

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ ANABİLİM DALI

**BİFOSFONAT KULLANIMI SONUCU GÖRÜLEN
ÇENE KEMİĞİ NEKROZUNDA GELİŞEN AKTİNOMİKOZUN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt.Aylin EKMEKCİOĞLU

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır.

ANKARA
2016

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ ANABİLİM DALI**

**BİFOSFONAT KULLANIMI SONUCU GÖRÜLEN
ÇENE KEMİĞİ NEKROZUNDA GELİŞEN AKTİNOMİKOZUN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt.Aylin EKMEKCİOĞLU

**UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Osman T. KÖSEOĞLU**

**ANKARA
2016**

TEŞEKKÜR

Eğitim hayatım boyunca çok değerli bilimsel, sosyal deneyimlerini ve değerlerini benimle paylaşarak, gerek eğitimimde gerekse sosyal yaşamımda yol gösteren, hiçbir zaman emeğini esirgemeyen ve yanımda olan değerli tez danışmanım Prof.Dr.Osman Taha Köseoğlu'na,

Bu tezin hazırlanmasında tüm aşamalarında geniş bilgi birikiminden yararlandığım araştırmamın her aşamasında bana destek veren, bilimsel değerleri kadar insani mükemmelliğini de yakından tanıma şansına eriştiğim Dr.Selen Adiloğlu'na,

Hacettepe Üniversitesi'ndeki tüm eğitim hayatım boyunca bilgilerinden ve katkılarından her zaman yararlandığım Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nın değerli öğretim üyelerine, birlikte çalışmaktan her zaman zevk duyduğum sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Bu çalışmamın histopatolojik değerlendirilmesi açısından desteğini aldığım Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Öğretim üyelerinden Dr. Kemal Kösemehmetoğlu'na,

Bizim çalışmamızda hastalarımızı kabul eden Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Anabilim Dalı Öğretim üyelerinden Prof.Dr.Serhat Ünal'a, hastalarımızı büyük bir sabır ve özenle takip ederek tedavi eden Dr. Çağkan İnkaya'ya,

Bu tezin istatistik değerlendirmesi konusunda değerli yardımlarını aldığım Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik Anabilim Dalı araştırma görevlilerinden Sayın Duygu Aydın'a,

Yaşamımın her döneminde beni sevgi, saygı ve ilgi dolu sıcak bir aile ortamında büyüten, insani ilişkilerime ve eğitime özen göstererek ve önemli değerler kazandırarak yetiştirmemi sağlayan çok sevgili annem Sayın Münevver Yeşilyurt'a ve babam Selahattin Yeşilyurt'a,

Hayatıma girdiği ilk andan itibaren tüm kalbiyle benimle olan, eğitimim süresince en zor ve sıkıntılı anlarımda hoşgörüsünü ve sevgisini hiç esirgemeyen, her konuda daima desteğini hissettiğim sevgili eşim Sayın Erdem Ekmekcioğlu'na,

Kocaman kalbiyle hep benimle olan, akşamları ilk gördüğümde yanağıma kondurduğu busesiyle tüm yorgunluğumu alan can yoldaşım canım oğlum Yiğit Ekmekcioğlu'na sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Ekmekcioğlu A. Bifosfonat Kullanimi Sonucu Görülen Çene Kemiği Nekrozunda Gelişen Aktinomikozun Retrospektif Değerlendirilmesi Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2016 Bifosfonatlar osteoklast apoptozini artıran, osteoklastik aktiviteyi azaltan, osteoklast göçünü engelleyen antirezorptif ilaçlardır. Bu ilaçlar, metastazla beraber seyreden prostat ve meme kanserleri, multiple myelom ve osteoporozun tedavisinde tercih edilmektedir. Bifosfonatların en iyi bilinen yan etkisi olan BRONJ 2003 yılında ilk defa Marx tarafından tanımlanmıştır. BRONJ intravenöz ve oral yoldan bifosfonat tedavisi alan hastaların çenelerinde izlenen karakteristik kemik açıklığıdır. BRONJ'un patoetyolojisi bilinmemekle beraber bifosfonat ve kemik nekrozunun arasındaki korelasyon medikal ve dental literatürde kemik patolojisinin birincil sebebi olarak gösterilmektedir. Aktinomiçes, normal florada izlenen gram pozitif filamentöz bakteridir(örneğin;diş taşı,periodontal cep, mukoza yüzeyleri, gastrointestinal sistem). Mukazal bariyer, sistemik hastalık veya ilaç nedeniyle bozulduğunda aktinomiçes patojen hale gelmektedir. Literatürde BRONJ patogenezinde aktinomiçesin etkisi gösterilmektedir. Bu etki direk olabilir fakat diğer yandan sistemik durumla ilişkili de olabilmektedir. Uzun süreli oral antibiyotik tedavisinin belirlenmesi aktinomikotik kemik nekrozunun tamamen iyileşmesine olanak sağlamaktadır. Bu çalışmanın amacı, kliniğimize bifosfonat kullanımı sonrası başvuran BRONJ gelişmiş ve gelişmemiş hastaların histopatolojik kayıtların retrospektif değerlendirilmesi sonrası, BRONJ hastalarında primer hastalık, ilaç kullanım süresi, kullanım şekli, etken maddesi, BRONJ evreleri, BRONJ lokalizasyonu ile aktinomiçes görülmesi konusunda bir ilişki olup olmadığının değerlendirilmeğdir.

Anahtar Kelimeler: Bifosfonatlar, BRONJ, Aktinomikoz

ABSTRACT

Ekmekcioğlu A. Retrospective evaluation of actinomycosis seen at osteonecrosis of the jaws after the usage of bisphosphonates. Hacettepe University, Faculty of Dentistry, Specialty Thesis in Oral and Maxillofacial Surgery, Ankara, 2016. Bisphosphonates(BP) are antiresorptive drugs that block osteoclast recruitment decrease osteoclastic activity and promote osteoclast apoptosis. These drugs are preferred in the treatment of osteoporosis, different cancer types such as multiple myeloma, carcinomas seen at prostate and breast with bone metastasis. A well-recognized side effect of BP therapy is Bisphosphonate related osteonecrosis of jaws(BRONJ)described by Marx in 2003. BRONJ is characterized by necrotic exposed bone in the jaws of patients receiving intravenous or oral BP therapy. Pathoethiology of BRONJ remains unknown and also no corelation between BP and osteonecrosis can be shown as a primary reason of bone pathology in medical and dental literature. Actinomyces are filamentous gram-positive anaerobic bacteria seen at normal oral flora(such as calculus, periodontal pocket, mucosal surfaces, gastrointestinal system...). When the mucosal barrier is compromised dealing with a systemic diseases or drugs, actinomyces can be pathogenic. Effect of actinomyces in pathogenesis of BRONJ is shown in the literature. This effect can be directly but in the otherwise it can be addition of the effect related with the systemic conditions. Identification and a prolonged course of oral antimicrobial therapy may lead to complete resolution of this actinomycotic osteonecrosis. The aim of our study is to evaluate the relation retrospectively, from the records and the histopathological results of patients who used bisphosphonates and having BRONJ or not, between actinomyces and the other parameters such as primary systemic disease, bisphosphonates types, exposure time, type of usage, BRONJ stages , BRONJ localization.

Key Words: Bisphosphonates,BRONJ,actinomycosis

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Kemik Metabolizması	5
2.2. Kemiğin Yapısı	6
2.3. Kemiğin Hücreleri	7
2.3.1. Osteoblastlar	7
2.3.2 Osteositler	8
2.3.3 Osteoklastlar	8
2.4. Kemik Turnoverı	9
2.5.Bifosfonatların Tarihsel Gelişimi	10
2.6.Bifosfonatların Kimyasal Yapısı	11
2.7.Bifosfonatların Farmakokinetik Özellikleri	13
2.8. Bifosfonat Çeşitleri	14
2.8.1 Etidronat	14
2.8.2 Tiludronat	15
2.8.3 Klodronat	15
2.8.4 Alendronat	16
2.8.5. Pamidronat	16
2.8.6. Rizedronat	17
2.8.7. İbandronat	18
2.8.8 Zoledronat	18

2.9. Bifosfonatların Kemik Turnover Üzerine Etkileri	19
2.10. Kemik Turnoverına Etki Eden Hastalıklar ve Bifosfonatlar İle Olan İlişkisi	20
2.10.1. Onkolojik Hastalıklarda Kemik Metastazı	20
2.10.2 Malign Hiperkalsemi	21
2.10.3 Paget Hastalığı	22
2.10.4 Osteoporoz	23
2.11. Bisfosfonat Kullanımına Bağlı Oluşabilecek Yan Etkiler	24
2.11.1 İskelet Dışı Yan Etkiler	25
2.11.2 İskelete Ait Yan Etkiler	28
2.12. Çene Kemiklerinin Bisfosfonatlara Bağlı Nekrozu (BRONJ):	28
2.12.1. Bifosfonat İle İlişkili Osteonekrozun(BRONJ) Tanısı	29
2.12.2. BRONJ Görüntüleme Teknikleri	30
2.12.3. BRONJ Sıklığı	31
2.12.4. BRONJ Risk Faktörleri	32
2.12.5. BRONJ Tedavisi ve Koruyucu Önlemler	33
2.13. Aktinomiçes Yapısı ve Özellikleri	37
2.14. Aktinomikoz	43
2.15. Aktinomiçes ve BRONJ İlişkisi	44
3. MATERYAL VE METHOD	47
4. BULGULAR	54
5. TARTIŞMA	64
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	113
KAYNAKÇA	117
EKLER	134
EK-1. Etik Kurul Onayı	134
EK-2. Hasta Takip Formu	135

SİMGELER VE KISALTMALAR

AAOMS	American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons
BRONJ	Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw
Tc 99m MDP	Teknesyum 99m metilen difosfat
Ca, Mg, P, Na	Kalsiyum, Magnezyum, Sodyum, Fosfor
MGP	Matrix gla protein
HBO	Hiperbarik oksijen
BMP	Bone Morphogenic Protein)
ILG 1 ve ILG 2	İnsulin benzeri büyüme faktörleri 1 ve 2
RANKL	Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand
cAMP	Siklik Adenozin Monofosfat
µm	Mikrometre
P-O-P	Pirofosfat
P-C-P	Bifosfonat
OH	Hidroksil
FDA	Food and Drug Administration
I.V.	İntravenöz
Mg	Miligram
GTPase	Guanazin trifosfat
dl	desilitre
cGy	centigray
%	yüzde
MRONJ	Medication-related osteonecrosis of the jaw
CT	Computed Tomography
MR	Manyetik Rezonans Görüntüleme

Er:YAG	<u>Erbium-yttrium- aluminium garnet</u>
CTX	Karboksi terminal telopeptid
pg/ml	Mililitre başına pikogram
NAMA	(N-asetil muramik asit)
PMNL	polimorfonükleer lökositler
SEM	Scanning-elektron mikroskobu
H&E	hematoksilen-eozin
CRP	C-Reaktif Protein
AST	Aspartat aminotransferaz
ALT	Alanin aminotransferaz
VEGF	Vasküler endotelyal growth factor
DMFT	Decayed, Missing, Filled Total İndex

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Osteoklastlara bağlı rezorpsiyonla ilişkili osteoblastlara bağlı yeni kemik formasyonunu içeren normal kemik remodeling süreci	8
Şekil 2.2. Osteoklast ve osteoblastların basit bir sinyal mekanizması ile birbirlerini uyararak upregule yada downregule etmesi.	10
Şekil 2.3. Pirofosfonat ve bifosfonatların temel kimyasal yapısı	12
Şekil 2.4. 2004'de bütün intravenöz bifosfonatlarda FDA tarafından bulunması istenilen yan etki bildirisi ve FDA'nın gerekli görmesi üzerine Zometa üzerine özel olarak eklenen yan etki bildirisi	17
Şekil 2.5. Kanserin osteoklastik stimülasyonu tarzında oluşan rezorpsiyon etkisi	21
Şekil 2.6. Bifosfonatların, osteoklast inhibisyonu ve osteoklast ölümü ile kanser aracılı kemik rezorpsiyonunu engellemesi	21
Şekil 3.1. Globoid mor renkli fibriler görünümde aktinomiçes kolonileri.....	50
Şekil 3.2. Periodik asit Schiff boyamasında aktinomiçes kolonilerinin magenta boyanması.....	51
Şekil 3.3. Gram negatif aktinomiçes kolonileri.....	51
Şekil 3.4. Grocott methenamine silver gümüşleme boyamasında aktinomiçes kolonileri	52
Şekil 3.5. Grocott methenamine silver gümüşleme boyamasında aktinomiçes kolonileri.....	52

TABLOLAR

Tablo 2.1. Bifosfonatların türleri ve ticari isimleri	14
Tablo 2.2. Bifosfonatların primer endikasyonları,nitrojen içerikleri,kullanım şekilleri,dozlarıve rölatif etkileri [1]	19
Tablo 2.3. BRONJ'un evrelerine göre risk kategorisi ve tedavi protokolü[1].....	34
Tablo 2.4. Oral bifosfonat kullanan hastaların osteonekroz risk değerlendirmesi [1].	37
Tablo 4.1. BRONJ tanısı konulan hastaların cinsiyetlere göre, yaş dağılımı, yaş ortalaması, kemoterapi ve radyoterapi alıp almadığı	54
Tablo 4.2. BRONJ görülen hastaların bifosfonat türüne göre hasta dağılımı ve hiperbarik oksijen tedavisi	55
Tablo 4.3. BRONJ tanısı var olan ve olmayan hastaların ortalama zolendronat kullanma süresi ve implant sayısı	55
Tablo 4.4. BRONJ görülen hastaların bifosfonat kullanım şekli ile aktinomiçes varlığı arasındaki ilişki.....	56
Tablo 4.5. BRONJ görülen hastalarda onkolojik tanı ile aktinomiçes arasındaki ilişki	57
Tablo 4.6. BRONJ görülen hastaların kullandıkları bifosfonat türü ile aktinomiçes arasındaki ilişki.....	58
Tablo 4.7. BRONJ görülen hastaların cinsiyet ve aktinomiçes arasındaki ilişki.....	58
Tablo 4.8. BRONJ görülen hastaların fraktür ile aktinomiçes arasındaki ilişki.....	59
Tablo 4.9. BRONJ görülen hastaların BRONJ evreleri ile aktinomiçes arasındaki ilişki.....	59
Tablo 4.10. BRONJ görülen hastaların BRONJ lokalizasyonu ile aktinomiçes arasındaki ilişki.....	60
Tablo 4.11. Takip edilen tüm hastaların genel tedavi planlaması	61
Tablo 4.12. Aktinomikoz tedavisi alan hastaların tedavi protokolleri ve sonuçları	62

1.GİRİŞ

Bifosfonatlar, osteoklastik aktivite üzerinde inhibitör etkileri ve antianjiyogenik özellikleri nedeniyle kemik metastazlarıyla seyreden meme, prostat, akciğer kanserleri, multiple myeloma gibi malignitelerin, osteoporoz, osteopeni, Paget hastalığı, osteogenezis imperfekta gibi sistemik sağlık sorunlarının standart tedavisinde kullanılmaktadır [1].

Bifosfonatlar nitrojen içeriklerine göre alkilbifosfonatlar ve aminobifosfonatlar olmak üzere başlıca iki gruptan oluşmaktadır. Alkilbifosfonatlar birinci kuşak bifosfonatlar olup etidronat, tiludronat, klodronattan oluşmaktadır. Aminobifosfonatlar ise ikinci kuşak bifosfonatlardan alendronat, pamidronat ve üçüncü kuşak bifosfonatlardan rizedronat, ibandronat ve zolendronattan oluşmaktadır [1].

Bifosfonatların kemik metabolizması üzerine etkileri doğrudan kemik yıkımından sorumlu osteoklastik aktivitenin engellenmesiyle sağlanır. Bifosfonatlar sadece osteoklast hücrelerine etkili olmayıp osteoblastik aktiviteyi de engellerler. Ayrıca ekstraselüler matriksteki tümör hücre tutulumunu, tümörün invazyonunu engelleme ve/veya tümör hücresinin apoptozu gibi antitümör etkileri de bulunmaktadır. Bifosfonatlar fizyolojik dozlarda uygulandıklarında, kemiğe olan spesifik afinitelerinden dolayı yeni oluşan kemikte ve osteoklastların yakınında çöker. Bifosfonatlar aynı zamanda vasküler obliterasyona neden olan antianjiyogenetik aktiviteye sahiptir [2].

Kan dolaşımında yarılanma ömürleri 30 dakikayla iki saat arasında değişmekle birlikte, kemikle birleşmiş metabolize olmayan bifosfonatlar vücutta on yıl gibi uzun süreler yüksek konsantrasyonlarda varlığını sürdürür [3]. Aminobifosfonatların kemik rezorpsiyonunu engelleyici etkisi alkilbifosfonatlardan daha yüksektir. Aminobifosfonatların kemik rezorpsiyonunu engelleyici etkinlikteki rolü saptandıktan sonra kullanım hızla yaygınlaşmıştır.

Fakat bu esnada yüksek kemik turnoverı nedeniyle özellikle çene kemiklerinde beklenmeyen bir yan etki olarak osteonekroz meydana gelmiştir [4].

BRONJ(Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw); baş boyun bölgesinden radyoterapi görmemiş, bifosfonat kullanmış veya kullanmakta olan, normalde mukozayla örtülü olması gerektiği halde en az 6-8 hafta açıkta kalmış kemik lezyonları olarak tanımlanmaktadır [3].

Literatürdeki genel görüşe göre;

-BRONJ lezyonlarında, osteomiyelitte izlenen aktinomikoz bulguları görülmektedir.

-Histomorfolojik olarak BRONJ ve aktinomikoz osteomiyelitleri benzer olmasına rağmen BRONJ lezyonlarının inflamasyon izlenmeden görüldüğü rapor edilmektedir.

- Normal florada meydana gelen değişikliklerin BRONJ etkeni olduğu düşünülmektedir.

-BRONJ genellikle oral mukozayla yakın ilişkide olan kemiklerde izlenmektedir. BRONJ lezyonları aktinomiçes tedavisinde tercih edilen antibiyotiklere oldukça olumlu cevap vermektedir[5].

Aktinomikozis nadir görülen ve sıklıkla kommensal saprofit bakterilerin neden olduğu zayıflamış konak savunmasını geçerek derin dokulara yayılma potansiyeline sahip bir enfeksiyondur. Bu bakteriler düşük seviyeli virülans etkiye sahip oldukları için patojenik özellikleri konak savunmasının hassasiyetine bağlıdır. Sıklıkla dental, oral cerrahi ve travma kaynaklı olarak servikofasiyal bölge de izlenmekle birlikte vücudun herhangi bir yerinde enfeksiyona neden olabilirler[6]

Aktinomikoz enfeksiyonları, baş ve boyun bölgesinde en sık perimandibular bölgede izlenir. Bu bölgede görülen enfeksiyonlarda da kemik tutulumu oldukça nadirdir. Tipik lezyonları tek veya birden fazla sayıda merkezde nekroz gösteren çevresinde granülasyon ve fibrotik doku içeren sert

bir duvar bulunduran, fistüller aracılığı ile deriye müköz membran yüzeylerine ve organlara açılan abselerdir[7].

Bifosfonat grubu ilaç kullanan hastalarda oluşan BRONJ bölgesinde son çalışmalarda alınan örneklerde aktinomiçes izlenmektedir. İlgili bölgede şişlik, fistül ve abse formasyonları görülebilmektedir. Aktinomikoz enfeksiyonlarının tedavi seçeneği olarak cerrahi debridman sıklıkla tercih edilmektedir. Ayrıca seçilen tedavi metodunun asıl amacı olarak anaerobik ortamı değiştirmek, organizma sayısını azaltmak ve fistül yollarını eksize etmek belirlenmiştir. Tedavisinde cerrahi debridmana ek olarak geniş spektrumlu antibiyotik uygulanabilir. Antibiyotiklerin lezyonun içerisindeki mikro bakteri kolonilerine penetre olabilmesi için intravenöz (IV) olarak yüksek dozda kullanılmaları uygundur. Antibiyotik olarak genelde klindamisin ve penisilin grupları tercih edilmektedir. Ayrıca bazı vakalarda tetrasiklin türevi antibiyotikler kullanıldığı rapor edilmiştir [5].

Yapılan çalışmalarda genellikle sistemik hastalık nedeniyle kullanılan ilaç sonrası oral mukoza bariyerlerinin bozulması ile BRONJ gelişimi arasında birkaç hafta olduğu izlenmiştir. Bununla ilgili yapılan hayvan çalışmalarında BRONJ izlenen deneklerde görülen osteomyelitte kemik iliğinde yoğun bir aktinomiçes kolonisi belirlenmiştir [8]. Buna benzer başka bir çalışmada osteomyelit izlenen kemikten alınan örnekler scanning elektron mikroskopta(SEM) incelendiğinde aktinomiçes içeren biyofilm tabakası gösterilmiştir[9]

Araştırmamızda kliniğimize başvuran çoğunluk olarak kanser, az miktarda romatolojik ve osteoporotik hastalıkları sebebiyle bifosfonat türü ilaç kullanmış ve çene kemiğinde osteonekroz olmuş hastalarda görülen aktinomikozun histopatolojik kayıtları retrospektif olarak incelenmiş ve bunun sonucunda hangi hastalıkta ve buna bağlı ilacın hangi kullanım şeklinde BRONJ gelişiminin daha sık olduğu değerlendirilmiştir. Hastada varolan BRONJ

oluşumunda aktinomikoz görülme sıklığı, hangi sistemik hastalıkta veya ilacın kullanım şeklinde ve süresinde aktinomikoz görülme olasılığı analiz edilmiştir. BRONJ oluşumunda aktinomiçeslerin rollerinin olup olmadığı sorgulanmıştır. Yaptığımız çalışmada aktinomiçes kolonilerinin ekspoz kemik oluşumunu arttırıp, BRONJ'un gelişiminde gerekli bir faktör olup olmadığı veya BRONJ'un aktinomikoz kolonizasyonunu aktive edip etmediği ; BRONJ ve aktinomikoz arasındaki korelasyonun farklı parametrelerle ortaya konulması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kemik Metabolizması

İskeletimizi oluşturan kemiklerin görevleri iç organları darbelere karşı korumak, hareket için kasların bağlantılarını sağlamak, kan yapımı için ortam oluşturmak ve minerallere depo görevi yapmaktır. Kemikler, vücudun hemostatik fonksiyonları için gerekli olan Ca, Mg, P, Na ve diğer iyonlara depo görevi yapmaktadır. Hematopoiezisin yapıldığı yer olmanın yanında hematopoiezisin yürütülmesinde immun sistem ile birlikte çalışmaktadır. Statik olmayıp, dinamik bir doku olan kemik yaşam boyunca sürekli olarak yenilenmektedir. Kemik oldukça kanlandığından kardiyak outputun %10'unu kullanmaktadır [10].

Kemiğin şekil ve içsel yapısı, normal fonksiyonu esnasında maruz kaldığı mekanik yüklerden etkilenmektedir. Yapı ve fonksiyon ilişkisinin devamlılığı için kemik dokusu sürekli yeniden yapılanmaya uğramaktadır. Yıkımdan sorumlu osteoklastlarla, kemiği yapan osteblastlar arasında hücrel ilişki "Coupling" eşleşme olarak adlandırılır. Osteoklastların fonksiyon artışı kemik yapımını sağlayan osteoblastların aktivasyonlarını aktive eder yada tam tersine birinin fonksiyonun azalması diğerinin de fonksiyonlarını etkiler [11].

Yaşlanma esnasında, kemiğin yenilenme sürecinde yıkım, yapımın önüne geçmekte ve kemik giderek daha fazla kaybedilmektedir. Bu negatif denge osteopeni veya osteoporozu neden olarak kemikleri kırılmaya yatkın hale getirmektedir. Normal koşullarda yeniden yapılanma, iskeletin mekanik ihtiyaçlarının az olduğu alanlarda, kemik kütlesini azaltacak şekilde ayarlanırken, tekrarlanan mekanik ihtiyaçların fazla olduğu alanlarda, kemiğin kütlesini artırır [12].

2.2. Kemiğin Yapısı

Kemikler yapısal ve bölgesel olarak, kortikal ve trabeküler kemik olmak üzere ikiye ayrılır. Uzun kemiklerin gövdesini ve bütün kemiklerin dış yüzeyini kortikal kemik kaplarken, kemiklerin iç kısımlarını trabeküler kemik oluşturur. Kortikal kemik vücuttaki kemiklerin kütle olarak %80'ini, trabeküler kemik ise %20'sini oluşturur [11].

Bebeklik döneminden erişkin dönemlere kadar devam eden büyüme sürecinde kemiklerin şekil ve boyutlarında değişiklik olur ve buna kemiğin yapılanması (modelling) denilmektedir. Kemikler erişkin boyutlara ulaştıktan sonra kemik sağlığının idamesi için kemiğin devamlı yenilenmesi ve eskiyen kemiğin yerine yeni kemiğin konması gerekmektedir. Kemik yapısında meydana gelen bu döngüye kemiğin yeniden yapılanması (remodelling) denilmektedir [13].

Ergenlik döneminde gonadal steroidlerin ve büyüme hormonu salgısındaki artışlar kemik kütlelerinin artmasına neden olur. Kemik kütlesi 12-15 yaşlarında doruk noktasına ulaşır. Kemik kütlelerinin doruk noktasını etkileyen faktörler arasında cinsiyet, ırksal faktörler, genetik benzerlikler gibi kişiye ait faktörlerin yanısıra egzersiz, yiyecekte kalsiyum tüketim derecesi gibi çevresel faktörlerde yer almaktadır [11].

Kemik hücresel ve hücresel olmayan olmak üzere iki kısımdan oluşmaktadır. Hücresel kısım %2 oranında osteoblastlar, osteositler ve osteoklastlardan meydana gelmektedir. Ağırlık olarak kemik dokunun %60 oranında inorganik madde, %10 su, geri kalanında ise organik maddeleri içermektedir. Hacimsel olarak bu oranlar sırasıyla %45, %20, %35 şeklindedir. Organik fazın ağırlık olarak %85- 90'ı Tip I Kollajendir ve geri kalan %10'u kalsiyum bağlayıcı osteokalsin, osteonektin osteopontin, albumin, trombospondin, osteopontin, fibronektin gibi hücre yapışma ve sinyalizasyon proteinlerinden (MGP ve biglikan ve dekortin gibi proteoglikanlardan) oluşmaktadır [12].

Kemiğin organik fazı kemiğin biyokimyasal özelliklerini ve yapısını etkileyen değişikliklere sebep olmaktadır. Büyüme faktörleri, sitokinler, osteonektin, osteopontin, kemik sialoprotein, osteokalsin, proteoglikanlar, diğer fosfoproteinler ve proteolipidler gibi matriks proteinleri kemikte hacim olarak fazla bulunmaları da kemiğin biyolojik fonksiyonlarında önemli rol oynamaktadırlar. Aynı zamanda kemikteki hücresel değişimler, kemiğin aktivasyonu, büyüme ve kemik döngüsü üzerinde önemli etkileri vardır [14].

Mineral, kemikte sertlik ve gücü sağlarken, kollajen ise kolay şekle girebilmeyi ve streslere karşı dayanma gücünü oluşturmaktadır. Mineral fazdaki kemiğin hidroksiapatit kristallerinin boyutları ve nasıl dizilmiş oldukları kemiğin yüklenmeye karşı olan cevabında önemlidir. Kristallerin irili ufaklı karışım halinde olması kemik direnci ve kırılabilirliği açısından olumlu anlamda önemlidir. Kristallerin dizilim şekilleri ve yönleri kemiğin yüke maruz kaldığı yerlerde farklı, diğer bölgelerde farklıdır. Kemiğe ait kristallerinin boyutları ve kristalleşme durumları bazı hastalıklar ve tedavi yöntemlerinde değişikliğe uğramaktadır. Örnek olarak Paget hastalığında kristallerin boyutları azalırken, osteopetroziste ve bisfosfonat kullanan hastaların tedavisinde ise artar [15].

2.3. Kemiğin Hücreleri

2.3.1. Osteoblastlar

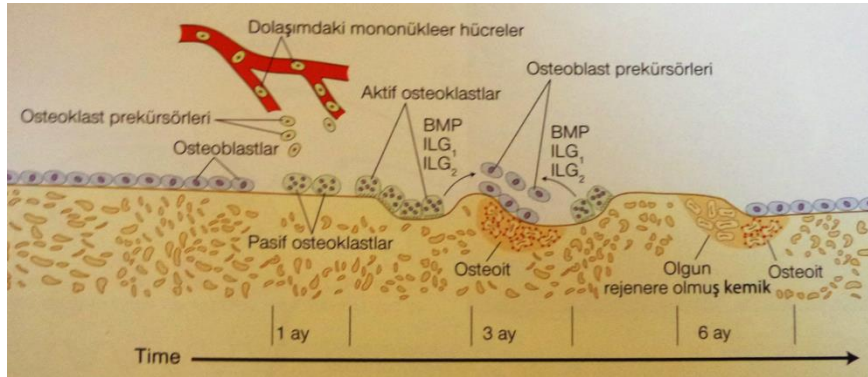
Mezankimal orijinli olan osteoblastlar kemik matriksinin Tip I kollajenini ve bazı nonkollajen proteinlerin sentezinden sorumludurlar. Osteoit adı verilen kollojen matriks olgun kemiğin oluşumu için gerekli mineralizasyonda çatı görevi görür. Aynı zamanda osteoblastlar, monosit kökenden gelen hücrelerin olgun osteoklastlara dönüşmesi için gerekli bazı maddeleri salgılayarak, kemik rezorpsiyonunu stimüle ederler, osteoidi parçalayacak nötral proteazlar salgırlar ve osteoklast kaynaklı yeniden yapılanmayı yapacak osteoklastlar için kemik yüzeyini hazırlarlar [16].

2.3.2 Osteositler

Kemikteki diğer mezenkimalden köken alan hücrelerden olan osteositlerin en karakteristik özelliği oldukça uzun olan uzantılarıdır. Bu sayede yüzeyde yerleşmiş osteoblastlarla ve birbirleriyle uzantıları sayesinde, yaygın bir iletişim ağına sahiptirler. Kimyasal ve mekanik sinyallerin bu ağ içinde çeşitli yöntemlerle iletilmesiyle, kemik homeostazisini sağlarlar. Osteositlerin matriks moleküllerini sentezleme kapasiteleri azalmıştır ve sonunda kemik matriks içine hapsolmuş durumda bulunmaktadırlar. Kemik hücrelerinin %90'ını oluşturarak en çok bulunan hücre grubudur. Osteoblastlar ve diğer hücelere nazaran daha uzun yaşam süreleri vardır [16].

2.3.3 Osteoklastlar

Hematopoetik orijinli osteoklastlar kemik hemostazında ve yeniden şekillenmede önemli rol oynarlar. Histolojik olarak osteoklastlar, kortikal kemiği kesen konisel alanlarda, trabeküler kemiğin ise Howship lakunası denilen yeniden şekillenecek yüzeyinde bulunurlar. Çok çekirdekli ve büyük hücreler olan osteoklastlar, mononükleer hücrelerden köken almıştır [14].



Şekil 2.1. Osteoklastlara bağlı rezorpsiyonla ilişkili osteoblastlara bağlı yeni kemik formasyonunu içeren normal kemik remodeling süreci [1]

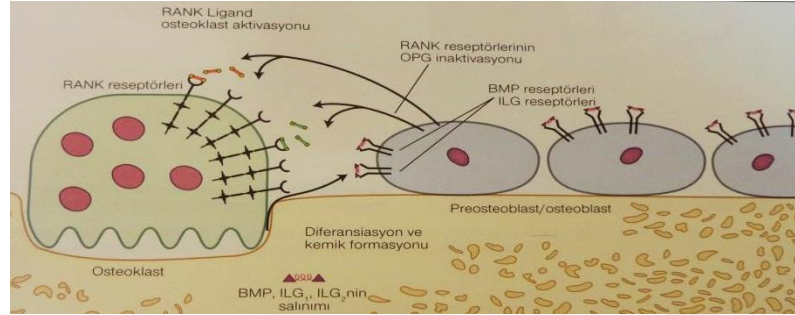
2.4. Kemik Turnoverı

Bifosfonatların toksik ve terapotik etkisi osteoklastlar üzerinden etki etmektedir. Osteoklast prekürsör hücreler ayrılıp farklılaşma göstererek olgun osteoklast hücrelerine dönüşürler. Kemiğin yeniden şekillenme evresinde paratiroid hormona cevap olarak Howship laküna adı verilen yapı içerisinde hidroklorik asit salgılayarak kemiğin yüzey kısımlarında kemiği rezorbe ederler. Hidroklorik asit kollojenaz enzim ile birlikte kollojen ihtiva eden organik komponentin yıkımına neden olur. Bundan dolayı kemik mineral matriksi demineralize olur. Bunun sonucunda BMP (bone morphogenic protein) ve insulin benzeri büyüme faktörleri 1 ve 2 (ILG 1 ve ILG 2)'nin salınımıyla kök hücrelerin osteoblasta dönüşümü ve yeni kemik oluşumunun stimülasyonu gerçekleşmiş olur. Yeni oluşan osteoblastlar ileride matur kemiği oluşturacak osteoidi mineralize eden osteositlere dönüşürler. Kalsiyum hidroksiapatit içeren kollojen demetlerinin oluşmasıyla kemik mineralizasyonu gerçekleşmektedir [17].

Kemik rezorpsiyonuyla beraber osteoblast tarafından salınan BMP, ILG 1 ve ILG 2 kök hücre havuzundan osteoblastları farklılaşmaya stimüle ettiğinden yeni kemik rejenerasyonunda önemli rol oynamaktadır. Osteoklastların bir tanesinin boyutu yaklaşık olarak 20 ile 40 µm arasındadır. Tek bir osteoklastın yaptığı küçük oval girinti howship lakün olarak isimlendirilirken, birkaç osteoklastın yaptığı geniş girinti "cutting cone" (kesik koni) olarak isimlendirilir. Rezorpsiyon ve apozisyon döngüsü rezorpsiyon lehine devam ettiğinde osteoblastlar osteoklastların fonksiyonunu inhibe etmek için osteoprotegenin isimli proteini üretirler [13].

Osteoblastların diğer bir görevi RANKL (Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand) salgılayarak kemik rezorpsiyonunu aktif hale getirmektedir. Aynı zamanda osteoblastlar cAMP (siklik adenozin monofosfat), gp130 ve 1,25 dihidroksivitamin salgılayarak osteoklastların farklılaşmasını ve sayısını kontrol altına alırlar. Sonuç olarak osteoblast kemik turnover süreci

boyunca birbirini destekleyen ve sınırlayan mekanizma işleyişiyle bir bütün halinde var olmaktadır [14].



Şekil 2.2. Osteoklast ve osteoblastlar basit bir sinyal mekanizması ile birbirlerini uyararak upregule yada downregule ederler. Osteoblastlar RANKL salgılayarak osteoklastları devreye sokarlar ve osteoprotegerin ile devreden çıkarırlar. Osteoklastlar salgıladıkları BMP, ILG1, ILG2 ve diğer sitokinlerle osteoblastları kontrol ederler [1].

2.5. Bifosfonatların Tarihsel Gelişimi

Bifosfonatlar, kemiğe lokalize olan ve kemiğin osteoklastik fonksiyonunu önleyen, inorganik prifosfonatların metabolize edilmeyen analoglarıdır. Prifosfat, polifosfatların en basit grubu olmakla beraber endüstride kalsiyum karbonat çökmesini önleyici ajan olarak kullanılmaktadır. Su ve yağ çözeltilerine ek olarak çamaşır deterjanlarında da kalsiyum karbonat tabakası oluşumunu önlemede kullanılmaktadır. Canlı dokularda ise prifosfat, kalsifikasyon ve kemik yıkımının düzenlenmesinde önemli role sahiptir. Bifosfonatlar, prifosfatlarla aynı fiziksel ve kimyasal özelliklere sahiptir. Fakat kullanıma kazandırmak için enzimatik parçalanmaya karşı kararlı bir P-C-P bağıyla karakterize dirençli bileşikler haline getirilmiştir [18].

Geçmiş yıllarda difosfonat olarak isimlendirilen bileşikler isim değişikliği yapılarak bifosfonat olarak güncellenmiştir [2]. İlk sentezleri 1865'te Almanya'da ortaya çıkmış olup, sonrasında endüstriyel sanayide, tuzlu su taşıyan boruların yapımında katkı maddesi olarak kullanılmıştır. Portakal bahçelerinde bulunan sulama sistemlerinde, suyun yumuşatılmasında kullanılması buna bir örnek

teşkil etmektedir. Deterjanlarda ve diş macunlarında anti-tartar ajanı olarak, gıda sanayinde besinlerin sterilizasyonunda, inşaat sektöründe izolasyon materyellerinde, ayrıca kozmetik ve fotoğrafçılıkta kullanım alanı bulmuştur [19].

İngiltere ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 1800'lü yıllarda fosfat madenleri ve kibritle fabrikalarındaki işçilerin sadece ağızlarında iyileşmeyen ekspoze kemik alanlarının (Phossy jaw) oluştuğu gözlemlenmiştir. Ortamdaki fosfonatlara gün içerisinde uzun süre maruz kalınması, kemikte bifosfonat birleşiklerinin yerleşip birikmesine neden olmuş, nihayetinde şu an bifosfonat kullanan kişilerde izlenen tablo ortaya çıkmıştır [20].

Tıp alanında; bifosfonatlar ilk kez tanınan kemik görüntüleme tekniklerinde Tc 99m MDP (teknesyum 99m metilen difosfat) ile kemiğe özel gammografilerde kullanılmaktadır. Pirofosfat türü olan bu bileşik kemiğe aktif olarak bağlanması ve vücuttan hızlı atılmasından dolayı kemik görüntülemelerinde radyonükleid madde olarak tercih edilmektedir [21].

