

Bifosfonat Kullanan Hastalarda Protetik Tedavi Yaklaşımı

Prosthetic Treatment Approach In Bisphosphonate Using Patients

Dt. Sibel Dirier

Ege Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, İzmir
ORCID ID: 0009-0005-5740-0165

Doç. Dr. Ayşe Gözde Türk

Ege Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, İzmir
ORCID ID: 0000-0002-6397-7084

Geliş tarihi: 04.01.2024

Kabul tarihi: 08.01.2025

doi: 10.5505/yeditepe.2025.72691

Yazışma adresi:

Dt. Sibel Dirier

Adres: Ege Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı, Bornova İzmir

Tel: +90 544 723 10 99

E-posta: sbldrr.5@gmail.com

ÖZET

Bifosfonat kullanan hastalar, dental tedavi öncesinde, tedavi sırasında ve sonrasında dikkatlice değerlendirilmeli ve bu hastalarda mümkün olduğunca konservatif tedaviler tercih edilmelidir. Bu hastalar, invaziv dental tedavi işlemleri öncesinde, bifosfonat tedavisi uygulayan hekime konsulte edilmelidir. Özellikle implant uygulamaları gibi cerrahi tedaviler gerekli görüldüğü durumlarda hastanın hekimiyle iletişim halinde olunmalı ve hastanın medikal durumuyla ilgili bilgi alınmalıdır. Osteonekroz gelişme riski olan hastalar, konu ile ilgili bilgilendirilmeli ve dental tedavi sırasında veya sonrasında osteonekroza sebep olabilecek durumlar değerlendirilmelidir. Bifosfonat kullanan hastalarda, ilacın kullanım şekli ve süresine bağlı olarak, travmatik dental tedaviler, invaziv işlemler, protez vurukları; iyileşmeyen yumuşak doku yaraları ve osteonekroz oluşumu açısından risklidir. Bu durumda hasta-hekim iş birliği, hastanın düzenli aralıklarla takiplerinin yapılması, hastaya ağız hijyeni eğitiminin verilmesi ve hastanın konuyla ilgili bilgilendirilmesi oldukça önemlidir. Literatürde, medikal anamnezinde bifosfonat tedavisi bulunan hastalarda, cerrahi dental tedavilerde göz önünde bulundurulması gereken yaklaşımlar bulunmaktadır. Bu nedenle, bu derlemede bifosfonat hikayesi bulunan hastalarda protetik tedavi yaklaşımı vurgulanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Bifosfonat, protetik restorasyonlar, osteonekroz.

ABSTRACT

Bisphosphonate using patients should be carefully evaluated before, during and after dental treatment and conservative treatments should be preferred as much as possible for these patients. These patients should be consulted with the doctor administering bisphosphonate therapy before invasive dental treatment procedures. Especially in surgical treatments such as implant applications, the patient's doctor should be contacted and information about the patient's medical condition should be obtained. Patients at risk of developing osteonecrosis should be informed about the subject and conditions that may cause osteonecrosis during or after dental treatment should be evaluated. In bisphosphonate using patients, depending on the type and duration of use of the drug, traumatic dental treatments, invasive procedures, prosthesis injuries; it is risky in terms of non-healing soft tissue wounds and osteonecrosis formation. In this case, patient-dentist cooperation, regular follow-up of the patient, oral hygiene education to the patient and informing the patient about the subject are very important. In the literature, surgical dental treatments and related complications have been mentioned in bisphosphonate using patients. However, in this review, the prosthetic treatment approach was emphasized in patients with a bisphosphonate history.

Keywords: Bisphosphonate, prosthetic restorations, osteonecrosis.

GİRİŞ

Bisfosfonatlar kemik rezorbsiyonunu engelleyen, fosfat gruplarıyla kalsiyuma bağlanan, inorganik pirofosfatların sentetik analoglarıdır.^{1,2} Bisfosfonatlar, kemik metastazı yüksek olan kanserlerde reçete edilir. Kemik tutulumu olan osteoporoz, romatoid artrit, osteolitik multipl miyelom ve Paget gibi hastalıklarda, ağrı ve kemik kaybını azaltmak, yaşam kalitesini arttırmak amacıyla verilir.^{3,4,5} Oral preparatlar ve intravenöz (i.v.) olarak kullanılabilen bifosfonatlar, kadınlarda menopoza sonrası osteoporozu azaltmada ve iskeletsel komplikasyonlara sahip hastalarda birçok fayda sağlamasına rağmen önemli yan etkilere sahiptir.^{3,6} Bu yan etkiler; böbreklerde toksisite, gastrointestinal rahatsızlıklar, atriyal fibrilasyon, hepatoksisite, hipokalsemi, elektrolit bozukluğu, ateş ve grip belirtileri, kas ve kemik ağrıları olarak sayılabilir.^{3,7,8} İlaç kullanımından sonra meydana gelen çene osteonekrozunu (medication related osteonecrosis of the jaw) (MRONJ) tanımlayan ilk kişi Marks olmuştur.⁹ Çene kemiğinde osteonekroza yol açan ilaçlar antirezortif ve antianjiyojenikler şeklinde sınıflanmaktadır. Metastaz yapan kötü huylu tümörlerde, osteoporoz ve Paget gibi hastalıklarda tercih edilen bifosfonatlar da bu ilaçlardır.⁹ Çene kemiklerinde görülen osteonekroz, bifosfonatların diş hekimliğinde görülen önemli yan etkisidir. Bifosfonat kaynaklı çene osteonekrozu hem maksillada, hem de mandibulada görülebilmekle beraber, kortikal kemik yoğunluğu daha fazla olan mandibulada bu duruma daha sık rastlandığı belirtilmiştir.^{3,10} Bifosfonat kullanımına bağlı çene kemiklerinde osteonekrozunun gelişmesinde; ilacın çeşidi, uygulama şekli-süresi, yaş ve sigarayla beraber kötü ağız hijyeni de risk faktörleri olarak gösterilmiştir.¹¹ Kortikosteroidler, antianjiyojenikler, kemoterapiler, immün yetmezlik ve diyabet varlığının riski arttırdığı belirtilmektedir.^{12,13} Bifosfonatların çene kemiklerinde osteonekroza sebep olması şöyle açıklanmaktadır; yüksek kemik yapım-yıkım döngüsüne sahip olan çene kemiklerinde ve bu kemiklerin komşu olduğu yumuşak dokularda bifosfonatlar yüksek oranda birikir.¹⁴ Geniş bir mikrofloranın bulunması, oral kavitede aseptik bir alan oluşturulmasını zorlaştırır. Ayrıca çene kemiğinin travmaya açık olması ve periodontal aralık aracılığıyla mikroflora ile devamlı ilişkide olması osteonekroz gelişme riskini arttırmaktadır.^{14,15}

