

Oral ve İntravenöz Bisfosfonat Kaynaklı Çene Osteonekrozu

Oral and Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws: Review

Asım DURLU,^a
Altan VAROL,^b
Şebnem YALÇINKAYA,^a
Semih ÖZBAYRAK^a

^aOral Diağnoz ve Radyoloji AD,
^bAğız, Diş, Çene
Hastalıkları ve Cerrahisi AD,
Marmara Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi, İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 26.08.2009
Kabul Tarihi/Accepted: 06.01.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:
Altan VAROL
Marmara Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız, Diş, Çene
Hastalıkları ve Cerrahisi AD, İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
altanv@superonline.com

ÖZET Bisfosfonatlar osteoporoz, Paget gibi kemik metabolizma bozuklukları, maligniteye bağlı patolojik fraktürün engellenmesi, ağrı tedavisi, ilerlemiş dönemde iskelet metastazı ve maligniteye bağlı hiperkalsemi olan kanser hastalarında, multipl miyeloma, solid tümörlere (meme, prostat, akciğer gibi) bağlı kemik metastazlarında veya metastazı önlemede intravenöz (i.v.) kemoterapi ajanı olarak kullanılmaktadır. Bisfosfonatlara bağlı osteonekroz yüksek dozda i.v. bisfosfonat tedavisi altındaki habis tümör ve osteoporotik kemik rahatsızlığına sahip, hastalarda çene kemiklerinde ortaya çıkma potansiyeli fazla, sonuçları oldukça ciddi bir komplikasyondur. Spesifik kanser yaşam süresini uzatmadan ziyade iskelete tutulumuna sahip hastaların yaşam konforunu arttırmalar şeklinde etki gösterirler. Oral bisfosfonatlar osteopetrozis ve osteopeni tedavisinde endikedirler. Aynı zamanda Paget ve çocuklarda osteogenesis imperfecta gibi nadir durumlar için kullanılmaktadır. 2003 ve 2004 yıllarında ilk defa diş çekim soketlerinin i.v. bisfosfonat kullanan hastalarda iyileşmediğini rapor edilmiştir. 2004 yılında i.v. pamidronat (Aredia) ve zoledronik asit (Zometa) üreticisi Novartis sağlık çalışanlarını uyararak ilaçların çene kemiklerinde osteonekroza yol açtığını prospektüslerine eklemiştir. Sıklıkla zoledronik asit ve pamidronat, daha az sıklıkta alendronat mandibula ve maksillayı etkileyerek osteonekroza neden olmaktadır. Mandibula maksillaya göre iki kat daha fazla etkilenir. Bisfosfonatlara bağlı osteonekrozda klinik semptomlar osteoradyonekroza benzemektedir. Lezyonlar genellikle ağrısız veya oluşumu çevreleyen yumuşak doku reaksiyonundan dolayı ağrılı olabilir. Nekroz alanları periodontal/periapikal enfeksiyon nedeniyle kendiliğinden veya diş çekimi travmasından oluşabilmektedir. Tedavide henüz ortak bir yaklaşım bulunmamaktadır. Ortak tedavi protokolünün eksikliği hatalı yaklaşımı ve nekroz riskini arttırmaktadır. Bu yazıda, bisfosfonatların genel etki mekanizması, çene kemiklerine etkisi ve diş hekimliğindeki yaklaşımlar irdelenmektedir.

Anahtar Kelimeler: Difosfonatlar; uygulama, ağızdan; infüzyonlar, intravenöz; maksilla; mandibula; osteonekroz