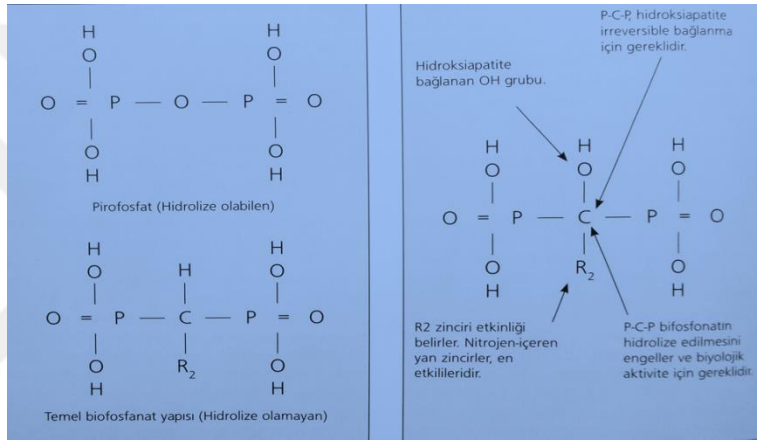
Bifosfonatlar, kemik turnoverının fazla olduğu tümör bölgeleri, gelişim plakları, kemik grefleri ile kemik remodeling hızının yüksek olduğu çene kemiklerinde daha fazla yerleşim gösterirler [2]. Günümüzde Paget hastalığı, osteoporoz, malignite nedeniyle oluşan metastaz ve sonrasında iskeletsel komplikasyonlar, hiperkalsemi, romatolojik hastalıklar, osteogenezis imperfekta ve avasküler nekrozlar gibi kemik rezorpsiyonuyla ilişkili birçok hastalığın tedavisinde bifosfonatlar kullanılmaktadır [22]. Bifosfonatların 1960'lı yılların sonunda biyolojik özelliklerinin araştırılmasıyla klinik vakaların tedavisinde yer bulmuş ve ilk olarak böbrek taşı oluşumunu önlemede kullanılmıştır [23].

2.6. Bifosfonatların Kimyasal Yapısı

Bifosfonatlar vücutta doğal olarak bulunan inorganik pirofosfonatların kararlı benzerleridir. Prifosfat molekülündeki oksijen atomu (P-O-P) bifosfonatlarda yerini karbon atomuna bırakmıştır (P-C-P). Bu sayede enzimatik parçalanmaya dirençli hale gelmesiyle klinik kullanımı kolaylaşmıştır.

Pirofosfatlarda bulunan iki fosfat grubu fosfoanhidrit bağlarıyla bağlanırken bifosfonatlarda fosfat grubu fosfoeter bağları ile bağlanmıştır [1].

Pirofosfatlarda bulunmayan R1 ve R2 yan zincirler P-C-P yapısına eklenerek bifosfonatlara karakteristik özelliklerini vermektedir. R1 yan zinciriyle beraber olan fosfonat grupları bifosfonatların kemiğe tutunmalarından sorumlu iken, R2 yan zinciri ise bifosfonatların kemik rezorpsyonu üzerindeki etkisinden sorumludur [4].



Şekil 2.3. Pirofosfonatın yapısındaki karbon atomunun kimyasal yapısı, bifosfonatların neden hidrolize ve elimine edilemediğini açıklar. Bifosfonatların temel kimyasal yapısı; kemik afinitesini, uzun yarılanma ömrünü ve etkinliğini açıklar [1].

Bifosfonatlar kemik dokusunda hidroksiapatite bağlanırlar. Osteoklastların bifosfonat içeren hidroksiapatit kristallerini fagosite etmesinin ardından metabolik etkinlikleri bozular ve böylece bifosfonatların antirezorptif özellikleri ortaya çıkar. Osteoklast sayısının azalmasının yanında osteoblastların salgıladıkları osteoklastları rezorpsiyon bölgesine yönlendiren faktörlerin salgılanmasını inhibe ederler [24].

Bifosfonat bileşiğinin R1 yan zinciri, bir hidroksil (-OH) grubu olduğunda (Ca^{2+}) kalsiyum iyonu ile üçlü bağ oluşturarak daha etkin bir bağlanma gösterir. Böylece kemik minerali olan hidroksiapatite olan ilgisi artar. Bu durum R2 yan zincirinin nitrojen atomu olması halinde yıkım karşıtı etkinin artması yönünde

kendini gösterir. R2 yan zincirinde hidrojen atomu bulunan bifosfonatların, bulunmayanlara oranla 100 kata kadar daha etkili oldukları gösterilmiştir [4].

Nitrojen içermeyen ve ilk sentezlenen bifosfonatlardan etidronat, klodronat ve tiludronat etki anlamında sınırlıyken, daha sonra sentezlenen bifosfonatlardan alendronat, risedronat, ibandronat, pamidronat ve zoledronatın sahip oldukları nitrojen içeriği nedeniyle kemiğe bağlanma kapasiteleri daha güçlüdür [1].

2.7.Bifosfonatların Farmakokinetik Özellikleri

Bifosfonatların kemik matriksinde birikmesiyle oluşan nekroz klinik problemlere yol açar. Bifosfonatların lipid afinitelerinin düşük olması gastrointestinal sistemde emilim oranlarını da düşürür. Oral bifosfonatlar %0,64 oranında ince bağırsaklarda emilime uğrarken bu oranın %40'a yakın bölümü böbrekler tarafından atılır. Sonuç olarak sadece %0,50'si kemiğe ulaşmış olur [1].

İlacın biyoyararlanımı yemeklerle beraber alınmasına ek olarak magnezyum, kalsiyum ve demir varlığında daha düşük izlenmektedir. Bundan dolayı hastalara ilacın yemeklerden iki saat önce alınması önerilir. Oral ve intravenöz bifosfonatların kemik matriksine hızlı tutunmalarından dolayı dolaşımdaki yarılanma ömürleri 0,5 saatten 2 saate kadar devam etmektedir [19].

Kemik matriksinde biriken tekrarlayan dozlar kemik remodelling evresinde osteoklastlar tarafından ortamdaki uzaklaştırılır. Osteoklastların toksik etkisi bifosfonatların kemikte birikimi ile arttığından bifosfonatlara bağlı kemik toksisitesinin doza ve zamana bağlı olduğu söylenebilir. Çene kemiklerinde görülen ilaç birikim oranı, ilacın kullanımı ve kullanım süresiyle doğru orantıdır [1].

2.8. Bifosfonat Çeşitleri

Bifosfonatlar nitrojen içeriklerine göre nitrojen içermeyen (alkalibifosfonatlar) ve nitrojen içeren (aminobifosfonatlar) olmak üzere başlıca iki alt sınıfa ayrılırlar. Bu sınıfların osteoklastlar üzerine olan mekanizmalarının farklılık göstermesi. pirofosfat grubuna bağlı zincirin nitrojen içerip içermemesine göre değişir [1].

Tablo 2.1. Bifosfonatların türleri ve ticari isimleri

1.kuşak bifosfonatlar	2.kuşak bifosfonatlar	3.kuşak bifosfonatlar
Etidronat (Difosfen®, Osteum®)	Alendronat(Fosamax®)	Risedronat (Actonel®, Acrel®)
Tiludronat (Skelide®),	Pamidronat (Aredia®)	İbandronat (Boniva®)
Klodronat (Bonefos®)		Zoledronat (Zometa®)

En eski bifosfonatlardan olan nitrojen içermeyen bifosfonatlar birinci kuşak bifosfonatlar olarak da adlandırılır. Bu ilaçlar nitrojen içermediği gibi R2 zincirleri de kısadır. İkinci kuşak bifosfonatlar pirofosfat grubuna bağlı yan zincirlerinde nitrojen içerirler. Birinci kuşak bifosfonatlara kıyasla 10-100 kat daha güçlüdürler. Üçüncü kuşak bifosfonatlar bir heterosiklik halka içinde bir nitrojen atomu bulundururlar ve birinci kuşak bifosfonatlara kıyasla 10000 kat daha güçlüdürler [25].

2.8.1 Etidronat

Prifosfatların benzeri olan bifosfonatların klinik kullanıma giren bileşiklerinden birisidir. Etkilerini bifosfonatlar gibi osteoklastlar üzerinden değil, direk kemik üzerine kemiğin yoğunluğunu artırma şeklinde gösterirler. Osteoklastların sayı ve aktiviteleri üzerine etki ederek fonksiyonlarını inhibe ederler.

Malign hiperkalsemide 3 gün boyunca intravenöz(IV) 7.5mg/kg kullanımına bağlı olarak hiperkalsemi, kalsiüri ve hidroksepolinüri tablosunda azalma izlenir. Kalsiyum fosfata tutunarak hidroksiapatitin çözünmesini ve oluşumunu inhibe ederler. Bu etkileri doza bağımlıdır ve en yüksek etkiyi düşük dozda gösterirler. Kemiğe bağlı etidronatın tamamen yok olması yaklaşık yüz altmış beş günü bulmaktadır. Paget hastalığında ve ektopik kalsifikasyonda kullanılmasına rağmen osteoporoz için kullanımı Food and Drug Administration (FDA) tarafından onaylanmamıştır [26].

2.8.2 Tiludronat

Kemik rezopsiyonu üzerine etkisini osteoklastların aktivitesini engelleyerek gösterirler. Oral yoldan alınımı ile intravenöz yoldan alınımı sonrasında biyoyararlanım oranı yaklaşık olarak benzerdir. Bu oran ortalama %6 civarındadır. Oral alımı öğünlerle beraber olursa, biyoyararlanım %90 oranında düşüş gösterir. FDA tarafından Paget hastalığı için kullanımı onaylanmıştır. Diğer bifosfonat türleri kadar sık reçete edilmeyen tiludronat, insan vücudunda metabolize edilememektedir [26].

2.8.3 Klodronat

Klodronat osteoklastlara ait mekanizmayı baskılar ve serum kalsiyum konsantrasyonu ile üriner kalsiyum ve hidroksepolin salgılanmasını azaltır. Maligniteye bağlı hiperkalsemi ve osteolizisin tedavisinde kullanılır. Gastrointestinal absorpsiyonu düşüktür ve ortalama %2 seviyesindedir. Klodronatın absorpsiyonu tek oral dozundan sonra 30 dakika içinde pik serum konsantrasyonuna ulaşır. Klodronatın yüksek intravenöz dozlarında serum kreatinin düzeylerinde artış ve böbrek fonksiyon bozukluğu bildirilmiştir [19].

2.8.4 Alendronat

Kimyasal olarak bisfosfonik asid monosodyum trihidrat olarak adlandırılan alendronat oral olarak alınan ve yan zincirinde azot içeren ve osteoporoz ve osteopeni tedavisinde kullanılan bisfosfonattır. Osteogenezis imperfektalı çocuklarda kullanımı kontrendikedir. Uzun yıllar alendronat kullanan hastalarda ilaca bağlı çene osteonekrozu vakaları bildirilmiştir. Son zamanlarda alendronatın D vitamini ile kombine edilmiş yeni bir formu (fosamax plus D) FDA tarafından onaylanmıştır [26].

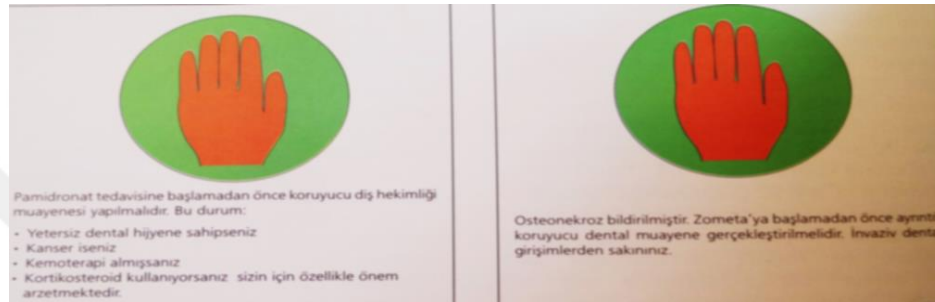
Diğer bifosfonatlarda olduğu gibi alendronat da kemikteki hidroksiapatit kristallerine bağlanır. Kemikteki yarılanma ömrü on yıldan fazladır. Osteoklastlar kemiği rezorbe etmek için oldukça yüksek asidik bir mikroçevre oluştururlar, osteoklastların alendronatı hücre içine almasıyla osteoklast morfolojisinde ruffled border (tırtıl kenar) şeklinde değişikliklere yol açar ki bu da onların kemiği daha fazla rezorbe etme yeteneğini engeller. Alendronat kendine ait kimyasal özellikler sayesinde, istenilen majör hücre tipini spesifik olarak hedefler ve böylece klinik olarak etki gösterir [19].

2.8.5 Pamidronat

1990'ların başında piyasaya sürülen bu ilaç multiple myeloma, metastatik meme kanseri ve metastatik prostat kanseri olan hastalarda kanserle ilişkili kemik rezorbsiyonlarını inhibe etmek ve malignensiye bağlı hiperkalsemi tablosunu önlemek için kullanılmıştır. FDA tarafından intravenöz olarak kullanılması önerilen pamidronat 3-4 haftada bir 15 dakikalık infüzyonlarla 90 mg'lık dozlarda hastaya uygulanmaktadır [19].

Kemik rezorbsiyonunun güçlü bir inhibitörü olup, hidroksiapatite bağlanarak mineral çözünmesini inhibe eder ve osteoklast aktivitesini engeller. Renal yoldan elimine edilen pamidronat insan vücudunda metabolize edilememektedir. Kemik yapımını ve mineralizasyonunu etkilemeden kemik

rezorbsiyonunu engellemesinden dolayı maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisinde kullanılmaktadır. Paget hastalığında ve kansere bağlı osteolitik lezyonlarda kullanılan pamidronatın osteoporozde kullanılması Avrupa' da onaylanmamıştır. Buna karşın postmenopozal kadınlarda pamidronatın intravenöz olarak kullanıldığı klinik çalışmalar ilacın kemik kaybına olumlu etkilerini göstermiştir [27].



Şekil 2.4. 2004'de bütün intravenöz bifosfonatlarda FDA tarafından bulunması istenilen yan etki bildirisi ve FDA'nın gerekli görmesi üzerine Zometa üzerine özel olarak eklenen yan etki bildirisi[1]

2.8.6. Risedronat

Oral kullanım sonrası emilimi hızlı olan risedronat, kemik tarafından tutulur ve kalanı idrarla atılır. %0.63 olan biyoyararlanım oranı öğünle birlikte alındığı takdirde %55 azalır. Osteoklastik aktivitesine bağlı olarak kemik rezorbsiyonunun güçlü bir inhibitörüdür. Menapoz sonrası osteoporozde, glikokortikoide bağlı osteoporozde ve Paget hastalığında kullanılır. Günlük ve haftalık oral kullanım şekilleri vardır. Kalsiyum ile kombine edilen risedronat, osteoporozde reçete edilmesi gereken ilaç olarak FDA tarafından 2005'te onaylanmıştır. Kalsiyum ile desteklenmesi, kemik sağlığının sürdürülmesini amaçlamaktadır [19].

Osteoporoz ve osteopeni tedavisinde en çok reçete edilen ikinci ilaç olan risedronatın yarılanma ömrü on senenin üzerindedir. Kırık bölgelerine oldukça hızlı etki ederek hastanın yaşam kalitesini artırmaktadır[28].

2.8.7. İbandronat

FDA tarafından aylık bir kez alınması önerilen, yan zincirinde nitrojen içeren bifosfonat grubu olan ibandronatın oral ve IV kullanılan formları vardır. Kemik rezorpsiyonunu ve döngüsünü engelleyerek kemik kütlesinde net bir artışa neden olur. Oral alım sonrası %0.6 olan emilimin öğünle beraber alınması biyoyararlanım oranını %90 düşürür. İnsan vücudu tarafından metabolize edilemeyen ilaç idrarla atılır. Osteoporozden korunmak için kullanılmaktadır [29].

Omurgada kemik mineral dansitesini %5, kalça kemiğinde ise % 3-4 oranında artırmaktadır. Günlük ve aylık kullanım formları vardır. Postmenopozal kadınlarda günlük doz 2,5 mg iken aylık olarak 100-250 mg şeklindedir. Aylık dozun günlük doza oranla mineral dansitesinde daha etkili olduğu gözlenmektedir[29].

2.8.8 Zoledronat

Zoledronat üçüncü jenerasyon, imidazole halka içeren bir bifosfonattır. Pamidronat gibi intravenöz olarak kullanılmaktadır. Pamidronat, etidronata göre tahminen 5000 kat daha potent iken zoledronat, etidronata göre 10000 kat daha potenttir. Renal tolerabilite ise pamidronata göre 3 kat daha iyidir. Mineralizasyon üzerinde etkisinin olmaması ve östrojen eksikliğine bağlı oluşan değişiklikleri önlemesi açısından oldukça etkili bir ilaçtır[30].

Güçlü antirezorptif etkiye sahip olan zoledronat insan vücudunda metabolize edilmemekte ve böbrek yoluyla bozulmamış olarak vücuttan atılmaktadır. Kansere bağlı hiperkalsemi ve kansere bağlı osteolitik lezyonların tedavisinde kullanımı tavsiye edilmektedir. FDA tarafından ABD'de osteoporöz vakalarının tedavisinde kullanılması onaylanmıştır. Zoledronat kullanımına bağlı çene osteonekrozlu vakalar rapor edilmiştir [29].

Amino-bifosfonatlardan pamidronat ve zoledronat arasından, kanser vakalarında rastlanılan kemik metastazlarının tedavisinde en etkili in vitro çalışmalarında zoledronat olarak bildirilmiştir [31].

Tablo 2.2. Bifosfonatların primer endikasyonları, nitrojen içerikleri, kullanım şekilleri, dozları ve rölatif etkileri [1]

Bifosfonat adı	Primer endikasyon	Nitrojen içermesi	Doz	Kullanım yolu	Rölatif etki
Etidronat(Diadronel)	Paget hastalığı	Hayır	300-750 mg/gün, ay	Oral	1
Tiludronat(Skelid)	Paget hastalığı	Hayır	400mg/gün ay	Oral	50
Alendronat(Fosamax)	Osteoporoz	Evet	10mg/gün; 35mg/hafta	Oral	1.000
Risedronat(Actonel)	Osteoporoz	Evet	5 mg/gün;	Oral	1.000
Ibandronat(Boniva)	Osteoporoz	Evet	2.5mg/gün; 150 mg/ay	Oral	1.000
Pamidronat(Aredia)	Kemik metastazı	Evet	90mg/3hafta	I.V.	1.000-5.000
Zoledronat(Zometa)	Kemik metastazı	Evet	4mg/3hafta	I.V.	10.000+
Zoledronat(Reclast)	Osteoporöz	Evet	5mg/yıl	IV	10.000+

2.9. Bifosfonatların Kemik Turnover Üzerine Etkileri

Oral ve intravenöz bifosfonatların temel biyolojik etkisi kemik rezorpsiyonu ve kemik yenilenmesini engellemek ve böylece kemik turnoverını inhibe etmektir. Osteoklastın inhibe edilmesi ve geri dönüşümsüz hücre ölümü bifosfonatların osteoklastik ve antirezorptif etkisini ortaya koymaktadır. Oral veya

intravenöz yolla alınan bu ilaçlar serum kalsiyum seviyesini düşürürken, kemik yüzeyindeki mineral kristallere kolayca tutunurlar. Bifosfonatların tekrarlanan dozları kemik matriksinde birikir [1].

Normal kemik remodelingi sırasında osteoklastlar kemiği rezorbe ederler ve isoprenoid difosfonat lipid analogu olarak fonksiyon gören bifosfonatları içlerine alırlar. Bu isoprenoid difosfonat lipidleri osteoklast hücre ölümünü engelleyen Guanazin trifosfat enzimlerinin(GTPase) farsenilasyon ve geranilgeranilasyon için temeldir. Bu biyosentetik yol mevalonate pathway olarak isimlendirilir. Mikroskopik olarak osteoklastın Howship lakun rezorpsiyon bölgesi sınırında düzensiz sınırını kaybettiği, kemiğin yüzeyinden ayrıldığı ve öldüğü gözlenmektedir. Kemik rezorpsiyonu ve buna eşlik eden kemik morfogenetik protein(BMP) ve insülin benzeri büyüme faktörü 1 ve 2 gibi (ILG 1 ve ILG 2) kemik indüksiyon proteinleri olmadan eski kemik bölgeden uzaklaştırılmaz ve yeni osteoid oluşamaz. Bundan dolayı eski kemik proglamlanmış hayat süresinden daha fazla ortamda kalır. Osteositler ölümsüz hücreler olmadığı için sonunda geride ölü kemik bırakarak ölürler [1].

Kemiğin mineral matriksini koruyan ve bir mekanoreseptör gibi davranan osteosit normal kemik yenilenmesinin dışında kalırsa kemikler için daha çok mineral matriksi sağlar. Bunun sonucunda bifosfonat kullanan hastalarda ilaç toksisitesine bağlı olarak alveolar kemikte daha fazla osteoskleroz ile devam eden lamina dura sklerozu izlenir [1].

2.10. Kemik Turnoverına Etki Eden Hastalıklar ve Bifosfonatlar İle Olan İlişkisi

2.10.1. Onkolojik Hastalıklarda Kemik Metastazı

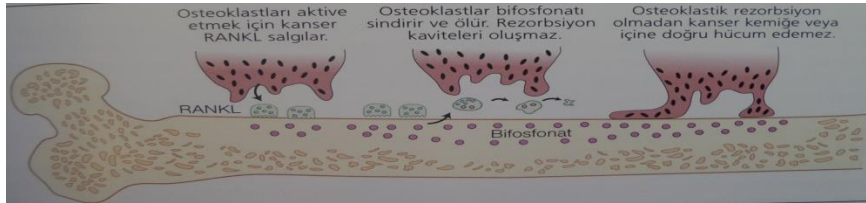
Kansere bağlı metastaz oluşumları kanserin kendinden çok osteoklastların fonksiyonlarına bağlıdır. Yapılan çalışmalarda kanserlerin kemik iliğinden osteoklast prekürsör hücreleri toplayabildiği ve onları kemiği rezorbe

edebilen lokal mekanizmalar haline getirdiği gösterilmiştir. Kanser tarafından indüklenmiş rezorpsiyon ve sonrasında meydana gelen kemik metastazları ağrı ve fraktürlere neden olmaktadır [32].

Onkolojik hastalıklarda kemik metastazını önlemeye yönelik tercih edilen Aredia (3-4 haftada 90 mg IV) veya Zometa (3-4 haftada 4mg IV) osteoklast popülasyonunu azaltmakta veya yok olmasına sebep olmaktadır. Günümüzde metastatik meme kanseri, prostat kanseri diğer kanser tiplerinde Aredia ve Zometa kullanılması kanser odağının büyümesi sınırlandırdığından hastalara yaşam kalitesi açısından fayda sağlamaktadır [33].



Şekil 2.5. Kanser osteoklastik stimülasyonu tarzında oluşan rezorpsiyon kavileri içine büyüdüğü için daha büyük boşluk oluşturur. Zayıflamış kemik kırılabilir ve bu ağrı hareketsizliğe yol açabilir [1].



Şekil 2.6. Bifosfonatlar, osteoklast inhibisyonu ve osteoklast ölümü ile kanser aracılı kemik rezorpsiyonunu engeller[1]

2.10.2 Malign Hiperkalsemi

Onkolojik hastalıklara bağlı hiperkalsemi tablosunda şiddetli kemik ağrısı, abdominal ağrı, kabızlık, mental konfüzyon görülür. Kalp krizine bağlı ölümler hiperkalsemiye bağlı tablonun sonucu olabilir. Kanser hücrelerinden salınan paratiroid hormon benzeri görev yapan peptid salgınımına bağlı olarak, ince bağırsaklardan kalsiyum emilimi artar. Bunun sonucunda dolaşımdaki kalsiyum seviyesi artarak hiperkalsemiye neden olur [34].

Hiperkalsmiye neden olan diğer bir yol ise; çoklu metastatik bölgelerde kemik rezorpsiyonunu stimule eden RANK salınımıdır. Son yıllarda malign hiperkalseminin tedavisinde kullanılan bifosfonatlar ile osteoklast inhibisyonu ve bu sayede kemik rezorpsiyonunun önlenmesine bağlı serum kalsiyum seviyesinin normal (8.5 - 11.5 mg/dl) değerlere getirilmesi sağlanmaktadır. Etidronat, Pamidronat, Klodronat, Tiludronat, Alendronat, Zoledronat hiperkalsemi tedavisinde tercih edilen bifosfanat grubu ilaçlardır[34].

2.10.3 Paget Hastalığı

Kemik ağrısı, kemik deformitesi, patolojik kırıklar, nörolojik bozukluklar ve osteosarkomun artmış sıklığı ile karakterize, hayatın ileri dönemlerinde daha çok karşılaşılan bir hastalıktır. Etyolojisinde genetik faktörler rol oynasa da, hastalığın moleküler temeli tam olarak anlaşılmış değildir. Histolojik olarak artmış osteoklast yapımı ve kemik yıkımını takiben aşırı yeni kemik oluşumu ile karakterize bir hastalıktır. Rutin radyografi kontrolünde fark edilen veya artmış serum alkalen fosfataz seviyesi ile tanısı konulan Paget hastalığı, fonksiyonların azalmasına bağlı olarak hastalarda psikolojik problemlere neden olabilir, bunun sonucunda yaşam kalitesini belirgin derecede etkileyebilir [35].

Tedavisinde bifosfonatlar, kalsitonin, galyum nitrat, mitramisin, plikamisin kullanılır. En iyi sonuç bifosfonatlarla elde edilir ve ortalama bir yıl devam eder. Paget hastalığı, artmış osteoklastik aktivite ile karakterize olduğu için bifosfonatlar bu hastalıkta primer olarak kemik rezorpsiyonunu, sekonder olarak da kemik oluşumunu engelleyerek tedavi edici olarak en çok kullanılan ilaç grubu olmuşlardır. Tedavisinde ilk yıllarda pamidronatın intravenöz enjeksiyonu kullanılırken, son yıllarda daha uzun süre etki gösteren zoledronat tercih edilmektedir [36].

2.10.4 Osteoporoz

Osteoporoz, hayatın sıklıkla 4.dekadında izlenen, meydana getirdiği zayıflık ve sakatlıklar açısından yaşam kalitesini düşüren bir hastalıktır. Her yıl dünyada ortalama 1,5 milyon kırık meydana gelen osteoporoz hastalarında en çok sırasıyla vertebrada, kalçada ve el bileğinde kırık görülmektedir. Bifosfonatlar, intravenöz ve oral formlarıyla son zamanlarda osteoporozun tedavisinde olası kırıklardan korunmada ve kemik yoğunluğunu artırmak amacıyla tercih edilen etkili ilaç grubudur [37].

Kronik seyir gösteren osteoporozun tedavisi, uzun süreli bifosfonat tedavisini gerektirdiğinden bu ilaç grubunun güvenilirliği klinik olarak önemlidir. Bifosfonatlar (alendronat ve risedronat) postmenopozal osteoporozisin tedavisinde haftada bir defa oral yoldan kullanılır. Menapoz sonrası kadınlarda osteoporozisi engellemede, alendronate günlük dozu 5 mg ya da 10 mg olacak şekilde kullanılır [37].

Osteoporozu neden olan kalp naklinin hemen ardından kullanılan alendronat, yüksek kırılma riski taşıyan hastalarda, kemik kaybının engellenmesi için etkili bir tedavi seçeneğidir [37].

2.10.5 Multiple Myeloma

Multiple myeloma, kanser çeşitleri arasından en çok karşılaşılan ikinci hematopoyetik kanserdir. Görülme oranı yaşla beraber artar ve hayatın daha çok 6 dekadında en yüksek düzeye ulaşır. Multiple myeloma'nın klinik belirtileri arasında tümöral etkiden veya yaygın osteoporozden kaynaklı osteolizis boyunca kemik kaybı bunun sonucu olarak patolojik kırık, omurilik sıkışması ve hiperkalsemi sayılabilir. Bu tablo büyük ölçüde mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Tedavisinde radyasyon tedavisi, cerrahi uygulamalar ve analjezik ilaçlar kullanılmaktadır [38].

Osteoklastları uyaran kemik iliğindeki tümöral ve tümöral olmayan hücrelerden kaynaklanan faktörlerin salınımına bağlı osteoklastik aktivitenin

artışı bu hastalığın en belirgin tablosudur. İmmünoglobulinlerin azalmasının sonucu olarak enfeksiyon riski, dişlerde mobilité, ağızda yumuşak dokuda tümörler, kemik lezyonları bu hastalarda görülen diğér belirtilerdir[39].

Osteoklastik aktiviteyi inhibe eden ve kemikteki komplikasyonları önlemek için kullanılan bifosfonatlar, multiple myelomada malign hiperkalsemiyi veya prostat ve meme kanserlerinde metastaza uğramış kemiği ayırarak tedavi ederler. Bifosfonatlar normal kemiğin mikro çevresini değiştirmekle beraber tümör hücreleri üzerinde direkt etkiye sahiptirler[40].

Hastalara bifosfonat tedavisi tek başına verilebildiği gibi kemoterapi ile beraber de verilebilir. Ayda bir (90 mg IV) pamidronat olarak veya ayda bir (4 mg IV) zoledronik asit tercih edilebilir. Spinal-kord kompresyonu veya patolojik kırık olan hastalara kemoterapi ile beraber ortalama 2000-3000 cGy lokal radyoterapi uygulanabilir[38].

2.11. Bisfosfonat Kullanımına Bağlı Oluşabilecek Yan Etkiler

Onkolojik hastalardaki kemik metastazlarının önlenmesi, iskeletle ilişkili osteolitik lezyonların engellenmesi, osteoporoz ve Paget gibi kemik metabolizmasını etkileyen hastalıkların tedavisinde kullanılan bisfosfonatlar olumlu etkilerinin yanı sıra istenmeyen yan etkilere de sahiptir. Son yıllarda yaygın miktarda kullanımı ile seyrek olan komplikasyonların görülme oranı artmıştır [41].

Güçlü kemik afiniteleri olan bifosfonatlar tolere edilebilirlik, etkinlik ve güvenilirlik yönünden tıpta en kapsamlı incelenen ilaç türlerindedir. İbandronat grubunda akut faz reaksiyonu tablosunun daha fazla olduğu bildirilirken, etidronat grubu ilaçlar osteomalazi ile ilişkilendirilmiştir. Alendronat ve risedronat klinik çalışmalarda iyi tolere edilebilse de, bazı hasta grubunda özofajit semptomları görülmektedir [42].

Hastalar ilacı su ile beraber kullanmaya ve dik oturmaya özen gösterdikleri takdirde belirtiler çoğunlukla hafifler ve özofagus ile ilgili komplikasyonlar seyrek görülmeye başlanır. Alınan bu önlemlere rağmen komplikasyonlar devam ederse, yatmadan önce bir proton pompa inhibitörünün bir hafta kullanımı bifosfonatların etkinliklerinde azalma olmadan fayda sağlayabilir. Aktif üst gastrointestinal hastalığı olan hastalarda oral bifosfonat tedavisinden kaçınılmalıdır [42].

Pamidronatın ilk parenteral uygulamasından sonra sitokin salınımına bağlı hafif ateş ve ağrı tablosu görülebilir, sonrasında kısa sürede geçer ve tekrarlamaz. Böbrek fonksiyonlarının bozulması ve potansiyel böbrek yetmezliği ile ilişkili bulunan Zoledronatın 4 mg'lık dozunun infüzyon süresi en az 15 dakika olmalıdır. Zoledronat tedavisi alan hastaların böbrek fonksiyonlarının takibi tedaviden önce ve tedaviden sonra laboratuvar ve klinik parametrelerinin periyodik olarak değerlendirilmesi şeklinde yapılır [42].

2.11.1 İskelet Dışı Yan Etkiler

Klinisyenler gastrointestinal sorunlar ile oral bifosfonat tedavisi arasında ilişki olduğunu savunsalar da prospektif randomize bir çalışmada bifosfonat kullanımıyla gastrointestinal problemlerin artış göstermediği ortaya çıkmıştır. Oral bifosfonatların intestinal kanalda çok az miktarda emilmesinden dolayı gastrointestinal mukoza yüksek oranda bifosfonatlar ile temas halinde olmaktadır. Özellikle etidronat ve klodronatın kullanılan yüksek miktarları diyareye sebep olurken bu durum daha düşük miktarlarda kullanılan yeni bifosfonatlar için geçerli değildir [43].

Mukozal iritasyon ayrıca bulantı, kusma, epigastrik ağrı, yanma, reflü ve dispepsi gibi istenmeyen tabloya neden olmaktadır. Daha nadir olmakla beraber oral pamidronat veya alendronat kullanımından sonra daha ciddi seyredebilen özofajial ülserasyonun sık geliştiği bildirilmiştir. İlacın düzgün kullanımına bağlı

bu belirtiler de azaltılabilir. Özofajiyal hastalığı olan veya yutma güçlüğü çeken kişilerde önlem olarak oral bifosfonat kullanımı sakıncalıdır [43].

Atrial fibrilasyon gelişimine sebep olacak faktörler varlığında veya geçirilmiş atrial fibrilasyon hikayesi varsa, hastalığa eğilimi hızlandırdığı düşünüldüğünden bifosfonat reçete edilirken dikkat edilmesi önerilmektedir. Buna karşın; FDA alendronat, risedronat, ibandronat ve zoledronik asit ile yapılmış plasebo kontrollü tüm klinik çalışmaları incelediğinde bifosfonatlar ile atrial fibrilasyon arasında açık ve kesin bir ilişki olmadığı sonucuna ulaşmış ve hekimlerin bifosfonatlarla ilgili tutumlarını değiştirmemesini önermiştir [19].

Bifosfonatlar herhangi bir değişiklik olmadan, filtrasyon ve proksimal tubuler sekresyon yoluyla böbreklerden atılırlar. İlacın IV kullanımı sonrasında ulaşılan yüksek bifosfonat kan konsantrasyonları akut renal sorunlara yol açabilirken, oral kullanım ilacın terapötik dozlarında bu tablo görülmemiştir [19].

Yeterli sayıda klinik çalışma olmadığı için 30ml/dk'dan düşük kreatinin klirensi olan olgularda, her türlü bifosfonat tedavisinden kaçınmak uygundur. Bifosfonat tedavisi öncesinde renal fonksiyonların gözden geçirilmesi, infüzyonun uzun süreye yayılması ve uygun doz ayarlamaları ile komplikasyonlar en aza indirilebilir [44].

Etidronat, klodronat gibi ilk dönem bifosfonatların IV olarak hızlı uygulanmasında bifosfonatlar böbrek tubuluslarında kalsiyum-bifosfonat kompleksleri halinde çökerek osteoklastlardaki apoptotik benzeri etki göstererek renal toksisite meydana getirirler. Yüksek dozlarda alınan bifosfonatlarda akut tubuler nekroz ve böbrek yetersizliği oluşabilir. İlacın kesilmesiyle sıklıkla böbrek işlevlerinde düzelme görülmesine rağmen geri dönüşümsüz böbrek hasarı da gelişebilmektedir [41].

Yüksek doz ve kısa infüzyon süresi ile ilişkili olarak zoledronat, renal toksisitesi en yüksek bifosfonattır. Renal yarılanma ömrünün uzun olması nedeniyle böbreğin hasar onarımı için yeterli zaman bırakmaz ve biriken ilaç

renal toksisiteye yol açar. Hastalarda %9-13 oranında akut böbrek hasarı gelişmiş, olguların böbrek biyopsilerinde diffuz tubuler atrofi saptanmış, interstisyel nefrit bulgularına rastlanmamıştır. Ağır renal toksisite riski nedeniyle zoledronatın böbrek işlevleri bozulmakta olan hastalarda veya nefrotoksik ilaç kullanmakta olan hastalarda kullanılmaması önerilmektedir [41].

Akut faz reaksiyonları; yüksek ateş, titreme, kas ağrısı, eklem ağrısı gibi IV bifosfonat uygulamaları ile ilişkili olan kısa süreli reaksiyonlardır. Uygulama sonrası %10 oranında görülür, yeterli doza ulaşıldığında oral uygulamalarda da izlenebilir. Semptomlar infüzyondan 28-36 saat sonrasına kadar devam edebilir ve sonrasında 2-3 günde kendiliğinden geçer. Daha sonraki alımlarda semptomların hem görülme sıklığı hem de şiddeti azalma eğilimindedir. Bu tipik akut tablo özellikle daha çok IV kullanılan bifosfonatlar ile (pamidronat,zoledronat ve ibandronat) görülse de hafif ve orta derecedeki reaksiyonlar aylık veya haftalık olarak kullanılan oral bifosfonat tedavisinin başlangıcında da görülebilmektedir. Tedavisinde semptomların ortaya çıkmasını engellemesi ve süreyi kısaltmasından dolayı asetaminofen tercih edilebilir [45].

Bifosfanatların gözde en sık görülen yan etkisi konjunktivittir, bunun yanında irit, sklerit ve üveit gibi çeşitli oküler inflamasyonlar da izlenebilir. Tedavi gerektirmez, semptomlar için nadiren antiinflamatuvar bir göz damlası önerilebilir Oral kullanımda parenteral kullanıma kıyasla yan etkiler daha az görülür [19].

Bifosfonat tedavisinin başlangıcında görülen hipokalsemi normal koşullarda bifosfonat tedavisi devam ederken düzelebilir. Oral bifosfonatların kullanımı güçlü bifosfonatların IV kullanımına göre daha az semptomatik hipokalsemiye neden olur ve ilaç alımını takiben günler içinde hipokalsemi görülmeye başlayabilir. Proflaktik olarak bifosfonat tedavisine başlamadan 2 hafta önce D vitamini ve kalsiyum takviyesi yapılabilir. Buna rağmen zoledronik asit ile tedavi edilen değişik malign durumların %8 inde semptomatik hipokalsemi ve hipomagnezemi görülmektedir [45].

2.11.2 İskelete Ait Yan Etkiler

Bifosfonat tedavisini takiben herhangi bir zamanda ortaya çıkabilen, her zaman birliktelik göstermeyen kemik, eklem veya kas ağrıları tedavinin kesilmesiyle tamamen düzelebilir veya yavaş ve tam olmayan bir iyileşme gösterebilir. Yapılan bir çalışmada kemik ve kas sistemi ağrılarının zoledronat ile karşılaştırıldığında plasebo kullananlara göre daha sık olduğu bildirilirken; alendronat, risedronat ve ibandronat kullanımında semptomların görülme oranı plasebo grubu ile benzerlik göstermektedir [45].

Hastalarda diabetes mellitus varlığı, kronik steroid kullanımı, kalça veya dizde osteoartrit bulunması bifosfonat kullanımı süresince kırık oluşumu için predispozan faktörlerdir. Bu tablodaki kırıklar sıklıkla basit, transvers veya oblik şekilde izlenebilmektedir [4].

