

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİFOSFONATLARA BAĞLI GELİŞEN ÇENE OSTEONEKROZLARININ
TEDAVİSİNDE DİYOT LAZER'İN DESTEKLEYİCİ ROLÜ

Dt. Mehmet Ali ALTAY

Cerrahi (Diş) Programı
DOKTORA TEZİ

ANKARA
2012

T.C
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

BİFOSFONATLARA BAĞLI GELİŞEN ÇENE OSTEONEKROZLARININ
TEDAVİSİNDE DİYOT LAZER'İN DESTEKLEYİCİ ROLÜ

Dt. Mehmet Ali ALTAY

Cerrahi (Diş) Programı
DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ferda TAŞAR

ANKARA

2012

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne:

Bu çalışma jürimiz tarafından Cerrahi (Diş) Programı'nda Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Ferda Taşar (Danışman)



Hacettepe Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Nuray Er



Hacettepe Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Bedrettin Cem Şener



Marmara Üniversitesi

Üye: Doç. Dr. Mustafa Yiğit Sayasel



Hacettepe Üniversitesi

Üye: Doç. Dr. Evren Özdemir



Hacettepe Üniversitesi

ONAY:

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim – Öğretim ve Sınav Yönetmeliği'nin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu kararıyla kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mustafa Kadri Altundağ
Enstitü Müdürü



TEŞEKKÜR

Yolun en başında, mesleğime adım atmaya hazırlandığım o ilk günden bugüne kadar; hayatımın her dönüm noktasında izi ve sonsuz emeği olan, severek yaptığım bu mesleği ve ona dair gurur duyduğum her şeyi bana kazandıran, bilgisi, tecrübesi ve eşsiz dünya görüşü ile yalnız bana değil birçoğumuza örnek olan, hep en yüksekleri hedeflerken beni ellerimden tutup yukarı kaldıran, sevgisini, desteğini hep yanıbaşımnda hissettiğim ve ondan öğrenebilmiş olmaktan hep onur duyduğum sevgili danışman hocam, Sn. Prof. Dr. Ferda Taşar'a,

Desteğini ve yakınlığını hep hissettiğim değerli hocam, Sn. Doç. Dr. Mustafa Yiğit Saysel'e, doktora eğitimim boyunca bilgilerini ve değerli tecrübelerini benimle paylaşarak en sağlam mesleki temelleri edinmemi sağlayan anabilim dalımızın tüm değerli öğretim üyelerine, beraber çalışmaktan keyif aldığım sevgili araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Bütün hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini hep en yakınımnda hissettiğim, sadece mesleğimi değil beni ben yapan bütün değerleri bana kazandıran, hep daha ileriye, daha iyiye bakarken güvenle ayakta durmamı sağlayan ve benim için hep orada olacaklarını bilmenin bana sonsuz güç verdiği sevgili annem ve babam, Müzeyyen ve Mustafa Kemal Altay'a, desteğini ve sıcaklığını hep hissettiğim, yaşamım boyunca bana hep mutluluk kaynağı olan, içimin gülen yüzü, sevgili kardeşim Birce Altay'a,

Tanıdığım ilk günden bugüne kadar sevgisi, anlayışı ve desteği hep benimle olan, en zor zamanlarda bile bana hep güneşli günleri hatırlatan ve devam etmemi sağlayan, başardıklarımınla gurur duyan, hayatı paylaşmaktan onur duyduğum, sevgili eşim Ayça Altay'a

Tüm kalbimle teşekkür ederim.

ÖZET

Altay M.A. Bifosfonatlara bağlı gelişen çene osteonekrozlarının tedavisinde diyot lazerin destekleyici rolü. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Cerrahi Diş Programı Doktora Tezi, Ankara 2012. Bifosfonatlar osteoporoz, Paget Hastalığı, multipl myeloma, kemik metastazı olan kanserler ve malignansi hiperkalsemisi gibi hastalıkların tedavi protokolünde yer alan ve tercihle kullanılan ilaçlardır. Ancak, son yıllarda literatürdeki yüksek sayıda yayınlarda belirtildiği üzere ciddi bir yan etki olarak çene kemiklerinde iyileşmeyen, avasküler, çıplak kemik alanları ile karakterize BRONJ (Bisphosphonate Related Osteonecrosis of Jaws) lezyonlarından sorumlu tutulmakta ve bu durumun etyolojisi, risk unsurları, klinik seyri ve etkin tedavi yöntemleri tartışılmaktadır. BRONJ'a ait güncel etiyolojik görüş; bifosfonatların etki mekanizmalarının dayandığı temel olan kemik rezorpsiyonunun inhibisyonunun, aynı zamanda kemiği daha az vital ve daha inelastik hale getirerek BRONJ oluşumuna yol açtığı yönündedir. BRONJ olgularının hastaların yaşamsal fonksiyonlarının ve yaşam kalitesinin üzerindeki olumsuz etkileri, bu lezyonların öncelikle önlenmesinin ve izleyerek tedavisinin gereğini ve önemini arttırmaktadır. Ana hatlarıyla belirlenmiş olsa da ideal tedavisi üzerinde literatürde henüz bir görüş birliği oluşmadığı görülen BRONJ tedavisi için medikal, medikal/cerrahi ve medikal/cerrahi yaklaşımların destekleyici tedavilerle beraber uygulandığı birçok tedavi yaklaşımı önerilmektedir. Özellikle medikal/cerrahi yaklaşımlarla beraber uygulanarak dokularda iyileşme hızı ve cevabını arttırmayı hedefleyen destekleyici yaklaşımların arasında, yan etkilerinin sınırlı olması, farmakolojik ve invaziv bir yöntem olmayışı ile Düşük Yoğunluklu Lazer Terapisi – (DYLT)'nin öne çıktığı görülmektedir. Özellikle erken dönem yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkileri deneysel ve klinik birçok çalışma ile kanıtlanmış olan DYLT'nin anti-inflamatuar ve anti-mikrobiyal etkileri ile BRONJ'un ideal tedavi protokolünde yer alabileceği sınırlı sayıda çalışma ile öne sürülmüştür. Bu çalışmanın amacı, kliniğimizde medikal/cerrahi tedavileri diyot lazer biyostimülasyonu ile desteklenen 11 hastada, DYLT'nin BRONJ tedavisinin seyrine ve sonucuna yansımalarını klinik parametrelerle değerlendirmek ve elde edilen veriler doğrultusunda ideal tedavi protokolündeki yerini ve önemini belirlemektir.

Anahtar Kelimeler: Bifosfonatlar, BRONJ, Diyot Lazer, Düşük Yoğunluklu Lazer Terapisi, biyostimülasyon

ABSTRACT

Altay M.A. The supportive role of diode laser in the treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of jaws. Hacettepe University, Institute of Health Sciences, PhD thesis in Oral Surgery, Ankara 2012. Bisphosphonates are pharmaceuticals that are widely used in the treatment and management of bone disorders like osteoporosis, Paget's disease, cancers with bone metastasis and malignant hypercalcemia. Aside from the significant benefits of their use in the treatment of these disorders, bisphosphonates are recently associated with a severe complication emerging in the jaw bones. BRONJ (Bisphosphonate related osteonecrosis of jaws), as most recently termed in the literature is characterised with avascular, exposed areas on jaws of patients treated with bisphosphonates. Anti-resorptive activity which is known to provide a basis for bisphosphonates' mechanism of action is also hypothesized to render bone less elastic and less vital which leads to osteonecrosis. Adverse effects of BRONJ on patients' maintenance of vital functions and quality of life, have increased importance and necessity of its prevention and treatment. Various treatment modalities consisting of combinations of medical, surgical and supportive approaches have been proposed for the treatment of BRONJ in the literature, yet a consensus is only achieved on the outlines. Among supportive approaches that are performed in combination with medical and surgical approaches, aiming enhancement in tissues' healing response, low level laser therapy (LLLT) stands out with its non-invasive and non-pharmacologic characteristics and low rate of side effects. Owing to its clinically and experimentally proven positive effects on early stages of wound healing, anti-inflammatory and anti-microbial properties, LLLT is proposed as an adjunct to medical and surgical treatments of BRONJ in limited number of studies. The aim of this study is to illuminate the role and the importance of LLLT with clinical parameters, in the treatment of BRONJ lesions via assessing the treatment outcomes of 11 BRONJ patients of which medical and surgical treatments are supported with LLLT applications performed with diode laser.

Key words: Bisphosphonates, BRONJ, Diode Laser, Low Level Laser Therapy, Biostimulation.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ	xv
TABLolar DİZİNİ	xvii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1 Bifosfonatların Tarihçesi	4
2.2 Bifosfonatların Kimyasal Yapısı	4
2.3 Bifosfonatların Farmako-kinetiği ve Dozajları	7
2.4 Bifosfonatların Olumlu Etkileri	9
2.4.1 Bifosfonatların Anti-rezorptif Etkileri	9
2.4.2 Bifosfonatların Tümorosidal Etkileri	10

2.4.3 Bifosfonatların Anti-anjiyojenik Etkileri	11
2.5 Bifosfonatların Olumsuz Etkileri	12
2.6 Osteonekroz	13
2.7 Bifosfonat Kullanımına Bağlı Gelişen Çene Osteonekrozu	14
2.7.1 BRONJ'un Görülme Sıklığı	15
2.7.2 BRONJ'un Patofizyolojisi	15
2.7.3 BRONJ Gelişiminde Rol Oynayan Risk Faktörleri	17
2.7.4 BRONJ'un Tanısı ve Klinik-Radyolojik Bulguları	19
2.7.5 BRONJ Olgularının Evrelendirilmesi	24
2.7.6 Bifosfonat Tedavisine Başlanılmasından Önce Alınması Gereken Önlemler	26
2.7.7 BRONJ Tedavisi	28
2.7.7.1 Risk Grubu İçin Yaklaşım	28
2.7.7.2 Evre 0 Yaklaşım ve Tedavi	29
2.7.7.3 Evre 1 Yaklaşım ve Tedavi	29
2.7.7.4 Evre 2 Yaklaşım ve Tedavi	29
2.7.7.5 Evre 3 Yaklaşım ve Tedavi	30
2.7.7.6 BRONJ'un Antibakteriyel Tedavisi	30

2.7.7.7 BRONJ Tedavisinde Medikal/Cerrahi Tedaviye Destek Yaklaşımlar	32
2.7.7.8 BRONJ Tedavisinde Bifosfonat Uygulamasına Ara Verilmesinin Önemi	34
2.8 Lazer	35
2.8.1 Lazerin Tarihi Gelişimi	35
2.8.2 Temel Lazer Fiziği	37
2.8.3 Lazer Sisteminin Bileşenleri ve Lazerin Oluşumu	41
2.8.4 Lazer İletim Sistemleri	42
2.8.5 Lazer Doku Etkileşimleri	46
2.8.5.1 Lazerin Biyolojik Dokulardaki	49
2.8.6 Düşük Yoğunluklu Lazer Terapisi	51
2.8.6.1 Düşük Yoğunluklu Lazer Terapisi'nin Tarihi Gelişimi	51
2.8.6.2 Düşük Yoğunluklu Lazer Terapisi'nin Doku Etkileşimleri	52
2.8.7 Lazer Sınıflandırması	56
2.8.7.1 Soft Lazerler (Düşük Enerji Düzeyli)	56
2.8.7.2 Hard Lazerler (Yüksek Enerji Düzeyli)	56
2.8.8 Diş Hekimliğinde Sık Kullanılan Lazerler	57
2.8.8.1 ArgonLazer	57

2.8.8.2 Nd:YAG Lazer	58
2.8.8.3 Hol:YAG Lazer	58
2.8.8.4 Erbium Lazerler	59
2.8.8.5 CO ₂ Lazer	60
2.8.8.6 Diyot Lazer	61
2.8.9. Oral ve Maksillafasiyal Cerrahide Lazer Kullanımı	61
2.8.10 Oral ve Maksilofasiyal Cerrahide Lazer Kullanımının Avantajları	63
2.8.11 Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Lazer Kullanımının Dezavantajları	64
2.8.12 Lazer Kullanımında Güvenlik	64
3. GEREÇLER VE YÖNTEM	68
3.1 Gereçler	68
3.1.1 Diyot Lazer Cihazı	68
3.1.2 Koruyucu Gözlük	69
3.1.3 Cerrahi İşlemler Sırasında ve Sonrasında Kullanılan Malzemeler	70
3.2 Yöntem	71
3.2.1 Hasta Seçimi ve Tedavi Planı	71
3.2.2 Cerrahi İşlem	73

4. BULGULAR	75
4.1 Olgu Örneklemeleri	79
4.1.1 Evre 2 BRONJ Olgusu	79
4.1.2 Evre 3 BRONJ Olgusu	82
5. TARTIŞMA	86
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	112
KAYNAKLAR	

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

BRONJ	: Bisphosphonate Related Osteonecrosis of Jaws
AAOMS	: American Association of Oral andMaxillofacial Surgeons
PDL	: Periodontal Ligament
HBO	: Hiperbarik Oksijen
LLLT	: Low level laser therapy
DYLT	: Düşük Yoğunluklu Lazer Terapisi
yy	: yüzyıl
FDA	: Food and Drug Administration
Ca	: Kalsiyum
P	: Fosfor
C	: Karbon
mTc	: Metilen Teknesyum
ILGF	: Insulin Like Growth Factor
BMP	: Bone Morphogenic Protein
DTC	: Disseminated Tumour Cell
bFGF	: Basic Fibroblastic Growth Factor
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
CTX	: Carboxy-terminal Collagen Crosslinks (C-terminal telopeptide)
IU/mL	: International Unit / Mililiter

MASER	: Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation
LASER	: Laser Amplification by Stimulated Emission of Radiation
CO ₂	: Karbondioksit
Nd:YAG	: Neodymium Yttrium Aluminum Garnet
Er:YAG	: Erbium Yttrium Aluminum Garnet
nm	: nanometre
Ar	: Argon
Ga	:Galyum
Al	: Aluminyum
As	: Arsenid
α	: Absorbsiyon katsayısı
mW/cm ²	: miliwatt / santimetre kare
°C	: Santigrad Derece
PGE	: Prostaglandine E
He	: Helyum
Ne	: Neon
ALP	: Alkaline Phosphatase
In	: Indium
Er,Cr:YSGG	: Erbium, Chromium Doped Yttrium Scandium Gallium Garnet
Hol	: Holmium

TME	: Temporomandibuler Eklem
µm	: mikron metre
IEC	: International Electrotechinal Commision
CW	: Continuous Wave
Hz	: Hertz
VAC	: Volts Alternating Current
A.B.D	: Amerika Birleşik Devletleri
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
H.Ü	: Hacettepe Üniversitesi
SAM	: Sulbaktam – Ampisilin
MR	: Manyetik Rezonans
Saos-2	: Human Primary Osteogenic Sarcoma Cell

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1	Pirofosfatlar ve bifosfonatların kimyasal yapıları	5
Şekil 2.2	Farklı Bifosfonatların Molekül Yapıları	6
Şekil 2.3	BRONJ'un klinik görünümü	20
Şekil 2.4	BRONJ'un klinik görünümü (2)	21
Şekil 2.5	BRONJ'a bağlı gelişen submandibuler bölgede ekstraoral fistül	21
Şekil 2.6	BRONJ'un bilgisayarlı tomografi ile alınan görüntüsü	22
Şekil 2.7	BRONJ'un manyetik rezonans görüntüleme ile alınan görüntüsü	22
Şekil 2.8	BRONJ'un panoramik görüntülemesi	23
Şekil 2.9	BRONJ'a bağlı gelişen patolojik fraktürün radyografik görüntüsü	23
Şekil 2.10	Absorbsiyon, spontan emisyon ve stimüle emisyon kavramlarının şematik görünümü	39
Şekil 2.11	Dalga boyu, dalga gücü ve frekans terimlerinin şematize edilişi	40
Şekil 2.12	Lazer sisteminin bileşenleri	42
Şekil 2.13	Eklemlili kol lazer iletim sistemi	43
Şekil 2.14	Fiber optik lazer iletim sistemi	44
Şekil 2.15	Boş tüp lazer iletim sistemi	44

Şekil 2.16	Lazer doku etkileşimlerinin şematize edilişi	47
Şekil 3.1	DYLT uygulaması amacıyla kullanılan diyot lazer cihazı ve İletim ucu	68
Şekil 3.2	Hasta, hekim ve yardımcı personel için koruyucu gözlük	69
Şekil 4.1	Evre 2 BRONJ hastasında pre-operatif intra oral görünüm (Olgu 1)	79
Şekil 4.2	Evre 2 BRONJ hastasında pre-operatif radyolojik görünüm (Olgu 1)	80
Şekil 4.3	Evre 2 BRONJ hastasında intra-operatif intra-oral görünüm (Olgu 1)	80
Şekil 4.4	Evre 2 BRONJ hastasından çıkartılan sekestr (Olgu1)	81
Şekil 4.5	Evre 2 BRONJ hastasında cerrahi alana DYLT uygulaması (Olgu 1)	81
Şekil 4.6	Evre 2 BRONJ hastasında post-operatif intra-oral görünüm (Olgu 1)	82
Şekil 4.7	Evre 3 BRONJ hastasında pre-operatif intra-oral görünüm (Olgu 2)	82
Şekil 4.8	Evre 3 BRONJ hastasında pre-operatif radyolojik görünüm (Olgu 2)	83
Şekil 4.9	Evre 3 BRONJ hastasında pre-operatif radyolojik görünüm (Olgu 2)	83
Şekil 4.10	Evre 3 BRONJ hastasında intra-operatif intra-oral görünüm (Olgu 2)	84
Şekil 4.11	Evre 3 BRONJ hastasından çıkartılan sekestr (Olgu 2)	84
Şekil 4.12	Evre 3 BRONJ hastasında cerrahi alana DYLT uygulaması (Olgu 2)	85
Şekil 4.13	Evre 3 BRONJ hastasında post-operatif intra-oral görünüm (Olgu 2)	85

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 2.1 Bifosfonat Grubu İlaçlar, jenerik isimleri, endikasyonları, uygulama yolları ve dozları, nitrojen içeriği ve rölatif güçleri.	9
Tablo 4.1 Çalışma grubunu oluşturan hastalarda; cinsiyet, yaş, sistemik hastalık (kemik metastazına neden olan primer hastalık), bifosfonat grubu ilacın türü, veriliş yolu, dozu, süresi ve bifosfonat tedavisine ara verilip verilmediği.	75
Tablo 4.2 Çalışma grubunu oluşturan hastalarda BRONJ lezyonlarının lokalizasyonları, bağımsız lezyon sayısı ve etiyolojik faktörler.	76
Tablo 4.3 Çalışma grubunu oluşturan hastalarda BRONJ lezyonlarının klinik bulguları (ağrı, ödem, püy formasyonu, hiperemi) ve evrelendirme.	77
Tablo 4.4 Çalışma grubundaki hastalarda radyografik bulgular (sekestr formasyonu, iyileşmeyen diş çekim boşlukları, PDL aralığında daralma – lamina dura’da kalınlaşma, anatomik yapılarla ilişki) ve evrelendirme.	78
Tablo 4.5 Çalışma grubundaki hastalarda, post-operatif dönemde iyileşme şekilleri, takip süreleri ve tekrarlayan / yeni oluşan lezyon varlığı	78

1. GİRİŞ

Bifosfonat grubu ilaçlar, kemik metabolizmasında düzensizliklere yol açan osteoporoz, Paget hastalığı, multipl myeloma, kemik metastazı olan kanserler ve malignansi hiperkalsemisi gibi sistemik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. Bifosfonatlar, ortak bir fosfor – karbon – fosfor kimyasal çekirdeği içeren inorganik pirofosfat analoglarıdır. Kullanım amaçlarının dayandığı temel; osteoklastların hücrel fonksiyonlarının inhibisyonu veya osteoklast apoptozisi ile kemik rezorpsiyonunun inhibe edilmesi ve kemiğin mineral yoğunluğunda artış, serum kalsiyum düzeyinde azalma sağlanmasıdır (1). Ancak bu durum, kemiğin rejenerasyon mekanizmalarını da bozarak, kemiği daha az mineralize, inelastik ve daha az vital hale getirmektedir (2).

Bifosfonatlar günümüzde anti-rezorptif, tümörosidal ve anti-anjiyojenik etkileri nedeni ile sık uygulanan etkin ve güvenilir ilaçlar olarak bilinmekte ise de özellikle nitrojen içeren türevlerinin damar yoluyla uygulandığı bazı olgularda, atriyal fibrilasyon, akut faz cevabı, renal yetmezlik ve çene kemiklerinde osteonekroz gibi istenmeyen klinik tablolar rapor edilmiştir (2).

Bifosfonatların tedavi amaçlı kullanımları 20. yüzyılın son döneminde giderek artmıştır. Bir yan etki olarak, çene kemiklerinde gelişen osteonekroz olguları ile ilişkisi ilk olarak 2003 yılında, eş zamanlı olarak Marx, Migliorati ve diğer araştırmacılar tarafından tanımlanarak yayınlanmıştır (3-6). Kanser hastalarında karşılaşılan bu klinik tablo başlangıçta, kullanılan kemoterapötik ilaçlara ve steroidlere bağlanmış ve “osteonekroz” olarak adlandırılmıştır (7). Ancak zaman içerisinde, herhangi bir neden olmadığı halde yalnız bifosfonat alan hastalarda karşılaşılmaması, bifosfonat kullanımı ile ilişkilendirilmesine yol açmış ve literatürde olgu raporlarının sayısı artmaya başlamıştır. Bu olgu raporlarında bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozu farklı isimlerle adlandırılrsa da, son dönemde BRONJ (Bisphosphonate Related Osteonecrosis of Jaws – Bifosfonat Kullanımına Bağlı Gelişen Çene Osteonekrozu) adı üzerinde fikir ve dilbirliğinin olduğu görülmektedir. 2006 yılında Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği (AAOMS) tarafından yayınlanan ve daha sonra 2009 yılında güncellenen

“Bifosfonat Kullanımına Bağlı Gelişen Çene Osteonekrozu Durum Değerlendirmesi”nde yer alan tanımı ile BRONJ, bifosfonat grubu ilaç kullanan, daha önce baş – boyun bölgesine radyoterapi almamış olan hastalarda, çene kemiklerinde 8 hafta süresince iyileşme göstermeyen kemik nekrozu ve/veya ağız ortamına açık kemik alanı olarak tanımlanmaktadır (8).

BRONJ klinik olarak ağız içerisinde; asemptomatik ekspoz alveoler kemik veya çevre yumuşak dokularda infeksiyon bulgularının (hassasiyet, ağrı, ödem vb.) eşlik ettiği çıplak kemik görüntüsü olarak izlenir. İleri derecedeki olgularda ise bu bulgulara, intra ve ekstraoral fistüller ve patolojik kırıklar da eşlik edebilir. Klinik bulgulara ve seyre bağlı olarak radyografide, çene kemiklerinde diffüz skleroz, PDL aralıklarında kalınlaşma veya diş çekimi sonrası çekim boşluklarında geç ve yetersiz kemikleşme izlenir (9).

BRONJ’un oluşum süreci lokal ve sistemik unsurlar olarak birçok risk faktörü ile ilişkilendirilmektedir. Etiyolojisinde rol oynayan lokal risk faktörleri arasında dental / oral cerrahi işlemler, protez kullanımına bağlı irritasyonlar ve periodontal hastalık varlığı gösterilirken, eşlik eden malignansilerin ve/veya diyabet, obezite gibi diğer sistemik hastalıkların varlığı, kullanılan bifosfonat grubu ilacın türü, dozu, veriliş yolu, süresi, kortikosteroid türevleri ve/veya kemoterapötik ilaç kullanımı gibi faktörler de BRONJ oluşumuna zemin hazırlayan sistemik risk faktörleri olarak nitelendirilmektedir (10).

Her ne kadar literatürde BRONJ’un çoğu olguda diş çekimi, dental implant yerleştirilmesi ve benzeri oral cerrahi yaklaşımlar sonucu doku sürekliliğinin bozulmasına bağlı geliştiği belirtilse de, spontan olarak gelişebildiğini gösteren olgu raporları da bulunmaktadır (11-13).

Literatürdeki yayınların çoğunda, BRONJ olgularının tanımı ve tedavi planlaması ve tedavi sonuçlarının karşılaştırılması yönünden evrelendirmenin önemine değinilmekte ve genellikle en sık kullanılan evrelendirmenin; ilk olarak Ruggiero ve arkadaşları tarafından önerilen ve daha sonra 2009 yılında AAOMS tarafından güncellenen evrelendirme sistemi olduğu görülmektedir.

BRONJ hastalarının tedavisinde amaç, hassasiyet, ağrı ve ödem gibi klinik bulgularla beraber yumuşak doku ve/veya kemikteki infeksiyon bulgularını ve kemik nekrozundaki ilerlemeyi ortadan kaldırmaktır. Uygulanan tedavi yöntemleri, hastada var olan klinik belirti ve bulgular ile yapılan evrelendirme sonucu medikal ve/veya cerrahi içeriklidir (1). Son yıllarda, bu tedavinin HBO tedavisi, paratiroid hormon, platelet – zengin plazma, ozon terapisi ve düşük yoğunluklu lazer terapisi (DYLT) gibi bazı yöntemlerle desteklenebileceği öne sürülmektedir (1,10,14).

Medikal tedavide öngörülen yaklaşımlar; oral antiseptik gargaralar ve geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, cerrahi tedavide ise küretaj, sekestrotomi veya sınırlı rezeksiyondur. Ancak daha radikal bir yaklaşım olarak hastanın genel durumu uygun olduğunda, lokal veya rejonel serbest flepler ile desteklenen geniş çene kemiği rezeksiyonu yapılabileceği de belirtilmektedir (1).

Literatürde, BRONJ tedavisinde medikal/cerrahi tedavinin, LLLT (Low Level Laser Therapy) adı verilen düşük yoğunluklu lazer terapisi ile desteklenmesinin olumlu sonuçlarını yansıtan artan sayıda klinik ve laboratuvar çalışmalar bulunmaktadır (15-17). Hücre proliferasyonu, farklanması ve adezyonuna olumlu biyostimülatif ve antimikrobiyal etkilerine ek olarak, düşük yan etkili, invaziv ve farmakolojik olmayan bir tedavi yaklaşımı olması nedeni ile DYLT, günümüzde BRONJ tedavisinde tercihle kullanılan destekleyici bir yaklaşımdır (16-18).

Bu çalışmanın amacı; ideal tedavisi literatürde halen tartışmalı olan BRONJ hastalarına yaklaşımda; medikal ve cerrahi tedaviye destek olarak diyet lazer ile uygulanan DYLT'nin, BRONJ tedavisinin başarısına yansımalarını klinik ve radyolojik olarak değerlendirmek ve elde edilen sonuçlar doğrultusunda ideal tedavi protokolündeki yeri ve önemini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Bifosfonatların Tarihçesi

İlk olarak 19. yy'da sentezlenen bifosfonatlar başlangıçta, korozyonu önlemek amacı ile endüstride, tekstil ve gübre sanayinde ve kalsiyum tuzlarının petrol borularında çökmesini engellemek amaçlı kullanılmıştır. Güncel olarak, kozmetik, gıda ve inşaat sanayilerinde kullanılmakta olan bu bileşikler sağlık alanında ilk olarak, kemik görüntülenmesinde radyoaktif maddelerin kemiğe taşınması amacıyla kullanılmıştır. 1960 yılında Fleisch ve arkadaşlarının difosfonatın in vitro ortamda hidroksiapatitin çözünmesini ve in vivo ortamda kemik rezorpsiyonunu engellediğini rapor etmelerinden sonra ilk kez tedavi amaçlı olarak tıp alanında kullanılmıştır (19,20).

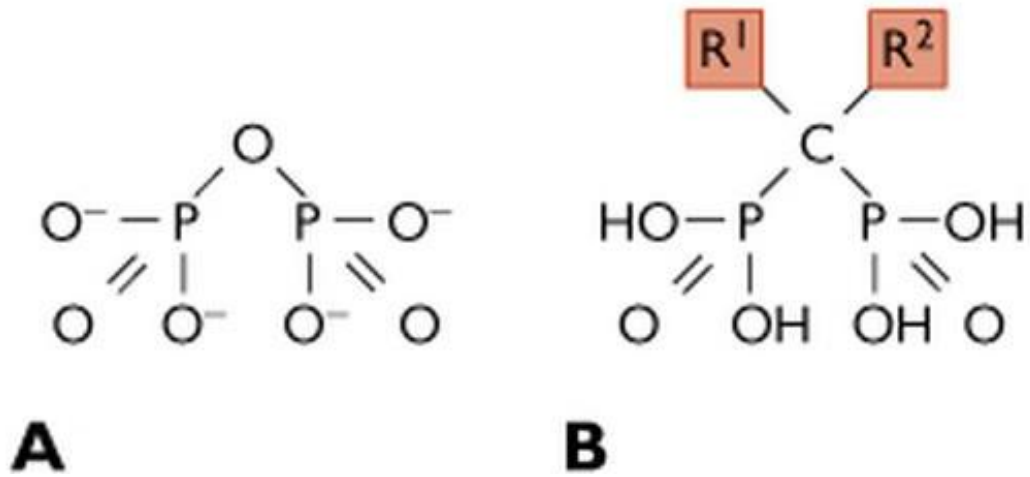
90'lı yılların başlarında nitrojen içermeyen 1. kuşak bifosfonatlar (etidronat ve klondronat) sentezlenerek, klinik uygulamaya girmiştir. 1995 yılında, günümüzde en sık kullanılan nitrojen içerikli bifosfonatlardan olan pamidronat'ın (Aredia) FDA onayı alması ile osteolitik metastazlar, hiperkalsemi, multipl myeloma gibi hastalıkların tedavilerinde damar içi yolla kullanımına başlanılmıştır. Aynı yıl içerisinde alendronat (Fosamax)' ın oral yolla kullanımı özellikle osteoporozun güncel tedavisinde yer almıştır. Günümüzde oral yolla uygulanan ve yaygın olarak kullanılan bir diğer bifosfonat olan risedronat (Actonel) ise 2001 yılında FDA onayı alarak klinik kullanıma girmiştir (21).

