-kaynaklı-kök hücreler (AKKH) olarak bilinen mezenşimal kök hücrelerin kolaylıkla ve çok sayıda elde edilebildiği bir kaynaktır. Barba-Recreo ve arkadaşları [102], zoledronik asit tedavisi verilen rat modeli üzerinde yaptıkları çalışmada; ratların subkutanöz adipoz dokularından elde edilen adipoz kaynaklı kök hücreleri, MRONJ oluşumunun önlenmesi amacıyla diş çekimi sonrasında bir çalışma grubunda PRP ile kombine, diğer çalışma grubunda ise BMP-2 ile kombine olarak diş çekim soketlerine uygulamışlardır. Çalışma sonunda diş çekimi sonrasında yapılan AKKH bazlı tedavilerin, sadece PRP uygulamasına göre daha iyi sonuçlar verdiği bildirilmiş, AKHH ve PRP kombinasyonunun, diş çekimi gibi girişimsel cerrahi işlemler sonrasında MRONJ'dan korunmada etkili olduğu, AKH ve BMP-2 ile kombinasyonu uygulamasının ise olumlu sonuçların etkisini artırabileceği rapor edilmiştir.

Otto ve arkadaşları [103], kemik matriksindeki asidik ortamın, osteoklastlardan bifosfonat salınımını artırdığını bildirmişlerdir. Yakın zamanda diş çekimi sonrasında lokal olarak çekim soket ortamının alkali hale getirilmesinin, MRONJ gelişiminin önlenmesinde pozitif etkileri olduğunu bildiren çalışmalar yayınlanmıştır. Dayisoylu ve arkadaşları, [104] intraperitoneal zoledronik asit verilen ratlardan diş çekimi yaptıktan sonra çekim soketlerine % 8.4'lük sodyum bikarbonat çözeltisini lokal olarak uygulamışlardır. Çalışma sonunda lokal olarak uygulanan sodyum bikarbonat ile çekim soketi ortamının alkali hale getirilmesinin MRONJ'dan korunmada pozitif etkileri olduğu bildirilmiştir.

Medikasyona bağlı gelişen çene osteonekrozlarının tedavisi

AAOMS'a göre MRONJ gelişmiş hastalarda uygulanacak tedavi yöntemlerinin ana amaçları şunlardır:

- IV yoldan antirezorptif ve antianjiyojenik tedavi alan kanser hastalarının onkolojik tedavilerine öncelik verilerek onkolojik tedavinin devamlılığının sağlanması.
- Hasta eğitimi ve hastanın konu hakkında aydınlatılması, ağrı kontrolü ve sekonder enfeksiyon kontrolü sağlanması, nekroz sınırlarının genişlemesinin veya yeni nekroz odakları oluşumunun önlenmesi sağlanarak hastaların mevcut yaşam kalitelerinin korunması [5].

AAOMS, MRONJ'un tedavi protokolünü oluşturdukları evrelendirme sistemini baz alarak güncel medikal ve medikal/cerrahi tedavi yöntemleri ve destekleyici tedavi yöntemlerini şu şekilde gruplandırmıştır:

Evre 0: Semptomatik tedaviyi ve osteonekroza zemin hazırlayabilecek lokal faktörlerin (diş çürüğü, periodontal hastalık vb.) elimine edilmesine yönelik konservatif tedavileri içerir. Kronik ağrı ve enfeksiyon kontrolü, sistemik yolla verilen antibiyotik ve ağrı kesiciler ile sağlanır. Bu hastalarda MRONJ'un klinik bulgularının görülmemesine rağmen izlenen spesifik radyografik bulgular sebebiyle, hastaların olası bir MRONJ gelişimi açısından dikkatle takip edilmesi gerektiği bildirilmektedir.

Evre 1: Bu hasta grubunda asemptomatik ekspoz kemik alanlarının genellikle herhangi bir cerrahi girişim gerektirmediği ancak günde 3 kez %0,12'lik klorheksidin irrigasyonunu içeren oral antimikrobiyal terapi ile lezyonların kontrol altında tutulabileceği önerilmektedir.

Evre 2: Bu hastalar oral antimikrobiyal gargara ve antibiyotik tedavisi kombinasyonundan fayda sağlarlar. Kemik ve yumuşak dokunun lokal enfeksiyonu, özellikle de ekspoz kemikte mikroorganizma kolonizasyonu mevcut patolojik sürecin etiyolojisini oluşturur. Penisilin grubu antibiyotikler, izole edilen mikroorganizmaların çoğu üzerinde etkilidir. Kinolonlar, metronidazol, klindamisin, doksisisiklin ve eritromisin grubu antibiyotikler de

penisilin allerjisi olan bireylerde kullanılabilir. Bu olgularda yumuşak doku irritasyonunun ortadan kaldırılması ve enfeksiyon kontrolü için cerrahi debridman yapılabilir.

Evre 3: Bu hasta grubunda nekrotik kemiğin rezeksiyonunu içeren cerrahi debridman ve antibiyotik tedavisi kombinasyonu ile uzun dönemde akut ağrı ve enfeksiyonun azaltılması sağlanır. Özellikle semptomatik hasta grubunda nekrotik kemiğin rezeksiyonu ve hemen sonrasında rekonstrüksiyon plağı veya obturatörler ile rekonstrüksiyon sağlanmalı ancak rekonstrüksiyon plağı yerleştirilen kemikte de MRONJ gelişme riski olduğu unutulmamalıdır.

MRONJ evresinden bağımsız olarak hareketli kemik sekestrleri kesinlikle çıkarılmalıdır. Cerrahi girişim sonrasında rezeke edilen her kemik örneği, özellikle malign hastalık öyküsü olan hastalarda metastatik kanser ihtimali açısından değerlendirilmek üzere histolojik incelemeye gönderilmelidir [5].

MRONJ olgularının cerrahi girişimle tedavisi hakkında farklı görüşler bildiren çalışmalar mevcuttur. Bazı çalışmalar cerrahi debridman, sekestrotomi gibi tedavilerin MRONJ tedavisinde etkili olduğuna dair sonuçlar yayınlasa da bazı yazarlar MRONJ lezyonlarının lokal debridmanının hastaya faydasının aksine olgunun prognozunu daha kötüye götürdüğünü savunmaktadır [27, 72]. Fliefel ve arkadaşlarının [105] , çeşitli şekillerde tedavisi yapılan 4879 MRONJ olgusunu içeren sistemik derlemesine göre; sadece minimal invaziv cerrahi tedavi ile tedavi edilen 776 hastanın 301 tanesinde (% 39.2) tamamen iyileşme gözlenmiş, hiçbir hastada parsiyel iyileşme gözlenmemiş, 152 hastada (%19.8) stabil lezyon, 61 hastada (8.0%) progresif ilerleyen lezyon, 231 hastada (30.1%) regresyon gösteren lezyon, 22 hastada (% 2.9) ise iyileşme göstermeyen ancak tekrar tedavi gerektirmeyen lezyon tablosu izlenirken hiçbir hastada rekkürent lezyon görülmediği rapor edilmiştir. Medikal ve minimal invaziv cerrahi tedavi uygulaması sonucunda; 715 hasta bu şekilde tedavi edilmiş, 278 hasta (% 38.9) tamamen iyileşmiş, 125 hastada (% 17.5) parsiyel iyileşme, 52 hastada (% 7.3) stabil lezyon, 64 hastada (% 13.6) daha progresif ilerleyen lezyon, 64 hastada (% 9.0) gerileyen lezyon, sadece 5 hastada (% 0.7) rekkürent lezyon izlenmiş, 97 hastada (%13.6) ise iyileşme göstermeyen ancak tekrar tedavi gerektirmeyen lezyonlar rapor edilmiştir. Rezeksiyon gibi major cerrahi tedaviler

uygulanan 252 hastanın 207 tanesinde (% 82.1) tamamen iyileşme, 11 tanesinde (% 4.4.) parsiyel iyileşme, 8 hastada (% 3.2) stabil lezyon, 5 hastada (% 2.0) progresif ilerleyen lezyon, 11 hastada (% 4.4) hastada rekkürent lezyon, 10 hastada (% 4.0) hastada iyileşme göstermeyen ancak tekrar tedavi gerektirmeyen lezyon tablosu izlenirken hiçbir hastada rekkürent lezyon izlenmemiştir.

Cerrahi debridmanın sınırları, kemik dokusunun 'normal' yapı ve görünümüne ulaşacak kadar geniş tutulmalıdır. MRONJ olgularında ekspoz hale gelmiş olan kemik, lezyondan etkilenmemiş kemik dokusuna göre daha koyu ve kirli sarıya yakın renkte izlenir. Nekrotik kemik, porözitesinin artışına bağlı olarak daha yumuşak yapı alır ve daha az vaskülarize ve sert yapıdaki sklerotik bir doku ile çevrelenir. MRONJ olgularının cerrahi tedavisi sırasında kemiğin kanlanması, canlı kemik dokusuna ulaşıldığının göstergesi olarak kabul edilir. Ancak literatürde yakın zamanda kanlanması gözlenen her kemik dokusunun histopatolojik inceleme sonucunda vital yapıda olmadığına, bu sebeple kemiğin kanlanmasının, osteonekroz sınırlarının belirlenmesinde fazla güvenilir bir parametre olarak kabul edilmemesi gerektiğine dair çalışmalar yayınlanmıştır [93].

Son dönemde osteonekrozun cerrahi debridman ile tedavisinde nekrotik kemik ve vital kemik dokusunun sınırlarının ayrımının yapılabilmesinde kemik floresans tekniklerinin oldukça yararlı olduğuna dair çalışmalar yayınlanmıştır. Bu teknikte kullanılan tetrasiklin, kalsiyuma afinitesi sebebiyle kemik dokusunda remodelasyon ve apozisyon olan alanlara bağlanır. Cerrahi işlem sırasında vital kemik Velscope floresans cihazı ile yeşil renkte gözlemlenirken nekrotik kemik çok zayıf miktarda floresans gösterir veya hiç göstermez. Böylece nekrotik kemiğin sınırları tam olarak belirlenir ve osteonekrozun tamamının rezeksiyonu gerçekleştirilmiş olur [93, 106].

Fonksiyonel endoskopik sinüs cerrahisi (FESC) ve sekestrotomi + dekortikasyon kombinasyonunun maksillada lokalize MRONJ olgularının tedavisinde daha başarılı sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Bölgede kronik sinüzitin mevcut olduğu durumlarda sinüs kapatılmasının relapsla sonuçlanacağı, FESC uygulamasının tedavinin relaps oranını azaltacağı düşünülmektedir [107].

Bifosfonat Tedavisine Ara Verilmesi: MRONJ gelişen olgularda bifosfonat tedavisine ara verilmesi, tartışmalı bir konudur. Bifosfonatların, kemik dokusundaki hidroksilapatit kristallerine bağlandıktan sonra neredeyse 10 yıl boyunca kemik dokusunda kalmaya devam edip, kemik üzerindeki etkilerinin sürekli olarak devam ettiği bilinmektedir [96].

İnvaziv dental cerrahi girişimler öncesinde intravenöz bifosfonat tedavisine ara verilmesinin etkileri ile ilgili literatür verileri kısıtlı olmasına rağmen bu işlemler sonrasında MRONJ tablosu geliştiği takdirde onkologların, primer hastalık durumunu göz önünde bulundurarak en azından bölgede yumuşak doku kapanması gerçekleşene kadar antirezorptif tedaviye ara verilmesini değerlendirebileceği bildirilmiştir [5]. Ancak intravenöz bifosfonat kullanımı sonrası MRONJ gelişen olgularda neredeyse tamamen nekrotik olan ekspoze kemiğin bifosfonat kullanımına ara verilmesi ile sekestre veya granüle olmayacağı bilinmektedir [29]. Holzinger ve arkadaşları [107], cerrahi girişim ile tedavi ettikleri intravenöz ve oral bifosfonat tedavisi alan MRONJ olgularının uzun dönemli takibini yaptıkları çalışma sonunda bifosfonat tedavisine ara verilmesinin tedavinin sonuçları üzerinde bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir.

Bunların yanında Marx ve arkadaşları [29], oral bifosfonat kullanan bireylerde gelişen MRONJ olgularında ilaç kullanımına ara verilmesi ile kemik iliğindeki pre-osteoklast popülasyonunun yenilenmesine bağlı olarak spontan iyileşme gerçekleşebileceğini, ilaç kullanımına 6 ay- 1yıl ara verilmesinin bu olgularda lokal debridman tedavisinin başarısının arttığını bildirmişlerdir.

MRONJ hastalarında antibakteriyel ve antimikrobiyal tedavi

Nekrotik kemik dokusu, ağız ortamında tükürük ile sürekli kontamine olduğu için steril tutulamaz ve dolayısıyla enfeksiyona açık hale gelir. Lokal antimikrobiyal tedaviler, MRONJ lezyonlarının tedavisinde temel prensiplerden biridir. % 0.12 -0.2'lik klorheksidin içerikli gargaların, supragingival ve subgingival mikroorganizmalar üzerinde setilpiridinyum klorür veya florid içerikli gargalara göre daha etkili olduğu bildirilmiştir. Bunun dışında adaçayı, zencefil, papatya, karanfil, biberiye, ratanya gibi bitki içeriklerinin özellikle MRONJ olgularından sıklıkla izole edilen *Aktinomiçes*, *Porfiromonas* ve

Enterokoklar gibi mikroorganizmalar üzerinde inhibitör etkilerinin olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur [75].

Osteonekroz görülen bölgedeki ekspozite kemiğin bakteriyel kontaminasyonu sonucu bölgede kemik ve yumuşak doku enfeksiyonlarına sık rastlanır. İzole edilen mikroorganizmaların büyük bir kısmının penisilin grubu antibiyotiklere duyarlı olduğu bildirilmiştir. Dolayısıyla penisilin grubu, bu hastalarda antibakteriyel tedavide birincil olarak tercih edilen antibiyotik grubudur. AAOMS'un MRONJ hastalarının tedavisine yönelik bildiride penisilin grubu antibiyotiklere allerjisi olan bireylerde kinolonlar, metronidazol, klindamisin, doksisisiklin ve eritromisin grubu antibiyotiklerin kullanılabileceği bildirilmektedir [5]. Ancak MRONJ lezyonlarından sıklıkla izole edilen aktinomiçes, eikenella ve moraksella türü mikroorganizmaların klindamisin grubu antibiyotiklere dirençli olmaları sebebiyle bazı yazarlar klindamisin grubu antibiyotiklerin MRONJ tedavisinde etkisiz olduğunu bildirmiştir [29].

MRONJ olgularının tedavisine günde 4 kez 500 mg penisilin VK uygulamasıyla başlanabilir. Penisillin VK formülasyonunun iyi tolere edilebilmesi, toksik olmaması ve dirençli suş gelişim olasılığının az olması sebebiyle uzun süre güvenle kullanılabilir. Rejim gerekli görüldüğünde doz artışı ile değiştirilebilir ve enfeksiyonun kontrol altına alınmasına kadar kullanılabilir. Penisilline allerji veya direnç söz konusu olduğunda aşağıda sıralanan antibiyotik seçenekleri kullanılabilir.

- Doksisisiklin günde 1 kez 100 mg olmak üzere uzun süreli uygulanabilir.
- Levofloksasin günde 1 kez 500 mg olarak uygulanabilir, ancak uzun süreli kullanımı toksisiteye yol açabilir.
- Eritromisin etilsüksinat günde 3 kez 400 mg uygulanabilir. Uzun süreli kullanımı sonucu toksisite gösterebilir.
- Metronidazol günde 3 kez 500 mg olarak yukarıda sayılan antibiyotiklere tek başına cevap alınamadığında antibakteriyel rejime en fazla 10 gün süre ile eklenir [29, 108].

Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 1-4 hafta süren rutin antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen hastalarda sitofloksasin tedavisi sonucu en uzun on hafta sonunda başarıyla iyileşme sağlandığı rapor edilmiştir [109].

MRONJ hastalarında medikal/cerrahi tedaviye destek tedaviler

Düşük Yoğunluklu Lazer Terapisi (DYLT): Literatürde lazerlerin yara iyileşmesi ve hücre proliferasyonunun stimülasyonu üzerindeki olumlu etkilerine yönelik çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Yakın dönemde yapılan çalışmalar, lazerler ile sağlanan biyostimülatif etkiden MRONJ tedavisinde medikal ve cerrahi tedavilerin yanında destek tedavi olarak uygulandığında fayda sağlanabileceğini göstermektedir. Vescovi ve arkadaşları [12], MRONJ hastaları üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada Nd:YAG (Neodmiyum, yttrium, aluminium garnet) lazer ile uygulanan, DYLT ile birlikte yapılan medikal ve cerrahi tedavinin DYLT uygulanmadan yapılan medikal veya medikal+cerrahi tedaviden daha başarılı sonuçlar verdiğini rapor etmişlerdir. Scolletta ve arkadaşları ise [110] MRONJ hastalarında diot lazer (GaAs) uygulaması sonrasındaki 4. haftada klinik olarak ağrı, lezyonun klinik sınırlarının, ödem, püy drenajı, fistül varlığının azaldığını rapor etmişler ve MRONJ hastalarında DYLT uygulamasının iyi tolere edilebilen, güvenli ve özellikle konservatif tedavi gerektiren evrelerdeki hastalarda etkili bir tedavi metodu olduğunu bildirmişlerdir.

Ozon Terapisi: Yakın zamanda MRONJ tedavisinde ozon terapisinin etkinliğini araştıran birçok çalışma yayınlanmıştır. Bunlardan birinde Ripamonti ve arkadaşları [111], geleneksel tedavi metotlarına cevap vermeyen 24 MRONJ hastasında, lezyonların tedavisinde ozon uygulamasının etkinliğini araştıran bir çalışma yapmıştır. 2,5 cm'den büyük osteonekroz lezyonlarına topikal ozon uygulaması sonrasında bazı hastalarda nekrotik kemikte spontan sekestr oluşumu izlendiği, lezyon bölgesindeki yumuşak dokunun reepitelize olarak iyileştiği rapor edilmiştir. Daha büyük boyutlu osteonekroz olgularında ise ozon uygulaması sonrasında rezeksiyona gerek kalmadan sekestrotomi uygulaması sonrasında lezyonların iyileştiği gözlenmiştir. Çalışma sonunda MRONJ tedavisinde ozon uygulamasının efektif ve toksik olmayan, güvenli bir metod olduğu bildirilmiştir.

Otolog Plazma Konsantrasyonları (OPK): Otolog plazma konsantrasyonlarının (PRP, PRF, PRGF) oral cerrahi işlemler sonrasında kemik ve yumuşak doku iyileşmesi üzerindeki olumlu etkilerini Marx, ilk kez 1998 yılında bildirmiştir [112]. OPK, o zamandan beri oral ve maksillofasiyal cerrahide kemik ve yumuşak doku rejenerasyon prosedürlerinde geniş kullanım alanı bulmaktadırlar. OPK uygulamasının temel konsepti, kan örneğinin en aktif komponentleri olan plateletler, fibrin ve bazı olgularda lökositlerin toplanmasıdır. OPK elde edilmesiyle iyileşme sürecinin başlayabilmesi için gerekli olan adhesiv proteinler, prokoagülan faktörler, sitokinler ve kemokinler, anti-mikrobiyal proteinler ve platelet kaynaklı büyüme faktörü (PKBF), *transforming growth faktör* (TGF- β), epitelyal büyüme faktörleri (EBF) ve vasküler endotelyal büyüme faktörleri (VEBF) gibi mitojenik büyüme faktörlerinden zengin olan plateletler, oldukça yüksek konsantrasyonda elde edilebilir. OPK'ler, bifosfonat tedavisi altında olan ve MRONJ gelişmiş olan hastalarda nekrotik kemiğin cerrahi olarak rezeksiyonu sonrasında kemik ve yumuşak dokunun iyileşmesinin hızlandırılmasında etkili olabilir [101]. MRONJ tedavisinde OPK kullanımına dair çalışmalar ilk kez 2007 yılında yayınlanmıştır [113]. O zamandan bugüne, bu konuda birçok klinik çalışma yayınlanmıştır. Del Fabbro ve arkadaşlarının yaptığı [101], OPK ile kombine cerrahi tedavi uygulanan 143 MRONJ olgusunu kapsayan sistematik derlemeye göre; hasta bazında iyileşme oranı % 91.6, bölge bazında iyileşme oranı ise % 91.9 olarak rapor edilmiştir. Sistematik derlemeye dahil edilen çalışmalar içinde en başarılı sonuçlar, % 85'lik iyileşme oranı ile lazer destekli rezektif cerrahi uygulanan hastalarda izlenmiştir.

Paratiroid Hormon (Teriparatid) Uygulaması: Paratiroid hormon, postmenopozal osteoporöz tedavisinde olumlu etkileri olan bir anabolik hormondur. Osteoblast ve osteoklastların metabolik aktivitelerini artırarak kemik metabolizmasını ve döngüsünü hızlandırır. Rekombinant insan paratiroid hormonunun (teriparatid), Amerikan Gıda ve İlaç Kurumu'ndan osteoporöz tedavisinde kullanımı için onay almıştır. Bu hormon kemiğin mikroyapısını restore ederek kemik kitlesi ve çapını artırır. Dolayısıyla paratiroid hormonun oral kavitedeki kemik yapıların restore edilmesinde terapötik etkileri olduğu düşünülmektedir. Harper ve arkadaşları, mandibulada görülen MRONJ olgularında düşük doz paratiroid hormon tedavisinin etkinliğini araştırmışlardır. Osteoporöz endikasyonu ile uzun dönem bifosfonat kullanımı bulunan ve geleneksel tedavi metotlarına cevap vermeyip prognozu kötüye giden MRONJ olgusunda bifosfonat tedavisinin kesilmesini

takiben iki yıl boyunca günde 20 µg subkutanöz olarak teriparatid (rhPTH(1-34)) enjeksiyonu ile beraber CHX gargara, debridman yapılmadan minör sekestrotomi ve gerekirse antibiyotik tedavisi sonrasında MRONJ bölgesindeki çekim soketlerinde orta derecede skleroz ile iyileşme izlenmiş, normal mukoza iyileşmesi sağlanmıştır. Yazarlar, paratiroid hormon tedavisinin MRONJ olgularının tedavisinde etkili olabileceğini rapor etmişlerdir. Ancak paratiroid hormon tedavisinin multipl myelom ve metastatik kanser olgularında kontrendike olduğu unutulmamalıdır [114]. Kakehashi ve arkadaşları ise [115], MRONJ hastalarında teriparatid hormonu uygulamasının, yeni kemik formasyonunu artırıp kısa zamanda nekrotik kemiğin sekestr olarak ayrılması ve lezyonların prognozunda iyileşme sağladığını bildirmişlerdir. Teriparatid hormon, progenitör hücrelerin osteoblastlara differansiasyonunu stimüle eder, osteoblast apoptozisini engeller ve kemik formasyonunu artırır. Aynı zamanda RANKL salınımını artırarak osteoklastik aktiviteyi de uyarır. Yazarlara göre kemik döngüsünün aktive edilmesiyle nekrotik hale gelmiş kemiğin sekestr olarak ayrılması gerçekleşir. Sekestr hale gelen kemiğin ayrılmasıyla ekspoz halinde olan kemiğin üstü normal mukozal doku ile kapanmakta ve lezyonlarda iyileşme sağlanmaktadır.

2.10.7. Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozunun ayırıcı tanıları

Osteomyelit

Osteomyelit, kemiğin medullar kavitesinde başlayan ve boşluktan ilerleyerek komşu korteks, periosteum ve yumuşak dokuları içine alan, ilerleme eğilimi gösteren bir enflamasyondur. Komşu kortikal tabakayı, nadiren de periosteal dokuları içerebilmektedirler. Sıklıkla periapikal bir absenin kemik ya da kemik iliğine doğru ilerlemesinden, travma veya cerrahi girişim sonrası ekstraoral ya da intraoral bir kontaminasyon yoluyla ya da çok nadir olarak sistemik nedenlerle (hematojen kaynaklı) gelişebilmektedir. Yıllardan beri osteomyelitisin sınıflandırılmasında pek çok yöntem sunulmasına rağmen hiçbirisi universal olarak kabul edilmemiştir [82]. Kushner ve arkadaşları [116], osteomyelitisi bir aylık süre zarfındaki durumu değerlendirerek akut ve kronik form olarak iki başlık altında sınıflandırmış, akut osteomyeliti '*continious focus*, progresiv ve hematojen formlar', kronik osteomyeliti ise 'rekurent multifokal, garre,

süpüratif ya da non-süpüratif, sklerozan formlar' olmak üzere alt başlıklar altında incelemiştir.