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Birliği (AAOMS); bifosfonat tedavisine bağlı maksilla ve mandibulada osteonekrozun meydana gelmesiyle ilişkili olan risk faktörlerini; ilaca bağlı faktörler, lokal faktörler ve demografik-sistemik faktörler olarak 3 risk grubunda sınıflandırmıştır.¹⁶

i. İlaça bağlı risk faktörleri; reçete edilen bifosfonatın çeşidi, bifosfonatın uygulama şekli ve bifosfonat tedavisinin süresi olarak sınıflandırılabilir. Kullanım şekli olarak bifosfonatların intravenöz (i.v.) uygulanması osteonekroz oluşma riskini artırır.¹⁷

ii. Lokal risk faktörleri; diş çekimi ve implant uygulaması gibi alveol kemiği ilgilendiren invaziv işlemler, kemik dokusunu içeren cerrahi periodontal ve periapikal işlemler, oral kavitede sert ve yumuşak dokuda travma (protez vurduğu vb.), kötü ağız hijyeni, periodontal-dental kaynaklı apse gibi enflamatuar diş hastalıkları, kemik ekzostozları, çene kemiklerinde bulunan toruslar, uyumsuz protezler ve mylohiyoid çıkıntı gibi travma yaratabilecek faktörler olarak sayılmaktadır.^{18,19}

iii. Demografik-sistemik risk faktörleri; >65 yaş olmak, cinsiyet (kadınlarda risk daha fazla), alkol-sigara bağımlılığı, kortikosteroid kullanımı, hormon tedavisi, kanser tanısı ve bu durumla eş zamanlı osteoporoz/osteopeni teşhisi, kemoterapi, beslenme eksikliği sayılabilir. Bunlarla birlikte diyabet, immün sistem baskılanması, pıhtılaşma-damar sal bozukluklar, kan anomalileri, bağ dokusu hastalıkları ve hipotiroidizm risk faktörleri arasındadır.^{14,20}

A) BİFOSFONAT KULLANAN HASTALARDA ÖNCELİKLİ TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Bifosfonat terapi altında olan hastanın diş hekimi ve konsültan hekimi işbirliği içinde olmalıdır. Bifosfonat tedavisine daha başlanmamış hastanın periodontal sağlığı ve dental sağlığı sağlanana kadar bifosfonat tedavi başlangıcı ertelenmelidir.^{2,6,21} Bütün dento-alveolar invaziv işlemlerin tamamlanmasını takiben, ortalama 3-4 hafta içinde iyileşme beklenir. Kontroller sonucu klinik ve radyolojik iyileşme tamamlanmışsa bifosfonat tedavisine başlanabilir. İ.v. bifosfonat tedavisi uygulanan hastada, ilacın kesilmesinden en az 5 yıl sonrasına kadar her türlü invaziv dental işlemden kaçınılmalıdır.^{21,22} İ.v. bisfosfonat kullanmış veya kullanmakta olan hastalara implant uygulamasından sonra çene kemiklerinde osteonekroz gelişimi ve implant kaybı riski yüksek olduğu için, bu hastalarda dental implant uygulamalarının kontrendike olduğu bildirilmiştir.^{23,24} Bifosfonat terapi hikayesi olan hastalarda oral kavitenin (sert ve yumuşak dokuların) detaylı muayenesi yapılmalı ve çenelerin radyografisi alınmalıdır.^{6,14} Dental sağlığı oluşturmak amacıyla; kemik retansiyonu olmayan mukozal retansiyonlu dişlerin çekimi, restore edilemeyecek dişlerin çekimi yapılabilir.^{14,25} Mobilitesi 1. ve 2. derece olan dişlerin etiyolojik tedavisi yapılarak stabilizasyonu sağlanır. Kronik lezyonların endodontik ve periodontal tedavisi yapılmalıdır, gerekirse protetik tedaviler yapılabilir.¹⁴ Bifosfonat kullanan hastalarda mümkünse hareketli protezler yerine sabit veya teleskopik overdenture protezler tercih edilmelidir.²⁶ Lokal stresleri önlemek ve fonksiyon sonucu proteze gelen kuvvetlerin eşit dağılmasını sağlamak amacıyla protez tabanına yumuşak astar uygulaması Göllner ve ark.²⁶ tarafından önerilmiştir.