2.12. Çene Kemiklerinin Bisfosfonatlara Bağlı Nekrozu (BRONJ):

Günümüzde diş hekimlerini ilgilendiren en önemli yan etki; bisfosfonata bağlı çenelerde oluşan kemik nekrozudur. Bu klinik problem bisfosfonatların daha fazla kullanımına bağlı olarak artık daha sık izlenmektedir. Genelde yüksek doz IV bifosfonat kullanan hastalarda görülmektedir, osteoporoz tedavisinde kullanılan düşük doz bifosfonat kullanımında görülme oranı daha azdır [44].

A.W. Eckert ve arkadaşları tarafından bifosfonatla ilişkili çene osteonekrozu olan 24 hastanın analiz edildiği bisfosfonatın yan etkisini araştıran klinik çalışmada oluşan nekrozların çoğunlukla aminobisfosfonatların kullanımından sonra görüldüğü fark edilmiştir [46].

2003 yılında BRONJ ilk kez Marx ve arkadaşları bisfosfonat kullanımına bağlı maksilla, mandibula veya her iki çenede ağrılı kemik açıklığı ile kendini gösteren 36 olgu üzerinde yürüttüğü deneysel çalışmanın sonucu olarak ilk kez bildiri olarak yayınlamış ve böylelikle BRONJ, ilk kez Marx ve Stern tarafından tanımlanmıştır [1].

Urade M. ve ark. Avrupa ve Amerika'yla karşılaştırma yaptıklarında Japonya'da BRONJ' un vaka sayısının daha az, ama her geçen yıl arttığını belirtmişlerdir. Japonya'da Avrupa ve ABD'ye göre oral yoldan bisfosfonat alan hastalardaki BRONJ sayısının, IV yoldan bisfosfonat kullanan hastalarda oluşan BRONJ sayısına oranla daha fazla olduğunu bulmuşlar ve son olarak, BRONJ için henüz etkili bir tedavi yöntemi belirlenmediğini; hasta bilgilendirilmesinin, oral hijyen ve klinik derecelerine göre uygun tedavilerin öneminin üzerinde durmuşlardır [47].

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği 2009 yılında yayınladıkları makalede daha önce baş boyun bölgesinden radyoterapi almamış bifosfonat kullanmış yada kullanmakta olan hastaların çenelerinde 8 haftadan uzun bir süredir mukozada açığa çıkan kemik görüntüsünü "bifosfonatla ilişkili çene nekrozu" olarak tanımlamıştır [28].

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği (AAOMS), antirezorptif ve antianjiyojenik ilaçlarla ilişkili maksilla ve mandibuladaki osteonekroz vakalarındaki artışın sadece bifosfonatlarla ilişkili olmadığını başka ilaçlarla da ilişkili olduğunu rapor etmiş, BRONJ (bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw) terimini 2014 yılında yayınlanan makalede MRONJ (Medication-related osteonecrosis of the jaw) olarak değiştirmiştir. Daha önce baş ve boyun bölgesinden radyoterapi almamış antiresorptif ve antianjiyojenik ilaç tedavisi almış veya almakta olan hastaların çenesinde 8 haftadan fazla intraoral veya extraoral fistüllerle beraber olabilen mukozada açığa çıkan kemik görüntüsü MRONJ olarak tanımlanmıştır [3].

2.12.1. Bifosfonat İle İlişkili Osteonekrozun(BRONJ) Tanısı

BRONJ olgularının bazılarında açığa çıkmış kemik nekrozu olurken bazı olgularda kemiğin üzerini örten mukoza bütünlüğü henüz bozulmamış olabilir. Ancak nekrotik kemiğin üzerinde olan bu mukoza bölgesi enfeksiyon varlığını destekleyen eritem, ödem ve ağrı gibi bulgulara sahip olup zamanla

bütünlüğünü kaybedebilir. BRONJ vakalarında maksilla veya mandibulada sinir hasarına bağlı parestezi şikayetlerine rastlanabilir. Parestezi devamlılık göstermediği gibi mukoza bütünlüğünün bozulmadığı hastalarda paresteziyi destekleyecek herhangi bir patolojik bulgu panoramik radyografilerde izlenmeyebilir. Bu hastalarda ileri görüntüleme yöntemleri olan CT(Computed Tomography) ve MR(Manyetik Rezonans)'dan faydalanılabilir [2].

Bifosfonat kullanan hastalarda dental girişimi takiben veya kendiliğinden mukoza açılıp kemik açığa çıkabilir. Nekroz kemik, yüzeyi grimsi sarı renkte ve düzensizdir. Çevre yumuşak dokunun ağrılı, eritemli ve ödemli olmasının yanı sıra tabloya lenfadenopati, parestezi, komşu dişlerde mobilite, intraoral fistül gelişimi eşlik edebilir [45].

BRONJ gelişmesi halinde yaşanan estetik ve fonksiyonel bozukluklar, ilerleyen sinüse bağlı solunum yolu tıkanıklığı, ağrı, hastanın yaşam kalitesini olumsuz etkiler. Özellikle kemoterapi, kortikosteroid tedavisi gibi vücudun bağışıklık sistemini baskılayan tedaviler maksillada enfeksiyonun sinüzite ve komşu dokular aracılığıyla beyine yayılıp yaşamı tehdit eden komplikasyonların ortaya çıkmasına yol açabilir. Kontrol altına alınamayıp ilerleyen olgularda özellikle alt çenede kütanoz fistül gelişebilir. Kortikosteroid tedavisi gören hastalarda bifosfonat nekrozları çok daha şiddetli seyretmekte olup alt çenede patolojik fraktürler gelişebilir [48].

2.12.2. BRONJ Görüntüleme Teknikleri

Osteosklerotik, osteolitik, reaktif periostlu mikst lezyonların, patolojik fraktürlerin saptanmasında konvansiyonel dental radyografilerden faydalanılabilir. Metabolik kemik değişimlerinin ilk habercisi lamina duranın osteosklerozi şeklindedir [49].

BRONJ için en iyi tarama yöntemlerinden olan kemik sintigrafileri,CT ve manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri, sorunun erken tanısının yanı sıra sınırlarının belirlenmesine de yardımcı olur. Metastatik kanser veya multipl

myeloma hastalarında yapılan retrospektif bir çalışmada TC99 methylene diphosphonate ile kemik sintigrafisi çekilen olguların %66'sında radyoizotop tutulumu farklılığı saptanmış ve bu bölgelerde daha sonra BRONJ geliştiği bildirilmiştir. Görüntülerin dikkatli değerlendirilmesi BRONJ riski açısından hastaya yaklaşımda önemlidir. Görüntüleme yöntemlerinin sonuçları cerrahi olarak kemiğin rezeke edileceği nekrotik olgularda sınırların belirlenmesi açısından da önemlidir[49].

2.12.3. BRONJ Sıklığı

BRONJ, ilacın kullanım süresine, dozuna, veriliş yoluna (oral /i.v), ilacın nitrojen içeriğine, hastanın sistemik sağlık sorununa, kullandığı ilaçlara, ağız hijyenine, dental girişimlere göre farklı zamanlarda ve şiddette ortaya çıkar. BRONJ, kadınlarda erkeklere nazaran daha fazla izlenir. Kompakt kemik yapısından dolayı alt çene, üst çeneye oranla daha çok etkilenmektedir. BRONJ'un görülme sıklığı maksillada %16,7 ile %38,8, mandibulada %55,5 ile %83,3 arasında iken her iki çenede görülmesi ise %5,7 ile %14 olarak bildirilmektedir. BRONJ'un genellikle diş çekimi gibi dentoalveolar cerrahi sonrasında gelişebildiği gibi, %40 oranında spontan olarak kendiliğinden de oluşabildiği bildirilmektedir. Spontan gelişen lezyonlarda prognoz diğer tabloya göre daha kötüdür [46].

Oral mukozanın ince olduğu mandibular ve palatinal torus ve mylohiyoid çıkıntının bulunduğu posterior mandibular, spontan kemik açılımlarında çenelerde en çok etkilenen bölgelerdir. Bifosfonatı I.V yoldan kullanan hastaların çenelerinde BRONJ görülme sıklığının %0.8 ile %28 oranında iken, oral bifosfonat kullanan hastalarda %0.09 ile %0.34 oranında olduğu izlenmektedir [2].

Klinik olarak yıllardır var olmasına rağmen BRONJ patofizyolojisi henüz tam açıklanamamıştır. Son yıllarda yapılan çalışmalar, fonksiyon esnasında zarar görmüş kemiğe infiltre olan enflamatuar hücrelerin çevre dokuda PH'nın

düşmesine ve buna bağlı olarak ortaya çıkan asidik ortamın kemik matriksiyle bifosfonat arasındaki bağın kopmasına yol açtığı, serbest kalan bifosfonatların çevre doku için son derece toksik olduğu, yumuşak dokunun yıkılıp kemiğin ağız ortamına açılmasıyla sonuçlandığını göstermektedir[48].

Kullanılan antibiyotikler ilacın antianjiyotik etkisi nedeniyle ağız floradaki mikroorganizmaların açığa çıkan kemiğe yerleşmesi, üremesiyle oluşan biyofilm tabakasını aşip nekrotik kemiğe ulaşamadığından iyileşmeye etki göstermemektedir. Son çalışmalarda çıkartılan nekrotik kemiğin incelenmesinde aktinomiçes suşlarına rastlandığı bildirilmektedir. İleriki çalışmalarda bu enfeksiyon teorisi desteklendiği takdirde erken enfeksiyon bulgularının saptanıp tedavisinin gerçekleştirilmesiyle BRONJ tedavisinde önemli gelişme sağlanabilir [1].

2.12.4. BRONJ Risk Faktörleri

BRONJ gelişiminde risk faktörleri arasında ilacın çeşidi, kullanım yolu, dozu ve tedavi süresi yer almaktadır. 2010 yılında yayınlanan bir çalışmada, I.V zoledronat kullanan hastalarda BRONJ görülme sıklığı % 8.6, I.V pamidronat kullanan hastalarda ise %7.3 olarak bildirilirken her iki ilacı kullanan hastalarda bu oran % 21 olarak gözlenmiştir [6].

Belirgin linea mylohyoidea, torus ve ekzostoz varlığı BRONJ için hazırlayıcı etkenler olup gelişiminde rol oynayan lokal risk faktörler arasındadır. Dental risk faktörleri arasında kötü ağız hijyeni, periodontal hastalıklar, abse oluşumu, uyumsuz protezler, taşkın ve kötü yapılmış restorasyonlar, başarısız endodontik tedaviler, geniş kemik yüzeyleri açığa çıkaran cerrahi işlemler, yüksek seviyeli vazokonstiktör katkılı anestetik solüsyon kullanımları sayılabilir [1]

BRONJ oluşumunda bağışıklık sistemi, dokuların kanlanması, yaş, cinsiyet, onkolojik durum, anemi, damarsal hastalıklar, sigara tüketimi, diabet,

kortikosteroid kullanımı, östrojen tedavisi, alkolizm ve kemoterapi hikayesi sistemik risk faktörleri olarak sınıflandırılabilir [50].

2.12.5. BRONJ Tedavisi ve Koruyucu Önlemler

BRONJ hastalarında tedavi planı, ağrının azaltılması, yumuşak ve sert dokuda oluşan enfeksiyonun kontrol altına alınması ve hastalığın ilerlemesinin durdurulmasını hedefler. Bifosfonat kullanan hastaların tedavi planını oluşturabilmek için ilk olarak hastalığın şiddeti ve önerilen tedavi planı belirlenmelidir [6, 28, 51].

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği(AAOMS)'nin 2009 yılında ilk defa daha sonra AAOMS-2014 Position Paper ve International Consensus Guidelines 2015 raporunda belirtilen BRONJ'un evrelerine göre risk kategori önerisi dikkate alınarak ve tedavi protokolü yayınlanmıştır [3, 28, 52]

Tablo 2.3. BRONJ'un evrelerine göre risk kategorisi ve tedavi protokolü[1]

EVRE	KLİNİK SEMPTOMLAR
0.EVRE	Klinik olarak nekrotik kemik yok, nonspesifik klinik bulgular ve semptomlar var.
1.EVRE	Klinik olarak enfeksiyon bulgusu olmadan, asemptomatik hastalarda ekspoze ve nekrotik kemik var.
2. EVRE	Pürülan drenaj olmadan, ekspoze kemik bölgesinde eritem ve ağrı bulguları ile seyreden enfekte ekspoze nekrotik kemik var.
3. EVRE	Ağrı olan hastalarda nekrotik ve açığa çıkmış kemik, aşağıdaki klinik bulgulardan birinin veya daha fazlasının varlığı; <ul style="list-style-type: none"> -alveolar kemik alanının dışında ekspoze ve nekrotik kemiğin genişlemesi (mandibulanın alt sınırı, ramus, maksillar sinüs ve maksillanın zigomatik çıkıntısı) sonucu patolojik fraktür oluşması; -ekstra-oral fistül; -oroantral ve/veya oronazal bağlantı; veya mandibulanın alt sınırı veya sinüs tabanında osteolizisin genişlemesi
0. EVRE	Tedavi endikasyonu bulunmamaktadır. Ağız hijyeni eğitimi gerekmektedir.
1. EVRE	Antibakteriyel ağız gargarası, klinik takip, ağız hijyeni eğitimi ve devam eden bifosfonat tedavi endikasyonlarının gözden geçirilmesi
2. EVRE	Geniş spektrumlu antibiyotiklerle semptomatik tedavi, antibakteriyel gargara, ağrı kesiciler ve yumuşak doku travmasını engellemek için yüzeysel debridman
3. EVRE	Antibakteriyel ağız gargarası, antibiyotik tedavisi ve ağrı kesici, enfeksiyon ve ağrının giderilmesi için cerrahi debridman veya rezeksiyon

Akut enfeksiyon bulgularının var olduğu BRONJ olgularında genel olarak yaklaşım antimikrobiyal tedavidir. Bu tedavideki hedef semptomların hafifletilmesidir. Penisilin ilk tercih edilen antibiyotiktir, Eikenella ve Moraxella'ya karşı etkisiz, Aktinomyces'lere karşı zayıf etkili olduğundan klindamisin tercih

edilmemektedir. İnvaziv cerrahi uygulamalar genelde durumun daha da kötüleşmesine yol açar. Penisilin veya ikinci jenerasyon sefalosporinler, klorheksidin gargaralar, periyodik minör debridman ve yara yerinin düzenli yıkanması, tedavinin temelini oluşturmaktadır [1].

BRONJ olguları antimikrobiyal tedavi ve beraberinde yapılan minör debridman tedavisine çoğunlukla olumsuz yanıt verir. Deri ve mukozanın beslenmesi üzerine lazer tedavisinin etkinliği birçok araştırmacı tarafından in vivo ve in vitro çalışmalarda gösterilmiştir. Bu araştırmalarda, lazer biyostimülasyon tedavisinin, BRONJ olgularında özellikle yumuşak dokuda gelişen enflamasyonun kontrol altına alınıp ağrının hafifletilmesinde önemli katkı sağladığı gösterilmiştir [53, 54].

BRONJ'un yeni tedavi yaklaşımlarında cerrahi öncesinde tetrasiklin kullanımı, CT ve transilluminasyon tekniği rehberliğinde nekrotik kemiğin rezeksiyonu önerilmektedir. Böylece antibiyotiğin ulaştığı vital kemikte ultraviyole ışık altında floresan yansıma olacağından ameliyat esnasında cerrahinin gerçekleştirileceği sınırlar daha rahat belirlenmektedir. Bakteriler elimine edilerek, doku iyileşmesini stimüle ettiğinden dolayı kemik rezeksiyonu Er:YAG(erbium-yttrium- aluminium garnet) laser de yapılabilir [2].

Kanser hastalarında şiddetli kemik ağrısı, kırık riski veya hiperkalsemi hastalığının seyrinde önemli olduğundan bifosfonat tedavisi ertelenememekte ve hastalar bifosfonat tedavisi sonrası dental komplikasyonları hakkında her zaman bilgilendirilememektedir. Barker ve ark.'larının 2007 de yaptıkları bir çalışmada multiple myeloma nedeniyle I.V bifosfonat tedavisi görece hastaların %54'ünün bifosfonat tedavisi öncesinde diş hekimlerine yönlendirilmediğini rapor etmektedir. BRONJ gelişmesini engelleyen koruyucu önlemlerinin başında hastaların kullanmakta oldukları ilaç ve ağız sağlığının önemi hakkında bilgilendirilmesi gelmektedir [55].

Bifosfonat kullanan hastalarda uygulanacak dental tedavi, ilacın cinsine, kullanım şekline, dozuna, süresine ve dişlerin tedavi ihtiyacına göre

değişmektedir. Bifosfonat tedavisine başlamadan önce ağız ortamının sağlıklı hale getirilmesi ve bunun sürekliliğinin sağlanması en idealidir. Bu yaklaşım diş hekimleri ve onkologlar tarafından ilke olarak benimsenmeli ve hayata geçirilmelidir. Bu amaçla, 2009 yılında AAOMS'un BRONJ için düzenlediği ve 2014 yılında MRONJ için güncellediği protokol uygulanmaktadır. Bu protokolle amaç, hastaları bifosfonat kullanımına başlamadan önce değerlendirmek, tedavi etmek ve kemiği oluşabilecek enfeksiyondan korumaktır. Günümüzde bifosfonat tedavisi alan hasta sayısının artması ve BRONJ riskinin varlığı, dental tedavilerde diş hekimlerinin uygulamalarını daraltmaktadır [3, 28].

Dental tedavisi planlanan hastalarda vazokonstrüktörsüz lokal anestetiklerin tercih edilmesi, periostun devamlılığın sağlanması, cerrahi tedavilerin mümkün olduğu kadar az kemiğin açığa çıkacağı şekilde planlanması, olabildiğince çekim yerine dişlerin kanal tedaviyle ağızda tutulması, gerekli olduğunda çekimlerin tek tek farklı zamanlarda planlanması, çekim sonrası kalan kemik çıkıntılarının giderilip suturla yara ağzının yakınlaştırılması, pıhtının stabilizasyonunun desteklenmesi BRONJ için koruyucu önlemler arasında sayılabilir [28].

Çekim öncesi kemik yapım ve yıkımındaki bifosfonata bağlı baskılanmayı gösteren serum CTX (karboksi terminal telopeptid) değerlerinin gözden geçirilmesi, serum CTX değeri 150pg/mL ve üzerinde ise, minimal osteonekroz riski bulunduğu, bu değer altındaysa ise, hastanın doktoru ile konsültasyon yapılarak serum CTX değeri 150pg/mL veya üzerine gelene dek mümkünse 4-6 ay kadar ilaca ara verilip CTX değerinin normal aralığa gelmesinin sağlanması BRONJ'un önlenmesinde önemli rol oynamaktadır [56].

Tablo 2.4.Oral bifosfonat kullanan hastaların osteonekroz risk değerlendirmesi [1].

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

Mukozalara yönelik işlemlerde travmadan kaçınılması, kanamalı ve enfeksiyon riski olan tedaviler öncesinde mutlaka profilaktik amaçlı antibiyotik kullanılması, ağız gargaralarıyla antimikrobiyal tedavinin desteklenmesi, doku bütünlüğü oluşana kadar bu tedaviye devam edilmesi BRONJ oluşumunun önlenmesi açısından önemlidir [56].

Alınan tüm bu önlemlere rağmen yine de BRONJ gelişebilir. BRONJ, patofizyolojisi henüz tam olarak aydınlatılamamış bir durum olmakla beraber üzerinde çalışılması, çok iyi dökümantе edilmesi, sonuçların paylaşılması, verilerin eşliğinde klinikte hastalara yönelik bir korunma ve tedavi yaklaşımı protokolü geliştirilmesi gereken bir sorun olarak üzerinde çalışılan konu olmaya devam etmektedir [26].

2.13. Aktinomiçes Yapısı ve Özellikleri

Aktinomiçes türleri, filamentöz, gram pozitif ve dallanma büyüme gösteren anaerobik veya mikroaerofilik bakterilerdir. Geçmişte görünimleri nedeniyle fungal organizmalar olarak sınıflandırılmalarına rağmen, ökaryotik organizmalarda bulunan mitokondri ve çekirdek zarının bu organizmalarda bulunmayışı nedeniyle prokaryotik bakteriler olarak sınıflamaya dahil edilmişlerdir. En belirgin özellikleri pleomorfik olmalarıdır [57].

Aktinomiçes ile BRONJ arasında Koch kriterlerine dayanan bir ilişki vardır;

1. Mikroorganizma tüm hastalıklı organizmalarda yüksek oranda bulunmalı, sağlıklı organizmalarda ise bulunmamalıdır.
2. Mikroorganizma hastalıklı organizmadan ayrılıp (izole edilip), saf kültürde büyütülmelidir.
3. Kültürdeki mikroorganizmalar sağlıklı bir organizmaya nakledildiğinde hastalığa yol açmalıdır.
4. Aşılınmış hastalıklı deneysel ev sahibi organizmadan, mikroorganizma tekrar ayrılmalı (izole edilmeli) ve orijinal spesifik nedensel ajan (mikroorganizma) ile aynı olduğu tespit edilmelidir [5].

Aktinomiçes, BRONJ vakalarında 73.2% oranında izole edilmektedir. Aktinomiçes izlenen osteomyelit ile BRONJ ile beraber izlenen aktinomikoz vakaları klinik ve histopatolojik olarak benzerlik gösterir. Aktinomiçesler inflamatuvar hücrelerin olmadığı dokularda koloni oluştururlar. Normal floradaki mikroorganizma ile BRONJ'da izlenen mikroorganizma aynıdır [58].

Marx ve arkadaşları 79 hasta üzerinde yapılan histolojik çalışmada BRONJ ile yüksek miktardaki aktinomiçes kolonilerinin neden olduğu osteomyelit arasında benzerlik izlemişlerdir. Bu konuda yaptıkları histopatolojik değerlendirmelerde aktinomiçesin mi BRONJ'u tetiklediği yoksa BRONJ'un mu aktinomiçes sekonder kolonizasyonuna ve enfeksiyonuna neden olduğu konusunda kesin bir sonuca varamamışlardır [59].

Literatürde yapılan çalışmalar bifosfonatların antianjiyojenik özelliklerine bağlı inflamatuvar hücrelerin kemiğe geçememesinden dolayı aktinomiçes kolonilerinin kemiğe tutunma olasılıklarını ileri sürmüşlerdir [9].

Aktinomikoz terimi ilk kez 1877 yılında Bollinger tarafından sığırlarda, odun gibi sert ve şişkin bir dil veya çenenin iç şeklinde büyümesi ile karakterize fungus içeren çok sayıda granüler veya duta benzeyen opak, sarımsı

cisimlerden oluşan lezyonlarının varolduğu bir hastalık için kullanılmıştır. Botanik uzmanı Harz bu organizmaların gerçek birer kf olduğunu düşünmüş ve ışınsal fungus veya aktinomiçes bovis olarak isimlendirilmiştir. 1878 yılında Israel tarafından bu tabloya benzeyen bir mikotik hastalık insanlarda tanımlanmıştır. Bostroem 1891 yılında sığırlarda gözlemediği 7 aktinomikoz vakasından aerobik, pigmentli ve dallanma gösteren filamentöz bir organizma izole etmiştir. Wolf ve Israel aynı dönemde insanlara ait 2 vakadan aldıkları örnekte benzer şekilde dallanmış, fakat anaerobik ve pigmentsiz olan organizma tespit etmişler ve aktinomiçes israelii olarak adlandırmışlardır [60].

Aktinomiçes terimi aktino (ışın), mykes (fungus ve ya mantar) anlamına gelen terimlerden oluşmaktadır. Aktinomiçesler filamentöz gelişimlerinden dolayı mielyal koloniler meydana getirirler ve fungusların neden olduğu kronik, subkutanöz, granülamatöz apselere sebep olduklarından dolayı uzun süre mantar olarak kabul edilmişlerdir. Temel biyolojik özellikleri belirlendikçe bakteri olarak sınıflandırılmaları konusunda görüş birliğine varılmış ve sınıflamada bakteri olarak yer almaya başlamışlardır [60].

Aktinomieslerin bakteri sınıfına dahil edilmelerinin nedenleri arasında çekirdek zarlarının olmayışı(prokaryotik), filamentlerin uzunluğu 1 μm veya daha az oluşu, filamentlerin ince veya kalın basiller şeklinde segmentler halinde olması, hücre duvarlarında kf ve mayalar için karakteristik olan kitin ve glukunların olmayışı, antifungal ilaçlardan etkilenmeyip, antibakteriyel ilaçlara duyarlı olması, hücre zarlarında sterol olmayışı ve buna bağlı fungal antibiyotiklere karşı dirençli oluşu sayılabilir [61].

Aktinomiçes türlerinin hüresel morfolojileri genellikle hem difteroidal hem de filamentöz olarak tanımlanmıştır. Filamentöz olanlarda, 1 μm kadar genişlikte ve 10-50 μm kadar uzunlukta olan filamentler düz veya kıvrıktır ve farklı yönlerde dallanma gösterir. Filamentöz olmayanların elektron mikroskopik görünümlerinin, bazılarının uç kısımları şişkin olmakla birlikte (difteroidal), çeşitli

uzunluklarda (kısa olanlar 1.5-5.0 μm , uzun olan 5.0-10.0 μm) basiller formdaki çubuklardan ibaret olduğu bildirilmiştir [57].

Aktinomiçeslerde hücre zarının etrafını çeviren hücre duvarı, bakteriye şekil veren, selüloz içermeyen oldukça sert bir yapıdır. Büyüklüğü 1 nm olan bu yapı, yarı-geçirgen özelliğinden dolayı bakteri içinde sentezlenen ekzo-enzimleri ve metabolizma artıklarını dışarı verilebilmektedir [57].

Aktinomiçes gibi gram-pozitif bakterilerde, hücre duvarının % 50-90'ını sağlamlık ve sertliğini sağlayan peptidoglikan(murein) tabakası oluşturur. Gram-pozitif mikroorganizmalarda hücre duvarının kuru ağırlığının % 40-50'sini teikoik asit oluşturur ve peptidoglikan omurgasındaki (N-asetil muramik asit) NAMA molekülüne fosfodiester bağı ile bağlanır. Bu madde, hücre duvarının yüzeyinde bulunduğu için yüzey antijenini meydana getirir. Teikoik asit, Gram-negatif bakterilerde yoktur [62].

Aktinomiçes türlerinin hücre duvarları amino şekerler ve birkaç amino asitten oluşur. Hücre duvarı şekerleri glukoz, galaktoz, ramnoz, 6-deoksitaloz, fukoz ve mannozdur. Aktinomiçes israelii'nin hücre duvarında bulunan galaktoz, Aktinomiçes denticolens'in hücre duvarında bulunan ramnoz bu organizmalar için spesifik bir özelliktir [57].

Aktinomiçes türlerinde hücre zarı en dışta, proteinden yapılmış ve 2-3 nm kalınlığında olan elektron yoğun bir dış tabaka, ortada lipid karakterinde şeffaf bir ara tabaka, en içte ise dış tabaka ile aynı yapıda bir iç tabakadan oluşan mikroskobik olarak trilaminar yapıdadır. Aktinomiçes türlerinin bazılarının hücre duvarında yer alan diğer bir yapı da piluslardır(yüzey fibrilleri). Sadece gram-negatif mikroorganizmalarda bulunduğu düşünülen bu yapılar, son yıllarda yapılan çalışmalarda bazı aktinomiçes türlerinde, özellikle *Actinomyces viscosus*, *Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces israelii* de tespit edilmiştir. Hücreden dışarı doğru uzanan ortası boş ve ince filamentöz yapıdaki bu oluşumlar hareketli ve hareketsiz mikroorganizmalarda bulunabilmektedir [61].

Yüzey fibrilleri, organizmaların epitelyal hücelere, polimorfonükleer lökositlere (PMNL), ağızda diş yüzeyine ve diğer bakterilere yapışmasında, birbirleriyle kümelenmelerinde ve eritrositleri aglütine etmelerinde önemli bir rol oynarlar. Bu yapışma ve kümelenme olaylarında piluslardan başka *A. viscosus* ve *A. naeslundii* 'nin ürettiği dekstran ve levan denilen polisakkaritlerin var olması ve ortamdaki düşük pH sebebiyle kümelenmenin artması ve kümelenme sırasında hücre yüzeyinde bir takım değişikliklerin olması önemli rol oynamaktadır [62].

Sitoplazmaları sıvı karakterde olup organik ve inorganik maddelerden oluşmuştur. Aktinomiçes türlerinin sitoplazmasında sitoplazmik zardan köken alarak sitoplazma içine doğru uzamış olan mezozom bulunur. Mezozomların kromozomal replikasyon ve hücre bölünmesi gibi çeşitli görevleri vardır. Büyüyen hücrelerin sitoplazmalarında yoğun bir şekilde paketlenmiş sayısı ve büyüklüğü türlere göre değişen ribozomlar da bulunur [62]

Aktinomiçes türlerinin büyümeleri için gerekli olan minimal beslenme ihtiyaçları tam olarak bilinmemektedir. Organizmanın iyi bir gelişme göstermesi ya zengin bir biyolojik içeriğe sahip ya da çeşitli organik ve inorganik bileşikleri içeren karışık bir besiyerinde meydana gelmektedir [63].

Aktinomiçes türlerinin anabolik kapasiteleri sınırlı olduğundan, organik azota (peptitler ve/veya amino asitler), fermente edilebilen karbonhidrata, vitaminlere ve diğer üreme faktörlerine (inositol) ihtiyaç duyarlar. Besiyerine ilave edilen serum bu organizmaların gelişimine olumlu etki sağlamaktadır. Pürinler, pirimidinler ve diğer büyüme faktörleri türlere göre ya stimülatör ya da inhibitör olarak etki etmektedir. Örneğin, adenin ve timin *A. israelii* 'nin bir suşu için stimülatör görevi yaparken, guanin, ksantin ve urasil diğer bir suşunun üremesini inhibe etmektedir [63].

Bakteriler ihtiyaç duyduğu inorganik maddelerden biri de oksijen gereksinimlerine göre aerobik, fakültatif, mikroaerofilik ve anaerobik olmak üzere dört bölümde incelenir. Türlerine göre oksijen ihtiyaçları farklılık göstermektedir.

Örneğin, *A. viscosus*, *A. naeslundii* ve *A. odontolyticus* fakültatif anaerob iken, *A. israelii* ve *A. bovis* anaerob şartlarda iyi ürerler ve *A. meyeri* ise zorunlu anaeroptur. Oksijen gereksinimlerindeki farklılığa rağmen, bütün türlerin maksimum üreme için karbondioksit ihtiyacı duydukları bildirilmiştir. En ideal büyüme sıcaklığı ise 35-37 °C'dir [61].

Aktinomiçes türleri kemoorganotrofikler ve fermentatif metabolizmaya sahiptirler. Organik maddeleri anaerobik koşullarda ayrıştırarak biyosentez olayları için gereksinim duydukları enerjiyi, elde ederler. Fermentasyon genellikle çok yavaştır. Glukoz fermentasyonunun sonucu meydana gelen ürünler formik asit, asetik asit, laktik asit ve süksinik asittir. Aktinomiçeslerden bazıları fruktoz, dekstrin, galaktoz, laktoz, maltoz ve nişasta gibi molekülleri de fermente edilebilmektedir [63].

Aktinomiçes türlerinin üremeleri sırasında, yeni hücre duvarının sadece hücrenin uç kısımlarında sentezlendiği ve zarın merkez kısmının değişmeden kaldığı scanning-elektron mikroskobu (SEM) ve immünfloresan tekniğine göre yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Yeni oluşan duvar materyalinin bu şekildeki sentezi ile hücreler veya filamentler, bir uçtan (unipolar) ya da her iki uçtan (bipolar) büyüme gösterirler. Uzayan filamentler de daha sonra tomurcuklanma adı verilen septum oluşumu ile ayrılır [63].

Aktinomiçes türleri insanlarda en çok ağız boşluğunda, gastrointestinal sistemde izlenirken sonrasında seyrek olarak kadın genital sisteminde saptanmıştır. Yapılan çalışmalarda ağız boşluğu aktinomiçes türleri için başlıca doğal yaşama ortamı olarak gözlemlenirken bağırsak florasında aktinomiçes türlerine normal flora elemanı olarak rastlanmamıştır [62].

Abdominal aktinomikoz vakaları ve apandisitli hastalardan büyük oranda *Actinomyces israelii* 'nin izole edilmesi, bu organizmaların geçici olarak intestinal mukozada da gelişebileceğini göstermiştir. Aktinomiçes türlerinin, genital sistemin normal flora elemanı olup olmadığı konusunda Persson ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada bu organizmaların kadın genital

sisteminde bulunan komensal bir organizma olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca prostat, böbrek ve karaciğer gibi organlardan da aktinomiçes türleri izole edilmiştir [62].

2.14. Aktinomikoz

Çoğunlukla kommensal saprofit bakterilerin sebep olduğu zayıflamış konak savunmasını geçerek derin dokulara yayılım gösteren enfeksiyon aktinomikoz olarak tanımlanmıştır. Doku bütünlüğünün bozulduğu çoğunlukla dental, oral cerrahi ve travmaya bağlı olarak servikofasiyal bölgenin yanısıra vücudun herhangi bir yerinde de gözlenebilir [64].

Aktinomikoz tanısı klinik ve radyolojik bulgular ışığında etkenin gösterilmesi ile olur. Örneklerde sülfür granüllerinin (sarı renkte) varlığı araştırılır. Alınan granülün lam- lamel arası ezilmesi ile hazırlanan preparatta bakteriye ait dallanan flamanlar ve bunların uç kısımlarında yuvarlak veya oval şekillerde topuz benzeri şişlikler görülür. Bu flamanlar gram (+) boyanır. Aside dirençlilik özelliği göstermezler. Besiyerinde beyaz, yüzeylei kubbemsi ve molar diş görünümünde koloniler oluştururlar [64].

Aktinomikozun, servikofasiyal aktinomikoz, torasik aktinomikoz, abdominal aktinomikoz, pelvik aktinomikoz olmak üzere başlıca 4 klinik şekli vardır. Aktinomikozisin ayırıcı tanısı tüberküloz, malign tümöral oluşumlar ve mantar enfeksiyonu gibi farklı lezyonların yanı sıra üst çeneyi nadir tutmakla birlikte minör tükrük bezlerinin neoplazmları ve lenfoma ile yapılır. Klinik ve radyolojik bulgulara ek olarak mikrobiyolojik ve histolojik incelemeler de tanı koyulmasına yardımcı olur. Servikofasiyal aktinomikozda sıklıkla servikal lenfoadenopati izlenir ve malign neoplazmlarla ile ayırıcı tanısında bu klinik bulgudan sıklıkla faydalanılır [65]

Literatürde, radyoterapinin aktinomikoz enfeksiyonun gelişiminde predispozan faktör olduğu düşünölmektedir. Radyoterapi sonrası ilgili bölgenin vaskölarizasyonun azaldığı tespit edilmiş olup hiperbarik oksijen tedavisinin

enfeksiyon bölgesinde vaskülarizasyonun artmasını sağlayacağı rapor edilmiştir [63].

Aktinomikoz enfeksiyonlarının tedavi seçeneği olarak cerrahi debridman sıklıkla tercih edilmektedir. Ayrıca seçilen tedavi metodunun asıl amacı olarak anaerobik ortamı değiştirmek, organizma sayısını azaltmak ve fistül yollarını eksize etmek belirlenmiştir. Yumuşak dokuda nekroze dokuların ve nadiren etkilenmiş lenf nodlarının eksizyonu yeterli olurken, kemik tutulumu olan vakalarda lezyon boyutlarına bağlı olarak basit küretaj ve dekortikasyon uygulanabilir [65].

Aktinomikoz tedavisinde cerrahi debridmana ek olarak geniş spektrumlu antibiyotik uygulanabilir. Antibiyotiklerin lezyonun içerisindeki mikro bakteri kolonilerine penetre olabilmesi için intravenöz (IV) olarak yüksek dozda kullanılmaları uygundur. Antibiyotik olarak genelde klindamisin ve penisilin grupları tercih edilmektedir. Ayrıca bazı vakalarda tetrasiklin türevi antibiyotikler kullanıldığı rapor edilmiştir. Yapılacak olan medikal tedavi uzunluğu klinik ve patolojik yanıtı bağlıdır ve buna göre belirlenir [65].

2.15. Aktinomiçes ve BRONJ ilişkisi

Ağız mukozasının normal florasında bulunan aktinomiçes BRONJ gelişimde önemli rol oynamaktadır. Mukoza yüzeyinde kaldığı sürece herhangi bir hastalık oluşturmazken, mukozaya bariyerini geçtikten sonra oral dokulara ve çene kemiğine yayılır. Aktinomiçes dokularda kronik inflamasyon, tümör benzeri doku, yıkım ve osteolizis benzeri tablolar oluşturur. Çene osteomyelitisinde olduğu gibi BRONJ olgularında da koloniler, açığa çıkmış çene kemiği yüzeylerinde tanımlanır ve gelişim gösterirler. BRONJ izlenen kemiğe ait biyofilmde çoklu sayıda bakteri ve diğer suşlar izlenmektedir fakat aralarında en baskın olan populasyon actinomyces grubudur. BRONJ patogeneğinde bu bakteri grubunun nasıl bir etki oluşturduğu henüz bilinmemektedir. Tanısında

doku kültürü, patolojik ,mikrobiyolojik ve histolojik incelemeler yardımcı olmaktadır [66].

Aktinomiçeslerin neden olduğu aktinomikozun 4 adet klinik formu olsa da diş hekimleri ve maksillofasial cerrahları ilgilendiren tipi servikofasial aktinomikozdur. BRONJ ile beraber izlenen aktinomikoz yavaş ve sinsi gelişen bir klinik tablo gösterir. Genellikle sekonder olarak enfeksiyon yoksa ağrı izlenmemektedir. Öncesinde yumuşak dokuda var olan şişlik perimandibular ve submandibular bölgeye yayılım gösterirken, etkilenen bölgedeki deri dokusu kırmızıdan mora değişen bir hal alabilmektedir. Kronik enflamasyon ile birlikte derinin perforasyonunu takiben ekstraoral fistüller oluşabilmektedir. BRONJ izlenen kemiğe ait biyopsi örneğinde aktinomiçes tanısı çok spesifiktir. Alınan örnek incelendiğinde güneş ışınları morfolojisinde sülfür granülleri izlenmektedir. Enfeksiyonun ilerlemesiyle çene kemikleriyle beraber baş boyun bölgesindeki lenf nodları etkilenmektedir [5].