Osteomyelit tablosu, mandibulada maksillaya göre daha sık izlenir. Klinik olarak şiddetli ağrı, lenfadenopati, ateş, inferior alveoler sinir parestezisi, trismus izlenebilir [117]. Özellikle akut osteomyelitiste MRONJ tablosunda olduğu gibi şişlik, ağrı, fistül oluşumu, pürulan akıntı izlenebilir ancak her olguda ekspozite nekrotik kemik görüntüsü izlenmez [118]. Radyolojik bulgular, osteomyelitin formlarına göre değişkenlik gösterebilmekle birlikte MRONJ olgularında olduğu gibi osteomyelit tablosundan etkilenen bölgede irregüler sınırlı litik, sklerotik veya mikst alanlar, sekestr oluşumu, alveoler kemiğe, baziller kemiği ya da ramusu içeren osteoskleroz, periosteal yeni kemik oluşumu izlenebilir [82, 117]. Özellikle kronik sklerozan osteomyelit tablosu; osteoskleroz, periosteal yeni kemik oluşumu, sekestr formasyonu ve osseöz genişleme gibi tipik radyografik bulgulara sahiptir. Bu bulguların tümü MRONJ olgularında da izlenir. Osteomyelit ve MRONJ'un radyolojik açıdan benzer bulgulara sahip olması, çoğu MRONJ olgusunda enfeksiyon tablosunun izlenmesiyle ilişkilendirilmektedir [10]. Osteomyelit ve MRONJ olgularının radyolojik bulgularını karşılaştırmalı olarak inceleyen bir çalışmada, MRONJ olgularının neredeyse tamamında izlenen sekestr oluşumunun diffüz sklerozan osteomyelit olgularında hiç görülmediği, süpüratif osteomyelit olgularında ise çok düşük oranda izlendiği bildirilmiştir. Bununla beraber MRONJ olgularının erken evrelerinde görülmeye başlayan osteoskleroz bulgusunun süpüratif osteomyelit olgularında izlenmiyorken, diffüz sklerozan osteomyelit olgularında MRONJ olguları ile aynı oranda izlendiği rapor edilmiştir. Aynı çalışmada periosteal reaksiyon görülme oranı sıralaması, en fazla olandan en aza doğru diffüz sklerozan osteomyelit, MRONJ ve süpüratif osteomyelit olarak bildirilmiştir [82].

Osteoradyonekroz

Osteoradyonekroz, vasküler obliterasyon ve ışınlanmış dokuların azalan vasküler beslenmesi nedeniyle, baş ve boyun tümörlü hastalara uygulanan radyoterapinin en önemli ve ciddi komplikasyonudur. En az üç ay boyunca iyileşmeyen, maksiller ya da mandibuler alveoler kemikte en az bir ya da daha fazla lokalizasyon gösteren ekspozite

nekrotik kemik tablosu olarak tanımlanır. Etkilenen kemikte progresif hipoksi, hipovaskülarizasyon ve hiposelülerite gözlenir. Radyoterapi serbest radikallerin üretimini arttırır ve kollajen sentezini değiştirir. Radyoterapiye maruz kalan kemik, normal selüleritesini kaybeder, tamir ve remodeling kapasitesindeki bozuklukla fibröz-atrofiye uğrar. Bu şartlar altında minimal travma bile ülserasyona, kontaminasyon ve enfeksiyonun hızlanmasına ve böylece kemik nekrozu oluşumuna neden olabilir. Tüm olguların 1/3'ünde spontan olarak gelişmesine rağmen genellikle diş çekimi ve oral cerrahi sonrası ya da uyumsuz protez irritasyonuna bağlı olarak oluşmaktadır [119].

Üç klinik evre altında incelenir.

- ✓ Evre I: En sık izlenen klinik evredir. Ağız içinde çıplak, nekrotik kemik görüntüsü izlenir.
- ✓ Evre II: Hiperbarik oksijen terapisine cevap vermeyen, sekestrotomi/rezeksiyon uygulaması gerektiren lezyon tablosu izlenir.
- ✓ Evre III: Tam kalınlıkta mukokutanöz doku tutulumu ve/veya patolojik fraktür görülen lezyon izlenir [120].

Radyolojik incelemelerde lezyondan etkilenen bölgelerde trabeküler kemiğin yapısında spongios kemik kaybına bağlı değişiklik, mandibula yerleşimli lezyonlarda kortikal marjindeki bozulma, kortikal kemik yapısında destrüksiyon, sekestr oluşumu bunların yanında daha düşük oranda osteoskleroz izlenebilir [121]. MRONJ ve osteoradyonekroz olgularının radyolojik bulgularını karşılaştıran bir çalışmada, periodontal aralık genişlemesinin osteoradyonekroz olgularında görülüp MRONJ olgularında nadir izlendiği rapor edilmiştir. Aynı çalışmada periosteal reaksiyon bulgusunun osteoradyonekroz olgularında çok nadir izlenmesine rağmen MRONJ olgularının yarısından fazlasında izlendiği belirtilmiştir [82].

Metastatik kemik hastalıkları

Oral kavitede görülen malign tümörlerin %1'i metastatik kemik hastalıklarıdır. Kadınlarda meme, adrenal, kolorektal, genital ve tiroid kanserleri; erkek hastalarda ise akciğer, prostat, böbrek kanserleri ve adrenal tümörler çenelere en fazla metastaz yapan

metastatik kanserlerdir. Metastatik tümörler, maksillaya göre mandibulada 4 kat fazla izlenirler. Çoğunlukla posterior mandibulada lokalize olurlar ve ağrı, şişlik parestezi ya da anestezi, diş kayıpları ve kemik yıkımı ile birlikte görülürler. Klinik görüntüleri MRONJ tablosuyla karıştırılabilir. Ancak MRONJ olgularında izlenen ekspoz kemik görüntüsü metastatik kemik hastalıklarında görülmez [10].

MRONJ'un en kabul gören tanımının 8 haftadan uzun süredir ağızda görülen çıplak kemik görüntüsü' olmasına rağmen intraoral veya ekstraoral fistül, anormal nörosensöryal fonksiyon (Vincent Semptomu) veya radyografide izlenen ilerlemiş osteolizis gibi semptomların izlenebildiği olgular rapor edilmiştir. Bu olgularda çenelerin metastatik kanser şüphesi elimine edildikten sonra MRONJ tanısı üzerinde durulmalıdır [5]. Hutchinson ve arkadaşları [85], klinik olarak MRONJ olarak tanımlanamayan bu tablo için 'Stage 0' konseptini ortaya atmışlardır.

Multipl myelom

Multipl miyelom, lenfomadan sonraki ikinci en sık rastlanan hematolojik malignite olmakla beraber tüm kanser tanılarının %1'ini oluşturan, kemik iliğinde yer alan ve altta bulunan kemiğin rezorbsiyonuna neden olan malign plazma hücre tümörüdür. Kemik rezorbsiyonuna etkisi, kemik dokusundaki myelom hücrelerinin diğer kemik hücreleri ile etkileşimi sonucu oluşur. Gerçekleşen kemik rezorbsiyonları sonucu patolojik kırıklar, litik lezyonlar, omurilik basısı, osteopeni, osteoporöz ve kemik ağrıları gibi komplikasyonlar oluşur [122].

Bruce ve Royer [123], multipl myeloma'nın oral yerleşim prevalansını % 28.8 olarak rapor ederken, Epstein ve arkadaşları, bu oranı % 14.1 olarak bildirmişlerdir. Büyük oranda mandibulada lokalize olan bu lezyonların klinik bulguları; ağrı, şişlik, bulunduğu bölgedeki dişlerde mobilité, patolojik fraktür ve parestezi olabilir ve MRONJ tablosuna oldukça benzer seyreder. Radyografik olarak, genellikle düzensiz, kortikal olmayan marjinlere sahip, trabeküler kemik yapısında değişim içeren, multiloküler osteolitik lezyonlar olarak izlenirler. Multipl myelom tanısı konulmuş hastalarda % 15.6 oranda, genelde mandibulada lokalize ve asemptomatik olan lezyonlar izlendiği, bu hastaların % 46.7'sinde

de kafatasında litik, zimba deliği görüntüsü saptandığı ve MRONJ ve multipl myeloma olgularının, benzer karakteristik radyolojik bulgular göstermesi sebebiyle histopatolojik inceleme olmadan radyolojik görüntüleme teknikleri ile ayırt edilmesinin oldukça zor olduğu bildirilmiştir.

Phossy jaw

Phossy jaw, medikasyon kullanımına bağlı çene osteonekrozlarının ilk kez 2003 yılında tanımlandığı düşünülmesine karşın İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri'nde fosfat madencileri ve kibrit fabrikalarındaki işçilerin çalıştığı süre ile ilişkili olarak ağızlarında iyileşmeyen ekspoze kemik alanlarının geliştiği rapor edilmiştir. Bu tablonun uçuşan fosfatlara kronik olarak maruz kalınmasıyla kemikte bifosfonat bileşiklerinin akümülyasyonuna sebep olması sonucu oluştuğu düşünölmektedir [29].



3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Gazi Üniversitesi Etik Komisyonu'nun 21/10/2016 tarihli 77082166-604.01.02-numaralı etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir. (Bkz.Ek 1)

Bu çalışma Mayıs/2016 ile Eylül/2016 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda retrospektif klinik çalışma olarak yapılmıştır. Çalışmanın araştırma grubunu Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim dalı'na başvuran, demografik bilgilerine erişilebilen ve hastane sistemimizde PR ve/veya KIBT verilerine ulaşılabilen, yaşları 50 ve 81 arasında değişen, multipl myelom, meme, prostat, akciğer veya böbrek kanseri tanısı ile intravenöz bifosfonat tedavisi almakta/almış olan 36 hasta, osteoporöz tedavisi amacı ile oral bifosfonat tedavisi almakta/almış olan 16 hasta, osteoporöz tedavisi amacı ile intravenöz bifosfonat tedavisi almakta/almış olan 3 hasta olmak üzere toplam 56 hasta oluşturmaktadır.

Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

- Herhangi bir endikasyon sebebiyle bifosfonat grubu ilaçlarla tedavi görmüş/görmekte olan,
- Baş-boyun bölgesine alınmış radyoterapi hikayesi bulunmayan,
- Demografik veri, klinik bulgu ve PR ve/veya KIBT görüntülerine ulaşılabilen,
- 18 yaş üstündeki bireyler.

Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- Demografik verileri, klinik bulguları veya PR ve/veya KIBT görüntülerine ulaşılammama,
- Baş-boyun bölgesine alınmış radyoterapi hikayesi bulunması,
- Çenelerde metastatik kemik lezyonu mevcudiyeti,
- 18 yaş altındaki bireyler.

3.1. Çalışma Grupları

Araştırma grubundaki hastaların sistemik ve dental anamnezleri ile beraber ekstraoral ve intraoral klinik muayeneleri, PR ve/veya KIBT incelemeleri sonucunda elde edilen tüm bulgular bireysel olgu rapor formuna aktarılmıştır. (Bkz Ek 2) Yapılan klinik değerlendirmelerine dayalı olarak medikasyon kullanımına bağlı osteonekroz izlenen (Grup 1) ve medikasyon (bifosfonat grubu ilaç) kullanımı bulunan ancak osteonekroz izlenmeyen hastalar (Grup 2) olmak üzere gruplandırılmıştır.

MRONJ tablosu görülen Grup 1 hastalar, PR bulguları incelenen hasta grubu; (Grup 1 PR) KIBT bulguları incelenen hasta grubu; (Grup 1 KIBT) olarak iki ayrı grup altında incelenmiştir. Medikasyon kullanımına bağlı osteonekroz tanısı, AAOMS'un 2014 yılında güncellediği durum raporu [5] esas alınarak yapılmıştır.

Grup 1 olgularının tümünde bifosfonat grubu ilacın kullanım endikasyonu, kullanılan bifosfonat ilacın türü ve yolu, bifosfonat ilaç kullanım süresi, medikasyon kullanımına bağlı osteonekroz gelişme sebebi, medikasyon kullanımına bağlı osteonekroz gelişen bölge, medikasyon kullanımına bağlı gelişen osteonekrozun evresi, bu tabloya yönelik uygulanan tedavi yöntemi ve PR veya KIBT'lerden elde edilen radyolojik bulgular bireysel olgu rapor formuna kaydedilmiştir. (Bkz. Ek 2) Medikasyon kullanımına bağlı gelişen osteonekrozun evresi, yine AAOMS'un 2014 yılında güncellediği bildiride yer alan evrelendirme sistemi [5] esas alınarak belirlenmiştir.

Ruggerio ve arkadaşlarının [5] 2014 yılında güncellediği evrelendirme sistemine göre, 'Risk grubundaki hastalar' olarak kabul edilen grup, bifosfonat tedavisi almış olup osteonekroz bulgusu görülmeyen asemptomatik olan olgulardan oluşurken, Evre 0 olarak kabul edilen grup, osteonekroz tablosu izlenmeyen ancak spesifik olmayan klinik ve radyolojik bulgu ve semptomlar gözlenen olgulardan oluşmaktadır. Bu çalışmada Grup 2 olarak adlandırılan hasta grubu, bu evrelendirme sistemine göre 'risk grubundaki hastalar' olarak kabul edilmektedir. Spesifik olmayan klinik bulgulara sahip olgular (Evre 0) çalışmaya dahil edilmemiştir.

3.2. Radyolojik Yöntem

Radyolojik değerlendirme, çalışmaya dahil edilen 57 hastanın tümünün mevcut PR ve Grup 1’de bulunan 8 hastanın mevcut KIBT görüntüleri incelenerek gerçekleştirilmiştir. Kliniğin radyasyondan korunma önlemlerinden birisi olarak PR ve KIBT görüntüleri çekilirken tüm hastalara kurşun önlük giydirilmektedir. Çalışmaya dahil edilen hastaların tümünden dijital PR cihazı (Sirona, Ortophos XG) ile 64 kVp, 8 Ma ve 14.1 sn ekspoz süresi ve 1.25 magnifikasyon ile elde edilmiş görüntüler değerlendirilmiştir. Grup 1 KIBT’yi oluşturan hasta grubundan volümetrik dental tomografi cihazı (Planmeca Promax 3D) ile 90 Kvp, 12 Ma, 100x60 ve 200x170 FOV aralığında, değerlendirilen bölge ve olguya göre değişen ekspoz süresi ile elde edilmiş görüntüler *cross-sectional*, aksiyel, sagittal ve koronal kesitlerde değerlendirilmiştir.

Radyolojik değerlendirme, uzman bir radyolog ve araştırmacı tarafından yapılmıştır. Görüntülerin değerlendirme şartlarının standardizasyonunu sağlamak için cihazla elde edilmiş görüntüler PACS sistemi (F-denta programı) kullanarak 15.6 inch ekran boyutu, 32 bit, 1366x768 görüntü çözünürlüğüne sahip bir ekrana yaklaşık 50 cm mesafeden değerlendirilmiştir. PACS sistemindeki PR görüntüleri 1935x1054 piksel, 96 dpi, 24 bit derinliğinde JPEG formatındadır.

Grup 1 PR olgularına ait PR görüntüleri, aşağıdaki bulguların varlığı açısından var/yok şeklinde değerlendirilmiştir.

- 1) Lamina durada skleroz/kalınlaşma
- 2) Trabeküler kemik yapısında değişiklik
- 3) Osteoskleroz
- 4) Kansellöz kemik destrüksiyonu
- 5) Sekestr oluşumu
- 6) Periosteal yeni kemik oluşumu (Periosteal reaksiyon)

Dişsiz hastalar, lamina durada skleroz/kalınlaşma bulgusu açısından, üst çenede lokalize MRONJ olguları da periosteal yeni kemik oluşumu bulgusu açısından

değerlendirilmemiştir. Radyografik bulguların frekans dağılımının istatistiksel olarak hesaplanması sırasında bu bölgeler hesaplama dahil edilmemiştir.

Grup 1 KIBT hasta grubuna ait KIBT görüntüleri, aşağıdaki bulguların varlığı açısından var/yok şeklinde değerlendirilmiştir.

- Trabeküler kemik yapısındaki değişiklik
- Kortikal kemikte erozyon
- Osteoskleroz
- Kansellöz kemik destrüksiyonu
- Sekestr oluşumu
- Periosteal yeni kemik oluşumu
- Vital veya anatomik yapılarla ilişki

Üst çenede lokalize MRONJ olgularında da periosteal yeni kemik oluşumu PR'de değerlendirilmemiştir. Radyolojik bulguların frekans dağılımının istatistiksel olarak hesaplanması sırasında bu bölgeler hesaplama dahil edilmemiştir.

Grup 2 olgularına ait PR görüntüleri, aşağıdaki bulguların varlığı açısından var/yok şeklinde değerlendirilmiştir.

- Lamina durada skleroz/kalınlaşma
- Osteoskleroz

Çalışmada öncelikle hasta gruplarının demografik ve klinik verilerinin dağılımları incelenmiştir. Grup 1 hastalarının yaş, cinsiyet, bifosfonat ilaç kullanım endikasyonu, kullanılan bifosfonat ilaç türü, bifosfonat kullanım yolu, bifosfonat ilaç kullanım süresi, MRONJ tablosuna sebep olan etiyolojik faktör, MRONJ bölge ve lokalizasyonu, MRONJ evresi ve MRONJ tablosuna yönelik uygulanan tedavi gibi demografik verilerinin dağılımı sayı ve yüzdeleri incelenmiştir. Grup 2 hastalarının ise yaş, cinsiyet, bifosfonat ilaç kullanım endikasyonu, kullanılan bifosfonat ilaç türü, bifosfonat kullanım yolu, bifosfonat ilaç kullanım süresi gibi demografik verilerinin sayı ve yüzdeleri değerlendirilmiştir.

Grup 1 PR, Grup 1 KIBT ve Grup 2 hastalarının radyolojik görüntülerinden elde edilen bulgular ile tüm hasta gruplarının bifosfonat kullanım süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup olmadığı, buna ek olarak Grup 1 PR ve Grup 1 KIBT hasta gruplarının radyolojik görüntülerinden elde edilen bulgular ile hastaların MRONJ evreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olup olmadığı incelenmiştir.

3.3. İstatistiksel Yöntem

Bu çalışmada elde edilen istatistiksel veriler SPSS 20 paket programı ile analiz edilmiştir. Nominal değişkenlerin grupları arasındaki ilişkiler incelenirken Ki-Kare analizi uygulanmıştır. 2x2 tablolarda gözelerdeki beklenen değerlerin yeterli hacme sahip olmaması durumlarında Fisher's Exact Test kullanılmış olup RxC tablolarda ise Monte Carlo Simülasyonu yardımıyla Pearson Ki-Kare analizi uygulanmıştır.

Sonuçları karşılaştırırken anlamlılık düzeyi olarak 0,05 kullanılmış olup; $p < 0,05$ olması durumunda anlamlı bir ilişkinin olduğu, $p > 0,05$ olması durumunda ise anlamlı bir ilişkinin olmadığı belirtilmiştir.



4. BULGULAR

Grup 1 PR hastalarının cinsiyet, primer hastalık, kullanılan bifosfonat türü, bifosfonat kullanım yolu ve kullanılan ilaç isimleri Çizelge 4.1’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.1. Araştırma grubundaki MRONJ tanısı konulan hastalarda (Grup 1 PR) cinsiyet, bifosfonat ilaç kullanım endikasyonu, uygulanan bifosfonat türü, uygulanan bifosfonat ilaç adı, bifosfonat kullanım yolu ve süreleri

		Sayı	%
Cinsiyet	Kadın	20	50,00
	Erkek	20	50,00
	Toplam	40	100,00
Bifosfonat İlaç Kullanım Endikasyonu	Akciğer CA	1	2,50
	Böbrek CA	1	2,50
	Meme CA	7	17,50
	MM+Prost. CA	1	2,50
	Mult. Myelom	9	22,50
	Nazofariks CA	1	2,50
	Osteoporöz	10	25,00
	Prostat CA	10	25,00
	Toplam	40	100,00
Kullanılan Bifosfonat Türü	Alendronat	8	17,39
	Pamidronat	1	2,17
	Risedronat	1	2,17
	Zoledronik Asit	36	78,26
	Toplam	46	100,00
Bifosfonat Kullanım Yolu	İntravenöz	37	80,43
	Oral	9	19,57
	Toplam	46	100,00
Kullanılan İlaç Adı	Actonel	1	2,17
	Aredia	1	2,17
	Bonviva	1	2,17
	Fosamax	7	15,22
	Zometa	36	78,26
	Toplam	46	100,00

Grup 1 PR hastalarının yaş ve bifosfonat kullanım süresi değerlerinin dağılımı Çizelge 4.2.’de görülmektedir.

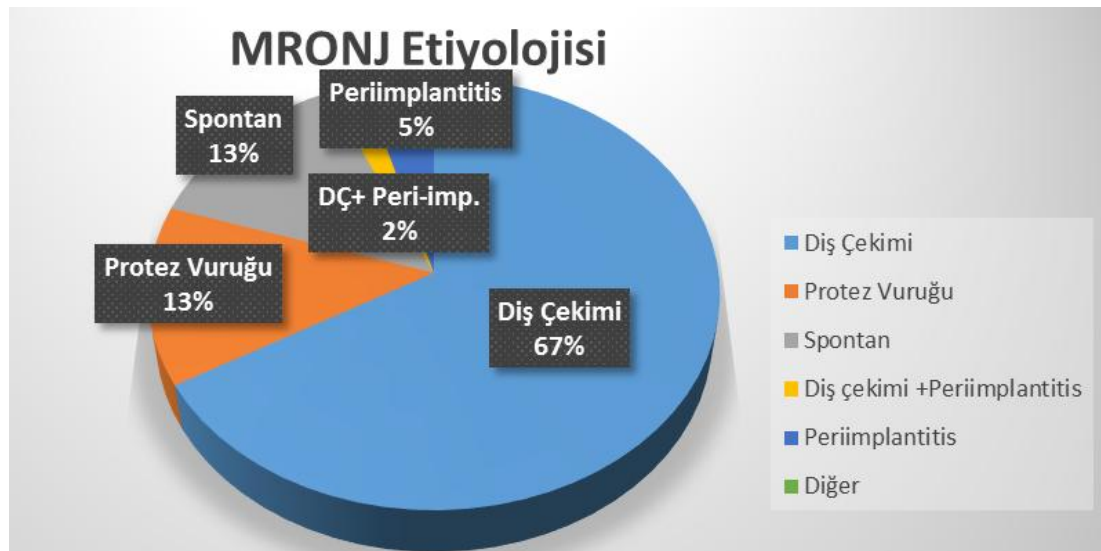
Çizelge 4.2. Grup 1 PR hastalarının yaş ve bifosfonat kullanım süreleri değerleri dağılımı

	n	Mean	Median	Min	Max	Ss
Yaş	40	66,3	64,5	50	81	7,92
Kul. Süresi	46	2,79	2	0,5	10	2,49

MRONJ tanısı konulan hastalarda, MRONJ oluşumuna zemin hazırlayan etiyolojik faktör (Şekil 4.1.), ilgili lezyonun bulunduğu bölge, lezyonların çenelere dağılımı ve lokalizasyonuna ait veriler Çizelge 4.3. ve Çizelge 4.4.'te görülmektedir.