B) BİFOSFONAT TEDAVİSİNDE ÇENE OSTEONEKROZU VE RİSK DEĞERLENDİRMESİ

İ.v. bifosfonat tedavisi alan hastalarda çene osteonekrozu gelişimi ve implant kaybı riski daha fazladır.^{27,28} Oral ve i.v bifosfonat tedavisi, osteonekroz gelişim riski açısından karşılaştırıldığında; oral bifosfonat tedavisinde riskin daha düşük olduğu ancak bu tedavinin süresi arttığında riskin de arttığı görülmüştür.²⁸ Oral bifosfonat kullanan hastalarda ilacın kullanım süresi, ilacın dozu, kemiğin yeniden yapılanmasını ve rezorpsiyonunu ölçmeye yarayan C-terminal telopeptid (CTX) değeri değerlendirilmelidir.⁹ Kan örneği alınarak bakılan CTX değeri, kemik rezorpsiyonunu tip1 kollajen yıkımını ölçen serum testidir.^{9,22} Serum CTX değeri, kemik yıkımının bir belirleyicisi olmakla beraber bir kılavuzdur, kesin bir test olarak değerlendirilmemelidir.^{9,29} CTX değeri 100 pg/mL'nin altında olduğunda yüksek riskli; 100-125 pg/mL aralığında orta riskli; 126-149 pg/mL aralığında minimum riskli; 150 pg/mL'nin üzerinde olduğunda ise normal kemik rejenerasyonu şeklinde değerlendirilir.^{9,22} Oral bifosfonat tedavisi 3 yıldan daha az süredir uygulanan ve beraberinde sistemik kontrendikasyona sahip olmayan hastalarda, CTX taraması sonrası standart prosedür önerilmektedir. Ancak 3 yıldan daha az süredir oral bifosfonat tedavisi uygulanan ve beraberinde steroid kullanımı olan veya diyabeti olan hastalarda ya da sistemik kontrendikasyonu olmayıp 3 yıldan daha uzun süredir oral bifosfonat tedavisi alan hastalarda; cerrahi işlem öncesi 3 ay bifosfonat tedavisine ara verilmeli ve kemik iyileşmesi tamamlanana kadar bifosfonat grubunda bulunan ilaçların bırakılması önerilmektedir.^{9,14,22,30} Çenelerde osteonekroz gelişimini önlemek amacıyla her türlü cerrahi dental işlemlerden kaçınılmalıdır. Hastaya yaklaşım maksimum ağız hijyenini sağlamak ve devam ettirebilmek şeklinde olmalıdır. Enfeksiyon durumu geliştiğinde tedavi planlaması için, hasta medikal hekimine konsülte edilmelidir.² Bu durumda, hastaya flor uygulaması, pulpa perforasyonu riski olmayan dişlerde çürüğün temizlenmesi ve dişlerin dolgu yapılarak tedavi edilmesi gibi basit dental işlemler, çene kemiği ve yumuşak dokulara müdahaleyi gerektirmeyen yalnızca diş yüzeyinde mevcut olan diş taşlarının temizlenmesi gibi girişimsel olmayan işlemler yapılması gerekiyorsa bifosfonat tedavisinin ertelenmesine gerek yoktur. Ancak hastanın girişimsel dental tedavi endikasyonu mevcut ise, bifosfonat alımı dental tedavi bittikten 1 ay sonrasına kadar ertelenmelidir ve 4 ayda bir kontrol seansı önerilmektedir.³¹

C) PROTETİK TEDAVİ AŞAMASINDA DİKKAT EDİLMESİ GEREKENLER

Ayrıntılı ağız muayenesi yapılarak osteonekroz risk değerlendirilmesi yapılır. Sekonder enfeksiyon riskine karşı, oral kavitenin bakteriyel ve mikolojik patojenler açısından değerlendirilmesi için mikrobiyolojik kültür alınabilir. İnvaziv