ABSTRACT Bisphosphonate induced jaw osteonecrosis is a serious complication occurring secondary during or after adjuvant high-dose intravenous (i.v.) or oral bisphosphonate therapy for malignant tumors and osteoporosis. This complication has been observed with increased incidence in the present decade. The necrosis of alveolar bone occur due to local trauma by a tooth extraction or it may progress spontaneously by periodontal/periapical infection. Lack of a specific management protocol increases the risk of malpractice and related osteonecrosis. The i.v. bisphosphonates are effective in preventing and reducing hypercalcemia, stabilizing bony pathology, and preventing fractures in the context of skeletal involvement. While, they have not been shown to improve cancer specific survival, but they have had a significant impact on the quality of life for patients with advanced cancer that involves the skeletal system. Oral bisphosphonates are approved to treat osteoporosis and are frequently used to treat osteopenia, as well. They are also used for a variety of less common conditions such as Paget's disease of bone, and osteogenesis imperfecta of childhood. In 2003 and 2004, the clinicians to recognize and report cases of non-healing exposed, necrotic bone in the jaws in patients treated with i.v. bisphosphonates. Several case series and reviews have been published. In 2004, Novartis, the manufacturer of the i.v. pamidronate (Aredia) and zoledronic acid (Zometa), notified healthcare professionals of additions to the labeling of these products, which provided cautionary language related to the development of osteonecrosis of the jaws. In this review, general mechanism of bisphosphonates, effect on jaw bones and treatment approaches are included.

Key Words: Diphosphonates; administration, oral; infusions, intravenous; maxilla; mandible; osteonecrosis

BİSFOSFONATLAR

Bisfosfonatlar, kemik rezorbsiyonunu engellediği bilinen, negatif yüklü fosfat grupları nedeniyle kalsiyuma oldukça fazla afinitesi olan inorganik pirofosfatların sentetik analoglarıdır.¹ Pirofosfatlardan farklı olarak bisfosfonatlar oksijen molekülü yerine bir karbon ve ayrıca preparatın etkinliğini artıran azot molekülü içermektedir. Erken dönem bisfosfonatlarda (Klodronat gibi) azot molekülü bulunmamakta ve etkinliği az olan bu form oral preparatlarda kullanılmaktaydı. Sonraki dönemlerde üretilen ve azot molekülü içeren formlarda biyolojik etkinlik artırılmış ve intravenöz (i.v.) yolla kullanıma sunulmuştur.^{1,2}

BİSFOSFONATLARIN KULLANIM ALANLARI

Bisfosfonatlar, hidroksil apatitin çözülmesini önlemek, kemik iliği hücrelerinin osteoklastlara dönüşmesini engellemek, osteoklast fonksiyonunu baskılamak, osteoklastlarda apoptozisi uyarmak gibi amaçlarla kullanılmaktadır.^{1,2} Genel kullanım amaçları; osteoporoz, Paget gibi kemik metabolizma bozuklukları, maligniteye bağlı patolojik fraktürün engellenmesi ve ağrı tedavisine yardımcı olmasıdır. İlerlemiş dönemde iskelet metastazı ve maligniteye bağlı hiperkalsemi olan kanser hastalarında, multipl miyeloma, solid tümörlere (meme, prostat, akciğer gibi) bağlı kemik metastazlarında veya metastazı önlemede kemoterapötik ajan olarak kullanılmaktadır.^{1,3} Öte yandan sintigrafide artmış emilimi (*increased uptake*) göstermek için kemiğe spesifik radyonüklid olarak teknesyum 99m metilen bisfosfonat (Tc 99 m MDP) kullanılmakta ayrıca dişhekimliğinde diş taşı oluşumunu kontrol altına alan diş macunlarının içeriğinde kalsiyum çökelmesini engellemek amacıyla da yer almaktadır.^{3,4}

BİSFOSFONATLARIN YAN ETKİLERİ

Bisfosfonatların yan etkileri genel olarak grip benzeri semptomlar, yorgunluk ve halsizlik, gastrointestinal reaksiyonlar, anemi, ödem ve kreatin seviyesinde artış olarak bildirilmiştir.¹⁻³ Özellikle, böbrek problemi olan hastalarda yüksek dozda verilen bisfosfonatlar kreatin seviyesinde artışa neden olarak böbrek fonksiyonlarının bozulmasına neden olabilmektedir.^{1,3}

Oral bisfosfonatlar ince bağırsaklarda emilir ve yalnızca %1-10 kadarı kemiğe kalır.³ Oral ve i.v. bisfosfonatların dolaşımdaki yarı ömürleri 0.5 saatten 2 saate dek değişir. İ.v. bisfosfonatların yaklaşık %30-70 kadarı kemiğe "hızlı emilimi" söz konusu iken kalanı idrarla atılır. Tekrarlayan dozlar kemik matriksinde birikir ve ancak osteoklastlar aracılığıyla gerçekleşen rezorbsiyonla ortadan kaldırılabılır. Bisfosfonatların osteoklastlara toksisitesi ve kemik döngüsünü engellemesi nedeniyle çene kemiklerinde bisfosfonat birikimi ortadan kaldırılamaz.¹⁻³ Sonuç olarak, kemikte toksisite oluşur ve bu her bir dozla artar yani hem doz ve hem zamana bağlıdır.³