En potent olarak kabul edilen ve damar içi yolla uygulanan nitrojen içerikli bifosfonat türevi ise zoledronik asit olup, 2001 yılında FDA onayı aldıktan sonra, ilk kez malignansi hiperkalsemisinin tedavisinde kullanılmış ve izleyen yıllar içerisinde anti-neoplastik ajan olarak multipl myeloma ve kemik metastazı olan tümörlerin tedavisinde tercihle kullanılmaya başlanılmıştır (21).

2.2 Bifosfonatların Kimyasal Yapısı

Bifosfonatlar hidrolize edilemeyen sentetik pirofosfat analogları olan bileşiklerdir. Pirofosfatlardan farklı olarak, iki fosfat grubu bir karbon atomuna fosfo – eter bağları ile

bağlanmıştır. Bu P-C-P yapısı, bifosfonatların Ca^{+2} gibi metal iyonlarını bağlayabilmesini sağlar. Bu nedenle bifosfonat bileşikleri, in vivo ortamda hızla dolaşımdan ayrılarak aktif kemik remodeling'i olan yüzeylere – özellikle osteoklastik rezorpsiyonun sürmekte olduğu alanlar – tutunurlar (2).

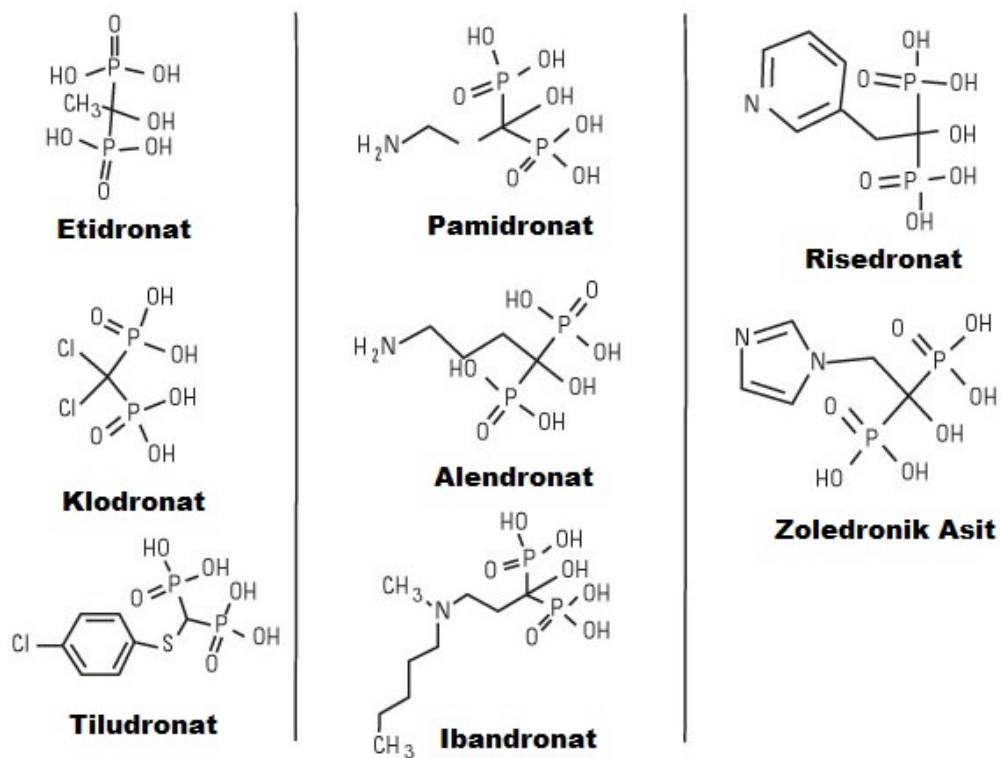


Şekil 2.1: Pirofosfatlar (A) ve bifosfonatların (B) kimyasal yapıları.

Molekül yapılarında barındırdıkları ve pirofosfatlarda bulunmayan ve R1 ve R2 olarak bilinen 2 grup sayesinde seçici olarak osteoklastlarca endositoz ile hücre içerisine alınarak, kemik rezorbsiyonu sırasında lokalize olarak salınıp süreç üzerinde inhibe edici bir etki oluştururlar. R1 pozisyonunda bulunan hidroksil grubu kalsiyuma ve kemik minerallerine olan afiniteyi artırırken, bioaktif R2 yapısının ise rezorpsiyon inhibisyonundan sorumlu olduğu bilinmektedir (2,22).

Bifosfonatların etkinlikleri, klinik davranışları ve kemiğe bağlanma potansiyelleri kimyasal yapılarına göre değişim göstermektedir. İlk olarak sentezlenen klodronat ve etidronat'ın 1970'li ve 1980'li yıllarda başarı ile kullanılmasından sonra yapısında farklı bir R2 zinciri içeren daha potent anti-rezorptif bifosfonatlar üretilmiştir. R2 grubundaki alkil halkasında bir amino – nitrojen grubu içeren bu bileşiklerin (pamidronat ve alendronat)

nitrojen içermeyen öncüllerinden 10-100 kat daha potent olduğu bilinmektedir. Daha sonra sentezlenen ibandronat ve olpandronat gibi yapısında tersiyer bir amino – nitrojen grubu barındıran bifosfonatların kemik rezorpsiyonunun önlenmesinde çok daha potent ajanlar olduğu gösterilmiştir. Bifosfonat türevi bileşiklerin kemiğe bağlanma kapasiteleri ve anti – rezorptif etkileri göz önüne alındığında, en potent olanlar, heterosiklik bir halka içerisinde nitrojen atomu içeren türevleridir (risedronat ve zoledronik asit) (21,22).



Şekil 2.2: Farklı Bifosfonatların Molekül Yapıları

Maksimum güç düzeyinin sağlanması için R2 halkası içerisinde nitrojen atomunun P – C – P gurubundan belirli bir uzaklıkta ve uygun konfigürasyonda bulunması gereklidir. Her ne kadar anti – rezorptif aktivite düzeyinde belirleyici olan R2 kısmındaki halkanın yapısı olsa da, bifosfonat grubu ilaçların yapılarında bulunan her iki fosfonat grubu da farmakolojik aktiviteleri için vazgeçilmez bileşenlerdir (20-22).

2.3 Bifosfonatların Farmako-kinetiği ve Dozajları

Bifosfonatların anti-rezorptif etkileri birçok hayvan modeli üzerinde ve farklı tümör türleri oluşturularak uygulanan çalışmalarla gösterilmiştir (23). Çalışma mekanizmaları halen tam olarak aydınlatılamamış ise de tümör hücreleri üzerinde doğrudan herhangi bir etkileri olmadığı, ancak kemiği osteolizise ve tümör invazyonuna daha dayanıklı hale getirdiği bilinmektedir (2). Hem oral yoldan hem de damar yolu ile uygulanabilen bifosfonatlar oral yoldan alındığında, parasellüler taşınma yolu ile düşük oranlarda barsaklardan emilir. Farklı türevlerin çok değişken emilim düzeyleri bildirilmiştir. Abzorbe edilen ilacın büyük kısmı (%80) hızla böbreklerden ve çok küçük bir kısmı safra yolu ile atılırken bir kısmı da (%20) iskelet yapıya geçerek dolaşımdan uzaklaşır. Bifosfonatların yalnız osteoklastik rezorpsiyon ile bağlı olduğu hidroksiapatitten ayrılabilmesi ve süregelen kemik formasyonu sırasında tekrar iskelet yapıya geçerek burada kalmaları nedeni ile kemikteki yarı ömürleri uzundur ve iskeletsel yapının turnover düzeyine göre değişkenlik gösterir (24). Yapılan çalışmalar, bifosfonatların yapısında bulunan R1 ve R2 zincirlerinin kemiğe bağlanma ve kemikte kalma düzeylerinin belirlenmesinde önemli rol üstlendiğini göstermiştir. Bağlanma ve yarı ömür, nitrojen içermeyen etidronat, tiludronat ve klodronat gibi türevlerde sınırlı iken, ibandronat, risedronat, alendronat, pamidronat ve zoledronik asit gibi nitrojen içeren bifosfonatlar için oldukça yüksektir (20-24).

Hyldstrup ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, 99 mTc ile işaretlenmiş bifosfonatların damar içi uygulanmalarını izleyerek kemik tarafından hızla abzorbe edildikleri veya ekstraselüler matrikse geçmek üzere oldukları saptanmıştır (25). Ancak vücuda dağılan bifosfonat bileşiğinin farklı bireylerde ve olgularda kemik tarafından değişen düzeylerde tutulduğu bilinmektedir. Cremers ve diğ.'nin yapmış olduğu çalışmada osteoporoz nedeni ile damar yoluyla pamidronat uygulanan hastalarda ilacın kemikte tutulum oranı % 47 – 74 düzeyinde izlenirken, meme kanseri nedeni ile benzer şekilde damar yoluyla pamidronat verilen hastalarda bu oran %12-98 olarak rapor edilmiştir. Sonuç olarak emilim düzeylerindeki bu farklılığın, hastaların böbrek fonksiyonlarındaki ve kemik turnover düzeylerindeki farklılıktan kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (24).

Organizmada kemik iskeletin yüksek düzeyde bifosfonat tutma kapasitesi olduğu bilinmektedir. Öte yandan kemik yapıdaki kısmın metabolizasyonu ve kemiğe geçmeyen diğer kısmın atılımı ile ilgili ise henüz net ve kesin bir görüş ortaya konulamamıştır. Nitrojen içeren ve içermeyen bifosfonatlar için metabolizasyon ve atılım yolları farklılık gösterir. Basit, nitrojen içermeyen bifosfonatlar sitotoksik, hidrolize edilemeyen adenosin trifosfatın (ATP) analoglarına metabolize olurlar. Bu toksik yan ürünlerin, hücre – osteoklast- içerisinde akümüasyonu sonucu mitokondriyal fonksiyonu zayıflatması da, bifosfonatların bilinen etkilerinden olan osteoklast apoptozunu açıklar niteliktedir. Daha potent olan ve nitrojen içeren bifosfonatlar ise büyük oranda değişmeden, böbreklerden atılırlar (21,22,24).

Bifosfonatlar, kemik matriksi içerisinde yer aldıktan sonra, aylardan yıllara kadar değişen uzun sürelerle yansıyan biyo-yararlanım sağlarlar ve bu nedenle her türlü olumlu / olumsuz etkileri de uzun ömürlü olmaktadır. Erken yarı ömürlerinin 10 gün düzeyinde olduğu belirlenmiş ise de, terminal (iskeletsel) yarı ömürlerinin 10 yıla kadar uzanabildiği düşünülmektedir. Nitrojen içerikli bir bifosfonat olan alendronat'ın terminal (iskeletsel) yarı ömrünün 10,9 yıl olduğu gösterilmiştir (2).

Pamidronat ve zoledronik asit gibi kemik metastazı tedavisinde kullanılan bifosfonatlar ise her 3 haftadan 3-4 aya kadar değişen dönemlerde damar yoluyla uygulanır (4mg). Kanseri tedavisinde uygulanan dozların, osteoporoz tedavisinde uygulanan bifosfonat dozlarından 7 – 12 kat daha potent olduğu bilinmektedir. Bu grup ilaçların ilgili hastalıkların tedavisinde giderek vazgeçilmez olmalarının nedeni, kemik metastaz hızında yavaşlama, kemik ağrılarında, hiperkalsemi ve fraktürler gibi iskeletsel komplikasyonlarda azalma sağlamalarıdır (2).

Bifosfonat Türevi	Jenerik İsmi	Onaylanmış Endikasyonu	Önerilen Dozu/ Veriliş Yolu	Nitrojen İçeriği	(Etidronat'a) Rölatif Gücü
Etidronat	DIDRONEL	Paget Hastalığı, Heterotrofik Ossifikasyon	ORAL Günlük 350-750 mg, 6 Ay	YOK	1
Tiludronat	SKELID	Paget Hastalığı	ORAL Günlük 400 mg, 3 Ay	YOK	50
Alendronat	FOSAMAX	Osteoporoz / Paget Hastalığı	ORAL Günlük 10 – haftalık 70 mg	VAR	1000
Risedronat	ACTONEL	Osteoporoz/ Paget Hastalığı	ORAL Günlük 5mg – haftalık 35 mg	VAR	1000
Ibandronat	BONIVA	Postmenopozal osteoporoz	ORAL Günlük 2,5 mg – Aylık 150 mg	VAR	1000
Pamidronat	AREDIA	Malignansi Hiperkalsemisi, Multiple Myeloma, Kemik Metastazi, Paget Hastalığı	DAMAR YOLU 90 mg / 3 Hafta	VAR	1000-5000
Zoledronat	ZOMETA RECLAST	Malignansi Hiperkalsemisi, Multiple Myeloma, Kemik Metastazi, Paget Hastalığı	DAMAR YOLU 4 mg /3 Hafta	VAR	+10000

Tablo 2.1: Bifosfonat Grubu İlaçlar, jenerik isimleri, endikasyonları, uygulama yolları ve dozları, nitrojen içeriği ve rölatif güçleri.

2.4 Bifosfonatların Olumlu Etkileri

Bifosfonatların insan sağlığı üzerinde olumlu etkileri, anti-rezorptif, tümorosidal ve antianjiyojenik etki olmak üzere, 3 temel başlık altında incelenir.

2.4.1 Bifosfonatların Anti-rezorptif Etkileri

Bifosfonat grubu ilaçların en önemli ve en güçlü etkileri arasında sayılan anti-rezorptif etkileri, ulaştıkları konsantrasyonlar ve dokuda retansiyon zamanları yönünden farklı kemik yüzeylerde değişkenlik gösterir. Kemik dokudaki inflamasyon ve rezorpsiyon

süreçlerinde, yüksek hücresel aktiviteye bağlı olarak daha fazla miktarlarda ve daha uzun sürelerle bulundukları rapor edilmiştir (26,27).

Nitrojen içerikli olmayan 1. kuşak bifosfonatlar (etidronat, tiludronat ve klodronat) osteoklastik hücreler içerisinde ATP'nin sitotoksik analoglarına metabolize olarak hücre içerisinde birikir ve ATP ile yarışır. Sonuç olarak, osteoklastlar yaşamsal fonksiyonları için gerekli olan enerjiden yoksun kalarak apoptoza yönelir. Azalmış sayıda ve etkinlikte osteoklast hücre varlığı ise ilgili dokularda azalmış kemik rezorpsiyon düzeylerine neden olur (2,26,27).

Aledronat, pamidronat, ibandronat, risedronat ve zoledronik asit gibi nitrojen içerikli olan 2. kuşak bifosfonatlar ise, kolesterol ve sterol üretiminde önemli bir yol olan mevalonat yolu enzimlerinden, “Farnesil – Difosfat Sentaz” ı inhibe ederek osteoklastik aktivitenin inhibisyonunu sağlar. Ortamda “farnesil difosfat”ın aktif olarak bulunmayışı, osteoklastik aktivite için büyük önem gösteren prenile olmuş proteinlerin oluşumuna veya gerekli formlara modifiye olmalarına engel olur (2, 28).

2.kuşak bifosfonatların anti-rezorptif etkilerini açıklamak için, kemik matrikste hidroksiapatite bağlanarak, hidroksiapatit kristallerinin yıkımını engellediği ve böylece kemik rezorpsiyonunu baskıladığını öne süren farklı bir mekanizma da öne sürülmektedir (29).

2.4.2 Bifosfonatların Tümorosidal Etkileri

Günümüzde bifosfonatların tercihle kullanılan ilaçlar olmalarında, en az anti-rezorptif etkileri kadar önemli olan bir diğer etkisi de tümorosidal etkidir. Kemik doku içerisinde metastatik hücrelerin salgıladığı ve osteoklast kökenli kemik rezorpsiyonuna neden olan ve rezorbe olan kemikten salınarak tümör gelişimini arttıran bazı faktörlerin inhibisyonu, bifosfonatların tümorosidal etkilerinin temeli olarak gösterilmektedir. Bu bilgiler ışığında, bifosfonatların tümorosit etkilerini asıl olarak, anti-rezorptif etki üzerinden sağladıkları düşünülmektedir (30).

Bifosfonat grubu ilaçların tümorosidal etkilerinin açıklaması niteliğindeki bir diğer bilinen ise, tümör hücrelerinin gelişiminde ve metastazında rol oynayan bazı büyüme faktörlerinin (ILGF-1, ILGF-2, BMP) salınımını inhibe etmesidir. Özellikle primer tümörün tedavisine destek olarak uygulandıklarında bifosfonatların, metastaz gelişiminin en erken bulgularından olan “dissemine tümör hücreleri” ne (DTCs) ait büyüme faktörlerini ve diğer bazı modulatorleri inhibe ettiği gösterilmiştir (31). Bifosfonatların, tümoral hücrelerin proliferasyon, adezyon ve invazyon gibi yeteneklerini sınırladığını da gösteren çalışmalar bulunmaktadır (30).

2.4.3 Bifosfonatların Anti-anjiyojenik Etkileri

Var olan damarlarından yenilerinin oluşması olarak tanımlanabilecek olan “anjiyojenez” süreci, tümör gelişimine temel oluşturan bir basamaktır. Nitrojen içerikli bifosfonatlar, endotelial hücre proliferasyonu, göçü ve kapiller formu oluşumu gibi anjiyojenezin temel birçok aşamasına engel olur. Söz konusu endotel hücrelerinin fonksiyonlarının inhibisyonu, prenilasyon – bağımlı sinyal yollarının hücre içerisinde baskılanması sonucu gerçekleşir (30).

In vivo ortamda, nitrojen içerikli bifosfonatların, rat modellerinde deneysel olarak aort halkası oluşturulmasında ve ovo yumurtalarında karyo-allantoik membran oluşumunda inhibe edici etkileri gösterilmiştir (32-34). Benzer etkiler, Stresing ve arkadaşları tarafından, kısır ratlarda testosteron stimülasyonu yolu ile prostat bezi oluşumunu amaçladıkları çalışmalarında, bifosfonat uygulanmasını izleyerek anjiyojenezin epitelyal yönden baskılandığını rapor edilmiştir (35). Kemik iliği monositleri tarafından endositoz yolu ile hücre içerisine alınabildikleri gösterilmiş olan bifosfonatlardan özellikle zoledronik asitin bazik-fibroblastik büyüme faktörü (bFGF) aracılığı ile anjiyojenezi inhibe ettiği ve endotelial hücre apoptozuna neden olduğu gösterilmiştir (36).

Bu bulgulara dayanarak, bifosfonatların anjiyojenezi inhibe ederek, kemik iliği kökenli myeloid hücrelerin tümör bölgesine göçüne engel olduğu öne sürülmektedir (32).

2.5 Bifosfonatların Yan Etkileri

Bifosfonatların metastatik kemik kanserleri, osteoporoz ve multiple myeloma benzeri kemik metabolizmasını etkileyen hastalıklar üzerinde bilinen olumlu etkilerine rağmen, uygulanmaları sırasında ve sonrasında birçok yan etkiye de yol açabilecekleri çok sayıda rapor ile gösterilmiştir (1,2). Bu yan etkilerden en güncel olanı ve son yıllarda sık görüleni; çene kemiklerinde avasküler, iyileşmeyen, çıplak kemik alanları şeklinde ortaya çıkan çene osteonekrozlarıdır. Son 10 yılda giderek artan sayıda, rapor edilen bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozları literatürde çeşitli isimler altında yer almış olsa da, “BRONJ” tercihle kullanılan terimdir. Bireyin yaşam kalitesini belirgin biçimde – olumsuz yönde- etkileyen bu lezyonların varlığı sıklıkla nitrojen içerikli bifosfonatların damar yoluyla uygulandığı hastalarda rapor edilmektedir. Ancak literatürde az sayıda da olsa, oral yolla bifosfonat kullanımına bağlı olarak BRONJ gelişimini gösteren olgu sunumları da bulunmaktadır (11,12). Nitekim Amerikan Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) alendronat, etidronat, ibandronat, risedronat, pamidronat, tiludronat ve zoledronik asit gibi bifosfonat türevi bazı ilaçları “potansiyel BRONJ riski” ile ilişkilendirerek kullanımları ile ilgili belirli sınırlamalar getirmiştir (9).

Bifosfonatlar; BRONJ gibi güncel ve önemli bir yan etki (komplikasyon ?) nin yanı sıra daha seyrek olarak özofageal mukozal ülserasyonlar, özofajit, konjonktivit, sklerit ve episklerit gibi oküler inflamasyonlar ve iskelet-kas ağrıları gibi diğer yan etkilerden de sorumlu tutulmaktadır (1,2). Kimmel ve arkadaşlarının nitrojen içerikli bifosfonatların farmako-dinamiğini ve klinik uygulamalarını değerlendirdikleri çalışmada, damar yolu ile ibandronat veya zoledronik asit uygulamasını izleyen 4 gün içerisinde gelişen renal toksisite olguları rapor edilmiş ve kronik böbrek yetmezliği olan hastaların, bifosfonat terapisi için uygun adaylar olmadığı öne sürülmüştür (26). Drake ve arkadaşları ise, damar yolu ile alendronat uygulamasının atriyal fibrilasyon riskini arttırdığı bildirilmiştir (29). Ayrıca Carstos ve diğ. çeşitli nedenlerle bifosfonat tedavisi görmüş yüksek sayıda hasta grubu üzerinde yaptıkları kapsamlı klinik çalışma sonucu bifosfonat grubu ilaçların kemikte yüksek konsantrasyonlara ulaşması halinde, oral mukoza epiteli üzerinde toksik etkileri olabileceğini rapor etmişlerdir (27).

2.6 Osteonekroz

Avasküler nekroz veya aseptik nekroz olarak da adlandırılan osteonekroz, karmaşık birçok süreci içerisinde barındıran, sıklıkla, lokal ve sistemik çeşitli nedenlerle vaskülarizasyonun bozulması ile ilişkilendirilen klinik bir tablodur. Osteonekrozun, kemiklerde yapısal özelliklerin bozulmasını izleyerek 3-5 yıl içerisinde kırıklar, eklem dejenerasyonları gibi klinik bulgularla sonuçlanabilen, ilerleyici bir süreç olduğu bilinmektedir (37).

Osteonekrozun gelişiminde rol oynayan etiyolojik faktörler arasında, travma öncelikli olmak üzere; orak hücreli anemi gibi hematolojik birtakım bozukluklar, glukokortikoid tedavileri, sistemik lupus eritematozus gibi otoimmün sistemik hastalıklar ve alkol tüketimi gibi alışkanlıklar gösterilmektedir. Ayrıca, organ transplantı, diabetes mellitus, romatoid artrit, böbrek yetmezliğinin yanı sıra organizmada varolan malignansiler de risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (37-39).

Osteonekrozun gelişim mekanizmalarını açıklamak üzere, ateroskleroza bağlı damarsal değişiklikler, koagülasyon bozuklukları, tekrarlayan mikro – kırık/çatlaklar, yağ embolisi, adiposit hipertrofisi gibi etkenlerin varlığı öne sürülmüştür (39).

Osteonekroz gelişiminde öncelikli ve en önemli etken olarak gösterilen travma sonrası oluşan osteonekroz olguları “post-travmatik osteonekroz” lar olarak adlandırılır, herhangi bir travma veya cerrahi tedavi sonrası karşılaşılabılır. Osteonekrozun bu formu sıklıkla femoral boyun fraktürünün veya femoral dislokasyonun sonucu olarak femurun proksimalinde görülür. Glukokortikoid kullanımı, alkolizm, organ transplantları, hematolojik bozukluklar gibi etkenler nedeniyle gelişen osteonekroz olguları ise “travmatik olmayan osteonekroz” lar olarak adlandırılır (39).

Osteonekroz olgularının tedavisi de, etiyolojisi gibi halen tartışmalı olup, birçok farklı yaklaşım önerilmiştir. Literatürde bazı osteonekroz tedavisine ait olgu raporlarında önerilen; kemik/eklem dinlendirilmesi ve analjezik kullanımını içeren tedavinin, kemiğin iyileşme sürecine kavuşması ve doğal fizyolojik döngüsüne girmesi için yeterli olmadığı

sonucuna varılmıştır (40). Osteonekrozun tedavisinde etkilenen kemikte cerrahi olarak bir veya birkaç perforasyon yaratılması yolu ile beslenmeyi yeniden canlandırmayı amaçlayan “santral dekompresyon” yöntemi de özellikle, femur ve epifizis bölgelerinde karşılaşılan osteonekroz olgularında sıklıkla başvurulmuş bir tedavi yaklaşımıdır. Son yıllarda tercihle uygulanan diğer bir tedavi yöntemi ise, kemik morfojenik proteinler gibi bazı lokal büyüme faktörlerinin cerrahi tedaviye destek olarak uygulanması şeklindedir (41,42). Otojen veya allojen kemik implantlarının, nekrotik kısım cerrahi olarak uzaklaştırıldıktan sonra defekt alanına uygulanması başvurulmuş diğer bir tedavi yöntemidir (43).

Yukarıda tanımlanan osteonekroz türlerinden farklı olarak son yıllarda bifosfonat grubu ilaçların kullanımına bağlı olarak çene kemiklerinde görülen osteonekroz ise etiyolojisi ve kliniği ile özgün bir osteonekroz türüdür.

Bifosfonatlar, kemik metabolizmasını etkileyen sistemik hastalıkların tedavisinde olumlu etkileri ile bir yandan hastanın yaşam kalitesini arttırırken, diğer yandan çene kemiklerinde neden oldukları BRONJ lezyonları ile yaşam kalitesini olumsuz yönde etkilemektedir.

2.7 Bifosfonat Kullanımına Bağlı Gelişen Çene Osteonekrozu

(Bisphosphonate Related Osteonecrosis of Jaws – BRONJ)

Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozu (BRONJ), ilk kez 2003 yılında Marx, Migliorati ve diğer araştırmacılar tarafından yapılan eş zamanlı yayınlarla tanımlanmıştır (3-6). BRONJ’un günümüzde en sık kullanılan tanımı, AAOMS tarafından yapılan “bifosfonat tedavisi görmüş, kraniyofasiyal bölgeye radyoterapi almamış bireylerde, çene kemiklerinde çıplak kemik alanları olarak izlenen ve 8 hafta süreyle iyileşme göstermeyen lezyonlar” şeklindedir. BRONJ’un gelişim mekanizmalarının temeli, bifosfonat grubu ilaçların kullanımına bağlı olarak gelişen kemikteki turnover’ın baskılanması sonucu mikro-yaralanmaların onarılamamasına dayanmaktadır (8).

Allen ve diğ. yaptıkları çalışmada, oral alendronat kullanımının, mandibuladaki intrakortikal kemik oluşumunu, iliak krest korteksine oranla 10-20 kat daha fazla azalttığını rapor etmişlerdir (44). Ruggiero ve diğ. ise ilgili lezyonların neredeyse yalnız, çene kemiklerine spesifik olduğunu bildirmişler ve bu durumu, bifosfonatların turnover düzeyi yüksek olan çene kemiklerinde daha fazla oranda depolanmasına bağlamışlardır (9).

2.7.1 BRONJ'un Görülme Sıklığı

Bugün için, BRONJ görülme sıklığının net olarak belirlenebilmesi, lezyonun tanımlanmasındaki karmaşıklık ve klinik seyirdeki farklılıklar nedeniyle zor olarak görülmektedir (2). Farklı çalışmalarda, farklı bifosfonatların kullanımı ile % 0,94'ten % 10'a kadar değişen sıklıkta BRONJ olguları rapor edilmiştir (45,46). Ancak damar yolu ile bifosfonat kullanan hastalarda oral yolla kullanan bireylere oranla BRONJ lezyonlarına çok daha sık rastlandığı bilinen gerçektir. Hoff ve diğ., meme kanserinde tedavi amacıyla bifosfonat kullanılan 1338 hastanın 16'sında (% 1,2), multipl myeloma nedeniyle tedavi gören 548 hastanın 13'ünde (% 2,4) BRONJ olgusu rapor etmiştir (47). Wang ve arkadaşları ise, kendilerine ait hasta gruplarında bu oranın daha yüksek olduğunu (multipl myeloma% 3,8, meme kanseri %2,5 ve prostat kanseri % 2,9) bildirmişlerdir (48). Çenelerin birbirleri ile kıyaslanmasında ise, mandibulanın maksillaya oranla 2 kat daha fazla etkilendiği çeşitli çalışmaların sonucunda gösterilmiştir (9,49,50).