tedaviler yerine noninvaziv tedavilerin endikasyonları değerlendirilmelidir. Keskin kenar ya da köşeleri bulunan dental kuronlar, uyumu kötü protezler, hijyenik olmayan restorasyonlar, sert ve yumuşak dokuya zarar verebilecek durumlar değerlendirilmeli ve elimine edilmelidir.¹⁴ Hareketli bölümlü protez veya tam protez planlanan hastalarda mukozal travma oluşma riski yüksek olan yerler; mylohyoid kenar, palatal-lingual toruslar ve kemik ekzostozları değerlendirilmelidir.^{14,31} Ekspoze kemiğin kaplanması, çevre yumuşak dokuların korunması, hastanın rahatının sağlanması ve terapotik ajanların uygulanması amacıyla akrilik stent veya kişisel plak yapılabilir. Vazokonstriktör içeren lokal anestezi kullanımından kaçınılmalıdır.^{3,14,16} Kemik hasarı ve furkasyon defekti varlığı, oral yumuşak dokuda lokal-genel şişlik, fistül varlığı, sağlıklı dişlerde mobilite varlığı, sağlıklı mukozal dokuda ani değişikliklerin oluşumu protetik tedavi sürecinde dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir ve tedavi sonrası takibi yapılmalıdır. Tanı konulamayan oral ağrı, dizestezi sorgulanmalıdır.^{14,16} Direkt kemikle ilgili dental işlemlerden kaçınılmalı, enfeksiyon durumunda medikal hekimin konsültasyonuna başvurulmalıdır.² Hareketli bölümlü protez veya tam protez planlanan hastalarda yumuşak dokuda travma oluşturabilecek alanların (özellikle lingual bağlantı bölgelerinin) kontrolü yapılmalıdır.¹⁴ Osteonekroz gelişme riski olan hastalarda (özellikle aşırı kret rezorpsiyonu mevcut ve kret formu bıçak sırtı şeklinde ise) yumuşak dokuda vuruş oluşumunu engellemek amacıyla hareketli bölümlü protez ve tam protezlere yumuşak astar maddesi uygulanabilir. Yumuşak astar maddesi, çiğneme sırasında oluşan darbeleri yumuşatarak çene kemiklerine ve yumuşak dokuya iletilen kuvveti azaltır. Böylece fonksiyon sırasında ağrı oluşumu azalır ve çiğneme performansı artırılmış olur.^{32,33,34} Hareketli bölümlü protezlerde ve tam protezlerde hem çiğneme etkinliğini arttırmak hem de destek dokulara iletilen yıkıcı kuvvetleri (lateral kuvvetler) elimine etmek amacıyla, alt çene ve üst çene kapanış ilişkileri dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Daha küçük tüberküllere sahip takım dişler seçilerek destek dokulara iletilen kuvvet azaltılabilir. İndirekt tutucu sayısı artırılabilir. Böylece hareketli bölümlü protezin dokudan uzaklaşmasını ve ana bağlayıcının dokuya gömülmesini engelleyerek, fonksiyon sırasında protezin hareketine bağlı oluşabilecek vuruşlar minimize edilmiş olur. Tam protez planlanan hastalar için bilateral balanslı oklüzyon veya lingualize oklüzyon, çift/tek taraflı serbest sonlu vakalar için unilateral veya grup fonksiyonlu oklüzyon seçenekleri göz önünde bulundurulmalıdır.^{32,33} Bifosfonat kullanan hastalarda, çene kemiklerinin çok hızlı rezorbe olması sonucunda üzerindeki mukoza desteksiz kalarak mesnetsiz kretler oluşabilir. Bu bölgenin basınçsız ölçü tekniği (fonksiyonel ölçü) ile ölçüsü alınarak protez doku uyumunun sağlanmasına özen gösterilmelidir.³⁵ Bu hastalarda; protezlerini kullandıkları süre içerisinde,

çene kemiklerinde kemik yıkımları devam eder.²¹ Bu durum zamanla protezin ağız içi dokularla olan uyumunu kaybetmesine ve vuruş oluşumuna sebep olabilmektedir. Bu yüzden bu hastalar düzenli olarak her 3-4 ayda bir kontrol seanslarına çağırılmalıdır.^{21,36} Kontrol seanslarında; hasta memnuniyetinin yanı sıra özellikle ağız hijyeni, protez-doku uyumu ve protezde kırık-çatlak oluşumu değerlendirilmelidir. Kemik rezorpsiyonu sebebiyle uyumunu kaybeden protezlerin yenilenmesi yerine, mevcut proteze besleme yapılabilir. Ayrıca bifosfonat kullanan hastalarda brüksizme bağlı çene kemiklerinde oluşan travmatik kuvvetleri elimine etmek amacıyla plak tedavisi uygulanabilir.^{34,37}

D) BİFOSFONAT KULLANAN HASTALARDA PROTETİK TEDAVİ SONRASI ORAL HİJYEN VE HASTA TAKİBİ

Bifosfonat kullanımına bağlı, çenelerde osteonekroz oluşumunda özellikle uyumsuz protezler, kötü ağız hijyeni ve sigara kullanımı gibi durumlar risk faktörüdür.³ Hareketli bölümlü protezlerin kullanımı sonrası oluşan vuruşlar; yumuşak dokuların iyileşmemesi ve çenelerde osteonekroz gelişiminde etkilidir.^{2,3} Protezlerin ağız içi yumuşak dokularla uyumu sağlanır ve düzenli takipler ile hasta kontrolü yapılır.¹⁴ Hastada bifosfonat tedavisine başlanacaksa öncelikle girişimsel işlemler başta olmak üzere tüm dental tedavilerin yapılması önerilir.^{6,30} Dental tedaviler tamamlandıktan hemen sonra bifosfonat tedavisine başlanmamalı, en az 4-6 hafta sonrasına ertelenmelidir. Hareketli bölümlü protez veya tam protez kullanan hastaların düzenli aralıklarla vuruş kontrolleri sağlanmalıdır.³¹ Bifosfonat tedavisi almış ancak osteonekroz gelişme riski olmayan hastalar için konservatif dental tedaviler önerilirken, 6 aylık kontrollerle takipleri sağlanmalıdır.³⁸ İyi bir oral hijyen sağlanması için kişisel ağız bakımı hastaya anlatılmalıdır. Bu amaçla hastalara antiseptikli ağız gargaraları (%0,12 klorheksidinli gargara,günde x3) önerilebilir.^{14,21}