Bisfosfonatlar özellikle osteoporozun önlenmesinde/tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Alendronat kullanan hastalarda oral mukoza ülserleri bildirilmiş olmasına rağmen kemoterapi ajanı kullanımına dek oral bölgede belirgin bir etki yaratmamışlardır.⁵ Bunun nedeni olarak kemoterapide i.v. yolla ve yüksek dozda kullanılan bisfosfonat ajanların yan etki açısından oral yolla alınan düşük dozda ajanlara göre en az 80 kat daha fazla yan etki oluşturması söylenebilir.³ Pamidronat ve alendronatın klodronata göre 10 ila 100 kez daha fazla etkin olması ilacın uzun süre kullanımında kemiklerde birikimine neden olmaktadır. Oluşan etki osteonekroz şeklinde görülür.^{1,3,5-10}

BİSFOSFONATLARIN ÇENE KEMİKLERİNE ETKİSİ

Literatürde ilk olarak 2003 ve 2004 yıllarında bisfosfonat tedavisi altındaki hastaların çene kemiklerinde nekrozlar görüldüğü bildirilmiştir.^{5,11,12} Yapılan araştırmalarda ve kliniklerde son birkaç yıldır olgu sayısında ciddi bir artışın olduğu gözlenmiştir. Bu bilgiler ışığında artık çene kemiklerinde oluşan nekroz, kemik vaskülarizasyonu ve osteoklastik aktivite üzerine etki eden bisfosfonatlar arasında bir korelasyon bulunduğu bilinmekte, ilaç prospektüslerinde de önlem ve uyarılar yer almaktadır. Bisfosfonat tedavisi görmüş hastalarda yapılan dental tedaviler kemik nekrozlarının oluşumuna zemin hazırlayabilmektedir. Osteoklastik aktivitenin yavaşlaması ve durmasına bağlı olarak kemiğin kendini yenileyememesi özellikle yapılan cerrahi işlem sonrası kemiğin açığa çıkmasıyla so-

nuçlanır. Ayrıca lokal patolojik durumlar (periodontitis veya periapikal ostitis gibi) da osteonekroz oluşumunu kolaylaştırabilir.^{13,14} Mandibula ve maksillada torus alanları (zayıf hücresel yapı, zayıf vasküler kortikal kemik ve üzerinde ince mukoza nedeniyle) ve milohiyoid sırt bölgesinde osteonekroz görülebilir. Hareketli protez kullanan hastalar bile risk altında olabilir. Mandibula maksillaya göre iki kat daha fazla etkilenir. Bisfosfonatlara bağlı osteonekrozda klinik belirtiler osteoradyonekroza benzemektedir. Lezyonlar genellikle ağrısız veya oluşumu çevreleyen yumuşak doku reaksiyonundan dolayı ağır olabilir.^{2,5,9-13}

Sıklıkla zoledronik asit ve pamidronatın, daha az sıklıkta alendronatın mandibula ve maksillayı etkileyerek osteonekroza neden olduğu bildirilmiştir.^{7,15-19} Bisfosfonatlar etkilerini doku, hücre ve moleküler seviyede gösterirler. Çene kemiklerinde görülen osteonekroz ve bisfosfonatlar arasındaki ilişkiyi açıklayan iki farklı patogeneze üzerinde durulmaktadır; bisfosfonatlar osteoklastların inhibisyonuna neden olarak veya anti-anjiyojenik etkiyle osteonekroz yapmaktadır.