Çizelge 4.3. MRONJ oluşumuna zemin hazırlayan etiyolojik faktör, ilgili lezyonun bulunduğu bölge, lezyonun çenelere dağılımı

		Sayı	%
MRONJ Etiyolojisi	DÇ+PERİİMP.	1	2,17
	Diş çekimi	30	65,22
	Periimp.	2	4,35
	Protez vuruğu	6	13,04
	Spontan	6	13,04
	Diğer	1	2,17
	Toplam	46	100
MRONJ Bölge	1.Bölge	9	19,57
	2.Bölge	7	15,22
	3.Bölge	19	41,3
	4.Bölge	11	23,91
	Toplam	46	100
MRONJ Çene Dağılımı	Maksilla	16	34,78
	Mandibula	30	65,22
	Toplam	46	100



Şekil 4.1. MRONJ etiyolojisi dağılımının pasta grafiği şeklinde gösterimi

Çizelge 4.4. MRONJ lezyonlarının çenelere ve bölgelere göre lokalizasyonları

MRONJ Lokalizasyonu	Lokalizasyon	Sayı	%
	Ant+Prem. Mol.	1	2,17
	Anterior	4	8,7
	İmplant çevresi	1	2,17
	Ling. Alv. Sırtı	3	6,52
	Molar	21	45,65
	Pre+Mol.	12	26,09
	Premolar	2	4,35
	Tuber	2	4,35
	Toplam	46	100

MRONJ tanısı konulan 40 hastanın 36 tanesinde tek, 3 tanesinde ise farklı bölgelerde ikişer, 1 tanesinde de farklı bölgelerde 4 olmak üzere toplam 46 MRONJ lezyonu tanımlanmıştır. Bu lezyonların 30 (%65,22) tanesi mandibulada, 16 (% 34.68) tanesi maksilla da yer almış olup lezyonların 19 (%41.3) tanesi 3. Bölgede, 11 (%23.91) tanesi 4. Bölgede, 9 (% 19.57) tanesi 1. Bölgede, 7 (% 15.22) tanesi 2. Bölgede yerleşim göstermiştir. Lezyonların lokalizasyonuna göre sıralama; 21 (% 45.65) molar bölge, 12 (% 26.9) premolar+molar bölge, 2 (% 4.35) premolar, 4 (% 8.7) anterior, 3 (% 6.2) lingual alveol sırtı, 2 (% 4.35) tuber, 1 (% 2.17) anterior+premolar, 1 (% 2.17) dental implant çevresinde şeklidir.

MRONJ tanısı konulan 46 lezyon, etiyolojisine göre değerlendirildiğinde 30 (% 65.22) lezyon diş çekimi, 6 (% 13.04) lezyon protez vuruğu , 6 (% 13.04) lezyon spontan gelişim, 2 (% 4.35) lezyon peri-implantitis 1 (% 2.17) lezyon diş çekimi+periimplantitis ve 1 (% 2.17) lezyon diğer faktörler olmak üzere 5 farklı etyolojik faktör açısından değerlendirilmiştir.

MRONJ tanısı konulan lezyonların evre dağılımları Çizelge 4.5’de izlenmektedir.

Çizelge 4.5. MRONJ lezyonlarının evrelerinin dağılımı

Evre	Sayı	%
Evre 1	11	23,91
Evre 2	28	60,87
Evre 3	7	15,22
Toplam	46	100

MRONJ tanısı konulan 46 lezyonun, 28 (% 60,87) tanesi Evre 2, 11(%23,91) tanesi Evre 1, 7 (% 15,22) tanesi Evre 3 olarak değerlendirilmiştir.

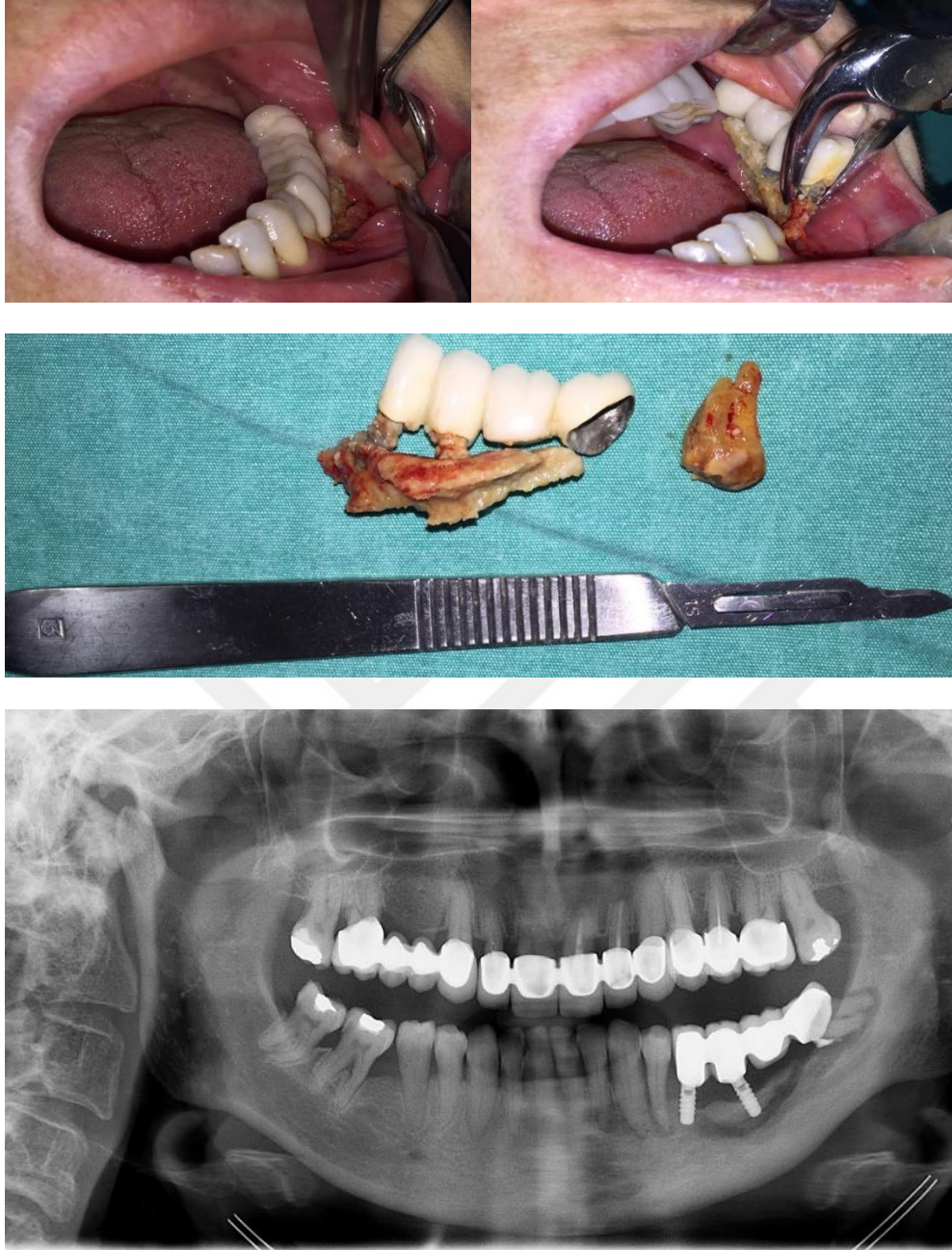


Resim 4.1. A) Evre 3 MRONJ olgusunda 3. Bölge/ molar diş bölgesinde lokalize, çıplak kemik görüntüsü izlenmeyen, sondla ulaşılabilen MRONJ olgusu. B) Aynı olguda gelişmiş ekstraoral fistül ve mevcut püy drenajı

MRONJ tanısı konulan hastaların klinik ve radyolojik bulgularına dayalı yapılan değerlendirme sonucu tedavi protokolü olarak 13 hastaya antibiyotik tedavisi+ %0.2 klorheksidin ağız gargarası verilmiş, 7 hastaya cerrahi debridman, 6 hastaya cerrahi debridman+ plateletten zengin plazma uygulanmış, 5 hastaya sadece % 0.2 klorheksidin ağız gargarası verilmiş, 5 hastaya sekestrotomi, 5 hastaya sekestrotomi+ plateletten zengin plazma, 1 hastaya sekestrotomi+ plateletten zengin plazma+ düşük enerjili lazer uygulaması yapılmış, 1 hasta tedavi protokolünü yarıda bıraktığı için takip edilememiştir. (Çizelge 4.6)

Çizelge 4.6. MRONJ lezyonlarına yönelik uygulanan tedavi protokolleri.

Tedavi	AB+CHX	13	28,89
	CD	7	15,56
	CD+PRP	6	13,33
	CD+PRP+DEL	1	2,22
	Rez+PRP	2	4,44
	Sek+PRP	5	11,11
	Sekestrotomi	5	11,11
	Takip	5	11,11
	Takip yok	1	2,22
	Toplam	45	100



Resim 4.2. Evre 2 MRONJ olgusunda A) 3. Bölge/ dental implantlar çevresinde izlenen nekrotik kemik bölgesi B) Dental implantlar ile beraber nekrotik kemiğin çıkarılması (sekestrotomi) C)Nekrotik kemik ve çekimi gerçekleştirilen 37 nolu diş. D-Panoramik radyografide lamina durada skleroz/ kalınlaşma, trabeküler kemik yapısında değişiklik, osteoskleroz ve kansellöz kemik destrüksiyonu, sekestr oluşumu bulguları

Grup 1 PR hastalarının PR görüntülerinden elde edilen bulguların frekans dağılımı Çizelge 4.7'de gösterilmektedir.

Çizelge 4.7. Grup 1 PR hastalarının PR görüntülerinden elde edilen bulguların frekans dağılımı

		Sayı	%
Lamina durada skleroz/kalınlaşma	Var	25	59,52
	Yok	17	40,48
	Toplam	42	100
Trabeküler kemik yapısında değişiklik	Var	40	86,96
	Yok	6	13,04
	Toplam	46	100
Osteoskleroz	Var	35	76,09
	Yok	11	23,91
	Toplam	46	100
Kansellöz kemik destrüksiyonu	Var	36	78,26
	Yok	10	21,74
	Toplam	46	100
Sekestr oluşumu	Var	13	28,26
	Yok	33	71,74
	Toplam	46	100
Periosteal yeni kemik oluşumu	Var	7	18,92
	Yok	30	81,08
	Toplam	37	100

Grup 1 PR hastalarının PR görüntülerinden elde edilen bulguların görülme sıklığına göre sıralaması; 40 (% 86.96) lezyonda trabeküler kemik yapısında değişiklik, 36 (% 78.26) lezyonda kansellöz kemik destrüksiyonu, 35 (% 76.09) lezyonda osteoskleroz, 25 (% 59.52) lezyon bölgesinde lamina durada skleroz/kalınlaşma, 13 (% 28.26) lezyonda sekestr oluşumu ve 7 (% 18.92) lezyon bölgesinde periosteal yeni kemik oluşumu şeklindedir.

Grup 1 PR hastalarının bifosfonat ilaç kullanım süresi ile hastaların PR görüntülerinden elde edilen bulgular arasındaki ilişkiye dair ki kare testi sonuçları, Çizelge 4.8’de izlenmektedir.

Çizelge 4.8. Grup 1 PR hastalarının bifosfonat ilaç kullanım süresi ile hastaların PR görüntülerinden elde edilen bulgular arasındaki ilişkiye dair ki kare testi sonuçları

		Kullanım Süresi						Ki Kare Testi	
		2'nin altı		2 ve üstü		Toplam		Ki Kare	p
		n	%	n	%	n	%		
Lamina durada skleroz/kalınlaşma	Var	10	50	15	68,18	25	59,52	0,782	0,377
	Yok	10	50	7	31,82	17	40,48		
	Toplam	20	100	22	100	42	100		
Trabeküler kemik yapısında değişiklik	Var	18	81,82	22	91,67	40	86,96	Fisher's exact	0,405
	Yok	4	18,18	2	8,33	6	13,04		
	Toplam	22	100	24	100	46	100		
Osteoskleroz	Var	18	81,82	17	70,83	35	76,09	0,277	0,599
	Yok	4	18,18	7	29,17	11	23,91		
	Toplam	22	100	24	100	46	100		
Kansellöz kemik destrüksiyonu	Var	16	72,73	20	83,33	36	78,26	Fisher's exact	0,484
	Yok	6	27,27	4	16,67	10	21,74		
	Toplam	22	100	24	100	46	100		
Sekestr oluşumu	Var	4	18,18	9	37,5	13	28,26	1,267	0,26
	Yok	18	81,82	15	62,5	33	71,74		
	Toplam	22	100	24	100	46	100		
Periosteal yeni kemik oluşumu	Var	4	22,22	3	15,79	7	18,92	Fisher's exact	0,693
	Yok	14	77,78	16	84,21	30	81,08		
	Toplam	18	100	19	100	37	100		

Bifosfonat kullanım süresi ile lamina durada skleroz/kalınlaşma bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Buna rağmen kullanım süresi 2 yılın altında olanların %50'sinde ve 2 yıl ve üstünde olanların %68,18'inde lamina durada skleroz/kalınlaşma izlenmiştir.

Bifosfonat kullanım süresi ile trabeküler kemik yapısında değişiklik bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Buna rağmen kullanım süresi 2 yılın altında olanların %81,82'si ve 2 yıl ve üstünde olanların %91,67'sinin trabeküler kemik yapısında değişiklik izlenmiştir.

Bifosfonat kullanım süresi ile osteoskleroz bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Buna rağmen kullanım süresi 2 yılın altında olanların %81,82'si ve 2 yıl ve üstünde olanların %70,83'ünde osteoskleroz izlenmiştir.

Bifosfonat kullanım süresi ile kansellöz kemik destrüksiyonu bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Buna rağmen kullanım süresi 2 yılın altında olanların %72,73'ü ve 2 yıl ve üstünde olanların %83,33'ünde kansellöz kemik destrüksiyonu izlenmiştir.

Bifosfonat kullanım süresi ile sekestr oluşumu bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Buna rağmen kullanım süresi 2 yılın altında olanların %81,82'si ve 2 yıl ve üstünde olanların %62,5'inde sekestr oluşumu izlenmemiştir.

Bifosfonat kullanım süresi ile periosteal yeni kemik oluşumu bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Buna rağmen kullanım süresi 2 yılın altında olanların %77,78'i ve 2 yıl ve üstünde olanların %84,21'inde periosteal yeni kemik oluşumu izlenmemiştir.

Grup 1 PR hastalarının MRONJ evreleri ile hastaların PR görüntülerinden elde edilen bulgular arasındaki ilişkiye dair ki kare testi sonuçları Çizelge 4.9'da izlenmektedir.

Çizelge 4.9. Grup 1 PR hastalarının MRONJ evreleri ile hastaların PR görüntülerinden elde edilen bulgular arasındaki ilişkiye dair ki kare testi sonuçları

		Evre								Ki Kare Testi	
		Evre 1		Evre 2		Evre 3		Toplam		Ki Kare	p
		n	%	n	%	n	%	n	%		
Lamina durada skleroz/kalınlaşma	Var	6	60	15	57,69	4	66,67	25	59,52	*	1
	Yok	4	40	11	42,31	2	33,33	17	40,48		
	Toplam	10	100	26	100	6	100	42	100		
Trabeküler kemik yapısında değişiklik	Var	8	72,73	25	89,29	7	100	40	86,96	*	0,22
	Yok	3	27,27	3	10,71	0	0	6	13,04		
	Toplam	11	100	28	100	7	100	46	100		
Osteoskleroz	Var	6	54,55	23	82,14	6	85,71	35	76,09	*	0,176
	Yok	5	45,45	5	17,86	1	14,29	11	23,91		
	Toplam	11	100	28	100	7	100	46	100		
Kansellöz kemik destrüksiyonu	Var	7	63,64	22	78,57	7	100	36	78,26	*	0,181
	Yok	4	36,36	6	21,43	0	0	10	21,74		
	Toplam	11	100	28	100	7	100	46	100		
Sekestr oluşumu	Var	1	9,09	9	32,14	3	42,86	13	28,26	*	0,263
	Yok	10	90,91	19	67,86	4	57,14	33	71,74		
	Toplam	11	100	28	100	7	100	46	100		
Periosteal yeni kemik oluşumu	Var	1	10	3	14,29	3	50	7	18,92	*	0,124
	Yok	9	90	18	85,71	3	50	30	81,08		
	Toplam	10	100	21	100	6	100	37	100		

Grup 1 PR hastalarının MRONJ evreleri ile lamina durada skleroz/kalınlaşma bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Buna rağmen Evre 1 hastalarının %60'i, Evre 2 olanların %57,69'u ve Evre 3 hastalarının %66,67'sinin lamina durada skleroz/kalınlaşma izlenmiştir.

Grup 1 PR hastalarının MRONJ evreleri ile trabeküler kemik yapısında değişiklik bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Buna rağmen hastalardan Evre 1 olanların %72,73'ü, Evre 2 olanların %89,29'u ve Evre 3 olanların %100'ünde trabeküler kemik yapısında değişiklik izlenmiştir.

Grup 1 PR hastalarının MRONJ evreleri ile osteoskleroz durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Buna rağmen Evre 1 olanların %54,55'i, Evre 2 olanların %82,14'ü ve Evre 3 olanların %85,71'inde osteoskleroz izlenmiştir.

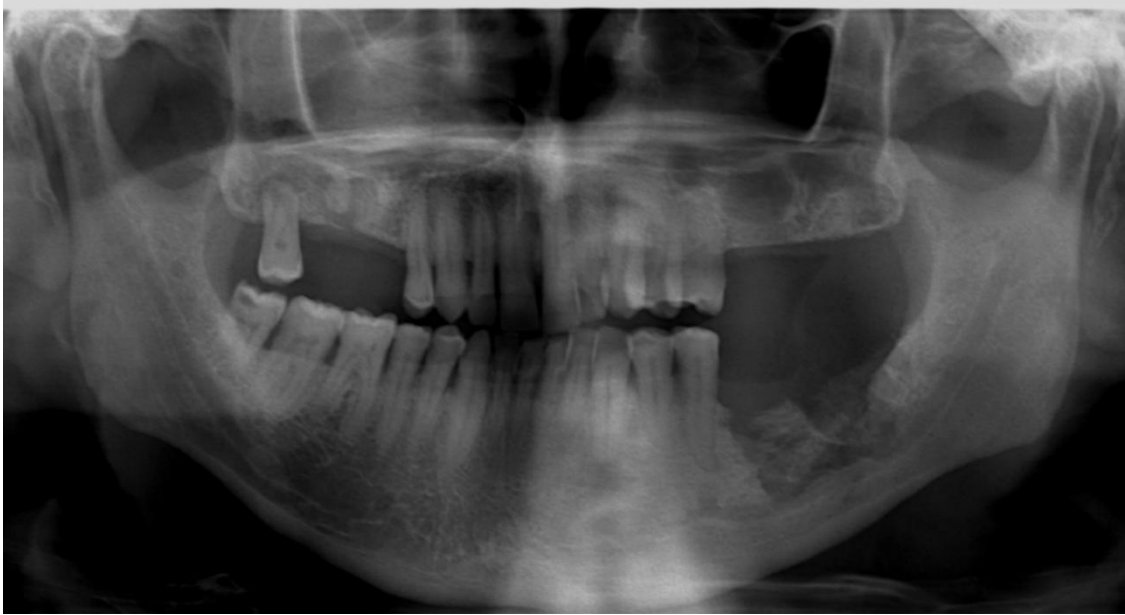
Grup 1 PR hastalarının MRONJ evreleri ile kansellöz kemik destrüksiyonu bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Buna rağmen hastalardan Evre 1 olanların %63,64'ü, Evre 2 olanların %78,57'si ve Evre 3 olanların %100'ünde kansellöz kemik destrüksiyonu izlenmiştir.

Grup 1 PR hastalarının MRONJ evreleri ile sekestr oluşumu durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Buna rağmen hastalardan Evre 1 olanların %90,91'i, Evre 2 olanların %67,86'sı ve Evre 3 olanların %57,14'ünde sekestr oluşumu izlenmemiştir.

Grup 1 PR hastalarının MRONJ evreleri ile periosteal yeni kemik oluşumu durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). Buna rağmen Evre 1 olanların %90'ı, Evre 2 olanların %85,71'i ve Evre 3 olanların %50'sinde periosteal yeni kemik oluşumu bulgusu izlenmemiştir.



Resim 4.3. 8 yıl boyunca alendronat kullanan Evre 3 olgusunun Panoramik radyografisinde 'trabeküler kemik yapısında değişiklik, osteoskleroz, kansellöz kemik destrüksiyonu, sekestr oluşumu ve periosteal yeni kemik oluşumu' bulguları



Resim 4.4. 8 yıl süreyle prostat kanseri tanısıyla zoledronik asit tedavisi alan Evre 2 MRONJ olgusunun A- PR görüntüsünde 'lamina durada skleroz/kalınlaşma, trabeküler kemik yapısında değişiklik, osteoskleroz, kansellöz kemik yapısında destrüksiyon ve sekestr oluşumu' bulguları

Grup 1 KIBT'de yer alan 7 hastanın cinsiyet, hastalık, kullanılan bifosfonat türü, bifosfonat kullanım yolu, kullanılan ilaç adı, MRONJ etiyolojisi, MRONJ bölge ve lokalizasyonu ve MRONJ evresine ilişkin değişkenlerin dağılımı Çizelge 4.10'da görülmektedir.

Çizelge 4.10. Grup 1 KIBT’de yer alan 7 hastanın cinsiyet, hastalık, kullanılan bifosfonat türü, bifosfonat kullanım yolu, kullanılan ilaç adı, MRONJ etiyojisi, MRONJ bölge ve lokalizasyonu ve MRONJ evresine ilişkin değişkenlerin dağılımı

		n	%
Cinsiyet	Kadın	3	42,86
	Erkek	4	57,14
	Toplam	7	100
Hastalık	Meme CA	1	14,29
	Mult. Myelom	1	14,29
	Osteoporöz	2	28,57
	Prostat CA	3	42,86
	Toplam	7	100
Bif. Türü	Alendronat	1	12,50
	Risedronat	1	12,50
	Zoledronik Asit	6	75,00
	Toplam	8	100
Kul. Yolu	Oral	2	25,00
	İntravenöz	6	75,00
	Toplam	8	100
İlaç Adı	Actonel	1	12,50
	Fosamax	1	12,50
	Zometa	6	75,00
	Toplam	8	100
Etiyoloji	Diş çekimi	6	75,00
	Spontan	2	25,00
	Toplam	8	100
Bölge	1.Bölge	2	25
	2.Bölge	2	25
	3.Bölge	3	37,5
	4.Bölge	1	12,5
	Toplam	8	100
Lokaliz.	Molar	6	75
	Premolar	1	12,50
	Pre+Mol	1	12,50
	Toplam	8	100
Evre	Stage 2	6	75
	Stage 3	2	25
	Toplam	8	100

Grup 1 KIBT hastalarının yaş ve bifosfonat kullanım süresi değerleri dağılımı Çizelge 4.11’de görülmektedir.

Çizelge 4.11. Grup 1 KIBT hastalarının yaş ve bifosfonat kullanım süreleri değerlerinin dağılımı.

	n	Mean	Median	Min	Max	ss
Yaş	7	67,43	64	57	81	8,66
Kullanım Süresi	8	3,56	3	1	8	2,38

Araştırma grubundaki 7 hastanın yaşları 57 ve 81 arasında değişmekle beraber yaş ortalaması 67,43 olarak hesaplanmıştır. Hastaların bifosfonat ilaç kullanım süresi ise 1 ve 8 yıl arasında değişmekle beraber ortalama 3,56 yıl olarak hesaplanmıştır.

Grup 1 hastalarından KIBT görüntülerine ulaşılabilen hasta grubundan elde edilen BT bulgularına ilişkin frekans dağılımı Çizelge 4.12'de görülmektedir.

Çizelge 4.12. Grup 1 KIBT hastalarının radyografik bulgularına ilişkin frekans dağılımı

		N	%
Trabeküler kemik yapısındaki değişiklik	Var	8	100
	Toplam	8	100
Kortikal kemikte erozyon	Var	7	87,5
	Yok	1	12,5
	Toplam	8	100
Osteoskleroz	Var	5	62,5
	Yok	3	37,5
	Toplam	8	100
Kansellöz kemik destrüksiyonu	Var	8	100
	Toplam	8	100
Sekestr oluşumu	Var	4	50
	Yok	4	50
	Toplam	8	100
Periosteal yeni kemik oluşumu (Periosteal reaksiyon)	Var	1	12,5
	Yok	7	87,5
	Toplam	8	100
Vital veya anatomik yapılarla ilişki	Var	6	75
	Yok	2	25
	Toplam	8	100

Grup 1 KIBT hastalarının KIBT görüntülerinden elde edilen bulguların görülme sıklığına göre sıralaması; 8 (% 100) trabeküler kemik yapısındaki değişiklik, 8 (%100) kansellöz kemik destrüksiyonu, 7 (%87,5) kortikal kemikte erozyon, 6 (% 75) vital veya anatomik yapılarla ilişki, 5 (% 62,5) osteoskleroz, 4 (% 50) sekestr oluşumu, 1 (% 12,5) periosteal yeni kemik oluşumu şeklindedir.