Ağız boşluğunda açığa çıkmış kemik biyofilm ilişkili hastalıklara sebep olacak birçok bakterial ve fungal kolonilere maruz kalmaktadır. Rutinde kemik 750'nin üzerinde tanınmış bakteriye mağruz kalsa da sonrasında birçoğuna direnç geliştirmiştir. BRONJ'a ait boş lakünlerde ve nekrotik kemikte actinomyces sp.ve az sayıda da olsa diğer mikroorganizmalar bulunmaktadır. Actinomyces israelli periapikal enfeksiyon,diş taşı,ilerlemiş periodontitis,enfekte kanallar ve dental biyofilmde bulunurlar. Ağız boşluğunda osteonekroz ile ilişkili bu ve bunun gibi patojenik mikroorganizmalar çene kemiklerine direk ve indirek mekanizmalar ile yıkıma sebep olmaktadır. Bu mekanizmalar; asit ve proteaz ile kemiğin hücresel olmayan bölümünde yıkım oluşturmak, hücreye girerek kemik yıkımını stimule etmek, kemik matrix sentezini inhibe etmek şeklinde sıralanabilir [7]

Bakterilerin osteoblastları istila etmesi sonucunda hücrelerde fonksiyonel bozukluk ve apoptozis oluşur. Buna bağlı olarak kemik yenilenmesinde düzensizlik meydana gelir. Kemik yıkımından sorumlu kimyasal mediatörlerden

olan porin ve kollajen yıkım enzimi olan kollajenaz bakteriler tarafından üretilir [31]

Gram pozitif boyama ile görülen aktinomiçesler kemik yüzeyinde en çok izlenen koloniler olmasının yanısıra kronik enfeksiyondan da sorumludurlar. BRONJ tablosunda alınan örneklerin incelenmesi sonucunda aktinomiçes kolonilerinin dışında Parvimonas, Peptostreptococcus sp, Fusobacterium, Atopobium, Streptococcus, Actinomyces, Candidaalbicans, Lactobacillus, Candidaglabrata, Eikenella, Prevotella, Porphyromonas, Bacteroides melaninogenicus ve Enterococcus faecalis gibi başka mikroorganizmalar da izlenmektedir[67].

3. MATERYAL VE METHOD

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 21.01.2015 tarihli GO 15/03 numaralı etik kurul onayı alınarak gerçekleştirilmiştir.

Yapılan çalışmada Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı kliniğinde Ocak 2012 – Haziran 2014 tarihleri arasında takip edilen 115 hastadan çoğunluk olarak kanser, az sayıda romatolojik ve osteoporotik hastalıkları sebebiyle bifosfonat türü ilaç kullanmış ve çene kemiğinde osteonekroz olmuş 70 hastanın 21'inde görülen aktinomikozun histopatolojik kayıtları retrospektif olarak incelenmiştir.

Dosya incelemelerinde hastaların yaşı, cinsiyeti, sistemik hastalıkları, medikal onkolojik durumu, hastanın radyoterapi veya kemoterapi alıp almadığı, kullanılan bifosfonatın adı, bifosfonatın türü, bifosfonatın kullanım süresi, bifosfonatın kullanım şekli, bifosfonat kullanımına bağlı gelişen kemik nekrozunun(BRONJ) hangi evrede olduğu, BRONJ bölgelerinde aktinomikoz varlığının histopatolojisi ve aktinomikoza yönelik uygulanmış olan tedavi yöntemleri hastalara özel düzenlenmiş BRONJ takip formları aracılığıyla kaydedilmiştir.

Takip ettiğimiz hastalar BRONJ oluşumu ile aktinomikoz izlenmesi arasında ilişki olup olmadığı açısından değerlendirilmiştir. Bu değerlendirmedeki parametrelerimiz; cinsiyet, medikal onkolojik durum, fraktür varlığı, bifosfonat kullanım şekli ve süresi, BRONJ evresi, bifosfonatın etken maddesi, BRONJ lokalizasyonu, histopatolojik olarak aktinomikoz görülüp görülmemesi ve başka mikroorganizmaların izlenip izlenmemesi olarak belirlenmiştir.

Normal rutin muayeneden sonra kliniğimize başvuran bifosfonat kullanmış veya kullanmakta olan tüm hastalardan detaylı anamnez alınmış olup bifosfonat kullanan hastalar için hazırlanmış takip formları ile yapılan işlemler, hasta semptomları ve klinik bulgular kaydedilmiştir. Hastalar 2009 yılında

American Association of Oral and Maxillofacial Surgery(AAOMS) tarafından hazırlanan BRONJ'a ait evrelendirme sistemine göre kategorize edilmiştir. Eğer hastada ekspoz kemik olmamasına rağmen nonspesifik belirti ve bulgular izlendiyse Evre 0 olarak değerlendirilmiş, BRONJ gelişme riskine bağlı hastalar takipe alınmıştır. Hastada açığa çıkmış nekrotik kemik tablosuna herhangi bir enfeksiyon bulgusu eşlik etmiyorsa Evre 1 olarak, tabloya ağrı ödem tarzında enfeksiyonu gösteren semptomlar eklenmişse Evre 2 olarak değerlendirilmiştir. Evre 2 ye ek olarak alveol kemik sınırını aşan ve patolojik fraktürlere yol açabilen kemik ekspozu ve /veya ekstraoral fistüller ile karakterize osteolizis görülmüşse Evre 3 olarak nitelendirilmiştir ve kayıt edilmiştir.

Panoramik radyografide izlenen radyolojik bulgularla evreler desteklenmiştir. Sekester sınırlarının tam tayini gereken, kırık ihtimali olan, ısrarcı enfeksiyon takibi yapılan hastalarda panoramik filmin yanısıra bilgisayarlı tomografi(BT) ile detaylı radyolojik değerlendirme yapılmıştır. Hastaların BRONJ evresine göre debridman, biyopsi veya takip endikasyonu konulmuştur. Biyopsi yapıldıktan sonra ortaya çıkan bakteriyel kolonilere göre antibiyotik tedavisinin başlanılmasına karar verilmiştir. Dental işlemler öncesi hastalar sistemik hastalığı ile ilgili takip edildiği kliniğe konsulte edilmiştir. Konsültasyon cevabındaki öneriler doğrultusunda hastalara rutin antibiyotik profilaksisi altında diş çekimi ve sonrasında primer kapatma yapılarak iyileşme sağlanmıştır.

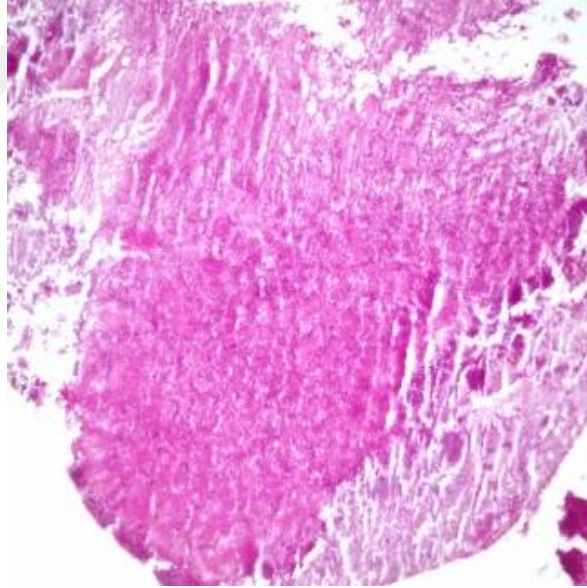
Eğer hastalar rutin olarak bifosfanat tedavisi alıyorsa ve devam edecekse konsültasyona ek olarak kemiğe yönelik işlemler öncesinde hastalardan CTX değerleri bakılarak kemik turnoverı hakkında bilgi edinilip CTX 'in güvenli aralıkta olması koşuluyla çekim yapılması tercih edilmiştir. Debridman yapılacak olan hastalarda öncelikle sekester radyolojik olarak değerlendirilmiştir. Sekester sınırları belirginleştiyse debridman ve biyopsi aynı anda yapılmaya karar verilmiştir. Eğer sekester sınırları belirgin değilse ve akut bir enfeksiyon söz konusuysa, akut durum kontrol altına alınana kadar antibiyotik verilmiş, antibiyotik kesdikten 2 hafta sonra derin kemik biyopsisi yapılmıştır.

Öncelikle mukoza kaldırıldıktan ve yüzeysel kemik uzaklaştırıldıktan sonra derin kemikten steril bir ronger ile alınan kemik örneği histopatolojik inceleme açısından değerlendirilmesi için, içinde %10'luk formaldehit bulunan patoloji kabına yerleştirilmiştir. Aktinomiçes tanısı konulan hastalar Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'na konsülte edilerek gerekli olan tedavi planlaması yapılmıştır. Elde edilebilen mikrobiyolojik ve histopatolojik bulgulara göre antibiyotik tedavisi planlanmıştır. Özellikle aktinomiçes izlenen hastaların enfeksiyonu ilgilendiren kan değerleri dikkate alınarak yaklaşık 4 haftalık hospitalizasyonu sonrası oral antibiyotik protokolü ile 6 aylık takibine devam edilmiştir. Antibiyotik protokolünde dirençli olmayan suşlarda, kan değerleri de dikkate alınarak, Amoksisilin+Klavulanik asitin 3x1 veya 2x1 şeklinde kullanımı hastalara önerilmiştir.

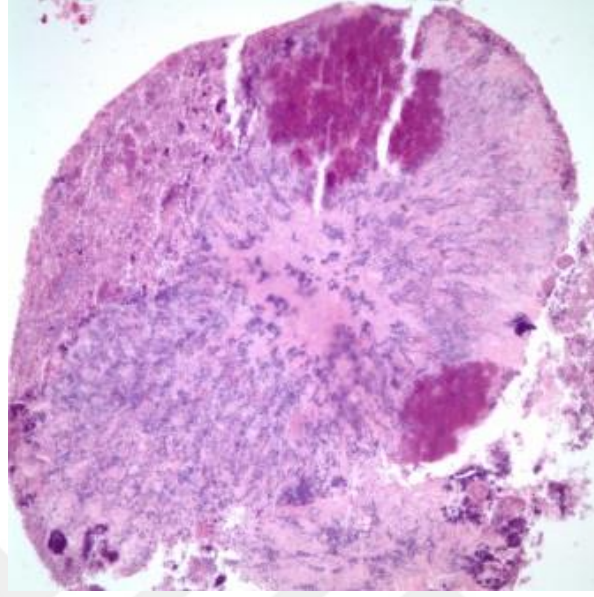
Biyopsi ile debridmanın aynı anda yapılmadığı antibiyotik tedavisi ile enfeksiyon kontrolü sonrası sekester sınırları belirginleşen, debridman planlanan, radyolojik bulgularla desteklenen vakalarda sekesterotomi yapılmıştır. Alınan sekester patolojiye gönderilmiş, altındaki derin kemikten alınan örnek anaerob kültürde incelemeye alınmıştır. İlgili bölgedeki derin kemikten alınan sürüntü, lam üzerinde direk mikroskopi incelenmiş ve aktinomiçes kolonileri tespit edilmiştir. Aktinomiçes varlığında hastalara tekrar hospitalizasyon ve sonrasında oral antibiyotik tedavisi önerilmiştir. Aktinomiçes veya diğer kolonilerin saptanmadığı hastalar ise normal antibiyotik tedavisiyle 15 gün izlenip daha sonra antibiyotik tedavisine ara verilerek normal takibe alınmıştır.

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı laboratuvarında alınan örneklerin tümü boyut, şekil ve yüzeysel anormallikleri açısından öncelikle makroskopik olarak incelendi. Örnekler önce %10 'luk tamponlu formaldehit solüsyonu ile tespit edildikten sonra %10'luk formik asit çözeltisi içinde kemik doku yumuşayınca kadar bekletildi. Rutin patolojik

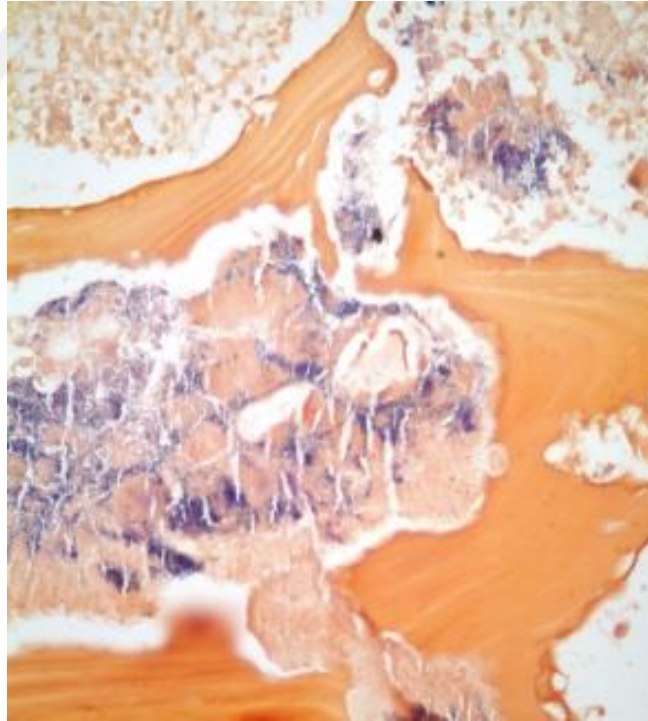
takibin ardından, parafin bloktan elde edilen 4 µm kalınlığındaki kesitler rutin Hematoksilen-eozin (H&E) ile boyanarak ışık mikroskobunda (Olympus BH-1) değerlendirildi. Periodik asit Schiff (PAS) boyamasında aktinomiçes kolonileri magenta boyanarak belirginleştirdiğinden ve Grocott methenamine silver gümüşleme (GMS) boyamasında ise siyaha boyandığından aktinomiçes fibrilleri daha belirgin ve karakteristik hale gelmektedir. Bunlara ek olarak gram boyama da uygulanabilmektedir. Bu nedenle bazı inatçı vakalarda Hematoksilen-eozin (H&E) boyamaya ek olarak bu yöntemler de tercih edildi. Olgular osteonekroz, nötrofil ve aktinomiçes kolonilerinin varlığı açısından irdelendi. Kemik doku içinde ışınal tarzda dizili filamantöz çomakçıklardan oluşan, zaman zaman sülfür granüllerinin eşlik ettiği globoid bakteri kolonileri aktinomiçes ile uyumlu olarak kabul edildi.



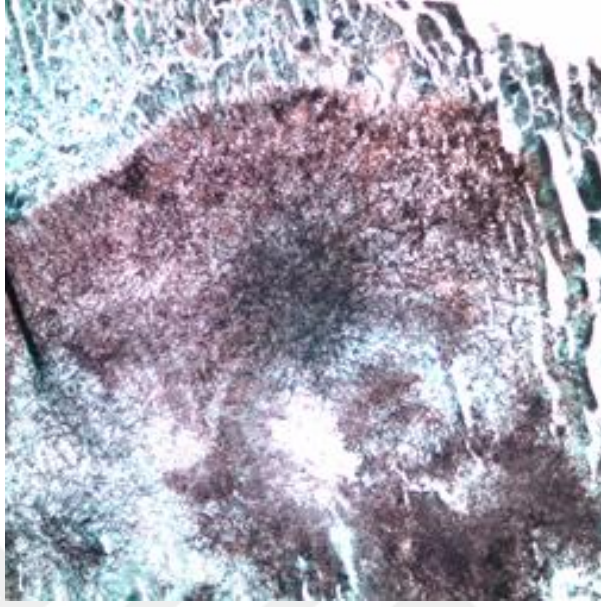
Şekil 3.1. Aktinomiçes kolonileri. Globoid mor renkli fibriler görünümde bakteri kolonileri Aktinomiçes kolonileri için karakteristiktir (H&E, 400x).



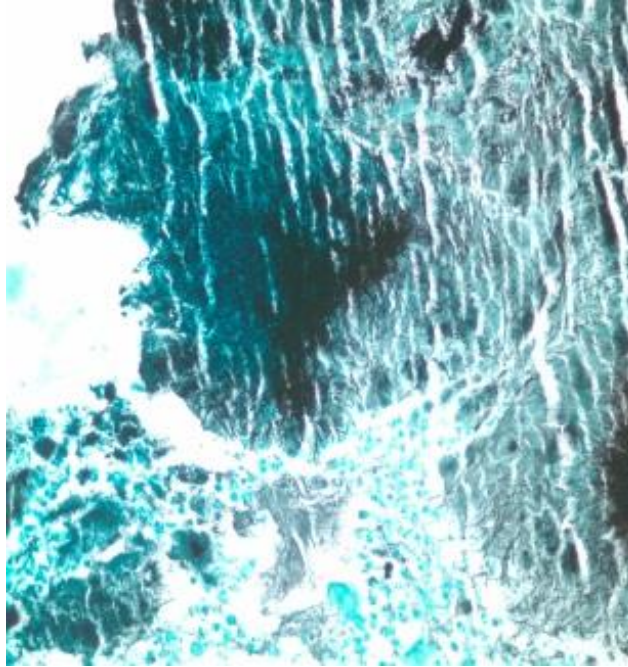
Şekil 3.2. Periodik asit Schiff boyamasında Aktinomiçes kolonileri magenta boyanarak belirginleşir (PAS, 400x).



Şekil 3.3. Gram negatif Aktinomiçes kolonileri (Gram, 400x)



Şekil 3.4. Grocott methenamine silver gümüşleme boyamasında Aktinomiçes kolonileri siyah boyanırlar.



Şekil 3.5. Fibriler görünüm daha belirgin hal alır (GMS, 400x).

Aktinomiçes görülen BRONJ hastaları Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda değerlendirildi. Klinikte hastaların tüm fizik muayeneleri yapıldı ve ayrıntılı hikayeleri alındı. Bifosfonat kullanan kişilerin ilaç kullanım sıklıkları, altta yatan hastalıkları, kanserin durumu net olarak değerlendirildi. Daha sonra ağız muayenesi fistül yolunun açık olup olmamasına göre değerlendirildi.

Hastalar sistemik muayenelerinden sonra başka bir enfeksiyon varlığı açısından araştırıldı. Her gelişlerinde hastaya tam kan, sedimantasyon, C-Reaktif Protein (CRP) gibi inflamatuvar belirteçler, aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) gibi karaciğer hasar bulguları, üre kreatinin gibi böbrek hasar bulgularına ait testler istendi. Bu testlerle verilen tedavilerin karaciğer veya böbrekte oluşturabileceği hasarlar tanımlanmaya çalışıldı. Kreatinin değerinin bazal değerden (erişkin ≤ 1.2 mg/dl, 5 yaş altı ≤ 0.5 mg/dl.) bir kat yükselmesi akut böbrek yetmezliği olarak değerlendirilip uygun tedavi ve araştırmaya gidildi. Enfeksiyon açısından parenteral tedavi gerektiren ağır hastalar (grade 3 ve grade 4 hastalar) yatırılarak, tedavi intravenöz (ampisilin 1 gr+sulbaktam 500 mg 4x1) olacak şekilde uygulandı ve parenteral tedaviye en az 2 hafta devam edildi. Ortanca 3 hafta tedavi verildikten sonra oral tedaviye geçildi. Oral tedavi (amoksisilin 875 mg+ klavulanik asit 125 mg 2x1) olacak şekilde 6 ay süreyle planlandı. Tedavi dış hekimliği ile beraber ortak karar alınarak kesildi. Tedavi sürecinde hastaların ilaca bağlı yan etkileri düzenli olarak takip edildi. Bu süre zarfında hastalarda antibiyotiğe bağlı ciddi yan etki yaşanmadı.

Ocak 2012 – Haziran 2014 tarihleri arasında izlenen hastalardan elde edilen veriler yardımıyla tanımlayıcı istatistikler (sayı, yüzde, ortalama, standart sapma, ortanca, minimum, maximum) hesaplanmıştır. Sayısal verilerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilk testiyle değerlendirilmiştir. Normal dağılımı uygun olan değişkenler için karşılaştırmalarda parametrik test olan iki ortalama arasındaki farkın anlamlılık testi normal dağılıma uygun olmayanlar için parametrik olmayan test Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik (nitel) verilerin karşılaştırılmasında ki kare testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 115 hastaya ait takip formundan, klinik muayene ve radyolojik kayıtlardan elde edilen verilere göre 70 hastaya BRONJ tanısı konulmuştur.

Tablo 4.1. BRONJ tanısı konulan hastaların cinsiyetlere göre, yaş dağılımı, yaş ortalaması, kemoterapi ve radyoterapi alıp almadığı

Cinsiyet	Sayı	% Oran	Yaş dağılımı	Yaş ortalaması	KT var Sayı %	KT yok Sayı %	RT var Sayı %	RT yok Sayı %
Kadın	42	60	22 - 80	55.12 ± 13.28	16 (38.1)	26 (61.9)	22 (52.4)	20 (47.6)
Erkek	28	40	47 - 82	66.29 ± 9.31	12 (42.9)	16 (57.1)	12 (42.9)	16 (57.1)
Toplam	70	100	22 - 82	59.59 ± 13.1	28	42	34	36

BRONJ görülen 70 hastada kadın hasta popülasyonu [42 hasta(%60)] erkek hasta popülasyonuna [28 hasta(%40)] oranla daha fazladır. Toplam 28 kemoterapi alan hastanın 16(%38.1)'si kadın 12(%42.9)'si erkektir. Toplam 34 radyoterapi alan hastaların 22(%52.4)'si kadın 12(%42.9)'si erkektir. Radyoterapi alan hastalardan 1 kadın 1 erkek olmak üzere toplam 2 hastada primer endikasyon nedeni nazofarenks kanseridir. Bu hastaların 1 yıllık damar yolu ile alınmış zolendronat tedavi hikayesi de bulunmaktadır. BRONJ görülen hastalarda kadınların yaş ortalamasının (55.12±13.28) erkeklerin yaş ortalamasından (66.29 ± 9.31) daha küçük olması istatistiksel açıdan anlamlı bulunmuştur. (p=0,0001<0,05)

Tablo 4.2. BRONJ görülen hastaların bifosfonat türüne göre hasta dağılımı ve hiperbarik oksijen tedavisi

Bifosfonat türü	Kullanım şekli	Hasta sayısı %	HBO2 Tedavisi
Zoledronat	IV	67 (%95,7)	4
Alendronat	Oral	2 (%2,9)	-
Ibandronat	Oral	2 (%2,9)	-
Klodronat	Oral	2 (%2,9)	-

BRONJ görülen 70 hastadan 67(%95.7)'si intravenöz zoledronat, 2(%2,9)'si oral alendronat, 2(%2,9)'si oral ibandronat, 2(%2,9)'si oral klodronat kullanmaktaydı. Zoledronat kullanımına bağlı BRONJ izlenen 67 hastanın 42'sine hiperbarik oksijen tedavisi öngörülmüş ve konsülte edilmiştir. Ancak hiperbarik oksijen tedavisi alan hastalarda klinik olarak iyileşmede belirgin bir farklılık izlenmemiştir. BRONJ izlenen 67 hastanın bazılarında cerrahi öncesi konsültasyonları sonucunda, zoledronata ara verildiği sırada yine bifosfonat içerikli oral kemoteropatlere onkologların tedavi planı içerisinde devam edilmiştir. Alendronat kullanan 1 hastada zoledronat kullanımına onkoloğu tarafından devam edilmiştir. 2 hastada ise sadece ibandronat kullanılmıştır.

Tablo 4.3. BRONJ tanısı var olan ve olmayan hastaların ortalama zoledronat kullanma süresi ve implant sayısı

BRONJ	implant var Sayı %	implant yok Sayı %	Zoledronat kullanma süresi(ay) ortanca(min-max)
Var	4 (%5,7)	66 (%94,3)	24 (4-180)
Yok	0 (%0)	45 (%100)	24 (1-72)

Bifosfonat tedavisi alan ve takibimizde olan 115 hastanın 4 tanesinin maksilla ve mandibulasında implant destekli protezler bulunmaktaydı ve bu hastaların hepsinde BRONJ izlenmekteydi. Hastaların çoğuna bifosfonat tedavisi almadan önce dental implant uygulanmıştır. 1 hastada mandibuladaki implantlar bifosfonat tedavisi öncesi yapılmış ve bifosfonat tedavisi başlangıcından 2 yıl sonra ilgili bölgede damar içi zoledronat kullanımına bağlı BRONJ tespit edilmiştir. Aynı hastada zoledronat tedavisi alırken dış merkezde üst çenesine 2 adet dental implant uygulanmıştır. Hastanın ilgili bölgesinin 1,5 yıllık takibi sonucunda klinik ve radyolojik olarak herhangi bir BRONJ bulgusuna rastlanılmamıştır. Takip edilen hastaların ilaç kullanım süreleri dikkate alındığında zoledronat dışında kalan ilaçların (alendronate, klodronat, ibandronat) kullanıldığı hasta sayıları istatistiksel olarak anlamlılık ifade etmediğinden yalnız zoledronat kullanım süreleri değerlendirilmiştir. BRONJ görülen hastalarda zoledronat kullanma süresi (4-180 ay) ve bu aralığın ortancası 24 olarak değerlendirilirken, BRONJ görülmeyen hastalarda zoledronat kullanma süresi (1-72 ay) ve bu aralığın ortancası 24 olarak değerlendirilmiştir. BRONJ varlığının ve yokluğunun zoledronat kullanma süresiyle ve bu aralığın ortancasıyla arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p=0,045<0,05$).

Tablo 4.4. BRONJ görülen hastaların bifosfonat kullanım şekli ile aktinomiçes varlığı arasındaki ilişki

Kullanım şekli	Kişi	%	Aktinomiçes var	%	Aktiomiçes yok	%
Sadece ORAL	4	5.7	1	4.8	3	6.1
Sadece IV	63	90	18	85.7	45	91.8
ORAL & IV	3	4.3	2	9.5	1	2.1
TOPLAM	70	100	21	100	49	100

BRONJ izlenen 70 hastanın 4(%5.7)'ü sadece oral yolu ile, 63(%90)'ü sadece intravenöz yol ile, 3(%4.3)'ü ise hem oral hem de intravenöz yol ile bifosfonat tedavisi almıştır. 70 BRONJ hastasının 21 tanesinde yapılan histopatolojik incelemeler sonucu aktinomiçes izlenmiştir. Aktinomiçes izlenen 21 hastanın 18(%85.7)'i sadece intravenöz yol ile, 2(%9.5)'si hem intravenöz hemde oral yol ile 1(%4.8)'i sadece oral yol ile bifosfonat tedavisi almaktadır. Kullanım şekilleri göz önüne alındığında intravenöz bifosfonat kullanan 63 BRONJ hastasının 18'inde aktinomiçes izlenmiştir. Bifosfonatın kullanım şekli ile aktinomiçes görülme oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.($p=0,402 >0,05$)

Tablo 4.5. BRONJ görülen hastalarda onkolojik tanı ile aktinomiçes arasındaki ilişki

Onkolojik tanı	Kişi	%	Aktinomiçes var	%	Aktinomiçes yok	%
Prostat ca	22	31.4	6	28.6	16	32.7
Meme ca	19	27.1	7	33.3	12	24.5
Multiple myelom	7	10	0	0	7	100
Osteoporoz	7	10	1	4.8	6	12.2
Renal ca	5	7.1	2	9.5	3	6.1
Akciğer ca	3	4.3	0	0	3	6.1
Diğer	7	10	5	23.8	2	4.1
Toplam	70	100	21	100	49	100

Takip edilen hastalardan en çok BRONJ, primer hastalığı prostat kanseri [22 hasta (%31.4)] olan hastalarda görülürken, en az akciğer kanseri [3 hasta (%4.3)] olan hastalarda görülmektedir. BRONJ olan hastalarda aktinomiçes kolonileri en çok primer hastalığı meme kanseri [7hasta (%33.3)] olan hastalarda

rastlanırken, multiple myelom ve akciğer kanseri teşhisi bulunan hastalarda ise aktinomiçes üremesi izlenmemiştir. Onkolojik medikal tanı ile aktinomiçes görülme sıklığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

($p= 0.031 < 0.05$)

Tablo 4.6. BRONJ görülen hastaların kullandıkları bifosfonat türü ile aktinomiçes arasındaki ilişki

Bifosfonat türü	Kişi	%	Aktinomyces var	%	Aktinomyces yok	%
Zoledronat	67	95.7	21	100	46	93.6
Alendronate	2	2.9	0	0	0	0
Ibandronat	2	2.9	0	0	0	0
Klodronat	2	2.9	0	0	0	0

70 BRONJ hastasının 21'inde görülen aktinomiçes kolonilerinin hepsi zoledronat kullanan hastalarda görülmektedir. Alendronat, ibandronat ve klodronat kullanan hastalarda aktinomiçes izlenmemiştir. İlaçların içerisindeki etken madde ile aktinomiçes görülme sıklığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.549 > 0.05$).

Tablo 4.7. BRONJ görülen hastaların cinsiyet ve aktinomiçes arasındaki ilişki

Cinsiyet	Kişi	%	Aktinomiçes var	%	Aktinomiçes yok	%
Bay	28	40	9	42.9	19	38.8
Bayan	42	60	12	57.1	30	61.2
Toplam	70	100	21	100	49	100

Aktinomiçes izlenen 21 hastanın 9(%42.9)'u erkek, 12(%57.1)'si kadın popülasyonundan oluşmaktadır. Kadınlarda daha fazla aktinomiçes izlense de cinsiyet ile actinomyces arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır($p=0.794>0.05$).

Tablo 4.8. BRONJ görülen hastaların fraktür ile aktinomiçes arasındaki ilişki

Fraktür	Kişi	%	Aktinomiçes var	%	Aktinomiçes yok	%
Var	4	5.7	3	14.3	1	2
Yok	66	94.3	18	85.7	48	98
Toplam	70	100	21	100	49	100

BRONJ görülen 70 hastanın 4(%5.7)'ünde, aktinomiçes izlenen 21 hastanın ise 3(%14.3)'ünde fraktür izlenmiştir. Toplamda 4 adet fraktür hastasının 3(%75)'ünde aktinomiçes izole edilmiştir. Fraktür ile aktinomiçes arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. ($p=0.078>0.05$).

Tablo 4.9. BRONJ görülen hastaların BRONJ evreleri ile aktinomiçes arasındaki ilişki

BRONJ Evre	Kişi	%	Aktinomiçes var	%	Aktinomiçes yok	%
Evre 1	20	28.6	5	23.8	15	30.6
Evre 2	20	28.6	4	19.1	16	32.7
Evre 3	30	42.9	12	57.1	18	36.7
TOPLAM	70	100	21	100	49	100

BRONJ görülen 70 hastanın 30(%42.9)'sine evre 3, 20(%28.6)'sine evre 2, 20(%28.6)'sine evre 1 tanısı konulmuştur. Aktinomiçes en çok 12(%57.1) evre 3'te görülmüştür. BRONJ evresi ile aktinomiçes arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.270>0.05$).

Tablo 4.10. BRONJ görülen hastaların BRONJ lokalizasyonu ile aktinomiçes arasındaki ilişki

BRONJ lokalizasyonu	Kişi	%	Aktinomiçes var	%	Aktinomiçes yok	%
Max ant-premolar	12	17.1	4	19	8	16.3
Max post	11	15.7	1	4.8	10	20.4
Mand ant-premolar	11	15.7	4	19	7	14.3
Mand posterior	36	51.4	12	57.1	24	49
Toplam	70	100	21	100	49	100

Takip edilen 70 hastanın 36(%51.4)'sında mandibular posterior bölgede, 12(%17.1)'sinde maksiller anterior ve premolar bölgede, 11(%15.7)'inde mandibular anterior ve premolar bölgede, 11(%15.7)'inde maksiller molar bölgede BRONJ izlenmiştir. En fazla BRONJ mandibular molar bölgede izlenirken, BRONJ ile ilişkili aktinomiçes en fazla mandibular posterior bölgede [12 hasta (%57.1)], en az maksiller posterior bölgede [1 hasta (%4.8)] rastlanmıştır. BRONJ lokalizasyonu ile aktinomiçes arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p=0.349>0.05$).

Tablo 4.11.Takip edilen tüm hastaların genel tedavi planlaması

TOPLAM 115 Hasta	BRONJ VAR [70 (%60.8)]	Antibiyotik+bilgilendirme	[9 (%12.9)]
		Antibiyotik +debridman	[29 (%41.4)]
		Aktinomiçes tedavisi	[21 (%30)]
	BRONJ YOK [45 (%39.2)]	Sadece bilgilendirme yapıldı.Oral hijyen eğitimi verildi.	

Bifosfonat tedavisi alan ve takip edilen toplamda 115 hastanın 70(%60.8)'inde BRONJ izlenirken, 45(%39.2)'sinde ise klinik ve radyolojik olarak BRONJ tablosu mevcut değildi. BRONJ bulunmayan hastalara, kullandığı ilacın yan etkisi olarak, ileride olabilecek dental tedavilere bağlı veya kendiliğinden gelişebilecek BRONJ tablosuna ait riskler anlatıldı. Ağız hijyen eğitimi verildi. BRONJ izlenen hastalarda buldukları evrelere ve içerdikleri suşlara göre tedavi planlaması yapıldı. 9(%12.9) hastaya antibiyotik +bilgilendirme, 29 (%41.4) hastaya antibiyotik +debridman ve 21 (%30) hastaya aktinomiçes tedavisi uygulanmıştır. Debridmanın ardından primer kapatma uygulanmıştır. Dokularda kemoterapotiklerin etkisine bağlı yumuşak doku yetersizliği bulunan, fibrotik dişeti ve reaktif periosta bağlı primer kapatma sağlanamayan hastalarda xeroform tampon kaviteye uygulanarak sekonder iyileşme ile takip edilmiştir. Aktinomiçes tedavisinde hastaların kan değerleri dikkate alınarak yaklaşık 1 aylık hospitalizasyonları sonrası oral antibiyotik protokolü ile ortalama 6 aylık takibine devam edilmiştir.Diğer hastalara da kan değerleri dikkate alınarak antibiyotik protokolünde Amoksisilin+Klavulanik asitin 3x1 veya 2x1 şeklinde kullanımı hastalara önerilmiştir.

Tablo 4.12. Aktinomikoz tedavisi alan hastaların tedavi protokolleri ve sonuçları

HASTA NO	CERRAHİ TEDAVİ	HOSPİTALİZASYON + IV TEDAVİ	ORAL ANT. KULLANMA SÜRESİ	SONUÇ	ONKOLOJİK TANI
1	Debridman 3 kez	2 kez	12 ay	İyileşti	Meme ca
2	Debridman	1 kez	6 ay	İyileşti	Meme ca
3	Debridman	-	6 ay	İyileşti	Meme ca
4	-	-	6 ay	İyileşti	Prostat ca
5	-	1 kez	6 ay	İyileşmedi (Lenfoma nüks)	Lenfoma
6	Debridman	1 kez	6 ay	İyileşti	Prostat ca
7	Debridman	1 kez	6 ay	İyileşti	Osteoporoz
8	Debridman 6 kez	2 kez	12 ay	İyileşti	Meme ca
9	Debridman	1 kez	6 ay	İyileşti	Tiroid ca
10	Sekestromi	2 kez	18 ay	İyileşmedi (Takipsizlik)	Prostat ca
11	Debridman	1 kez	6 ay	İyileşti Rezeksiyon	Prostat ca
12	Debridman	1 kez	12 ay	İyileşti (Protezi yapıldı)	Meme ca
13	Debridman	1 kez	6 ay	İyileşti	Meme ca
14	Debridman	2 kez	12 ay	İyileşti (Protezi yapıldı)	Tiroid ca
15	Debridman	-	6 ay	İyileşti	Renal ca
16	Sekestromi	-	12 ay	İyileşti	Lenfoma
17	Debridman	1 kez	12 ay	İyileşmedi (Takipsizlik)	Renal ca
18	-	1kez	Düzensiz ant. kullanımı	İyileşmedi	Prostat ca
19	Debridman	-	6 ay	İyileşti	Prostat ca
20	-	-	6 ay	İyileşmedi (Takipsizlik)	Meme
21	-	-	-	Ex	Nazofarinks

BRONJ bölgesinde patolojik ve mikrobiyolojik incelemelerde aktinomiçes tanısı konulan 21 hastadan 16'sına cerrahi müdahale uygulanmıştır. Meme kanseri nedeniyle zolendronat tedavisi almış 2 hastada aktinomiçes rekürrensi izlendiği için birden çok cerrahi uygulanmış olup 2'inci kez hospitalize edilmişlerdir. Takipleri sırasında idame ettirilen oral antibiyotik tedavisinin ardından tam iyileşme enfeksiyon bölümünün değerlendirdiği kan değerleri ile birlikte desteklenmiştir. Takip edilen 21 hastanın 15'inde tedaviye olumlu cevap alınırken, 5'inde herhangi bir iyileşme görülmemiş, 1 hasta ise onkolojik durumu nedeniyle takip sırasında kaybedilmiştir. Aktinomikoz tablosu izlenen hastalarda iyileşmenin olmamasının nedenleri çoğunlukla hastalara bağlı gelişmiştir.

Hastaların 1'inde düzensiz antibiyotik kullanımı, 1'inde onkolojik primer hastalığın rekürrensi, 3'ünde hastanın takip randevularına uymaması söz konusu olmuştur. Ancak tek bir hasta bütün tedavi protokolleri uygulanmasına rağmen aktinomikoz yönünden iyileşme sağlanmamıştır. İyileşme gösteren 2 hastanın protetik tedavisi yapılmıştır, kontrollerde herhangi bir olumsuz durum ile karşılaşılmemiştir



5. TARTIŞMA

Bifosfonatlar, doğrudan kemik yıkımından sorumlu osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek etki gösteren ilaç grubudur. Bifosfonatların kemiğin hidroksiapatit kısmına yüksek bağlanma kapasitesi vardır. Sistemik dolaşımdan çok çabuk geçerek özellikle osteoklastik aktivitenin yoğun olduğu kemik mineral yüzeylerinde lokalize olurlar [1].

Bifosfonatlar sadece osteoklast hücrelerine etkili olmayıp osteoblastik aktiviteyi de engellerler. Ayrıca ekstrasellüler matriksteki tümör hücre tutulumunu, tümörün invazyonunu engelleme ve/veya tümör hücresinin apoptozu gibi antitümör etkileri de bulunmaktadır. Bifosfonatlar fizyolojik dozlarda uygulandıklarında, kemiğe olan spesifik afinitelerinden dolayı yeni oluşan kemikte ve osteoklastların yakınında birikir. Bifosfonatlar aynı zamanda vasküler obliterasyona neden olan anjiogenezisi engelleyecek aktiviteye sahiptirler [1].