Bisfosfonatların en güçlü ve belki de en önemli etki mekanizması osteoklastik aktivitenin engellenmesidir. Zaten bu amaçla kemik kütlesindeki azalma ve düşük kemik yoğunluğuyla kendini gösteren osteoporoz tedavisinde uzun yıllardır kullanılmaktadır. Bisfosfonat kullanımında kemikte rezorpsiyon meydana geldiğinde birikmiş olan bisfosfonatlar hidroksilapatit kristallerinden salınır ve osteoklastlar tarafından tutulur.^{1-3,5,19,20}

Bisfosfonatlar azot içeren ve içermeyen olarak iki farklı yapıda üretilmektedir.³ Azot içermeyen bisfosfonatların metabolitlerinin osteoklastlara sitotoksik etkisiyle osteoklast ölümü gerçekleşir. Azot içeren bisfosfanatlar osteoklastlarda apoptoza yani programlanmış hücre ölümüne yol açar. Öte yandan osteoklastların diferansiyasyonunu engeller ve osteoblastlardan osteoklastik inhibisyon faktörünün salınımını uyarır.¹ Sonuç olarak, osteoklastların sayısında ve kemik rezorbsiyonunda azalma gerçekleşir.^{1,2,17,20}

Her iki durumda da travma (diş hekimliğinde ağırlıklı olarak diş çekimi) tetikleyici unsur bi-

çimde ön planda gözükmeyle birlikte, spontan oluşumlar da bildirilmiştir.² İskelet sistemi ve devamlılığında sorumlu olan “kemik remodeling ünitesi” (temel multiselüler ünite) kemik rezorbsiyon ve formasyonunu gerçekleştirir, osteoblast ve osteoklastların ortak hareket ettikleri bir aktivite paketidir.³ Formasyon daha önceden rezorbsiyonun tamamlandığı yüzeylerde oluşmaktadır. Normal insan iskeletinde her 10 saniyede bir tekrarlanan bu beş aşamalı faz, osteoklastların rezorbe olacak bölgeye göçüyle başlar, mononükleer fagositlerin yardımıyla osteoklastlar tarafından kemik rezorbe edilir, osteoblastlar diferansiye olarak osteoid ve kemik oluşturmaya başlar ve en sonunda “dinlenme” fazıyla döngü devam eder.²¹ Bisfosfonat kullanımında “kemik döngüsü” oldukça basıktır.

Kemik rezorbsiyonu ve kemik indüksiyon proteinleri (Bone Morphogenic Protein “BMP”) ve insülin benzeri büyüme faktörleri (ILG-1, ILG-2) olmadan eski kemik ortadan kalkamaz ve yeni osteoid yapımı gerçekleşemez. Bilindiği gibi osteoblastlar yeni kemik oluştururken osteositler varolan kemiğin mineral matriksinin yapımında mekanoreseptör olarak davranırlar. Osteositler normal kemik remodelinginde ortamda beklenenden çok daha uzun süre bulunursa kemik ve daha fazla mineral matriks eklenir daha az elastik, sert ancak kırılabilir kemik oluşur.³

BİSFOSFONATLARA BAĞLI OSTEONEKROZUN OLUŞUM NEDENLERİ ÖZETLENECEK OLURSA;

Çene kemikleri ağız ortamından ince bir mukozayla ayrılmıştır. Bu mukoza çigneme fonksiyonu gibi oldukça temel aktivitelerden bile zarar görebilmektedir. Ağız boşluğunda her zaman mikroorganizmalar, sıklıkla periodontal ve/veya pulpal enfeksiyonlar vardır. Diş çekimi, periodontal operasyonlar vs. oldukça sık yapılan cerrahi işlemlerdir ve kemik ağız ortamına açılabilir. Çene kemiklerindeki turnover hızı uzun kemiklere göre çok daha fazladır. Alveol kemiğinde remodeling hızı tibiadan 10 kat, mandibular kanal bölgesindeki mandibuladan 5 kat, mandibula inferior sınırından 3.5 kat daha fazla remodeling yapar. Bu durum alveol kemiğinde daha fazla “bisfosfonat emilimi”ne

ve birikimine yol açar.³ Bisfosfonatlar biriktikten sonra çene kemiklerindeki “döngü” hızı daha da azalır. Özellikle diş çekimi gibi hızlı iyileşme gerektiren durumlarda istenen ve beklenen iyileşme gerçekleşmez.