Tomografileri incelenen Grup 1 KIBT hasta grubundan elde edilen bulgular ile bifosfonat kullanım süresi arasındaki ilişkiye dair ki kare testi sonuçları Çizelge 4.13'de görülmektedir.

Çizelge 4.13. KIBT grubundan elde edilen bulgular ile bifosfonat kullanım süresi arasındaki ilişkiye dair ki kare testi sonuçları

		Kullanım Süresi						Ki Kare Testi	
		4'ün altı		4 ve üstü		Toplam		Ki Kare	p
		n	%	n	%	n	%		
Trabeküler kemik yapısındaki değişiklik	Var	4	100	4	100	8	100	-	-
	Yok	0	0	0	0	0	0		
	Toplam	4	100	4	100	8	100		
Kortikal kemikte erozyon	Var	3	75	4	100	7	87,5	Fisher's exact	1
	Yok	1	25	0	0	1	12,5		
	Toplam	4	100	4	100	8	100		
Osteoskleroz	Var	1	25	4	100	5	62,5	Fisher's exact	0,143
	Yok	3	75	0	0	3	37,5		
	Toplam	4	100	4	100	8	100		
Kansellöz kemik destrüksiyonu	Var	4	100	4	100	8	100	-	-
	Yok	0	0	0	0	0	0		
	Toplam	4	100	4	100	8	100		
Sekestr oluşumu	Var	0	0	4	100	4	50	Fisher's exact	0,029
	Yok	4	100	0	0	4	50		
	Toplam	4	100	4	100	8	100		
Periosteal yeni kemik oluşumu (Periosteal reaksiyon)	Var	0	0	1	25	1	12,5	Fisher's exact	1
	Yok	4	100	3	75	7	87,5		
	Toplam	4	100	4	100	8	100		
Vital veya anatomik yapılarla ilişki	Var	3	75	3	75	6	75	Fisher's exact	1
	Yok	1	25	1	25	2	25		
	Toplam	4	100	4	100	8	100		

Bifosfonat kullanım süresi ile kortikal kemikte erozyon bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmamakla birlikte bifosfonat kullanım süresi 4 yılın altında olanların %75'i ve 4 yıl ve üstünde olanların %100'ünde kortikal kemikte erozyon izlenmiştir.

Bifosfonat kullanım süresi ile osteoskleroz bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmamakla birlikte kullanım süresi 4 yılın altında olanların %25'i ve 4 yıl ve üstünde olanların %100'ünde osteoskleroz izlenmiştir.

Bifosfonat kullanım süresi ile sekestr oluşumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Kullanım süresi 4 yıl ve üstünde olanların %100'ünde sekestr oluşumu varken; bifosfonat kullanım süresi 4 yılın altında olanların %100'ünde sekestr oluşumu izlenmemiştir.

Bifosfonat kullanım süresi ile periosteal yeni kemik oluşumu bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmamakla birlikte kullanım süresi 4 yılın altında olanların %100'ü ve 4 yıl ve üstünde olanların %75'inde periosteal yeni kemik oluşumu izlenmemiştir.

Bifosfonat kullanım süresi ile vital veya anatomik yapılarla ilişki bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmamakla birlikte kullanım süresi 4 yılın altında olanların %75'i ve 4 yıl ve üstünde olanların %75'inde vital veya anatomik yapılarla ilişki izlenmiştir.

Grup 1 KIBT hasta grubundan elde edilen bulgular ile hastaların MRONJ evreleri arasındaki ilişkiye dair ki kare testi sonuçları Çizelge 4.14'de görülmektedir.

Çizelge 4.14. Grup 1 KIBT grubundan elde edilen bulgular ile hastaların MRONJ evreleri arasındaki ilişkiye dair ki kare testi sonuçları

		Evre						Ki Kare Testi	
		Evre 2		Evre 3		Toplam		Ki Kare	p
		n	%	n	%	n	%		
Trabeküler kemik yapısındaki değişiklik	Var	6	100	2	100	8	100	-	-
	Yok	0	0	0	0	0	0		
	Toplam	6	100	2	100	8	100		
Kortikal kemikte erozyon	Var	5	83,33	2	100	7	87,5	Fisher's exact	1
	Yok	1	16,67	0	0	1	12,5		
	Toplam	6	100	2	100	8	100		
Osteoskleroz	Var	3	50	2	100	5	62,5	Fisher's exact	0,464
	Yok	3	50	0	0	3	37,5		
	Toplam	6	100	2	100	8	100		
Kansellöz kemik destrüksiyonu	Var	6	100	2	100	8	100	-	-
	Yok	0	0	0	0	0	0		
	Toplam	6	100	2	100	8	100		
Sekestr oluşumu	Var	2	33,33	2	100	4	50	Fisher's exact	0,429
	Yok	4	66,67	0	0	4	50		
	Toplam	6	100	2	100	8	100		
Periosteal yeni kemik oluşumu (Periosteal reaksiyon)	Var	0	0	1	50	1	12,5	Fisher's exact	0,25
	Yok	6	100	1	50	7	87,5		
	Toplam	6	100	2	100	8	100		
Vital veya anatomik yapılarla ilişki	Var	5	83,33	1	50	6	75	Fisher's exact	0,464
	Yok	1	16,67	1	50	2	25		
	Toplam	6	100	2	100	8	100		

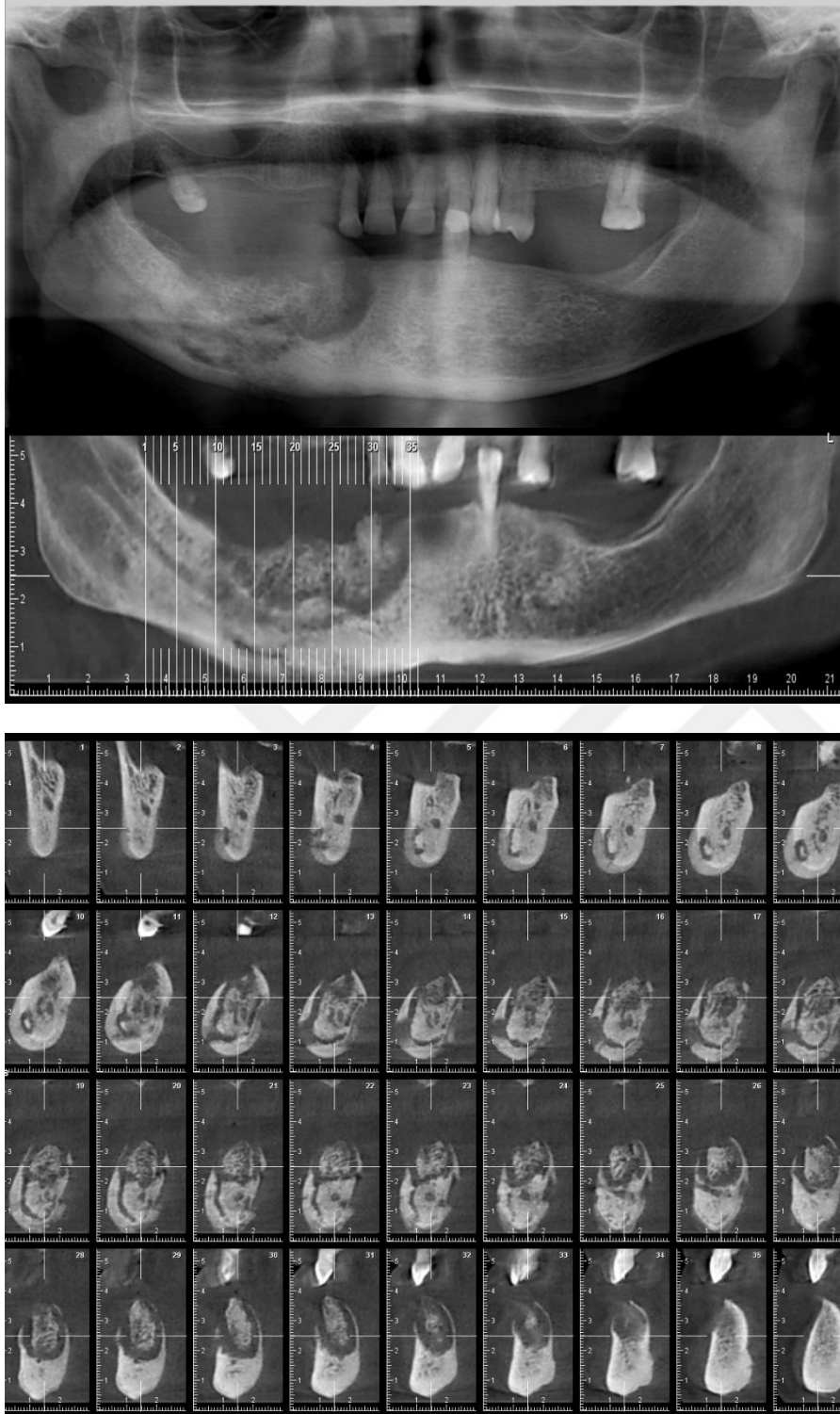
Grup 1 KIBT hastalarının MRONJ evreleri ile kortikal kemikte erozyon bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmamakla birlikte Evre 2 olanların %83,33'ü ve Evre 3 olanların %100'ünde kortikal kemikte erozyon izlenmiştir.

Grup 1 KIBT hastalarının MRONJ evreleri ile osteoskleroz bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmamakla birlikte Evre 2 olanların %50'si ve Evre 3 olanların %100'ünde osteoskleroz vardır.

Grup 1 KIBT hastalarının MRONJ evreleri ile sekestr oluşumu durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmamakla birlikte Evre 2 olanların %66,67'sinde sekestr oluşumu görülmemiş, Evre 3 olanların % 100'ünde sekestr oluşumu izlenmiştir.

Grup 1 KIBT hastalarının MRONJ evreleri ile periosteal yeni kemik oluşumu bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmamakla birlikte Evre 2 olanların %100'ü ve Evre 3 olanların %50'sinde periosteal yeni kemik oluşumu izlenmemiştir.

Grup 1 KIBT hastalarının MRONJ evreleri ile vital veya anatomik yapılarla ilişki bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmamakla birlikte Evre 2 olanların %83,33'ü ve Evre 3 olanların %50'sinde vital veya anatomik yapılarla ilişki izlenmiştir.



Resim 4.5. 5 yıl boyunca osteoporöz tanısıyla alendronat kullanan Evre 3 olgusunun A-PR görüntüsünde izlenen lamina durada skleroz/kalınlaşma, trabeküler kemik yapısında değişiklik, osteoskleroz, kansellöz kemik destrüksiyonu, sekestr oluşumu ve periosteal yeni kemik oluşumu bulguları B) Panoramik reformat görüntüsü C) KIBT *cross-sectional* kesitte izlenen trabeküler kemik yapısında değişiklik, kortikal kemik erozyonu, osteoskleroz, kansellöz kemik destrüksiyonu, sekestr oluşumu, periosteal kemik oluşumu ve vital anatomik yapılarla ilişki bulguları

Grup 2 hastaların cinsiyet, primer hastalık, kullanılan bifosfonat türü, bifosfonat kullanım yolu ve kullanılan ilaç isimleri Çizelge 4.15’de gösterilmiştir.

Çizelge 4.15 Araştırma grubundaki bifosfonat kullanımı bulunan ancak MRONJ tablosu izlenmeyen hastalarda (Grup 2) cinsiyet, bifosfonat ilaç kullanım endikasyonu, uygulanan bifosfonat türü, uygulanan bifosfonat ilaç adı, bifosfonat kullanım yolu dağılımı

		n	%
Cinsiyet	Kadın	15	93,75
	Erkek	1	6,25
	Toplam	16	100
Bifosfonat ilaç kullanım endikasyonu	Meme CA	5	31,25
	Mult. Myelom	2	12,5
	Osteoporöz	9	56,25
	Toplam	16	100
Kullanılan bifosfonat türü	Alendronat	5	31,25
	Zoledronik Asit	7	43,75
	İbandronat	4	25,00
	Toplam	16	100
Bifosfonat kullanım yolu	İntravenöz	8	50
	Oral	8	50
	Toplam	16	100
Kullanılan ilaç adı	Aclasta	1	6,25
	Bondronat	1	6,25
	Bonviva	3	18,75
	Fosamax	4	25
	Fosavance	1	6,25
	Zometa	6	37,5
	Toplam	16	100

Grup 2 hastalarının yaş ve bifosfonat kullanım süresi değerleri dağılım tablosu Çizelge 4.16’da görülmektedir. Araştırma grubundaki 16 hastanın yaşları 49 ve 77 arasında değişmekle beraber yaş ortalaması 62,94 olarak hesaplanmıştır. Hastaların bifosfonat ilaç kullanım süresi ise 0, 17 ve 10 yıl arasında değişmekle beraber ortalama 2, 94 yıl olarak hesaplanmıştır.

Çizelge 4.16. Grup 2 hastalarının yaş ve bifosfonat kullanım süreleri değerleri dağılımı

	n	Mean	Median	Min	Max	ss
Yaş	16	62,94	63,5	49	77	7,85
Kullanım süresi	16	2,94	2	0,17	10	3,01

Grup 2 hastalarının PR görüntülerinden elde edilen bulguların görülme sıklıkları aynı orana sahiptir; 7 (% 43,75) lamina durada skleroz/kalınlaşma, 7 (%43,75) osteoskleroz olarak hesaplanmıştır (Çizelge 4.17).

Çizelge 4.17. Grup 2 hastalarının radyografik bulgularına ilişkin frekans dağılımı

		n	%
Lamina durada skleroz/kalınlaşma	Var	7	43,75
	Yok	9	56,25
	Toplam	16	100
Osteoskleroz	Var	7	43,75
	Yok	9	56,25
	Toplam	16	100

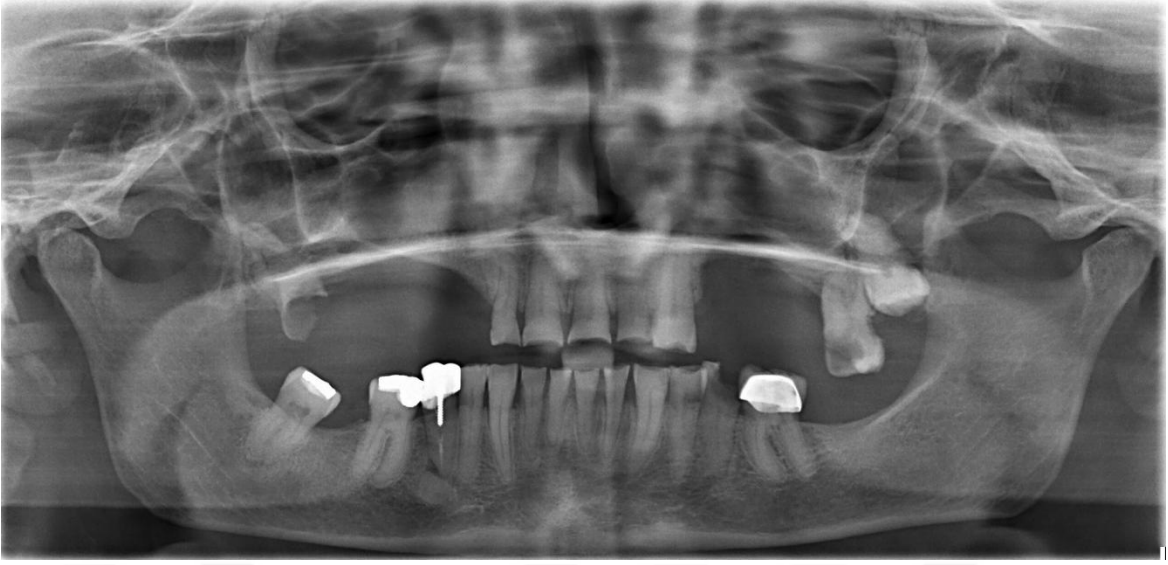
Grup 2 hasta grubundan elde edilen radyografik bulgular ile bifosfonat kullanım süresi arasındaki ilişkiye dair ki kare testi sonuçları Çizelge 4.18’de görülmektedir.

Çizelge 4.18. Grup 2 hasta grubundan elde edilen radyografik bulgular ile bifosfonat kullanım süresi arasındaki ilişkiye dair ki kare testi sonuçları

		Kullanım Süresi						Ki Kare Testi	
		2'nin altı		2 ve üstü		Toplam		Ki Kare	p
		n	%	n	%	N	%		
Lamina durada skleroz/kalınlaşma	Var	2	28,57	5	55,56	7	43,75	Fisher's exact	0,358
	Yok	5	71,43	4	44,44	9	56,25		
	Toplam	7	100	9	100	16	100		
Osteoskleroz	Var	2	28,57	5	55,56	7	43,75	Fisher's exact	0,358
	Yok	5	71,43	4	44,44	9	56,25		
	Toplam	7	100	9	100	16	100		

Bifosfonat kullanım süresi ile lamina durada skleroz/kalınlaşma bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmamakla birlikte kullanım süresi 2 yılın altında olanların %71,43’ü ve 2 yıl ve üstünde olanların %44,44’ünde lamina durada skleroz/kalınlaşma izlenmemiştir.

Bifosfonat kullanım süresi ile osteoskleroz bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmamakla birlikte kullanım süresi 2 yılın altında olanların %71,43’ü ve 2 yıl ve üstünde olanların %44,44’ünde osteoskleroz izlenmemiştir.



Resim 4.15. 2,5 yıl boyunca meme kanseri tanısıyla zoledronik asit kullanan Grup 2 olgusunda izlenen yaygın lamina durada skleroz/kalınlaşma ve osteoskleroz bulguları



5. TARTIŞMA

Bifosfonatlar, kemik dokusunda aktif remodelasyon gösteren alanlarda hidroksilapatit kristallerine bağlanarak osteoklastik aktiviteyi engellemelerinin yanında osteoklast apoptozisini de azaltarak etki gösteren antirezorptif ilaçlardır [1-3]. Genellikle Paget hastalığı, metastatik kemik tümörleri ve bunlara bağlı gelişen hiperkalsemi, multipl myeloma gibi kemik rezorpsiyonu mekanizması üzerinden etki gösteren hastalıklarla birlikte osteoporöz ve osteogenezis imperfekta tedavisinde kullanılırlar [124]. Kanser hastalarının yaşam kalitesinin artırılması ve osteoporöz hastalarında kemik fraktürü riskinin azaltılması üzerindeki yadsınamaz yararlı etkilerinin yanında medikasyon kullanımına bağlı çene osteonekrozu (MRONJ) tablosunu içeren bir takım yan etkileri rapor edilmiştir [5, 7, 54].

İlk kez 2003 yılında Marx [54] tarafından sunulan ve AAOMS tarafından yapılan son değişiklik ile beraber MRONJ olarak isimlendirilen bu Tablonun kesin teşhisi için belirlenen karakteristik bulgular şunlardır:

- Devam etmekte olan ya da geçmişte alınmış olan antirezorptif veya antianjiyojenik ajan tedavisi,
- Baş-boyun bölgesinde daha önceden radyoterapi uygulanmamış olması,
- Maksillofasiyal bölgede 8 haftadan uzun süredir mevcut durumdaki ekspoze veya intraoral/ekstraoral fistül yoluyla sondlanarak ulaşılabilen nekrotik kemik varlığı [5].

Literatür verilerine göre intravenöz bifosfonat tedavisi alan hastalarda MRONJ görülme oranı % 0.8 ve % 12 arasında değişmektedir. Osteoporöz gibi endikasyonlar ile oral bifosfonat tedavisi alan hasta grubunda MRONJ gelişme riski, bifosfonat tedavisi süresi 3 yıldan az ise 1/ 100 000 iken, tedavi süresi 3 yıl ve üzerinde ise 1/ 10 000 olarak bildirilmiştir [6-8].

Bifosfonat tedavisinde MRONJ görülen olgularda primer hastalıkların dağılımı araştırmanın yapıldığı ülke ve çalışmanın içerdiği hasta grubuna göre farklılık gösterse de

belirli primer hastalıklarda görülme insidansının daha yüksek olduğu öne sürülmektedir. Genellikle yüksek potentslik derecesine sahip nitrojen içeren bifosfonat tedavisi alan metastatik meme kanseri ve myelömatöz kemik hastalığına sahip olgularda MRONJ görülme riskinin yüksek olduğu bildirilmiştir. Rapor edilmiş olan MRONJ risk oranları meme kanseri olgularında % 0.6 ve % 6.2 arasında, multipl myeloma hastalarında % 1.7 ve 15 arasında değişmektedir [8].

Filleul ve arkadaşlarının [125] 1,780 MRONJ olgusunu içeren çalışmalarında, MRONJ olgularının primer hastalık dağılımlarının yaklaşık % 89 oranda malignansi, % 11 oranda ise romatolojik kökenli olduğu bildirilmiştir. Bifosfonat kullanım endikasyonu olarak malign hastalıklardan % 43 oranla multipl myeloma en sık olarak, daha sonra meme (% 32) ve prostat kanseri (%9) ve diğer malign hastalıklar (%5) rapor edilmiştir. Benign hastalıklardan en sık osteoporöz (% 10), daha sonra Paget hastalığı (% 0.7) ve diğer romatolojik kökenli hastalıklar (% 0.6) izlendiği bildirilmiştir.

Ruggiero ve arkadaşları [73] 63 MRONJ hastası üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada hastaların % 44'ünün multipl myeloma, % 32'sinin meme kanseri, % 13'ünün osteoporoz ve % 5'inin prostat kanseri nedeni ile bifosfonat tedavisi aldıklarını belirtmişlerdir. Marx ve arkadaşlarının [72] 119 hastayı içeren çalışmasında ise olguların primer hastalık dağılımı 62 hasta multipl myeloma (%52.1), 50 hasta metastatik meme kanseri (%42), 4 hasta metastatik prostat kanseri (%3.4) ve 3 hasta osteoporöz (%2.5) olarak bildirilmiştir.

Mavrokokki ve arkadaşlarının [6], 114 MRONJ olgusunun demografik verilerini aktardığı çalışmada olgularda primer hastalık dağılımı; 51 hasta metastatik kemik hastalıkları (% 45), 31 hasta multipl myeloma (%27), 26 hasta osteoporöz (% 23), 6 hasta Paget hastalığı (% 5) olarak bildirilmiştir.

Yapılan çalışmaların sonuçlarına ait veriler incelendiğinde MRONJ gelişen hastalarda bifosfonat kullanım endikasyonunu doğuran primer hastalık olarak multipl myelomanın diğer hastalıklara göre daha yüksek oranda izlenmesi, MRONJ gelişimine yatkınlık olarak yorumlanabilir. Bu durumun bifosfonatların multipl myeloma tanısı konulan hastalarda tedaviye başlanıldığı andan itibaren doğrudan tedavi protokolünde yer alıp, meme,

prostat kanseri veya diğer malignansi hastalarında ancak kemik metastazı görüldüğü takdirde tedavi protokolüne eklenmesi ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada MRONJ gelişen Grup 1'i oluşturan 40 hastada bifosfonat kullanım endikasyonunu doğuran primer hastalık dağılımı; 10 hasta prostat kanseri (% 25), 10 hasta osteoporöz (% 25), 9 hasta multipl myeloma (% 22,5), 7 hasta meme kanseri (% 17,5), 1 hasta böbrek kanseri (% 2,5), 1 hasta nazofariks kanseri (% 2,5), 1 hasta akciğer kanseri (% 2,5) ve 1 hasta multipl myeloma ile birlikte prostat kanseri (% 2,5) olarak belirlenmiştir. Multipl myelomanın çalışmayı oluşturan hasta grubunda en sık izlenen 3 primer hastalık arasında izlenmesi literatür verileriyle uyumlu olmakla birlikte bu durumun tek başına anlam ifade etmediği, insidansın belirlenmesi için çok daha geniş hasta gruplarında çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir. Bununla birlikte prostat kanseri ve osteoporözün bu çalışma grubunda en sık karşılaşılan primer hastalıklar olması, durumu sıradışı kılabilir. Osteoporöz için bunun nedeni, hekimlerin tanı ve kullanılan ilaçlardan habersiz olması ve bu hastalara yapılan girişimsel dental tedavi işlemleri uygulamaları olabilir.