Bifosfonatların başlıca yan etkileri mandibula ve maksillada osteonekroz, mide rahatsızlıkları, özofagus enflamasyonu ve erozyonu, ateş ve grip belirtileri, elektrolit bozukluğu, kas ve kemik ağrılarıdır[1]. Nitrojen içeren bifosfonatları kullananlarda çok yaygın olmamakla beraber gastrik mukozada yaralanma izlenebilmektedir [68]. Landesberg ve ark yapmış oldukları bir invitro çalışmada pamidronatın terapötik dozunda epitel hücrelerde toksik etki gösterdiği belirtilmiştir [69].

Bifosfonat kullanan hastalarda en sık görülen klinik belirti ve semptomlar; diş ağrısı, protez vuruğuna benzeyen orofasiyal ağrı, trismus, yumuşak dokuda şişlik ve enfeksiyon, dişlerde sallanma ve fistülizasyondur [70]

BRONJ oluşumunda rol oynayan faktörlerden birisi de yumuşak doku toksisitesi ve yara iyileşmesinin bozulmasıdır. Scheper ve ark.yaptıkları invitro bir çalışmada zoledronata bağlı olarak gingival fibroblastlar ve keratinositlerde

apoptosis izlenmiştir [71]. Yapılan başka bir çalışmada farelerin ağız mukozasındaki keratinositlerde pamidronata bağlı hücre yenilenmesi ve yara yeri iyileşmesinde klinik olarak inhibisyon görülmüştür [69].

Lazarovici ve ark.yaptıkları bir çalışmada, BRONJ hastalarının 56'sında ekspoze kemik, 74'ünde etkilenmiş alanda ağrı, 17'sinde hastada genellikle submandibular alanda şişlik ve fistül ile karakterize ekstraoral bulgular bulmuşlardır [72].

Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada zolendronat alan grupta %100, alendronat alan grupta ise %72.7 oranında mukozal bütünlük bozulmuştur. Aynı çalışmada canlı kemikte gruplar arası vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) baskılanması immünohistokimyasal olarak incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır [73].

Hoefert ve ark. yaptıkları bir çalışmada scanning elektron mikroskopisinde hastaların çene kemiğinde mikroçatlaklar değerlendirilmiştir. Bifosfonat kullanıp BRONJ gelişen hastada %54, bifosfonat kullanıp BRONJ gelişmeyen hastada %29, bifosfonat almayıp osteoporoz olan hastada %17 oranında mikroçatlak izlenirken, bifosfonat kullanmayan osteoradyonekroz veya osteomyelitli hastanın çene kemiğinde hiçbir mikroçatlak izlenmemiştir [74].

Damar obliterasyonunun BRONJ patogenezinde uzun dönemde önemli bir faktör olduğu düşünülse de bir çalışmada vakaların sadece üçte birinde obliterasyon görülmüştür [5].

Yapılan bir çalışmada 22 BRONJ hastasının 17'sinde çekilen diş bölgesinde inflame ağrılı yumuşak doku ile beraber sarı-beyaz kemik açıklığı, 1 tanesinde kemik açıklığı olmaksızın ağrı ağrılı inflame doku, 4 hastada rutin dental kontrolde farkedilen asemptomatik kemik açıklığı, 15 hastada nekrotik kemik ve gingivada püy ve eksuda varlığı, 4 hastada fistül varlığı, 10 hastada şişlik, 4 hastada mobil dişler, 1 hastada mental sinirde parastezi izlenmiştir [75].

Jacobsen ve ark. 110 bifosfanat ve RANK ligand inhibitörü kullanan hastada yaptıkları çalışmada, hastaların %74'ünde klinik olarak nekrotik kemik açıklığı, %23'ünde fistül oluşumu, %75'inde ağrı, %100'ünde enfeksiyon bulguları kaydedilmiştir. Vakaların %72'sinde ise aktinomiçes kolonileri tespit etmişlerdir [76].

Danneman ve ark. kemik metastazı ve hiperkalsemi nedeniyle intravenöz bifosfonat kullanan 14 hastayı takip etmiş ve 13 hastada ekspozite nekrotik kemik, 11 hastada şiddetli ağrı, 6 hastada inferior alveolar sinirde hipoestezi, 14 hastada inflamatuvar değişiklikler, 4 hastada yumuşak doku apsesi izlemişlerdir [77].

Yapılan bir çalışmada diş çekimine bağlı sonrasında BRONJ görülen 17 hastanın %41'si molar diş çekimine bağlı iken, %9'unda ön bölgedeki dişlerin çekimine bağlı BRONJ gelişmiştir. Bu hastaların 1 tanesi çekim öncesi antibiyotik almış fakat 16 tanesi herhangi bir antibiyotik almamıştır [75].

Bizim yaptığımız çalışmada en sık görülen klinik belirti ve semptomlar; ağrı, asemptomatik kemik açıklığı, parastezi, yumuşak dokuda şişlik ve enfeksiyon, dişlerde mobilite ve fistülizasyon şeklindedir. Meme kanseri nedeniyle 4 yıl zoledronat tedavisi almış bir hastada metastaza bağlı femur kırığı meydana gelmiştir.

Dixon ve ark. farklı bölgedeki kemik remodeling oranlarını incelediklerinde, alveolar krette tibiaya göre 10 kat, mandibulanın inferior sınırındaki kemiğe göre 5 kat ve mandibular kanal seviyesindeki kemiğe göre ise 3-5 kat daha fazla remodeling gerçekleştiğini tespit etmişlerdir. Sonuç olarak çene kemiklerinde daha fazla oranda bifosfonat tutulumu olduğunu ve bifosfonatların daha yüksek konsantrasyonlarda kolaylıkla biriktiğini belirtmişlerdir. Aynı zamanda bu çalışma yetişkin iskeletindeki herhangi diğer bir

kemiğe göre alveolar kemiğin daha çok osteoklastik kemik rezorpsiyon-remodeling ve yenilenmesiyle karşı karşıya olduğunu da göstermiştir [78].

Bu bulgular aynı zamanda diagnostik kemik görüntülemesinde, alveolde ortodontik olarak hareketlendirilen dişler çevresinde Tc 99 MDP radyonükleotidin yüksek oranda tutulumunun izlendiği diğer çalışmalar ile uyum göstermektedir. Normal okluzyon durumunda, kök apeksin ve furkasyon bölgesinin tepesinde baskı kuvveti gözlemlenirken, geriye kalan periodontal ligament fibrilleri boyunca takip edilen lamina durada gerilim kuvvetleri meydana gelir. Bu kuvvetler karşısında lamina duranın yeniden şekillenmesi normal bir cevap olarak gerçekleşir. Fakat hasta yeterli miktarda bifosfonat almış ve absorbe etmişse ozaman lamina dura yeniden şekillenemez hipermineralize hale gelir [1].

Çalıştığımız hasta grubunda özellikle BRONJ lezyonlarının evre 1 grubunda yapılan radyografik incelemelerde dişlerin etrafındaki lamina duralarda ciddi oranda hipermineralizasyon izlenmekteydi.

Literatürde çoğu çalışmada diş çekimi BRONJ gelişmesinde en önemli hazırlayıcı faktör olarak gösterilmektedir. Periodontal hastalık veya protez travmasında BRONJ oluşumunda önemli bir risk faktörü olduğu olgu raporlarında belirtilmiştir [79]. Ancak bu etkenlerin hiçbiri olmaksızın da BRONJ kendiliğinden spontan olarak gelişebilmektedir. Hastanın bifosfonat tedavisinin önemine ve alınması gereken dental önlemlere özen gösterilmediğinde yapılan diş çekimleri BRONJ 'a neden olmaktadır [1].

Yapılan bir çalışmada oral bifosfonat kullanımına bağlı BRONJ gelişen 30 hasta etyolojik faktörlere göre sınıflandırılmış ve tedavi sonrası durumları değerlendirilmiştir. BRONJ 10 hastada mylohyoid ridge, palatal ve lingual torusa bağlı spontan olarak oluşmuştur [80].

Yapılan çalışmaların çoğunda BRONJ izlenen olguların büyük bir kısmında ortak unsur doku devamlılığının bozulması ve alveol kemikte meydana gelen travma ve inflamasyondur. Meydana gelen yaralanmaya bağlı cevap

olarak rezorpsiyon ve remodeling oluşur. Bu döngü bifosfonatların etkisiyle baskılanırsa kemik iyileşmez ve nekrotik hale gelir. İnnervasyonu olmayan nekrotik kemik başlarda ağrılı olmasa da bakteriyel kolonizasyona bağlı meydana gelen inflamasyon sonucu tabloya ağrı eşlik eder [81].

BRONJ gelişiminde en önemli 3 dental etken okluzal travma, dental apse ve aktif periodontitistir. Okluzal travma çok küçük olsa da normalde osteoklastlar tarafından gerçekleştirilen lamina dura ve alveolar kemik remodelinginde artışa neden olur. Bu durumda BRONJ vakalarının %88'in molar bölgede görülme olasılığının, bifosfonatların kullanım şekliyle daha çok okluzal travmaya bağlı olduğunu göstermektedir [82].

Diğer önemli bir neden ise aktif periodontitistir. Bu durum bakterilerin indüklediği inflamatuvar süreci ve doğal olarak alveolar kemikteki aktif kemik remodellingini uyarır; kemik rezorpsiyon oranı yeni kemik apozisyon oranını geçer ve bu kemiğin canlılığını korumasına eşlik eden periodontal kemik kaybı ile sonuçlanır. Fakat bifosfonatların alveolar kemikte birikmesi remodellingi inhibe eder ve kemiğin rezorpsiyonundan daha çok nekrotik kemik görülmesine neden olur [82].

BRONJ herhangi mukozal açıklık veya ekspoze nekrotik kemik olmadan subklinik olarak izlenebilmektedir. Bifosfonatların indüklediği mukozal toksisite veya dental travma sonrası klinik tabloya dönüşebilir. Herhangi odontojenik veya periodontal enfeksiyon varlığında bakteriler herhangi bir mukozal yıkım olmasa bile kemik boyunca kendi oluşturdukları bir yol boyunca ilerleyip BRONJ tablosu oluşturabilmektedir. Klinik olarak osteoradyonekroz veya osteomyelitis BRONJ ile benzer görünüme sahip olması gözönünde bulundurulursa, uzun dönem takip edilen osteoradyonekroz hastalarında olduğu gibi herhangi bir enfeksiyon, mukozal veya dental travma olmadığı sürece BRONJ da klinik olarak stabil kalabilir [83].

Mavrokokki ve ark. yaptıkları çalışmada 158 BRONJ hastasının %73'ünde diş çekimine bağlı BRONJ geliştiği, Ruggiero ve ark. 63 hastanın %86'sının dentoalveolar cerrahi geçirdiğini belirtmişlerdir [84, 85]. Marx ve ark. 119 BRONJ hastasını içeren klinik çalışmada etkenin %75 oranında dental tedavi kaynaklı olduğunu belirtirken, %25 oranında herhangi bir etken olmaksızın kendiliğinden geliştiğini rapor etmişlerdir [82].

Saia ve ark. en az 3 yıldır intravenöz ve oral yoldan bifosfonat kullanan diş çekim endikasyonu olan 60 hastada yaptığı çalışmada hastalara çekimden sonra 1 ay ilacı bıraktırmış sonrasında hastaları 3, 6 ve 12 ay aralıklarla takip etmiştir. Çekim esnasında çekim bölgesinden aldığı biyopsi sonucuna göre 60 hastanın örnek kemiğinde yapılan histopatolojik incelemede 54 hastada sağlıklı kemik ve damarlanma izlenirken, 6 hastanın kemiğinde osteomyelit başlangıcı izlenmiştir. Örneklerin hiçbirinde nekrotik kemiğe rastlanmamıştır. 3.ayın sonunda 4 hastada, 6. ayın sonunda 1 hasta olmak üzere toplam 5 hastada osteonekroz tespit edilmiştir. Osteonekroz gelişen hastaların tümü biyopsi sonrası osteomyelit başlangıcı görülen hastalardan oluşmaktadır. Bundan yola çıkarak dental travmanın BRONJ oluşumunda herhangi bir rolü olmadığını, BRONJ'un etyolojisinde oral mikrofloranın etkin olduğunu savunmuşlardır [86].

BRONJ oluşumuna etki eden risk faktörleri arasında sigara kullanımı, diyabet, alkolizm, kronik obstrüktif akciğer hastalığı, obezite ve ileri yaş sayılabilir [82].

Yapılan bir çalışmada zayıf oral hijyeni ve yüksek DMFT(Decayed, Missing, Filled Total) indeksi olan hastalar ile BRONJ arasında anlamlı ilişki bulunmuştur [87].

Yaptığımız çalışmada; hastaların 52'sinde diş çekimine, 8'inde periodontal hastalığa, 4'ünde dental implant yapımına bağlı BRONJ gelişirken 6 hastada spontan olarak BRONJ görülmüştür. Bu da BRONJ'un diş çekimi sonrası görülme olasılığının artması konusunda literatürü desteklemektedir. Ancak çalışmamızda BRONJ oluşumuna etkili olabileceği düşünülen oral hijyen

ve sigara gibi diğer faktörler, hastaların çoğunun kanser hastası olması, aldıkları tedaviler ve terminal dönemde olmalarından dolayı gözönünde tutulamamıştır.

Osteonekroz, mandibula ve maksillada kanlanması bozulması sonucunda gelişen, nadir bir durumdur. Osteonekrozun özellikle mandibula ve maksillada görülmesinin nedeninin, bu kemiklerin diğer kemiklerden farklı olarak maruz kaldığı travma sonucunda, üzerlerindeki ince periost ve mukozal bütünlüğün kolaylıkla bozularak mikroorganizmaların bölgeye yerleşmesine imkan sağlamasına bağlı olduğu düşünülmektedir [28].

Uzun kemikler çene kemiklerine nazaran konnektif doku ve derinin varlığına bağlı olarak, mikroorganizmalara daha az maruz kalmaktadır. Bunun sonucunda mikrobiyal organizmalara bağlı enfeksiyon hastalıklarına da daha nadir rastlanılmaktadır [9].

Bifosfonatların sahip oldukları antirezorptif ve antianjiyojenik özelliklerinden dolayı çene kemikleri üzerinde osteonekroz oluşturma etkisi oldukça fazladır. Bifosfonat tedavisi uygulanan bireylerde osteonekroz görülme sıklığının %1-21 arasında değiştiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır [28]. Bifosfonat kullanımına bağlı çene nekrozları genel olarak hastaların üçte ikisi mandibulada görülürken, üçte biri maksillada görülmektedir [88].

Marx ve ark. yapmış oldukları kapsamlı çalışmada BRONJ'un %68'inin mandibulada, %28'inin maksillada %4'ünün her iki çenede olduğunu bildirmişlerdir [82]. Ruggiero ve ark. 63 BRONJ hastasını dahil ettikleri bir çalışmada 23 hastada maksillada, 39 hastada mandibulada, 1 hastada hem mandibulada hem maksillada BRONJ gözlemlediklerini rapor etmişlerdir [85].

Literatürde yapılan birçok çalışmada BRONJ'un çenelere göre dağılımı incelenmiş ve sonuç olarak kullanılan ilaç ne olursa olsun mandibulada BRONJ görülme olasılığının maksillaya göre daha yüksek olduğu belirtilmiştir [89],[90],[5].

Yapılan başka bir çalışmada ise 92 adet hasta BRONJ lokalizasyonlarına göre maksilla ve mandibula ayırımından sonra her çene kendi içinde segmental olarak değerlendirilmiştir. Hastaların 50(%54)'si mandibulada, bunların 41'i posterior segmentte, 9'u anterior segmentte izlenirken, 31(%34)'i maksillada izlenen lezyonların 20'si posterior segmentte, 10'u anterior segmentte, 1'i ise her iki segmentte izlenmiştir. Son olarak 10 (%11)'u her iki çenede, 1(%1)'i ise damakta izlenmiştir [72].

Yaptığımız çalışmada; BRONJ izlenen bölgeler ilk olarak maksilla ve mandibula olarak incelendiğinde 70 hastanın 47(%67)'sinde mandibulada 20(%28)'sinde maksillada 3(%5) hastada ise her iki çenede de izlenmiştir. Lezyonlar segmental olarak incelendiğinde mandibular anterior-premolar, mandibular posterior, maksiller anterior-premolar, maksiller posterior olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır. BRONJ, takip edilen 70 hastanın 36(%51.4)'sında mandibular posterior bölgede, 12(%17.1)'sinde maksiller anterior ve premolar bölgede, 11(%15.7)'inde mandibular anterior ve premolar bölgede, 11(%15.7)'inde maksiller molar bölgede izlenmiştir. En fazla BRONJ mandibular molar bölgede rastlanmıştır. Çeneler arasında ve her çenenin kendi içinde segmental değerlendirmesi konusunda literatürde az çalışma bulunmasından dolayı çalışmamız bu anlamda katkı sağlamaktadır.

Literatürde evrelerle ilişkili birçok çalışmada bulunmaktadır. İlk başlarda hangi evrenin görüldüğü değerlendirilirken, sonraki çalışmalarda evreler bifosfonat kullanım şekli ile ilişkilendirilmektedir.

Yapılan bir çalışmada 9 kadın 4 erkek olmak üzere ortalama yaşları 70 olan 13 BRONJ hastası evrelere göre sınıflandırılmıştır. 4 hasta evre 0, 5 hasta evre 2, 3 hasta evre 3 (ikisinde patolojik mandibular fraktürü), 1 hastada ise evre 1 tespit edilmiştir [58].

Yapılan bir çalışmada 109 hastada izlenen BRONJ lezyonları evrelere göre sınıflandırılmıştır. 29(%26.6)'u evre 1, 67(%61.5)'si evre 2, 13(%11.9)'ü evre 3 olarak değerlendirilmiştir. Öncesinde yapılan çalışmalarda doz sayısı ile evre arasında bir ilişki olduğundan bahsedilse de; bu çalışmada verilen doz sayısı ile BRONJ evresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır [87, 91].

Karen ve ark yaptığı bir çalışmada intravenöz bifosfonat kullanan grupta %56.7 oranla en yüksek evre 2 izlenirken, oral bifosfonat kullanan grupta %75 gibi bir oranla yine evre 2 en çok izlenen tablodur [66].

Romatoid artrit hastalarından oluşan bir çalışmada oral bifosfonat kullanımına bağlı BRONJ tablosunda hastalarda görülen 28 lezyon evre 2 veya evre 3 olarak değerlendirilmiş, sadece 1 lezyon evre 1 olarak tespit edilmiştir [92].

Bizim çalışmamızda BRONJ görülen 70 hastanın 30(%42.9)'sine evre 3, 20(%28.6)'sine evre 2, 20(%28.6)'sine evre 1 tanısı konulmuştur. Evre 1 ve evre 2 eşit çıkarken, evre 3 daha fazla görülmüştür. Bu çalışmada evreler kullanım şekli ile ilişkilendirilmemiştir. Ancak evreler ile aktinomiçes arasında bir ilişki olup olmadığı değerlendirilmiştir.

Panoramik filmler bifosfonat kullanımına bağlı kemik lakünalarındaki osteolizi görüntüleme yardımcı olsalarda, ilk dönemlerde osteonekrotik alanda herhangi bir bulgu vermeyip normal bir görüntü sergileyebilirler. Asemptomatik hastalarda klinik durumlarıyla ilişkili olarak çekim soketlerinde varolan radyolusent lezyon osteonekrozun habercisi olmaktadır. Bilgisayarlı tomografiler kortikal kemikte meydana gelen destrüksiyonları belirlemede etkin bir yöntemdir. Bunun yanısıra bilgisayarlı tomografi ile tespit edilen etkilenmiş bölgelerde radyolusent sınırla çevrelenmiş radyopak görünüm veren sekester formasyonunun varlığı iyileşmenin bir işareti olabilir [75].

BRONJ lezyonlarının radyolojik olarak değerlendirilmesinde panoramik radyografiler rutin olarak kullanılmasına rağmen bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans lezyonun büyüklüğünü ve sınırlarını tespit etmekte hala altın standart olarak kabul görmektedir. Panoramik radyografilerin lezyonların boyutlarını değerlendirmede yetersiz kaldığı düşünülse de Thomas ve ark.yapmış oldukları çalışmada intraoperatif lezyon ile panoramik radyografideki lezyonun boyutları arasında iyi bir korelasyon tespit edilmiştir [89].

Bizim çalışmamızda hastalara ilk tanının konulmasına yönelik çekilen panoramik radyografilerin ardından kontrol randevularında hastalığın seyrinin izlenmesi amacıyla aralıklarla panoramik radyografiler alınmıştır. Cerrahi tedavilerin düşünüldüğü ve sekester formasyonun izlendiği hastalarda bilgisayarlı tomografilerle hastalar takip edilmiş, tedavi planlaması ve sonrasındaki takip süreci yapılmıştır.

BRONJ gelişiminde kullanılan bifosfonatın türü de en önemli etkenler arasında yer almaktadır. BRONJ ilk olarak nitrojen içeren bifosfonatlardan pamidronat ve zoledronat kullanan hastalarda izlenmiştir. En yüksek BRONJ oluşturma riskine sahip olan zoledronat kanser hastalarında kemik metastazlarının önlenmesinde ve malign hiperkalsemi tedavisinde kullanılmaktadır. Etidronat ve klodronat kullanımına bağlı BRONJ vakaları olsa da zoledronik asite oranla yok denecek kadar azdır [25]. Nitrojen içeren bifosfonatların kullanımında nitrojenin ilacı hidroksiapatite bağlanma kapasitesini artırması ile ilacın konsantrasyonun ve etkinliğinin artmasına bağlı BRONJ görülme oranında artış izlenmektedir [28].

Yapılan bir çalışmada farklı onkolojik sebeplerle bifosfonat tedavisine bağlı BRONJ gelişen 108 hastadan 94(%87)'ü zoledronat, 8(%7.4)'i alendronat, 6(%5.6)'sı ibandronat kullanmaktadır [89]. Yapılan literatür analizinde BRONJ tespit edilmiş 371 hastanın %68'i zoledronat, % 14'ü alendronate, %18'i diğer bifosfonat grubu ilaçları kullanmaktadır [90]. BRONJ nedeniyle takip edilen 101

hastanın dahil edildiği çalışmada, hastaların 85'i intravenöz bifosfonat, 16'sı oral bifosfonat kullanmıştır.[72]

Yapılan bir çalışmada BRONJ olan 22 hastada en fazla %64 oranla zoledronat grubu, onu %18 ile zoledronat ve pamidronatın beraber kullanıldığı grup takip ederken; etidronat+pamidronat+ibandronat kombine kullanıldığı grup ve zoledronat+ibandronat+pamidronatın birlikte kullanıldığı grupta BRONJ izlenmemiştir.Diğer bifosfonatlara kıyasla zoledronat grubunda risk oranı 3.48 kez daha fazla bulunduğundan erken dönemde BRONJ görülme açısından anlamlı bir ilişki bulunmuştur [75].

Kos ve ark. bifosfonatın türü ile BRONJ insidansı arasında herhangi bir ilişki bulunmadığını belirtmişlerdir. İnsidansın hangi ilacın ne kadar reçete edildiğine ve geri dönüşümüne bağlı nekroz meydana getirdiği ile ilgili olduğunu savunmuşlardır. Son yıllarda Amerika'da osteoporoz ve romatoid artrit hastalarına en çok yazılan ilacın alendronate olduğunu fakat ibandronatın daha az reçete edildiğini buna bağlı sonuçların etkilenebildiği düşünülmektedir [70].

Çalışmamızda da BRONJ gelişen 70 hastanın 64'ü sadece zoledronat, 2'si zoledronat+klodronat, 1'i alendronat+zoledronat, 1'i sadece alendronat, 2'si sadece ibandronat tedavisi altında bulunmaktaydı. Literatür dikkate alındığında bu hastalara verilen ilaçların kullanım süreleri ve dozlarının da etkili olup olmayacağı konusu soru işareti oluşturmaktadır.

BRONJ gelişiminde bifosfonatın verilmiş şekli önemli bir faktördür. İntravenöz bifosfonatlar daha çok hematolojik kanserlerde, metastatik kemik hastalıkları, malign hiperkalsemiye kullanılırken oral bifosfonatlar, daha çok postmenapozal osteoporozda kullanılmaktadır [88].

Bifosfonatlar intravenöz yol ile verildiğinde tamama yakın biyoyararlanım sağlanırken, oral yoldan kullananların gastrointestinal mukozadan emilimi

nedeniyle biyoyararlanımı daha düşük olmaktadır. Alendronat ile yapılan bir çalışmada ilacın biyoyararlanım oranı %0.7 olarak gösterilmiştir [93].

BRONJ oluşumu ile bifosfonat potensi arasında direk bir ilişki bulunmaktadır. İntravenöz bifosfonat kullanan hastalarda BRONJ oluşum insidansının daha yüksek olmasının yanında, oluşma süresi de daha hızlıdır. Zolendronat bu anlamda intravenöz bifosfonatlar arasında ilk sırada yer alırken, oral bifosfonatlar arasında ise en yüksek insidans alendronat içeren grupta olmaktadır [92].

Karen ve ark. 52 BRONJ hastasından oluşan bir analizde hastalardan 37(%71.2)'si intravenöz bifosfonat kullanırken, 15(%28.8)'i oral bifosfonat kullanmaktadır [66]. Yapılan bir çalışmada bifosfonat tedavisi alan hastaların %40'ı osteoporoz nedeniyle oral bifosfonat kullanırken, %60'ı kanser nedeniyle intravenöz bifosfonat kullanmaktadır [9].

Bizim çalışmamızda BRONJ izlenen 70 hastanın 4(%5.7)'ü sadece oral yolu ile, 63(%90)'ü sadece intravenöz yol ile, 3(%4.3)'ü ise hem oral hem de intravenöz yol ile bifosfonat tedavisi almıştır. Toplamda ise 115 bifosfonat kullanan hastanın 84(%73)'ü sadece intravenöz yol ile, 20(%17)'si sadece oral yol ile, 11(%10)'i ise hem oral hemde intravenöz yol ile bifosfonat tedavisi almıştır.

BRONJ oluşumunda önemli kritik faktörlerden biri de bifosfonat ilaç kullanım süresidir. Oral yoldan alınan bifosfonatların 3 yıldan fazla kullanıldığı durumlarda BRONJ oluşma insidansı artmaktadır. Bu anlamda uzun dönem oral yoldan alınan ilacın kemikte birikimi ve remodeling üzerine etkisi kısa dönem intravenöz bifosfonat kullanan hasta ile aynı etkiye denk olabilmektedir. Önemli olan total dozun kemiği ne kadar etkilediği ve nekrotik tabloya hazırladığı ile ilişkilidir [92].

BRONJ gelişimi birinci kuşak bifosfonat olan alkilbifosfonat (etidronat, tiludronat, klodronat) kullanan hastalarda daha uzun kullanım sürelerinden sonra meydana gelir. İkinci kuşak bifosfonatlar (alendronat, pamidronat) ve üçüncü kuşak bifosfonatlar (rizedronat, ibandronat ve zolendronat) olan aminobifosfonatlarda bu süre daha kısadır. Bu ortalama süre klodronat için 35 ay, zoledronat için 9-18 ay, pamidronat için ise 14-24 ay olarak izlenmiştir [26].

Marx ve ark. 119 hasta üzerinde yürüttükleri çalışmada BRONJ gelişme olasılığının damar içi bifosfonat kullanan hastalarda ortalama 12 aydan, oral yoldan bifosfonat kullanan hastalarda ise ortalama 36 aydan sonra arttığını belirtmişlerdir [82]. Thumbigere-Math ve ark.yapmış oldukları çalışmalarda ise oral veya damar içi bifosfonat kullanan ve BRONJ gelişen 26 hastanın BRONJ gelişimine kadar geçen süreler değerlendirilmiştir. Damar içi ilaç kullananlarda süre ortalama 37.1 ay iken oral ilaç kullananlarda süre ortalama 77.7 ay olarak tespit edilmiştir [94].

Ruggiero ve ark.hastanın değerlendirildiği bir çalışmada BRONJ gelişimi ile bifosfonat tedavi süresini değerlendirmişlerdir. Geçen tedavi süresinin 6-48 ay (ortalama 27 ay) arasında değişebildiğinden söz etmişlerdir[85]. Boonyapakorn ve ark. multiple myeloma hastaları üzerinde yapmış oldukları çalışmada hastaların BRONJ tanısı konulmadan önce 9-101 ay (ortalama 32 ay) arasında damar içi zoledronat tedavisi aldıkları belirtilmiştir [75]. Veillard ve ark. bifosfonat tedavisinin başlamasıyla BRONJ tanısı konulmasına kadar geçen süre zoledronat kullanan bireylerde ortalama 26.2 ay, pamidronat kullanan bireylerde ise 26 ay olarak gösterilmiştir [93].

Yapılan bir çalışmada oral bifosfonat kullanan hastalar incelenmiş ve bu hastalarda BRONJ görülme olasılığı %0.1 olarak izlenirken, klinik olarak ortaya çıkma süresi ortalama 3.5 yıl olarak gösterilmiştir [85].

Marx ve ark.yaptıkları çalışma gibi birçok çalışmada zoledronat, pamidronat ve alendronat kullanım süreleri incelenmiş ve bu inceleme

sonucunda pamidronat ve alendronatta kullanım sürelerinin zoledronata göre daha fazla olduğu görülmüştür. [72],[2],[84],[82],[95]

Yapılan bir çalışmada bifosfonat kullanan 80 hastanın ilaç kullanım aralığı 6-101 ay ve ortancası 27 ay iken aynı çalışmada BRONJ izlenen grubun ilaç kullanım aralığı 9-101 ay ve ortancası 32 ay olarak tespit edilmiştir. Yazara göre 2,5 yılın üzerinde ilaç kullanımlarında risk artmaktadır [75]. Bu durum da bize daha uzun süre ilaç kullanımında BRONJ gelişme olasılığının artabileceği konusunda bilgi vermektedir.

Yapılan bir çalışmada BRONJ oluşan, zoledronat ve diğer ilaçları kullanan hastalarda kümülatif dozlar değerlendirilmiştir. Zoledronat grubunda, birinci yılın sonunda % 10, ikinci yılın sonunda %20, üçüncü yılın sonunda %35 oranında birikim olurken diğer grupta ilk yılda %0, ikinci yılda %4, üçüncü yılda %9 oranında birikim vardır [75].

Yaptığımız çalışmada takip edilen hastaların ilaç kullanım süreleri dikkate alındığında zoledronat dışında kalan ilaçların (alendronat, klodronat, ibandronat) kullanıldığı hasta sayıları istatistiksel olarak anlamlılık ifade etmediğinden yalnız zoledronat kullanım süreleri değerlendirilmiştir. BRONJ görülen hastalarda zoledronat kullanma süresi (4-180 ay) ve bu aralığın ortancası 24 olarak değerlendirilirken, BRONJ görülmeyen hastalarda zoledronat kullanma süresi (1-72 ay) ve bu aralığın ortancası 24 olarak değerlendirilmiştir. Osteoporoz nedeniyle ibandronat hikayesi olan 2 hastada hastaların 1'i ilacı 5 ay diğeri ise 1 yıl kullanmıştır. Hastalardan 1'inde lenfoma nedeniyle 1 yıl zoledronat kullanımının ardından 1 yıl alendronat tedavisi hikayesi bulunmaktadır. Başka bir hasta ise meme kanserine bağlı 6 ay alendronat kullanmıştır. Prostat ve meme kanseri nedeniyle 2 hasta zoledronat tedavisinden sonra 2 yıl klodronat tedavisi almıştır. BRONJ varlığının ve yokluğunun, zoledronat kullanma süresiyle ve bu aralığın ortancasıyla arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Bu da uzun dönem zoledronat kullanımının BRONJ görülme olasılığını artırması açısından literatürü desteklemektedir.

BRONJ gelişiminde önemli bir kofaktör olan cinsiyet, yapılan çalışmalarda farklı sonuçlar gösterebilmektedir. Bazı çalışmalarda BRONJ ve cinsiyet arasında istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç olmasada, yapılan bir çalışmada literatürle uyumlu olarak kadın popülasyonu daha fazladır. Bunun nedeni ise romatoid artrit ve osteoporoz hastalarının kullandığı oral bifosfonatların kadınlarda erkeklere göre daha fazla kullanılmasıdır [75, 92].

Yapılan bir çalışmada cinsiyet ile BRONJ arasında bir korelasyon olduğunu ve bu ilişkide östrojen terapinin önemli rol oynadığı belirtilmiştir. Romatoid artrit hastalarına uygulanan hormonal replasman tedavisinin klinik tabloyu kemik adına olumsuz etkilediğini belirtmişlerdir [92].

Intravenöz ve oral yoldan bifosfonat kullanan kullanan 52 hastadan oluşan bir çalışmada intravenöz alan grupta kadın erkek oranı eşit iken, oral alan grupta kadın popülasyonu daha fazla çıkmıştır [66]. Bu durum da oral bifosfonat alan grubun tercih edildiği primer hastalık gruplarının daha çok kadınlarda görüldüğü şeklinde yorumlanabilir.

Schipmann ve ark. yaptıkları bir çalışmada kendi takip ettikleri 51 BRONJ hastasını ve literatür kayıtlarını incelemişlerdir. Kendi çalışma grubunda %66 oranla kadın sayısı fazla bulunurken, literatür incelemesinde de %53 gibi az bir farkla kadın popülasyonu fazla çıkmıştır. Yaş ortalaması 51 kişilik grupta 68.7 ± 9.4 olarak hesaplanmışken, literatürde bununla ilgili bilgi bulunmamıştır [90].

Sedghizadeh ve ark. takip ettikleri BRONJ hastalarının cinsiyet oranları değerlendirildiğinde kadınların erkeklere oranı 7:3 olarak belirtilmiştir [9].

Yapılan bir çalışmada 8 erkek 6 kadın hastadan oluşan 14 hastada yapılan çalışmada yaş aralığı 37 ila 79 arasında, ortalama yaş ise 65'tir [77]. Watters ve ark.yaptığı bir çalışmada 47 erkek 62 bayandan oluşan 109 hastanın yaş aralığı 25 ila 91 iken ortalama yaş 64'tür [87].

Literatürde BRONJ gelişiminde yaşın önemli bir rol oynayıp oynamadığı tartışmalıdır. Bazı çalışmalar BRONJ gelişimi ile yaş arasında herhangi bir bağlantı olmadığını söylese de, bifosfonatların daha çok ileri yaş gruplarına reçete edilmesi, osteoporoz ve romatoid artit hastalarının da daha ileri yaşlarda görülmesi bu görüşü desteklememektedir [92].

Bunun yanında bazı yazarlar yaşın BRONJ için bir kofaktör olduğunu, yaşla beraber remodelling özelliğinin azaldığını, inflamatuvar dokuların var oluşunu, immün disfonksiyon durumunu, kan akımının azalmasını ve oksidatif stresin artmasının BRONJ oluşumuna zemin oluşturduğunu savunmaktadır ve tüm bu etkenler BRONJ'un neden genç hastalarda çok görülmediğini açıklamaktadır. Aynı zamanda bifosfonatlar çocuk hastalarda eklemelerde izlenen steroid ile ilişkili osteonekrozlarda reçete edilmektedir [92].

Brown ve ark. 42 çocuk hastada yaptığı bir çalışmada, hastalar metabolik kemik rahatsızlıkları nedeniyle ortalama 6.5 yıl boyunca intravenöz bifosfonat tedavisi almışlardır. Hastalardan invaziv dental işlem gören 11 hasta dışında diğerlerinde herhangi bir BRONJ tablosu izlenmemiştir [96]. Bu durum genç hastalarda remodeling hızının yüksek olmasına bağlı BRONJ görülme olasılığının düşük olduğunu desteklemektedir.

Yapılan bir çalışmada, BRONJ nedeniyle 6 yıldır takip edilen 108 hastanın yaş ortalaması 68.51 ± 10.71 olarak hesaplanmıştır [89]. Başka bir çalışmada oral ve intravenöz bifosfonat kullanımı sonrası BRONJ gelişen hastaların yaş aralığı 60 ile 80 aralığındadır [9].

Literatürdeki bir çalışmaya göre yaş aralığı 40 ila 85 arasında değişen BRONJ nedeniyle takip altında olan 101 hastanın 66'sı kadın, 35'i erkek popülasyonundan oluşmuştur. Kadınların yaş ortalaması 63 iken, erkeklerin yaş ortalaması 64 olarak değerlendirilmiştir [72].

Karen ve ark. yaptığı bir çalışmada intravenöz bifosfonat kullanan hastaların yaş aralığı(43-82) ve ortalama yaşları 66.9 iken, oral bifosfonat

kullanan hastaların yaş aralığı (65-87) ve ortalama yaşları 74.5 olarak değerlendirilmiştir. İntravenöz grup oral gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde daha genç bulunmuştur [66].

Romatoid artrit nedeniyle oral bifosfonat kullanan ve BRONJ gelişen hastalara yönelik yapılan bir literatür taramasında yaş aralığı 55-79 ve ortalama yaş 67 olarak izlenmiştir [92].

Yapılan bir çalışmada bifosfonat kullanan 80 hastanın %60'ı erkek %40'ı kadındır ve yaş aralığı 28-82, yaş ortalaması ise 63'tür. Aynı çalışmada 80 hastanın 22 tanesinde BRONJ izlenmiştir ve bu hastaların cinsiyet dağılımı eşittir. BRONJ hastalarının yaş aralığı 28-76, yaş ortalaması ise 65 olarak izlenirken, BRONJ olmayan hastaların yaş aralığı 37-82, yaş ortalaması ise 62 olarak belirtilmiştir [75]. Bu görüşte BRONJ'un yaş ile görülme olasılığının arttığı görüşünü desteklemektedir.

Kanser ve osteoporoz hastalarından oluşan 110 hastadan oluşan bir çalışmada hastaların %30'u erkek %70'i kadın hastadan oluşmaktadır. Kanser hastalarının yaş ortalaması 72 iken, osteoporoz hastalarının yaş ortalaması 67 olarak hesaplanmıştır [76].