RADYOLOJİK BULGULAR

Literatüre bakıldığında kemikle ilgili patolojik bir durum olmasına rağmen kabul edilmiş radyolojik diagnostik bir ölçüt bulunmadığı görülmektedir.^{10,22} Bilindiği gibi kemikte demineralizasyon %30-50 oranında olmadığı sürece konvansiyonel radyografiler belirti vermez. Bu nedenle panoramik ve periapikal radyografilerde osteonekroz erken dönemde yakalamak mümkün değildir. Literatür incelendiğinde panoramik radyografi ve bilgisayarlı tomografiler (BT) ile yapılan incelemelerde birbirinden farklı görüntüde birçok bulgunun bildirildiği görülmektedir. Sıklıkla karşılaşılan radyografik belirtiler; sklerozis, kortikal yüzeyde düzensizlikler, çekim soketlerinde iyileşme olmaması, sekester, litik veya radyolüsent değişiklikler olarak bildirilmiştir.^{3,10,11,22}

BİSFOSFONATLARA BAĞLI OSTEONEKROZUN ÖNLENMESİNDE DİŞ HEKİMİNİN ROLÜ

Marx, klinik gözlemlerinde 152 hastada bisfosfonat osteonekrozunu başlatan nedenleri şu şekilde özetlemiştir:³ Spontan oluşum %25, çürük nedeniyle diş çekimi %16.5, periodontitis nedeniyle diş çekimi %17.1, başarısız kanal tedavisi nedeniyle diş çekimi %2.6, periodontitis %26.3, periodontal cerrahi %9.2, implant cerrahisi %2.6, apikal rezeksiyon %0.72'dir.³

Bisfosfonata bağlı osteonekrozlu hastaların %84'ünde aktif periodontitis bulunmakta ve bunun yol açtığı bakteriyel kaynaklı enflamasyonun alveol kemiğinde aktif remodelingi indüklemektedir.³ Ayrıca aynı hasta grubunda ağızda diş çürüğü %29, dental kaynaklı apse %13, kötü yapılmış kanal tedavisi %11 olarak saptanmıştır.^{3,11}

Olguların %75'inde komplikasyonu başlatan etkenin dental travma olduğu görülmektedir. Oluşumda cerrahi işlem ve/veya enflamasyonun büyük rolü olduğu vurgulanmaktadır. O halde diş hekimliğinde temel yaklaşım şöyle özetlenebilir;

Kemoterapi öncesinde: Onkoloğun hastayı fokal enfeksiyon için dental muayeneye yönlendirmesi önemlidir ve konsültasyon gerekebilir. Kemoterapiye başlamadan dental/periodontal enflamasyonun ortadan kaldırılması amaçlanmalıdır. Düzenli mikrobiyal dental plak kontrolü amaçlanmalıdır. Ağız hijyenine önem vermeyen hastada periodontal harabiyet varsa tüm dişlerin çekilmesi gerekebilir. Ayrıca apikal ostitisli ve devital dişler/kökler çekilmelidir ancak diş çekimiyle kemoterapi başlangıcı arasında en az iki hafta bulunmasına dikkat edilmelidir. Torus mandibularis/palatinus alanları, taşkın dolgu kenarları, sabit ve hareketli protezlerin kenarları irritasyona yol açabilecek her türlü etken ortadan kaldırılmalı, düzeltilmelidir. İşlemlerin antibiyotik profilaksisi altında yapılması gerekebilir.

Kemoterapi sırasında: Her türlü invaziv dental cerrahi işlemlerden kaçınılmalıdır. Hastaya yaklaşım optimum ağız hijyenine devam etmek şeklinde olmalıdır. Enfeksiyon durumunda tedavi planlaması için medikal onkolog konsültasyonuna başvurulmalıdır.

Kemoterapi sonrasında: Bisfosfonatlar nedeniyle oluşmuş osteonekroz için kesin bir tedavi protokolü bulunmamaktadır.¹²

BİSFOSFONATA BAĞLI ÇENE KEMİĞİ NEKROZUNDA CERRAHİ YAKLAŞIMLAR

Bisfosfonat tedavisine bağlı olarak gelişen çene nekrozlarında tedavi ekspozite kemiğin enfeksiyonu sonucu ortaya çıkan ağrı ve fonksiyonun tekrar kazanımı üzerinde yoğunlaştırılmalıdır. Flep cerrahileri ekspozite kemiği kapatmaya çalışmak ve rezekt etmek kemiğin daha fazla ekspozisyonuna neden olacağından hastalara ekspozite alveoler kemiğin tamamen uzaklaştırılmayacağı ifade edilmelidir. Ekspozite kemiğin komşuluğundaki yumuşak dokularda enflamasyona ve irritasyona neden olan sivri ve rahatsız edici kemik çıkıntıları kemik pensisi ile alınabilir. Kemiğin debridmanı nekrozun yayılmasına neden olabileceğinden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır. Agresif debridman yapılan olgularda literatürde patolojik fraktürlerin geliştiği rapor edilmiştir.³