Tedavide kullanımı süregelen bifosfonat grubu ilaçların BRONJ yaratma riski ile ilgili klinik ve laboratuvar çalışmalara giderek artan bir önemle yaklaşılmaktadır. Bifosfonat grubu ilaçlarla tedavi edilecek, edilmekte olan ve tedavisi tamamlanmış olan hastaların yakın takibi ve disiplinler arası işbirliği ile bu ilaçların BRONJ yaratma riski ve görülme sıklığı zaman içerisinde daha net rakamlarla ortaya çıkacaktır.

2.7.2 BRONJ'un Patofizyolojisi

BRONJ'un patogenezi halen net olarak açıklanamamıştır ancak birbirleri ile bağlantılı birkaç teori öne sürülmektedir.

Bu teorilerden ilki; infeksiyon varlığı ile daha da şiddetlenen kemik turnover'ındaki baskılanma ve ortaya çıkan yumuşak doku toksisitesidir. Oral yumuşak dokular üzerinde etkili olan bu toksisitenin, özellikle düşük Ph düzeylerinde (infeksiyon varlığı gibi) artış gösterdiği in vitro çalışmalar ile gösterilmiştir (51). Ancak bifosfonatların sözkonusu toksik etkilerini gösterebilmeleri için dokularda yeterli konsantrasyona ulaşmış olmaları in vivo ortamda henüz belirlenememiştir. Landesberg ve diğ. oral mukoza hücrelerinin iyileşme süreçlerinin bifosfonat kullanımı ile inhibisyonunu değerlendirdikleri çalışmalarında, bifosfonatların keratinositlerin migrasyonunu bozarak oral mukoza hücrelerinde yara iyileşmesini geciktirdiğini ve mukozal yaralanmaları kolaylaştırdığını göstermişlerdir (52). Benzer şekilde zoledronik asitin kemik yüzeylere, epitelyum hücrelerinin adezyonunu inhibe ederek toksik etkiler gösterdiği Reid'e ait çalışmada rapor edilmiştir (53).

Bifosfonatların kemikteki damarlanmanın bozulmasına yol açarak BRONJ gelişiminde rol oynadığı bir diğer etki olarak öne sürülmekte ise de, kemik dokuda damarlanma düzeyinin bifosfonat tedavisinden etkilenmediğine süren histolojik çalışmalar da bulunmaktadır (54).

BRONJ lezyonlarının çene kemiklerini tercih etmesi, ağız boşluğunun mukozal yaralanmalara yatkın olması, yüksek sayıda ve türde sürekli kolonize halde bakteri içermesi ve bunların olası periodontal veya pulpal kaynaklı göç ile çene kemiğine kolaylıkla geçişleri ile ilişkilendirilmektedir. Çene kemiklerinin sahip olduğu yüksek turnover düzeyi de özellikle damar yolu ile alınan bifosfonatların bu alanlarda daha fazla depolanmasına neden olarak BRONJ lezyonlarının gelişimine yansımaktadır. Ayrıca diş çekimi ve diğer dento – alveoler cerrahi işlemler sırasında çene kemiğinin dış ortama doğrudan açılması ve bu yolla kontamine olması da BRONJ gelişimine zemin hazırlamaktadır (55,56).

Sedgizadeh ve diğ.'nin BRONJ gelişim mekanizmalarının aydınlatılmasını amaçlayan çalışmasında, BRONJ lezyonlarından elde edilen patolojik kemik ve eşlik eden mikrobiyal biyofilm varlığından yola çıkılarak, mikroorganizmaların bifosfonat birikimi

olan kemik yüzeylere daha kolay tutunduğu ve ısrarcı infeksiyonlara zemin hazırladığı görüşü vurgulanmıştır (57).

Her ne kadar BRONJ'un etiyojisi henüz kesin ve net olarak ortaya konulamamış olsa da ortak görüş, yukarıda tanımlanan tüm faktörlerin tek başına veya bir arada etiyojik neden olabildiği yönündedir.

2.7.3 BRONJ Gelişiminde Rol Oynayan Risk Faktörleri

BRONJ gelişiminde rol oynayan risk faktörleri arasında; kullanılan bifosfonatın türü, dozu, süresi, tedavisi yapılan hastalığın türü, seyri, süresi, geçirilmiş veya süregelen kemoterapi ve/veya radyoterapi, steroid tedavisi, oral hijyen alışkanlıkları ve uygulanan invaziv dental işlem varlığı önceliklidir. Ayrıca anemi, diabet, obezite, hiperkalsemi ve koagülasyon bozuklukları gibi sistemik rahatsızlıkların da BRONJ gelişimine zemin hazırladığı öne sürülmektedir (10,55,56). Çeşitli nedenlerle bağışıklık sistemi baskılanmış olan bireylerde ve kanser hastalarında ilgili lezyonlara sıklıkla rastlanması, bağışıklık sisteminin hastalığın gelişimdeki rolüne ve önemine işaret etmektedir. Yanı sıra alkol ve tütün kullanımı gibi alışkanlıklar ve ilerleyen yaşın da BRONJ gelişiminde birer risk faktörü olduğu düşünülmektedir (56).

Literatürde çeşitli araştırmacılar tarafından BRONJ gelişimi ile genetik özellikler arasındaki ilişkinin belirlenmesine yönelik yapılan çalışmalarda, P450 – 2C sitokromunda ve COLIA 1, RANK, MMP2, OPG, OPN, FDPS ve VEGF genlerindeki nükleotid polimorfizmlerinin bireydeki genetik risk faktörlerinden bazıları olabileceği savunulmaktadır (58-60).

BRONJ gelişim riskinin belirlenmesinde, kullanılan bifosfonatın türü, veriliş yolu ve dozu önemlidir. Osteopeni, osteoporoz ve Paget Hastalığı tedavilerinde bifosfonat grubu ilaçların oral yolla kullanımı, göreceli olarak düşük BRONJ riski ile ilişkilendirilirken, daha potent olan nitrojen içerikli türevlerin damar yolu ile uygulandığı olgularda risk düzeyinin çarpıcı şekilde daha yüksek olduğu çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (46,48,55,61). Zervas ve diğ. BRONJ gelişimi için risk faktörlerini ve hastalığın görülme

sıklığını belirlemek amacıyla yaptıkları çalışmalarında, çeşitli nedenlerle zoledronik asit kullanımının pamidronat kullanımına oranla, 9.5 kat daha fazla risk oluşturduğunu rapor etmişlerdir (62).

BRONJ lezyonlarının gelişiminde, kullanılan bifosfonatın veriliş süresi de büyük önem taşır. Marx ve diğ. tarafından yapılan çalışmada, en potent bifosfonat olan zoledronik asitin standart uygulama dozu (28 günde 1 kez 4 mg) ile kullanılması halinde, 6-12. aylardan sonra çene kemiklerinde BRONJ görülme olasılığının arttığı öne sürülmektedir. Aynı çalışma kapsamında, alendronat'ın standart uygulama dozu (günde 10 mg veya haftada 1 kez 70mg) ile BRONJ görülme olasılığının 36 ay veya daha uzun süre içerisinde ortaya çıkması, oral yolla alınan ilacın biyoyararlanım düzeyinin daha az olmasına ve ilacın yarı ömrünün daha kısa olmasına bağlanmıştır (56).

Başta multipl myeloma ve izleyerek meme, prostat, renal ve akciğer kanserleri gibi hastalıkların metastatik kemik yayılımlarında tercihle kullanılan bifosfonatların, yol açtığı BRONJ lezyonlarının, hastalığın türü ile ilişkisini gösteren ve türe göre dağılımını yansıtan çalışmalar da bulunmaktadır (46,55,56,61). Bunlardan Sarasquete ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada, aynı bifosfonat tedavi rejimi uygulanmasına rağmen multipl myeloma hastalarında BRONJ görülme olasılığının diğer metastatik kanser hastalarından daha fazla olduğu gösterilmiş ve bu sonucun, CYP2C8 genindeki farklılıktan kaynaklanabileceği öne sürülmüştür (63).

Bifosfonat tedavisi uygulanan hastalıkların klinik seyir ve sürecinin de, BRONJ oluşumunu dolaylı olarak etkilediği düşünülmektedir. Sistemik hastalığın remisyon döneminde olduğu ve hastanın herhangi bir kemoterapötik ilaç tedavisi almadığı durumlarda, BRONJ oluşum riskinin göreceli olarak daha az olduğu, ancak bifosfonat tedavisine eşlik eden ilaç uygulamalarının var olduğu durumlarda risk düzeyinin artış gösterdiği öne sürülmektedir (56).

BRONJ gelişiminde yukarıda belirtilen medikal risk faktörleri kadar dental risk faktörlerinin de önemli unsur oluşturduğu bilinmektedir. BRONJ gelişimine zemin hazırlayan temel dental risk faktörleri;

- Hastadaki kötü ağız hijyeni ve gerekli ağız bakımı alışkanlığının kazandırılmaması
- Bifosfonat tedavisine başlanılmadan önce tüm dental risk faktörlerinin elimine edilmemesi
- Hastanın medikal tedavisi ile eşgüdümlü olarak dental kontrollerinin düzenli olarak yapılmamasıdır.

Mavrokokki ve diğ.'nin yaptıkları çalışmada, BRONJ lezyonlarının hastaların % 23'ünde spontan olarak, % 77'sinde ise dental bir infeksiyon odağının ortadan kaldırılmasını veya elektif bir dental girişimi izleyerek ortaya çıktığı belirtilmiştir (64).

2.7.4 BRONJ'un Tanısı ve Klinik – Radyolojik Bulguları

BRONJ lezyonlarında tanıya, hastanın medikal ve dental hikayesinin klinik belirti ve bulgularla örtüşmesi sonucu varılır. Bu lezyonlar, ağız boşluğu içerisinde farklı büyüklüklerde ve çoğu kez asemptomatik olarak seyreden çıplak kemik alanları olarak izlenir. İnflamasyon veya infeksiyon eşliğinde lezyon semptomatik hale geçer ve olguların çoğunda ağrı öncelikli klinik bulgudur. BRONJ tanısında önemli rol oynayan erken dönem bulgularından bir diğeri de, etkilenen alandaki dişlerde periodontal hastalıkla bağlantılı olmayan mobilitedir (9,55,56).

BRONJ lezyonları sıklıkla, toruslar veya milohyoid sırt gibi ince mukoza ile örtülü kemik çıkıntılarının olduğu alanları tercih eder. Hastalığın ilerleyen evrelerinde, infeksiyon bulgularının da eşlik etmesi ile mukozal şişlikler, eritem, ödem, ülserasyon, fistül oluşumu, püy drenajı gibi bulgular eklenebilir. BRONJ lezyonlarının uygun tedavi yöntemleri ile kontrol altına alınamadığı veya ileri evrede başvuran hastalarda seyrek olarak, inferior

alveoler sinir parestезisi, maksiller sinüs tutulumu ve/veya patolojik fraktürler gibi daha trajik bulgular da gözlenebilir (9). BRONJ tanısının konulmasında yukarıda belirtilen tüm faktörlerin yanı sıra, özellikle kullanılan bifosfonat grubu ilacın türü, süresi, dozu, verilіş yolu ve daha önce uygulanan invaziv dental yaklaşımın detaylı hikâyesinin alınması da önemlidir.

BRONJ lezyonlarının radyografik olarak değеrlendirilmesinde; panoramik grafler, bilgisayarlı tomografi ve gerektiğinde manyetik rezonans görüntüleme yöntemlerinden yararlanılır. Ancak, başlangıç aşamasında olan lezyonlarda radyografik bulgular sınırlıdır. Erken dönemde izlenen radyografik bulgular arasında, iyileşmenin geciktiği diş çekim boşlukları, etkilenen bölgede periapikal alanlarda ve/veya alveoler krette radyolusent alanlar ve periodontal ligament aralıklarında daralma ve lamina durada kalınlaşma sayılabilir. Geç dönemde ise, geniş osteolizis alanları, sekestr formasyonu ve patolojik fraktürler radyografik olarak izlenebilecek bulgulardır (9,65,66).



Şekil 2.3: BRONJ'un klinik görünümü

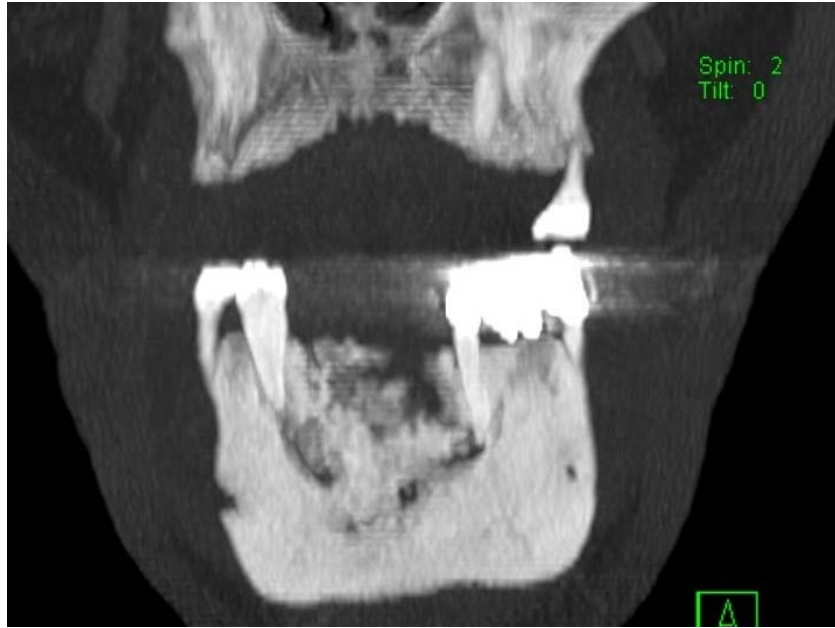


Şekil 2.4: BRONJ'un klinik görünümü (2)

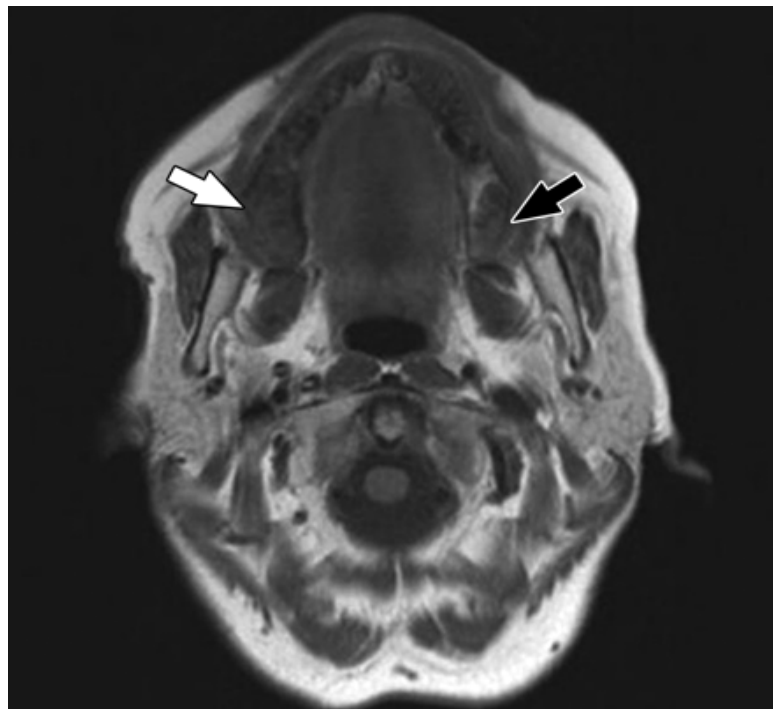


Şekil 2.5: BRONJ'a bağlı gelişen submandibuler bölgede ekstraoral fistül

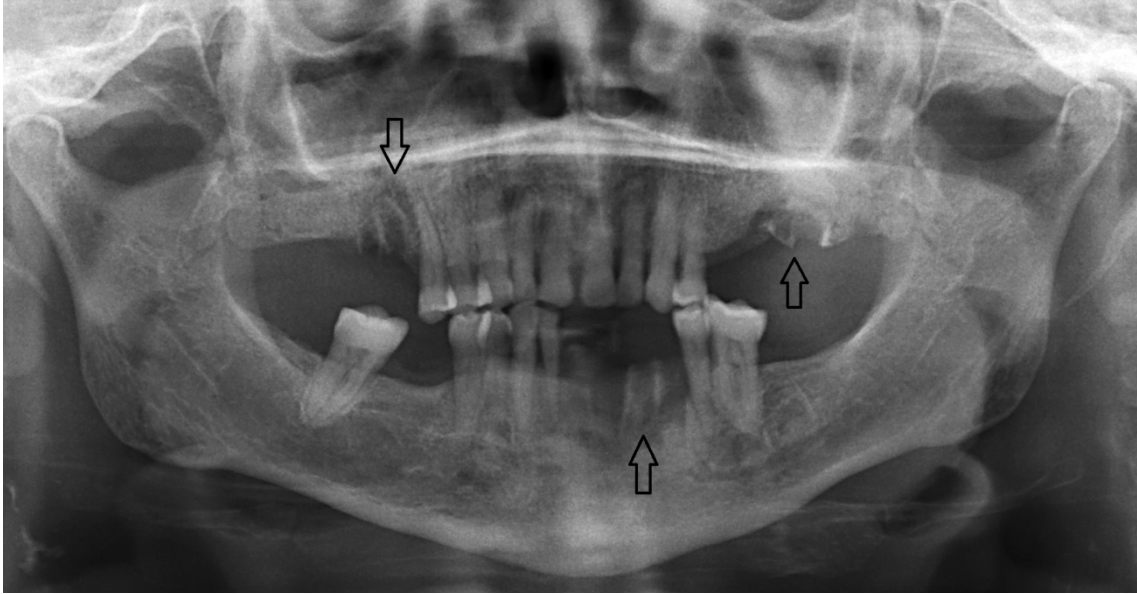
(Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the jaw: an overview, Salvatore L. Ruggiero)



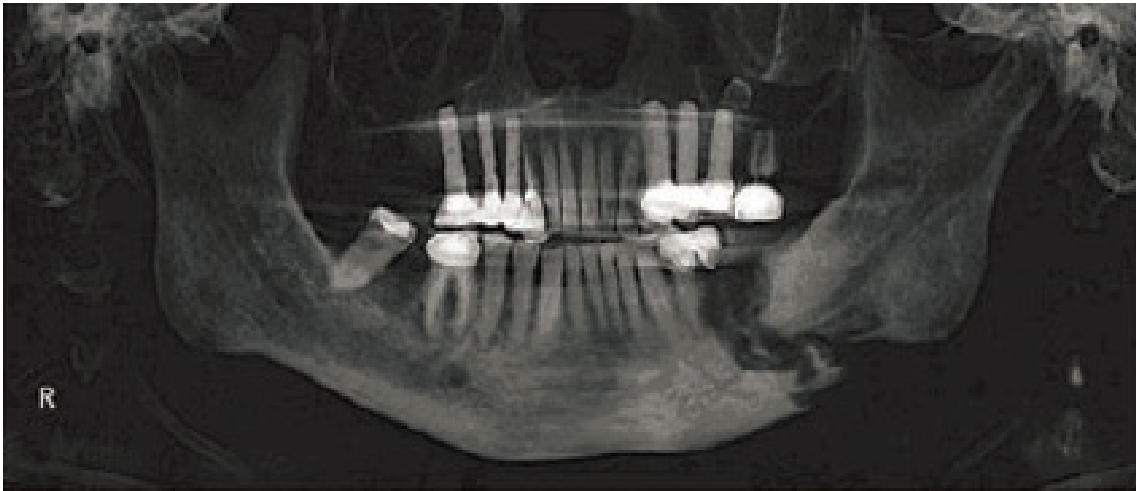
Şekil 2.6: BRONJ'un bilgisayarlı tomografi ile alınan görüntüsü



Şekil 2.7: BRONJ'un manyetik rezonans görüntüleme ile alınan görüntüsü
(ajronline.org)



Şekil 2.8: BRONJ'un panoramik görüntülemesi



Şekil 2.9: BRONJ'a bağlı gelişen patolojik fraktür

(Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the jaw: an overview, Salvatore L. Ruggiero)

Semptomatik veya asemptomatik BRONJ lezyonu olan bireylerde, 3 fazlı kemik taramaları son yıllarda görüntüleme amacıyla kullanılmaktadır. Bu tarama yöntemleri ile

tutulmuş gösteren alanlarda anormal düzeylerde radyonüklid emilimine bağlı olarak kemiğin mineral kaybetmesi ve geleneksel görüntüleme yöntemleri ile izlenebilir hale gelmesinden yaklaşık 10-14 gün kadar önce, tanı konulabilmektedir. BRONJ lezyonlarının incelenmesinde kullanılan güncel bir diğer görüntüleme ise tetrasiklin kemik florosan yöntemidir. Bu yöntemde hedef, osteonekroz alanlarının sınırlarının daha net olarak görüntülenmesidir. Ancak, yalnız canlı kemik alanlarının florosan görüntü verebilmesi nedeniyle bu yöntem, sadece cerrahi tedaviye destek amacı ile (Florosan – Rehberli Kemik Rezeksiyonu) ile kullanılabilmektedir (9).

Bireylerin BRONJ oluşumu yönünden taşıdıkları risk düzeyinin belirlenebilmesi amacıyla, Marx ve diğ., kollajen- terminal telopeptid (CTX) testinin serum düzeyinin serolojik bir belirleyici olarak değerlendirilmesini önermektedirler (11). Her ne kadar bu yöntemin geçerliliği diğer bazı otörler tarafından eleştirilmiş ise de, serum CTX düzeylerinin izlenmesinin, kemiğin remodelasyon ve iyileşmesini sağlamak için bifosfonat kullanımına ara verilecek *-drug holiday-* dönemlerin belirlenmesinde yararlı olacağı kabul görmüştür (67).

2.7.5 BRONJ Olgularının Evrelendirilmesi

Evrelendirme, hastalıklarda farklı evrelerdeki belirti ve bulguların gruplandırılması ve değerlendirilmesidir. Evrelendirme, tanı ve seçilen tedavi yöntemi kadar tedavi sonucunun değerlendirilmesinde de önemlidir. Literatürde, BRONJ lezyonlarının evrelendirilmesine yönelik birçok farklı sistem önerilmektedir. 2006 yılında Weitzman tarafından önerilen ve bir süre kullanılan sistem zaman içerisinde güncelliğini ve kullanılabilirliğini kaybetmiştir (68). 2007 yılında, McMahon ve diğ.'nin evrelendirme protokolünde ise, hastalığın en erken dönemlerine ait radyografik bulgular ve biopsi sonuçlarının değerlendirmeye dahil edilmesi öngörülmektedir. Ancak bu yönde karşılaşılan zorluklar nedeniyle geçerlilik kazanamamıştır (69). Kwon ve diğ.'nin 2009 yılında yaptıkları çalışmada, serumda tip 1 kollajenin C-terminal çapraz bağlayıcı telopeptid (CTX) düzeylerini belirleyerek hastalığın daha nesnel biçimde evrelendirilmesi amaçlanmıştır (67).

Önerilen tüm sistemlerden en çok kabul göreni ve halen tercihle kullanılabilecek olan ise, ilk olarak Ruggiero ve diğ. tarafından geliştirilen ve AAOMS tarafından benimsenen ve 2009 yılında güncellenen aşağıdaki evrelendirme sistemidir. Bu sistem aşağıda açıklanmaktadır (8).

Risk Grubu: Damar yolu ile veya oral yoldan bifosfonat almış/almakta olan nekrotik kemik izlenmeyen asemptomatik hastalar.

Evre 0: Nekrotik kemik bulgusu olmayan ancak aşağıda belirtilen non-spesifik klinik veya radyolojik bulgulardan bir veya birkaçının izlendiği hastalar

- Odontojen nedenle açıklanamayan diş ağrısı
- Mandibula gövdesinde, temporomandibuler eklem bölgesine de yayılabilecek künt kemik ağrısı
- Maksiller sinüs duvarında kalınlaşma ve inflamasyonla ilişkili olabilen sinüs ağrısı
- Sinirsel-duyusal değişiklikler

Klinik Bulgular:

- Dişlerde kronik periodontal hastalığa bağlanamayan mobilite
- Çürüğe bağlı olarak pulpal nekroz ile ilişkili olmayan periapikal / periodontal fistül

Radyografik Bulgular:

- Alveoler kemikte, kronik periodontal hastalığa bağlanamayan kayıp veya rezorpsiyon

- Kemiğin trabeküler yapısında değişiklikler (Yoğun örgü kemik ve remodele olmamış çekim boşlukları kemik varlığı)

- Lamina dura'da kalınlaşma ve periodontal ligament aralığında daralma

Evre 1: Enfeksiyon bulgusu olmayan, asemptomatik olgularda çıplak ve nekrotik kemik varlığı

Evre 2: Enfeksiyon bulgusu olan, ağrılı ve semptomatik olgularda çıplak ve nekrotik kemik varlığı

Evre 3: Çıplak nekrotik kemik alanları ve enfeksiyon bulgusu olan ağrılı semptomatik olgulara, aşağıdaki bulgulardan bir veya bir kaçının daha eşlik ettiği olgular.

- Alveoler kemiği aşarak, mandibulada inferior sınıra, ramusa, maksillada maksiller sinüse, zigomaya uzanan, çıplak nekrotik kemik

- Patolojik fraktür

- Ekstra-oral fistül

- Oroantral, oronazal iletişim

- Mandibulanın inferior sınırına veya sinüs tabanına uzanan osteolizis

2.7.6 Bifosfonat Tedavisine Başlanılmasından Önce Alınması Gereken Önlemler

Yapılan birçok çalışma, BRONJ olgularının büyük çoğunluğunun dental – cerrahi travmalar sonucu geliştiğini göstermektedir. Otörler BRONJ riskinin azaltılmasında, en etkin önlem olarak, bifosfonat kullanımına başlanılmadan önce hastanın tüm dental tedavilerin kapsamlı olarak tamamlanmasını ve ideal ağız hijyeninin sağlanmasını

göstermektedirler. Ayrıca, bifosfonat tedavisine başlanılmasını izleyerek, hastanın yakın takibinin, invaziv dental işlemlerden kaçınılmasının ve olası dental inflamasyon / enfeksiyon odaklarının zaman kaybedilmeden kontrol altına alınmasının önemini vurgulamaktadırlar (9,56).

Bifosfonat tedavisi öncesi medikal onkologlar ve/veya sorumlu hekimler detaylı bir dental muayene ve tedavi için hastalarını bir diş hekimine, özellikle oral ve maksillofasiyal cerrahi uzmanına yönlendirmelidir. Bu yaklaşım sayesinde, bifosfonat tedavisi sırasında olası risk ve komplikasyonlar en aza indirgenecektir. Hastanın medikal onkoloğu, oral ve maksillofasiyal cerrahi uzmanı ve diş hekimi ile yakın iletişimde olmalı ve hastanın dental kontrollerinin düzenli olarak yapılmasında gereken yönlendirmeyi yapmalıdır. Kısa ve uzun dönemde, BRONJ oluşumuna zemin hazırlayacak dental odakların tümünün tedavi edilebilmesi için, medikal onkolog tarafından uygun görüldüğü durumlarda, bifosfonat tedavisinin başlanması belirli bir süre ile ertelenebilir (8).

Bifosfonat tedavisi alacak ve almakta olan hastalara herhangi bir dental işlem uygulanmadan önce, dental tedavilerin gerekliliği kadar bifosfonat tedavisinin yarattığı risk ve olası oral komplikasyonlar, ağız hijyeninin önemi belirtilmelidir.

Hastanın sistemik durumunun elvermesi halinde, akut veya kronik apseli, restore edilemeyecek kadar madde kaybı veya ileri düzeyde periodontal hastalığı olan dişlerin çekimi, bifosfonat tedavisine başlanılmadan 14-21 gün önce yapılmalıdır. Hastanın sorumlu hekim(ler)i ile yapılacak konsültasyon sonucuna göre bu sürenin tam bir kemik iyileşmesi sağlanana kadar uzatılmasının yarar sağlayacağı öngörülmektedir. Diş çekimlerini izleyerek, diş taşı temizliği, gerekli restorasyonları ve kanal tedavileri yapılmalıdır. Endikasyon olduğunda, sabit veya yumuşak astar materyalleri ile kaplanmış bölümlü protez yapılması ile hastaya ideal ağız fonksiyonunun kazandırılması da bifosfonat tedavisi öncesinde gerçekleştirilmelidir. Dental implant destekli protetik rehabilitasyon, cerrahi ve protetik aşamaları olan uzun süreleri gerektirdiğinden ve implant yerleştirilmesinin kısa veya uzun dönemde osteonekroz gelişimi riskini arttırabileceği göz önüne alınarak planlanmamalıdır. Gömülü olan dişler ise, tamamen kemik ile örtülü

olduğunda ve klinik ve radyolojik olarak infeksiyon riski yaratmadığında, kontrol radyografları ile izlenmek üzere bırakılabilir (8, 9,56).

Benzer olarak, tek ve küçük toruslar cerrahi tedaviyi gerektirmez ancak, multilobüler ve üzeri gergin mukoza ile örtülü ve travmaya yatkın olan toruslar, özellikle intravenöz bifosfonat tedavisi öncesi cerrahi olarak düzeltilmelidir. Kanser hastalarının infeksiyona yatkınlıkları göz önüne alınarak, tüm cerrahi işlemlerin antibakteriyel tedavi ile desteklenmesi de büyük önem taşımaktadır (8).