Çalışma grubumuzda BRONJ görülen 70 hastada kadın hasta popülasyonu [42 hasta(%60)] erkek hasta popülasyonuna [28 hasta(%40)] oranla daha fazladır. Takibimizde olan 70 hastanın yaş aralığı 22 ila 82 arasındadır ve yaş ortalaması (59.59±13.1). BRONJ görülen hastalarda kadınların yaş ortalamasının (55.12±13.28) erkeklerin yaş ortalamasından (66.29 ± 9.31) daha küçük olması anlamlı bulunmuştur. Osteoporozlu hastaları da dahil ettiğimiz zaman, bayanlarda osteoporoz daha fazla görüldüğü için normalde yaş ortalamasının bayanlarda daha yüksek olmasını beklerken yaptığımız çalışmada primer hastalıkları farklı olan hastalar dikkate alındığından, erkeklerin daha fazla kliniğimize başvurmasından dolayı erkek yaş ortalaması daha fazla çıkmıştır. Bu sonucun çıkmasında prostat kanseri hastaların katkısı büyüktür.

Aynı zamanda BRONJ'u etkileyen diğer bir etken ise medikal komorbiditelerdir. BRONJ oluşumuna neden olan risk faktörleri arasında dentoalveolar cerrahi, inflamatuvar periodontal ve dental hastalıklar ve uyumsuz protezler sayılırken, medikal risk faktörleri arasında diabetes mellitus, kortikosteroid tedavi hastalarının %25'ini oluşturmaktadır [88].

Çalışmalar gösteriyor ki diabet ve kronik periodontitis direkt bir ilişkide olup, yara iyileşmesini olumsuz yönde etkilemekte ve bakteriden kaynaklı kemik yıkımına neden olmaktadır. İyileşmeyen doku kaynağı BRONJ için bir neden oluşturmaktadır [83].

BRONJ nedeniyle takip edilen hasta grubundan oluşan bir çalışmada sistemik olarak hipertansiyon, hiperkolesterolemi, tip 2 diyabet tanısıyla takip edilen hastalar da bulunmaktadır. Yazara göre bu durum BRONJ oluşumunda medikal komorbidite oluşturmaktadır [9].

Yapılan bir çalışmada intravenöz bifosfonat alan hastaların %27 sinde, oral BP alan hastaların %20'sinde olmak üzere tüm hastaların %25'inde kortikosteroid ve %33'ünde diyabet hikayesi bulunmaktadır [66].

Lazarovici ve ark. 101 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada BRONJ ile diabet, antianjiyojenik tedavi, steroid ve periodontal hastalık arasında herhangi bir ilişki izlenmemiştir. Hastaların %20'sinde kemik iliği transplantasyonu, %54'ünde kemoterapi, %16'sında tip 2 diyabet, %5'inde renal yetersizlik, %1'inde tüm bu sistemik durumlar, %9'unda diüretik tedavi ve %5'inde çenelerin etkilenmediği baş boyun radyoterapisi hikayesi mevcuttur. Aynı çalışmada hastaların toplamının %27 sinde deksametazon ve prednizolon, %29'unda talidomid ve %3'ünde interferon tedavisi hikayesi mevcuttur. [72].

Yapılan bir çalışmada BRONJ ile herhangi bir medikal faktör, kortikosteroid tedavisi, vasküler endotelial büyüme faktör inhibitörü ve tiroid hastalığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır [87].

Tedavi sonrası klinik durumlarına göre değerlendirilen 109 BRONJ hastası BRONJ 'daki iyileşme durumlarına göre ilerlemiş grup, değişmemiş grup, parsiyel iyileşmiş grup, tamamen iyileşmiş grup olmak üzere 4 gruba ayrılmışlardır. Bu ayrılan gruplar sigara içme durumları dikkate alındığında iyileşen ve iyileşmeyen şeklinde değerlendirildiği için tedavi öncesinde veya tedavi sırasında sigara kullanan hastalarda BRONJ'un daha fazla izlendiğini gösteren anlamlı bir ilişki bulunmuştur [87].

Literatürdeki yapılan çalışmaların çoğu dikkate alındığında BRONJ hastalarında genellikle kansere bağlı immün sistem baskılanmaktadır. Aynı zamanda immün sistemi etkileyen sistemik hastalıklardan olan romatoid artrit hastalarında da bifosfonat kullanılmaktadır. Bazı sistemik hastalıkların BRONJ oluşumuna ortam hazırladıkları düşünülebilir. Bizim çalışmamızda da kanser hastalıklarının yanında çeşitli sistemik hastalıklar bulunmaktaydı fakat hastaların sigara kullanımları ile ilgili net bilgiye ulaşılamamıştır. Hastaların çoğunluğu kemoterapi ve radyoterapi tedavisi de almaktaydı. Tüm faktörler kombine olduğunda BRONJ oluşumunda hangi faktörün etkili olduğunu açıklamak mümkün olmamaktadır.

Bifosfonat bileşikleri, malign tümörlere bağlı gelişen hiperkalsemi, patolojik kırıklar ve omurilik sıkışması gibi hayati tehlike oluşturan komplikasyonları en aza indirmek amacıyla kullanılmaktadır. Kemik metastazlı kanser hastalarının yanısıra osteoporoz, Paget hastalığı ve romatolojik hastalıkların tedavisinde de tercih edilmektedir. Amerikan Klinik Onkoloji Derneği intravenöz bisfosfonat tedavisinin meme, prostat ve akciğer kanserlerine bağlı gelişen hiperkalseminin ve multiple myelomaya bağlı metastatik osteolitik lezyonların tedavisinde endike olduğunu doğrulamaktadır [75].

2008 yılından önce literatürde yayınlanan derlemelerde kanser hastalarındaki BRONJ görülme insidansı %1 ile %12 arasında değişirken, osteoporoz hastalarında bu insidans 1/100.000 olarak görülmektedir [97].

Bifosfonatlar multiple myeloma da tanı konulup tedaviye başlanıldığında tedavi protokolünde ilk sırada yer alırken, meme ve prostat kanseri hastalarında ancak kemik metastazı görüldükten sonra tedavi sürecine eklenmektedir[98].

Thumbigere-Math ve ark. yapmış olduğu araştırmada inceledikleri 26 BRONJ hastasında primer hastalık olarak 11 meme kanseri, 7 multiple myeloma, 3 prostat kanseri, 1 renal hücreli karsinoma, 1 akciğer kanseri ve 3 osteoporoz izlemişlerdir [94].

Stanton ve ark.takip ettikleri 33 BRONJ hastasının 18'inde meme kanseri, 5'inde multiple myeloma, 3'ünde prostat kanseri, 4'ünde osteoporoz, 1'inde Non-Hodgkin lenfoma ve 1'inde ise osteoporoz ve meme kanseri, 1 hastada da prostat ve multiple myelom primer hastalık olarak görülmüştür [99].

Yapılan çalışmalarda multiple myelomada BRONJ görülme sıklığı diğer primer hastalıklarla karşılaştırıldığında daha fazladır. Wang ve ark. multiple myeloma hastaların %3.8'inde, meme kanseri hastalarının %2.5'inde, prostat kanseri hastalarının %2.9'unda BRONJ görülme oranı izlemişlerdir [100]. Bu durum multiple myelomada neoplazinin doğrudan kemiğe yönelik olmasına bağlı, bifosfonatların tedavi protokolünde öncelikli olarak yer alması ve kesintisiz kullanılması ile birlikte kemik açıklıklarının daha büyük olması, ağır seyretmesi ve tedaviye yeterli cevap alınamaması bifosfonat tedavisine bağlı kemik iliği baskılanmasının yanında kemik iliğinin malign myeloma hücreleri tarafından işgal edilerek osteoklast öncül hücrelerin ortadan kalkmasıyla açıklanmaktadır [100].

Schipmann ve ark. literatür analizi ile beraber kendi takipleri altında olan 51 BRONJ hastasına yaptıkları değerlendirmede, literatürde onkolojik olarak en çok multiple myeloma(47 hasta), en az poliartit(2 hasta) izlenirken, kendi yürüttükleri çalışmada en çok meme kanseri (14) en az ise poliartit(4) tespit etmişlerdir [90].

Bifosfonat kullanan 80 hastadan 22 adet BRONJ olgusu izlenen bir çalışmada, BRONJ en çok multiple myelom tanısı konulan hastalarda %46 oranında görülürken, onu %22 oranı ile meme kanseri izlemektedir [75].

Fortuna ve ark. multiple myelom ve meme kanseri arasında yaptıkları bir çalışmada konservatif tedaviye meme kanseri grubunun, multiple myelom grubuna göre daha olumlu cevap verdiği anlaşılmıştır [101].

Yapılan bir çalışmada 109 hastanın onkolojik durumları değerlendirildiğinde 47'si metastatik meme kanseri, 22'si metastatik prostat kanseri, 27'si ise multiple myelom tanısı ile takip edilmektedir [87].

Araştırmamızda takip edilen 115 bifosfonat kullanan hastanın 70'inde BRONJ izlenmiştir. BRONJ gelişen grubun 22'si prostat kanseri, 19'u meme kanseri, 7'si multiple myeloma, 7'si osteoporoz, 5'i renal hücreli kanser, 3'ü akciğer kanseri 7'si diğer kanserler(lenfoma,nazofarenks kanseri,tiroid kanseri,romatoid artrit) nedeni ile bifosfonat tedavisi altında bulunmaktaydı. Hastalardan en çok BRONJ, primer hastalığı prostat kanseri [22 hasta (%31.4)] olan hastalarda görülürken, sonrasında meme kanseri[19 hasta (27.1)] takip etmekte ve en az akciğer kanseri [3 hasta (%4.3)] olan hastalarda görülmektedir. Multiple myelomalı hasta sayısı az olduğu için literatürü destekleyememektedir.

Bifosfonat kullanan hastaların sistemik durumuyla ilişkili klinik durumu iyileşme döneminde önemli bir unsurdur. Sistemik hastalığın remisyon döneminde olduğu ve hastanın herhangi bir kemoterapotik ilaç almadığı durumlarda BRONJ tedavisine vereceği cevabın daha iyi olacağı düşünülmektedir. Fakat terminal dönemde veya kemoterapotik ilaçlardan olan immünsüpresif ve kortikosteroid kullanan hastalarda BRONJ tedavisine olan cevap olumsuz olarak etkilenmektedir [75].

Literatür incelemeleri sonucu yapılan bir çalışmada BRONJ nedeniyle takip altında olan hastaların %93'ü kanser nedeniyle, %7'si kanser olmayan nedenlerle bifosfonat kullanmıştır. Kanser olan hastaların ise %80'i kemoterapi tedavisi görmüşken, %20'si herhangi bir kemoterapi görmemiştir [90].

Yapılan bir çalışmada tinea capitis bölgesinden radyoterapi alan 2 hasta bifosfonat tedavisinden önce klinik olarak nekroz tablo görülmediğinden çalışmaya dahil edilmiştir[72]. Bizim çalışmamızda da nazofarenks kanseri nedeniyle baş boyun radyoterapisi alan 2 hastada aldıkları 1 yıllık zoledronat tedavisinin öncesinde çene kemiklerinde nekroz hikayesi olmadığından dolayı çalışmamıza dahil edilmiştir

Çalışmamız kapsamındaki BRONJ izlenen 70 hastanın toplamda 28'i kemoterapi tedavisi, 34'ü radyoterapi tedavisi almıştır. 19 hasta hem kemoterapi hem de radyoterapi tedavisi almıştır. Hastalarımızın sistemik durumları dikkate alındığında 5'inde hipertansiyon, 6'sında diyabet, 1'inde aritmi, 1'inde kalp yetmezliği hikayesi bulunmaktaydı.

Bifosfonatların antianjiyojenik ve antineoplastik etkileriyle birlikte metastazı önlemek amacıyla kanser hastalarında kullanılmaktadır. BRONJ tablolarında açık nekrotik kemik veya çevre yumuşak dokudan yapılan biyopsi, BRONJ lezyonunda veya çevresinde metastaz olasılığını netleştirmek için yardımcı olmaktadır [31].

Çeşitli kanserlere bağlı nedenlerle takipte olan 252 hastanın ortalama 497 gün takibi sonrasında 21'inde ağızda skuamoz cell karsinom şeklinde metastazı izlenmiştir. En fazla metastaz görülen kanser grupları ise, akciğer kanseri, kemik kanseri, deri kanseri, karaciğer kanseridir [102].

Bedogni ve ark. BRONJ lezyonlarının primer neoplazilerin çene kemiğine yaptığı metastazları gizleyebildiklerini belirtmişlerdir. Metastatik meme kanseri ve metastatik tiroid medullar karsinoması nedeni ile zoledronik asit tedavisi alan iki hastada BRONJ lezyonlarından elde ettikleri biyopsi materyallerinin

immünohistokimyasal incelemeleri sonucu nekroz alanları içerisinde neoplazilerin metastazlarını gözlemlemişlerdir. Kadınlarda en çok çene metastazı yapan neoplaziler meme, adrenal, kolon, genital ve tiroid kanserleri iken, erkeklerde ise prostat, akciğer, böbrek ve adrenal kanserleridir. BRONJ hastalarında metastaz değerlendirilmeli ve biyopsi düşünülmelidir [31].

Yapılan bir çalışmada kanser ve multiple myelom hastalarından oluşan bir grupta BRONJ hastalarına uygulanan biyopside metastaz olup olmadığı amaçlanmıştır. Histopatolojik incelemeler sonucunda herhangi bir kanser veya multiple myelom olgusuyla karşılaşılmaştır. Fakat hastaların 2'sinde aktinomiçes, 1'inde Methicillin resistance Staphylococcus aureus, 1'inde ise Streptococcus spp. tespit edilmiştir [75].

112 hasta ile başlanan BRONJ hastalarında yapılan çalışmada, 66 hastada çene kemiğinden alınan örneklerin histopatolojik inceleme sonrasında 2 hastada (meme kanseri=1, multiple myelom=1) malign hücreler tespit edilmiş ve bu 2 hasta çalışma dışı bırakılmıştır [76].

Bizim yaptığımız çalışmada BRONJ görülen hastalara yapılan biyopsilerde etken mikroorganizmalar değerlendirilirken, alınan örneklerde metastaz yönünden incelenmiş ve herhangi bir metastaz bulgusuna rastlanmamıştır.

Yüzeyle tutunarak ekstrasellüler matriks içinde birlikte yaşayan mikroorganizma topluluğuna biyofilm adı verilmektedir. Gelişmiş toplumlarda mikrobiyal hastalıkların etyolojik olarak %65 ile %80 oranında biyofilm teorisi rol oynamaktadır [9].

Biyofilm, hücreyle (osteoklast) veya çeşitli mikroorganizmaların eşlik ettiği mekanizmalarla ilişkili kemik rezorpsiyonunda önemli rol oynamaktadır. Biyofilm mekanizmasının varlığında ilgili bölgede oluşan lokal konak savunmasına bağlı

ölü kemik ile arasında duvar oluşturup, sekestr oluşmasına yardımcı olmaktadır [9].

Biyofilm enfeksiyonlarının tanı kriterleri ilk defa 2003 yılında Parsek ve Singh tarafından tanımlanmış daha sonra Hall ve Stoodley tarafından modifiye edilip son haline getirilmiştir. Kriterleri, yüzeyle ilişkili patojenik bakteriler, infekte doku ve matriks kaplı hücre kümesi, lokalize enfeksiyon, antibiyotiklere duyarlı planktonik bakteriler, tedavi yanıtısızlığı, negatif kültür sonucu klinik enfeksiyon, konağın farklı dokularında bakteriyel mikrokoloniler şeklinde sıralanabilir. Biyofilmin tanımlanmasında ileri mikroskopi tekniği ile direk görüntüleme veya DNA ve RNA merkezli teknikler geleneksel kültür veya antibiyotik hassasiyet testlerine nazaran daha kesin sonuçlar alınır [9].

Bakteriler bilindiği gibi patolojik olarak kemik kaybına yol açmaktadır. Bu tabloyu serbest asitler ve proteaz varlığına bağlı kemiğin hücresiz kısmında yıkım oluşturduktan sonra hücresel kısmı indükler. Bu sayede kemik matriksi sentezinde inhibisyon oluşturarak kemik yıkımını meydana getirirler [9].

Ağızda görülen ve BRONJ ile ilişkili olan birçok patojen bakteri direk veya indirek mekanizmalar ile kemik yıkımına neden olabilmektedir. Kemik matriksine bakteri ürünleriyle; kemik hücrelerine ise, bakteriyel faktörlerin etkileşimleri ile direk zarar vermektedir. Aynı zamanda bakteriler, inflamatuvar medyatörler aracılığıyla kemik rezorpsiyonuna, kemik yapımının engellenmesine, osteoblastlara yaptıkları invazyonlara bağlı kemiğin yeniden şekillenme sürecine indirek etki göstermektedirler [89].

Bakteri biyofilmine ait geleneksel olarak uygulanan görüntüleme yöntemleri etken bakterinin tespitinde eksik kalabilmektedir. Oral bakterilerin yıllar içinde çeşitlilik göstermesi, gelişmesi ve kültür ve sürüntülerin ağızda kontamine olması, oksijenle temas eden aneorob bakterilerinin ölmesi sonucu yanlış sonuçlar elde edilmektedir [9].

Biyofilm tabakasına ait mikroflorada bulunan mikroorganizmalara etkinliği araştırmak için antibiyotik duyarlılık testleri yapılmaktadır. Bu testlerin biyofilme uygulanabilirliği tam olarak güvenilir olmadığından sonuç doğrultusunda verilen tedavi etkisiz olabilmektedir. Antibiyotik testleri invitro ortamlarda yapıldığından o anki osteomyelit tedavisine ait antibiyotiğin minimal inhibitor konsantrasyonları çok yüksek olduğundan bu oran klinik olarak uygulanamamaktadır [9].

Biyofilm tabakasındaki mikroorganizmaların tespiti için birçok çalışma yapılmıştır. Bunlardan bir tanesinde de Parish ve ark. prostat kanseri, multiple myelom ve osteoporoz nedeniyle pamidronat, zoledronat, alendronat kullanmış ve sonrasında BRONJ gelişmiş 4 hastadan aldıkları örnekleri histopatolojik ve scanning elektron mikroskopi kullanarak incelemişlerdir. Sonuç olarak fusobacterium, bacillus, aktinomiçes, staphylococcus, selenomonas ve 3 farklı çeşit Treponema suşları izole etmişlerdir [9].

Osteomyelit, doku devamlılığının bozulmasıyla başlayan, kemik iliğinde iltihabi hücreler ile karakterize iken osteonekroz klinik olarak osteomyelitise benzer klinik özellikler gösteren ancak histopatolojik olarak medikal tedavi veya radyoterapiye bağlı kemiğin yetersiz beslenmesi sonucunda nekroz kemik alanlarının görüldüğü kemik hastalığıdır. Yapılan bir çalışmada 10 tanesi çene osteomyeliti 10 tanesi BRONJ olan 20 hastadan elde ettikleri örnekler incelenmiş ve osteomyelit olan grupta en baskın mikroorganizma aktinomiçes olarak izlenmiştir. Bunun yanısıra BRONJ olan grupta çeşitli bakteriyel mikroorganizmalara ek olarak fungal mikroorganizmalarda izlenmiştir. Alınan tüm örneklerde rezorpsiyon pitleri, septik pıhtı, eritrosit ve konak iltihap hücreleri(nötrofil,monosit, lenfosit) görülrken, osteoklast veya inflamatuvar hücre tarzında herhangi bir ökaryotik hücreye rastlanmamıştır [9].

Sedghizadeh ve ark. yürüttükleri bir çalışmada 4 BRONJ hastasında yaptıkları cerrahi debridman ve sekestromi sonrası örneklere ait biyofilmi elektron mikroskopisinde incelemişlerdir. Örneklere Fusobacterium, Bacillus, Actinomyces, Staphylococcus, Streptococcus, Selenomonas, Candida

suşları izole edilmiştir. Örneklerin oral flora ile kontamine olabilme ihtimali üzerine örneklere yapılan enine kesitlerden elde edilen sonuçlarla bakteriyal biyofilmin derin kemikte var olduğunu, rezorpsiyondan bakterilerin sorumlu olduğunu ileri sürmüşlerdir [8].

Yapılan bir çalışmada BRONJ bölgesindeki yumuşak dokunun bakteri profili değerlendirilmiştir. 5 hastaya ait örnekler antibiyotik terapisi eşliğinde alınırken 5 hastanın örneği antibiyotik terapisi olmadan alınmıştır. Antibiyotik alan grupta Parvimonas ve Peptostreptococcus izole edilmiş, antibiyotik almayan grupta ise Fusobacterium, Atopobium ve Streptococcus izlenmiştir. Her iki grupta da yüksek oranda aktinomiçes kolonileri görülmüştür [67].

Yapılan retrospektif bir çalışmada aktinomiçes izlenen 45 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların 42'si kanser nedeniyle bifosfonat tedavisi almış veya baş boyun radyoterapisi görmüştür. 3 hastada ise kanser tanısı yoktur. Hastalardan elde edilmiş örneklerde benzer histolojik değişimler izlenmiştir. Hastaların kemik örneklerinde aktinomiçes kolonileri, kemik iliğinde inflamatuvar infiltrasyon, örneklerin %60'ında ise pseudo epitelyomatöz hiperplazi izlenmiştir. Hastaların 3 tanesinde de candida spp. gözlenmiştir [5].

Maahs ve ark. fareler üzerinde yapmış oldukları bir çalışmada zolendronat ve alendronat, osteonekroz ve mikroflora açısından karşılaştırılmıştır. Gruplardan birine 23 hafta boyunca haftada bir 0.05 mg/kg alendronate, diğer gruba 5 kür 28 günde bir 0.06 mg/kg intraperitoneal zolendronat uygulanmış ve kontrol grubuna herhangi bir ilaç verilmemiştir. Farelere yapılan diş çekiminin ardından ilaç uygulanmamıştır. Yapılan histolojik analizler sonucu zolendronat grubunda %80 osteonekroz, büyük oranda aktinomiçes olmakla beraber %100 oranında mikrobiyal koloniler, alendronat grubunda ise herhangi bir osteonekroza rastlanmamış fakat %36.4 oranında mikrobiyal koloni izlenmiştir ve kontrol grubuyla(%50) karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir sonuç bulunmamıştır.Yazara göre zolendronat grubundaki

yüksek mikroorganizma oranı osteonekroz tablosunun oluşumunda önemli rol oynamaktadır [73].

Danneman ve ark. takip ettikleri 14 hastanın mikrobiyal analizleri sonucunda 6 hastada fungal ve bakterial koloniler (Actinomyces, enterococcus, Lactobacillus, α -haemolytic streptococci, klebsiella pneumoniae Candida albicans) izole etmişlerdir. Bu çalışmaya göre BRONJ oluşumunda bifosfonatlar tek başlarına bir etken olmamakla beraber hastalığın patogeneğinde oral mikrofloranın etkili olduğu konusunda literatürü desteklemişlerdir .(75)

Oral kavitedeki kemik vücudun diğer bölümlerine oranla daha fazla bakteri kolonizasyonuna ve bununla ilişkili olarak biyofilm ilişkili hastalıklara maruz kalır. Fakat aynı zamanda çene kemikleri rutin olarak oral mikroflorayla temas halinde olsa da bakteriyel kolonizasyona genellikle direnç geliştirir. Tipik olarak patojen mikroorganizma olan aktinomiçes, bifosfonat alan BRONJ oluşmuş nekrotik kemikte en baskın bakteri olarak izole edilir [9].

Kos ve Luczak yaptıkları bir çalışmada bifosfonatların bakteriyel kolonilerin oluşmasını kolaylaştırdığından çene nekrozu oluşmasında önemli katkı sağladığını savunmuşlardır. Araştırmacılara göre bifosfonat bağlanmış kemik daha fazla bakteriyel adhezyona neden olur ve bunun sonucu olarak bifosfonat tedavisinin sonucunda BRONJ gelişir. Nitrojen içeren bifosfonat grup ile aminokatyonik grup arasında direk elektrostatik etkileşim sayesinde kemik yüzeyine bakteri adhezyonu meydana gelmektedir. Buna göre bakteri kolonilerinden en baskın olan aktinomiçes kemikte kronik enfeksiyon yaparak bölgede tedaviye direnç gelişmesine neden olmaktadır. Bundan dolayı uzun süreli antibiyotik tedavisi tercih edilmelidir [70].

BRONJ'a ait biyofilm gelişimi kemik yüzeyinde biriken bifosfonatlarla ilişkili olmasına rağmen bu durumda hastalığa ait kronik seyirin ve lokal çevrenin de etkisi olmaktadır. Yapılan bir çalışmada 106 hasta incelendiğinde antibiyotik

tedavi süresiyle aktinomiçes koloni sayısı ve aktinomiçesin kapladığı yüzey alanı arasında direkt bir ilişki olduğu anlaşılmıştır [103].

Aktinomiçesler ağız, kolon ve vajinada kolonize olan anaerobik, filamentöz gram pozitif bakterilerdir. Aktinomikoz, aktinomiçes kaynaklı bir enfeksiyon olup vücudun her yerinde izlenebildiği gibi mukozal yaralanmalar patogenezinin ilk basamağını oluşturur. Tanısal amaçlı yapılan işlemler öncesi antibiyotik kullanımı ilgili bölgede insidansını azaltır ve mikrobiyolojik izolasyonunun zorluğundan dolayı diafnozunda aktinomiçes varlığının tespiti zor olmaktadır [103].

Blinkhorn ve ark. yayınladıkları bir olgu raporunda hastanın elindeki metakarpal kemiğinde izlenen aktinomiçes ile beraber seyreden osteomyelitin etkeninin yumruk darbesi attığı kişinin dişlerinden kaynaklanan yaralanma sonucu olduğunu belirtmiştir. Aktinomiçes çene kemikleri dışında tibia, kafatası, vertebral kemikler ve sternal manubriumda izlenen enfeksiyonlardan sorumlu olabilmektedir [104].

BRONJ bifosfonat tedavisine bağılı olarak gelişen bulaşıcı olmayan bir komplikasyon olsa da son elde edilen mikrobiyolojik ve histolojik veriler aktinomiçesin BRONJ patogenezinde önemli bir rol oynadığını belirtmektedir [5, 7, 105].

Bifosfonat kullanan hastalarda meydana gelen aktinomiçes enfeksiyonunun oluşumunda dokuların az kanlanması, düşük inflamatuvar cevap, bifosfonat kullanılan kemiğe olan bakteri adhezyonu, kemik rezorpsiyonun ve epitel bütünlüğünün inhibisyonuna bağılı bakteriyel gelişimin artması rol oynamaktadır [103].

Kronik aktinomikozda izlenen inflamatuvar pseudotümörlerde santral skarlarla izlenen multiokuler kaviterler, sülfür granülleri içeren fistül ve periferik apseler vakaların dörtte birinde izlenmektedir. Aynı zamanda osteonekrotik

kemiğin histopatolojik incelemesinde aktinomiçese özgü sülfür granüllerine rastlanabilir [88].

Splendore-Hoeppli fenomen olarak bilinen eozinofilik kümelenme ile karakterize pseudomikotik yapı, aktinomiçesin birlikte izlendiği BRONJ tablosu ile patolojik olarak benzer görüntü vermektedir [5].

Bifosfonata maruz kalmış çene kemiklerinde travma veya periodontal hastalığa bağlı olarak kemikler aktinomiçes kolonisine maruz kaldığından, sonrasında osteomyelit gelişme oranı artabilir. Fakat bifosfonata maruz kalmayan çene kemiklerinde bu tablo gelişmeyebilir [88].

Merigo ve ark. pamidronat ve zoledronat kullanan ve diş çekimi nedeniyle BRONJ gelişmiş 4 hastadan 2'sinde kemik lezyonlarında yapılan histolojik ve mikrobiyolojik incelemede candida albicans, 1 tanesinde ise aktinomiçes kolonileri izlenmiştir [106].

Senel ve ark. multiple myeloma nedeniyle 5 yıldır oral nitrojen içermeyen klodronat kullanan bir hastada, BRONJ bölgesinde aktinomiçes kolonilerine rastlamışlardır [107]. Jacobsen ve ark. 110 bifosfanat ve RANK ligand inhibitörü kullanan hastada yaptıkları çalışmada, vakaların %72'sinde ise aktinomiçes kolonileri tespit etmişlerdir [76].

Aktinomikoz bazen neoplazi benzer bulgular verdiği için diaagnozunda gözden kaçabilir Literatürde 48 yaşında kadın hasta 15 mm boyutlarında palpe edilebilen meme tümörü zannedilen dokudan yapılan ince iğne aspirasyonu sonrasında aktinomiçes neuii izole edilmiştir [108].

Bulut ve ark. yayınladıkları bir olgu sunumunda 16 yaşında erkek hastanın mandibulasında giderek büyüyen ve klinik ve radyolojik olarak malign görünüm veren kitleden yaptıkları histopatolojik inceleme sonucu lezyon aktinomikoz olarak değerlendirilmiştir. Olgu raporuna göre aktinomikozun maligniteyi taklit edebileceği unutulmamalı kesin ayırıcı tanı için operasyon öncesi kemik biyopsisi yada ince iğne aspirasyon biyopsisi yapılmalıdır [109].

Bir Alman derlemesinde 79 hastaya ait BRONJ ve osteomyelitisin histopatolojik bulgularında aktinomiçes kolonilerinin görülme oranları benzer bulunmuştur.Çalışmaya göre aktinomiçesin mi BRONJ'a neden olduğu yoksa BRONJ'un mu bölgede sekonder olarak aktinomiçes kolonizasyonuna neden olup enfeksiyon oluşturduğu hakkında tam olarak net bir sonuca varılamamıştır [110].

Çene kemikleri daha fazla mikrotravmaya maruz kalması, aktif kemik remodellinginin olması ve bifosfonatların birikimine uygun ortam oluşturması nedeniyle avasküler osteonekrozun sonucu olarak izlenen BRONJ'un en çok görüldüğü yerlerdir [26]. Son zamanlarda yapılan çalışmalara bakıldığında, bifosfonatların aktinomikotik enfeksiyonlara imkan verme olasılığı akla gelen başka bir soru işaretidir. BRONJ tablosuna aktinomiçes enfeksiyonlarının eşlik ettiği sayı artması ile gösterilmektedir [111].

Literatürde yapılan bir çok çalışmada BRONJ bölgesinden alınan tüm örneklerin histopatolojik incelemelerinde aktinomiçes suşlarıyla karşılaşılmıştır. [112] [72] [7]

Genelde maksilla ve mandibulada BRONJ izlense de literatürde 4 adet hastada kalça kemiğinde, 1 hastada dış kulak yolunda görülen BRONJ vakaları bulunmaktadır [66] [113] [114]

Yapılan çalışmalarda bazı hastaların kemiklerinde canlı osteositler olması aktinomiçeslerin canlı kemiği enfekte ettiğini, var olan nekrotik kemiği sekonder olarak enfekte etmediği fikrini ortaya atmaktadır [7, 115].

Yapılan bir çalışmada kendileri tarafından takip edilen 51 BRONJ hastasının 44(%86)'ünde aktinomiçes izlenmiştir.Bu çalışmada literatür taramasında izlenen 371 BRONJ hastasının 236(%63)'sında aktinomiçes gözlemlendiğini rapor etmişlerdir [83].

Hansen ve ark.yaptıkları çalışmada 26'sı BRONJ,16'sı osteoradyonekroz, herhangi bir tümör hikayesi ve immünsüpresif tedavi hikayesi olmayan fakat

ekspoze kemiği bulunan 3 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalara ait ekspoze kemikten alınan örneklerden aktinomiçes izole edilmiş ve bunları karşılaştırmışlardır. Tüm vakalarda aktinomiçes ile ilişkili kemikteki medullar boşlukta az miktarda osteoklast ile birlikte mikst inflamatuvar hücre bulunması tipiktir. Hastaların %60.9'unda pseudoepitelamotöz hiperplazi izlenmiştir. Damar obliterasyonu BRONJ hastalarında %25.9'ten az izlenirken, %37.5 oranında osteoradyonekroz hastalarında hyalinize damar obliterasyonu izlenmektedir [5].

Yapılan 10 yıllık retrospektif bir çalışmada aktinomiçes enfeksiyonu varolan hastalar incelenmiştir. Hastalar BRONJ(14 hasta), osteoradyonekroz(7 hasta), nedeni belli olmayan osteomyelitis(21 hasta), periapikal lezyon(13), dentigeröz kist(6 hasta), periodontitisi taklit eden lezyonlar(15 hasta), oral yumuşak doku lezyonları(22 hasta), periimplant lezyonları(8 hasta) olmak üzere klinik olarak 8 gruba ayrılmıştır. Aktinomiçes koloni yoğunluğunun farklılığı gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Osteomyelitis grubunda en fazla koloni yoğunluğu bulunurken, onu sırayla periodontitisi taklit eden grup ve osteoradyonekroz grubu takip etmiştir. En az koloni yoğunluğunun görüldüğü grup ise periimplantitisi olan grubudur. Aktinomiçes göreceli yüzey tutulumu gruplar arası farklılığı anlamlı olup en fazla osteoradyonekroz grubunda onu takiben osteomyelitis grubunda iken, en az ise periimplantitisi olan grubunda göreceli yüzey tutulumu izlenmiştir. Antibiyotik tedavisinin süresinin gruplar arasında farklı oluşu istatistiksel olarak anlamlı olup en uzun antibiyotik tedavi süresi BRONJ'da izlenirken, osteoradyonekroz grubu bunu takip etmiştir. En az antibiyotik tedavi süresi ise periapikal lezyon, dentigeröz kist ve periodontitisi taklit eden gruplarında izlenmiştir. Aktinomiçes yoğunluğu ile antibiyotik tedavi süresi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur [116]

Yaptığımız çalışmada; 70 BRONJ hastasının 21 tanesinde yapılan histopatolojik incelemeler sonucu aktinomiçes izlenmiştir. Aktinomiçes izlenen 21 hastanın 18(%85.7)'i sadece intravenöz yol ile, 2(%9.5)'si hem intravenöz hemde oral yol ile 1(%4.8)'i sadece oral yol ile bifosfonat tedavisi almaktadır.

Kullanım şekilleri göz önüne alındığında en fazla intravenöz bifosfonat kullanan 63 BRONJ hastasının 18'inde aktinomiçes izlenmiştir. Bifosfonatın kullanım şekli ile aktinomiçes görülme oranı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Bizim çalışmamızda aktinomiçes tespiti için yapılan biyopsi öncesi antibiyotik kullanımı sorgulanmış, yakın zamanda antibiyotik hikayesi olan hastaların antibiyotik kullanımlarına en az 15 gün ara verilerek biyopsi tarihleri planlanmıştır.

BRONJ olan hastalarda aktinomiçes kolonilerine en çok primer hastalığı meme kanseri [7hasta (%33.3)] olan hastalarda rastlanırken, multiple myelom ve akciğer kanseri teşhisi bulunan hastalarda ise aktinomiçes kolonileri izlenmemiştir. Onkolojik medikal tanı ile actinomiçes görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur.

Aktinomiçes kolonilerinin hepsi zoledronat kullanan hastalarda görülmüştür. Alendronat, ibandronat ve klodronat kullanan hastalarda aktinomiçes izlenmemiştir. İlaçların içerisindeki etken madde ile aktinomiçes görülme sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Aktinomiçes izlenen 21 hastamızın 9(%42.9)'u erkek, 12(%57.1)'si kadın popülasyonundan oluşmaktadır. Kadınlarda daha fazla aktinomiçes izlense de cinsiyet ile actinomyces arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Aktinomiçes 12(%57.1) hastada olmak üzere en çok evre 3'te görülmüştür. BRONJ evresi ile actinomiçes arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

En fazla BRONJ mandibular molar bölgede izlenirken, BRONJ ile ilişkili aktinomiçes en fazla mandibular posterior bölgede [12 hasta (%57.1)], en az maksiller posterior bölgede [1 hasta (%4.8)] rastlanmıştır. BRONJ lokalizasyonu ile actinomiçes arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.

Bütün bu sonuçlar dikkate alındığında ve literatüre bakıldığında; onkolojik tanı, bifosfonat kullanım şekli, bifosfonat türü, BRONJ lokalizasyonu, fraktür yaş,

cinsiyet ve evreler ile aktinomiçes arasındaki ilişki ile ilgili herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bütün bunlar ile birlikte çalışmamızın literatüre geniş açıdan katkı sağlayacağını belirtebiliriz..

BRONJ klinik olarak son yıllarda sayıca artmış olmasına ve gerek onkologlar gerekse dişhekimleri tarafından farkedilmiş olmasına rağmen etyolojisi tam olarak açığa kavuşmamıştır. 2009 yılında American Association of Oral and Maxillofacial Surgery (AAOMS) tarafından hazırlanan BRONJ'a ait evrelendirme sistemine göre kategorize edilmiş tedavi seçenekleri standart bir protokol olarak kabul görmüştür [28].

Weitzman ve ark. herhangi bir enfeksiyon bulgusu olmayan BRONJ olgularında yalnız ağız gargaraları ve analjezik ajanlarla BRONJ'un semptomatik tedavisinin yapılmasını önermişlerdir. Bu uygulama ile BRONJ'a ait klinik tablonun ilerlemesinin önüne geçilmesi hedeflenmiştir [21].

BRONJ tedavisinde henüz araştırmacılar standart bir tedavi yöntemi üzerinde fikir birliğine varamasalar da, bifosfonat tedavisine başlanacak hastalarda tedavi öncesi sağlanacak maksimum ağız hijyenin sağlanması konusunda görüş birliğine varılmıştır. Bunun için kapsamlı bir dental muayenenin ve gerekli dental işlemlerin yapılması, çekim endikasyonu olan veya prognozu kötü olan dişlerin gerekli koşullar sağlanarak atravmatik olarak çekimi tavsiye edilmiştir [3].

Konservatif tedavi BRONJ hastalarında öncelikli tedavi olmalıdır. Fakat hastalığın açık bir şekilde ilerlediği, konservatif tedaviyle ağrının kontrol altına alınamadığı, onkoloğu tarafından BRONJ nedeniyle antiresorptive tedavinin bırakıldığı durumlarda bir sonraki ileri tedaviye geçilmelidir [101].

BRONJ hastalarında lokal inflamasyon ve enfeksiyon bulguları mevcut ise ideali tutulum gösteren bölgeden alınan püy örneği ile yapılan antibiyotik duyarlılık testine dayalı spesifik antibiyotik rejimidir. Mümkün olmadığı

durumlarda penisilin esaslı antibiyotikler veya klindamisin metronidazol kombinasyonu önerilmektedir [21].

Bifosfonat kullanan hastalarda invaziv dental işlemler öncesi izolasyon ve antibiyotik profilaksisi önerilmektedir. Antibakteriyel gargara lokal tedavide tercih edilmelidir [77].