Cinsiyet ve yaş faktörü, MRONJ gelişimi açısından risk faktörü olarak kabul edilmektedir. MRONJ tablosu kadın hasta popülasyonunda erkek hastalara göre daha sık izlenmektedir. Bu durumun bifosfonat kullanım endikasyonu doğuran primer hastalık ile doğrudan ilişkili olduğu, MRONJ görülme insidansının fazla olduğu meme kanseri ve osteoporöz gibi hastalıkların kadın hasta popülasyonunda daha sık izlenmesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir [5, 125]. Filleul ve arkadaşlarının 1,780 MRONJ olgusunu içeren çalışmalarında hasta grubunun % 61'lik kısmını kadın hastalar oluştururken % 39'luk kısmını erkek hastalar oluşturmaktadır [125].

Assaf ve arkadaşları [126], MRONJ gelişiminde cinsiyet faktörünün kesin olarak bir risk faktörü olmadığını düşünmelerine rağmen, MRONJ gelişiminin sık görüldüğü malignansilerin kadın hastalara spesifik prevalansı olabileceğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada MRONJ tablosu izlenen Grup 1'i 20 kadın (% 50), 20 erkek (%50) birey oluşturmaktadır. Çalışma grubunu oluşturan kadın ve erkek hastaların sayısındaki eşitlik, literatürde belirtildiği gibi kadın hastalarda MRONJ gelişiminin daha fazla olduğu bilgisiyle

uyuşmamaktadır. Bu durum, MRONJ gelişiminde cinsiyet faktörünün spesifik bir risk faktörü olmayabileceği bilgisi ile ilgili olabilir. Araştırmada bifosfonat kullanmakta olup MRONJ tablosu izlenmeyen Grup 2'yi ise 15 kadın (% 93,75), 1 erkek hasta (% 6,25) oluşturmaktadır. Bu hasta grubunda görülen dikkat çekici miktardaki kadın hasta sayısı fazlalığının, osteoporöz gibi bifosfonat kullanım endikasyonu doğuran primer hastalıkların kadın hasta popülasyonuna spesifik olması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Literatürde MRONJ olgularının ileri yaş grubundaki hastalarda daha sık görüldüğü, özellikle 65 yaş ve üzeri olgularda MRONJ görülme prevalansının arttığı, en sık ise 75 ve 79 yaşlar arasında olduğu bilgisi yer almaktadır [67]. Bu araştırmada MRONJ olgularından oluşan Grup 1 hastalarının yaşları 50 ve 81 arasında değişmekle beraber ortalama olarak 66,3'tür. Bifosfonat ilaç kullanıp MRONJ izlenmeyen Grup 2'yi oluşturan 16 hastanın yaşları 49 ve 77 arasında değişmekle beraber yaş ortalaması 62,94'tür. Her iki grupta da yaş aralığının geniş olmasına rağmen ortalama yaş verilerinin literatür bilgileriyle uyumlu olduğu söylenebilir. Araştırma grubunu oluşturan hastaların yaş aralığının geniş olup, yaş ortalamalarının az da olsa literatür verilerine göre daha genç olmasının, bifosfonat ilaç kullanım endikasyonu doğuran primer hastalıkların görülme prevalansının daha genç yaşlara düşmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Bu aralığın belirlenmesinde daha geniş hasta gruplarını içeren çalışma gruplarına gereksinim vardır.

Diş çekimi, dental implant uygulaması, periapikal ve periodontal cerrahi prosedürlerini içeren dentoalveoler cerrahi işlemler, MRONJ gelişimine sebep olan en önemli lokal risk faktörü olarak görülmektedir [5, 11]. Bunlar dışındaki lokal risk faktörleri; protez travması, periodontal hastalıklar veya torus varlığı olarak sıralanabilir. Bazı hastalarda MRONJ gelişimine sebep olacak hiçbir faktör bulunamamıştır. Bu olgular literatürde 'spontan gelişim' olarak rapor edilmiştir [70, 72].

Filleul ve arkadaşlarının [125] yayınladıkları derlemeye göre 1,570 MRONJ olgusunda, MRONJ gelişimine sebep olan faktörler; % 67 oranda diş çekimi, % 26 oranda spontan, % 7 oranda ise protez vuruğu/baskısı veya torus olarak bildirilmiştir. Marx ve arkadaşlarının [72] 119 MRONJ olgusunu içeren çalışmalarında hasta grubunda MRONJ gelişimine zemin hazırlayan etiyolojik faktörler % 38 oranda diş çekimi, % 29 oranda ilerlemiş periodontitis,

% 11 oranda periodontal cerrahi, % 3 oranda dental implant uygulaması, % 0.8 oranda periapikal cerrahi olarak bildirilmiş, % 25 oranda ise etiyolojik faktör belirlenememiştir.

Vescovi ve arkadaşları [70], cerrahi işlemlerin MRONJ gelişimi üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmalarında 567 MRONJ olgusunu cerrahi girişim uygulanmamış (Grup 1) ve cerrahi girişim uygulanmış (Grup 2) hastalar olarak iki gruba ayırmış, Grup 1'i oluşturan 205 MRONJ olgusunda (% 36.2) MRONJ oluşumunun etiyolojik sebebi 21 hastada protez travması (% 10.2), 4 hastada ilerlemiş periodontitis olarak rapor edilmiş, 180 hastada ise (%87.8) MRONJ oluşumuna sebep hazırlayan etiyolojik bir faktör bulunamamıştır. İnvaziv cerrahi işlem geçirmiş 362 Grup 2 olgusunda (% 63.8) etiyolojik faktör 361 olguda diş çekimi olarak rapor edilirken sadece 1 olguda implant cerrahisi olarak bildirilmiştir.

Watters ve arkadaşları [127], 109 MRONJ olgusunu içeren çalışmalarında MRONJ tablolarının etiyolojik faktörü olarak 56 hastada (% 51.4) diş çekimi, periodontal cerrahi veya implant yerleştirilmesi gibi cerrahi işlemler, 9 hastada (% 8.3) protez kullanımını rapor etmiş; 37 hastada (% 33.9) spontan gelişim rapor edilmiştir.

Gaudin ve arkadaşları [124], bifosfonat kullanan hastalarda yapılan diş çekimleri sonrası MRONJ gelişim riskini araştırdıkları meta analizde, onkolojik endikasyonlar ile antirezorptif ilaç alan hastalarda (% 3.2), osteoporöz endikasyonu ile antirezoptif ilaç kullanan hastalara(% 0.15) göre riskin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir. Ancak Otto ve arkadaşlarının [128] intravenöz ve oral bifosfonat kullanan 72 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada 216 diş çekimi gerçekleştirilmiştir. Diş çekimi gerçekleştirilen bölgelerin sadece 4 tanesinde yani % 1.9 oranda osteonekroz gelişimi görülmüştür. Bu çalışma sonucunda bifosfonat kullanan, yüksek risk grubunda bulunan hastalarda bile uygun önlemler alınarak diş çekimi yapılmasının güvenli olduğu sonucuna varılmış, bu hastalarda devam eden lokal enfeksiyonların MRONJ gelişimi için risk oluşturabileceği rapor edilmiştir.

Bu araştırmada, MRONJ tanısı konulan 46 olgu, MRONJ tablosuna sebep olan etiyolojik faktör açısından değerlendirildiğinde 30 (% 65.22) olgu diş çekimi, 6 (% 13.04) olgu protez vuruğu, 2 (% 4.35) olgu peri-implantitis, 1 (% 2.17) olgu diş çekimi+periimplantitis ve 1 (% 2.17) olgu diğer faktörler olmak üzere 5 farklı etyolojik faktör açısından değerlendirilmiş, 6

(% 13.04) olguda ise spontan gelişim gözlenmiştir. MRONJ gelişiminde en sık gözlenen etiyolojik faktör olan diş çekimi, bu araştırmada da en sık izlenen etiyolojik faktördür. Bunun dışında rapor edilen etiyolojik faktörlerin görülme sıklığının mevcut literatür verileri ile uyumlu olduğu gözlenmiştir. Bifosfonat kullanan hastalarda primer hastalığın tanı ve tedavi planlaması sırasında hala özellikle intravenöz bifosfonat kullanan hastaların dental sağlığının değerlendirilmesi ve programlı bir gözetim sağlanması için diş hekimi/maksillofasiyal cerrahlara yönlendirmeleri gerekliliği göz ardı edilmektedir. Bu hastaların çoğu primer hastalığın tedavisi sırasında ve bifosfonat alırken dental soruna bağlı olarak diş hekimine başvurdıklarında özellikle diş çekimini içeren bir ya da birden fazla lokal cerrahi girişim endikasyonu koyulmaktadır. Diş hekimlerinin bifosfonat tedavisi almakta olan hastanın medikal anamnezini ve kayıtlarını detaylı olarak öğrenmemesi veya hastanın eksik anamnez vermesi sonucunda bifosfonat tedavisinin önemine ve alınması gereken dental önlemlere özen gösterilmediğinde yapılan diş çekimleri potansiyel olarak MRONJ'a yol açmaktadır. Bu durum diş çekiminin MRONJ gelişiminde en sık izlenen etiyolojik faktör olmasını açıklayabilir.

MRONJ tablosu % 73 gibi büyük bir oranda mandibulada, % 22.5 oranda maksillada, her iki çenede % 4.5 oranda izlenmektedir. Molar bölge, her iki çenede de en çok etkilenen bölge olup tüm olguların % 88'lik bölümünü içerir [5]. Molar bölge tutulumunun fazla olması, doğal okluzyonun, implant kronlarının veya o bölgede alveolar kemik üzerinde yer alan hareketli protezlerin meydana getirdiği okluzal kuvvetlerin bir sonucu olduğu, okluzal kuvvetlerle beraber bu bölgelerde kemik yenilenme/remodelasyonunun artması sonucunda molar bölgelerin bifosfonatların birikimine maruz kalmasına sebep olmasıyla gerçekleştiği bildirilmiştir. [27, 29]

Otto ve arkadaşlarının [64] 126 MRONJ olgusunun karakteristik özelliklerini inceleyen çalışmalarında 89 olgunun (% 70.6) mandibulada, 23 olgunun (% 18.3) maksillada, 14 olgunun ise her iki çenede (% 11.1) lokalize olduğu, bununla beraber ne alt ne de üst çenede molar veya premolar bölgeye spesifik bir olgu dağılımı izlenmediği bildirilmiştir. Filleul ve arkadaşlarının [125] 1580 olguyu inceledikleri çalışmada olguların % 65'inin mandibulada, % 27'sinin maksillada, % 8 olgunun ise her iki çenede de lokalize olduğu rapor edilmiştir.

Bu araştırmada MRONJ tanısı konulan 40 hastanın 36 tanesinde tek, 3 tanesinde ise farklı bölgelerde ikişer, 1 tanesinde de farklı bölgelerde 4 olmak üzere toplam 46 MRONJ olgusu tanımlanmıştır. Bu olguların 30 (%65,22) tanesi mandibulada, 16 (% 34.68) tanesi maksilla da yer almıştır. Olguların 19 (%41.3) tanesi 3. Bölgede, 11 (%23.91) tanesi 4. Bölgede, 9 (% 19.57) tanesi 1. Bölgede, 7 (% 15.22) tanesi 2. Bölgede yerleşim göstermiştir. Olguların lokalizasyonuna göre sıralama; 21 (% 45.65) molar bölge, 12 (% 26.9) premolar+molar bölge, 2 (% 4.35) premolar, 4 (% 8.7) anterior, 3 (% 6.2) lingual alveol sırtı, 2 (% 4.35) tuber, 1 (% 2.17) anterior+premolar, 1 (% 2.17) dental implant çevresinde şeklinde gözlenmiştir. Çenelere göre dağılımın büyük çoğunlukla mandibulada, bölgelere göre dağılımın ise her iki çenede de yarıdan fazlasının molar bölgede olması literatürdeki sonuçlarla uyumludur.

Filleul ve arkadaşları [125], yaptıkları kapsamlı retrospektif çalışmada klinik evre bilgilerine ulaşabildikleri 572 olgunun % 66'sını Evre 2, % 18'ini Evre 3 ve % 16'sını ise Evre 1 olarak bildirmişlerdir. Yoshiga ve arkadaşları, [129] MRONJ tedavisinde prognostik faktörlerin etkinliğini araştırdıkları çalışmada 52 olgunun 19 tanesini (% 36.5) Evre 0, 5 tanesini (% 9.6) Evre 1, 22 tanesini (% 42.3) Evre 2 ve 6 tanesini (% 11.5) Evre 3 olarak bildirmişlerdir.

Otto ve arkadaşları [64], MRONJ olgularının karakteristik özelliklerine dair yaptıkları retrospektif çalışmada toplam 66 olgunun 4 tanesini Evre 0 (% 6.1), 9 tanesini Evre 1 (% 13.6), 43 tanesini Evre 2 (% 65.2), 10 tanesini ise Evre 3 (% 15.2) olarak bildirmişlerdir.

Bu araştırmada MRONJ tanısı konulan 46 olgunun, 28 (% 60,87) tanesi Evre 2, 11 (%23,91) tanesi Evre 1, 7 (% 15.22) tanesi ise Evre 3 olarak değerlendirilmiştir.

MRONJ olgularının klinik muayene bulgularına genellikle ekspoz kemik bölgesinde ağrı, şişlik, hiperemi, püy formasyonu ve bazen fistül gibi enfeksiyon bulguları eşlik eder. Ağız ortamına ekspoz olan nekrotik kemiğin innervasyonu yoktur, dolayısıyla uyarılara karşı ağrı cevabı vermez [5, 11]. Dolayısıyla asemptomatik durumda olan MRONJ olguları başka bir klinisyen yönlendirmediği sürece diş hekimi/ maksillofasiyal cerraha bu aşamada başvurmaz. Literatürde bildirilen Evre 1 hastaları oranının Evre 2 hastalarına göre az

olması bu şekilde açıklanabilir. Bu çalışmadaki olguların evrelerinin dağılımının, literatürde bildirilen olguların dağılımı ile uyumlu olduğu söylenebilir.

MRONJ olgularından alınan biyopsi örneklerinin çoğundan *Aktinomiçes İsraili* türü izole edilir. Bu bakteri türü oral kavite mikroflorasında yer almasına karşın sadece bu türden kaynaklı enfeksiyon tablosu sık izlenmez [61, 62]. *Aktinomiçes* türlerinin akümülyasyonunun asemptomatik Evre 1 olgularında kolaylıkla nekrotik kemik yüzeylerine invaze olduktan sonra fırsatçı enfeksiyonlar başlatıp, başlangıç evresindeki MRONJ tablosunun Evre 2 veya Evre 3'e dönüşmesine sebep olabileceği öngörülmektedir. Bunun yanında MRONJ olgularının genellikle immün sistemi zayıf veya baskılanmış bireyler olup enfeksiyona açık olmalarının, başlangıç aşamasındaki MRONJ olgularının kolaylıkla bir sonraki evreye ilerlemesinde etkisi olduğu düşünülebilir. Literatür ve bu araştırmada izlenen Evre 2 olgularının yoğunluğu, Evre 1 olgularının bu sebeplerle semptomatik hale geldikten sonra diş hekimi/ maksillofasiyal cerraha başvurmaları ile açıklanabilir.

Literatürde klodronat ve etidronat gibi nitrojen içermeyen bifosfonatlara bağlı MRONJ olguları mevcut olsa da zoledronik asit, alendronat, risedronat ve pamidronat gibi nitrojen içeren bifosfonatların MRONJ tablosuyla kuvvetli bir ilişkisi olduğu bilinmektedir. Nitrojen içeren bifosfonatlar içinde etki gücü en yüksek ve en potent tür olan zoledronik asit tedavisi alan hastaların, MRONJ insidansının en yüksek olduğu hasta grubu olduğu bilinmektedir [11, 65]. Bununla beraber parenteral bifosfonatlar ile tedavi edilen hastalarda oral bifosfonat kullananlara göre, oral bifosfonatların % 1 oranındaki düşük absorpsiyonuna bağlı olarak MRONJ insidansı daha yüksektir [11, 29]. İntravenöz bifosfonat kullanımı ile kemikte doğrudan daha yüksek konsantrasyonda, daha hızlı ve fazla miktarda ilaç birikimi oluşturduğu bir gerçektir.

Filleul ve arkadaşlarının [125] yaptıkları retrospektif çalışmada, 1,694 MRONJ olgusunun 1434 tanesinin (% 88) intravenöz bifosfonat tedavisi aldığı, bu olguların % 53'ünün zoledronik asit, % 27'sinin pamidronat+ zoledronik asit, % 19'unun pamidronat, geri kalanının ise risedronat ve alendronat+zoledronik asit kombinasyonu aldığı bildirilmiştir. Çalışma grubunu oluşturan hastaların sadece % 12'si oral bifosfonat tedavisi almış, bu grubun % 77'si alendronat, % 4'ü risedronat ve geri kalan % 19'u ise diğer

bifosfonatlardan oluşan tedaviler almıştır. Otto ve arkadaşlarının [64] 126 MRONJ olgusunu içeren çalışmalarında, araştırma grubunu oluşturan hastaların 122 tanesi (% 96.8) intravenöz bifosfonat, sadece 4 tanesi (% 3.2) oral bifosfonat kullanmış, intravenöz bifosfonat alan 122 olgu içinde 60 olgu (% 47.6) sadece zoledronik asit, 31 olgu (% 24.6) zoledronik asidin diğer bifosfonatlar ile kombinasyonu, 19 olgu (% 15.1) pamidronat, 9 olgu ise (% 7.1) ibandronat tedavisi, geriye kalan 7 olgu (% 5.6) ise intravenöz bifosfonat kombinasyonu almıştır. Oral bifosfonat alan 4 olgu ise risedronat veya alendronat tedavisi görmüştür.

Bu çalışmada MRONJ görülen hasta grubu olan Grup 1'i oluşturan 46 olgunun 36 tanesi (% 78, 26) zoledronik asit, 8 tanesi (% 17.39) alendronat, 1 tanesi risedronat (% 2, 17) tanesi ise pamidronat (% 2, 17) kullanmıştır. Bu 46 olgunun 37 tanesi intravenöz (% 80.43), 9 tanesi (% 19.57) oral bifosfonat tedavisi görmüştür. Zoledronik asit kullanan olguların fazla oluşu, literatürde bildirilen veriler ile uyumlu olmasına karşın bu çalışmada zoledronik asitten sonra en sık kullanılan bifosfonat türünün alendronat oluşu dikkat çekici bir bulgudur. Özellikle araştırma grubunun yine literatür ile uyumlu olduğu gözlenen bifosfonat kullanım yolu bulgusu içinde sadece % 19. 57 gibi bir yüzdeyi oluşturmalarına rağmen MRONJ olguları içinde en sık kullanılan ikinci bifosfonat türü olması sonucu alendronat kullanan hastalarda MRONJ görülme insidansının artmış olabileceğini düşündürmektedir.

Bifosfonat kullanım süresi de MRONJ oluşumu açısından bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir. 4-12 ay boyunca bifosfonat tedavisi gören hastalarda MRONJ insidansı % 1.5, 37-48 ay boyunca bifosfonat alan hastalarda ise % 7.7 olarak rapor edilmiş, MRONJ gelişim riskinin bifosfonat kullanım süresi ile ilişkili olduğu bildirilmiştir [67, 69, 130]. Bunun yanında Yoshiga ve arkadaşları [129] ise 52 olguyu içeren MRONJ tedavisinde prognostik faktörlerin etkisini araştırdıkları çalışmada farklı bifosfonat kullanım süreleri olan olguların, uygulanan tedaviye karşı cevapları arasında belirgin bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

İntravenöz bifosfonatların kullanıldığı ilk 12 ay mutlak risk oranı % 1'den az iken, kullanım süresi arttıkça risk oranının arttığı bilinmektedir. Ancak bu risk oranının kullanılan

bifosfonatın potentlik derecesi ile doğru orantılı olduğunun da göz önünde bulundurulması gerektiği bildirilmiştir [131]. Bununla beraber bifosfonat kullanım süresi ile MRONJ gelişim riski arasındaki ilişkinin uzun süreli bifosfonat tedavisi sırasında hastanın invaziv oral cerrahi tedavi gereksiniminin ortaya çıkması ile tetikleyici rol oynaması da göz önüne alınması gereken önemli bir etkidir [70].

Bu çalışmada MRONJ gelişen hasta grubu olan Grup 1 olgularının bifosfonat kullanım süresi 0,5 ve 10 yıl arasında değişmekte olup ortalama 2,79 yıldır. Bu olguların 9 tanesinin oral bifosfonat tedavisi almış olması, bunların bir kısmının da yıllarca bu ilacı kullanması Grup 1 hastalarının kullanım süresi ortalamasını artırmaktadır. Bu sonuç, uzun süre oral bifosfonat kullanımının da nekroz gelişimini artırabileceğini düşündürülebilir. Grup 1’de intravenöz bifosfonat kullanan hastaların ilaç kullanım süresi ortalaması daha düşüktür. Bu da intravenöz bifosfonat kullanımının nekroz gelişimi açısından daha önemli bir risk faktörü olduğunu göstermektedir. Buna rağmen bu sonuçlar kronik oral kullanımın da önemsenmesi gerektiği ve bir risk faktörü olduğunu düşündürmektedir.

MRONJ olgularının radyolojik olarak tanısall ve karakteristik bulgularının bulunmamasına karşın hastalığın başlangıç ve geç evrelerinde spesifik olmayan çeşitli radyolojik bulgular izlenir. Konvansiyel radyografilerde lamina durada diffüz sklerozla birlikte kalınlaşma, periodontal ligament aralığında genişleme ve alveoler kemiğin periferinde osteoskleroz, MRONJ’un erken bulguları olarak rapor edilmiştir [5, 11, 12]. İlerleyen evrelerde alveolar kemik çevresinde osteolizis, kansellöz kemikte destrüksiyon ve kortikal kemikte erozyon, değişen büyüklüklerde sekestr oluşumu, periosteal reaksiyon (periosteal yeni kemik oluşumu), maksiller sinüs bölgesinde mukoperiosteal kalınlaşma, *Schneiderian* membranı üzerinde yeni kemik formasyonu ve oroantral ilişki, mandibular kanalın MRONJ lezyonuna katılımı gibi konvansiyonel ve ileri radyolojik görüntüleme teknikleri ile izlenebilen çeşitli radyolojik bulgular gözlenmektedir [13-16].

Phal ve arkadaşlarının [15] 15 MRONJ olgusunun PR’larını inceledikleri çalışmada bulguların görülme sıklığına göre sıralaması; 15 olgunun tümünde belirli derecelerde osteoskleroz, spesifik olarak 10 olguda alveolar marjinde osteoskleroz, 7 olguda lamina durada skleroz/kalınlaşma, 5 olguda iyileşmemiş çekim soketi, 4 olguda osteolizis, 4

olguda periodontal ligament aralığında genişleme, 3 olguda mandibular kanalın katılımı, 3 olguda sekekstr oluşumu, 2 olguda oroantral fistül ve 1 olguda periosteal yeni kemik oluşumu olarak rapor edilmiştir.

Bu araştırmada Grup 1 PR hastalarının PR görüntülerinden elde edilen bulguların görülme sıklığına göre sıralaması; 40 (% 86.96) lezyonda trabeküler kemik yapısında değişiklik, 36 (% 78.26) lezyonda kansellöz kemik destrüksiyonu, 35 (% 76.09) lezyonda osteoskleroz, 25 (% 59.52) lezyon bölgesinde lamina durada skleroz/kalınlaşma, 13 (% 28.26) lezyonda sekestr oluşumu ve 7 (% 18.92) lezyon bölgesinde periosteal yeni kemik oluşumu şeklindedir.