Bisfosfonat ajanın kesilmesinden itibaren oral ve i.v. bisfosfonatlardan kaynaklanan osteonekroz alanın miktarı karşılaştırıldığında oral alımda nekroz alanı nispeten sınırlı olmakta ve tedaviye daha iyi cevap vermektedir. Oral bisfosfonat kaynaklı osteonekroz tanısı konduktan sonra medikal onkolog bilgilendirilir. Genelde ilacın 1 yıl süre ile kesilmesi veya alternatif olarak bisfosfonat içermeyen osteoporozis ilacın kullanılması önerilmektedir. Bisfosfonatın aktif alınımının azaltılması ve hastanın yakın takip altına alınması da diğer seçenektir. Fakat çoğu bisfosfonatın yarılanma ömrü en az 5-10 yıl arası süre ile ifade edildiğinden bisfosfonatın cerrahi öncesi kısa süre için kesilmesi pratikte anlamlı değildir.

Aktif bisfosfonat tedavisi esnasında ağız ortamına açılan kemiğin çene cerrahisi tarafından debridmanı nekrotik sahanın büyümesine ve kemiğin daha fazla açılmasına neden olmaktadır. Bisfosfonatın kesilmesinden itibaren fonksiyonları iyileşen osteoklast hücre popülasyonu ile dış ortama açılan kemik, vücuttan ayrılmaya çalışılarak sekestre edilir. Yaklaşık olarak hastaların %60'unda sekestreasyon-rezorpsiyon işlemi 6 ay-1 yıl süre ile devam ederek spontan mukozal iyileşmeler izlenebilmektedir. Olguların %40'ında bu süreç oluşmayarak cerrahi debridman endikasyonu vardır. Yapılan klinik çalışmalar ve olgu raporları ile bisfosfonatlara bağlı çene osteonekrozlarında diş çekimi ile beraber nekrotik kemiğin debridmanı veya alveoler kemiğin rezeksiyonu önerilmiştir. Uzun dönem kombine i.v. bisfosfonat ve steroid kullanımında çene kemiğindeki nekroz daha geniş olarak radyografide izlenmektedir. Bisfosfonatlara bağlı nekrozun sınırları belli olmadığından cerrahi rezeksiyon sonrası nekroz çene kemiği içerisinde genişleyebilir ve patolojik fraktür oluşturacak şekilde kemiği zayıflatabilmektedir. Hastalara cerrahi yaklaşımın çene kemiğindeki nekrozun ilerlemesine neden olabileceği mutlaka söylenmelidir.

Patolojik fraktür oluşturan nekrozlarda alt çene transfasial yaklaşım ile parsiyel rezeksiyon ve rekonstrüksiyon plağı tatbiki önerilmektedir.²³ Bu olgularda nekrozun yayıldığı anatomik yapıya göre parsiyel mandibulektomi veya maksillektomi yapılabilir. Parsiyel mandibulektomi yapıldığı durumlarda ise hastaya alt çenede devamlılığı sağlayan ve yük taşıma "load bearing" amacıyla kullanılan 2.4'lük veya 2.7 mm'lik titanyum rekonstrüksiyon plakları tercih edilmelidir.²³ Ciltte ve mukozada enfeksiyonun ve ödemin devam ettiği durumlarda titanyum rekonstrüksiyon plağın yerleşimi en az 3 ay ertelenmelidir, aksi durumda enfeksiyonun etkisi ile plak vidaların gevşemesi ve plağın dislokasyonu gerçekleşebilmektedir. Enfeksiyonun geçmesi ve artık ekspoze kemiğin kalması ile rekonstrüksiyon plağı yerleştirilmelidir.^{3,23} Plak yerleşiminden sonra mandibuler kemiğin ekspoze olması plağın çıkartılmasını gerektirmektedir. Osteomyelite bağlı çene nekrozlarında sıklıkla başvurulmuş hiperbarik oksijen tedavisi bisfosfonata bağlı nekrozlarda etiyojinin farklı olmasından dolayı etkili olmamaktadır.⁵