Yapılan literatür derlemesine göre bifosfonat kullanan hastaların protetik diş tedavisi yaklaşımları özetlenecek olursa: Şahin ve ark.'larının³ olgu sunumunda, hareketli protez kullanımı sonrası yumuşak dokuda oluşan protez vuruşu şikâyetiyle başvuran 62 yaşındaki erkek hastanın anamnezinde; hareketli bölümlü protez kullanan, beraberinde vuruş oluşumu ve ağrı şikâyetiyle doktora başvurduğu, protezin vuruş oluşumuna neden olan bölgelerinden aşındırılmasından sonra şikâyetleri devam etmiş, ancak hastanın protezi kullanmayı sürdürdüğü, ağrılarının giderek artması ve iyileşmemesi, ayrıca hastanın medikal öyküsünde, bifosfonat tedavisi (i.v.) uygulanmış olup, intraoral muayenesinde protezinin uyumsuz olduğu, mandibula sağ ve sol posterior bölgede nekroze kemik alanlarının mevcut olması şeklinde bulgulara rastlanmıştır. Tedavi şu şekilde uygulanmıştır: Başlangıç tedavisi olarak antibiyotik ve antimikrobiyal gargara reçete edil-

miştir. Enfeksiyonu kontrol altına almak ve ağrı kontrolünü sağlamak amacıyla ilaç tedavisinden sonra cerrahi tedavi uygulanmıştır. Uyumsuz olan protezin kullanılmaması ve iyileşme sonrası yeni bir protez yapılması planlanmıştır. 3-6 aylık kontrol sonrası ilgili bölge tamamen iyileşmiş olup, ilgili alanda bir şişlik veya lezyona rastlanılmamıştır. Delilbaşı ve Öztürk' ün³⁹ olgu sunumunda, 10 yıldan fazla süredir osteopeni teşhisiyle alendronat ilaç tedavisinde olan 78 yaşındaki kadın hastada, sol alt çenede diş merkezde deimplantasyon yapılan implant bölgesinde geçmeyen enfeksiyon ve ağrı şeklinde bulgulara rastlanmıştır. Tedavi şu şekilde uygulanmıştır: 2013 yılında maksillaya 4 implant mandibulaya 2 implant yapılarak overdenture protez planlanmış olan hastaya, sistemik olarak bir sakınca bulunmadığı onaylandıktan sonra dental cerrahi işlem gerçekleştirilmiş. Eylül 2016 tarihinde sol alt çene implant bölgesindeki ağrı nedeniyle diş hekimine başvuran hastanın, tıp doktoru kontrolünde kullandığı oral bifosfonat kesilerek antibiyotik tedavisine başlanmıştır. Yapılan klinik muayenede ilgili bölgede enfekte dişeti ve fistülden direnç görülümüştür. Serum-Ctx değeri referans aralık sınırlarında olduğu ve hastanın bifosfonat tedavisine ara verildiği göz önünde bulundurularak bölgenin açılarak demarkasyon hattına kadar nekrotik kemiğin eksize edilmesi ve sağlıklı kemiğe ulaşılan kadar geniş sınırlı sekestretomi planlanmıştır. Preoperatif ve postoperatif antibiyotik tedavisi uygulanmış, ağız gargarası reçete edilmiştir. Hasta şikâyetlerinin azaldığı ve epitalizasyonun tamamlandığı gözlemlenmiştir. 2. ay kontrolünde klinik ve radyolojik herhangi bir patolojiye rastlanmamıştır. Altıntaş ve ark.'larının⁴⁰ olgu sunumunda tedavi şu şekilde uygulanmıştır: total dişsizlik şikâyetiyle başvuran 60 yaşındaki erkek hastanın anamnezinde osteoporoz, diabetes mellitus ve hipertansiyon hikayesi olduğu ve osteoporoz tedavisi için hastanın başvurduğu tarihten 1 sene öncesinde risedronat kullandığı ve bu tedavisinin 3 yıl sürdüğü öğrenilmiştir. Hastaya üst çeneye 4, alt çeneye ise 5 adet implant planlanmıştır. Cerrahi dental işlem sonrası kontrollerde primer yara iyileşmesinin sorunsuz olduğu izlenmiştir. Hasta 1. ay, 3. ay ve 6. ay kontrollere çağırılmış ve yapılan kontrollerde herhangi bir patoloji izlenmemiştir. Protetik restorasyonlar uygulandıktan sonra hastanın 1., 3. ve 6. ayda klinik ve radyolojik kontrolleri yapılmış, çenelerde ve implantlarda herhangi bir komplikasyon gözlenmemiştir. Oral ya da i.v. bifosfonat tedavisi hikayesi olan hastalarda, özellikle invaziv dental işlemler sonrası osteonekroz gelişim riski yüksek olduğu için, aralıklı hasta takibi yapılmalı ve enfeksiyon kontrolü sağlanmalıdır.⁶