2.7.7 BRONJ Tedavisi

Varolan bulgular ile BRONJ tanısı konulan hastalarda tedavinin temel amaçları şunlardır:

- Ağrının ortadan kaldırılması
- Yumuşak ve sert dokularda infeksiyonun kontrol altına alınması
- Kemik nekrozunun gelişiminin ve ilerlemesinin önüne geçilmesi / en aza indirgenmesi ve yeni nekroz alanlarının oluşumunun engellenmesidir (2).

BRONJ lezyonlarında temel tedavi yaklaşımları, AAOMS tarafından yapılan evrelendirmeye dayalı olarak; medikal, medikal/cerrahi veya medikal/cerrahi ve destekleyici tedavilerdir (8).

2.7.7.1 Risk Grubu İçin Yaklaşım

Bifosfonat tedavisi uygulanmış / uygulanmakta olan, ancak BRONJ ile ilgili bir bulgu vermeyen, risk grubu hastalarda herhangi bir tedavi yaklaşımına gerek yoktur. Ancak bu hastalar, ideal ağız hijyeninin sağlanması, BRONJ gelişim riski, belirtileri ve bulguları konusunda detaylı olarak aydınlatılmalı ve rutin dental kontroller için yönlendirilmelidir.

2.7.7.2 Evre 0 – Yaklaşım ve Tedavi

Semptomatik tedavi uygulanır ve çürük, periodontal hastalık gibi lokal risk faktörleri ortadan kaldırılır. Kronik ağrının giderilmesi ve infeksiyon kontrolü için, analjezikler, oral antiseptikler ve antibiyotik kullanımı tercih edilir.

2.7.7.3 Evre 1 – Yaklaşım ve Tedavi

Aseptomatik çıplak kemik alanlarının genellikle herhangi bir tedaviyi gerektirmediği, yalnız % 0,12’lik klorheksidin irrigasyonu ile ağız boşluğunda anti mikrobiyal etkinliğin sağlanmasının yeterli olduğu ve bu yolla lezyonların kontrol altında tutulabileceği görüşü bazı araştırmacılar tarafından benimsenmektedir. Hastanın sistemik durumu elverdiğinde, medikal tedavinin, cerrahi tedavi ile desteklenmesi çoğu olguda başarı ile sonuçlansa da yara ağızlarının açılarak çıplak kemik alanlarının yeniden gelişmesine yol açabilir. Cerrahi işlemin, hastanın onkoloğunun görüşü ve onayı ile bifosfonat tedavisine ara verilerek yapılması konusu da değerlendirilmelidir.

2.7.7.4 Evre 2 – Yaklaşım ve Tedavi

Bu evredeki olgularda, antimikrobiyal gargaraların, antibiyotiklerle birlikte kullanılması olumlu sonuç vermektedir. BRONJ’un kemiğin yenilenme sürecindeki baskılanma sonucu geliştiği ve herhangi bir primer infeksiyöz odaktan gelişmediği öne sürülmekte ise de zaman içerisinde klinik tabloya infeksiyon bulgularının eklenmesi antibiyotik kullanımını zorunlu hale getirir. BRONJ lezyonlarından izole edilen mikroorganizmalardan büyük çoğunluğunun penisilin grubu antibiyotiklere duyarlı olduğu görülmüştür. Penisilin alerjisi olan bireylerde ise, kinolon, metronidazol, klindamisin, doksisisiklin ve eritromisin türevi antibiyotikler de etkindir. İnfeksiyon kontrol güçlüğü gösterdiğinde ve ısrarcı olduğunda lezyonlardan alınan örnekler, Actinomyces türlerinin varlığı yönünden de değerlendirilmelidir. Her ne kadar BRONJ lezyonundan yapılan kültürden spesifik bir mikroorganizmanın izole edilmesi mümkün olmasa da gerektiğinde kültüre dayalı antibiyotik rejiminin uygulanması planlanabilir.

Ağrı ve infeksiyon kontrol altına alındığında, hastanın onkoloğu ile yapılan konsultasyon sonucu tedaviye yönelik onay alınması halinde, BRONJ'un cerrahi tedavisi, medikal tedavi ile birlikte planlanır ve uygulanır. Cerrahi işlem, atravmatik yaklaşımla çevre dokulara olabildiğince zarar vermeden uygulanmalı ve yara ağızlarının primer olarak kapatılmasına özen gösterilmelidir. Ancak bu hastalarda, tedaviden alınacak iyileşme cevabının diğer osteomiyelit ve osteoradyonekroz olgularından daha zayıf ve geç olacağı göz önüne alınarak, post-operatif dönemde yakın takip yapılmalıdır.

2.7.7.5 Evre 3 – Yaklaşım ve Tedavi

Bu evrede, BRONJ lezyonlarının yanı sıra, osteolizis alanları, fistül veya fraktür gibi daha ciddi durumlarla karşılaşılabilir. Hastanın sistemik durumu uygun olmadığında veya önerilen tedaviye isteksiz olması halinde, yalnız medikal tedavi uygulanarak kontrolleri sürdürülebilir. Cerrahi uygulamaya hastanın onkoloğunun onayı koşuluyla karar verilmesi halinde, pre-operatif olarak geniş spektrumlu antibakteriyel ajanlar uzun süreli ve damar içi yolla verilmelidir. Pre-operatif medikal tedaviyi izleyerek, marjinal veya segmental rezeksiyonu içeren cerrahi tedavi uygulanabilir.

BRONJ'un evrelere göre tedavi planlanması ve uygulanması kadar, oluşmaması için alınacak önlemler de önemlidir. BRONJ riski olan veya tanısı konulan hastalarda, zorunlu olmadıkça diş çekimi ve benzeri dentoalveoler cerrahi uygulamalardan kaçınılmalıdır. Ancak kesinlikle kurtarılamayacak ve infeksiyon odağı olan dişlerin, BRONJ gelişiminde risk yaratacağı göz önüne alınarak gerekli önlemler ile çekimleri planlanabilir.

2.7.7.6 BRONJ'un Antibakteriyel Tedavisi

BRONJ lezyonlarının tedavi protokollerinin tamamında vazgeçilmez olan antibakteriyel tedavi uygulanmasında göz önünde bulundurulması gereken unsurlar şunlardır:

- Ağız ortamına açılan çıplak kemik alanlarından alınan örneklerden en sık, Actinomyces, Veillonella, Eikenella, Moraxella, Fusobacterium, Bacillus, Staphylococcus, Streptococcus ve Selenomonas türleri izole edilmiştir. Tüm bu mikroorganizma türleri penisiline duyarlıdır. Tüm oral infeksiyonların tedavisinde olduğu gibi BRONJ'un medikal tedavisinde de öncelikli antibiyotik seçimi penisilin grubu olmalıdır (10).

- BRONJ olgularında başlangıçta 500 mg penisilin günde 4 kez olarak önerilen rejim, gerekli görüldüğünde doz artışı ile değiştirilebilir ve infeksiyon kontrol altına alınana kadar uzun süreyle kullanılabilir. Penisilin, iyi tolere edilebilmesi, toksik olmaması ve dirençli suş gelişimi olasılığının düşük olması nedeniyle, uzun süreli kullanıma olanak tanır. Literatürde ideal süresi üzerinde bir görüş birliği olmadığı görülen penisilin tedavisinin klinik bulguların seyrine göre uygulama süresinin belirlenebileceği öne sürülmektedir (56,70).

Penisiline alerji veya direnç söz konusu olduğunda aşağıdaki antibiyotik seçenekleri kullanılabilir:

- Doksisiklin günde 1 kez 100 mg olmak üzere uzun süreli olarak uygulanabilir.
- Levofloksasin günde 1 kez, 500 mg olarak uygulanabilir ancak, uzun süreli kullanımının toksisiteye yol açtığı rapor edilmiştir.
- Eritromisin günde 3 kez 400 mg'lık dozlar halinde uygulanabilir. Ancak uzun süreli kullanımı ile toksisite görülebilir.
- Metronidazol günde 3 kez 500 mg'lık dozlar halinde yukarıda belirtilen antibiyotiklere cevap alınamadığı durumlarda, antibakteriyel rejime en fazla 10 gün süre ile eklenmelidir.
- BRONJ lezyonlarından fungal mikroorganizmaların izole edilmesi halinde, nistatin'in oral süspansiyon formları (100,000 IU/ mL) antibakteriyel tedavi rejimine eklenmelidir (2).

- Antiviral tedavinin gerekli görülmesi halinde, asiklovir günde 2 kez 400 mg’lık dozlar halinde veya valasiklovir hidroklorid günde 2 kez 500 mg’lık dozlar halinde uygulanabilir (2).

2.7.7.7 BRONJ Tedavisinde Medikal / Cerrahi Tedaviye Destek Tedaviler

BRONJ tedavisinde medikal, medikal/cerrahi yaklaşımlara ek olarak iyileşme sürecini desteklemeyi ve hızlandırmak üzere literatürde bazı destek tedaviler önerilmektedir. Bu tedavilerin etkinlikleri tartışmalı olup geçerlilikleri ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. İdeal destekleyici yaklaşımın hangisi olduğu ve hangi parametrelerle uygulanması gerektiği henüz net olarak ortaya konulamamıştır (9,56).

Farklı etiyolojik nedenlere bağlı olarak gelişen osteonekroz olgularında olduğu gibi, bifosfonat kullanımına bağlı olarak gelişen çene osteonekrozları için de önerilen destekleyici yaklaşımlar arasında hiperbarik oksijen tedavisi (HBO) sıklıkla önerilmektedir. HBO tedavisinde oluşan oksijen ve nitrojen radikallerinin hücre içi sinyalizasyonu üzerinden yeni kemik turnover’ını modüle ettiği öne sürülmektedir. Freiburger ve diğ.’nin yapmış oldukları çalışma, HBO tedavisinin yara iyileşmesi ve uzun dönem ağrı skorları üzerinde etkin olduğu yönündedir. Khosla ve Bai’nin yapmış olduğu çalışmalar ile HBO tedavisinin, bifosfonat tedavisine bağlı olarak zarar görmüş olan osteoklastları uyarıcı özelliği olduğu gösterilmiştir (71,72).

Shimura ve diğ., 1 hastaya ait tedavi sonuçlarını değerlendirdikleri inkadronat uygulamasına bağlı gelişen BRONJ tedavisinde HBO uygulamasının etkin bir yardımcı yöntem olduğunu savunmaktadır (73). Ancak bu yönde yapılan tüm çalışmalar ve değerlendirmeler, BRONJ’un yalnız HBO tedavisi ile tedavi edilemeyeceğine işaret etmektedir (74). Yani sıra, bazı kemoterapötik ilaçlarla beraber uygulanmasının kontrendike olması ve yalnızca tedavisi hedeflenen sert ve yumuşak dokularda değil tümöral yapılar üzerinde de anjiyojenik etkilere sahip olabileceğinin öne sürülmüş olması nedeniyle, HBO uygulamasının BRONJ tedavisinde “ideal” destekleyici yaklaşım olarak nitelendirilmekten uzak olduğu görülmektedir (75,76).

Literatürde BRONJ'un tedavisinde plateletten zengin plazma, paratiroid hormon ve kemik morfojenik protein (BMP) uygulanması ile ilgili sınırlı sayıda olgu raporu bulunmaktadır. Harper ve diğ., rapor ettikleri bir BRONJ olgusunda, minimal invaziv cerrahi yaklaşımın günlük düşük doz paratiroid hormon tedavisi ile desteklenmesinin belirti ve bulguların azalmasında ve iyileşmede önemli rol oynadığını öne sürmüşlerdir (77). Paratiroid hormonun osteoklast ve osteoblastları uyarıp, kemik metabolizmasını ve turnover'ı hızlandığı varsayılmaktadır.

Curi ve diğ. bifosfonat tedavisine ara verilmeksizin marjinal rezeksiyon cerrahisi ile birlikte plateletten zengin plazma uyguladıkları 3 hastada, BRONJ'u tedavi ettiklerini ve plateletten zengin plazmanın içerisinde bulunan büyüme faktörlerinin yumuşak doku iyileşmesine de yardımcı olduğunu savunmuşlardır (78). Ancak bu alternatif destek tedavinin de geçerlilik kazanması için daha yüksek sayıda uygulamaya ve kontrollü klinik çalışmalara gereksinim vardır.

Lazerler günümüzde diş hekimliğinin ve tıbbın farklı alanlarında benzer ve farklı endikasyonlarla yaygın olarak kullanılmaktadır. Lazerlerin biyostimülatif ve antibakteriyel etkileri ile yara iyileşmesinin hızını ve sürecini olumlu etkiledikleri bilinen bir gerçektir.

Lazerlerin yara iyileşmesi ve hücre proliferasyonu üzerindeki etkilerine yönelik çok sayıda araştırma bulunmaktadır (79). Bazı araştırmacılar, düşük yoğunluktaki lazer irradiasyonunun hücre proliferasyonunu uyarma özelliği ile birçok hastalığın tedavisinde önemli bir rolü olabileceğini ve kullanılabilirliğini öne sürmektedirler. Yapılan in vitro çalışmalar insan fibroblast kültürlerinin lazer ile stimüle edilmesi sonucu metabolik aktivitelerin değiştiğini göstermektedir (80). Polosukhin ve diğ.'nin yapmış oldukları araştırma ile lazer irradiasyonunun lenf ve kan damarlarını stimüle ettiği gösterilmiştir (81). Vidinski ve diğ., ratlar üzerinde yapmış oldukları çalışmada diyot lazer irradiasyonunun cerrahi yara iyileşmesinde reepitelizasyon ve maturasyon fazlarını hızlandığını gözlemlemiş ve rapor etmişlerdir (82).

Merli ve diğ., kemik iyileşmesi üzerine düşük yoğunluklu lazer irradiasyonunun etkisini inceledikleri çalışmalarında lazer uygulanan dokularda yeni kemik depolanmasının daha fazla olduğunu göstermişlerdir. Lazerin bu etkiyi kemik onarım süreci üzerinde kemik inorganik matriksini ve osteoblastların mitozunu arttırarak yarattığı öne sürülmektedir (83).

Vescovi ve diğ. 19 BRONJ hastası üzerinde yapmış oldukları çalışmada Nd:YAG lazer ile uygulanan düşük yoğunluklu lazer terapisi (DYLT) - (Low Level Laser Therapy – LLLT) ile birlikte yapılan medikal ve cerrahi tedavinin DYLT uygulanmaksızın yapılan medikal veya medikal/cerrahi tedaviden daha başarılı olduğunu göstermişlerdir (16).

Yapılan çalışmalar, düşük yoğunluklu lazer ile sağlanan biyostimülatif etkinin BRONJ tedavisinde destek tedavi olarak yararlanabilineceğini göstermektedir. Düşük yoğunluklu lazer, özellikle ödem ve ağrının azaltılması, doku onarım sürecinin kısılması ve yara iyileşmesini olumlu yönde etkilenmesi ile BRONJ'un medikal/cerrahi tedavisine yardımcı olmaktadır (14-18).

Tosun ve diğ. titanyum diskler üzerinde bakteri kolonizasyonunu izleyerek farklı lazer kaynakları ile irradiasyon uyguladıkları çalışmalarında, doğru parametrelerle uygulandığında lazerin; ağız boşluğunda sıklıkla bulunan mikroorganizmalar üzerinde antibakteriyel etkinliği olduğunu rapor etmişlerdir (84).

Düşük yoğunluklu lazer terapisi; farmakolojik ve invaziv olmayan bir yöntem olması, inflamasyonu modüle edici – antibakteriyel etkilerinin olması ve sınırlı yan etkileri nedeniyle, BRONJ'un tedavisinde medikal ve cerrahi tedavilere destek olabilecek bir yaklaşım niteliği taşımaktadır.

2.7.7.8 BRONJ Tedavisinde Bifosfonat Uygulamasına Ara Verilmesinin Önemi

Bifosfonat grubu ilaçların kemik dokuda belirli bir konsantrasyona ulaştıktan sonra kullanım süresine ve dozajına bağlı olarak değişen yarı ömürlerinin, aylardan yıllara kadar yansıdığı bilinmektedir. Bifosfonatlar dokularda istenilen konsantrasyonlara ulaştıktan

sonra uzun süre boyunca, medikal tedaviye ara verilse bile organizmada kalarak, olumlu etkileri kadar olumsuz etkilerini de uzun yıllar sürdürebilmektedir. Bu uzun süreli etkilerinden yola çıkarak birçok otörün, özellikle kısa süreyle bifosfonat tedavisine ara verilmesinin BRONJ'un önlenmesinde veya tedavisinde herhangi bir yarar sağlamayacağı görüşünde birleştiği görülmektedir (8,9). Öte yandan, bifosfonat grubu ilaçların organizmadaki varlığını ve olumsuz etkilerini en aza indirgeyecek sürelerle tedaviye ara verilmesi, hastaların sistemik durumları yönünden her zaman mümkün olmamaktadır.

AAOMS'un 2009 tarihli BRONJ Durum Değerlendirme Raporu'nda; oral yolla bifosfonat kullanan hastalarda, sistemik koşulların elvermesi halinde, bifosfonat tedavisine verilecek 6-12 aylık aranın lezyonların spontan sekestrasyonuna veya debridman cerrahisini izleyerek gerilemesine neden olabileceği bildirilmiştir. Damar yoluyla bifosfonat tedavisi almakta olan hastalarda ise bifosfonat tedavisine ara verilmesinin kısa dönemde hiçbir yarar sağlamayacağı ancak uzun süre ara verilmesi halinde, yeni lezyonların oluşumunun önüne geçilebileceği ve klinik semptomların azaltılabileceği öne sürülmektedir. İlgili raporda her iki durumda da, bifosfonat tedavisine ara verilmesi yönündeki kararın mutlaka hastanın sorumlu onkoloğuna danışılarak alınması gerektiği vurgulanmaktadır (8).

2.8 Lazer

Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation kelimelerinin ilk harflerinden oluşan LASER terimi dilimize lazer olarak girmiştir ve radyasyonun uyarılmış emisyonu ile ışığın güçlendirilmesi anlamına gelmektedir. Lazer ışığı, partikülde (atom veya molekül) bulunan fazla enerjinin depolanması ve daha sonra uyarılması ile elde edilen özel bir ışıktır (85).

2.8.1 Lazerin Tarihi Gelişimi

İnsanoğlu eski çağlardan bu yana ışığın tedavi edici etkisinden yararlanmaktadır. Güneş ışığının tedavi edici bir etkiye dönüştürülmesi düşüncesi ve uygulaması eski Yunan'da heliyoterapi (vücudun güneş ışınlarına maruz bırakılması) olarak karşımıza

çıkmaktadır (86). Kızılderililer bitkilerden elde edilen “Psörolens”i cilde uygulayıp güneş ışına tutarak vitiligo’yu tedavi etmeye çalışmışlar Mısırlılar ise aynı bitkiyi, bir cilt hastalığı olan ve günümüzde “Leukoderma” olarak bilinen hastalığın tedavisinde kullanmayı amaçlamışlardır. Çinliler ise raşitizm, cilt kanserleri ve bir takım psikolojik rahatsızlıkların tedavilerinde güneş ışığını kullanmışlardır.

Güneş ışığının raşitizm tedavisi üzerindeki olumlu etkisi 1700’lerin sonlarında kesinleşerek, bu tedavi yöntemi “Fototerapi” adını almıştır. 1903 yılında Niels Finsen adlı Danimarkalı bilim adamı “Lupus Vulgaris” tedavisinde ultraviyole ışınları kullanarak karbon ark fototerapisi olarak bilinen tekniği geliştirmiştir (87).

Einstein “uygun boyutlu bir fotonun hali hazırda uyarılmış durumda bulunan bir moleküle çarpması halinde, bu molekülün daha düşük enerji düzeyine inerken, kendine çarpan fotonla tamamen aynı büyüklükte ve o fotonla aynı doğrultuda hareket eden diğer bir fotonun salınacağı” gerçeğini ortaya koymuştur (88). İzleyerek, bir gaz odacığının mikrodalga ışınları ile uyarılması sonucunda Einstein’ın ileri sürdüğü foton salınımının sayesinde MASER (Microwave Amplification by Stimulated Emission of Radiation) kuralı fizikte yerini almıştır (89).

1958’de Schawlow ve Townes, MASER kuralının ışık dahil herhangi bir dalga boyundaki tüm elektromanyetik dalgalara uygulanabileceğine dikkat çekerek, “Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation – LASER) kavramını ortaya koymuşlardır (90).

1960 yılında Theodore Harold Mainman, kromiyum oksit ile kaplı alüminyum oksitten yapılmış sentetik bir yakut (Ruby) kristali kullanarak deneysel olarak ilk lazeri üretmiştir (91). Ruby lazerin dış hekimliğinde olası kullanım alanları, ilk kez Goldman, Stern ve Soggnaes tarafından araştırılmış ve denenmiştir. İzleyen yıllarda farklı lazerlerin, dış hekimliğinde yumuşak ve sert dokularda kesi, koagülasyon, ablasyon ve vaporizasyon gibi etkileri incelenmiş ve sonuçları tartışılmıştır (86,87).

Lazerin tıp alanındaki dokümanite edilmiş ilk uygulaması ise, 1962 yılında, dermatolog Dr. Leon Goldman'ın Ruby lazeri, ciltteki lekeleri, istenmeyen dövmeleri ve akne skarlarını uzaklaştırmak amacıyla kullanması olmuştur (86).

1964 yılında Patel ve arkadaşları Karbondioksit (CO₂) Lazeri, aynı yıl içerisinde de Geusic ve arkadaşları, Neodymium: Yttrium – Aluminium – Garnet (Nd:YAG) lazeri geliştirmiştir (86). Aynı yıl içerisinde, ışık kontrolünün daha kolay olması ve hemoglobin tarafından yüksek oranlarla emilmesi nedeni ile günümüzde retinal cerrahide tercihle kullanılan Argon Lazer geliştirilmiştir. İzleyen yıllar içerisinde, Dye Lazer (1969), Excimer Lazer (1975) ve Erbium: Yttrium – Aluminium – Garnet Lazer (Er:YAG) (1975) geliştirilmiştir (86,87).

1970'li yılların sonlarına kadar yumuşak dokulara yönelik cerrahi uygulamalarda çeşitli amaçlarla kullanımı yaygınlaşan lazerin oral ve maksillofasiyal cerrahi alanında sert dokularda kullanılmaya başlanması ise konvansiyonel cerrahi tekniklere alternatif olarak lazerle ilk kemik osteotomisini uygulayan Horch tarafından 1979 yılında gerçekleştirilmiştir. 80'li yıllarda da Fischer ve Frame, benign ve premalign oral lezyonların cerrahi tedavisinde CO₂ lazeri kullanmışlar ve elde ettikleri sonuçları yayınlamışlardır (86,87).

2.8.2 Temel Lazer Fiziği

Lazerin etki mekanizmasını açıklayabilmek için bu terimi oluşturan ışık, stimüle emisyon, amplifikasyon ve radyasyon kavramlarının tanımlanması gerekir.

Işık, modern fizikteki anlamıyla partikül veya dalga özellikleri gösterebilen bir elektromanyetik enerji formudur. Bu enerjinin temel yapı taşı ise “foton” dur, lazer ışığı ile görünür sıradan ışık birbirinden farklıdır. Sıradan bir ışık prizmadan geçirildiğinde onu oluşturan görünür spektrumdaki ışıklar birbirinden ayrılır. Nitekim böyle bir ayrılma, doğada yağmur damlaları tarafından da gerçekleştirilmekte ve karşımıza gökkuşağı olarak çıkmaktadır. Lazer ışığı ise tek bir renk ve dalga boyuna sahiptir ve bu özelliği ile “**monokromatik**” ışık olarak isimlendirilir. Monokromatik yapıdaki lazer ışığı görünür

veya görünmez olabilir. Tek renklilik seçici görsel absorpsiyona ve sonucunda seçici doku tutulumuna (ısınmaya) neden olur (94).

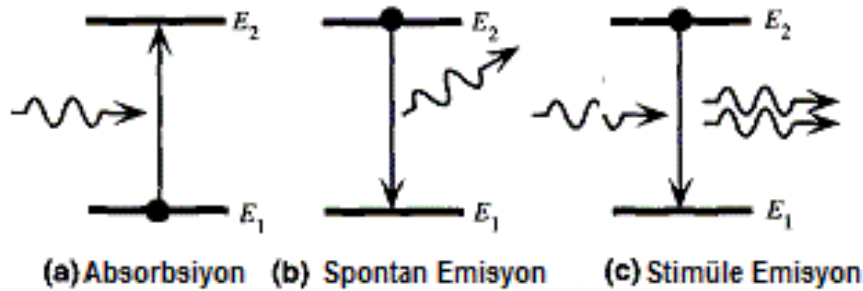
Kollimasyon (Doğrusallık) terimi, lazerin çok az sapma gösteren, hemen hemen paralel olarak nitelendirilen paralel ışık kaynağı oluşturma özelliğini ifade eder. Kollimasyon nedeniyle yoğunlaşan lazer ışığını mercek(ler) kullanımı ile daha da yoğunlaştırmak mümkündür. Böylesi bir durumda ışığın etkisi ve gücü artacak ancak bunu sağlayan merceklerin kısa mesafeli odak uzunluklarına bağlı olarak kullanılan materyaldeki etki derinliği azalacaktır (94).

Koherentlik (Uyumluluk) terimi, ışığın dalga şeklinin daima aynı olması halini tanımlar. Yani lazer ışığı yayılırken dalga şeklini, yüksekliğini ve derinliğini hiç bozmaz ve tüm fotonlar aynı fazdadır. Bu özellik büyük mesafelerde, lazer ışığının uyumluluğunun ayarlanmasını ve çok iyi biçimde odaklanabilmesini sağlar (94).

Parlaklık, lazer ışığını sıradan ışıktan ayıran temel özelliklerden biri olan parlaklık, söz konusu ışığın uzayda hareket ettiği süre içerisinde paralel kalmasından kaynaklanır. Böylece konsantrasyonunu ve karakteristik parlaklığını korur. Yüksek parlaklık düzeyi lazerin, küçük noktalara odaklanmasından ileri gelir. Bu odaklanma düzeyi, cerrahi sırasında gerekliliğe göre farklılık gösterebilir. Lazerin bu özelliği, özellikle oftalmolojide geniş kullanım alanı bulmasını sağlamıştır (94).

Stimüle Emisyon kavramının temeli 1900 yılında Alman fizikçi Max Planck tarafından ortaya atılan “kuantum teorisi” ne dayanır. Kuantum en küçük enerji birimidir. Bir kuantum, atomun veya molekülün elektronları tarafından absorbe edildiğinde uyarılma olur. Bu uyarılma sonucunda; durağan haldeki bir elektron yörünge değiştirerek bir üst enerji düzeyindeki yörüngeye geçer. Aktif hale gelen bu elektron tekrar kararlı yani düşük enerjili olma eğilimindedir. Bu elektron tekrar düşük enerji yörüngesine dönerken ortama “kuantum emisyonu” şeklinde enerji saçar. Bu sürece **spontan emisyon** adı verilir. Foton olarak da adlandırılan “**kuantum emisyonları**” yörünge değiştiren elektronların değişik enerji düzeylerine uygun olarak farklı dalga boylarına sahiptir (94,95).

Albert Einstein'ın teorisine göre uyarılmış bir atom, benzer enerji düzeyindeki bir foton ile etkileşime girdiğinde ikinci bir enerji salınımına (foton) neden olur. Ortaya çıkan enerji koherent dalga olarak yayılan benzer özellikteki iki fotondan meydana gelir ki bu kavram da “**stimüle emisyon**” olarak adlandırılmaktadır (95). Birlikte hareket eden bu fotonlar daha fazla atomun uyarılmasına, uyarılan atomlar da benzer özellikte yeni fotonların salınmasına neden olur. Uygun koşullar altında, ortamdaki uyarılmış atomlar, dinlenme halindeki atomlardan sayıca daha fazla hale gelir. Bu uyarılma halinin sürdürülebilmesi için sürekli bir enerji kaynağına gereksinim duyulur ki bu enerji kaynağı da lazer sistemi ana bileşenlerinden “**pompalama sistemi**”dir. Ortama salınan bu fotonlar aynalardan yansıyarak ortamda kaldıkları için daha fazla stimüle emisyonla neden olur ve lazer materyali içerisinde geçen fotonlar, foton huzmesinin gücünü artırır. Bu sürece ise “**amplifikasyon**” denir (94,95).



Şekil 2.10: Absorbsiyon, Spontan Emisyon ve Stimüle Emisyon Kavramlarının Şematik Görünümü (zone.ni.com)

Radyasyon, lazer tarafından elektromanyetik enerji formu şeklinde üretilen ışık dalgalarıdır. Elektromanyetik spektrum, dalga boyu 10^{-12} olan gamma ışınlarından, dalga boyları binlerce metrelere ulaşabilen radyo dalgalarına kadar, dalga enerjilerinin tamamını ifade eder. 300 nm'den az olan düşük dalga boyları, “iyonize” olarak adlandırılır (94,95).