Maksiller rezeksiyonlardan önce rezeksiyon sınırlarına göre hastaya oro-antral veya oro-nazal fistül gelişebileceği ifade edilmelidir. Postoperatif dönemde oluşan defekt protetik obtüratör ile rehabilite edilmelidir. Refraktör veya semptomatik vakalarda 500 mg metronidazole (Flagyl) 3 x 1 oral yolla, bir ay boyunca verilebilir. Fasiyal selülit gelişen hastalarda i.v. antibiyotik kullanımı başlanarak hastaların hastaneye yatırılması gerekmektedir.²⁴ Bu durumlarda 1 g ampisilin + 500 mg klavulanat (Unasyn 1.5 g) i.v. 4 x 1 ve 500 mg metronidazol i.v. 3 x 1 kombine edilerek verilmesi uygundur. Hastaların penisilin grubuna allerjisi var ise ikili antibiyotik rejimi uygulanmalıdır. Siprofloksasin 500 mg 2 x 1 ve eritromisin etilsüksinat 400 mg 3 x 1 bir ay boyunca verilebilir.^{3,11,22,24}

KAYNAKLAR

1. Russell RG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi A, Hulley PA, et al. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1117:209-57.
2. Ruggiero SL, Woo SB. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *Dent Clin North Am* 2008;52(1):111-28.
3. Marx RE. Modes of Action and Pharmacokinetics of the Bisphosphonate Family: In: *Oral and Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws*. 1st ed. Chicago, IL: Quintessence Publishing; 2007. p.1-150.
4. Gunsolley JC. A meta-analysis of six-month studies of antiplaque and antigingivitis agents. *J Am Dent Assoc* 2006;137(12):1649-57.
5. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003; 21(22):4253-4.
6. Greenberg MS. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2004;98(3): 259-60.
7. Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM. Avascular jaw necrosis in association with cancer chemotherapy: series of 10 cases. *J Oral Pathol Med* 2005;34(2):120-3.
8. Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z. Bisphosphonate-associated jaw bone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;105(3):358-64.
9. Ergün S, Güneri P, Koca H. [New danger of jaw bones: Bisphosphonates]. *Journal of Cumhuriyet University Faculty of Dentistry* 2008;11(2):140-5.
10. Mawardi H, Treister N, Richardson P, Anderson K, Munshi N, Faiella RA. Sinus tracts-an early sign of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws? *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(3):593-601.
11. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61(9):1115-17.
12. Ruggiero SL, Metrotra B, Rosenberg TJ. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62(5):527-34.
13. Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol* 2005; 32(11):1123-8.
14. Sarathy AP, Bourgeois SL Jr, Goodell GG. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and endodontic treatment: two case reports. *J Endod* 2005;31(10):759-63.
15. Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Corradi D, Vescovi P. Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report. *J Oral Pathol Med* 2005;34(10):613-7.
16. Üstün Y, Erdoğan Ö. [Diagnostic and treatment approaches to bisphosphonate related jaw osteonecrosis]. *Ankara Diş Hek Odası Klinik Bilimler Derg* 2007;3(2):37-42.
17. Lam DK, Sándor GK, Holmes HI, Evans AW, Clokie CM. A review of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws and its management. *J Can Dent Assoc* 2007;73(5):417-22.
18. Hewitt C, Farah CS. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a comprehensive review. *J Oral Pathol Med* 2007;36(6):319-28.
19. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA, Woo SB. Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 2005;136(12):1658-68.
20. Advisory Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(3):369-76.
21. Amorim MA, Takayama L, Jorgetti V, Pereira RM. Comparative study of axial and femoral bone mineral density and parameters of mandibular bone quality in patients receiving dental implants. *Osteoporos Int* 2007;18(5):703-9.
22. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63(11):1567-75.
23. Engroff SL, Kim DDK. Treating bisphosphonate osteonecrosis of the jaws: Is there a role for resection and vascularized reconstruction? *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(11):2374-85.
24. Hansen T, Kunkel M, Weber A, James Kirkpatrick C. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates-histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med* 2006;35(3):155-60.