Radyografilerde lamina durada skleroz/kalınlaşma izlenmesinin sebebi, bifosfonat absorbe etmiş hastalarda normal oklüzyon durumunda lamina durada meydana gelen gerilim kuvvetleri karşısında lamina duranın yeniden şekillenemeyip hipermineralize hale gelmesidir [29]. Bu çalışmada istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmamakla birlikte kullanım süresi 2 yılın altında olanların %50'si ve 2 yıl ve üstünde olanların %68,18'inde lamina durada skleroz/kalınlaşma izlenmiştir. Bifosfonat kullanım süresi arttıkça bu bulgunun görülme oranının da arttığı görülmektedir. Bu durumun bifosfonat kullanım süresine bağımlı olarak alveolar kemik bölgesinde absorbe edilen bifosfonat miktarının artışı ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmamakla birlikte bifosfonat kullanım süresi 2 yılın altında olan olguların %81,82'si ve 2 yıl ve üstünde olanların %91,67'sinin trabeküler kemik yapısında değişiklik izlenmiştir. Yine istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmamakla birlikte bifosfonat kullanım süresi 2 yılın altında olanların %81,82'si ve 2 yıl ve üstünde olanların %70,83'ünde osteoskleroz izlenmiştir. Bifosfonat kullanım süresi arttıkça trabeküler kemik yapısında osteolizise benzer değişikliklerin görülme oranı artarken, osteoskleroz görülme oranı azalmaktadır. MRONJ olgularında özellikle lezyon çevresinde izlenen osteosklerozun, bifosfonat absorbe etmiş olan bu hastalarda osteoklastik aktivitenin inhibisyonu sonucunda daha mineralize hale gelmiş ve densitesi artmış olan kemiğin normal kemiğe göre daha sklerotik izlenmesi ile geliştiği düşünülmektedir. Bifosfonat kullanım süresinin 2 yılın üstüne çıkmasıyla osteoskleroz görülme oranının

azalıp, trabeküler kemik yapısında lizise benzer değişikliklerin artmasının MRONJ tablosunun ilerlemesi ile yeni oluşan veya ilerleyen enfeksiyonun nekrotik kemik bölgesinde yarattığı lizise bağlı olabileceği speküle edilebilir.

İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmamakla birlikte kullanım süresi 2 yılın altında olanların %72,73'ü ve 2 yıl ve üstünde olanların %83,33'ünde kansellöz kemik destrüksiyonu izlenmiştir. Bu bulgunun görülme sıklığının bifosfonat kullanım süresi ile doğru orantılı olarak artışının yine MRONJ tablosunun ilerlemesi sonucunda bölgede oluşan / oluşmuş olan enfeksiyonun ilerlemesi ve zamanla nekrotik kemik bölgesinde daha fazla destrüksiyona sebep olması ile açıklanabilir.

İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmamakla birlikte bifosfonat kullanım süresi 2 yılın altında olanların %81,82'si ve 2 yıl ve üstünde olanların %62,5'inde sekestr oluşumu izlenmemiştir. Kullanım süresi arttıkça sekestr oluşumunun arttığı ancak diğer bulgulara göre daha az sıklıkta izlendiği görülmektedir. Sekestr oluşumunun özellikle MRONJ olgusunda mevcut enfeksiyona karşı cevap şeklinde geliştiği ve genellikle MRONJ olgusunun ancak ileri evrelerinde izlenen bir bulgu olduğu bildirilmiştir [15]. Bu bilgiler göz önünde bulundurulduğunda tüm olgularda diğer bulgulara göre sekestr oluşumu bulgusunun daha az izlenmesi bifosfonat kullanım süresi arttıkça sekestr oluşumunun görülme sıklığının artışının literatür verileriyle uyumlu olduğu söylenebilir.

İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmamakla birlikte kullanım süresi 2 yılın altında olanların %77,78'i ve 2 yıl ve üstünde olanların %84,21'inde periosteal yeni kemik oluşumu izlenmemiştir. Bu bulgunun literatür uyumu olmamasına karşın daha geniş çaplı hasta gruplarında yapılan çalışmalarla karşılaştırmalar yapılması gerektiği vurgulanabilir.

Panoramik ve intraoral radyografilerde izlenen lamina duranın diffüz sklerozu ve alveolar kemik periferinde izlenen osteosklerozun özellikle MRONJ olgularının erken bulguları olduğu bildirilmiştir [11]. Olutayo ve arkadaşlarının [16] MRONJ olgularının radyolojik paternini araştırdıkları çalışmada; olgularda özellikle lamina dura ve kortikal kemikten başlayıp sonrasında alveolar kemik ve medullar kemiğe ilerleyen bir tablonun izlendiği bildirilmiştir. Bu araştırmada lamina durada skleroz/kalınlaşmanın daha sık olarak Evre 1

olgularda izlendiği rapor edilmiştir. Bu araştırmada Grup 1 PR hastalarının MRONJ evreleri ile lamina durada skleroz/kalınlaşma bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Buna rağmen Evre 1 hastalarının %60'i, Evre 2 olanların %57,69'u ve Evre 3 hastalarının %66,67'sinde lamina durada skleroz/kalınlaşma izlenmiştir. Bu durumun skleroz bulgusunun erken evrelerde lamina durayı etkilemesiyle izlenmeye başlayıp, MRONJ olgusu ilerledikçe aynı bölgede devamlılığını sürdürüp alveolar kemiğin diğer bölümlerine yayılması ile ilgili olduğu, dolayısıyla bulgunun tüm evrelerde yakın oranda görülme yüzdesinin bu durumla ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Osteosklerozun, MRONJ olgularında en sık olarak izlenen radyolojik bulgu olduğu bildirilmiştir [9]. Olgularda izlenen osteosklerotik değişimlerin genellikle erken evrelerde izlendiğini bildiren çalışmalar olmasına rağmen bu bulgunun, MRONJ olgusu ilerledikçe PR'da daha net olarak izlendiğini bildiren raporlar da mevcuttur [16]. Bu araştırmada Grup 1 PR hastalarının MRONJ evreleri ile osteoskleroz bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Buna rağmen Evre 1 olanların %54,55'i, Evre 2 olanların %82,14'ü ve Evre 3 olanların %85,71'inde osteoskleroz bulgusu izlenmiştir. Bu durumun, osteosklerotik alanların MRONJ olgusunun başlangıç evrelerinde küçük ve fokal alanlarda görülüp olgunun ilerleyen evrelerinde maksilla ve mandibulada alveolar kemiğin geniş alanlarına yayılıp PR'da daha net olarak izlenmesiyle ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada Grup 1 PR hastalarının MRONJ evreleri ile trabeküler kemik yapısında değişiklik bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Buna rağmen hastalardan Evre 1 olanların %72,73'ü, Evre 2 olanların %89,29'u ve Evre 3 olanların %100'ünde trabeküler kemik yapısında değişiklik izlenmiştir. Bu durum, MRONJ olgularının erken evrelerinde trabeküler kemik yapısında lizis ağırlıklı değişikliklerin başlamasına ve tablonun ilerleyen evrelerinde yeni oluşan veya şiddetlenen enfeksiyonun nekrotik kemik bölgesinde yarattığı şiddetli lizise bağlanabilir.

Grup 1 PR hastalarının MRONJ evreleri ile kansellöz kemik destrüksiyonu bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Buna rağmen hastalardan Evre 1 olanların %63,64'ü, Evre 2 olanların %78,57'si ve Evre 3 olanların %100'ünde kansellöz

kemik destrüksiyonu izlenmiştir. Bu durum, MRONJ tablosunun ilerlemesi sonucunda Evre 1 olgularında gözlenmeyen, ancak Evre 2 olgularda olgunun semptomatik hale gelmesine sebep olan ve Evre 3 olgularında ekstra-oral fistül, oral antral/oral nazal ilişki, mandibula alt sınırı veya sinüs tabanına ulaşan osteolizis ve hatta patolojik fraktürlere sebep olabilecek kadar şiddetlenen bölgede oluşan / oluşmuş olan enfeksiyonun ilerlemesinin nekrotik kemik bölgesinde daha fazla destrüksiyona sebep olması ile ilgili olabilir.

Sekestr oluşumunun nekrotik alanda patolojik değişim ilerledikçe, bölgede mevcut enfeksiyona bağlı olarak değişen büyüklüklerde izlenebileceği bildirilmiştir [11, 14, 15]. Olutayo ve arkadaşlarının [16] MRONJ olgularının radyolojik bulgularını göz önüne alarak yaptıkları evrelendirmeye göre; semptomatik Evre 2 ve patolojik kırığa kadar ilerleyebilen komplikasyonlar gözlenebilen Evre 3 olgularında PR'da sekestr oluşumu izlenme oranının olgunun ciddiyeti arttıkça arttığı bildirilmiştir. Bu araştırmada Grup 1 PR hastalarının MRONJ evreleri ile sekestr oluşumu durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Buna rağmen hastalardan Evre 1 olanların %90,91'i, Evre 2 olanların %67,86'sı ve Evre 3 olanların %57,14'ünde sekestr oluşumu izlenmemiştir. Sekestr oluşumunun olgu evreleri ilerledikçe daha fazla izlendiği görülmektedir. Bu durumun literatür verileriyle uyumlu olduğu söylenebilir ancak bu bulgunun diğer bulgulara göre daha az sıklıkta izlenme sebebinin PR'ın, sekestr oluşumunun gözlenmesinde, özellikle küçük boyutlu sekestrlerin tespit edilmesinde yetersiz olması ile ilgili olabileceği, dolayısıyla bu bulgunun değerlendirilmesi için BT veya KIBT gibi görüntüleme yöntemlerinin daha yararlı olabileceği düşünülmektedir.

Periostal reaksiyona bağlı yeni kemik oluşumunun MRONJ olgularında ender olarak izlenen bir bulgu olduğu bilinmektedir [16]. Bu araştırmada Grup 1 PR hastalarının MRONJ evreleri ile periosteal yeni kemik oluşumu durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Buna rağmen Evre 1 olanların %90'ı, Evre 2 olanların %85,71'i ve Evre 3 olanların %50'sinde periosteal yeni kemik oluşumu bulgusu izlenmemiştir. Periosteal yeni kemik oluşumunun olgu evreleri ilerledikçe daha sık izlendiği görülmektedir. Bu bulgunun diğer evrelere göre Evre 3 olgularında dikkat çekici miktarda görülmesinin sebebi, olgunun ileri evrelere ilerleyecek kadar geçen süre sonunda sekestr büyüklüğünün artıp sekestr ayrılması gerçekleşince periosteal reaksiyonun daha kalın ve

daha mineralize olarak izlenmesi ve kortikal kemikten daha rahat ayırt edilmesiyle ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Bu araştırmada Grup 1 KIBT hastalarından elde edilen bulguların görülme sıklığına göre sıralaması; 8 (% 100) trabeküler kemik yapısındaki değişiklik, 8 (%100) kansellöz kemik destrüksiyonu, 7 (%87,5) kortikal kemikte erozyon, 6 (% 75) vital veya anatomik yapılarla ilişki, 5 (% 62,5) osteoskleroz, 4 (% 50) sekestr oluşumu, 1 (% 12,5) periosteal yeni kemik oluşumu şeklindedir. Guo ve arkadaşları, [132] mandibulada lokalize 28 MRONJ olgusunun BT bulgularından en sık görülen 3 bulguyu lamina durada skleroz/kalınlaşma (25 olgu), periosteal reaksiyon (23 olgu) ve kortikal kemik erozyonu (19 olgu) olarak rapor etmiştir. Bianchi ve arkadaşları [14] ise 32 MRONJ olgusunun BT bulgularının görülme sıklığına göre sıralamasını; trabeküler kemik yapısında değişiklik (30 olgu), kortikal kemik erozyonu (30 olgu), sekestr oluşumu (25 olgu), osteoskleroz (24 olgu), periosteal reaksiyon (13 olgu), vital anatomik yapılarla ilişki (6 olgu) olarak bildirmiştir. Bu çalışmada tüm olgularda görülen trabeküler kemik yapısında değişiklik ve kansellöz kemik destrüksiyonu bulgularının en sık görülme durumunun literatür verileri ile uyumlu olduğu söylenebilir.

Bilinen kadarıyla literatürde bifosfonat kullanım süresi ve MRONJ olgularının KIBT bulguları arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir bilimsel çalışma henüz bulunmamaktadır.

Bu araştırmada Grup 1 KIBT hastalarından bifosfonat kullanım süresi 4 yıl altında veya 4 yılın üstünde olanların % 100'ünde trabeküler kemik yapısında değişiklik izlenmiştir. Bununla birlikte Grup 1 KIBT hastalarından bifosfonat kullanım süresi 4 yıl altında veya 4 yılın üstünde olanların % 100'ünde kansellöz kemik destrüksiyonu izlenmiştir. Bifosfonat kullanım süresinden bağımsız, tüm MRONJ olgularında bu iki bulgunun izlenmesinin, KIBT'nin nekrotik süreç içerisindeki kortikal ve trabeküler kemiğin tüm komponentlerinin yapısının görüntülenmesi amacıyla en net bilgi sağlayan görüntüleme tekniği olması nedeniyle, bu yapılarda gelişmiş ve PR'da gözden kaçabilecek en küçük değişikliklerin bile kolaylıkla ayırt edilebilmesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Bianchi ve arkadaşları [14], MRONJ olgularında BT bulgularını değerlendirdikleri çalışmada, kortikal kemik erozyonunun çalışmaya dahil ettikleri tüm olgularda izlendiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada elde edilen sonuçlara göre bifosfonat kullanım süresi ile kortikal kemikte erozyon bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmamakla birlikte bifosfonat kullanım süresi 4 yılın altında olanların %75'i ve 4 yıl ve üstünde olanların %100'ünde kortikal kemikte erozyon izlenmiştir. Bifosfonat kullanım süresi arttıkça kortikal kemik erozyonu bulgusu oranının arttığı görülmektedir. Bu durumun bifosfonat kullanım süresinin artışından çok MRONJ bölgesinde gelişmiş olduğu düşünülen enfektif tablonun zamanla ilerleyip nekrotik kemik bölgesinde de daha fazla kortikal kemik erozyonuna sebep olması, bu durumun da trabeküler kemik yapısında değişiklik ve kansellöz kemik destrüksiyonu bulgusu gibi KIBT ile kolaylıkla tespit edilebilmesi ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Osteoskleroz bulgusunun genellikle MRONJ tablosunun erken evrelerinde görülen bir bulgu olduğunun bildirilmesine karşın bu konuda kesin literatür verilerinin olmadığı bilinmektedir [13, 132]. Radyolojik tomolojik teknikler, MRONJ tablosundan etkilenen bölgedeki osteoskleroz miktarının kolaylıkla değerlendirilmesini sağlar. Bagan ve arkadaşlarının [83], MRONJ olgularında BT ile osteoskleroz bulgusu ve demografik-klinik veriler arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada bifosfonat kullanım süresi ile osteoskleroz derecesi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bildirilmiştir. Bu araştırmada bifosfonat kullanım süresi ile osteoskleroz bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bununla birlikte kullanım süresi 4 yılın altında olanların %25'i ve 4 yıl ve üstünde olanların %100'ünde osteoskleroz izlenmiştir. Bu konuda daha geniş hasta gruplarında çok merkezli çalışmalara gereksinim olduğu düşünülmektedir.

Bu araştırmada bifosfonat kullanım süresi ile sekestr oluşumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunduğu gözlenmiştir. Kullanım süresi 4 yıl ve üstünde olanların %100'ünde sekestr oluşumu izlenirken; bifosfonat kullanım süresi 4 yılın altında olanların %100'ünde sekestr oluşumu izlenmemiştir. MRONJ olgularında sekestr oluşumunun ilk radyolojik bulgusu osteosklerotik bir alanda dağınık şekilde yerleşen osteolitik alanlar olarak gözlenmiştir. Zamanla osteolitik değişimler ilerledikçe osteolitik bölgenin kenarları

daha net izlenmeye başlar. Osteolitik değişim ileri aşamaya geldiğinde osteolitik alanla sınırlanmış olan kansellöz kemik, sekestr haline gelir [82].

Artmış periosteal reaksiyon/ periosteal yeni kemik oluşumunun, MRONJ olgularının ilerleyen aşamalarında izlenebildiği bilinmektedir [11]. Bu araştırmada bifosfonat kullanım süresi ile periosteal yeni kemik oluşumu bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte kullanım süresi 4 yılın altında olanların %100'ü ve 4 yıl ve üstünde olanların %75'inde periosteal reaksiyon/ periosteal yeni kemik oluşumu izlenmemiştir. Bifosfonat kullanım süresi arttıkça, periosteal reaksiyon/periosteal yeni kemik oluşumunun daha sık izlendiği söylenebilir. Bu araştırmadaki 8 adet Grup 1 KIBT olgusunun 5 tanesini üst çenede lokalize MRONJ lezyonları oluşturmaktadır. Üst çenede periosteal reaksiyon/ periosteal yeni kemik oluşumu bulgusunun değerlendirilmediği kriteri göz önüne alındığında bulgunun değerlendirildiği 3 olgu sonucunda bu konuda net bir sonuç çıkarılamayabileceği düşünülmektedir.

Bifosfonat kullanım süresi ile vital veya anatomik yapılarla ilişki bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Bununla birlikte kullanım süresi 4 yılın altında olanların %75'i ve 4 yıl ve üstünde olanların %75'inde vital veya anatomik yapılarla ilişki izlenmiştir.

Bianchi ve arkadaşları [14], çalışmalarında BT ile görüntülenen 32 MRONJ olgusundan 30 tanesinde trabeküler kemik yapısındaki değişiklik izlendiğini bildirmiştir. Sık görülen bu bulgunun MRONJ olgularında yakın zamanda yapılan diş çekimi sonrasında iyileşmeyen çekim soketleri ile karıştırılabileceği bildirilmiştir. Guo ve arkadaşlarına göre, [132] trabeküler kemik yapısında bifosfonat depozisyonuna bağlı değişikliklerin en fazla Evre 0 ve Evre 1 olgularında mevcuttur. Bu araştırmada Grup 1 KIBT hastalarından Evre 2 ve Evre 3 olgularının % 100'ünde trabeküler kemik yapısında değişiklik izlenmiştir. Bu durumun MRONJ olgularının erken evrelerinde trabeküler kemik yapısında başlayıp tablonun ilerleyen evrelerinde şiddetlenen lizis ağırlıklı her türlü değişikliğin BT ile kolaylıkla saptanıp gözden kaçırılmaması ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Ciofu ve arkadaşları [133], MRONJ olgularının radyolojik bulgularını KIBT ile değerlendirdikleri çalışmada osteosklerozun, olguların tüm evrelerinde izlenen en önemli bulgu olduğunu bildirmişlerdir. Guo ve arkadaşlarına göre [132], BT'leri incelenen 28 MRONJ olgusunun tümünde osteoskleroz bulgusu mevcuttur. Bu olguların 1 tanesinin Evre 0, 4 tanesinin Evre 1, 6 tanesinin Evre 2 ve 17 tanesinin ise Evre 3 olgulardan oluştuğu rapor edilmiştir. Wilde ve arkadaşları [13] ise osteoskleroz bulgusunun tüm MRONJ evrelerinde izlenebileceği, dolayısıyla evrelere spesifik olmadığı ve bu bulgunun MRONJ olgusunun prognozu ve ciddiyeti ile ilişkisinin anlamlı olmadığını rapor etmişlerdir. Bagan ve arkadaşları [83] ise 43 MRONJ olgusunu değerlendirdikleri çalışmalarında osteoskleroz bulgusunun en sık ve en yoğun derecelerde Evre 3 olgularda izlendiğini bildirmiştir. Bu çalışmada Grup 1 KIBT hastalarının MRONJ evreleri ile osteoskleroz bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Bu araştırmada anlamlı bir ilişki olmamakla birlikte Evre 2 olgularının %50'si, Evre 3 olgularının %100'ünde osteoskleroz vardır. Bu sonucun osteoskleroz bulgusunun en sık Evre 3 olgularında izlendiği bilgisi genellikle literatürle uyumludur.

Ciofu ve arkadaşları [133], kansellöz kemik destrüksiyonu ve kortikal kemik erozyonunun MRONJ olgularında KIBT'lerde en sık izlenen iki bulgu olduğunu belirtmişlerdir. Wilde ve arkadaşları [13], KIBT ile MRONJ lezyonlarında izlenen radyografik bulguları MRONJ evrelerini göz önüne alarak inceledikleri çalışma sonunda; kansellöz kemiğin trabeküler yapısında destrüksiyonun, MRONJ olgusunun Evre 1 gibi erken evrelerinde sık izlenen bir bulgu olduğunu bildirmişlerdir. Bu araştırmada Grup 1 KIBT hastalarından Evre 2 ve Evre 3 olgularının % 100'ünde kansellöz kemik destrüksiyonu izlenmiştir. Bu durumun Evre 2 ve Evre 3 olgularında MRONJ bölgesinde oluşan / oluşmuş enfeksiyonun ilerlemesi nekrotik kemik bölgesinde yarattığı kaçınılmaz kansellöz kemik destrüksiyonunun, trabeküler kemik yapısındaki değişiklikler bulgusu gibi KIBT ile kolaylıkla tespit edilip gözden kaçırılmaması ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Wilde ve arkadaşları [13], KIBT ile MRONJ lezyonlarının radyolojik incelemesini yaptıkları çalışmalarında kortikal kemik erozyonunun en sık izlenen bulgulardan biri olduğunu, tüm MRONJ evrelerinde izlenebildiğini, ancak MRONJ olgusunun ciddiyetine bağlı olarak bu bulgunun görülme sıklığının arttığını bildirmişlerdir. Bianchi ve arkadaşları da [14] MRONJ

olgularında BT bulgularını değerlendirdikleri çalışmada, kortikal kemik erozyonunun çalışmaya dahil ettikleri tüm olgularda görüldüğünü bildirmişlerdir. Guo ve arkadaşları [132], BT'leri incelenen 28 MRONJ olgusunun 19'unda kortikal kemik erozyonu izlendiğini, bu olguların 3 tanesinin Evre 2, 16 tanesinin ise Evre 3 MRONJ olguları olduğunu bildirmiştir. Bu araştırmada Grup 1 KIBT hastalarının MRONJ evreleri ile kortikal kemikte erozyon bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Bununla birlikte Evre 2 olanların %83,33'ü ve Evre 3 olanların %100'ünde kortikal kemikte erozyon izlenmiştir. Bu sonuçlar literatür bulguları ile uyumludur.

Olutayo ve arkadaşları [16], sekestr oluşumunun özellikle Evre 2 ve Evre 3 olguları gibi ileri MRONJ olgularında izlendiğini rapor etmiştir. Guo ve arkadaşları [132], maksillada lokalize 16 MRONJ olgusunun hem PR hem de BT bulgularını inceledikleri çalışmada 2 tane Evre 2 ve 5 tane Evre 3 olgusunda sekestr oluşumu izlendiğini bildirmiştir. Bu araştırmada Grup 1 KIBT hastalarının MRONJ evreleri ile sekestr oluşumu durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Bununla birlikte Evre 2 olgularının %66,67'sinde sekestr oluşumu görülmemiş, Evre 3'ün ise % 100'ünde sekestr oluşumu izlenmiştir. Bianchi ve arkadaşları [14], BT'nin PR'a göre sekestr oluşumunun saptanmasında fazlasıyla üstün olduğunu, PR'da gözden kaçan özellikle küçük boyutlardaki sekestr yapılarının BT ile kolaylıkla izlenebildiğini bildirmişlerdir. Özellikle Evre 3 olgularının tamamında izlenen sekestr oluşumunun KIBT'lerin bu avantajıyla ilgili olabileceği düşünülmektedir.

Elad ve arkadaşlarının [134] BT ile inceledikleri 29 MRONJ olgusunun sadece 6 tanesinde periosteal yeni kemik oluşumu izlenmiştir. Bu oluşumun, immatür kompakt kemiğin irregüler katmanının dışında ince ve düz bir şekilde izlendiği bildirilmektedir. Grup 1 KIBT hastalarının MRONJ evreleri ile periosteal yeni kemik oluşumu bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. Bununla beraber Evre 2 olgularının %100'ü ve Evre 3 olgularının %50'sinde periosteal yeni kemik oluşumu izlenmemiştir. Evre 2 olgularının hiçbirinde izlenmeyip Evre 3 olgularının yarısında izlenebilen periosteal yeni kemik oluşumu bulgusunun MRONJ olgularının geç evrelerinde izlendiği bilinmektedir. Bu bulgunun literatür bilgisi ile uyumlu olduğu söylenebilir ancak daha geniş hasta gruplarında yapılan çalışmalarla karşılaştırmalar ile daha anlamlı veriler elde edilebileceği düşünülmektedir.

Grup 1 KIBT hastalarının MRONJ evreleri vital veya anatomik yapılarla ilişki bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır. İstatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmamakla birlikte Evre 2 olanların %83,33'ü ve Evre 3 olanların %50'sinde vital veya anatomik yapılarla ilişki izlenmiştir.