Antibakteriyel tedavinin süresi genelde 7 ile 15 gün arasında tavsiye edilse de semptomlara bağlı olarak bu süre değişebilir. Semptomlar büyük ölçüde ortadan kalktığına, tedaviye oral antiseptik ajanlar ile devam edilmesi, tekrarlayan enfeksiyon varlığında antibakteriyel tedaviye geçilmesi önerilir [28].

BRONJ nedeniyle takip edilen hastalara ait antibiyotik rejimleri incelendiğinde 51 hastaya oral amoksisilin(1.5-3 g/gün), 9 hastaya intravenöz penisilin(18-20 milyon ünite günlük), 28 hastaya oral doksisisiklin(100-200 mg/gün), 10 hastaya oral klindamisin ve 2 hastaya IV klindamisin verilmiştir [72]

BRONJ tedavisinde başarı kriterleri arasında hastanın semptomsuz iyileşmesi, fistül oluşumunun giderilmesi, nekrotik açık kemiğin tamamen sağlıklı mukoza ile örtülmesi, klinik ve radyolojik kontrollerde sorunsuz bir iyileşme sağlanması şeklinde sıralanabilir. Takip edilen her hasta için tedavi sonucu olumlu bir şekilde sonuçlanmayabilir. BRONJ tedavisinde başarı hastaya, kullanılan ilaca, uygulanan tedavi şekline, zamanlamasına, takibine ve tedaviye cevap şekline göre değişiklik gösterir [28].

5 yıl süren bir çalışmanın ilk yılında nekrotik kemiğin cerrahi olarak küretajı veya rezeksiyon yöntemiyle uzaklaştırılması tercih edilmiştir. Fakat çalışmanın son 3.5 yılında cerrahi tedavi protokolünü, sadece sekester formasyonu tespit edildiğinde veya kemik çıkıntılarının dil, bukkal mukoza gibi yumuşak dokulara zarar verdiği durumlarda cerrahi olarak uzaklaştırılması şeklinde değiştirmişlerdir [72].

Sekestr formasyonu tam olarak netleşmeyen BRONJ olgularında cerrahi esnasında çıkarılacak kemiğin sınırlarına karar vermekte zorluk yaşanabilir.

Fleisher ve ark. osteoradyonekroz tedavisinde kullanılan tetrasiklin veya doksisisiklin tedavisi boyunca Wood lambası aracılığı ile nekrotik kemiğin yayılımını ve miktarının gözlemlenmesi esasına dayalı olan yöntem ile rezeksiyon sınırlarının kesin belirlenmesinde başarılı olduklarını bildirmişlerdir. Bu yöntemle 10 hastanın 9'unda tam iyileşme sağlandığını belirtmişlerdir [117].

Literatürde yapılan çalışmalarda cerrahi uygulamaların tanımlanması günden güne artsada, tatmin edici sonuçları tam olarak netleşmemiştir [24]. Thomas ve ark.yaptıkları çalışmada BRONJ tedavisinde debridmanın önemli rol oynadığını belirtmişlerdir. Debridmanın tam iyileşmeye sağladığı başarı %70 iken[89] diğer çalışmalarda bu oran %50 ile %89 arasında değişim göstermektedir [75, 118].

BRONJ tedavilerinde izlenen nükslerin sayısı daha çok başarılı yapılmayan ve tekrarlayan debridmanların sonucu olarak görülmektedir. Çok sayıda etkisiz ve dar alanlı debridmanlardan çok, daha radikal cerrahi tedavi tek başına nük olasılığını azaltmaktadır [89].

BRONJ tablosunda başarılı bir cerrahinin ardından başarı, yara yerinin tam olarak kapatılmasına da bağlıdır. Fakat radikal cerrahiye bağlı yapılan geniş rezeksiyonlarda yara yerinin primer olarak kapatılması zor olabilmektedir ve bunun sonucu olarak iyileşme olumsuz etkilenebilmektedir. Tedavi başarısını etkileyen başka bir durum ise kemiğin canlılığının göstergesi olan ilgili bölgedeki kanlanmadır. Pautke ve ark. yaptıkları bir çalışmada ise; hastalara operasyondan 7-10 gün önce tetrasiklin türevi bir ilaç kullandırmış ve floresan eşliğinde nekrotik kemiğin etkin bir şekilde debridmanı yapılmıştır. Bu uygulamanın uzun dönem takiplerinde yetersiz olduğu izlenmiştir [119].

Calson ve ark. rekürrens gösteren BRONJ hastalarında yaptıkları segmental rezeksiyonlarda tedavi sonrası başarı oranını %91.6 olarak değerlendirmişlerdir [120]. Mücke ve ark. olgu raporlarında geniş cerrahi rezeksiyon yaptıkları hastalarını mikrovasküler rekonstrüksiyon ile tedavi etmişlerdir. Eğer lokal semptomlar çok şiddetli değilse ve rezeksiyonun

genişletilmesi tedavi sonrası hastalığın prognozunu, kişinin yaşam kalitesini olumlu yönde etkileyecekse segmental rezeksiyonların tercih edilebileceğini savunmuşlardır [89].

Yapılan bir çalışmada 22 adet BRONJ hastasına yapılan tedavi sonuçları değerlendirilmiştir. Hastaların %50'sinde (11 hasta) bifosfonat tedavisine ara verilmesinin ardından primer kapatma yapılmış ve 3.ay kontrolünde memnun edici bir iyileşme izlenmiştir. Yara debridmanı yapılan 1 hastada ve antibiyotik tedavisi alan 2 hastada ağrı olmaksızın nekrotik kemiğin stabilizasyonu, 2 hastada bifosfonat kesilmeksizin yapılan sekestrotomi sonrası 1.ayın sonunda rekürrens, 1 hastada antibiyotik tedavi sonrası 2.ayın sonunda rekürrens, 1 hastada sekestrotomi sonrası 3. ayda rekürrens, 1 hastada sekestrotomi sonrası 1. yılda rekürrens görülmüştür. 2 hasta takibe gelmemiş, 1 hasta ise cerrahi tedaviyi reddetmiştir.Çalışmaya göre 2 ay ilaç tatilinin ardından nekrotik kemiğin uzaklaştırılması ve bölgenin primer olarak kapatılması tavsiye edilmektedir [75].

Marx ve ark.iyileşme sonucunu tam olarak spesifik şekilde sınıflamasalar da yaptıkları bir çalışmada antibiyotik tedavisinin devam ettiği hastaların %90'nında fonksiyon esnasında ağrıda rahatlama gözlemişlerdir [82].

Bazı yazarlar cerrahi yaklaşımın BRONJ hastalarında tabloyu kemik açıklıklarının artması, patolojik kırık ihtimalini artırması, semptomların kötüleşmesi şeklinde prognozu olumsuz bir hale çevirdiğini belirtmişlerdir. Konservatif yöntem olan ilaç tatillerinin, antibiyotik tedavisinin ve klorheksidinli ağız gargaralarının daha olumlu sonuçlar meydana getirdiğini belirtmişlerdir [92].

Romatoid hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada BRONJ izlenen hastalara uygulanan tedavilerde konservatif tedavinin oldukça olumlu sonuçlar meydana getirdiği söylenmiştir.Hastaların %33.3 ünde tamamen iyileşme,

%58.3'ünde parsiyel iyileşme, %8.33 ünde herhangi bir olumlu cevap alınamamıştır [92].

Anavi ve ark.yaptıkları bir çalışmada cerrahi sonrası hastaların antibiyotik tedavi sürelerini ve klinik iyileşme durumlarını değerlendirmişlerdir. İntravenöz bifosfonat kullanan grupta antibiyotik tedavi süresi 9.1 hafta oral bifosfonat kullanan grupta ise 4.9 haftadır. Aynı çalışmada klinik iyileşme (ekspoz kemik, ağrı ve pü akışının bulunmayışı) izlenen hastalar toplam hasta sayısının %48'ini oluşturmaktadır. İntravenöz(%49) ve oral(%47)grupta klinik iyileşme eşit oranda görülmüştür. Klinik olarak iyileşmeme oranı intravenöz grubun %46'sında oral grubun %27'sindedir. İyileşme zamanı intravenöz grupta 12.5 ay iken, oral grupta 4.2 ay olarak izlenmiştir [66].

Yapılan bir çalışmada uzun dönem antibiyotik tedavisi ve minimal cerrahi işlem sonrası hastaların %18'inde tamamen iyileşme, %52'sinde parsiyel iyileşme izlenirken, %30'unda ise herhangi olumlu bir cevap alınamamıştır [72].

BRONJ nedeniyle takip edilen hastalar üzerinde yürütülen bir çalışmada ilk başlarda her hastadan histopatolojik inceleme yapılmış sonrasında bu uygulamaya bağlı olarak tablonun kötüye gittiği anlaşılmıştır. Bu nedenle sonrasında takip edilen hastalarda sekester oluşumu beklenmiş ve kendini sınırlayan sekestirin cerrahi olarak alınmasının ardından incelemeye gönderilmiştir. Toplam olarak 30 hastadan yapılan histopatolojik incelemenin sonucunda 28 hastada (%93) hastada aktinomiçes izlenmiştir [72].

Yapılan bir çalışmada BRONJ izlenen 109 hastada tedavi sonrası iyileşme değerlendirilmiştir. Hastaların 9'unda postoperatif takip yapılamamıştır ve 26 hasta ilerlemiş grup, 42 hasta durumu değişmemiş grup, 26 hasta parsiyel iyileşmiş grup, 6 hasta tamamen iyileşmiş grup olmak üzere 4 gruba ayrılmıştır [87].

Yapılan bir çalışmada hastalara uygulanan cerrahi ve antibiyotik tedavisini takiben 8 hastada ortalama 7.5 ayda iyileşme sağlanmıştır.Diyabet,

romatoid artrit, sarkoidozis, sjögren sendromu gibi sistemik hastalıkların iyileşme üzerinde olumsuz etkilerinin olduğu konusunda görüş bildirmişlerdir. Aynı çalışmada alınan örneklerle yapılan histolojik inceleme sonrası aktiomiçes kolonilerinin yanısıra streptococcus spp., prevotella, klebsiella, pseudomonas izole etmişlerdir [80].

Cerrahi tedavi ile beraber alternatif tedaviler BRONJ tedavisi için bir seçenek oluşturmaktadır. Vescovi ve ark. lazer eşliğinde cerrahi debridmanda başarılı sonuçlar elde edilmişken, Atalay ve ark. konvansiyonel cerrahi ile arasında anlamlı bir fark bulmamıştır. Martin ve ark. ise antibiyotik terapi eşliğinde cerrahi sonrası yara bölgesine düşük lazer terapi ve platelet rich plasma (PRP) uygulamış ve iyileşmede olumlu gelişme sağladıklarını rapor etmişlerdir [101].

Son yıllarda teriparatit uygulaması BRONJ tedavisinde bir seçenek olmuştur. Yayınlanan vaka sunumlarında kanser olmayan veya radyasyon tedavisi almayan, osteoporoz tanısı konulan hastalarda konservatif tedavi seçeneği olarak kemik ve yara iyileşmesine olumlu etkileri görülmüştür [101].

Yao ve ark. yayınladıkları bir olgu raporunda bifosfonat kullanımına bağlı sol alt çenesinde evre 3 BRONJ ile beraber patolojik fraktür bulunan 87 yaşındaki kadın hastaya subkutanöz teriparatit tedavisi uygulamışlar ve 18 ay sonra kırık bölgesinde iyileşme gözlemlemişlerdir. [121]

Yapılan bir çalışmada evre 2 BRONJ hastalarına cerrahi tedavi ile birlikte Platelet-derived growth factor (PDGF) uygulanmış ve umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Pautke ve ark. evre 2 BRONJ hastalarında uyguladıkları intraoperatif floresan boyama tekniği ile rezeksiyon sınırlarının tayini sağlamışlardır [101].

Bizim çalışmamızda; bifosfonat tedavisi alan ve takip edilen toplamda 115 hastanın 70 (%60.8)'inde BRONJ izlenirken, 45 (%39.2)'sinde ise klinik ve radyolojik olarak BRONJ tablosu mevcut değildi. BRONJ bulunmayan hastalara, kullandığı ilacın yan etkisi olarak, ileride olabilecek dental tedavilere bağlı veya

kendiliğinden gelişebilecek BRONJ tablosuna ait riskler anlatıldı. Ağız hijyen eğitimi verildi. BRONJ izlenen hastalarda buldukları evrelere ve içerdikleri suşlara göre tedavi planlaması yapıldı. 9(%12.9) hastaya antibiyotik +bilgilendirme, 29 (%41.4) hastaya antibiyotik +debridman ve 21 (%30) hastaya aktinomiçes tedavisi uygulanmıştır. Aktinomiçes görülüp debridman+antibiyotik tedavisi uygulanan 21 hastadan 15 hastada tam iyileşme sağlanırken, 6 hastada iyileşme izlenemedi. İyileşme görülmeyen hastalarda takipsizlik, hastanın genel sağlık durumu ve düzensiz antibiyotik kullanımının etken olduğu görülmüştür.

Hiperbarik oksijen (HBO) desteği ile anaerob ortamın azaltılması, neovaskülarizasyonun indüklenmesi ve çevre dokulardaki enfeksiyonun kontrol altına alınması düşünülebilir. Onkolojik tanısı konmuş hastalarda her zaman HBO tedavi endikasyonu olmayabilir. HBO tedavisi çene kemiklerinde görülen osteoradyonekrozun tedavisi ve önlenmesinde kesin bir tedavi yöntemi olarak tercih edilmektedir. BRONJ olgularında olumlu etkisi kanıtlanmamış olmasına rağmen anjiojenik etkisinin olduğu bilinmektedir. Osteoradyonekrozun ve bifosfonatlara bağlı çene osteonekrozunun patofizyolojik mekanizmaları birbirinden farklılık göstermektedir. Osteoradyonekroz radyasyona maruz kalmış alanın hipoksisidir [24, 122].

BRONJ ise doğrudan osteoklastlar üzerinde gerçekleşen kimyasal toksisiteden dolayı kemiğin turnoverının engellenmesi sonucu meydana gelir. Buna bağlı olarak BRONJ tedavisinde HBO'nun tedavisinin etkinliği gösterilememiştir. Osteoradyonekrozda kapillerler, radyasyon gören alanda hiposellüler etki sonucu ölürken, bifosfonatlara bağlı çene osteonekrozunda kapillerler kemik ölümü sonucu sekonder olarak ölürler. Nekrotik alanda oksijen ihtiyacında bir azalma görülmediği ve HBO basit tedavi mekanizmasının işlemediği bildirilmiştir[1].

Bizim çalışmamızda hastalardan 4'üne HBO tedavisi uygulanmıştır. Fakat hastalarda klinik ve radyolojik olarak iyileşme anlamında HBO tedavisi

görmeyen hastalara göre olumlu anlamda bir fark izlenmemiştir. Bu yönden çalışmamız literatürü desteklemektedir.

Ozon tedavisi, endojen antioksidan sistemini stimüle ederek kan akımını, kırmızı kan hücrelerini ve hemoglobin konsantrasyonunu aktive eder. Diapedezi ve fagositozu artırarak avasküler nekroza bağlı patolojilerde olumlu etki gösterir. Aynı zamanda tüm biyolojik reaksiyonları, özellikle doku oksijenlenme sürecini, kalsiyum, fosfor ve demir metabolizmasını stimüle ederek ve bakterisid ajan olarak da etki göstermektedir. Ozon tedavisinin etkinliğini artırmak için konservatif cerrahi girişimlerin yanı sıra antimikrobiyal tedavi (beta laktam grubu ve antifungal ilaçlar) gerekmektedir [123].

Agrillo ve ark. 33 BRONJ hastasında cerrahiye tedaviye ek olarak ozon tedavisi eklendiğinde hastaların %84'ünde klinik olarak olumlu sonuçlar izlenmiştir. Fakat kontrol grubu olmadığı için ileri çalışmalarla desteklenmesi gerektiğini savunmuşlardır [123].

Yaptığımız çalışmada hastalardan 1'i semptomatik tedavinin yanında ozon tedavisi de almıştır. Hastanın klinik olarak durumu değerlendirildiğinde iyileşmeye olumlu bir etkisi olmuştur. Hareketli olan sekester formasyonu alındığında altından iyileşmiş ve epitelizasyonu tamamlanmış bir dişeti izlenmiştir.

BRONJ ile beraber aktimikoz enfeksiyonu olan hastalarda erken teşhis, tedavi açısından önemlidir. Aktinomikozu uygun tedavinin uygulanmayışı tabloyu hastalığın ilerlemesi anlamında olumsuz bir hale getirir ve yeterli iyileşme sağlanmasını engeller [85].

Spesifik antibiyotiklerin değerlendirildiği kontrollü çalışmalarda aktinomikozu yönelik tedavi süreci tam olarak belirlenmemiştir. Sonuç olarak tedavi kararları klinik deneyimlere bağlıdır. Etkin bir tedavi yapabilmek için antibiyotiğin aktinomiçeste buluna kalın bariyere ve sülfür granüllerine penetrasyonu dikkate alınarak yüksek doz antimikrobiyal tedavi uzun dönemde

uygulanmalıdır. Aktinomikoz tedavisinde rutin tedavi olarak 2-6 hafta intravenöz antibiyotik tedavisinin ardından 6-12 ay oral antibiyotik tedavi verilmektedir. BRONJ tedavisi zor bir süreç olduğundan tam iyileşme sağlamak için kesin bir süre verilmesi doğru değildir. BRONJ ile ilişkili olmayan aktinomikoz olgularında klasik tedaviye olumlu cevap alınırken, BRONJ ile ilişkili aktinomikoz olgularında tedaviye rağmen nüks olasılığı izlenmektedir [83].

BRONJ'un tedavisinde her hastanın sistemik durumunun meydana getirdiği farklı faktörler devreye girdiği için belirgin bir tedavi protokolü belirlenemediğinden BRONJ'un tedavi süreci zorlaşmaktadır. Kullanılan bifosfonat çeşidi, klinik durum, cerrahi tedavi ve oral mikroflora tedavinin seyrini yönlendirmektedir. %0.12 klorheksidin ve hidrojen peroksit içerikli antimikrobiyal özellikli ağız gargaralarının günde 3-4 kez uygulanması bakteri kolonizasyonlarının azalmasında etkili olmaktadır. Hastalara uygulanan antibiyotik duyarlılık testlerine göre ileri vakalarda penisilin(oral amoksisilin 1.5-3 gr günlük) tercih edilirken, penisilin alerjisi olma durumlarında kinolon, metronidazole, klindamisin, doksisisiklin ve eritromisin alternatif olarak uygulanabilir. Antibiyotik tedavisinin süreleri alınan cevaba göre değişik gösterebilir. Bu süre 6 aydan başlayıp bir yılı aşkın sürelere kadar uzanabilir. Oral yoldan antibiyotik tedavisinin yetersiz kaldığı durumlarda intravenöz antibiyotikler devreye girebilir. Metronidazol ve aminoglikozidler Aktinomiçes israelli varlığında efektif değildir. [124, 125]

Klorheksidin BRONJ yüzeyinde izlenen yüzey bakterilerinin kontrolü için oldukça etkili bir tedavi seçeneği olmaktadır. Malhotra ve ark. % 0.12 lik klorheksidin diglukonat, %0.2 sodyum florid, propolis içerikli ağız gargaralarını ve bunların birbirleriyle kombine edilmiş garagaralarını 6 farklı çeşit olarak gruplandırmıştır. 6 çeşit ağız garagarasının Streptococcus mutans, Lactobacillus ve Candida albicans üzerine etkilerini incelediklerinde en etkili olanın klorheksidin olduğunu tespit etmişlerdir[126].

Thomas ve ark. 108 BRONJ hastasında nükse neden olan risk faktörlerini ve nekrotik kemiğin rezeksiyonun iyileşmeye etkisini prospektif olarak incelemişlerdir. Bakteri kolonizasyonuna bağlı nekrotik kemik varlığının rekürrense neden olduğu, ileri cerrahi ile geniş rezeksiyonların rekürrens oluşumunu azalttığını, debridman sayısı ve dental panoramiklerde osteolizisin varlığı rekürrens oluşumunda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur [89].

Biasotto ve ark yaptıkları çalışmada; cerrahi işlem,antibiyotik tedavisi ve HBOtedavisi alan 11 hastada, Adornato ve ark. cerrahi işlem olmadan 6 ay boyunca uzun dönem veya aralıklı dönemlerle antibiyotik alan 12 hastada, Marx ve ark.yaptıkları bir çalışmada 1 yıl boyunca oral penisilin(500x4) ve %0.12'lik klorheksidin ağız gargarası kullanan 82 hastada ve Magopoulos ve ark. yaptıkları retrospektif çalışmada zamanı verilmemiş uzun dönem antimikrobiyal tedavi alan bifosfonat tedavisine ara verilmiş 7 hastada aktinomikoz yönünden nüks izlemişlerdir [82, 105, 127, 128].

Nimesh ve ark. multiple myelom nedeniyle pamidronat kullanan hastanın maksillasında implant kaynaklı BRONJ gelişen bölgeden yaptıkları histopatolojik incelemede aktinomiçes viscosus tespit etmişlerdir. Tedavisinde 6 hafta boyunca intravenöz penisilin G(18 MU/gün) ile birlikte intravenöz metronidazol(1.5g/gün) verildikten sonra 6 ay boyunca oral amoksisilin(1.5g/gün) devam edilmiştir. Antibiyotik kesiminden 4 ay sonra drenaj kesilse de ilgili bölgede asemptomatik kemik bulunmaktadır [103].

BRONJ hastalarına ait yapılan mikrobiyolojik incelemelerin sonucunda bakteri suşlarının yanında mantar kolonilerine de rastlanılmaktadır. Bu hasta grubunda başarılı bir tedaviye ulaşmak için antibiyotik tedaviye ek olarak antifungal ilaçlar tedavi protokoluna eklenebilir [9].

Yapılan bir çalışmada 4 hastanın 2 tanesinde Candida albicans, 1 tanesinde aktinomiçes izlenmiştir. Cerrahi olarak lokal anestezi altında nekrotik kemik uzaklaştırılmış ve sonrasında antibiyotik (ceftazidime 1gr IM, metranidazol 500 mg) ve antimikotik(flukonazol 100 mg) başlanılmış ve 15 gün devam

edilmiştir. Hastaların 1 ay sonra 1'inde , 6 ay sonra ise 3'ünde tedavi edilen bölge dışında bir bölgede nekrotik ekspoze kemik izlenmiştir.Görülen rekürrenslerin tamamı mandibulada gerçekleşirken, maksillada rastlanılmamıştır [106].

Yapılan bir çalışmada osteomyelit nedeniyle takip edilen 132 hastadan intravenöz bifosfonat kullanan 30(%22.7) hastada BRONJ izlenmiştir.Vakaların 14'ünde monomikrobiyal enfeksiyon, 13'ünde polimikrobiyal enfeksiyon izlenirken, 3 hastada negatif kültür elde edilmiştir. Hastaların %83.3'ünde viridans grup streptococcus izole edilmiştir. Histopatolojik incelemede 42 hastanın 16'sında aktinomiçes izlenmiştir. Tüm hastalar cerrahi tedavi sonrası (debridman ve sekestrotomi) ortalama 6 ay antibiyotik tedavisi alırken, 27 hastadan 13 hasta ortalama 22 ay antibiyotik tedavisi almıştır. Klinik başarısızlık(enfeksiyon varlığı veya relaps) oral bifosfonatlara (2/11) göre intravenöz bifosfonatlarda (11/16) daha yüksek çıkmıştır. Evrelere göre başarısızlık değerlendirildiğinde evre 3 (6/11), evre 2 (7/16) olarak görülmüştür. Aktinomikoz olgularındaki başarısızlık 10 hastanın 7'sinde görülmüştür [129].

Smith ve ark. bir olgu raporunda 25 yıldır çene kemiklerinde dört quadrantı tutan florid semento-osseöz displazi nedeniyle takip ettikleri 53 yaşında bir bayan enfeksiyon bulgularıyla kliniğe başvurması sonucunda yaptıkları biyopside aktinomiçes kolonilerine rastlamışlardır. Hastaya ilk hafta oral amoksisilin+klavuklanik asit 875 mg günde 2 kere olacak şekilde başlanılmış, günlük 1gr olacak şekilde intravenöz ertapenem 8 hafta devam edilmiş, sonrasında ise 10 ay boyunca günde 2 kez 875 mg oral amoksisilin+klavuklanik asit devam edilmiştir. Sonuç olarak tüm bu tedavi sonucunda hastada tam iyileşme sağlanmıştır [130].

Yapılan bir çalışmada aktinomikoz tedavi protokolünü 3-12 ay penisilin VK (1gr günde 3-4 kez), eğer hasta 65 yaşından genç ise antibiyotik renal kleransı düşürmek için probenecid 500 mg (günde 3-4 kez), eğer penisilin alerjisi varsa 6-12 ay boyunca doksisisiklin 100mg (günde iki kez),eritromisin 500

mg veya klindamisin 300 mg (günde 4 kez) verilmesi önerilmiştir. Eğer intraoral sinus açıklığı veya orakutanöz fistül varlığı söz konusuysa tam iyileşme sağlanana kadar antibiyotik tedavisine devam edilmelidir [58].

Yaptığımız çalışmada; cerrahi debridman veya o bölgedeki mikrobiyolojik durumun tespiti için yapılan biyopsi sonrasında aktinomiçes izlenen hastaların kan değerleri dikkate alınarak Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından yaklaşık 4 haftalık hospitalizasyonu ve sonrasında oral antibiyotik protokolü ile 6 aylık takibine devam edilmiştir. Antibiyotik protokolünde dirençli olmayan suşlarda, kan değerleri de bakılarak, Amoksisilin+Klavulanik asitin 3x1 veya 2x1 şeklinde kullanımı hastalara önerilmiştir. Biyopsi ile debridmanın aynı anda yapılmadığı antibiyotik tedavisi ile enfeksiyon kontrolü sonrası sekester sınırları belirginleşen, debridman planlanan, radyolojik bulguların desteklediği vakalarda sekesterotomi yapılmıştır. Alınan sekester histopatolojik incelemeye gönderilmiştir. Actinomyces varlığında hastalara tekrar hospitalizasyon ve sonrasında oral antibiyotik tedavisi önerilmiştir. Actinomyces veya diğer suşlar saptanmadığı hastalarda ise normal antibiyotik tedavisiyle 15 gün izlenip daha sonra antibiyotik tedavisine ara verilerek normal takibe alınmıştır.

Takip edilen 21 hastanın 15'inde tedaviye olumlu cevap alınırken, 5'inde herhangi bir iyileşme görülmemiş, 1 hasta ise onkolojik durumu nedeniyle takip sırasında kaybedilmiştir. . Meme kanseri nedeniyle zolendronat tedavisi almış 2 hastada aktinomiçes rekürrensi izlendiği için birden çok cerrahi uygulanmış olup 2'inci kez hospitalize edilmişlerdir. İyileşme gösteren 2 hastanın protetik tedavisi yapılmıştır, kontrollerde herhangi bir olumsuz durum ile karşılaşılmamıştır. Çalışmamızda uyguladığımız bu tedavi protokolü literatürdeki diğer tedavi protokolündeki soru işaretlerine açıklık getirebilir.

Wongchuensoontorn ve ark. BRONJ sonrası patolojik fraktür meydana gelmiş olan 3 hastada yaptıkları mikrobiyolojik kültürde ilk hastada *Streptococcus intermedius*, *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides melaninogenicus* ikinci hastada aktinomiçes israelli, *Bacteroides fragilis* üçüncü hastada ise *Enterococcus faecalis* ve *Bacteroides fragilis* tespit etmişlerdir.[131]

O’Ryan ve ark. diş çekimi, oral travma sonrası veya spontan olarak gelişen BRONJ tablosuna sahip 30 hastadan yaptıkları histopatolojik incelemede hastaların çoğunda aktinomiçes spp. izlense de *Streptococcus* spp., *Provetalla*, *Klebsiella* ve *Pseudomonas* türleri de izole edilmiştir.[80]

Çalışmamızda BRONJ görülen 70 hastanın 4(%5.7)’ünde patolojik fraktür görülmüş ve bu hastaların 3(%14.3)’ünden alınan örneklerin sonucunda aktinomiçes izole edilmiştir. Fraktür ile aktinomiçes arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Eğer daha fazla fraktür hastası olsaydı, istatistiksel açıdan daha anlamlı bir sonuç bulunabilirdi. Ancak aktinomiçesin nekrotik kemik üzerindeki yıkımı artırmasının sonucu olarak, patolojik fraktür olma olasılığı arttığını düşünebiliriz.

BRONJ gelişiminde dental risk faktörleri ilaca bağlı risk faktörlerinden daha önemlidir. BRONJ gelişimini etkileyen dental faktörlerin başında; oral hijyen, ilaç tedavisine başlamadan önce tüm dental risk faktörlerin giderilmesi ve ilaç tedavisi boyunca dental kontrollerinin yapılması gelmektedir [1].

Lodi ve ark. takip ettikleri 23 hastada planladıkları 38 adet diş çekiminin 2 hafta öncesinde periodontal tedavinin yanı sıra oral hijyen motivasyonu sağlamışlardır. Preoperatif 3 gün antibakteriyel tedavi uygulanan hastalarda mukoperiosteal flep kaldırılarak atravmatik yaklaşımla diş çekimi yapılmış ve yara kenarları primer olarak kapatılmıştır. Yapılan takiplerde herhangi bir BRONJ olgusuna rastlanmamıştır [132].

Ferlito ve ark. 43 hastada 102 diş çekimini primer kapatma yöntemi uygulayarak takip etmişler ve hastalarında herhangi bir BRONJ olgusuyla karşılaşmadıklarını rapor etmişlerdir [133].

Yaptığımız çalışmada kliniğimize yönlendirilmiş bifosfonat tedavisine başlanacak hastalarda enfeksiyon kaynağı olabilecek durumlar değerlendirilmiş ve tedavisi planlanmıştır. Hasta bifosfonat kullanıyor veya kullanmışsa fakat ağız içerisinde herhangi bir BRONJ lezyonu izlenmediyse, hasta oral hijyen hakkında bilgilendirilmiştir. Diş çekimi gerekiyorsa onkoloğuyla konsültasyon sonrasında 2 gün öncesinden antibiyotik profilaksisi yapılarak diş çekimi yapılmış ve yara bölgesi gerilimsiz olarak primer olarak kapatılmıştır. Sonrasında 1 hafta antibiyotik tedavisi verilmiştir.

Hastalar asemptomatik kemik açıklığı ile geldiği anda ilk olarak biyopsi planlanmış ve metastaz olasılığı elimine edilmiştir. Biyopsinin sonucuna göre BRONJ gelen durumlarda yumuşak dokuyu travmatize etme durumuna göre debridman yapılmış veya takibe alınmıştır. Bazı durumlarda sekester formasyonun oluşup nekrotik kemiğin altından spontan epitelizasyon başladıktan sonra sekestrotomi planlanmıştır. Sonrasında açık kalan kemik alanlarına yönelik yumuşak dokunun izin verdiği ölçüde primer kapatma yapılmıştır. Yumuşak dokuların yetersiz olduğu durumlarda kaviteye xeroform tampon konularak sekonder olarak iyileşme sağlanmıştır.

Bifosfonat tedavisine ara verilmesinin BRONJ oluşmuş bölgeye yapılacak cerrahi tedaviye ve BRONJ izlenmeyen hastalarda yapılacak dental tedavi sürecine olumlu yansiyabileceği görüşü halen tartışmalıdır. Tek doz zoledronat alımı 1 yıl sonra kemik mineral dansitesini %2.7,3 yıl sonra ise %4.3 oranında artırdığı gösterilmiştir. Bifosfonatların kemikte 10 yıldan fazla kaldığı dikkate alındığında çoğu yazar dental ve cerrahi işlemler öncesi kısa süreli ilaç kesilmesinin hastalarda BRONJ gelişme riskini azaltmayacağı görüşündedirler [134].

İntravenöz bifosfonat kullanan hastaların tamamı yakınını kanser hastası olması nedeni ile metastaz, hiperkalsemi, kemik ağrısı ve patolojik fraktürlerin engellenmesinde bu ilaçların değeri ve önemi düşünülerek uzun süreli kesilmesi çoğu kez mümkün değildir ve dental cerrahi girişimler genellikle bifosfonat tedavisi kesilmeden yapılmaktadır [134].

Literatürde BRONJ tedavisi öncesi bifosfonat kullanımının bırakılması ile bazı hastalarda atipik ekstremite fraktürleri görüldüğü ve bu yaklaşımla önemli bir komplikasyona yol açılabileceği rapor edilmiştir [135].

İlaç kesilmesi ile alakalı literatürde farklı görüşler bulunmakla beraber ne kadar süre ile kesileceği de tartışma konusudur. Bifosfonatlar oral alınıyorsa üç olasılık vardır. Hasta 4 yıldan daha az süre tedavi edilmişse ve klinik riski yoksa konvansiyonel cerrahi tedavisi değiştirilmeden yapılabilir. Hasta 4 yıldan daha az süre ve kortikosteroidler ile birlikte tedavi edilmişse bifosfonatlar 2 ay önce kesilmeli ve kemik tamamen iyileşene kadar tekrar verilmemelidir. Hasta 4 yıldan fazla süre tedavi edilmişse, bifosfonatlar ameliyattan 2 ay önce kesilmeli ve kemik tamamen iyileşene kadar tekrar verilmemelidir [28].

Çalışmamızda hastalar farklı onkolojik tanılarla ve farklı sistemik durumlar ile kliniğimize başvurmuştur. Her hasta kendi içerisinde değerlendirildiğinden, bifosfonatların cerrahi tedavi öncesinde kesilip kesilmemesiyle ilgili standart bir tedavi uygulanamamıştır. Bundan dolayı cerrahi tedavi sonrası iyileşmenin, ilaç tatili ile olan ilişkisi karşılaştıramamıştır.

Bifosfonat kullanan özellikle orta yaş üstü bireylerde dental implant uygulaması ihtiyacının arttığı da bilinmektedir. Bu nedenle rutin oral cerrahi pratiğinde alveol kemiği içine yerleştirilen dental implantların kullanımı, bisfosfonat kullanan hastalar için ayrı bir risk oluşturmaktadır. Basit cerrahi girişimlerde alveol kemiğinin ağız ortamına açılarak bakterilerle kontamine olması bile osteonekroz riskini artırmaktadır. Bifosfonatlar metabolize olamadığından kemik içinde uzun süre yüksek konsantrasyonlarda kalırlar. Bu durum kemik remodelasyonunu ciddi bir şekilde etkilediğinden doğal olarak

bifosfonatların dental implant osteointegrasyonuna etkileri önem kazanmaktadır [136].

Scully ve ark. kemik hastalıklarının dental implant uygulaması için bir kontrendikasyon oluşturmadığını ancak intravenöz bisfosfonat kullanan kanser hastalarında dental implant uygulamasının kontrendike olduğunu bildirmişlerdir [136].

Meraw ve ark.'na göre implant çevresinde lokal alendronat kullanımı kemik rejenerasyonunu ve implant osteointegrasyonunu arttırmaktadır [137].

Narai ve ark subkutan alendronat ile yaptıkları hayvan çalışmalarında (klinik çalışmaların % 60'ında) cerrahi olarak osteoporoz oluşturulan ve alendronat ile tedavi edilen farelerde entegre implantların çıkarılma torkunu sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştıran. alendronat uygulanan olgularda kontrol grubuna göre çıkarma torkunda önemli artış ve kemik kalitesinde artış gözlemlemiştirler [138].

Ganguli ve ark. ortopedik implantta görülen mikrobiyal enfeksiyon tablosunda bifosfonatlar ile staphylococcus aureus arasındaki ilişkiyi değerlendirmişlerdir. Klodronat ve pamidronat kullanan hastalarda implant kayıplarının az olduğunu savunmuşlardır. Bakteri adhezyonu pamidronat içerikli hidroksiapatitte herhangi bifosfonat içermeyen hidroksiapatite göre 60 kat daha fazla iken, klodronat içerikli hidroksiapatite göre 90 kat daha fazladır. Çalışmaya göre erken dönemlerde pamidronat içerikli hidroksiapatit implant osseointegrasyonuna olumlu katkı sağlasa da, yapılan takiplerde ileri aşamalarda implant bölgesinde bakteri adhezyonuna neden olduğu için kullanımı sınırlandırılmalıdır [139].

Ferrari ve ark. IV bisfosfonat kullanan bir hastanın mandibulasında meydana gelen bisfosfonat kaynaklı çene osteonekrozunun tedavisinde, mandibula rezeksiyonu sonrasında serbest fibula flebi üzerine yerleştirilen

dental implantların 1 yıllık dönemde başarılı olduğunu ve osteonekroza rastlanmadığını bildirmiştir [140].

Oral bifosfonat kullanan kadınlarda dental implant başarısızlığı başarılı olanlarla karşılaştırıldığında kontrol grubuna göre 2.5 kat daha fazla bulunmuştur [141].

Oral bifosfonat kullanımı ile dental implant başarısızlığı arasında maksillada güçlü ve anlamlı bir ilişki varken bu ilişkinin mandibulada daha düşük olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görülmüştür [142].