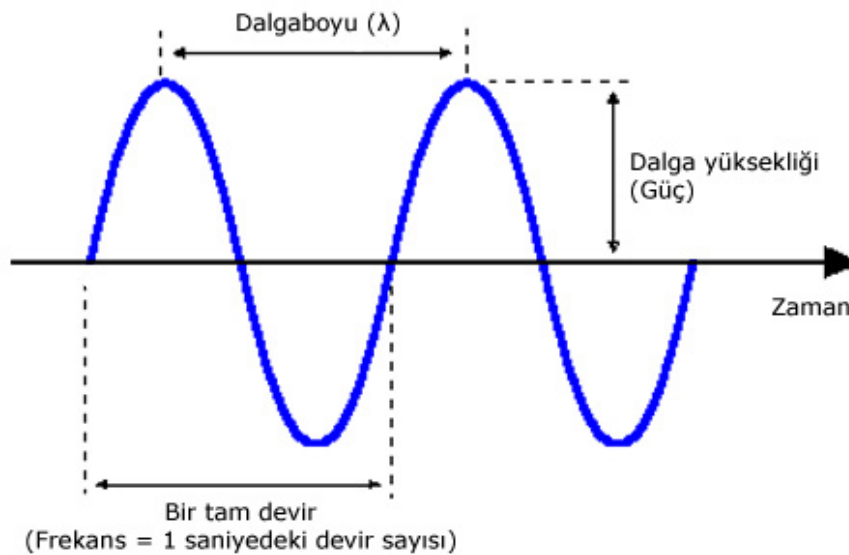
Lazer cihazı tarafından üretilen fotonlardan oluşmuş dalganın tanımlanmasında yukarıdaki terimlere ek olarak 3 temel özellik de belirtilmelidir. Bunlar;

1. Velosite: Işığın hızı

2. Amplitüd: Vertikal ekseninde dalga salınımının tepe noktası ile tabanı arasındaki toplam yüksekliktir. Dalganın yoğunluk miktarını ifade etmek için kullanılır. Amplitüd değeri ne kadar yüksek ise, lazerin etkinliği de o kadar yüksek olur.

3. Dalga Boyu: Dalganın yatay eksenle kesiştiği iki noktanın arasındaki mesafe dalga boyunu ifade eder. Bu özellik lazerin cerrahi alana nasıl uygulanacağını ve ne gibi doku etkileşimleri yaratacağının belirlenmesinde önem taşımaktadır. Dalga boyunun ölçü birimi metredir.

Dış hekimliğinde uygulanan dalga boylarının ölçümünde mikron (10^{-6} m) ve nanometre (10^{-9} m) birimleri kullanılmaktadır. Bir saniyede oluşan dalga salınımının sayısı dalga boyunun **frekans**ı olarak adlandırılır ve dalgaların özellikleri frekans ile doğrudan ilişkilidir. Frekans dalga boyu ile ters orantılıdır (95).



Şekil 2.11: Dalga boyu, dalga gücü ve frekans terimlerinin şematize edilişi

2.8.3 Lazer Sisteminin Bileşenleri ve Lazerin Oluşumu

Lazer sistemleri temel olarak lazer aktif maddesini içeren **rezonans odası**, **pompalama sistemi** ve **optik parçalardan** oluşur. Bu kısımlar dışında cihazlar, soğutma sistemi, iletim apareyi gibi mekanik parçalara da sahiptir (94).

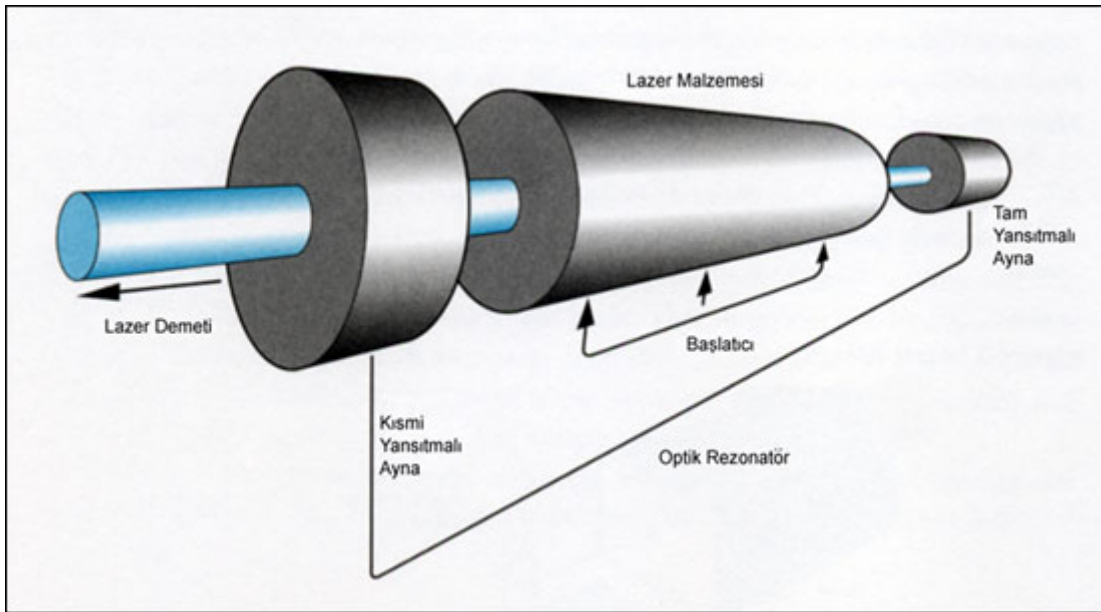
Lazer cihazı içerisinde rezonans odası veya optik kavite denilen bir bölüm vardır. Bu bölüm içerisinde kimyasal elementler, moleküller veya bileşikler bulunan kısma **aktif ortam** denir. Aktif ortam lazer enerjisinin kaynağıdır ve içindeki lazer aktif maddesine göre lazerin jenerik ismi belirlenir. Lazerin aktif maddesi gaz, sıvı, kristal veya katı durumdaki yarı iletken bir madde olabilir (94).

Enerji kaynağı, lazer ışığının üretilebilmesi için hem gerekli olan eksitasyonu başlatmak hem de daha üst enerji düzeylerine çıkartmak üzere aktif maddenin atomlarını uyarmak amacıyla kullanılır. Bugün sağlık alanında kullanılan lazerlerin çoğunda enerji kaynağı olarak elektrik enerjisi kullanılmaktadır. Elektrik enerjisine ek olarak optik veya kimyasal enerjiler de lazer materyallerinin eksitasyonu amacıyla kullanılmaktadır. Pompalama sistemi ile aktif ortama dışarıdan enerji aktarılır ve aktif madde uyarılır. Aktarılan enerji, aktif ortamdaki atomları kararsız hale getirir. Atomların elektronları bir üst enerji düzeylerine çıkar ve eski düzeylerine dönerken foton yayarlar. Rezonans odasının bir tarafında %100, diğer tarafında ise % 90 oranında yansıtıcı aynalar bulunmaktadır. Bu fotonlar rezonans odasının bir duvarını oluşturan %100 yansıtıcı aynadan yansıyarak rezonans odasındaki diğer atomları uyarır ve benzer fotonların yayılmasını sağlar. Salınan foton, salınmasını sağlayan elektronun sahip olduğu enerjiye göre belli bir dalga boyuna ve bu dalga boyunu yansıtan bir renge sahip olur. Elektronları aynı düzeydeki iki benzer atomun sağladığı fotonların rengi ve dalga boyları da benzer olacaktır (94,95).

Rezonans odasının iki ucunda yer alan aynalar, salınan fotonları öne ve arkaya yansıtarak stimüle emisyonun oluşmasını sağlar ve aktif ortamdaki foton demetinin enerjisini arttıırırlar. Bu olay ise yukarıda tanımlanan “amplifikasyon” sürecidir.

Amplifikasyon sırasında ısı açığa çıkacağından aktif ortamın soğutulması gerekmektedir. Aynaların paralelliği ışığın kollimasyonunu sağlarken bu aynalardan bir diğerinin %90 oranında yansıtıcı, seçici geçirgen oluşu, yeterli enerji düzeyine ulaşan ışık demetinin optik kaviteden çıkışına olanak sağlar (94).

Optik kaviteden dışarı çıkan ışık, cihaz içerisindeki optik sistemde odaklanarak lazer iletim sistemlerinin yardımı ile operasyon alanına gönderilir. Bu iletim kesintisiz ve sürekli olabileceği gibi, aralıklı atımlar şeklinde de olabilir. Lazer ışığının salınımındaki bu düzenleme cihaz içerisinde optik sisteme yerleştirilen metal perdeciklerle ya da aktif maddeyi uyaran pompalama sistemi modifikasyonları ile sağlanmaktadır. Çalışılacak olan dokunun biyolojik özelliklerine bakılarak atım tipine karar verilir (95).



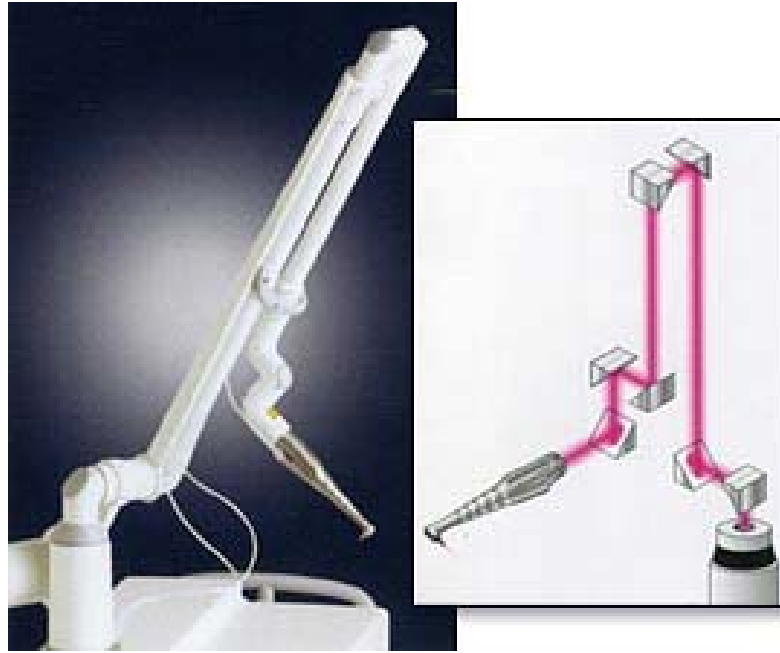
Şekil 2.12: Lazer sisteminin bileşenleri. (869tr.com)

2.8.4 Lazer İletim Sistemleri

Koherent ve doğrusal olan lazer ışığı hedef dokuya ergonomik ve hassas bir şekilde ulaştırılmalıdır. İletim sisteminin gerektirdiği şekilde **kontakt** (dokuya temas ederek) veya **non kontakt** (dokuya temas etmeden) uygulanabilir (94).

Günümüzde 3 çeşit iletim sistemi kullanılmaktadır. Bunlar **eklemlili kol**, **fiber optik**, ve **boş tüp** (hollow waveguide) sistemleridir.

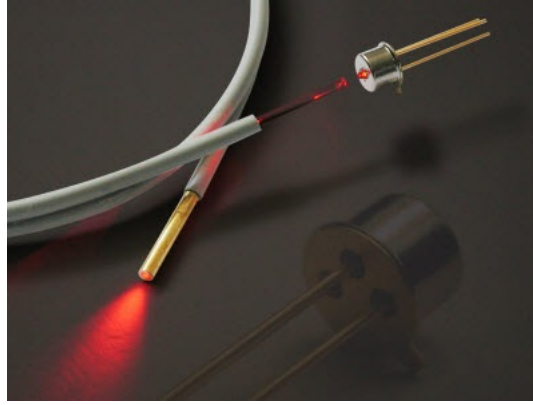
Eklemlili kol sisteminde dalgaları koruyan bir tüp ve içerisinde aynalar vardır. Lazer enerjisi tüp içerisinde aynalardan yansiyarak ilerler. Tüpün uç kısmında lazerin tüpü terk ettiği bir el aleti kısmı vardır ve non-kontakt lazerlerde ışın doğrudan dokulara ulaşır. Kontakt lazerlerde ise, safir veya içi boş bir metal parça doku ile teması sağlamak üzere lazerin uç kısmına yerleştirilmiştir (94).



Şekil 2.13: Eklemlili kol lazer iletim sistemi (tfederdds.com)

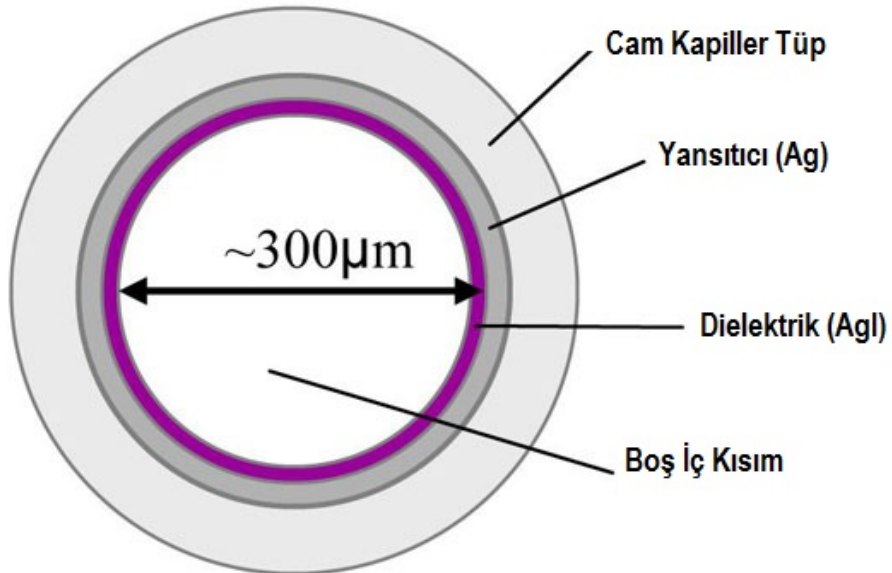
İkinci iletim sistemi ise, cam fiber optik kablolardır. Fiber optik kablo yukarıda tanımlanan sisteme göre daha esnek, daha hafif ve daha küçük çaplıdır. Cam komponentin çevresi koruyucu bir kılıfla sarılı olmasına rağmen bu sistem oldukça kırılgandır ve bu nedenle fiber optik kablolar kesinlikle dik açı oluşturacak şekilde bükülmemelidir. Fiber

sistemler ile de kontak veya non-kontakt olarak çalışmak mümkündür. Bu sistem esnek ve küçük yapısı nedeniyle oral ve maksillofasiyal cerrahide tercihle kullanılmaktadır (94).



Şekil 2.14: Fiber optik lazer iletim sistemi (fiberoptics4sale.com)

Boş tüp (Hollow waveguide) ise, yüksek dalga boylu lazer cihazlarında kullanılabilen metal, cam veya plastik içi boş ince bir tüptür. Fiber optik kablolar kadar olmasa da ince ve esnek yapıdadır (94).



Şekil 2.15: Boş tüp (Hollow waveguide) lazer iletim sistemi (spie.org)

Görünür olmayan tüm lazer sistemlerine yine lazer veya konvansiyonel ışıktan oluşan bir hedefleme sistemi eklenmiştir. Hedefleme ışığı, fiber üzerinden ko-aksiyel olarak iletilir ve lazer uygulayıcısına lazer enerjisinin nereye odaklandığını gösterir (95).

Her üç sistemde de lazer ışığı lensler yardımı ile odaklanır. Eklemlili kollarda ışının en keskin ve enerjisinin en fazla olduğu spesifik bir uzaklık vardır. Bu noktaya **fokal spot** denir. Fiber optik sistemlerde, fokal spot, kablonun ucunda veya ucuna en yakın mesafededir (95).

Üç sistemde de el aleti fokal spottan uzaklaştığında ışık demeti birbirinden ayrılır hale gelir yani odaklanamaz. Bu şekilde iletilen enerji yoğunluğu azalacaktır. Ancak bu durumda, fokal spot genişlemiş olur ki bu da hemostaz sağlanmasında yardımcı olur. Eğer fokal spot mesafesinden çok fazla uzaklaşılacak olursa, lazer ışığı iyice dağılır ve enerji kaybı artar (95).

Düşük dalga boylarına sahip Argon, Diyot ve Nd:YAG lazerler küçük ve esnek cam fiberler ile çalışabilir. Er,Cr:YSGG ve Er:YAG lazerlerin, yüksek dalga boyları nedeni ile fiber ile çalışacak şekilde üretilmelerinde çeşitli zorluklar vardır ve bunlara özel olarak dizayn edilmiş daha pahalı olan minimal hidroksil bileşeni olan fiberler geliştirilmiştir. Yanı sıra, erbium grubu lazerlerin, el aletlerinde de hava ve su soğutması gereksinimi vardır (95).

En yüksek dalga boyuna sahip CO₂ lazerin cam fiber ile iletimi mümkün değildir. CO₂ lazerin iletimi için mutlaka boş tüp (hollow waveguide) veya eklemlili kol kullanılır.

Dental lazer cihazları ışınsal enerjiyi üç farklı şekilde iletirler:

Sürekli atım modu; kesintisiz ışımayı belirtir. Lazer uygulaması kullanıcı tarafından kesilmediği sürece aynı düzeyde ışın iletimi kesintisiz olarak süregelir.

Aralıklı atım modu; ışığın ayarlanabilir kesinti süreleriyle iletimidir. Bu iletim şekli sürekli bir emisyonun bir bariyer aracılığı ile cihaz içerisinde otomatik olarak kesilmesidir.

Serbest atımlı mod: Bu ışıma şekli yüksek güç düzeylerine ulaşan lazerlere özgü olup mikrosaniye gibi kısa sürelerde ışıma oluşturulup, ardından uzun bir süre için lazerin kapalı kaldığı atım modudur.

2.8.5 Lazer – Doku Etkileşimleri

Lazer ışını hedef dokunun optik özelliklerine bağlı olarak dört farklı fiziksel etkileşim sergiler. Işın doku tarafından emilebilir (**absorbsiyon**), hiçbir etkileşime girmeden direkt olarak dokulardan geçebilir (**transmisyon**), saçılabilir (**scattering**) veya **yansıtılabilir** (96).

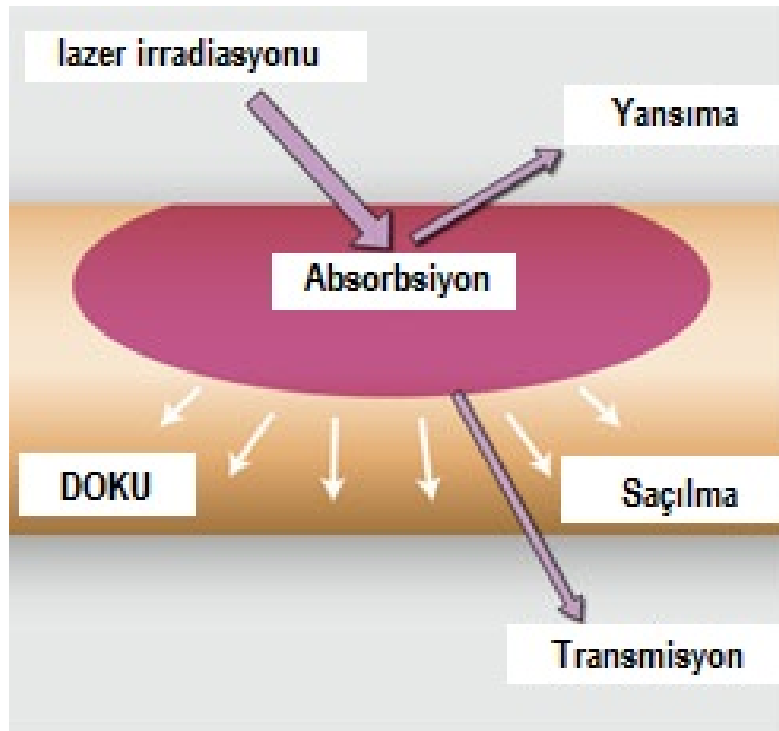
Yansıma, çevre ile materyal arasındaki ışık kırılma indeksleri ile ilgili olarak değişim gösterir. Bu indeksler arasındaki fark ve materyal ışık açısı ne kadar büyük ise yansıma da o kadar büyük olur. Dokuların homojen olmayan yapısı yansımada en önemli faktördür. Yansıyan ışık dar açılı olarak saçılırken paralelliğine devam edebilir ve daha fazla difüze olabilir. Yansıyan ışığın, direkt olarak gözle teması zararlıdır ki bu durum, kullanım sırasında alınması gereken güvenlik önlemlerinin önemini gösterir (95).

Saçılma ile lazer ışınları doku içerisine yayılarak hedef bölgeden daha geniş bir bölgenin etkilenmesine neden olur ve istenilen miktarda enerji transferi sağlanamaz. Bu nedenle herhangi bir yararlı biyolojik etki görülmez. Saçılan bu ışınlar, cerrahi alana komşu dokularda ısı iletimine bağlı olarak gelişen hasarlara neden olur (95).

Transmisyon ile lazer yüzeyel dokulardan etkileşimsiz olarak geçer ve hedef doku aralığında etkisini gösterir. Bu özellik büyük oranda ışığın dalga boyu ile ilişkilidir. Örneğin su; Argon, Diyot ve Nd:YAG gibi kısa dalga boylu ışınlar için geçirgen iken erbiyum grubu ve CO₂ lazer ışınları için yüzeyel doku tabakalarında yüksek emilim gösterir. Bu nedenle çevre dokulara enerji iletimi minimum düzeyde kalır (95).

Absorbsiyon ile lazer ışını doku tarafından emilir ve lazerlerin asıl istenen etkisi oluşur. Doku tarafından absorbe edilen enerji miktarı, pigmentasyon, su içeriği gibi doku özelliklerine, lazerin dalga boyuna ve yayılım tipine bağlıdır. Spektrumun mor ötesi bölgesinde absorbsiyon dokunun protein içeriğine bağlı iken, kızıl ötesi bölgede dokunun su içeriği önem kazanır (95).

Bu etkenlerden başka, kemotoproteinler, pigmentler, aromatik sistem ve nükleik asit gibi diğer makro moleküller de dalga boylarına göre değişik şiddette lazer ışını absorbe ederler. Protein ve diğer birçok organik molekül, mor ötesi spektrumunda (200-400 nm) kuvvetli absorbsiyon gösterir. Hemoglobin, görünen ışık mor ötesinin yeşil ve sarı renklerine kadar (800 nm) yüksek düzeyde absorbsiyon gösterir. En önemli epidermal kromofor olan melanin tüm görünen ışığı, mor ötesi ışık bölgesine kadar absorbe eder. Buna karşın, kızıl ötesi ışın özellikle su tarafından absorbe edilir (94).



Şekil 2.16: Lazer Doku Etkileşimleri (agd.org)

Dokuların lazer ışınını absorbe etme miktarı **absorbsiyon katsayısı (α)** ile ifade edilir. Absorbsiyon katsayısı, lazer ışığının materyal içerisinde kat ettiği yolda 1mm’lik mesafede enerjinin ne kadarının başka bir enerji türüne dönüştüğünü ifade eder. Işık absorbsiyon miktarı arttıkça, penetrasyon derinliği azalır. CO₂ ve Er:YAG lazerler büyük oranda su tarafından absorbe edilir. Dokuların ana komponenti su olduğundan, ışık enerjisinin ısı enerjisine transformasyonu çok hızlı bir biçimde ve 0,2 ile 1,0 mm’lik doku derinliğinde olur. Bu hızlı termal cevap, suyu, dolayısıyla dokuları buharlaştırır. Nd:YAG lazer ise, yüzey sıcaklığını fazla arttırmadan derin dokulara işleyebilir. Böylece derin tabaklardaki hedeflere ulaşmak kolaylaşır. Argon-İyon, Argon-Dye, Nd:YAG ve frekansı arttırılmış Nd:YAG lazerlerin, hemoglobin melanin ve diğer organik kısımlara affinite göstermeleri iyi bir koagülasyon etkisine yansır (96).

Lazerin hedef dokularda olan etkilerini belirleyen faktörler, kullanılan lazere ve hedef dokuya göre farklılık gösterir.

Lazere bağlı faktörler;

- Lazerin dalga boyu
- Enerji yoğunluğu
- Ekspoz süresi
- Lazerin uygulanma modu olarak sınıflandırılmaktadır.

Hedef dokuya bağlı faktörler ise;

- Hedef dokuya olan uzaklık
- Dokunun spesifik absorbsiyon değeri
- Hedef dokuda uygulanacak alanın boyutları

- Hedef dokunun pigmentasyonu
- Dokunun yoğunluğu
- Dokunun su içeriği
- Dokunun mineralizasyon derinliği
- Dokunun kalınlığı'dır (96).

2.8.5.1 Lazerin Biyolojik Dokulardaki Etki Mekanizmaları

Lazerin biyolojik dokular üzerindeki etkileri şunlardır:

Fotokimyasal etki, termal etkinin atom ve moleküllerde oluşturduğu kimyasal ve fiziksel değişiklikler dışında absorpsiyona bağlı olarak oluşan etkidir. Bu etki sayesinde lazerler, tanı ve tedavi amaçlarıyla, “**Fotodinamik tedavi**”, “**Biyostimülasyon**” ve “**Doppler Flowmetry**” de kullanılmaktadır (87).

Fotodinamik tedavi sitotoksik fotokimyasal reaksiyona dayanan deneysel bir kanser tedavi yöntemidir. Lazer ışını, uygulanan ilacı aktive ederek, ilacın makrofaj ve endotelial hücrelerde yer almasını sağlamaktadır. Bu etki ile tümörü besleyen damarlar yok edilerek tümöral dokuların nekrozu amaçlanır.

Biyostimülasyon, düşük yoğunluklu lazerlerin kullanımı ile ağrı ödem gibi iltihabi bulguların azaltılmasını, yara iyileşmesinin uyarılmasını ve/veya diğer biyolojik süreçlerin uyarılmasını tanımlar. Akut patolojik olgularda kısa sürede yanıt alınmasına karşın kronik olgularda iyileşme üzerine olumlu cevap daha uzun sürede ortaya çıkmaktadır. 300-400 mw/cm² dalga boyları arasında özellikle diabetes hastalarında fibroblast proliferasyonu stimüle edilerek yara iyileşmesinin hızlandırılabilirdiği gösterilmiştir. Yanı sıra düşük enerji düzeyli lazerlerin, post-operatif dönemde ağrı giderilmesi ve trismus tedavilerindeki etkinlikleri de araştırma konusudur.

Laser Doppler Flowmetry, deri ve diğer organlardaki kan akımını monitörize etmek üzere, son yıllarda araştırma amacıyla kullanılan bir cihazdır. Bu yöntemde özellikle hemoglobin tarafından absorbe edilebilen Helyum lazerler tercih edilmektedir. Uygulanan güç arttıkça fotokimyasal etki fototermal etkiye dönüşmektedir (87, 94-96).

Fototermal Etki, lazer enerjisinin ısıya dönüşerek dokuyu tahrip etmesini tanımlar. Hücre içerisindeki ısının 100 °C düzeyine ulaşması halinde hücre proteinleri denatüre olarak kaybolur ve oluşan buhar etkisi ile hücre patlayarak, yok olur. Dokudaki suyun tamamının buharlaşması sonucu hücre proteinlerinin söz konusu denatürasyonu ile bu etki lazere çok daha derin dokulara inebilme özelliği kazandırır. Enerji yoğunluğunun artması da, daha derin dokularda eksizyonu kolaylaştırır. Bir başka deyişle, ışının gücü, çıkartılacak dokunun derinliği ile doğru orantılı olmalıdır. Yanı sıra, düşük dozlarda uzun süre uygulanan lazer ışını ise, yüksek dozla fakat kısa süreyle uygulanan ışıdan daha derin bir termal etki meydana getirir. Bu nedenle insizyonlarda genellikle, yüksek enerji düzeyinde kısa süreli kullanımlar tercih edilmektedir (94).

Fotoablasyon, lazer ışınının, komşu dokulara herhangi bir zarar vermeden hedef dokunun atomik ve moleküler bağlarını kırmasıdır. Isı enerjisi, dokunun buharlaşma sıcaklığından fazla ise, enerjinin büyük kısmı absorbe edilerek, aniden patlama şeklinde buharlaşır. Bu etkiye fotoablasyon adı verilir. Dişin sert dokularından parçacıklar halinde madde kaldırılarak kavite preparasyonu yapılması bu etki ile gerçekleştirilmektedir. Fotoablasyonun oluşması, ışının kısa lazer atımları halinde doku içerisine çok az bir derinlikte girmesi ile olur (94).

Fotomekanik Etki, hızlı ve yüksek güçte lazer enerjisinin doku ekspansiyonu ve şok dalgası yaratarak hedef dokuda mekanik hasar oluşturmaya esasına dayanır. Dye lazerler bu etkiye sahiptir. Lazer enerjisinin dokular üzerindeki bu etkisine “**Fotoakustik etki**” de denir (94).