E) PROTETİK REHABİLİTASYON SONRASI OSTEONEKROZ GELİŞİMİ VE TEDAVİSİ

Çenelerde ilaca bağlı oluşan osteonekrozların tedavisinde kemiği travmatize eden lokal debribrmanlar ve osteo-

nekroz sahasında bulunan mikroorganizmalara etkisiz olduğu için klindamisin önerilmemektedir.^{9,29} Bu durumda başka bir antibiyotik grubu (penisilin, amoksisilin, metronidazol, azitromisin vb.) ilaç tercih edilmelidir.²² Osteonekroz tedavisinde amaç öncelikle hastanın risk grubunu belirlemek ve osteonekroz gelişimini önlemek amacıyla bu hastaları bilgilendirmektir. Bu amaçla, özellikle risk grubundaki hastalar ağız hijyeni eğitimi hakkında bilgilendirilmelidir. Bu hastalar bifosfonat tedavisine başlamadan önce ağız hijyeni sağlanmalı, devamlılığı korunmalı ve gerekli dental tedaviler yapılmalıdır.⁹

Osteonekroz tedavisi uygulanacak olan hastalar, risk grubu belirlenerek uygun şekilde tedavi edilmelidir. Evre-0, Evre-1, Evre-2 ve Evre-3 olmak üzere 4 risk grubu vardır.⁹ Her bir evrede görülen bulgu-semptomlar ve tedavileri aşağıdaki gibidir:

i.Evre-0: Klinik nekrotik kemik bulgusu yok; spesifik olmayan klinik bulgular (odontojenik bir sebeple açıklanamayan diş kayıpları ve diş ağrısı, mandibula gövdesinde lokalize künt kemik ağrıları, sinüs ağrıları vb.), radyografik değişiklikler (periodontal hastalıkla ilişkili olmayan alveolar kemik yıkımı, trabeküler kemikte değişiklik ve çekim soketlerinde tam iyileşmenin olmaması, lamina dura kalınlaşması, alveoler-bazal kemikte osteoskleroz ve periodontal ligament aralığında genişleme) ve semptomlar mevcut. Tedavi: Ağrı kesici, antibakteriyel gargara (%0,12 klorheksidinli gargaralar), hasta eğitimi ve lokal risk faktörlerinin konservatif tedavisi.^{3,9,18,38}

ii.Evre-1: Enfeksiyon bulgusu yok, asemptomatik, ekspoze-nekrotik kemik mevcut. Tedavi: Antibakteriyel gargara (%0,12 klorheksidinli gargaralar), 3 ay aralıklarla klinik takip, hasta eğitimi.^{3,9,18,38}

iii.Evre-2: Pürülan drenaj ile veya olmaksızın ekspoze nekrotik kemiğin ya da fistülün gözlendiği ilgili bölgede, enfeksiyon (kızarıklık, ağrı) bulguları mevcut. Tedavi: Oral antibiyotikle semptomatik tedavi, antibakteriyel gargara (%0,12 klorheksidinli gargaralar), debridman yapılarak yumuşak dokudaki irritasyonun rahatlatılması, ağrı ve enfeksiyon kontrolünün sağlanması, hasta eğitimi.^{3,9,18,38}

iv.Evre 3: Ekspoze-nekrotik kemiğe veya fistüle; ağrı, enfeksiyon ve belirtilen maddelerden en az bir veya birden fazlasının eşlik etmesi. Ekspoze-nekrotik kemiğin alveolar kemiğin sınırlarına kadar (mandibulanın alt sınırı, ramus, maksiller sinüs ve maksillanın zigomatik çıkıntısı) ekstra-oral fistül, patolojik fraktür, mandibulanın alt sınırı veya sinüs tabanında osteolizin genişlemesi, oroantral-oronazal bağlantı oluşturmaları mevcut. Tedavi: Antibiyotik tedavisi, antibakteriyel gargara (%0,12 klorheksidinli gargaralar), ağrı kontrolü ve enfeksiyonun elimine edilmesi amacıyla cerrahi debridman-rezeksiyon, hasta eğitimi.^{3,9,18,38}

Bisfosfonat kullanımına bağlı çene kemiklerinde gelişen osteonekrozlarda tedavi, nekrotik kemik ve enfeksiyona bağlı oluşan ağrının giderilmesi ve fonksiyonun yeniden

kazanımı yönünde olmalıdır. Ekspoze kemik komşuluğunda bulunan yumuşak dokularda, enflamasyon ve irritasyon oluşumuna neden olabilecek rahatsız edici-sivri kemik çıkıntıları düzeltilmelidir.^{2,9,41} Kemiğin agresif debridmanı mevcut nekrozun yayılmasına neden olabilir. Literatürde travmatik debridman yapılan olgularda patolojik fraktürlerin geliştiği rapor edilmiştir. Bu yüzden travmatik debridmandan kaçınılmalıdır.^{2,41} Yoneda ve ark. nın 2010 yılında yayınladıkları raporda, MRONJ tedavisinde cerrahi yöntemlerin uygulanabileceği savunulmuştur. Nekrotik kemik rezorbe olmadığı sürece kendiliğinden iyileşmez, yapılan noninvaziv tedaviler sadece semptomlarda rahatlama sağlar ancak invaziv tedaviler ile tam iyileşme amaçlanmıştır.^{42,43} Bisfosfonat tedavisine ara verildiği zaman süresince, kullanım şekline göre (oral ve i.v.) ilaç kaynaklı gelişen osteonekroz alanın miktarı karşılaştırıldığında, nekroz alanı oral alımda nispeten sınırlı olmakta ve tedaviye daha olumlu yanıt vermektedir.² Oral bisfosfonat kullanımına bağlı osteonekroz tanısı konduktan sonra konsültan hekim bilgilendirilir ve tedavi planlamasında önerileri göz önünde bulundurulur.^{2,6} İlacın hekim kontrolü ile kesilmesi (genelde 1 yıl) veya hastanın bisfosfonat içerikli olmayan bir ilaç kullanması önerilebilir.² Diğer bir seçenekte aktif bifosfonat alımının azaltılmasıyla beraber hastanın yakın takibe alınmasıdır. Ancak çoğu bifosfonatların yarılanma ömrü en az 5-10 yıl arasında bir süre olduğundan, ilacın cerrahi öncesi kısa süreliğine kesilmesi pratikte çok anlamlı değildir.²