Oral bifosfonatlarla implantlar arasındaki ilişki değerlendirildiğinde daha öncesinde implant yapılan 4 hastada bifosfonat tedavisi sonrasında dental implantların çevresindeki kemikte osteonekrozla karşılaşmıştır. Bunlarda etken herhangi bir periodontal cep veya travma olduğu düşünülmüştür. Ancak hastalardan birinde alt çenede bifosfonat tedavisinden önce yapılan implantların etrafındaki kemikte osteonekroz görülürken maksillada bifosfonat tedavisi sonrası yapılan implantlarda herhangi bir semptom izlenmemiştir. Bu bifosfonatlarla implantlar arasında nekroz açısından bir ilişki olup olmadığı konusunda soru işaretleri uyandırmaktadır. Bu noktada implantların etrafındaki nekroza implantlar mı etken di, yoksa proteze bağlı gelişen periodontal cepler mi konusu tartışmaya açıktır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızdan elde edilen sonuçlar ve öneriler;

- BRONJ tanısı konulan 70 hastada lezyonlar erkeklere[28hasta(%40)] oranla bayanlarda[42 hasta(%60)] daha fazla görülürken bu yaş da dikkate alındığında BRONJ görülen erkek yaş ortalamasına(66.29 ± 9.31) göre bayanların yaş ortalamasının(55.12 ± 13.28) daha düşük olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
- Uzun süreli bifosfonat tedavisi altında olmasına rağmen çoğu hastada gerçekleştirilen dentoalveolar cerrahi işlemleri izleyen dönemde iyileşme sürecinde herhangi bir sorunla karşılaşılmaması uygun planlama, önlem, yaklaşım ve takibin önemini yansıtmaktadır.
- BRONJ tanımlanan hastalarda lezyonlara %80'e yakın oranda ağrı, ödem ve püy drenajı gibi klinik semptomların eşlik ettiği görülmüştür.
- Ağız ortamında uygulanacak bir dentoalveolar girişim, BRONJ gelişimi açısından risk oluşturmaktadır fakat her zaman tetikleyici bir rol oynamamaktadır.
- Çalışmamızda da BRONJ tanımlanan 70 hastanın %90'ının(63 hasta) sadece intravenöz bifosfonat, %5.7'sinin(4 hasta) sadece oral bifosfonat ve %4.3'ünün(3 hasta) hem oral hem intravenöz bifosfonat kullandığı görülmüştür
- BRONJ tanısı konulan 70 hastanın %95.7'sinin zoledronat kullanması bu bifosfanat türünün en yüksek riski taşıdığını göstermiştir.
- BRONJ görülen hastalarda zolendronat kullanma sürelerinin (4-180 ay),ve BRONJ görülmeyen hastalarda zolendronat kullanma sürelerinin (1-72 ay) her grup için de aynı olan ortanca değeri 24 olarak bulunmuştur. BRONJ varlığının veya yokluğunun, zolendronat kullanma süresiyle

arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. BRONJ lezyonlarının çoğunluğu intravenöz yolla bifosfonat kullanan hastalarda gelişmektedir.

- Uzun süreli bifosfonat tedavisi gören hastaların kısa süreli bifosfonat tedavisi görenlere oranla daha yüksek risk altında olduğu izlenmiştir. Sadece bir hastada bifosfonat tedavisini izleyen 4.ayda BRONJ teşhis edilmiştir.
- Histopatolojik inceleme yapılan 70 BRONJ hastasının 21 tanesinde aktinomiçes kolonileri izlenmiştir. Aktinomiçes izlenen 21 hastanın 18(%85.7)'i sadece intravenöz yol ile, 2(%9.5)'si hem intravenöz hemde oral yol ile 1(%4.8)'i sadece oral yol ile bifosfonat tedavisi almaktadır. Bifosfonatın kullanım şekli ile aktinomiçes görülme oranı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
- Takip edilen hastalardan en çok BRONJ, primer hastalığı prostat kanseri [22 hasta (%31.4)] olan hastalarda görülürken, en az akciğer kanseri [3 hasta (%4.3)] olan hastalarda görülmektedir. BRONJ olan hastalarda aktinomiçes kolonileri en çok primer hastalığı meme kanseri [7hasta (%33.3)] olan hastalarda rastlanırken, multiple myelom ve akciğer kanseri teşhisi bulunan hastalarda ise aktinomiçes üremesi izlenmemiştir. Onkolojik medikal tanı ile aktinomiçes görülme sıklığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Bu da primer hastalık tedavisinde kullanılan ilaçların aktinomiçes enfeksiyonunda etken olup olmadığı sorusunu akla getirmiştir.
- 70 BRONJ hastasının 21'inde görülen aktinomiçes kolonileri sadece intravenöz zoledronat kullanan hastalarda izlenmiştir. Alendronat, ibandronat ve klodronat kullanan hastalarda aktinomiçese rastlanmamıştır.İlaçların içerisindeki etken madde ile aktinomices

görülme sıklığı arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

- Aktinomiçes izlenen 21 hastanın 9(%42.9)'u erkek, 12(%57.1)'si kadındır. Kadınlarda daha fazla aktinomiçes izlemesi açısından değerlendirildiğinde cinsiyet ile aktinomiçes arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki görülememiştir.
- BRONJ görülen 70 hastanın 4(%5.7)'ünde, aktinomiçes izlenen 21 hastanın ise 3(%14.3)'ünde fraktür izlenmiştir. Toplamda 4 adet fraktür hastasının 3(%75)'ünde aktinomiçes tespit edilmiştir. Fraktür ile aktinomiçes arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Fraktür görülen hasta sayısı genele bakıldığında sayı olarak az olduğu için bu sayı dikkate değer olarak değerlendirilememiştir.
- BRONJ görülen 70 hastanın 30(%42.9)'una evre 3, 20(%28.6)'sine evre 2, 20(%28.6)'sine evre 1 tanısı konulmuştur. Aktinomiçes en çok evre 3'te [12 hasta(%57.1)] görülmüştür. BRONJ evresi ile aktinomiçes arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
- Takip edilen 70 hastanın 36(%51.4)'sında mandibular posterior bölgede, 12(%17.1)'sinde maksiller anterior ve premolar bölgede, 11(%15.7)'inde mandibular anterior ve premolar bölgede, 11(%15.7)'inde maksiller molar bölgede BRONJ izlenmiştir. En fazla BRONJ mandibular molar bölgede izlenirken, BRONJ ile ilişkili aktinomiçes en fazla mandibular posterior bölgede [12 hasta (%57.1)], en az maksiller posterior bölgede [1 hasta (%4.8)] rastlanmıştır. BRONJ lokalizasyonu ile aktinomiçes arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.
- BRONJ izlenen hastalarda buldukları evrelere ve içerdikleri suşlara göre tedavi planlaması yapılmıştır. 9(%12.9) hastaya antibiyotik

+bilgilendirme, 29 (%41.4) hastaya antibiyotik +debridman ve 21 (%30) hastaya aktinomiçes tedavisi uygulanmıştır

- Aktinomiçes tedavisinde hastaların kan değerleri dikkate alınarak yaklaşık 1 aylık hospitalizasyonları sonrası oral antibiyotik protokolü ile ortalama 6 aylık takibine devam edilmiştir. Dirençli olmayan suşlarda da kan değerleri dikkate alınarak antibiyotik protokolünde Amoksisilin+Klavulanik asitin 3x1 veya 2x1 şeklinde kullanımı hastalara önerilmiştir.
- BRONJ bölgesinde histopatolojikolarak aktinomiçes tespit edilen 21 hastadan 16'sına cerrahi müdahale uygulanmıştır. Takip edilen 21 hastanın 15'inde tedaviye olumlu cevap alınırken, 5'inde herhangi bir iyileşme görülmemiş, 1 hasta ise onkolojik durumu nedeniyle takip sırasında kaybedilmiştir. İyileşme gösteren 2 hastanın protetik tedavisi yapılmıştır, kontrollerde herhangi bir olumsuz durum ile karşılaşılmamıştır. Ancak tek bir hasta bütün tedavi protokolleri uygulanmasına rağmen aktinomikoz yönünden iyileşme sağlanamamıştır.
- Çalışmamızın sonuçlarına dayanarak bifosfonat tedavisi almakta ve alacak olan tüm hastalar bu ilaç grubunun çene kemiklerinde yaratabileceği riskler ve dental tedavi ile takibin önemi açısından bilgilendirilmelidir. Bifosfonat tedavisine başlanılmadan önce hastanın yeterli ağız hijyeni eğitimi sağlanmalı, hastanın onkoloğu ile diş hekimi arasında mutlaka konsültasyon yapılmalı ve olası riskler göz önüne alınarak ekip çalışmasının sürekli olmasına dikkat edilmelidir.
- BRONJ tanısı konulan hastalarda, tabloya enfeksiyon eklendiği takdirde ekibe mikrobiyoloji ve enfeksiyon hastalıkları bölümünün de dahil olması gerekmekte ve tedaviye yeterli cevabın alınması, doğru antibiyotik rejimi açısından tedavi bu bölümlerle işbirliği içinde devam ettirilmelidir.

KAYNAKÇA

1. Marx, R.E., *Oral&Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws.History, Etiology, Prevention and Treatment.* 2007: Illinois:Quintessence.
2. Marx, R.E., J.E. Cillo, and J.J. Ulloa, *Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment.* Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2007. **65**(12): p. 2397-2410.
3. Ruggiero, S.L., et al., *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update.* Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2014. **72**(10): p. 1938-1956.
4. Papapoulos, S.E., *Bisphosphonate actions: physical chemistry revisited.* Bone, 2006. **38**(5): p. 613-616.
5. Hansen, T., et al., *Actinomycosis of the jaws—histopathological study of 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteoradionecrosis.* Virchows Archiv, 2007. **451**(6): p. 1009-1017.
6. Migliorati, C.A., et al., *A systematic review of bisphosphonate osteonecrosis (BON) in cancer.* Supportive care in cancer, 2010. **18**(8): p. 1099-1106.
7. Hansen, T., et al., *Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates—histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis.* Journal of oral pathology & medicine, 2006. **35**(3): p. 155-160.

8. Sedghizadeh, P.P., et al., *Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2008. **66**(4): p. 767-775.
9. Sedghizadeh, P.P., et al., *Microbial biofilms in osteomyelitis of the jaw and osteonecrosis of the jaw secondary to bisphosphonate therapy*. The Journal of the American Dental Association, 2009. **140**(10): p. 1259-1265.
10. Bab, I.A. and T.A. Einhorn, *Polypeptide factors regulating osteogenesis and bone marrow repair*. Journal of cellular biochemistry, 1994. **55**(3): p. 358-365.
11. Gong, J., J. Arnold, and S. Cohn, *Composition of trabecular and cortical bone*. The Anatomical Record, 1964. **149**(3): p. 325-331.
12. Wein, M.N., D.C. Jones, and L.H. Glimcher, *Turning down the system: counter-regulatory mechanisms in bone and adaptive immunity*. Immunological reviews, 2005. **208**(1): p. 66-79.
13. Parfitt, A., *The cellular basis of bone remodeling: the quantum concept reexamined in light of recent advances in the cell biology of bone*. Calcified Tissue International, 1984. **36**(1): p. S37-S45.
14. Quinn, J.M. and M.T. Gillespie, *Modulation of osteoclast formation*. Biochemical and biophysical research communications, 2005. **328**(3): p. 739-745.
15. Morgan, E.F., et al., *The bone organ system: form and function*. 2013: Academic Press.
16. Franz-Odenaal, T.A., B.K. Hall, and P.E. Witten, *Buried alive: how osteoblasts become osteocytes*. Developmental Dynamics, 2006. **235**(1): p. 176-190.
17. Teitelbaum, S.L. and F.P. Ross, *Genetic regulation of osteoclast development and function*. Nat Rev Genet, 2003. **4**(8): p. 638-49.

18. Diel, I.J., et al., *Reduction in new metastases in breast cancer with adjuvant clodronate treatment*. New England Journal of Medicine, 1998. **339**(6): p. 357-363.
19. Bartl, R., et al., *Bisphosphonates in medical practice: actions-side effects-indications-strategies*. 2007: Springer Science & Business Media.
20. Dearden, W., *Fragilitas ossium amongst workers in Lucifer match factories*. British medical journal, 1899. **2**(2013): p. 270.
21. Weitzman, R., et al., *Critical review: updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients—May 2006*. Critical reviews in oncology/hematology, 2007. **62**(2): p. 148-152.
22. Watts, N.B. and R.D. Marciani, *Osteonecrosis of the jaw*. South Med J, 2008. **101**(2): p. 160-5.
23. Okada, A., et al., *Risk of renal stone formation induced by long-term bed rest could be decreased by premedication with bisphosphonate and increased by resistive exercise*. Int J Urol, 2008. **15**(7): p. 630-5.
24. Migliorati, C.A., et al., *Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper*. The Journal of the American Dental Association, 2005. **136**(12): p. 1658-1668.
25. Crépin, S., et al., *Osteonecrosis of the jaw induced by clodronate, an alkylbiphosphonate: case report and literature review*. European journal of clinical pharmacology, 2010. **66**(6): p. 547-554.
26. Bilezikian, J.P., *Osteonecrosis of the jaw-do bisphosphonates pose a risk?* New England Journal of Medicine, 2006. **355**(22): p. 2278.

27. Dunstan, C.R., D. Felsenberg, and M.J. Seibel, *Therapy insight: the risks and benefits of bisphosphonates for the treatment of tumor-induced bone disease*. Nature clinical practice ONCOLOGY, 2007. **4**(1): p. 42-55.
28. Ruggiero, S.L., et al., *American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw–2009 Update*. Australian endodontic journal, 2009. **35**(3): p. 119-130.
29. Sarin, J., S.S. DeRossi, and S. Akintoye, *Updates on bisphosphonates and potential pathobiology of bisphosphonate-induced jaw osteonecrosis*. Oral diseases, 2008. **14**(3): p. 277-285.
30. Green, J., *Anti-tumor potential of bisphosphonates*. Med Klin, 2000. **95**(suppl 2): p. 23-28.
31. Bedogni, A., et al., *Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2008. **105**(3): p. 358-364.
32. Berenson, J.R., et al., *Zoledronic acid reduces skeletal-related events in patients with osteolytic metastases*. Cancer, 2001. **91**(7): p. 1191-1200.
33. Hortobagyi, G.N., et al., *Efficacy of pamidronate in reducing skeletal complications in patients with breast cancer and lytic bone metastases*. New England Journal of Medicine, 1996. **335**(24): p. 1785-1792.
34. Chan, S.S., et al., *Subtrochanteric femoral fractures in patients receiving long-term alendronate therapy: imaging features*. American Journal of Roentgenology, 2010. **194**(6): p. 1581-1586.
35. ŞENTÜRK, T., *KEMİĞİN PAGET HASTALIĞI; Bir olgu ve literatürün gözden geçirilmesi Taşkın ŞENTÜRK, Nihat ÖZGEL, Hulki Meltem SÖNMEZ.*

36. Daroszevska, A. and S.H. Ralston, *Genetics of Paget's disease of bone*. Clinical Science, 2005. **109**(3): p. 257-263.
37. Delmas, P.D., *The use of bisphosphonates in the treatment of osteoporosis*. Current opinion in rheumatology, 2005. **17**(4): p. 462-466.
38. Lobato, J., et al., *Jaw avascular osteonecrosis after treatment of multiple myeloma with zoledronate*. Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery, 2008. **61**(1): p. 99-106.
39. Lobato, J., et al., *Maxilla osseus sequestre and oral exposure: effects of the treatment of multiple myeloma with bisphosphonates*. Acta Médica Portuguesa, 2007. **20**(2): p. 185-92.
40. Türker M, Y.Ş.B.A., *Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi*. Özyurt Matbaacılık San. Ve Tic. Ltd. Şti. 2004; 29.
41. Perazella, M.A. and G.S. Markowitz, *Bisphosphonate nephrotoxicity*. Kidney international, 2008. **74**(11): p. 1385-1393.
42. Knollman, B., B. Chabner, and L. Brunton, *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics*. 2005, New York: MAC GRAW-HILL.
43. Sarıdoğan M, G.K., *Postmenopozal Osteoporoz Tedavisinde Uzun Dönem Bifosfonat Kullanımı ve Görülebilen Yan Etkiler*. Derleme. Osteoporoz Dünyasından, 2010. **16**: p. 66-71.
44. Gün, M.S.K., *Postmenopozal Osteoporoz Tedavisinde Uzun Dönem Bifosfonat Kullanımı ve Görülebilen Yan Etkiler-Derleme*. 2010.
45. Papapetrou, P.D., *Bisphosphonate-associated adverse events*. Hormones (Athens), 2009. **8**(2): p. 96-110.
46. Eckert, A., et al., *Bisphosphonate-related jaw necrosis—severe complication in maxillofacial surgery*. Cancer treatment reviews, 2007. **33**(1): p. 58-63.

47. Urade, M., *[New development in bisphosphonate treatment. Bisphosphonate therapy and osteonecrosis of the jaws]*. Clinical calcium, 2009. **19**(1): p. 100-108.
48. Fleisch, H., *Bisphosphonates: mechanisms of action*. Endocr Rev, 1998. **19**(1): p. 80-100.
49. O'Ryan, F.S., et al., *Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: bone scintigraphy as an early indicator*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2009. **67**(7): p. 1363-1372.
50. Stumpe, M.R., et al., *Incidence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws*. Head & neck, 2009. **31**(2): p. 202-206.
51. Affairs, A.D.A.C.o.S., *Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations*. The Journal of the American Dental Association, 2006. **137**(8): p. 1144-1150.
52. Otto, S., et al., *Comments on "Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus"*. J Bone Miner Res, 2015. **30**(6): p. 1113-1115.
53. Vidinský, B., et al., *[Effect of laser irradiation of diode laser on healing of surgical wounds in rats]*. Rozhledy v chirurgii: mesicnik Ceskoslovenske chirurgicke spolecnosti, 2005. **84**(8): p. 417-421.
54. Ninomiya, T., et al., *High-intensity pulsed laser irradiation accelerates bone formation in metaphyseal trabecular bone in rat femur*. Journal of bone and mineral metabolism, 2003. **21**(2): p. 67-73.
55. Barker, K., et al., *Survey of members of myeloma UK on biphosphonates-associated jaw osteonecrosis*. British journal of haematology, 2007. **139**(4): p. 626-628.

56. Campisi, G., et al., *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): run dental management designs and issues in diagnosis*. *Annals of oncology*, 2007. **18**(suppl 6): p. vi168-vi172.
57. Petrone, L.R., J.J. Sivalingam, and A.R. Vaccaro, *Actinomycosis--an unusual case of an uncommon disease*. *The Journal of the American Board of Family Practice/American Board of Family Practice*, 1998. **12**(2): p. 158-161.
58. Lee, C.Y., F.D. Pien, and J.B. Suzuki, *Identification and treatment of bisphosphonate-associated actinomycotic osteonecrosis of the jaws*. *Implant dentistry*, 2011. **20**(5): p. 331-336.
59. Marx, R. and R. Tursun, *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*, 2012. **41**(3): p. 283-289.
60. Wilson, G.S. and A.A. Miles, *Topley and Wilson's principles of bacteriology and immunity, Vol. 1 & 2*. *Topley and Wilson's principles of bacteriology and immunity, Vol. 1 & 2*, 1955(Edn 4 (revised)): p. xi+ 1106.+ index+ xlviii; viii+. 1107-2331+ index+ xlviii.
61. DEMİREZEN, Ş. and M.S. BEKSAÇ, *Aktinomikoza Genel Bir Bakış*. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, 2009. **29**(2): p. 510-519.
62. KAYA D., D.Ş., BEKSAÇ M.S., *The Biological Features of Actinomyces Species*. *Biyoloji Bilimleri Araştırma Dergisi*, 2009. **2**: p. 25-28.
63. A., K., *Actinomyces*. Güneş Kitabevi, Ankara., 1999: p. 457-461.
64. Liu, C.J., K.M. Chang, and C.T. Ou, *Actinomycosis in a patient treated for maxillary osteoradionecrosis*. *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 1998. **56**(2): p. 251-253.

65. Bennhoff, D.F., *Actinomycosis: diagnostic and therapeutic considerations and a review of 32 cases*. The Laryngoscope, 1984. **94**(9): p. 1198-1217.
66. Anavi-Lev, K., et al., *Bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws: clinico-pathological investigation and histomorphometric analysis*. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology, 2013. **115**(5): p. 660-666.
67. Ji, X., et al., *Antibiotic effects on bacterial profile in osteonecrosis of the jaw*. Oral diseases, 2012. **18**(1): p. 85-95.
68. Diego, R., et al., *Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a therapeutic dilemma*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2007. **103**(3): p. e1-e5.
69. Landesberg, R., et al., *Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2008. **66**(5): p. 839-847.
70. Kos, M. and K. Luczak, *Bisphosphonates promote jaw osteonecrosis through facilitating bacterial colonisation*. Bioscience Hypotheses, 2009. **2**(1): p. 34-36.
71. Scheper, M.A., et al., *Effect of zoledronic acid on oral fibroblasts and epithelial cells: a potential mechanism of bisphosphonate-associated osteonecrosis*. British journal of haematology, 2009. **144**(5): p. 667-676.
72. Lazarovici, T.S., et al., *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a single-center study of 101 patients*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2009. **67**(4): p. 850-855.
73. Maahs, M.P., et al., *Association between bisphosphonates and jaw osteonecrosis: a study in Wistar rats*. Head & neck, 2011. **33**(2): p. 199-207.

74. Hoefert, S., et al., *Importance of microcracks in etiology of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a possible pathogenetic model of symptomatic and non-symptomatic osteonecrosis of the jaw based on scanning electron microscopy findings*. *Clinical oral investigations*, 2010. **14**(3): p. 271-284.
75. Boonyapakorn, T., et al., *Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: prospective study of 80 patients with multiple myeloma and other malignancies*. *Oral oncology*, 2008. **44**(9): p. 857-869.
76. Jacobsen, C., et al., *Osteopathology of the jaw associated with bone resorption inhibitors: what have we learned in the last 8 years*. *Swiss Med Wkly*, 2012. **142**(0).
77. Dannemann, C., K. Gratz, and R. Zwahlen, *Clinical experiences with bisphosphonate-induced osteochemonecrosis of the jaws*. *Swiss medical weekly*, 2006. **136**(31-32): p. 504-509.
78. Dixon, R., N. Tricker, and L. Garetto. *Bone turnover in elderly canine mandible and tibia*. in *Journal of Dental Research*. 1997. AMER ASSOC DENTAL RESEARCH 1619 DUKE ST, ALEXANDRIA, VA 22314.
79. Reilly, M.M. *Osteonecrosis of the jaw in a patient receiving bisphosphonate therapy*. in *Oncology nursing forum*. 2007.
80. O'Ryan, F.S. and J.C. Lo, *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with oral bisphosphonate exposure: clinical course and outcomes*. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2012. **70**(8): p. 1844-1853.
81. Vincenzi, B., et al., *Zoledronic acid-related angiogenesis modifications and survival in advanced breast cancer patients*. *Journal of interferon & cytokine research*, 2005. **25**(3): p. 144-151.

82. Marx, R.E., et al., *Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 2005. **63**(11): p. 1567-1575.
83. Kumar, S.K., et al., *The role of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonate therapy*. Current osteoporosis reports, 2010. **8**(1): p. 40-48.
84. Mavrokokki, T., et al., *Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2007. **65**(3): p. 415-423.
85. Ruggiero, S.L., et al., *Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 2004. **62**(5): p. 527-534.
86. Saia, G., et al., *Occurrence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw after surgical tooth extraction*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2010. **68**(4): p. 797-804.
87. Watters, A.L., et al., *Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Long-term follow-up of 109 patients*. Oral surgery, oral medicine, oral pathology and oral radiology, 2013. **115**(2): p. 192-200.
88. De Ceulaer, J., E. Tacconelli, and S. Vandecasteele, *Actinomyces osteomyelitis in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): the missing link?* European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 2014. **33**(11): p. 1873-1880.
89. Mücke, T., et al., *Outcome of treatment and parameters influencing recurrence in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws*. Journal of cancer research and clinical oncology, 2011. **137**(5): p. 907-913.

90. Schipmann, S., et al., *Osteopathology associated with bone resorption inhibitors—which role does Actinomyces play? A presentation of 51 cases with systematic review of the literature*. Journal of Oral Pathology & Medicine, 2013. **42**(8): p. 587-593.
91. Vahtsevanos, K., et al., *Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw*. Journal of Clinical Oncology, 2009. **27**(32): p. 5356-5362.
92. Conte-Neto, N., et al., *Epidemiological aspects of rheumatoid arthritis patients affected by oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws*. Head Face Med, 2012. **8**: p. 1-5.
93. Vieillard, M.-H., et al., *Thirteen cases of jaw osteonecrosis in patients on bisphosphonate therapy*. Joint Bone Spine, 2008. **75**(1): p. 34-40.
94. Thumbigere-Math, V., et al., *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical features, risk factors, management, and treatment outcomes of 26 patients*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2009. **67**(9): p. 1904-1913.
95. Durie, B., M. Katz, and J. Crowley, *Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates*. N Engl J Med, 2005. **353**(1): p. 99-102.
96. Brown, J., L. Ramalingam, and M. Zacharin, *Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: does it occur in children?* Clinical endocrinology, 2008. **68**(6): p. 863-867.
97. Khan, A.A., et al., *Bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw*. The Journal of Rheumatology, 2009. **36**(3): p. 478-490.
98. Sarasquete, M.E., et al., *Bisphosphonate-related osteonecrosis: Genetic and acquired risk factors*. Oral diseases, 2009. **15**(6): p. 382-387.

99. Stanton, D.C. and E. Balasarian, *Outcome of surgical management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: review of 33 surgical cases*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2009. **67**(5): p. 943-950.
100. Wang, E.P., et al., *Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2007. **65**(7): p. 1328-1331.
101. Khan, A.A., et al., *Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus*. Journal of Bone and Mineral Research, 2015. **30**(1): p. 3-23.
102. Sakamoto, Y., et al., *Risk factors of distant metastasis in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity*. Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology, 2015.
103. Naik, N.H. and T.A. Russo, *Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: the role of actinomyces*. Clinical Infectious Diseases, 2009. **49**(11): p. 1729-1732.
104. Blinkhorn, R.J., et al., *'Punch'actinomycosis causing osteomyelitis of the hand*. Archives of internal medicine, 1988. **148**(12): p. 2668-2670.
105. Biasotto, M., et al., *Clinical aspects and management of bisphosphonates-associated osteonecrosis of the jaws*. Acta Odontologica Scandinavica, 2006. **64**(6): p. 348-354.
106. Merigo, E., et al., *Jaw bone necrosis without previous dental extractions associated with the use of bisphosphonates (pamidronate and zoledronate): a four-case report*. Journal of oral pathology & medicine, 2005. **34**(10): p. 613-617.

107. Cizmeci Senel, F., et al., *Severe osteomyelitis of the mandible associated with the use of non-nitrogen-containing bisphosphonate (disodium clodronate): report of a case*. Journal of oral and maxillofacial surgery, 2007. **65**(3): p. 562-565.
108. Capobianco, G., et al., *A Rare Case of Primary Actinomycosis of the Breast Caused by Actinomyces viscosus: Diagnosis by Fine-needle Aspiration Cytology under Ultrasound Guidance*. The breast journal, 2005. **11**(1): p. 57-59.
109. BULUT, G., et al., *Mandibular Actinomyces Infection Mimicking a Malignancy: Case Report*. Turk patoloji dergisi, 2014.
110. Abu-Id, M., et al., *Bisphosphonatassozierte Osteonekrose des Kiefers*. Mund-, Kiefer-und Gesichtschirurgie, 2006. **10**(2): p. 73-81.
111. Cabot, R.C., et al., *Case 9-2008: A 65-year-old woman with a nonhealing ulcer of the jaw*. New England Journal of Medicine, 2008. **358**(12): p. 1283-1291.
112. Bisdas, S., et al., *Biphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: CT and MRI spectrum of findings in 32 patients*. Clinical radiology, 2008. **63**(1): p. 71-77.
113. Badros, A., et al., *Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors*. Journal of Clinical Oncology, 2006. **24**(6): p. 945-952.
114. Polizzotto, M.N., V. Cousins, and A.P. Schwarer, *Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the auditory canal*. British journal of haematology, 2006. **132**(1): p. 114-114.
115. Aspenberg, P., *Osteonecrosis of the jaw: what do bisphosphonates do?* Expert opinion on drug safety, 2006. **5**(6): p. 743-745.

116. Kaplan, I., et al., *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, 2009. **108**(5): p. 738-746.
117. Fleisher, K.E., et al., *Tetracycline-guided debridement and cone beam computed tomography for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a technical note*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2008. **66**(12): p. 2646-2653.
118. Stockmann, P., et al., *Osteotomy and primary wound closure in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a prospective clinical study with 12 months follow-up*. Supportive care in cancer, 2010. **18**(4): p. 449-460.
119. Pautke, C., et al., *Fluorescence-guided bone resection in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2009. **67**(3): p. 471-476.
120. Carlson, E.R. and J.D. Basile, *The role of surgical resection in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2009. **67**(5): p. 85-95.
121. Yao, M., et al., *Successful treatment of osteonecrosis-induced fractured mandible with teriparatide therapy: A case report*. International journal of surgery case reports, 2016. **21**: p. 151-153.
122. Niinikoski, J.H., *Clinical hyperbaric oxygen therapy, wound perfusion, and transcutaneous oximetry*. World journal of surgery, 2004. **28**(3): p. 307-311.
123. Agrillo, A., et al., *Ozone therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis*. Journal of Craniofacial Surgery, 2007. **18**(5): p. 1071-1075.

124. Boff, R.C., et al., *Important aspects regarding the role of microorganisms in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws*. Archives of oral biology, 2014. **59**(8): p. 790-799.
125. Figueiredo, L.M.G., et al., *Actinomycotic osteomyelitis of the mandible: an unusual case*. Oral and maxillofacial surgery, 2013. **17**(4): p. 299-302.
126. Malhotra, N., et al., *Comparative in vitro evaluation of efficacy of mouthrinses against Streptococcus mutans, Lactobacilli and Candida albicans*. Oral health & preventive dentistry, 2011. **9**(3).
127. Adornato, M.C., I. Morcos, and J. Rozanski, *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, 2007. **138**(7): p. 971-977.
128. Magopoulos, C., et al., *Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate use. A review of 60 cases and treatment proposals*. American journal of otolaryngology, 2007. **28**(3): p. 158-163.
129. Pigrau-Serrallach, C., et al., *Long-term follow-up of jaw osteomyelitis associated with bisphosphonate use in a tertiary-care center*. Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica, 2014. **32**(1): p. 18-22.
130. Smith, M.H., et al., *Mandibular Actinomyces osteomyelitis complicating florid cemento-osseous dysplasia: case report*. BMC oral health, 2011. **11**(1): p. 21.
131. Wongchuensoontorn, C., et al., *Pathological fractures in patients caused by bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: report of 3 cases*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2009. **67**(6): p. 1311-1316.
132. Lodi, G., et al., *Tooth extraction in patients taking intravenous bisphosphonates: a preventive protocol and case series*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2010. **68**(1): p. 107-110.

133. Ferlito, S., S. Puzzo, and C. Liardo, *Preventive protocol for tooth extractions in patients treated with zoledronate: a case series*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2011. **69**(6): p. e1-e4.
134. Yoneda, T., 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*. Journal of bone and mineral metabolism, 2010. **28**(4): p. 365-383.
135. Gallego, L. and L. Junquera, *Consequence of therapy discontinuation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws*. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2009. **47**(1): p. 67-68.
136. Scully, C., C. Madrid, and J. Bagan, *Dental endosseous implants in patients on bisphosphonate therapy*. Implant dentistry, 2006. **15**(3): p. 212-218.
137. Meraw, S.J. and C.M. Reeve, *Qualitative analysis of peripheral peri-implant bone and influence of alendronate sodium on early bone regeneration*. Journal of periodontology, 1999. **70**(10): p. 1228-1233.
138. Narai, S. and S. Nagahata, *Effects of alendronate on the removal torque of implants in rats with induced osteoporosis*. International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, 2003. **18**(2).
139. Ganguli, A., et al., *Bacterial adhesion to bisphosphonate coated hydroxyapatite*. Journal of Materials Science: Materials in Medicine, 2005. **16**(4): p. 283-287.
140. Ferrari, S., et al., *Fibula free flap with endosseous implants for reconstructing a resected mandible in bisphosphonate osteonecrosis*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2008. **66**(5): p. 999-1003.

141. Martin, D.C., et al., *Characteristics of implant failures in patients with a history of oral bisphosphonate therapy*. Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, 2010. **68**(3): p. 508-514.
142. Yip, J.K., et al., *Association between oral bisphosphonate use and dental implant failure among middle-aged women*. Journal of clinical periodontology, 2012. **39**(4): p. 408-414.



EKLER

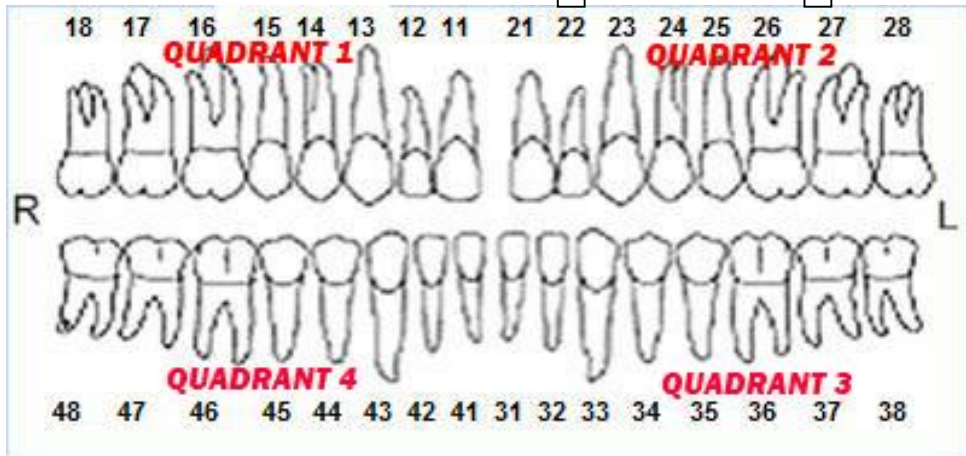
EK-1. Etik Kurul Onayı



EK-2. Hasta Takip Formu

- 1- Hastanın Adı, Soyadı:
- 2- Hastanın Yaşı:
- 3- Hastanın Diğer Sistemik Problemleri:

- 4- Extraoral Bulgular: LAP
- Ekstraoral Fistül
- TME Şikayeti
- Çene Kırığı
- 5- İnteraoral Bulgular: Genel Ağız Hijyeni Çok İyi İyi
- Orta Kötü
- Dişlerin Genel Durumu
- Periodontitis VAR YOK
- Diş Çürüğü VAR YOK
- Dental Abse VAR YOK



6- Hastanın Primer Hastalığı(Konulan Tanısı):

Osteoporoz	<input type="checkbox"/>	Meme CA	<input type="checkbox"/>
Multiple Myelom	<input type="checkbox"/>	Prostat CA	<input type="checkbox"/>
Transplant hastası	<input type="checkbox"/>	Renal CA	<input type="checkbox"/>
Sistemik Lupus Eritematozus	<input type="checkbox"/>	Akciğer CA	<input type="checkbox"/>

Diğer:

7- Hikayesi:

8- Hastanın Kullandığı İlaçlar:

a) Genel sistemik durumu ile ilgili kullandığı ilaçlar:

b) Kullandığı kematerapötikler:

c) Radyoterapi almış mı? EVET HAYIR d) Kemik iliği transplantasyonu yapılmış mı? EVET HAYIR 9- Hasta Ne Zamandır Bifosfonat Kullanıyor? EVET HAYIR 10- Kullandığı Bifosfonat türü? Zolendronate Alendronate

Diğer.....

11- Bifosfonatların veriliş yolu : I.V. I.M. Oral

Miktarı :

12- Kullanım Zamanı:

13- İlacın Kesilme Zamanı: (Ne kadar süreyle kesilmiş)

14- Daha önce BRONJ tedavisi yapılmış mı? EVET HAYIR

15- Yapıldıysa ne zaman?

16- Klinik Bulguları:

Hiperemi Ödem Ağrı
 Pü formasyonu Nekrotik kemik
 Nekrotik kemik ekspoz sayısı: Uniloküler Multiloküler

17- Osteonekroz (BRONJ) VAR YOK
 Primer gelişmiş Sekonder gelişmiş

18- BRONJ Lokalizasyonu:

Mandibula	<input type="checkbox"/>	Maksilla	<input type="checkbox"/>
Anterior	<input type="checkbox"/>	Anterior	<input type="checkbox"/>
Premolar	<input type="checkbox"/>	Premolar	<input type="checkbox"/>
Molar	<input type="checkbox"/>	Molar	<input type="checkbox"/>

19- Osteonekroz (BRONJ) Boyutları: (nekrotik kemik var ise)

< 1cm
 1-2 cm
 > 2 cm

20- Bronj Evreleri: Evre 0
 Evre 1
 Evre 2
 Evre 3

21- Oluşum Faktörleri:

Spontan	<input type="checkbox"/>	Diş Çekimi	<input type="checkbox"/>	Periodontitis	<input type="checkbox"/>
İmplant uygulaması	<input type="checkbox"/>	Apikal Rezeksiyon	<input type="checkbox"/>	Kist	<input type="checkbox"/>
Enükleasyonu	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>		
Dental Travma		Protez Travması		Diğer.....	

22- BRONJ Oluşum Risk Faktörleri:

Sigara kullanımı	<input type="checkbox"/>	Diabet	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hipertansiyon				<input type="checkbox"/>
Kalp Hastalığı	<input type="checkbox"/>	Karaciğer Hastalığı		
Kortikostreoid Kullanımı	<input type="checkbox"/>	Diğer.....		

23- BRONJ teşhisinde kullanılan Kemik görüntüleme yöntemleri:

Sintigrafi	<input type="checkbox"/>	Konvansiyonel Yöntem	<input type="checkbox"/>
Panoramik	<input type="checkbox"/>	CT	<input type="checkbox"/>
3D Görüntüleme	<input type="checkbox"/>	Periapikal Film	<input type="checkbox"/>
Fotoğraf			

24- Hastanın Kan Bulguları:

- C-Terminal Telopektid
- Paratiroid
- Kemik Spesifik Alkalen Fosfataz
- Osteokalsin
- Kalsitonin
- Trombosit-CBC
- CRP
- Sedimentasyon

25- Hastaya biyopsi yapıldı mı?

EVET

HAYIR

26- Hastanın biyopsisi yapıldıysa biyopsi sonucu:

A) Sert Doku:

a) Osteonekroz

b) Aktinomikoz

c) Metastaz

B) Yumuşak Doku:

27- Hastanın biyopsi sonucunda farklı herhangi bir mikroorganizma üremiş mi?

Ürediyse hangileri?

28- Antibiyotik duyarlılık testi yapılmış mı?

EVET

HAYIR

29- Yapıldıysa Sonucu:

30- Tedavi Yöntemleri:

Grup I: Antibiyotik

Grup II: Konservatif Cerrahi

Grup III: Hiperbarik O2

Grup IV: Er:YAG Lazer

Grup V: LLT

Grup VI: Kombinasyonlar

Diğer Grup: Platelet Zengin Plazma

Paratiroid Hormon

Bone Morfojeneik Protein (BMP)

31- Tedavi Sonucu:

Komple İyileşme

Rekürrens

Progressif Nekroz

Stabilize Nekroz