2.8.6 Düşük Yoğunluklu Lazer Terapisi - DYLT

“Düşük Yoğunluklu Lazer Terapisi - DYLT”, bazı lazerler aracılığı ile hücrel fonksiyonların uyarılması amacına dayanır. Spesifik dalga boyu ve enerjisine sahip olan bu lazerler, dokularda termal değişikliklere neden olmadan, hücrenin biyokimyasal yapısını, proliferatif aktivitenin stimülasyonunu veya inhibisyonunu etkilerler. Güç düzeyleri mw’larla ifade edilen bu tip lazer ışınlarının enerji aralıkları da 1-500 mw’dır. Bu amaçla kullanılan lazerlerin etki mekanizması, lazerlerin fotokimyasal etki teorisi ile açıklanmaktadır (97-99).

2.8.6.1 Düşük Yoğunluklu Lazer Terapisinin Tarihi Gelişimi

Yüksek enerji düzeyli lazerin cerrahi bir araç olarak dokularda kullanımı sırasında ağrı ve inflamasyonun geleneksel yöntemlere oranla daha az olduğu fark edilmiştir. Bu etkinin temel aldığı düşünülen “Gaussian” dağılım modeline göre lazer, ışığı doku üzerine çan şeklinde düşürmektedir ve lazerin gücü ışının orta bölgesinde en yüksek yoğunluğa sahiptir. Çevredeki hasar görmemiş dokulara denk gelen ışının gücü ise en az düzeydedir. Bu fenomen “alfa fenomeni” olarak adlandırılmıştır. Bu gerçekten yola çıkarak, cerrahi alanın çevresinde oluşan biyolojik değişikliklerin, bu alana dağılan düşük düzeydeki lazer ışıklarının etkisi sonucu olduğu varsayımı ile DYLT’nin temelleri atılmıştır. Bu etkinin termal değişiklikler oluşturmaksızın tek başına yaratılabilmesi üzere, lazer cihazının oluşturduğu enerjinin yoğunluğunu ayarlayabilmek için çeşitli çalışmalar yapılmış ve bu çalışmaların sonucu olarak DYLT, başlangıçta “yumuşak” veya “soğuk lazer tedavisi” adları altında tıp ve diğer sağlık alanlarında kullanılmaya başlanmıştır (85).

Medikal alanda DYLT ile ilgili ilk çalışmayı 1968 yılında Endre Mester gerçekleştirmiştir. 1973 yılında ise Plogg DDLT’nin akupunktur amacıyla kullanılabileceğini ortaya koymuştur. DYLT’nin medikal alanda kullanımının asıl öncüsünün ise, 1980’li yıllarda ağrı terapisi ve flep nekrozlarının önlenmesi gibi amaçlarla DYLT uygulayarak temellerini ve sonuçlarını rapor eden Dr. Toshio Ohshiro olduğu kabul edilmektedir (100,101).

1980’li yılların başlarında geliştirilen Gallium-Aluminum-Arsenid (Ga-Al-As) lazer ile, 1991 yılında Kemmotsu ve diğ. tarafından, ilk kez ağrının giderilmesi amacıyla düşük enerji düzeyi uygulanmıştır 1994 yılında ise Eckerdal, bu lazer türünün, düşük enerji düzeylerinde uygulanmasının yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkilerini rapor etmiştir (102,103).

DYLT’nin sinir hasarı onarımı üzerinde de etkilerinin olduğu yapılan bazı çalışmalarla gösterilmiştir. Kırık iyileşmesi üzerine düşük enerjili lazerin etkilerinin araştırıldığı ilk çalışmaların, 1986 yılında Tang, 1987’de Trelles ve yine 1987’de Hernandez Ros tarafından yapıldığı bilinmektedir. İzleyerek 1991’de Yamada, 1995’te Barushka ve 1996’da Yaakobi DYLT’nin kemik onarımını hızlandırıcı etkisini yaptıkları çalışmalarla kanıtlamışlardır (103-105).

2.8.6.2 Düşük Yoğunluklu Lazer Terapisi’nin Doku Etkileşimleri

Düşük yoğunluklu lazer enerjisinin karmaşık etki mekanizması temelde belirli dalga boylarında görülür ve ışınların hücrel fotoreseptörler yardımı ile absorbe edilerek mitokondriye iletilmesi esasına dayanmaktadır. DYLT’nin yara iyileşmesi üzerindeki etki mekanizmaları aşağıda sıralanmaktadır (106-111):

- Ağrı toleransında artış
- İnflamasyon Fazının Kısalması
- Kan Dolaşımında artış
- Yeni damarsal oluşumda artış
- Venöz ve lenfatik drenajda artış
- Dokuda enerji artışı
- Bakterisidal etki

Lazer ışığı, dokuya penetre olmasını izleyerek hücrelerin mitokondrileri tarafından absorbe edilir, ATP ve sitoplazmik hidrojen iyonunun konsantrasyonunda artışa yol açan bir dizi reaksiyonu başlatır. Hücre zarının iyonlara karşı geçirgenlik düzeyinde değişimler olur ve hücre içerisine Ca^{+2} girişi artar. Lenfositlerin aktivasyonu gerçekleşir ve fibroblastlar uyarılır. Uygulanan lökositlerin fagositoz yetenekleri artar. Lazer absorbe edildiği dokuda mast hücrelerinde deaktivasyona neden olur ve buna bağlı olarak histamin ve prostoglandin salınımı sınırlanır (109).

Hücre kültürlerindeki ve canlı dokulardaki hücrelerin belirli bazı lazer dozlarından etkilendiği, çok düşük dozların hiçbir değişikliğe neden olmadığı ve benzer şekilde çok yüksek dozların da etkinliğinin sınırlı olduğu saptanmıştır. Absorbe edilen lazer enerjisi dozunun iyice artması durumunda ise inhibitör etkilerin meydana geldiği gösterilmiştir (109,111).

Tam G., 372 hasta üzerinde Ga-As Diyot Lazer ile DYLT'nin analjezik etkilerini değerlendirdiği kapsamlı çalışmasında düşük enerji düzeyinde (904 nm) uygulanan lazerin, epikondilit, kütanöz ülserler ve osteoartrit olgularında ağrı skorlarının azaltılmasında etkili olduğunu göstermiştir (106). Benzer şekilde Honmura ve diğ., yapay yolla başlatılan hiperaljezi olgularında, düşük enerji düzeyinde Ga-Al-As Diyot Lazer uygulaması sonucunda (780 nm), hiperaljezinin anlamlı oranlarda azaldığını rapor etmişlerdir. DYLT'nin analjezik etkinliği, endorfin sentezinde artışa, C sinir liflerinin aktivitesinde ve bradikinin düzeyindeki azalmaya bağlanmaktadır (107).

DYLT'nin yara iyileşmesinin inflamasyon fazını kısalttığını öne süren çalışmaların her geçen gün literatürde sayıları artmaktadır. Sakurai ve Shimizu, yaptıkları in-vitro çalışmalar ile düşük düzeyde lazerin, hücre kültürlerinde oluşturulan inflamasyonu, prostoglandin (PGE2) düzeyini düşürerek ve siklo-oksijenaz-2'yi inhibe ederek azalttığını bildirilmişlerdir (108,109).

Ga-Al-As Diyot, He-Ne, ve Argon gibi farklı lazerler ile yapılan çalışmalar, lazerin kemik dokusunun iyileşmesi üzerinde de olumlu etkisi olduğunu göstermiştir. Çalışmaların

histolojik bulguları, lazer ışığının stimülatif etkisi sonucunda aktif osteojenez sürecinin başladığını ve osteoklastik aktivitenin de sınırlandığını ortaya koymuştur (101,111).

DYLT'nin kemik dokusundaki stimülatif etkileri, mitokondriyal ATP üretimi ve hücre zarındaki düzenleme üzerindeki etkilerine bağlanmıştır. Tanımlanan bu varsayımlara ek olarak ise, ışınlanmış hücrelerin iyon alış-veriş oranlarının düzenlenmesi, spesifik enzim ve substratların katalitik özelliklerine olan etkileri üzerinde durulmaktadır (112,113).

Kemik dokusunun iyileşmesinde, DYLT'nin olumlu etkilerini gösterdiği bir başka yol ise lazer enerjisi ile lenfatik dolaşımda meydana gelen değişikliklerdir. Hücreler arası sıvıda ve yüzeyel katmanlardaki geçirgenlik artışı, lenfatik akımla beraber kemik içi dolaşımın da artmasına neden olur. Lenf damarlarının çaplarındaki genişlik artışı damarsal dolaşıma katılamayan ve kemik dokunun iyileşmesini olumsuz yönde etkileyen büyük çaplı proteinlerin dokulardan atılımını kolaylaştırır (102,112).

Nicolau ve diğ.'nin DYLT'nin kemik iyileşmesi üzerine etkilerini hücre bazda değerlendirdikleri çalışmada, DYLT uygulaması yapılan kemikte, osteotomiyi izleyen 5. günde kemik hacminde anlamlı artış rapor edilmiştir. Lazer grubunda 5. günde osteoklast ve 15.günde osteoblast yüzeyleri ve 25. günde osteoid hacmi, kontrol grubundan yüksek bulunmuştur. DYLT'nin kemik dokusunun iyileşmesinin başlangıç evresinde kullanıldığı zaman kemik hücrelerinde, özellikle de osteoklastlar üzerinde etkili olduğu görülmüştür. Lazer enerjisinin osteoklastlar üzerinde doğrudan, osteoblastik aktivite üzerinde ise osteoklastlar üzerindeki etkilere bağlı olarak dolaylı yoldan etkili olduğu rapor edilmiştir (114).

Düşük yoğunluklu lazer enerjisinin osteoblast proliferasyonu ve dolaylı olarak kemik yenilenmesi üzerine olan etkileri de güncel bir araştırma konusudur. Rochkind ve diğ. fareler üzerinde yaptıkları çalışmada, kemik kırık hatlarına 3 hafta süreyle He-Ne lazer irradiasyonu uygulayarak iyileşme düzeyini değerlendirdikleri çalışmada, irradiye kemikte trabeküler yapının daha sıkı biçimde oluştuğunu ve kemik formasyonunun daha kısa sürede tamamlandığını bildirmişlerdir (115).

DYLT'nin osteoblastlar üzerindeki etkilerine ek olarak, alkalen fosfataz (ALP) aktivitesini de stimüle ettiği de yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur. Lazer ışınının uygulandığı alanda, osteoblastik hücre sayısındaki artış sonucu, daha kısa süre içerisinde kemik hacminde artış sağlanır. ALP kemik oluşum mekanizmasının önemli bir bileşenidir ve DYLT uygulanmasını izleyerek ALP düzeylerinde artışı gösteren birçok çalışma bulunmaktadır. Ozawa ve diğ. sıçan kalvaria hücreleri üzerinde yaptıkları çalışmada DYLT'nin ALP aktivitesini ve osteokalsin gen ekspresyonuna etkilerini incelemiş ve kültürün erken döneminde uygulanan lazerin bu iki süreci de anlamlı düzeyde uyardığını rapor etmişlerdir (116).

Khadra ve diğ. yaptıkları çalışmada Ga-Al-As lazer uygulamasını izleyerek Ca ve P düzeylerini belirlemişler ve lazer uygulanan grupta bu değerlerde anlamlı düzeyde artış rapor etmişlerdir. Çalışma sonucunda bu artış, DYLT uygulamasına bağlı olarak gelişen osteoklast farklılaşmasındaki artışa bağlanmıştır (117).

Kemik onarımı sırasında daha nitelikli bir matriks oluşumu için kollajen üretiminin de çok önemli olduğu bilinmektedir. Yapılan farklı çalışmalarla DYLT'nin kollajen üretimine olan etkisi ve bunun sonucunda oluşan kemik miktarı ve niteliği değerlendirilmiş ve düşük düzeyde uygulanan Ga-Al-As diyot lazerin hem kemik hem de kıkırdak dokular üzerinde olumlu etkileri rapor edilmiştir (11,114,118).

DYLT'nin antibakteriyel etkinliği de güncel bir araştırma konusudur ve bu etkinlik lazerlerin termal özellikleri ile açıklanmaktadır. Basso ve diğ. C.albicans, S.mutans gibi tipik oral mikrofilm elemanı mikroorganizmalar üzerinde İndium Galyum Arsenid Fosfid Lazer (In-Ga-As-P) ile uyguladıkları DDLT sonucunda, lazer enerjisinin çalışılan türler üzerinde yaşamsal fonksiyonları inhibe edici etkilerini rapor etmişlerdir (119).

2.8.7 Lazer Sınıflandırması

2.8.7.1 Soft Lazerler (Düşük Enerji Düzeyli)

Düşük enerji düzeyinde uygulanır ve hücrel aktiviteyi stimüle ederler. Doku üzerinde yıkıcı herhangi bir etkileri yoktur. Genellikle terapötik amaçlarla kullanılırlar. Fotokimyasal etkileri ile biyostimülasyon yaratarak, doku rejenerasyonunu hızlandırmak, ağrıyı hafifletmek, inflamasyon bulgularını ve ödemi azaltmak amaçlanır. Güçlerini en fazla 50-80 mW'a kadar çıkar ve yaygın olarak kullanılan tipleri şunlardır:

- He – Ne (helyum – neon)
- He – Cd (helyum – cadmium)
- Ga – As (galyum – arsenid)
- Ga-Al-As (galyum – alüminyum – arsenid)'dir (94-96).

2.8.7.2 Hard Lazerler (Yüksek Enerji Düzeyli)

Yüksek dalga boyunda ve enerji yoğunluğunda kesme, koagülasyon ve vaporizasyon amaçlarıyla kullanılan, güç düzeyleri 80 mW'dan yüksek, termal etkiye sahip lazerlerdir. En yaygın olarak kullanılanları:

- Argon
- Argon florid
- CO₂
- Holmiyum:YAG

- Nd:YAG (neodymium – yttrium – alüminyum – garnet)
- Er:YAG (erbium - yttrium – alüminyum – garnet)
- Er,Cr:YSSG
- Excimer lazerlerdir (94-96).

2.8.8 Diş hekimliğinde Sık Kullanılan Lazerler

2.8.8.1 Argon Lazer

Aktif materyali argon gazıdır ve fiber optik iletim sistemleri ile sürekli atım veya aralıklı atım konumlarında iletilir. Görünür spektrumda yer alan tek cerrahi lazerdir. Diş hekimliğinde 488 nm mavi ve 514 nm yeşil olmak üzere iki farklı dalga boyu kullanılır.

488 nm dalga boyundaki Argon lazer ışını, kompozit restoratif materyallerin polimerizasyonunun sağlanmasında kullanılmaktadır. Bu Argon lazer grubu ayrıca, ışıkla aktive olan beyazlatma sistemlerinde de uygulanmaktadır.

514 nm dalga boyundaki Argon lazer ışını ise hemoglobin, hemosiderin, melanin gibi pigment moleküllere sahip dokularda maksimum absorpsiyon gösterir ve bu özelliği ile hemostaz sağlanmasında üstünlük gösterir.

Argon lazerlerin hiçbir dalga boyu diş sert dokularında veya suda absorbe edilmez. Bu özellik ile gingival dokularda cerrahi işlemlerin etkili ve rahat biçimde yapılabilmesine olanak sağlar. Gingivoplasti, gingivektomi, frenektomi, aftöz ülser ve vaskülarize lezyonların tedavileri gibi yumuşak dokulara yönelik tedavilerde başarıyla kullanılır. Uygulama sırasında dişin sert dokuları zarar görmez (94).

2.8.8.2 Neodymium: Yttrium Aluminum Garnet (Nd:YAG) Lazer

Elektromanyetik spektrum içerisinde, kızılötesi bölgede, 1064 nm dalga boyuna sahip bir lazerdir. Mikrosaniyenin yüzde biri kadar aralıklarla süren atımlar şeklinde çalışır. İletimleri fiber optik sistemler aracılığıyla sağlanır.

Nd:YAG lazer ışını, melanin içeren dokularda yüksek düzeyde absorbe edilirken, hemoglobin içeren dokularda daha düşük oranla absorbe edilir. Sudan % 90 oranında geçiş gösterir. Kısa atımlı ancak yüksek enerji düzeyine sahip bir lazer olması sayesinde, yumuşak doku debridmanında, kesim ve koagülasyon amacı ile kullanılmaktadır. Nd:YAG lazerler, dental sert dokularla çok az etkileşime girmeleri nedeniyle, dişe komşu alanlarda yumuşak doku cerrahilerinde belirli bir güven aralığı sağlar. Doku temasından geri çekildiği ve odaklı olmadığı anda, yalnız birkaç milimetreye kadar doku penetrasyonu gösterir ki bu özelliği ile pulpal analjezi sağlanmasında, aftöz ülselerin tedavisinde ve hemostaz amaçlı olarak da kullanılmalarını sağlamaktadır.

Nd:YAG lazerler, derin termal hasara neden olmadıkları için, post-operatif dönemde ağrı skorları da düşük olmaktadır.

İmplant yüzeylerinde yeterli dekontaminasyon sağlamalarına rağmen, penetrasyon düzeyleri ve implantların titanyum yüzey özelliklerini bozmaları nedeniyle peri-implantitis ve ikinci aşama implant cerrahilerinde kullanımı önerilmemektedir (94-96).

2.8.8.3 Holmium:YAG Lazer

Hol:YAG lazerler aktif maddesi holmiumla kaplanmış, yttrium, alüminyum ve garnet kristallerinin bileşimi olan lazerlerdir. Dalga boyu 2100 nm'dir. Su tarafından absorbe edilme oranı Nd:YAG lazerler göre daha yüksektir. Dokuyla temas halinde (kontakt) kullanılan bu lazerlerin hemostatik etkileri zayıftır. Bu lazer ile TME'nin artroskopik cerrahisinde başarılı sonuçlar elde edilmektedir.

Dokulara iletilmesi fiber optik sistemler aracılığıyla gerçekleştirilen bu lazer grubunda lateral ısı transferi minimal düzeydedir. Konvansiyonel yöntemlerle karşılaştırıldığında daha hassas kesi yapılabilmesi, daha az çevre doku hasarı oluşturmaması ve kontrollü penetrasyon derinliğine olanak tanınması, avantajları arasında gösterilmektedir (94,95).

2.8.8.4 Erbium Lazerler

Erbium lazerler, elektromanyetik spektrumun görünmez, iyonize olmayan orta, kızılötesi başlangıç kısmında yer alırlar. Farklı dalga boylarında benzer özellikler gösteren iki tipi vardır: Er,Cr:YSGG lazer aktif maddesi, erbium ve krom ile yttrium, scandium, gallium ve garnet bileşimi olan ve 2780 nm dalga boyunda lazerlerdir. Er:YAG ise aktif maddesi erbium ile kombine edilmiş, yttrium, alüminyum ve garnet kristallerinden oluşan 2940 nm dalga boyuna sahip bir lazerdir. Her iki dalga boyu da, serbest hareketli atım konumunda çalışır ve iletimleri için fiber optik sistemler ve eklemliler kollar kullanılmaktadır. Her iki iletim sisteminin uç kısmında da piyasemen ve küçük çaplı cam bir uç bulunur. Lazer ışınının dokuya iletimi, yaklaşık 0,5 µm çapındaki bu uçtan gerçekleşir. Bu lazer sistemlerinde su ve hava spreyleri de bulunur.

Erbium grubu lazerlerin, sudaki absorpsiyonu çok yüksektir ve hidroksiapatite özel bir affinite gösterirler. Mineralize doku içerisindeki suyun ani buharlaşması hacimsel genişlemeye ve buna bağlı olarak çevre dokularda küçük çaplı patlamalara neden olur. Yapılan çalışmalar bu etki sayesinde, tedavi sırasında, pulpal ısının yaklaşık 5°C'ye kadar düşürülebildiğine dikkat çekmektedir.

Er:YAG lazer ile çürük diş dokularının uzaklaştırılması ve diş preparasyonu gibi uygulamalar yapılabilmektedir. Ayrıca çürük uzaklaştırılırken sağlıklı diş dokusu, konvansiyonel yöntemlere göre daha iyi korunmaktadır. Çürük dokuda su içeriğinin daha fazla olması nedeni ile lazer ışığı tercihen hasar görmüş dokularda etki gösterir.

Teknolojik gelişmeler ile birlikte, erbium grubu lazerlerin kullanım alanları her geçen gün genişlemektedir. Günümüzde bu lazerler, kanal tedavisi, cerrahi sırasında kemik

dokunun uzaklaştırılması, restoratif diş hekimliğinde pürüzlendirme ve adezyonun artırılması gibi amaçlarla kullanılmaktadır.

Erbium dalga boylarının kemiğe olan affiniteleri nedeniyle kemik kaldırılması işleminde önerilirken, iletim sistemi nedeni ile cerrahi bölgeye ulaşımında karşılaşılan çeşitli güçlükler de vurgulanmaktadır. Ayrıca cerrahi sırasında amfizeme neden olmamak için, cihazın bir bileşeni olan hava spreynin basıncının çok iyi ayarlanması ve kullanırken azami dikkat gösterilmesi gerekmektedir (94-96).

2.8.8.5 CO₂ Lazer

CO₂ lazer, aktif madde olarak CO₂ gazı içeren lazerlerdir. Dalga boyu 10600 nm'dir. Kendisine elektromanyetik spektrumun kızıl ötesi görünmez iyonize olmayan kısmının sonunda yer bulur. Boş tüp (Hollow waveguide) benzeri iletim sistemi ile kesintisiz veya atımlı konumda iletilir.

CO₂ lazerler su tarafından yüksek düzeyde absorbe edildiğinden yumuşak dokularda mükemmel bir kesi ve koagülasyon sağlar. Sığ penetrasyon özelliği ile mukozal lezyonların tedavisinde ideal bir lazerdir. Yanı sıra, yoğun fibröz doku ve lezyonları vaporize etmek amacıyla da kullanılmaktadır.

Bazı yumuşak doku lezyonlarının konvansiyonel cerrahi tedavisinde nüks oranı yüksek olmasına karşın, aynı lezyonlar CO₂ lazer ile tedavi edildiklerinde bu oranın daha düşük olması dikkat çekicidir. CO₂ lazerlerde termal lazer enerjisinin epitelin yüzeyel kısımlarında karbonizasyon yapması nedeniyle dokunun re-epitelizasyonu iki haftadan uzun sürmektedir. Nüks oranlarının daha düşük rapor edilmesi de bu özelliğine bağlanmaktadır.

CO₂ lazer, hidroksiapatit tarafından en fazla absorbe edilen lazerdir. Bu nedenle dişlere komşu bölgelerde çalışılırken dişlerin korunması ve çok dikkatli olunması gerekir. Uzun atım süresi dişlerde karbonizasyona ve çatlaklara neden olabilmektedir (92,94-96).

2.8.8.6 Diyet Lazer

Ga – As (gallium - arsenide) ve Ga-Al-As (gallium – aluminum – arsenide) olmak üzere iki tipi vardır. Aktif materyali katı fazlı olan diyet lazer, yarı iletken kristallerin, alüminyum, indium, galyum, arsenid gibi elementlerle kombinasyonundan elde edilir. Aktif madde olarak alüminyum içerenlerde dalga boyu 800 nm iken, indium olanlarda dalga boyu 980 nm düzeyindedir. Bu dalga boyları görülmeyen, iyonize olmayan spektrumda kızılötesi aralığın başlangıcındadır. Lazer enerjisi fiber optik iletim sistemleri ile sürekli dalgalar veya aralıklı atımlar konumunda kullanılabilir. Yumuşak doku cerrahisi için kontakt, derin koagülasyon etki için non-kontakt konumda çalışılır.

Tüm diyet lazerler pigmente dokularca yüksek oranda absorbe edilirler ve derin dokulara penetre olurlar ancak hemostaz sağlama yetenekleri argon lazerler kadar yüksek değildir ve hızlı etki göstermez. Diş yapıları tarafından düşük absorpsiyonları nedeniyle diş yakınındaki veya çevresindeki yumuşak dokularda güvenle kullanılır. Argon lazere benzer olarak sürekli konumda çalışıldığında hızlı sıcaklık artışına neden olur ve bu nedenle bu konumda çalışırken cerrahi alanın soğutulması gereksinimi doğar.

Taşınabilir cihazlar olan diyet lazerler, yumuşak dokuya yönelik cerrahi işlemler için ideal olup, özellikle kesme, koagülasyon ve gingival sulkus debridmanı için önerilmektedir.

Düşük yoğunluklu lazer terapisinde biostimülasyon ve ağrı kontrolü sağlamak için kolay ve etkin olarak kullanılan diyet lazerler, cerrahi amaçla kullanımlarına ek olarak, çürük teşhisinde ve beyazlatma amaçlarıyla da kullanılmaktadır (93-96,107,114).

2.8.9 Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Lazer Kullanımı

Lazerler oral ve maksillofasiyal cerrahide endikasyona bağlı olarak; frenektomi, biyopsi, operkülektomi gibi yumuşak doku düzeltmeleri ve patolojilerinin tedavilerinde, torus uzaklaştırılması, tuberoplasti, gömülü dişler ve apikal rezeksiyon gibi sert dokuya yönelik cerrahilerde, yanı sıra biyostimülasyon amacıyla kullanılmaktadır. Günümüzde bu

endikasyonlarla yapılan lazer cerrahisinin konvansiyonel cerrahiye alternatif, hatta üstün bir tedavi seçeneği olduğu kabul edilmektedir. Bu alanda 1980’li yılların başında uygulanmaya başlayan lazer cihazları teknolojinin ilerlemesiyle daha küçük boyutlu ve ağız boşluğunda kullanım kolaylığı sağlayan sistemlerin geliştirilmesi sonucu giderek daha popüler hale gelmiştir (93).

Yukarıda tanımlanan, sert ve yumuşak dokulara yönelik çeşitli kullanım endikasyonları olan lazerler oral ve maksillofasiyal cerrahide değişen dalga boylarında kullanılmaktadır. Tedavinin başarısında, kullanıcının lazerin karakteristiklerini ve doku üzerindeki etkilerini bilmesi önemli rol oynar. Örneğin, suya olan affinite düzeyi nedeniyle intra ve ekstraoral yumuşak doku cerrahilerinde CO₂ lazerler tercihle kullanılırken, derin dokulara penetrasyon özelliği yüksek olan Nd:YAG lazerler damardan zengin lezyonların tedavileri ve kanama diyatezi olan hastalarda hemostaz sağlanmasında etkin olarak kullanılmaktadır. Yanı sıra Nd:YAG lazerler yardımı ile birçok cerrahi işlemin lokal anesteziye gerek duyulmadan uygulanabileceği birçok araştırmacı tarafından öne sürülmüştür. Düşük enerji düzeyli uygulaması ile yara iyileşmesi üzerinde olumlu etkileri olduğu da rapor edilen Nd:YAG lazerlerin, Luomanen ve diğ.’nin yaptığı çalışmada bifosfonat kullanımı nedeniyle gelişen çene osteonekrozlarının tedavisinde etkin olarak kullanılabildiği rapor edilmiştir. Bu lazer grubu ayrıca TME cerrahisinde de önerilmektedir (105).

Er:YAG lazer ise son yıllarda özellikle implant cerrahisi ve kozmetik fasiyal cerrahide kullanım alanı bulmuştur. Nd:YAG lazerden farklı olarak metal yüzeylerden yansıması ve implantın titanyum yüzeyinde istenmeyen bir değişime yol açmaması nedeniyle Er:YAG lazerlerin, implantolojinin çeşitli aşamalarında diğer lazerlere tercihle kullanılabileceği belirtilmektedir(95,96).

Yukarıda tanımlanan kullanım alanlarına ek olarak, post-operatif dönem ve iyileşme üzerindeki olumlu etkileri nedeniyle çeşitli nedenlerle uygulanan küretaj, rezeksiyon gibi osteotomi içeren işlemlerde Er:YAG kullanımını rapor eden çalışmalar da bulunmaktadır. Angiero ve diğ. BRONJ lezyonlarında konservatif medikal tedavi, radikal

cerrahi ve Er:YAG lazer ile uygulanan cerrahi tedavinin sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmalarında, lazer cerrahisi ile umut vaat eden sonuçlar elde edildiğini rapor etmişlerdir (120).

Diyot lazer, antibakteriyel özelliğive implant yüzeyinde değişikliğe neden olmaması yönünden peri-implantitits tedavisinde dekontaminasyon amacıyla tercihle kullanılmaktadır (121).

Diyot lazerin BRONJ lezyonlarının tedavisinde medikal, medikal/cerrahi tedavilere destek olarak uygulanmasının etkinliği de güncel bir araştırma konusudur ve olumlu sonuçlar bildirilmiştir. Scoletta ve diğ. 20 hastada erken dönem BRONJ lezyonlarına, 904 nm dalga boyunda Ga-As Diyet lazer ile biyostimülasyon uyguladıkları çalışma sonucunda ağrı, ödem gibi bulguların azaltılması ve lezyonun gerilemesi yönünden olumlu sonuçlar rapor etmişlerdir (122). Benzer şekilde Kan ve diğ., damar yoluyla bifosfonat tedavisi altında olmaları nedeniyle BRONJ oluşumu yönünden risk grubunda olan 2 hastada diyet lazer ile uygulanan DYLT ile destekledikleri diş çekimlerini ve tedavinin sonuçlarını değerlendirdikleri çalışmada, diyet lazer ile yapılan DYLT uygulaması sonucunda olumlu sonuçlar rapor etmişlerdir (123).