SONUÇ

- Bifosfonat tedavisine başlamadan önce hastanın tüm dental tedavileri bitirilmeli, invaziv işlemlerden sonra en az 4-6 ay, kemiğin klinik ve radyolojik olarak tamamen iyileşmesi beklenmeli.
- Bu hastalarda protetik tedavi sonrası çene kemiğinde osteonekroz gelişme riskini azaltmak için, protez vuruğu açısından (hareketli bölümlü veya tam protez kullanan hastalarda) dikkatle incelenmeli ve mümkün olduğunca hareketli protezler yerine sabit protezler tercih edilmelidir.
- Bifosfonat tedavisi sürecinde invaziv dental işlemlerden kaçınılmalı, cerrahi dental tedavinin (gömülü diş çekimi, cerrahi periodontal tedavi, implant yerleştirilmesi gibi) endikasyonu durumunda hasta medikal hekimine konsülte edilmelidir.
- İntravenöz (i.v.) bifosfonat terapisi oral bifosfonat alımı ile karşılaştırıldığında, osteonekroz gelişme riski daha yüksektir. İlaç tedavisi alan hastaların i.v. bifosfonat kullanımı durumunda dental implant uygulamaları kontrendikedir.

KAYNAKLAR

1. Russell RG, Xia Z, Dunford JE, Oppermann U, Kwaasi A, et.al. Bisphosphonates: an update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. Ann N Y

Acad Sci 2007; 1117: 209-257.

2. Dumlu A, Varol A, Yalçınkaya Ş, Özbayrak S. Oral ve intravenöz bifosfonat kaynaklı çene osteonekrozu. Türkiye Klinikleri J Dent Sci 2011; 17: 70-75.

3. Şahin M, Ünal F, Çakar S. Bifosfonat Tedavisinin Hareketli Bölümlü Protez Kullanan Hastalar Üzerine Etkisi. Türkiye Klinikleri J Dent Sci 2019; 25(2): 220-225.

4. Walter C, Al-Nawas B, du Bois A, Buch L, Harter P, et.al. Incidence of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in breast cancer patients. Cancer 2009; 115(8): 1631-1637.

5. Furukawa S, Oobu K, Moriyama M, Kawano S, Sako S, et.al. Oral methotrexate-related lymphoproliferative disease presenting with severe osteonecrosis of the jaw: a case report and literature review. Intern Med 2018; 57(4): 575-581.

6. Wang HL, Weber D, McCauley LK. Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: literature review and a case report. J Periodontol 2007; 78(3): 584-594.

7. Pazianas M, Compston J, Huang CLH. Atrial fibrillation and bisphosphonate therapy. J Bone Miner Res 2010; 25(1): 2-10.

8. Suresh E, Pazianas M, Abrahamsen B. Safety issues with bisphosphonate therapy for osteoporosis. Rheumatology 2014; 53(1): 19-31.

9. Sivri D, Atak SÇ, Çetiner S, Öztürk K, Okur B. İlaç Kullanımına Bağlı Gelisen Çene Osteonekrozu: Tanımı, Önlenmesi, Tedavisi ve Güncel Yaklaşımlar. Türkiye Klinikleri J Dent Sci 2020; 26(3): 462-471.

10. Greenberg MS. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol and Endod 2004; 98(3): 259-260.

11. Hoff AO, Toth B, Hu M, Hortobagyi GN, Gagel RF. Epidemiology and risk factors for osteonecrosis of the jaw in cancer patients. Ann N Y Acad Sci 2011; 1218: 47-54.

12. Kos M, Kuebler JF, Luczak K, Engelke W. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a review of 34 cases and evaluation of risk. J Craniomaxillofac Surg 2010; 38(4): 255-259.

13. Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece D, Wang L. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. Ann Oncol 2007; 18(12): 2015-2019.

14. Bayar ÖF, Gülsüm AK. Bifosfonat Kullanımına Bağlı Çenelerde Görülen Osteonekrozda Dental Yönetim ve Güncel Tedavi Yaklaşımları. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi 2016; 26(15): 131-142.

15. Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Koustani S, et.al. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. J Oral Maxillofac Surg 2008; 66(5): 839-847.

16. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, et.al. Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw- 2009 update. Aust Endod J: 2009; 35(3): 119-130.

17. Campisi G, Di Fede O, Musciotto A, Lo Casto A, Lo Muzio L, et.al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): run dental management designs and issues in diagnosis. Ann Oncol 2007; 18(6): 168-172.

18. Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol and Endod 2006; 102(4): 433-441.

19. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, et.al. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. Br j Haematol 2006; 134(6): 620-623.

20. Campisi G, Di Fede O, Musciotto A, Lo Casto A, Lo Muzio L, et.al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): run dental management designs and issues in diagnosis. Ann Oncol 2007; 18 Suppl 6. vi168-vi172.

21. Biçer AZY. Bifosfonatlar ve çenelerde görülen osteonekroz. Acta Odontologica Turcica 2013; 30(1): 35-8.

22. Onur ÖD, Kurtuluş B, Çevik P. Bifosfanat Kullanan Hastalarda Oral Cerrahi Uygulamalarda Karşılaşılabilecek Sorunlar ve Tedavisi. J İstanb Univ Fac Dent 2009; 43(3-4): 113-122.

23. Favia G, Piattelli A, Sportelli P, Capodiferro S, Iezzi G. Osteonecrosis of the posterior mandible after implant insertion: a clinical and histological case report. Clin Implant Dent Related Res 2011; 13(1): 58-63.

24. Shiota T, Nakamura A, Matsui Y, Hatori M, Nakamura M, et.al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw around dental implants in the maxilla: report of a case. Clin Oral Implants Res 2009; 20(12): 1402-1408.

25. Fiorillo L, Cicciù M, Tözüm TF, D'Amico C, Oteri G, et.al. Impact of bisphosphonate drugs on dental implant healing and peri-implant hard and soft tissues: a systematic review. BMC Oral Health 2022; 22(1): 291-302.

26. Kurşun BÜ, Akan E. Bifosfonatlar ve Bifosfonat Kullanan Hastalarda Dental Yaklaşımlar. İzmir Diş Hekimleri Odası Bilimsel Dergisi 2021; 1 (3): 83-87.

27. de-Freitas NR, Lima LB, de-Moura MB, Veloso-Guedes CC, Simamoto-Júnior PC, et.al. Bisphosphonate treatment and dental implants: A systematic review. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2016; 21(5): 644-651.

28. Peker E, Bozkaya S, Karaca İR. Dental İmplant Tedavisinin Prognozunu Etkileyen Sistemik Faktörler. ADO Klinik

Bilimler Dergisi 2012; 6(2): 1173-1180.

29. Marx RE. Oral and Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws. History, Etiology, Prevention and Treatment. 2nd ed. Chicago, Ill, USA: Quintessence 2007; p.160.

30. Karaçelebi E, Öztürk M. Oral ve maksillofasial cerrahide bifosfonatlar ve bifosfonatla ilişkili çene osteonekrozu tedavisinde yeni yaklaşımlar. ADO Klinik Bilimler Dergisi 2012; 5(4): 1052-1062.

31. Sezer B, Koyuncu BÖ. Diş Hekimliğinde Bifosfonat Tedavisinin Yeri ve Önemi. Türk Diş Hekimliği Dergisi 2012; 85: 154-159.

32. Çalikkocaoğlu S. Tam Protezler (Cilt I). 3. Baskı, Protez Akademisi ve Gnatoloji Derneği Yayını, İstanbul, 1998; 9-19.

33. Tallgren A. The continuing reduction of the alveolar ridges in complete denture wearers: A mixed- longitudinal study covering 25 years. J Prosthet Dent 1972; 27: 120-132.

34. Sönmez AGDNŞ, Gül DEB & Nalbant D. Yaşlı Hastaların Protetik Yönden Değerlendirilmesi. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi 2006 (Supplement 1).

35. Ayyıldız S, Erenel G & Sipahi C. Mesnetsiz kretlerde alternatif bir ölçü yöntemi: olgu sunumu. Gülhane Tıp Dergisi 2010; 52: 134-6.

36. Ruggiero S, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Huryn JM & Valero V. Practical guidelines for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. Journal of oncology practice 2006; 2(1): 7-14.

37. Özkan G & Kanlı A. Ağız ortamında yaşlanma ile birlikte görülen değişimler. Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry 2012; 46(3): 68-78.

38. Erdem NF, Gümüşer Z. Bifosfanat Kullanımına Bağlı Çene Kemiklerinde Görülen Osteonekroz Vakalarının Medikal ve Cerrahi Tedavileri Sonrası Uzun Dönem Takipleri. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi 2019; 29(1): 89-97.

39. Delilbaşı E, Öztürk K. Oral Bifosfonat ve Mandibular Osteonekroz: Olgu Sunumu. Acıbadem Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi 2018; (4): 471-474.

40. Altıntaş NY, Balaban E, Uğur M ve Altıntaş SH. Oral Bifosfonat Tedavisi Görmüş Olan Bir Hastanın Dental İmplant Destekli Protez ile Rehabilitasyonu: Olgu Sunumu. Selcuk Dent J 2016; 3(2): 69-74.

41. 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 2007; p.1-150.

42. Göllner M, Holst S, Fenner M, Schmitt J. Prosthodontic treatment of a patient with bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw using a removable dental prosthesis with a heat-polymerized resilient liner: a clinical re-

port. J Prosthet Dent 2010; 103(4): 196-201.

43. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, et.al. 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. J Bone Miner Metab 2010; 28(4): 365-383.