Bifosfonat ilaç kullanan ancak MRONJ tablosu izlenmeyen hastalarda, asemptomatik MRONJ olgularının klinisyenin gözünden kaçabileceği ve enfeksiyon bulguları olmadan uzun zaman periodları boyunca bu şekilde kalabileceği, spesifik olmasa da bazı radyolojik bulguların izlenebildiği bu bulguların erken teşhis konulmasına yardımcı olabileceği bildirilmiştir [10, 84]. Marx ve arkadaşları [29] bifosfonat tedavisi gören hastalarda PR'ın özellikle periodontal ligament aralığı genişlemesi, lamina durada skleroz/kalınlaşma ve generalize osteoskleroz açısından değerlendirilmesinin olası subklinik bifosfonat toksisitesinin teşhisi açısından önemli olduğunu bildirmişlerdir.

Bu araştırmada bifosfonat tedavisi gören Grup 2 hastalarının demografik veri dağılımları incelenmiş, hastaların PR görüntüleri, subklinik bifosfonat toksisitesinin belirteçlerinden 'lamina durada skleroz/kalınlaşma' ve 'osteoskleroz' bulguları açısından değerlendirilmiş, bu bulguların bifosfonat kullanım süresi arasındaki ilişki incelenmiştir.

Araştırma grubunu oluşturan 16 olgunun yaşları 49 ve 77 arasında değişmekle beraber yaş ortalaması 62,94 olarak hesaplanmıştır. Olguların bifosfonat ilaç kullanım endikasyonu / primer hastalıkları; 9 (% 56.25) osteoporöz, % 31.25 meme kanseri, % 12,5 multipl myeloma olarak sıralanmaktadır. Salgarello ve arkadaşları [135] bifosfonat ilaç tedavisi almaya başladıktan sonra kliniklerine yönlendirilen 731 hastanın epidemiyolojik verilerini inceledikleri çalışmalarında bu hastaların 347 tanesinin metastatik kemik kanseri, 241 tanesinin multipl myeloma ve 103 tanesinin ise osteoporöz tanısıyla bifosfonat tedavisine başladığını bildirmişlerdir. Grup 2'yi oluşturan hastaların primer endikasyonlarının literatür verilerinin aksine osteoporöz yoğunluklu olmasının, oral bifosfonat kullanan hastalarda MRONJ gelişme riskinin intravenöz bifosfonat kullanan hastalara göre daha az olmasına bağlı olarak olguların MRONJ gelişmeden rutin kontrollerde tespitinin sağlanması ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Lu ve arkadaşları [136] bifosfonat tedavisi almakta olup cerrahi girişim gereksinimi ile kliniklerine başvuran olguları içeren çalışmalarında cinsiyet dağılımının kadınlar lehine 3,5:1 olarak bildirmiştir. Bu araştırmada Grup 2'yi oluşturan olgulardan 15 tanesi kadın (% 93.75) iken sadece 1 tanesi erkektir. (% 6.25) Kadın olguların dikkat çekici miktardaki yoğunluğu, çalışma grubumuzdaki olguların bifosfonat ilaç tedavisi gerektiren primer hastalıklardan kadın olgulara spesifik kabul edilen osteoporöz ve meme kanseri insidansının fazla olmasıyla ilgili olduğu düşünülmektedir.

Lu ve arkadaşlarının [136] daha önce bahsedilen çalışmasında yer alan 30 olgunun 22 tanesi oral, 4 tanesi intravenöz, 1 tanesi oral+ intravenöz bifosfonat tedavisi almıştır. Bu araştırmada 16 olgunun bifosfonat kullanım yolu dağılımı ise 8 (% 50) intravenöz, 8 (% 50) oral kullanım şeklindedir. Çalışma grubumuzu oluşturan olguların 7 tanesi (% 43, 75) zoledronik asit, 5 tanesi (% 31.25) aledronat, 4 tanesi ise (% 25) ibandronat tedavisi almıştır. Olguların bifosfonat ilaç kullanım süresi ise 0, 17 ve 10 yıl arasında değişmekle beraber ortalama 2, 94 yıl olarak hesaplanmıştır.

Bu araştırmada Grup 2 hastalarının PR görüntülerinden elde edilen bulguların görülme sıklıkları aynı orana sahiptir; 16 olgunun 7 tanesinde (% 43,75) lamina durada skleroz/kalınlaşma, 7 tanesinde (%43,75) osteoskleroz bulgusu gözlenmiştir. Hutchinson ve arkadaşları [85] Evre 0 MRONJ olgularını içeren çalışmalarında en yaygın radyografik bulgunun klinik olarak semptomatik olan bölgelerdeki alveolar kemikte osteoskleroz olduğunu bildirmişlerdir.

Bilindiği kadarıyla literatürde henüz bifosfonat kullanıp MRONJ tablosu görülmeyen olguların radyolojik bulguları ve bifosfonat kullanım süresi arasındaki ilişkiyi değerlendiren bir bilimsel çalışma bulunmamaktadır.

Yapılan değerlendirme sonrasında bifosfonat kullanım süresi ile lamina durada skleroz/kalınlaşma bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bununla birlikte kullanım süresi 2 yılın altında olanların % 28.57'si ve 2 yıl ve üstünde olanların %55,56'sında lamina durada skleroz/kalınlaşma izlenmiştir. Kullanım süresi arttıkça lamina durada skleroz/kalınlaşma görülme oranının arttığı görülmektedir.

Bu durumun bifosfonat kullanım süresine bağımlı olarak alveolar kemik bölgesinde absorbe edilen bifosfonat miktarının artışı ile ilgili olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmanın sonunda bifosfonat kullanım süresi ile osteoskleroz bulgusu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Bununla birlikte kullanım süresi 2 yılın altında olanların % 28,57'si ve 2 yıl ve üstünde olanların % 55,56'sında osteoskleroz izlenmiştir. Bagan ve arkadaşları [83], MRONJ olgularında osteoskleroz bulgusu ve demografik-klinik veriler arasındaki ilişkiyi değerlendirdikleri çalışmada bifosfonat kullanım süresi ile osteoskleroz derecesi arasında anlamlı bir ilişki olmadığını bildirmiştir ancak bu çalışma BT bulguları değerlendirilerek yapılmıştır. Osteoskleroz görülme oranının bifosfonat kullanım süresi ile doğru orantılı olarak artışının, zamanla alveolar kemik bölgesinde absorbe edilen bifosfonat miktarının artması ile kemiğin osteoklastik aktivitesinin baskılanması ve buna bağlı olarak kemiğin mineral densitesinin artması sonucu alveolar kemiğin daha sklerotik olarak izlenmesiyle ilgili olduğu düşünülmektedir.

Bu çalışmada Grup 2 olgularında araştırılan bulguların MRONJ açısından risk belirteci olup olmadığının belirlenmesi ve bu bulguların bifosfonat kullanım süresi ile arasındaki ilişki açısından anlamlı sonuç bulunamamasının, Grup 2'yi oluşturan olgu sayısının az olması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir. Bifosfonat kullanıp MRONJ görülmeyen ve literatürde 'risk grubundaki hastalar' olarak adlandırılan bu hasta grubu ile ilgili hem dış merkezlerde çalışan diş hekimleri hem de bifosfonat kullanan hasta grubunun bilgi ve bilinç eksikliğine bağlı olarak genellikle olgularda gerekli önemler alınabilecek ve optimal ağız sağlığı elde edilebilecek dönem yerine MRONJ gelişimi ile olguların semptomatik hale geldiği geç dönemlerde oral ve maksillofasiyal cerrahi kliniklerine yönlendirilmektedir. Bu durumun klinik olarak Grup 2'ye dahil edilebilecek olgu sayısı ile karşılaşılma şansını azalttığı düşünülmektedir. Bifosfonat kullanıp MRONJ görülmeyen 'risk grubundaki hastalar' üzerinde daha geniş çaplı hasta gruplarında yapılan çalışmalarla karşılaştırmalar yapılması gerektiği düşünülmektedir.

6. SONUÇLAR

Bifosfonat grubu ilaç kullanan hastalarının radyolojik görüntülerinden elde edilen bulgular ile tüm hasta gruplarının bifosfonat kullanım süresi ve buna ek olarak MRONJ tablosu izlenen hasta gruplarının radyolojik görüntülerinden elde edilen bulgular ile hastaların MRONJ evreleri arasındaki ilişkinin incelendiği bu çalışmada;

- Grup 1 olgularında en sık görülen primer hastalıkların prostat kanseri ve osteoporöz olmasının, bu olgularda MRONJ insidansının artışı ile ilişkili olabileceği,
- Grup 1 olgularının yaş ortalamalarının, MRONJ olgularının literatürde rapor edilen yaş ortalaması değerlerine göre düşük olmasının, bifosfonat ilaç kullanım endikasyonu doğuran primer hastalıkların prevalansının daha genç yaşlara düşmesi ile ilişkili olabileceği,
- Grup 1 olgularında oral yolla bifosfonat kullanımının, olgular içinde sadece % 19.57 gibi bir yüzdeyi oluşturmalarına rağmen MRONJ olguları içinde en sık kullanılan ikinci bifosfonat türünün alendronat olmasının, bu hastalarda MRONJ insidansının artışı ile ilişkili olabileceği,
- Grup 1 PR olgularında, bifosfonat kullanım süresi arttıkça görülme sıklığı artan lamina durada skleroz/kalınlaşma bulgusunun, alveolar kemik bölgesinde absorbe edilen bifosfonat miktarına bağlı olarak MRONJ tablosunun tüm evrelerinde izlenebileceği, dolayısıyla herhangi bir evreye spesifik bir radyolojik bulgu olmadığı,
- Grup 1 PR olgularında MRONJ tablosunun ilerlemesi ile nekrotik kemik bölgesinde oluşan lizis sonucu trabeküler kemik yapısında değişiklikler ve kansellöz kemik destrüksiyonu bulgularının görülme sıklığının bifosfonat kullanım süresi arttıkça arttığı, özellikle MRONJ olgularının ileri evrelerinde şiddetlenen enfeksiyonun nekrotik kemik bölgesinde sebep olduğu lizis miktarının artışına bağlı olarak Evre 2 ve özellikle Evre 3 olgularında daha sık izlendiği ve Grup 1 KIBT olgularının tümünde izlenen bu iki bulgunun alveolar kemiğin tüm komponentlerinin yapısının ayrıntılı

görüntülenmesini sağlayan radyolojik tomolojik teknikler ile değerlendirilmesinin daha güvenilir olabileceği,

- MRONJ olgularında gelişmiş olan enfektif tablonun nekrotik kemik bölgesinde yarattığı lizise bağlı ortaya çıkan ve sadece BT veya KIBT ile izlenebilen kortikal kemik erozyonu bulgusunun bifosfonat kullanım süresi arttıkça zamana bağımlı olarak enfeksiyon tablosunun ilerlemesiyle daha fazla oranda izlendiği ve Evre 2 ve özellikle Evre 3 olgularında daha sık izlendiği,
- Bifosfonat absorbe etmiş hastalarda osteoklastik aktivitenin inhibisyonu sonucunda daha mineralize ve dens hale gelen alveolar kemikte izlenen osteoskleroz bulgusunun MRONJ olgularının ilerleyen evrelerinde daha sık izlendiği ancak bifosfonat kullanım süresi arttıkça artışı beklenmesine rağmen PR görüntülerinde daha az sıklıkta izlenen bu bulgusunun radyolojik tomolojik teknikler ile değerlendirilmesinin daha güvenilir olabileceği,
- MRONJ olgularında mevcut enfeksiyona cevap şeklinde gelişen sekestr oluşumu bulgusunun bifosfonat kullanım süresi arttıkça görülme sıklığının arttığı, incelenen diğer radyolojik bulgulara göre daha az sıklıkta olmakla beraber MRONJ olgularının ileri evrelerinde izlendiği,
- Grup 1 KIBT olgularında bifosfonat kullanım süresi ile istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç bulunan ve özellikle Evre 3 olgularının tümünde görülen, literatürde PR'ların tespit edilmesine yetersiz kalabileceği ifade edilen sekestr oluşumu bulgusunun BT ile değerlendirilmesinin daha güvenilir olabileceği,
- MRONJ olgularında ender olarak izlenen periosteal reaksiyon/ periosteal yeni kemik oluşumu bulgusunun görülme sıklığının MRONJ tablosunun ciddiyeti arttıkça arttığı, MRONJ bölgesinde sekestr ayrılması gerçekleşikten sonra özellikle Evre 3 olgularda daha sık olarak izlendiği ancak Grup 1 KIBT hastalarında mevcut MRONJ lezyonlarının maksillada daha sık lokalize olması sebebiyle oldukça az olgu sayısı göz

önüne alınarak bu konuda daha geniş sayıda hasta gruplarında karşılaştırmalı çalışmalar yapılması ile daha anlamlı veriler elde edilebileceği,

- Sadece Grup 1 KIBT olgularında değerlendirilen MRONJ lezyonunun vital veya anatomik yapılar ile ilişkisi bulgusunun Evre 2 ve daha sık olarak Evre 3 olgularda izlendiği,
- Bifosfonat ilaç kullanan ancak MRONJ tablosu izlenmeyen Grup 2 olgularının primer hastalık dağılımlarının osteoporöz yoğunluklu olmasının, oral bifosfonat kullanan hastalarda MRONJ gelişme riskinin intravenöz bifosfonat kullanan hastalara göre daha az olması ile ilişkili olarak, rutin hasta muayenelerinde henüz MRONJ tablosu gelişmemiş oral bifosfonat kullanan hasta grubuyla karşılaştırılmasının MRONJ tablosu gelişmemiş intravenöz bifosfonat kullanan hasta grubuyla karşılaştırılmasından daha muhtemel olması ile ilişkili olduğu,
- Grup 2 olgularında subklinik bifosfonat toksisitesi belirteçlerinden lamina durada skleroz/kalınlaşma ve osteoskleroz bulgularının görülme sıklığının bifosfonat kullanım süresi ile doğru orantılı olarak arttığı, ancak görülme yüzdelerinin olgu sayısının yaklaşık olarak yarısıyla sınırlı olmasının, Grup 2 olgu sayısının yetersiz olması ile ilişkili olabileceği, dolayısıyla bu hasta grubu üzerinde daha geniş çaplı hasta gruplarında karşılaştırmalı çalışmalar yapılması gerektiği sonuçlarına varılmıştır.



KAYNAKLAR

1. Fraunfelder FW and Fraunfelder FT (2003) *Bisphosphonates and ocular inflammation*. New England Journal of Medicine 348:1187-1188.
2. Font RG, García MM and Martínez JO (2008) *Osteochemonecrosis of the jaws due to bisphosphonate treatments*. Update. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 13:E318-E324.
3. Pluijm G, Vloedgraven H, van Beek E, van der Wee-Pals L, Löwik C and Papapoulos S (1996) *Bisphosphonates inhibit the adhesion of breast cancer cells to bone matrices in vitro*. Journal of Clinical Investigation 98:698.
4. Licata AA (2005) *Discovery, clinical development, and therapeutic uses of bisphosphonates*. Annals of Pharmacotherapy 39:668-677.
5. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B and O'Ryan F (2014) *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 72:1938-1956.
6. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B and Goss A (2007) *Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 65:415-423.
7. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE and Mehrotra B (2009) *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—2009 update*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 67:2-12.
8. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, Nooka A, Sayegh G, Guarneri V and Desrouleaux K (2008) *Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates*. Journal of Bone and Mineral Research 23:826-836.
9. Probst FA, Probst M and Bisdas S (2015) *Imaging Modalities and Characteristics in Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw*. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws, Springer, pp. 63-77
10. Arce K, Assael LA, Weissman JL and Markiewicz MR (2009) *Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 67:75-84.
11. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, Taguchi A, Toyosawa S, Nagata T and Urade M (2010) *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the allied task force committee of Japanese society for bone and mineral research, Japan osteoporosis society, Japanese society of periodontology, Japanese society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese society of oral and maxillofacial surgeons*. Journal of Bone and Mineral Metabolism 28:365-383.
12. Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M, Pedrazzi G, Fornaini C, Bonanini M, Ferri T and Nammour S (2012) *Early surgical laser-assisted management of bisphosphonate-*

related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): a retrospective analysis of 101 treated sites with long-term follow-up. Photomedicine and Laser Surgery 30:5-13.

13. Wilde F, Heufelder M, Lorenz K, Liese S, Liese J, Helmrich J, Schramm A, Hemprich A, Hirsch E and Winter K (2012) *Prevalence of cone beam computed tomography imaging findings according to the clinical stage of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw.* Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology 114:804-811.
14. Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB, Migliaretti G and Mozzati M (2007) *Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer.* Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology 104:249-258.
15. Phal P, Myall R, Assael L and Weissman J (2007) *Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws.* American Journal of Neuroradiology 28:1139-1145.
16. Olutayo J, Agbaje JO, Jacobs R, Verhaeghe V, Velde FV and Vinckier F (2010) *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw bone: radiological pattern and the potential role of CBCT in early diagnosis.* Journal of Oral & Maxillofacial Research 1(2), e3.
17. Cheng A, Mavrokokki A, Carter G, Stein B, Fazzalari N, Wilson D and Goss A (2005) *The dental implications of bisphosphonates and bone disease.* Australian Dental Journal 50:S4-S4.
18. Papapoulos SE (2006) *Bisphosphonate actions: physical chemistry revisited.* Bone 38:613-616.
19. Heymann D, Dominique, ed. (2014) *Bone Cancer: Primary Bone Cancers and Bone Metastases.* Elsevier.
20. Rasmusson L and Abtahi J (2014) *Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw: an update on pathophysiology, risk factors, and treatment.* International Journal of Dentistry 2014.
21. Frith JC, Mönkkönen J, Blackburn GM, Russell RGG and Rogers MJ (1997) *Clodronate and Liposome-Encapsulated Clodronate Are Metabolized to a Toxic ATP Analog, Adenosine 5'-(β , γ -Dichloromethylene) Triphosphate, by Mammalian Cells In Vitro.* Journal of Bone and Mineral Research 12:1358-1367.
22. Leite AF, Figueiredo PT, Melo NS, Acevedo AC, Cavalcanti MGP, Paula LM, Paula AP and Guerra ENS (2006) *Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Report of a case and literature review.* Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology 102:14-21.
23. Cremers S and Papapoulos S (2011) *Pharmacology of bisphosphonates.* Bone 49:42-49.
24. Lin J (1996) *Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties.* Bone 18:75-85.
25. Janner M, Mühlbauer RC and Fleisch H (1991) *Sodium EDTA enhances intestinal absorption of two bisphosphonates.* Calcified Tissue International 49:280-283.
26. Bagheri, Shahroch C, Bell B, Khan HA. *Current Therapy In Oral and Maxillofacial Surgery.* Elsevier Health Sciences Chapter 65: 472-532.

27. Ruggiero SL and Woo S-B (2008) *Biophosphonate-related osteonecrosis of the jaws*. Dental Clinics of North America 52:111-128.
28. Marx RE (2007) *Oral and intravenous bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws*. Hanover Park, Illinois: Quintessence.
29. Green JR (2004) *Bisphosphonates: preclinical review*. The Oncologist 9:3-13.
30. GBoissier S, Ferreras M, Peyruchaud O, Magnetto S, Ebetino FH, Colombel M, Delmas P, Delaissé J-M and Clézardin P (2000) *Bisphosphonates inhibit breast and prostate carcinoma cell invasion, an early event in the formation of bone metastases*. Cancer Research 60:2949-2954.
31. Ishtiaq S, Edwards S, Sankaralingam A, Evans B, Elford C, Frost M, Fogelman I and Hampson G (2015) *The effect of nitrogen containing bisphosphonates, zoledronate and alendronate, on the production of pro-angiogenic factors by osteoblastic cells*. Cytokine 71:154-160.
32. Stresing V, Fournier PG, Bellahcène A, Benzaïd I, Mönkkönen H, Colombel M, Ebetino FH, Castronovo V and Clézardin P (2011) *Nitrogen-containing bisphosphonates can inhibit angiogenesis in vivo without the involvement of farnesyl pyrophosphate synthase*. Bone 48:259-266.
33. Melani C, Sangaletti S, Barazzetta FM, Werb Z and Colombo MP (2007) *Amino-bisphosphonate-mediated MMP-9 inhibition breaks the tumor-bone marrow axis responsible for myeloid-derived suppressor cell expansion and macrophage infiltration in tumor stroma*. Cancer Research 67:11438-11446.
34. McLeod NM, Moutasim KA, Brennan PA, Thomas G and Jenei V (2014) *In vitro effect of bisphosphonates on oral keratinocytes and fibroblasts*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 72:503-509.
35. Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S, Garrett-Sinha L and Raghavan S (2008) *Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 66:839-847.
36. Scheper MA, Badros A, Chaisuparat R, Cullen KJ and Meiller TF (2009) *Effect of zoledronic acid on oral fibroblasts and epithelial cells: a potential mechanism of bisphosphonate-associated osteonecrosis*. British Journal of Haematology 144:667-676.
37. Correia FP, Caldeira CL and Marques MM (2006) *Cytotoxicity evaluation of sodium alendronate on cultured human periodontal ligament fibroblasts*. Dental Traumatology 22:312-317.
38. Wysowski DK and Greene P (2013) *Trends in osteoporosis treatment with oral and intravenous bisphosphonates in the United States, 2002–2012*. Bone 57:423-428.
39. Orcel P and Beaudreuil J (2002) *Bisphosphonates in bone diseases other than osteoporosis*. Joint Bone Spine 69:19-27.
40. Reid IR and Hosking D (2011) *Bisphosphonates in Paget's disease*. Bone 49:89-94.
41. Coleman RE and McCloskey EV (2011) *Bisphosphonates in oncology*. Bone 49:71-76.

42. Shane E, Berenson JR, Rosen CJ and Mulder JE (2014) *Treatment of hypercalcemia*. UpToDate 19.
43. Oster G, Lamerato L, Glass AG, Richert-Boe KE, Lopez A, Chung K, Richhariya A, Dodge T, Wolff GG and Balakumaran A (2014) *Use of intravenous bisphosphonates in patients with breast, lung, or prostate cancer and metastases to bone: a 15-year study in two large US health systems*. Supportive Care in Cancer 22:1363-1373.
44. Sarıdoğan KGM (2010) *Postmenopozal Osteoporoz Tedavisinde Uzun Dönem Bifosfonat Kullanımı ve Görülebilen Yan Etkiler-Derleme*. Turk J Osteoporos 16:66-71.
45. Green J, Czanner G, Reeves G, Watson J, Wise L and Beral V (2010) *Oral bisphosphonates and risk of cancer of oesophagus, stomach, and colorectum: case-control analysis within a UK primary care cohort*. Bmj 341:c4444.
46. Kim SY, Kim MJ, Cadarette SM and Solomon DH (2010) *Research article Bisphosphonates and risk of atrial fibrillation: a meta-analysis*. Arthritis Research & Therapy 12.1:1.
47. Schilcher J, Koeppen V, Aspenberg P and Michaëlsson K (2015) *Risk of atypical femoral fracture during and after bisphosphonate use: Full report of a nationwide study*. Acta orthopaedica 86:100-107.
48. Shane E, Burr D, Abrahamsen B, Adler RA, Brown TD, Cheung AM, Cosman F, Curtis JR, Dell R and Dempster DW (2014) *Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: second report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research*. Journal of Bone and Mineral Research 29:1-23.
49. Salzman R, Hoza J, Perina V and Stárek I (2013) *Osteonecrosis of the external auditory canal associated with oral bisphosphonate therapy: case report and literature review*. Otology & Neurotology 34:209-213.
50. Bhatt R, Hibbert S and Munns C (2014) *The use of bisphosphonates in children: review of the literature and guidelines for dental management*. Australian Dental Journal 59:9-19.
51. Jinbu Y and Demitsu T (2014) *Oral ulcerations due to drug medications*. Japanese Dental Science Review 50:40-46.
52. Lafforgue P (2006) *Pathophysiology and natural history of avascular necrosis of bone*. Joint Bone Spine 73:500-507.
53. Seamon J, Keller T, Saleh J and Cui Q (2012) *The pathogenesis of nontraumatic osteonecrosis*. Arthritis 2012.
54. Marx RE (2003) *Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 61:1115-1117.
55. Wang J, Goodger N and Pogrel M (2003) *Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 61:1104-1107.
56. Migliorati CA (2003) *Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis*. Journal of Clinical Oncology 21:4253-4254.

57. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Journal of Oral Maxillofac Surgery* 65:369, 2007.
58. Allen MR and Burr DB (2009) *The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data*. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* 67:61-70.
59. Dixon R, Tricker N and Garetto L (1997) *Bone turnover in elderly canine mandible and tibia*. *Journal of Dental Research* 22314:2579-2579.
60. Kaplan I, Anavi K, Anavi Y, Calderon S, Schwartz-Arad D, Teicher S and Hirshberg A (2009) *The clinical spectrum of Actinomyces-associated lesions of the oral mucosa and jawbones: correlations with histomorphometric analysis*. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 108:738-746.
61. Katsarelis H, Shah N, Dhariwal D and Pazianas M (2015) *Infection and medication-related osteonecrosis of the jaw*. *Journal of Dental Research* 94:534-539.
62. Hinson A, Smith C, Siegel E and Stack B (2014) *Is bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw an infection? A histological and microbiological ten-year summary*. *International Journal of Dentistry* 2014; 452-549.
63. Reid IR, Bolland MJ and Grey AB (2007) *Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity?* *Bone* 41:318-320.
64. Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S and Pautke C (2012) *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws—characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment*. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 40:303-309.
65. Hoff AO, Toth B, Hu M, Hortobagyi GN and Gagel RF (2011) *Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients*. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1218:47-54.
66. Thumbigere-Math V, Tu L, Huckabay S, Dudek AZ, Lunos S, Basi DL, Hughes PJ, Leach JW, Swenson KK and Gopalakrishnan R (2012) *A retrospective study evaluating frequency and risk factors of osteonecrosis of the jaw in 576 cancer patients receiving intravenous bisphosphonates*. *American Journal of Clinical Oncology* 35:386-392.
67. Kim KM, Rhee Y, Kwon Y-D, Kwon T-G, Lee JK and Kim D-Y (2015) *Medication Related Osteonecrosis of the Jaw: 2015 Position Statement of the Korean Society for Bone and Mineral Research and the Korean Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. *Journal of Bone Metabolism* 22:151-165.
68. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, Boukovinas I, Koloutsos GE, Teleioudis Z and Kitikidou K (2009) *Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw*. *Journal of Clinical Oncology* 27:5356-5362.
69. Kos M (2015) *Incidence and risk predictors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates*. *Archives of Medical Science: AMS* 11:319.

70. Vescovi P, Campisi G, Fusco V, Mergoni G, Manfredi M, Merigo E, Solazzo L, Gabriele M, Gaeta GM and Favia G (2011) *Surgery-triggered and non surgery-triggered Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): a retrospective analysis of 567 cases in an Italian multicenter study*. Oral Oncology 47:191-194.
71. Bae S, Sun S, Aghaloo T, Oh J-E, McKenna CE, Kang MK, Shin K-H, Tetradis S, Park N-H and Kim RH (2014) *Development of oral osteomucosal tissue constructs in vitro and localization of fluorescently-labeled bisphosphonates to hard and soft tissue*. International Journal of Molecular Medicine 34:559-563.
72. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M and Broumand V (2005) *Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 63:1567-1575.
73. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ and Engroff SL (2004) *Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases*. Journal of oral and Maxillofacial Surgery 62:527-534.
74. Yamazaki T, Yamori M, Ishizaki T, Asai K, Goto K, Takahashi K, Nakayama T and Bessho K (2012) *Increased incidence of osteonecrosis of the jaw after tooth extraction in patients treated with bisphosphonates: a cohort study*. International Journal of Oral and Maxillofacial surgery 41:1397-1403.
75. Otto S (2014) *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Bisphosphonates, Denosumab, and New Agents*. Springer.
76. Patel S, Choyee S, Uyanne J, Nguyen A, Lee P, Sedghizadeh P, Kumar S, Lytle J, Shi S and Le A (2012) *Non-exposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a critical assessment of current definition, staging, and treatment guidelines*. Oral Diseases 18:625-632.
77. Bedogni A, Fusco V, Agrillo A and Campisi G (2012) *Learning from experience. Proposal of a refined definition and staging system for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ)*. Oral Diseases 18:621-623.
78. Fleisher KE, Welch G, Kottal S, Craig RG, Saxena D and Glickman RS (2010) *Predicting risk for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: CTX versus radiographic markers*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology 110:509-516.
79. Swei Y (2013) *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 Radiology 29:121-134.
80. Bagan J, Cibrian R, Lopez J, Leopoldo-Rodado M, Carbonell E, Bagán L, Utrilla J and Scully C (2015) *Sclerosis in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and its correlation with the clinical stages: study of 43 cases*. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 53:257-262.
81. Treister N, Sheehy N, Bae E, Friedland B, Lerman M and Woo S (2009) *Dental panoramic radiographic evaluation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws*. Oral Diseases 15:88-92.

82. Hutchinson M, O'Ryan F, Chavez V, Lathon PV, Sanchez G, Hatcher DC, Indresano AT and Lo JC (2010) *Radiographic findings in bisphosphonate-treated patients with stage 0 disease in the absence of bone exposure*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 68:2232-2240.
83. Groetz KA and Al-Nawas B (2006) *Persisting alveolar sockets—a radiologic symptom of BP-ONJ?* Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 64:1571-1572.
84. Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, Fenner M, Vairaktaris E, Neukam F-W and Nkenke E (2010) *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*. Clinical Oral Investigations 14:311-317.
85. Yalcin ED and Gungormus M (2015) *Cone-beam Computed Tomography Imaging Findings of Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): A Review Article*. International Journal of Dental Sciences and Research 3:111-115.
86. Krishnan A, Arslanoglu A, Yildirm N, Silbergleit R and Aygun N (2009) *Imaging findings of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with emphasis on early magnetic resonance imaging findings*. Journal of Computer Assisted Tomography 33:298-304.
87. O'Ryan FS, Khoury S, Liao W, Han MM, Hui RL, Baer D, Martin D, Liberty D and Lo JC (2009) *Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 67:1363-1372.
88. Franco-Pretto E, Pacheco M, Moreno A, Messa O and Gnecco J (2014) *Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: clinical, imaging, and histopathology findings*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology 118:408-417.
89. Marx R and Tursun R (2012) *Suppurative osteomyelitis, bisphosphonate induced osteonecrosis, osteoradionecrosis: a blinded histopathologic comparison and its implications for the mechanism of each disease*. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 41:283-289.
90. Ristow O, Otto S, Troeltzsch M, Hohlweg-Majert B and Pautke C (2015) *Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)*. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery 43:290-293.
91. Otto S, Hafner S and Grötz KA (2009) *The role of inferior alveolar nerve involvement in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 67:589-592.
92. Cartsos VM, Zhu S and Zavras AI (2008) *Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people*. The Journal of the American Dental Association 139:23-30.
93. Fleisch H (1998) *Bisphosphonates: mechanisms of action*. Endocrine Reviews 19:80-100.
94. Marx RE, Cillo JE and Ulloa JJ (2007) *Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 65:2397-2410.
95. Hwang D and Wang H-L (2006) *Medical contraindications to implant therapy: part I: absolute contraindications*. Implant Dentistry 15:353-360.

96. Madrid C and Sanz M (2009) *What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review*. Clinical Oral Implants Research 20:87-95.
97. Tallarico M, Canullo L, Khanari E and Meloni SM (2015) *Dental implants treatment outcomes in patient under active therapy with alendronate: 3-year follow-up results of a multicenter prospective observational study*. Clinical Oral Implants Research.
98. Barba-Recreo P, Georgiev-Hristov T, Bravo-Burguillos ER, Abarrategi A, Burgueño M and García-Arranz M (2015) *Adipose-derived stem cells and platelet-rich plasma for preventive treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in a murine model*. Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery.
99. Otto S, Pautke C, Opelz C, Westphal I, Drosse I, Schwager J, Bauss F, Ehrenfeld M and Schieker M (2010) *Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 68:2837-2845.
100. Dayisoğlu EH, Üngör C, Tosun E, Ersöz S, Duman MK, Taskesen F and Şenel FÇ (2014) *Does an alkaline environment prevent the development of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw? An experimental study in rats*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology 117:329-334.
101. Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M and Otto S (2015) *Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review*. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 44:568-585.
102. Pautke C, Bauer F, Otto S, Tischer T, Steiner T, Weitz J, Kreutzer K, Hohlweg-Majert B, Wolff K-D and Hafner S (2011) *Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: first clinical results of a prospective pilot study*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 69:84-91.
103. Holzinger D, Seemann R, Klug C, Ewers R, Millesi G, Baumann A and Wutzl A (2013) *Long-term success of surgery in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJs)*. Oral Oncology 49:66-70.
104. Bagan J, Scully C, Sabater V and Jimenez Y (2009) *Osteonecrosis of the jaws in patients treated with intravenous bisphosphonates (BRONJ): A concise update*. Oral Oncology 45:551-554.
105. Ikeda T, Kuraguchi J, Kogashiwa Y, Yokoi H, Satomi T and Kohno N (2015) *Successful treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) patients with sitafloxacin: New strategies for the treatment of BRONJ*. Bone 73:217-222.
106. Scoletta M, Arduino PG, Reggio L, Dalmasso P and Mozzati M (2010) *Effect of low-level laser irradiation on bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: preliminary results of a prospective study*. Photomedicine and Laser Surgery 28:179-184.
107. Ripamonti C, Maniezzo M, Boldini S, Pessi M, Mariani L and Cislighi E (2012) *Efficacy and tolerability of medical ozone gas insufflations in patients with osteonecrosis of the jaw treated with bisphosphonates—Preliminary data: Medical ozone gas insufflation in treating ONJ lesions*. Journal of Bone Oncology 1:81-87.

108. Marx RE, Carlson ER, Eichstaedt RM, Schimmele SR, Strauss JE and Georgeff KR (1998) *Platelet-rich plasma: growth factor enhancement for bone grafts*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology 85:638-646.
109. Del Fabbro M, Gallesio G and Mozzati M (2015) *Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature*. European Journal of Cancer 51:62-74.
110. Adornato MC, Morcos I and Rozanski J (2007) *The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors*. The Journal of the American Dental Association 138:971-977.
111. Harper RP and Fung E (2007) *Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH (1-34)]*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 65:573-580.
112. Kakehashi H, Ando T, Minamizato T, Nakatani Y, Kawasaki T, Ikeda H, Kuroshima S, Kawakami A and Asahina I (2015) *Administration of teriparatide improves the symptoms of advanced bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: preliminary findings*. International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 44:1558-1564.
113. Kushner GM and Alpert B (2003) *Osteomyelitis and osteoradionecrosis*. Peterson's Principles of Oral and Maxillofacial Surgery, 2nd ed. London: BC Decker:313-21.
114. Fullmer JM, Scarfe WC, Kushner GM, Alpert B and Farman AG (2007) *Cone beam computed tomographic findings in refractory chronic suppurative osteomyelitis of the mandible*. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 45:364-371.
115. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF and Costerton JW (2009) *Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy*. The Journal of the American Dental Association 140:1259-1265.
116. Marx RE (1983) *Osteoradionecrosis: a new concept of its pathophysiology*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 41:283-288.
117. Notani Ki, Yamazaki Y, Kitada H, Sakakibara N, Fukuda H, Omori K and Nakamura M (2003) *Management of mandibular osteoradionecrosis corresponding to the severity of osteoradionecrosis and the method of radiotherapy*. Head & Neck 25:181-186.
118. Hermans R, Fossion E, Ioannides C, Van den Bogaert W, Ghekiere J and Baert A (1996) *CT findings in osteoradionecrosis of the mandible*. Skeletal Radiology 25:31-36.
119. Terpos E, Politou M and Rahemtulla A (2005) *The role of markers of bone remodeling in multipl myeloma*. Blood Reviews 19:125-142.
120. Thomas AE, Kurup S, Jose R and Soman C (2015) *Facial Swelling as a Primary Manifestation of Multipl Myeloma*. Case Reports in Dentistry 2015.
121. Gaudin E, Seidel L, Bacevic M, Rompen E and Lambert F (2015) *Occurrence and risk indicators of medication-related osteonecrosis of the jaw after dental extraction: a systematic review and meta-analysis*. Journal of Clinical Periodontology 42:922-932.

122. Filleul O, Crompton E and Saussez S (2010) *Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases*. Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 136:1117-1124.
123. Assaf AT, Smeets R, Riecke B, Weise E, Groebe A, Blessmann M, Steiner T, Wikner J, Friedrich RE and Heiland M (2013) *Incidence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in consideration of primary diseases and concomitant therapies*. Anticancer Research 33:3917-3924.
124. Watters AL, Hansen HJ, Williams T, Chou JF, Riedel E, Halpern J, Tunick S, Bohle G, Huryn JM and Estilo CL (2013) *Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Long-term follow-up of 109 patients*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology 115:192-200.
125. Otto S, Tröltzsch M, Jambrovic V, Panya S, Probst F, Ristow O, Ehrenfeld M and Pautke C (2015) *Tooth extraction in patients receiving oral or intravenous bisphosphonate administration: A trigger for BRONJ development?* Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery. 42(6), 847-854.
126. Yoshiga D, Nakamichi I, Yamashita Y, Yamamoto N, Yamauchi K, Nogami S, Kaneuji T, Mitsugi S, Tanaka K and Kataoka Y (2014) *Prognosis factors in the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw-Prognostic factors in the treatment of BRONJ*. Journal of Clinical and Experimental Dentistry 6:e22.
127. Lazarovici TS, Yahalom R, Taicher S, Elad S, Hardan I and Yarom N (2009) *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 67:850-855.
128. Hamadeh IS, Ngwa BA and Gong Y (2015) *Drug induced osteonecrosis of the jaw*. Cancer Treatment Reviews 41:455-464.
129. Guo Y, Wang D, Wang Y, Peng X and Guo C (2016) *Imaging Features of Medicine-Related Osteonecrosis of the Jaws: Comparison between Panoramic Radiograph and Computed Tomography*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology. 122:69-76.
130. Ciofu ML, Nemtoi A, Haba D and Popescu E (2015) *The Use of Cone Beam Computed Tomography In The Diagnosis And Treatment Of Medication-Related Osteonecrosis Of The Jaw*. Romanian Journal of Oral Rehabilitation. 7:2.
131. Elad S, Gomori MJ, Ben-Ami N, Friedlander-Barenboim S, Regev E, Lazarovici TS and Yarom N (2010) *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical correlations with computerized tomography presentation*. Clinical Oral Investigations 14:43-50.
132. Salgarello S, Mensi M, Cella F, Stranieri F and Di Rosario F (2014) *BRONJ prevention: 9 years of clinical practice*. Annali di Stomatologia 5:39.
133. Ciofu ML, Nemtoi A, Haba D and Popescu E (2015) *The use of cone beam computed tomography in the diagnosis and treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw*. Romanian Journal of Oral Rehabilitation 7.
134. Elad S, Gomori MJ, Ben-Ami N, Friedlander-Barenboim S, Regev E, Lazarovici TS and Yarom N (2010) *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical correlations with computerized tomography presentation*. Clinical Oral Investigations 14:43-50.

135. *Salgarello S, Mensi M, Cella F, Stranieri F and Di Rosario F (2014) BRONJ prevention: 9 years of clinical practice. Annali di Stomatologia 5:39.*
136. *Lu S-Y, Liang C-C and Lin L-H (2014) Retrospective analysis of 27 cases of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treated surgically or nonsurgically. Journal of Dental Sciences 9:185-194.*







EKLER

EK-1. Etik kurul belgesi

Evrak Tarih ve Sayısı: 28/10/2016-E.129172



T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
Etik Komisyonu



Sayı : 77082166-604.01.02-
Konu : Değerlendirme ve Onay

Sayın Prof. Dr. Sedat ÇETİNER
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

Tez danışmanı olduğunuz, Üniversitemiz Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Doktora Öğrencisi Begüm OKUR'un "*Bifosfanat Grubu İlaç Kullanan Hastalarda Demografik, Klinik Veriler ve Radyolojik Bulgular Arasındaki İlişkinin Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi*" başlıklı tez çalışması ile ilgili konu Komisyonumuzun 21.10.2016 tarih ve 12 sayılı toplantısında görüşülmüş olup,

Çalışmanın Üniversitemiz Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı ile Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dallarında yapılmasında etik açıdan bir sakınca bulunmadığına oybirliği ile karar verilmiş ve karara ilişkin imza listesi ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi rica ederim.

e-imzalıdır
Prof. Dr. İlhan ÜZÜLMEZ
Komisyon Başkanı

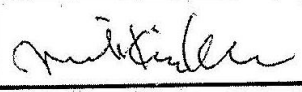
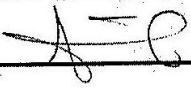
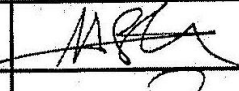
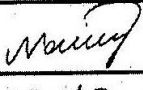
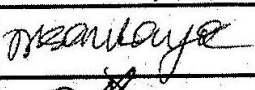
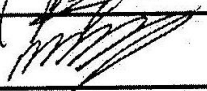
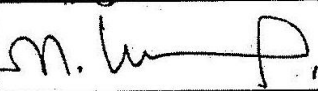
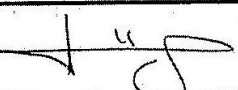
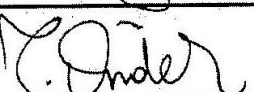
EK :
1 Liste

Ankara
Tel:0 (312) 202 20 57 Faks:0 (312) 202 20 63
İnternet Adresi :<http://etikkomisyon.gazi.edu.tr/>

Bilgi için :Nursel Güner
Genel Evrak Sorumlusu
Telefon No:202 20 57

belge 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununun 5. Maddesi gereğince güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

EK-1. (devam) Etik kurul belgesi

GAZİ ÜNİVERSİTESİ ETİK KOMİSYONU KATILIM LİSTESİ	
TOPLANTI TARİHİ : 21.10.2016	TOPLANTI SAYISI : 12
ADI-SOYADI	İMZA
Prof.Dr.İlhan ÜZÜLMEZ BAŞKAN	
Prof.Dr.Mehmet KÜÇÜKKURT	
Prof.Dr.Fatma GÜMÜŞ	
Prof.Dr.Rahmi ÜNAL	KATILMADI
Prof.Dr.Mehmet Sayım KARACAN	
Prof.Dr.Naciye YILDIZ	
Prof.Dr.Mustafa SARIKAYA	
Prof.Dr.İbrahim DOĞAN	
Prof.Dr.Mustafa N.İLHAN	
Prof.Dr.C. Haluk BODUR	
Prof.Dr.Mustafa İLBAŞ	
Prof.Dr.Füsun DEMİREL	
Doç.Dr.Tuncay ÖNDER	

EK-2. Olgu rapor formları

A-GRUP 1 PR HASTALARI İÇİN OLGU RAPOR FORMU;

Hastanın;

Adı-Soyadı:

Dosya No:.....

Yaş:..... Cinsiyet: K - E

Telefon:.....

Hastanın bifosfonat kullanım endikasyonu:

Kullanılan bifosfonat türü:

Bifosfonat toplam kullanım süresi:

Bifosfonat kullanımına bağlı çene osteonekrozu oluşma sebebi

- | | | | |
|---------------|------------|------------------|----------|
| 1. Diş çekimi | 2. Spontan | 3. Protez Vuruğu | 4. Diğer |
|---------------|------------|------------------|----------|

Bifosfonat kullanımına bağlı çene osteonekrozu görülen bölge:

1)

2)

Bifosfonat kullanımına bağlı çene osteonekroz evresi:

Bulgular:

Bifosfonat kullanımına bağlı osteonekroza yönelik uygulanan tedavi:

Radyolojik tetkik yöntemi:

PANORAMİK RADYOGRAFİ BULGULARI

Alınan radyografi tarihi:

- | | |
|---|---------|
| • Lamina durada kalınlaşma | var/yok |
| • Trabeküler kemik yapısındaki değişiklik | var/yok |
| • Osteoskleroz | var/yok |
| • Kansellöz kemik destrüksiyonu | var/yok |
| • Sekestr oluşumu | var/yok |
| • Periosteal yeni kemik oluşumu | var/yok |

EK-2. (devam) Olgu rapor formları

B- GRUP 1 KIBT HASTALARI İÇİN 1. OLGU RAPOR FORMUNA EK OLARAK KIBT OLGU RAPOR FORMU

BİLGİSAYARLI TOMOGRAFİ BULGULARI

1.	Trabeküler kemik yapısındaki değişiklik	var/yok
2.	Kortikal kemikte erozyon	var/yok
3.	Osteoskleroz	var/yok
4.	Kansellöz kemik destrüksiyonu	var/yok
5.	Sekestr oluşumu	var/yok
6.	Periosteal yeni kemik oluşumu	var/yok
7.	Vital veya anatomik yapılarla ilişki	var/yok

C-GRUP 2 HASTALARI İÇİN OLGU RAPOR FORMU

1. Hastanın;

Adı-Soyadı:

Dosya No:.....

Yaş:..... Cinsiyet: K - E

Telefon:.....

Hastanın bifosfonat kullanım endikasyonu:

Kullanılan bifosfonat türü:

Bifosfonat toplam kullanım süresi:

PANORAMİK RADYOGRAFİ BULGULARI

Alınan radyografi tarihi:

- Lamina durada kalınlaşma var/yok
- Osteoskleroz var/yok

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Soyadı, adı : Begüm OKUR
 Uyruğu : T.C.
 Doğum tarihi ve yeri : Trabzon, 1988
 Medeni hali : Bekar
 Telefon : 0536 221 98 32
 Faks :
 e-mail : begumokur@gmail.com

Eğitim

Derece	Eğitim Birimi	Mezuniyet tarihi
Lisans	Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2011
Lise	Ömer Seyfettin Lisesi	2006

Yabancı Dil

İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

- Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği (2011-halen üye)
- International Team for Implantology (2009-halen üye)

Yayınlar

1. Gültekin SE, Sengüven B, Işık Gönül İ, Okur B. [Unusual Presentation of an Adenocarcinoma of the Lung Metastasizing to the Mandible, Including Molecular Analysis and a Review of the Literature. J Oral Maxillofac Surg. 2016 Oct;74\(10\):2007.e1-8. doi: 10.1016/j.joms.2016.06.004. Epub 2016 Jun 12.](#)

2. Gümüşok M, Özl M, Okur B, Seçkin A. Büyük boyutlarda multipl periferel dev hücreli granülo: vaka raporu. [Balikesir Saglik Bil Derg Cilt:4 Sayı:2 Ağustos 2015](#) 103.

Poster sunumları

1. Okur B, Bozkaya S, Metin Gürsoy G. Orthodontic Treatment Acceleration with Corticotomy-assisted Exposure of an Ankylosis Impacted Canine; Case ReportTürk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 23. Uluslararası Kongresi, 2016, Muğla.
2. Bozkaya S, Okur B, Çakır M, Asar V. Management of an Osteointegrated Standart Diameter Dental Implant Fractured From Neck;; A Case Report. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 23. Uluslararası Kongresi, 2016, Muğla.
3. Bozkaya S, Okur B, Çakır M, Asar V.
4. Immediate Placement Of Implant In Fresh Extraction Socket With Early Loading By Provisional Restoration in the Maxillary Central Tooth Region, Clinical and Aesthetic Results: A Case Report . Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 23. Uluslararası Kongresi, 2016, Muğla.
5. Ulutürk H, Okur B, Rad H., Yücel E. Management of a central giant cell granuloma of the anterior mandible in an adult patient: A case report. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 23. Uluslararası Kongresi, 2016, Muğla.
6. Toprak ME, Okur B, Çebi S. Mandibulada Keratokistik Odontojenik Tümör; Vaka Raporu. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 23. Uluslararası Kongresi, 2016, Muğla.
7. Okur B, Karaçelebi E, Öztürk M. A Mandibular Body Fracture Case Requiring Reoperation. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 23. Uluslararası Kongresi, 2015, Muğla.
8. Okur B, Çakır M, Çetiner S. Marsupialization as a Conservative Treatment for a Large Dentigerous Cyst with an Impacted Third Molar Tooth; a Case Report. Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 23. Uluslararası Kongresi, 2014, Muğla.
9. Okur B, Özl M, Çetiner S. Closure of an Oroantral Communication Using Buccal Fat Pad Flap Technique; a Case Report. . Türk Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği 23. Uluslararası Kongresi, 2014, Muğla



GAZİ GELECEKTİR..