2.8.10 Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Lazer Kullanımının Avantajları

- Kullanımı sırasında hemostatik etkisi ile ideal cerrahi görüş alanının sağlanmasına yardımcı olması
- Dokularda minimal travma oluşturmaması
- Post-operatif dönemde ağrı ve ödemi azaltması
- Çalışılan bölgede sağladığı antimikrobiyal etkinlik sayesinde post-operatif dönemde infeksiyon riskinin azaltılması

- Lazer uygulanan dokularda post-operatif dönemde yara kontraksiyonunun dolayısıyla skar oluşumunun minimal olması

- Kemiğe yönelik cerrahi işlemler süresince döner aletlerin hastada anksiyete yaratmasına neden olan basınç, titreşim ve ses gibi olumsuz özelliklerin lazer kullanımında olmaması

- Çoğu olguda derin anesteziye gereksinim duyulmaması

- Bazı olgularda yara ağızlarında primer kapatma gereğinin olmaması (93)

2.8.11 Oral ve Maksillofasiyal Cerrahide Lazer Kullanımının Dezavantajları

- Cihazın maliyetinin yüksek olması

- Lazer cihazının kullanıldığı operasyon alanının lazer güvenlik kurallarına uygun olması zorunluluğu ve ek güvenlik ekipmanlarına gerek duyulması

- Hekim ve personelin lazer cihazının kullanımı, dokuda meydana getirdiği biyolojik etkiler ve lazer güvenliği konusunda eğitilmiş olmaları gerekliliği

- Cerrahin, dokunma duyusu olmaksızın çalışması

- Hasta, hekim ve personelin beklenmeyen yaralanmaları

- Özellikle diş ve kemik gibi sert dokularda çalışma süresinin frez cerrahisinden daha uzun olması (93)

2.8.12 Lazer Kullanımında Güvenlik

Lazer sistemleri mükemmel tedavi araçları olarak lanse edilmelerine karşın, bilinçsiz kullanımları sırasında yaralanmalara ve kalıcı hasarlara neden olabilecekleri

unutulmamalıdır. Bu sistemlerin kullanımları sırasında meydana gelebilecek olumsuzlukların önlenmesi amacıyla lazer güvenlik programlarının geliştirilmesi, sürekli eğitim programlarının düzenlenmesi gerekir.

Lazer güvenliği denilince, akla ilk olarak güçlü bir lazerin kesici özelliği gelmektedir. Oysa kurallara uygun kullanıldığında bu durum ile çok seyrek karşılaşılır. Lazerin yaratabileceği en öncelikli ve önemli risk, korunma prensiplerine yeterince uyulmadığında gözlerin zarar görmesidir (85).

Sağlık alanında kullanılan lazerlerin büyük çoğunluğu insan gözünün göremeyeceği dalga boylarında işlev görür. CO₂, Nd:YAG, Holmium:YAG, Erbium:YAG ve oftalmik diyot lazerler kızıl ötesinde; Excimer lazerler ise mor ötesi spektrumda ışık vermektedir. Görünen spektrumda yalnız Argon, Dye, Krypton ve daha zararsız olan Helium – Neon lazerlerdir. Lazerin görünmez oluşu ve dalga boyuyla bağlantılı olarak değişik yüzeylerden yansiyabilmesi yaratabilecekleri risk ve tehlikeyi daha da arttırmaktadır. Özellikle CO₂ lazer, düz, mat yüzeylerden görünen ışığın aynadan yansıdığı düzeyde yansiyabilir. Bu nedenle kullanımları sırasında en üst düzeyde güvenlik önlemlerinin sağlanması gereklidir (124).

Lazer sistemleri üretici firma tarafından yaratabilecekleri riskler açısından değerlendirilerek uygun koruyucu önlemlerin alınabilmesi amacıyla sınıflandırılmaktadır. Farklı lazer sınıfları, uluslararası lazer güvenlik standardı IEC 60825-1 ve Avrupa standardı EN 60825-1 tarafından tanımlanmıştır. Altı gruptan oluşan lazer sınıflaması 2003 yılında Avrupa standartları doğrultusunda yenilenmiştir. Müsaade edilen maksimum ekspoz değerlerine göre yapılan bu yeni sınıflama 7 gruptan oluşmaktadır (124).

Sınıf 1: Düşük enerjili ve hasar oluşturma kapasitesi olmayan güvenli olarak kabul edilen lazerlerdir. Enerjileri, müsaade edilen ekspoz değerlerinin çok altında yer alır.

Sınıf 1M: “M” büyüteçli aletleri tarif etmek için kullanılan bir kısaltmadır. Bu sınıftaki lazerler çıplak göz için herhangi bir tehlike oluşturmazken, büyüteç özelliği olan herhangi bir aletle bakıldığında göze zarar verme potansiyelleri bulunmaktadır. **Sınıf 2:**

Gözle görülebilen dalga boylarında (400 – 700nm) çalışan bu grup lazerler, doğrudan bakılmaması halinde göz için herhangi bir tehlike oluşturmaz. Göz kırpma refleksinin bu lazerlerden korunmada yeterli bir koruma sağladığı öngörülmektedir.

Sınıf 2M: 1M grubu lazerler gibi optik cihazlarla bakılmadığı sürece güvenli sistemler olarak sınıflandırılır.

Sınıf 3: Bu sınıftaki lazerlerin kullanımı sırasında gözler ve cilt tehlike altındadır. Hasarın kısa süreli ekspoz sonrası dahi oluşabildiği bilinmektedir. Kullanımları sırasında kullanıcı, yardımcı personel ve hasta direkt ya da indirekt yansımalarından korunmalıdır.

Sınıf 3B: (Eski sınıflama) Yeni sınıflama uyarınca 3R sınıfı olarak isimlendirilmiştir.

Sınıf 3R: Bu gruptaki lazerler daha güvenli olan Sınıf 2 lazerler ile 3B grubu lazerler arasında bir geçiş sınıfıdır. Kısa sürelerle maruz kalınması halinde dahi hasar oluşturabileceklerinden ötürü koruyucu gözlük kullanımı gereklidir.

Sınıf 4: Bu sınıftaki lazer sistemlerinin güçleri 0,5 W'tan yüksektir. Bu tür lazerlerin kullanımı sırasında direkt veya indirekt yoldan ışına maruz kalınması halinde gözlerde ve ciltte kalıcı hasarlar meydana gelebilir. Mutlaka güvenlik anahtarı bulunmasını gerektiren bu lazerlerin kullanıldıkları alanlarda yanıcı ve patlayıcı maddelerin bulunması da ayrıca risk teşkil eder. Kullanımları sırasında kişilerin tamamının koruyucu gözlük kullanması ve dikkatli olunması bir zorunluluktur.

Lazer kullanımı sırasında meydana gelebilecek olası yaralanmalardan kaçınmak için alınması gereken önlemler şu şekilde sıralanabilir:

- Lazer uygulamasını yapacak kişiler ve yardımcı personelin eğitilmesi
- Lazer uygulaması yapılacak ortamda yansıtıcı özelliği olan el aletlerinin ve ekipmanların bulundurulmaması

- Lazer uygulaması yapılacak ortamda, yanıcı, patlayıcı özelliği olan maddelerin bulundurulmaması
- Lazer uygulaması yapılacak ortamın uygun bir havalandırma sistemine sahip olması
- Lazer uygulaması yapılacak ortama işlem sırasında kişilerin giriş ve çıkışlarının kısıtlanması
- Ortamda uyarıcı işaret ve tabelaların bulundurulması zorunluluğu
- Oluşabilecek biyolojik hasarlara ve yangın tehlikelerine karşı önlem alınmasıdır (124).

3.GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1 Gereçler

Çalışmamız; Hacettepe Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Cerrahisi, Anabilim Dalı'na, Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Medikal Onkoloji Anabilim Dalı ve farklı sağlık kuruluşlarının Onkoloji bölümleri tarafından yönlendirilen, çeşitli sistemik hastalıklar nedeniyle bifosfonat tedavisi almış/almakta olan hastaları kapsamaktadır. Bu çalışmada; alınan detaylı anamnez, sistemik hikaye, ekstra-intraoral klinik muayene ve radyolojik muayeneye dayanarak BRONJ tanısı konulan ve tedavisinde medikal/cerrahi yaklaşımın Diyot lazer (808 nm) irradiasyonu ile desteklendiği 11 hasta yer almaktadır.

3.1.1 Diyot Lazer Cihazı

Çalışmamızda, DYLT uygulaması amacıyla Gallium-Aluminum-Arsenid aktif materyali olan diyot lazer cihazı (Fotona XD-2, Ljubljana, Slovenya), R24-B non-kontakt iletim ucu ile (Şekil 3.1) kullanılmıştır.



Şekil 3.1: DYLT uygulaması amacıyla kullanılan diyot lazer cihazı ve iletim ucu
(fotona.com)

Cihazın özellikleri:

- Dalga boyu: 808 nm
- Güç: 0,25 – 7 W, Sınıf 4 lazer
- Emisyon Modu: CW (Sürekli atım), 1:2, 1:4
- Frekans: 20 Hz – 10 kHz
- Zamanlama: 5-240 sn
- Çıkış: R24-B uç için 600µm
- Elektrik: 230 VAC, 50/60 Hz

Diyot Lazer için uygulama parametreleri aşağıdaki gibidir:

Biyostimülasyon amacına uygun olarak,

808 nm, 0,5 W, 20 Hz, 600 µm, CW (Sürekli atım), Non-kontakt R24-B uç.

3.1.2 Koruyucu gözlük

- Univet, combined Er:YAG/Nd:YAG Lazer Güvenlik gözlükleri.



Şekil 3.2: Hasta, hekim ve yardımcı personel için koruyucu gözlük (fotona.com)

3.1.3 Cerrahi İşlemler Sırasında ve Sonrasında Kullanılan Malzemeler

- Propofol – DIPRIVAN (Astra-Zeneca, İngiltere)
- Sevofluran – SEVORANE (Abbott – A.B.D)
- ESMERON, (Organon İlaçları A.Ş., Türkiye)
- FENTANYL, (Abbott – A.B.D)
- ATROPIN, (Biosel İlaç San. ve Tic. A.Ş., Türkiye)
- Metilprednizolon – PREDNOL L (Mustafa Nevzat İlaç Sanayii A.Ş., Türkiye)
- Neostigmin metilsülfat (Derlenme)
- %10'luk Polividon iyot, standardize solusyon (BETADINE), (Ameliyat bölgesi dezenfeksiyonu)
- Articaine Hidroklorür-Epinefrin MAXICAINE (40 MG/ML 0,005 MG/ML, Vem İlaç Türkiye - Lokal Anestezi)
- Oral cerrahi mikromotoru, cerrahi piyasemen ve fizyodispenser (Implantmed, W&H, Almanya)
- Cerrahi set (Medesy, İtalya)
- % 0.9'luk serum fizyolojik solusyon
- o – 3.0 Vicryl dikiş ipliği (Ethicon, Johnson & Johnson, Amerika)
- ISO 006 fissür, rond paslanmaz çelik frezler (Meisinger, Almanya)

- Sulbaktam – Ampisilin, ALFASID (Actavis, A.B.D)
- Amoksisilin Klavulonat, AUGMENTIN (GlaxoSmithKline, İngiltere)
- Klindamisin, KLİNDAN (Bilim İlaç, Türkiye)
- Klorheksidin Glukonat % 0.12 – Benzidamin Hidroklorür % 0.15, KLOROBEN, (Drogsan, Türkiye)

3.2 Yöntem

3.2.1 Hasta Seçimi ve Tedavi Planı

Bu çalışmada yer alan 11 hasta, Hacettepe Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Cerrahisi Anabilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Medikal Onkoloji Anabilim Dalı ve diğer sağlık kuruluşlarının Onkoloji bölümleri tarafından kliniğimize yönlendirilen, bifosfonat kullanmış veya kullanmakta olan hastalar arasından seçilmiştir.

Çalışma kapsamına alınan hastaların anamnezi, sistemik hastalığı ve kullanmakta olduğu bifosfonat grubu ilaca ait tüm bilgiler (ilacın türü, veriliş yolu, dozu, veriliş süresi) ve yapılan klinik-radyografik muayene bulgularının değerlendirilmesi ve standart olarak hazırlanan hasta bilgi formuna aktarılması süreci aşağıda açıklanmaktadır.

- Bifosfonat kullanımı nedeniyle, anabilim dalımıza yönlendirilen hastaların tümünün klinik muayeneleri ve radyolojik (panoramik radyograf ve gerek görüldüğünde BT) incelemeleri ve değerlendirmeleri yapılmıştır. Elde edilen bulgulara dayanarak risk grubunda olmasına rağmen BRONJ tanısı konulmayan hastalar bu konuda detaylı olarak bilgilendirildikten ve oral hijyen motivasyonu sağlandıktan sonra endikasyon varlığında diğer dental tedavilerinin yapılması üzere ilgili anabilim dallarına yönlendirilmişlerdir.

- AAOMS, 2009’a ait BRONJ kriterlerine dayalı olarak BRONJ tanısı konulan hastalar, AAOMS 2009 evrelendirme sistemine göre sınıflandırılmış ve medikal veya medikal / cerrahi tedavi endikasyonları yönünden değerlendirilmiştir.

- Cerrahi tedavi gerektirmeyen Evre 0 grubu hastalar, bifosfonat grubu ilaçların yan etkileri ve özellikle BRONJ konusunda bilgilendirilerek oral hijyen motivasyonları yapılmış, gerektiğinde diğer dental tedavileri için ilgili anabilim dallarına yönlendirilmiş ve rutin kontrollere çağırılmıştır.

- Evre 1 grubuna giren hastalarda da benzer bilgilendirme işlemleri yapıldıktan sonra oral hijyen motivasyonu ile birlikte medikal tedavi planlanmış ve uygulanmıştır. İzleyerek hastalar rutin dental kontrol altına alınmıştır.

- Çalışmamız yukarıda belirtildiği üzere evre 2 ve evre 3 BRONJ tanısı konulan konulan ve DYLIT ile destekli medikal / cerrahi tedavisi planlanan 11 hastayı kapsamaktadır. Bu hastaların tümü için sistemik tedavilerinin seyrinin ve cerrahi yaklaşıma engel olacak herhangi bir durumun olup olmadığının değerlendirilmesi üzere sorumlu onkolog ve/veya hekimden konsültasyon istenilmiştir. Uygulanacak olan BRONJ tedavisi ile ilgili yapılan konsültasyonlar sonucu için ilgili hekim(ler)den onay alınmasını izleyerek, geniş spektrumlu, damar yolu ile verilecek olan antibiyotik tedavisinin düzenli olarak verilmesini ve cerrahi süreci kapsamasını sağlamak üzere H.Ü. Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları, Enfeksiyon Ünitesi veya ilgili tıp alanlarının servislerine yatışları sağlanmıştır.

- Hastaların tümü tedavi öncesinde; uygulanması planlanan “Düşük Yoğunluklu Lazer Terapisi” destekli medikal / cerrahi tedavi ile ilgili ayrıntılı olarak bilgilendirilmiş ve aydınlatılmış onamları yazılı ve sözlü olarak alınmıştır.

- BRONJ’un medikal/cerrahi tedavisinin temelini oluşturan pre-operatif antibiyotik uygulamasında, H.Ü İç Hastalıkları Anabilim Dalı Enfeksiyon Ünitesinin önerileri benimsenerek, en az 2 hafta süre ve damar yoluyla Sulbaktam-ampisilin (SAM) 4 X 1500 mg verilmiştir. Taburcu olmalarını izleyen sürede antibiyotik rejimine en az 2 hafta

süre ile oral yoldan (Amoksisilin-Klavulonat 2X1000 mg, Klindamisin 4X1 150 mg) devam edilmiştir. Cerrahi öncesi ve sonrası dönemde, ağız içerisinde antimikrobiyal etkinliği sağlamak üzere günde 3 kez, klorheksidin glukonat – benzidamin hidroklorür içerikli antiseptik gargara kullanımı sağlanmıştır.

- Cerrahi yaklaşımın bitiminde ve post-operatif 1., 3., 5., 7. ve 10.günlerde ilgili cerrahi alana 2 dk süre ile, non-kontakt,- sürekli atım konumunda 808 nm dalga boyu, 600 µm çıkış ve 0.5 W enerji düzeyinde Diyot lazer uygulaması, erken dönem yara iyileşmesi üzerinde biyostimülasyon sağlamak üzere yapılmıştır.

- Dikişler BRONJ cerrahisinde yara iyileşmesinin hızı ve süreci göz önüne alınarak 7-10. günlerde alınmıştır.

- Post-operatif dönemde, 15 gün süre ile gūnaşırı yakın takip ve izleyen dönemde hastanın sistemik durumu, ulaşımı ve işbirliği elverdiği ölçüde haftalık ve aylık kontrolleri yapılmıştır.

3.2.2 Cerrahi İşlem

- Tüm hastalarda genel anestezi altında yapılan cerrahi işlem öncesi, asepsi-antisepsi kurallarına uygun olarak cerrahi alan temizliği yapılmış, hemostaz sağlamak ve post-operatif ağrı kontrolünü desteklemek üzere cerrahi bölgeye infiltratif lokal anestezi uygulanmıştır. Flep tasarımı uygun görüş ve yaklaşıma izin verecek şekilde doku bütünlüğünün korunmasına azami özen gösterilerek flep kaldırılmıştır.

- BRONJ lezyonunu çevreleyen reaktif granülasyon dokusunun debride edilmesinden sonra tutulum gösteren avasküler nekrotik kemik dokunun net olarak lokalize edilmesi ve görülmesi sağlanarak etkilenen kısım frez cerrahisi ile sürekli serum fizyolojik irrigasyonu altında çıkartılmıştır. Çıkartılan avasküler nekrotik kemiği çevreleyen komşu kemik dokularda, sağlıklı görünen ve olabildiğince kanamalı kemiğe ulaşılması hedeflenerek frezleme işlemi yapılmıştır. Gerekli görüldüğünde, cerrahi alana komşu

çekim endikasyonu olan dişlerin ekstraksiyonu gerçekleştirilmiştir. Cerrahi alandaki sivri kemik ve köşeler uygun frezler yardımı ile yumuşatılmış ve yara ağızları yenilenmiştir. Literatürde BRONJ lezyonlarının cerrahi tedavisinde önemi sıklıkla rapor edilen yara yerinin primer olarak kapatılması işlemini kolaylaştırmak ve doku gerginliğini azaltmak üzere yumuşak dokuya yönelik uygun yaklaşımlarla flep ağızlarının karşılaşması sağlamış ve 4.0 Vicryl dikiş ile yara bölgesi ve diş çekim boşlukları primer olarak kapatılmıştır.

- İnsizyon planlaması, flep kaldırılması, BRONJ lezyonunun çıkartılması, cerrahi alandaki yumuşak ve sert dokuların düzeltilmesi ve flebin kapatılması sırasında tüm yaklaşımların kesinlikle atravmatik olmasına ve yara iyileşmesinin primer olarak gerçekleşmesi için sağlam doku bütünlüğünün korunmasına azami dikkat gösterilmiştir.

- Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene kemiği osteonekrozlarının histopatolojik yönden non-spesifik olarak nitelendirilmesi nedeniyle histopatolojik inceleme rutin olarak önerilmese de, bazı olgularda gerek görüldüğünde (metastatik lezyon?) örnek alınmış ve uygun koşullarda (Formaldehit - %10'luk formol) histopatolojik incelemeye gönderilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışma grubumuzu oluşturan hastaların; cinsiyet, yaş, sistemik hastalık (kemik metastazına neden olan primer hastalık), bifosfonat grubu ilacın türü, veriliş yolu, dozu, süresi ve bifosfonat tedavisine ara verilip verilmediği Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Hasta	Cinsiyet	Yaş	Sistemik Hastalık	Bifosfonat Türü	Veriliş Yolu	Veriliş Süresi	Dozu	BP Tedavisine Ara Verilmesi
1	E	50	Multipl Myeloma	Zoledronik Asit	Damar Yolu	12 AY	4mg/28 gün	+
2	K	77	Meme Kanseri	Zoledronik Asit	Damar Yolu	11AY	4mg/28 gün	+
3	K	66	Multipl Myeloma	Zoledronik Asit	Damar Yolu	62 AY	3mg/21 gün	+
4	K	61	Meme Kanseri	Zoledronik Asit	Damar Yolu	9 AY	4mg/28 gün	+
5	E	78	Prostat Kanseri	Zoledronik Asit	Damar Yolu	19 AY	4mg/28 gün	+
6	E	75	Prostat Kanseri	Zoledronik Asit	Damar Yolu	34 AY	4mg/28 gün	+
7	E	66	Multipl Myeloma	Zoledronik Asit	Damar Yolu	10 AY	4mg/28 gün	+
8	E	60	Prostat Kanseri	Zoledronik Asit	Damar Yolu	12 AY	4mg/28 gün	+
9	K	65	Meme Kanseri	Zoledronik Asit	Damar Yolu	9 AY	4mg/28 gün	+
10	E	53	Akciğer Kanseri	Zoledronik Asit	Damar Yolu	38 AY	4mg/28 gün	+
11	E	55	Multipl Myeloma	Zoledronik Asit	Damar Yolu	18 AY	4mg/28 gün	+

Tablo 4.1: Çalışma grubunu oluşturan hastalarda; cinsiyet, yaş, sistemik hastalık (kemik metastazına neden olan primer hastalık), bifosfonat grubu ilacın türü, veriliş yolu, dozu, süresi ve bifosfonat tedavisine ara verilip verilmediği.

Tedavi edilen olgular içerisinde kemik metastazı nedeniyle bifosfonat tedavisi gerektiren primer hastalık dağılımında, kadın hastalarda “meme kanseri” (3 hasta), erkek hastalarda ise “prostat kanseri” (3 hasta) ve “multiple myeloma” (3 hasta)’nin ağırlıkta olduğu görülmektedir. Tedavi edilen hastaların tümü, en potent olarak kabul edilen ve BRONJ gelişimi ile en yakından ilişkilendirilen zoledronik asit tedavisi altındadır. Çalışma grubumuzdaki 1 hasta (3 mg / 21 gün damar içi infüzyon) dışında tüm hastaların aynı rejim (4 mg / 28 gün, damar içi infüzyon) ile tedavi edildiği görülmektedir. 8 hastada bifosfonatın veriliş süresi 9-24 ay arasında değişirken, 3 hasta 34-62 ay arasında değişmektedir. Tedavi öncesinde hastaların tamamının zoledronik asit tedavisine ara verilmiştir. 6 hastanın bifosfonat tedavisi kliniğimize başvurmadan önce ilgili hekim tarafından kesilmiş, 5 hastanın bifosfonat tedavisine ise tarafımızdan ilgili hekim(ler)le yapılan konsültasyon sonucu ara verilmiştir.

Tedavi edilen hastalardaki BRONJ lezyonlarının lokalizasyonları, bağımsız lezyon sayısı ve etiyojisi Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Hasta	BRONJ Lokalizasyonu	Bağımsız Lezyon Sayısı	Etiyoloji
1	Mandibula Posterior	1	Diş Çekimi
2	Mandibula Anterior	1	Diş Çekimi
3	Mand. Ant. & Max. Post.	3	Diş Çekimi
4	Mandibula Anterior	1	Protez Travması
5	Mandibula Anterior	1	Diş Çekimi
6	Maksilla Posterior	1	Diş Çekimi
7	Mand. Ant., Post& Maks. Ant.	3	Diş Çekimi
8	Maksilla Posterior	1	Diş Çekimi
9	Mandibula Posterior	1	Protez Travması
10	Mandibula Posterior	1	Diş Çekimi
11	Mandibula Posterior	1	Diş Çekimi

Tablo 4.2: Çalışma grubunu oluşturan hastalarda BRONJ lezyonlarının lokalizasyonları, bağımsız lezyon sayısı ve etiyojik faktörler

Tedavi edilen BRONJ olgularında lezyonların çenelere göre dağılımında mandibuladaki lokalizasyonun (9 lezyon) maksillaya oranla (5 lezyon) daha fazla olduğu görülmektedir. BRONJ’a yol açan etiyojik faktör büyük çoğunlukla (9 hasta) diş çekimidir.

Tedavi edilen hastalarda BRONJ lezyonlarının evrelendirilmesinde rol oynayan “klinik bulgular (ağrı, ödem, püy formasyonu, hiperemi) Tablo 4.3’de görülmektedir.

Hasta	Ağrı	Ödem	Püy Formasyonu	Hiperemi	BRONJ Evresi
1	+	+	-	+	2
2	+	+	+	+	2
3	+	+	-	+	3
4	+	+	+	+	2
5	+	+	+	+	3
6	+	+	-	+	2
7	+	+	-	-	2
8	-	+	-	+	2
9	+	+	+	-	2
10	+	+	+	+	2
11	+	+	-	+	2

Tablo 4.3: Çalışma grubunu oluşturan hastalarda BRONJ lezyonlarının klinik bulguları (ağrı, ödem, püy formasyonu, hiperemi) ve evrelendirme

Hastalarda klinik ve radyolojik bulguların yanı sıra, sistemik hikâyeyi de kapsayan evrelendirme sonucunda 2 hasta dışında tüm hastalarda BRONJ lezyonları “Evre 2”, maksiller sinüs tutulumu gösteren 1 olgu ve mandibulanın inferior sınırına uzanan 1 olgu, “Evre 3” olarak sınıflandırılmıştır. Klinik bulgular arasında ödem (11 hasta) ve ağrı (10 hasta) ve hipereminin (9 hasta) hastaların tamamı yakınında var iken püy formasyonu yalnız (5 hasta) görülmektedir.

Tedavi edilen hastalarda BRONJ lezyonlarının evrelendirilmesinde rol oynayan radyografik bulgular (sekestr formasyonu, iyileşmeyen diş çekim boşlukları, PDL aralığında daralma - lamina dura’da kalınlaşma, anatomik yapılarla ilişki) Tablo 4.4’de gösterilmiştir.

Hasta	Sekestr/İnvolutum Form.	İyileşmeyen Diş Çekim Boşlukları	PDL ↓ LD ↑	Anatomik Yapılarla İlişki	BRONJ Evresi
1	+	-	+	-	2
2	+	+	-	-	2
3	+	+	+	+	3
4	+	-	-	-	2
5	+	-	-	+	3
6	+	+	+	-	2
7	-	+	+	-	2
8	+	+	-	-	2
9	+	-	-	-	2
10	+	+	+	-	2
11	+	+	+	-	2

Tablo 4.4: Çalışma grubundaki hastalarda radyografik bulgular (sekestr formasyonu, iyileşmeyen diş çekim boşlukları, PDL aralığında daralma – lamina dura’da kalınlaşma, anatomik yapılarla ilişki) ve evrelendirme.

Tedavi edilen olguların radyografik değerlendirmesinde non-spesifik osteonekroz bulguları hastaların tamamı yakınında (10 hasta) izlenirken, diş çekimi yapılan olgularda iyileşmeyen diş çekim boşlukları (7 hasta)’nin de olduğu görülmüştür. Evre 3 olarak sınıflandırılan 1 olguda maksiller sinüse ve 1 olguda da mandibulanın inferior sınırına kadar uzanan yayılım gözlenmiştir.

Tedavi edilen hastalarda, post-operatif dönemde iyileşmenin şekli (primer/sekonder), takip süreleri ve tekrarlayan veya yeni oluşan lezyon olup olmadığına yönelik bilgiler Tablo 4.5’te gösterilmiştir.

Hasta	İyileşme Şekli	Takip Süresi	Tekrarlayan/Yeni oluşan Lezyon
1	Primer İyileşme	21 Ay	-
2	Sekonder İyileşme	6 Ay	-
3	Primer İyileşme	8 Ay	-
4	Primer İyileşme	4 Ay	-
5	Sekonder İyileşme	6 Ay	-
6	Primer İyileşme	2 Ay	-
7	Primer İyileşme	3 Ay	-
8	Primer İyileşme	9 Ay	-
9	Sekonder İyileşme	7 Ay	-
10	Primer İyileşme	3 Ay	-
11	Sekonder İyileşme	16 Ay	-

Tablo 4.5: Çalışma grubundaki hastalarda, post-operatif dönemde iyileşme şekilleri, takip süreleri ve tekrarlayan / yeni oluşan lezyon varlığı

Çalışmamız kapsamında tedavi edilen BRONJ olgularından özellikle geniş tutulum gösteren ve geniş sekestrotomi yapılan 4'ünde sınırlı alanlarda, yumuşak doku ve kemik desteğinin yetersiz olmasına bağlı olarak sekonder epitelizasyon ile iyileşme gözlenmiştir. Ancak yapılan düzenli kontroller ve oral hijyen motivasyonu sağlanması ile ilgili alanların zaman içerisinde sorunsuz iyileştiği gözlenmiştir. Yanı sıra tedavileri yapılan olguların hiçbirinde post-operatif dönemden bu yana devam eden rutin kontrollerde tekrarlayan veya yeni oluşan BRONJ lezyonu varlığına rastlanmamıştır.

Aşağıda, çalışma grubumuzda tedavi edilen hastalardan evre 2 ve evre 3 olarak değerlendirilen 2 ayrı hastanın tedavi sürecine yönelik örnekleme bulunmaktadır.

4.1 Olgu Örneklemleri

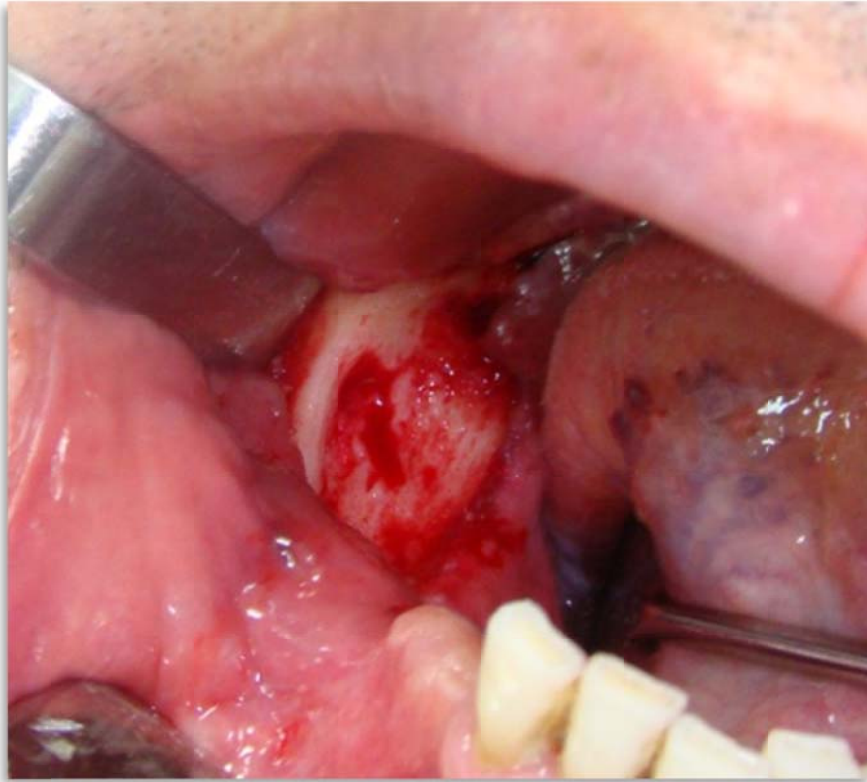
4.1.1 Evre 2 BRONJ Olgusu



Şekil 4.1: Evre 2 BRONJ hastasında pre-operatif intra oral görünüm (Olgu 1)



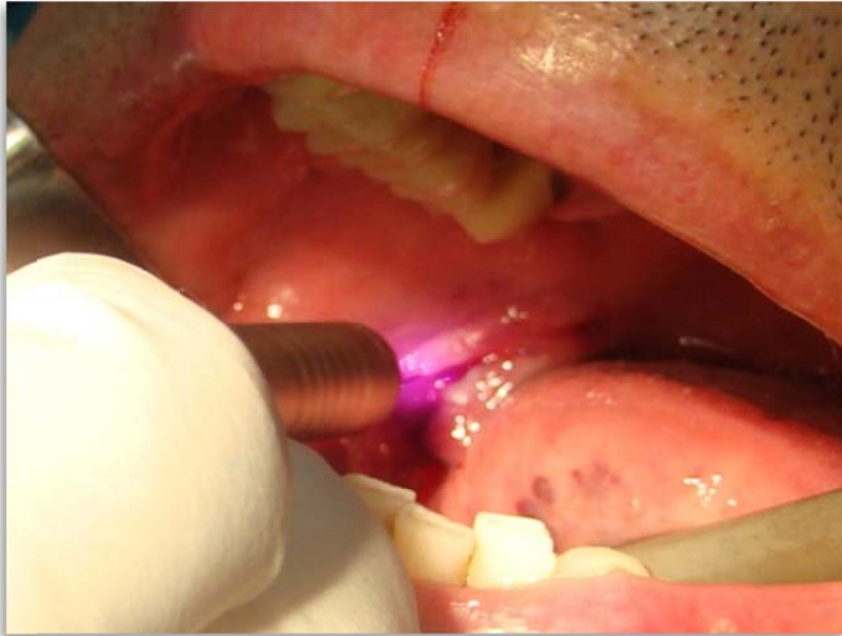
Şekil 4.2: Evre 2 BRONJ hastasında pre-operatif radyolojik görünüm (Olgu 1)



Şekil 4.3: Evre 2 BRONJ hastasında intra-operatif intra-oral görünüm (Olgu 1)



Şekil 4.4: Evre 2 BRONJ hastasından çıkartılan sekestr (Olgu1)



Şekil 4.5: Evre 2 BRONJ hastasında cerrahi alana DYLT uygulaması (Olgu 1)

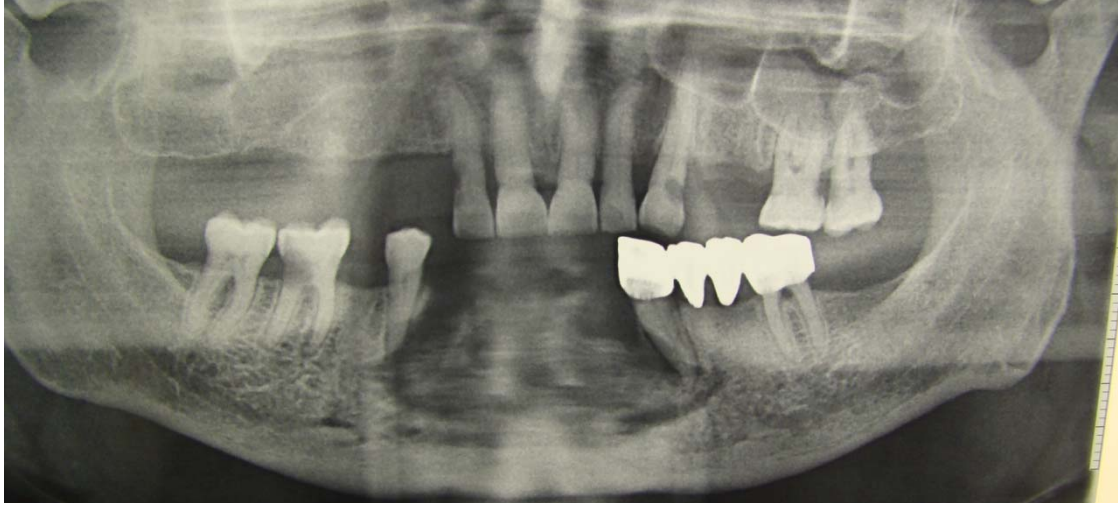


Şekil 4.6: Evre 2 BRONJ hastasında post-operatif intra-oral görünüm (Olgu 1)

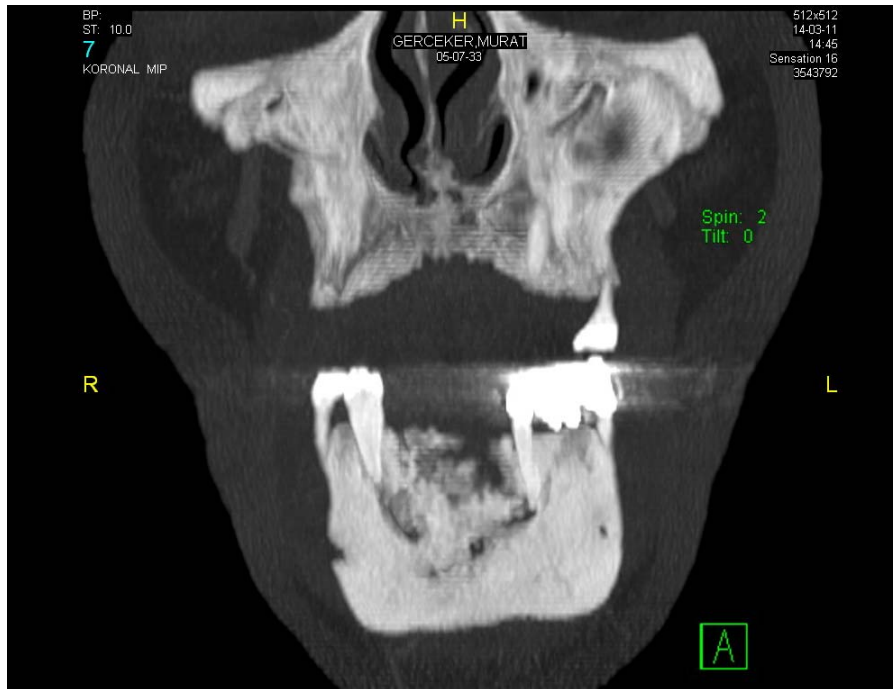
4.1.2 Evre 3 BRONJ Olgusu



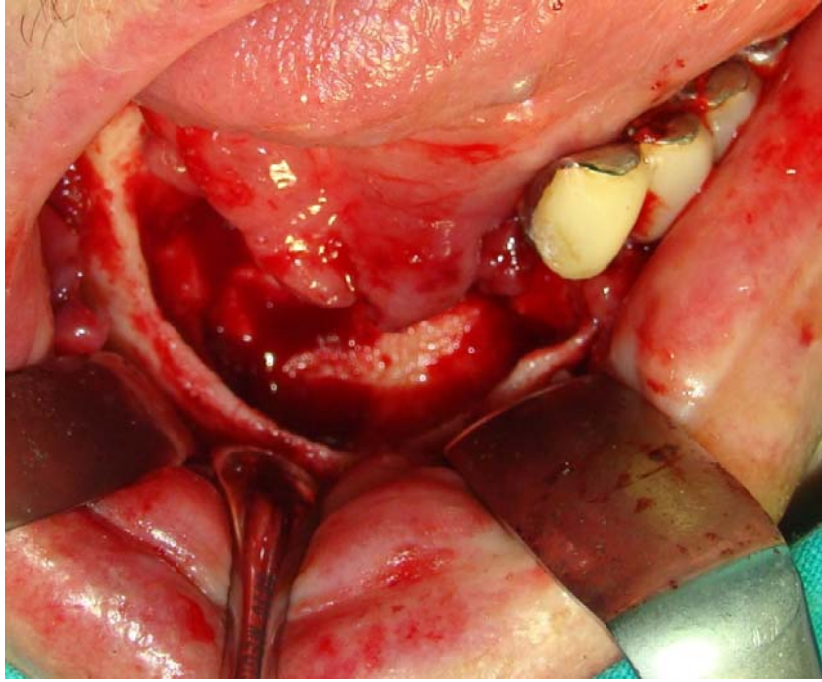
Şekil 4.7: Evre 3 BRONJ hastasında pre-operatif intra-oral görünüm (Olgu 2)



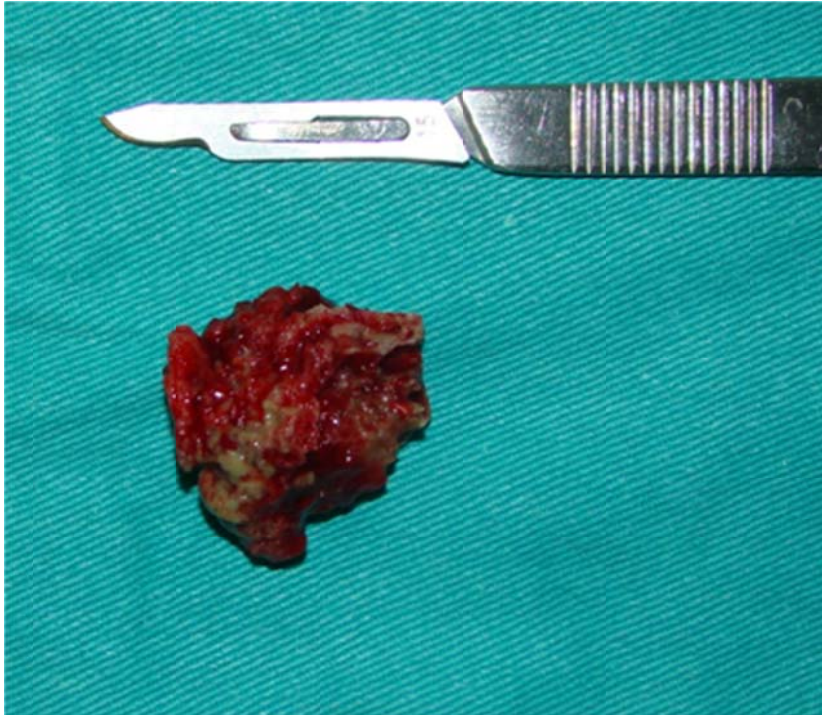
Şekil 4.8: Evre 3 BRONJ hastasında pre-operatif radyolojik görünüm (Olgu 2)



Şekil 4.9: Evre 3 BRONJ hastasında pre-operatif radyolojik görünüm (Olgu 2)



Şekil 4.10: Evre 3 BRONJ hastasında intra-operatif intra-oral görünüm (Olgu 2)



Şekil 4.11: Evre 3 BRONJ hastasından çıkartılan sekestr (Olgu 2)



Şekil 4.12: Evre 3 BRONJ hastasında cerrahi alana DYL uygulaması (Olgu 2)



Şekil 4.13: Evre 3 BRONJ hastasında post-operatif intra-oral görünüm (Olgu 2)

5. TARTIŞMA

Bifosfonatlar, kemik minerallerine bağlanabilen ve osteoklast-kökenli kemik rezorpsiyonunu inhibe edici etkiye sahip olan pirofosfat analoglarıdır. Kemik kütlesini ve trabeküler kalınlığını arttırıcı etkisi nedeniyle osteoporoz tedavisinde yıllardır başarıyla kullanılan bifosfonatların, yapılan birçok klinik ve laboratuvar çalışması ile osteoporozun önlenmesindeki etkinliği kanıtlanmıştır. Osteoporozun özellikle post-menopozal dönemdeki kadın hastalarda zaman içerisinde ilerleyen, günlük yaşamı zorlaştıran, iskeletsel kırıklara yol açma riski taşıyan bir hastalık olması, tedavisinde oral yolla kullanılan bifosfonatlara vazgeçilemeyen ilaçlar olma özelliğini kazandırmıştır. İlaç kullanımına yönelik istatistiksel veriler bifosfonatların, osteoporoz hastalarında yaşam kalitesini ve süresini olumlu yönde etkilemek üzere her geçen gün artan sayıda kullanıldığını göstermektedir (2,9,11).

Bifosfonatların oral yolla Osteoporoz ve Paget hastalığı'nin tedavisinde kullanımı uzun yıllara dayanırken, son yıllarda malignansi hiperkalsemisi, kemik metastazı olan kanser olguları ve multipl myeloma'nin tedavisinde de damar yolu ile kullanımının standart tedavi protokollerine girdiği ve artan sayıda kullanıldığı görülmektedir. Bifosfonatların damar yolu ile kullanımının, oral yolla kullanımına göre çok daha yüksek biyo-yararlanım düzeyi sağladığı ve ilacın dokulardaki ömrünün çok daha uzun olduğu bilinmektedir. Özellikle kemik dokuya olan affiniteleri nedeniyle iskelet sisteminde tercihle depolanan bifosfonatlar, etkilerini uzun yıllar boyunca sürdürmektedir (2).

Bifosfonatların, kemik metabolizmasını etkileyen hastalıkların tedavisinde tercih edilmelerine neden olan etki mekanizmalarına yönelik yapılan yoğun çalışmalar; özellikle nitrojen içeren ve daha potent olarak nitelendirilen bifosfonatların osteoklastik aktiviteyi inhibe ederek ve osteoklast apoptozuna neden olarak kemik rezorpsiyonunu engellediği, antianjiyojenik ve tumorosidal etkilerinin de antirezorptif etkileri üzerinden dolaylı olarak gerçekleştiği yönündedir (23,24,28).

Bifosfonatlar her ne kadar birçok kaynakta yan etkileri düşük, güvenilir ilaçlar olarak nitelendirilseler de, var olan yan etkileri / komplikasyonları ile ilgili raporlar damar yolu kullanımları konusunda ciddi uyarıları içermekte, hatta çeşitli sınırlandırmalara gidildiği görülmektedir. Literatürde, bifosfonat grubu ilaçların kullanımına bağlı seyrek olarak gelişen gastrointestinal ülserasyonlar, renal toksisite, atriyal fibrilasyon ve oküler inflamasyon olguları görülmektedir (2). Bu komplikasyonların dışında, bifosfonat kullanımı ile ilişkilendirilen, daha sık ve daha güncel olarak görülen en çarpıcı yan etki ise çene kemiklerinde iyileşmeyen nekrotik, çıplak kemik alanları ile karakterize olan BRONJ lezyonlarıdır.

İlk olarak 2003 yılında Marx, Migliorati, Mehrotra, Ruggiero, Rosenberg ve diğ. tarafından eş zamanlı yayınlar ile BRONJ'un tanımlanmasını izleyerek, bu otörler ve diğerleri daha önceden kemoterapötik ajanlara ve kortikosteroidlere bağlı olarak geliştiği düşünülen lezyonların, bifosfonat kullanımı ile doğrudan ilişkili olduğu ve bunun bir komplikasyon olduğu gerçeğinde buluşmuşlardır (3-6). İzleyen yıllarda bu çok ses getiren gerçeğe dayalı olarak BRONJ üzerinde artan sayıda in vivo ve in vitro çalışmalar ve bunların sonuçları literatürde yer almaya başlamıştır.

Son yıllarda, BRONJ'un özellikle neden yalnız çene kemiklerini etkilediği sorusuna cevap arayan çalışmaların ivme kazandığı görülmektedir. Bu çalışmaların sonuçlarına bağlı olarak, her ne kadar BRONJ'un gelişim mekanizması net olarak ortaya koyulmamış ise de, öncelikli görüşler; çene kemiklerinin turnover düzeyinin vücuttaki diğer kemiklere oranla daha yüksek olması nedeniyle bifosfonatların tercihle çene kemiklerinde birikmesi, yeterli konsantrasyonlara ulaştıktan sonra kemikte doğal yeniden yapılanma sürecini olumsuz yönde etkilemeleri, yumuşak doku toksisitesine neden olmaları ve çene kemiklerinin travmaya yatkın ince bir mukoza ile örtülü olması ve dişler aracılığıyla bakteriden zengin olan ağız ortamı ile ilişkide olmasıdır (9).

BRONJ oluşumunun risk faktörleri ile olan ilişkilerinin ve gerçek görülme sıklığının belirlenmesindeki yetersizlik, lezyonun tanımlanması ve rapor edilmesi süreçlerindeki global standardizasyon eksikliğine bağlanmaktadır (1). Ancak özellikle

nitrojen içerikli, zoledronik asit ve pamidronat gibi daha potent bifosfonat türevlerinin damar yoluyla kullanıldığı olgularda BRONJ görülme riskinin, oral kullanıma oranla çok daha yüksek olduğu konusunda görüş birliği oluşmuştur. Kullanılan ilacın türü, süresi, dozu ve veriliş yolunun yanı sıra, BRONJ oluşumu üzerinde etkili olan sistemik risk faktörleri arasında ileri yaş, eşlik eden malignansiler, diabet, otoimmün rahatsızlıklar gibi hastalıklar, kemoterapötik ilaç kullanımı ve sigara gibi ikincil faktörler gösterilmektedir. En az sistemik faktörler kadar belirleyici rol oynayan lokal risk faktörleri arasında ise, invaziv oral cerrahi işlem hikayesi ve protez irritasyonu zemin hazırlayıcı unsurlar olarak öne çıkmaktadır (46-49).

BRONJ'un oluş mekanizması ve risk hazırlayıcı unsurlar ile ilgili çalışmalar süregelirken, BRONJ'un ağız fonksiyonlarını olumsuz yönde etkileyerek hastaların yaşam kalitesini azaltması, tedavisinin önemini arttırmakta ve ideal tedavide görüş birliğine varılması için yoğun çaba harcanmaktadır. Yanı sıra; bifosfonat grubu ilaçların, ilgili hastalıkların tedavisindeki yararları nedeniyle vazgeçilmez olmaları ve kullanımlarının tamamen kesilmesinin, yerine göre imkânsız olması, BRONJ'un tedavisi kadar risk unsurlarının azaltılmasını da önemli hale getirmektedir.

Uygulanacak tedavi yönteminin belirlenmesinde, hastanın detaylı sistemik hikayesine, klinik ve radyolojik bulgulara dayanarak yapılacak olan evrelendirme işlemi, uygun ve etkin tedavi yönteminin belirlenmesi ve başarı ile sonuçlanmasında ilk ve önemli bir basamaktır. Bu amaçla literatürde farklı birçok evrelendirme sistemi önerilmiş ise de, bunlardan halen güncelliğini ve geçerliliğini koruyan, ilk kez 2007'de tanımlanan ve 2009 yılında güncellenen AAOMS bünyesinde Ruggiero ve diğ. tarafından yapılan evrelendirme sistemidir (8). Çalışmamızda da evrensel olan AAOMS evrelendirme sistemi kullanılmıştır.

BRONJ lezyonlarının evrelendirilmesinde sağlanan görüş birliğinin, henüz ideal tedavi yöntemi üzerinde tam olarak sağlanamadığı görülmektedir. Günümüzde genel olarak BRONJ tedavisi, medikal yaklaşım, medikal/cerrahi yaklaşım ve medikal/cerrahi yaklaşımın çeşitli destekleyici tedavilerle birlikte uygulanması şeklinde yapılmaktadır.

Medikal/cerrahi tedavi yöntemine destek olarak uygulanan ve dokuda iyileşme cevabının arttırılmasını hedefleyen yaklaşımlar; “Hiperbarik Oksijen Uygulaması (HBO), plateletten zengin plazma, günlük düşük doz paratiroid hormon, ozon terapisi ve kemik morfojenik protein (BMP) uygulamalarıdır. Söz konusu bu uygulamaların bazılarının BRONJ tedavisinin başarısında olumlu rol oynadığı öne sürülürken, bazılarının sonuçları tartışılmaktadır (71-80).

BRONJ’un medikal/cerrahi tedavisinde düşük enerji yoğunluklu lazer uygulaması ile sağlanan biyostimülasyonun dokuda yarattığı anti-inflamatuar ve anti-mikrobiyal etki ile yara iyileşmesinin hızını ve sürecini olumlu yönde etkilediği yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir (80,82,99,106-116). Nitekim çalışmamızda da, medikal/cerrahi tedavisi planlanan hastaların tamamında DYLIT destekli tedavi uygulanmış ve sonuçları değerlendirilmiştir.

Yapılan yayınlarda görüldüğü gibi BRONJ lezyonlarına tanı konulmasındaki zorluklar ve bazen küçük lezyonların kendiliğinden iyileşerek fark edilememesi BRONJ’un gerçek görülme sıklığının belirlenmesini zorlaştırmaktadır. Ancak son yıllarda klinisyenler, BRONJ’un multipl myeloma, kemik metastazı olan kanserler ve malignansi hiperkalsemisi gibi hastalıkların tedavisi için damar yoluyla bifosfonat almış/almakta olan hastalarda daha sık ortaya çıktığının farkındadırlar. Bu yolla bifosfonat alan hastalarda BRONJ görülme sıklığı çeşitli çalışmalarda farklı oranlarda gösterilse de genel görüş, %0,8 - % 12 arasında değiştiği yönündedir (53). Oral yolla bifosfonat kullanımına bağlı BRONJ görülme sıklığı ile ilgili görüşler ise, çok seyrek olduğu ve en az 3 yıl süreli kullanımdan sonra ortaya çıktığı yönündedir. Literatürde oral yolla kullanıma bağlı gelişen olguların görülme sıklığını değerlendiren çalışmalar kısıtlı olmakla beraber, % 0.01 ile % 0.04 arasında değiştiği öne sürülmektedir. Ancak, uygulanan oral cerrahi işlemlerin tetikleyici rol oynadığı ve bu oranın artış göstererek % 0,09 – 0,34 düzeyine ulaştığı rapor edilmiştir (9,48,53,62,64).

Nitekim, çalışmamız kapsamındaki hastaların tümünün damar yoluyla bifosfonat kullanmakta olduğu görülmektedir ki bu veri, bu hastalardaki BRONJ oluşum riskini yansıtmaktadır.

BRONJ oluşumunun yaş ve cinsiyet üzerindeki dağılımını bir parametre olarak inceleyen çalışmaların büyük bir kısmında, ileri yaş BRONJ gelişiminde önemli bir predispozan faktör olarak gösterilmektedir (9, 47,55,56). Bazı çalışmalarda ise, BRONJ görülme sıklığının asıl olarak bifosfonat tedavisi gerektiren primer hastalıkların görülme sıklığı ve bu hastalıkların cinsiyet ve yaş dağılımı ile ilişkili olduğu öne sürülmektedir (55). Bu çalışmalardan Mavrokokki ve diğ.'nin Avustralya toplumunda 114 BRONJ hastası üzerinde yaptıkları çalışmada yaş ortalaması 66,8, cinsiyet dağılımı ise % 55 oranında kadın, % 45 oranında erkek olarak gösterilmiştir (64). Filleul ve diğ.'nin yüksek sayıdaki hastada yapılan araştırma sonuçlarını değerlendirdikleri kapsamlı bir derleme niteliği olan raporlarında kadın hasta oranı % 61 olarak gösterilmiştir (124). Vescovi ve diğ.'nin 151 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada da cinsiyet dağılımı % 72,8 oranında kadın hasta olarak gösterilirken, yaş ortalaması ise 67,3 olarak rapor edilmiştir (14).

Urade ve ark'ne ait Japon toplumu üzerinde yapılan çalışmada, BRONJ gelişiminde risk faktörü olarak cinsiyet ve yaş değerlendirilmiş ve BRONJ tanısı konulan 263 olgudan 219'unun (% 83,3) kadın hastalar, 44'ünün (% 16,7) ise erkek hastalardan oluştuğu, ortalama yaş değerinin ise 68.1 olduğu bildirilmiştir (126).

Çalışmamızda cinsiyet dağılımı 7 erkek ve 4 kadın hasta olup, literatürden farklı görünmektedir. Ancak, bu çalışmanın amacının tedavi modeline yönelik olması ve toplam hasta sayısının diğer istatistikî çalışmalardan daha düşük olması cinsiyet dağılımı yorumunu sınırlamaktadır. Diğer yandan, çalışmamızdaki tedavi modelinin uygulandığı hastaların yaş dağılımı 50-79 olup (ort. 65,2) bu sonuç literatürle benzerlik göstermektedir. Çalışmamızda ve diğer çalışmalarda, BRONJ hastalarında yaş ortalamasının 60 yaş üzerinde olmasının nedeni; bifosfonat tedavisinin özellikle multipl myelomanın tedavisinde rutin kullanılması ve bu hastalığın da ileri yaşta ortaya çıkmasının bir yansıması olabilir.

Literatürde BRONJ gelişiminin, bifosfonat kullanımını gerektiren primer hastalıkla olan ilişkisini ve dağılımını irdeleyen çalışmaların sonuçları dikkati çekicidir. Bifosfonat grubu ilaçların tedavi protokolünün ilk ve değişmez bileşeni olduğu multipl myeloma olgularında BRONJ görülme sıklığının daha yüksek olduğu düşünülmektedir (48,56,61,64). Wang ve diğ.'nin 447 hasta üzerinde yaptıkları kapsamlı çalışmada, multipl myeloma nedeniyle bifosfonat tedavisi altındaki 292 hastanın 11'inde (% 3,8) BRONJ gelişimi rapor edilmiştir. Bu oranın meme kanseri için %2,5 ve prostat kanseri olgularında % 2,9 düzeyinde olduğu bildirilmiştir (48). Benzer şekilde planlanmış diğer bir çalışmada Durie ve diğ. multipl myeloma hastalarının % 9;8'inde, meme kanseri olgularının ise % 2,9'unda BRONJ gelişimi bildirmişlerdir (127). Her iki çalışmada da, multipl myeloma hastalarında daha yüksek olduğu izlenen bu görülme sıklığı, bifosfonatların multipl myeloma tedavisinde ilk başvurulmuş ve tedavi protokolünde yer alan ilaçlardan olması ve uzun süreli kullanımları ile ilişkilendirilmiştir. Yanı sıra multipl myelomanın yüksek oranda BRONJ riski oluşturmasının bir diğer nedeni; yukarıda vurgulandığı üzere litik kemik lezyonları ile karakterize olan bu hastalığın hedefinin kemik dokusu olması ve ileri yaş riskini bir arada bulundurmasına bağlanabilir. Filleul ve diğ.'nin toplamda 2400 BRONJ hastasını kapsayan 138 yayını kaynak olarak derledikleri çalışmada, bifosfonat tedavisi görmekte olan hastalarda BRONJ olgularında hastalığın % 43 multipl myeloma, % 32 meme kanseri, % 9 prostat kanseri ve % 5 diğer neoplazmlar olduğu görülmektedir (125).

Urade ve diğ. ise 263 BRONJ olgusunun sistemik hastalık ile ilişkili görülme sıklığında en fazla meme kanseri (% 39,5) izleyerek multipl myeloma (% 13,7)'yı göstermişlerdir (126). Bu çalışmanın dışında sistemik hastalık ve BRONJ ilişkilendirilmesi yönünden yapılan istatistikî çalışmaların çoğunluğunda, çalışmamızda da olduğu gibi multipl myelomanın ilk sırada yer aldığı görülmektedir (48,56,61,64,127).

BRONJ olgularının, hastaların kullanmış/kullanmakta oldukları bifosfonat grubu ilacın türüne ve tedavinin süresine göre dağılımını inceleyen çalışmalar, özellikle damar yoluyla uygulanan ve diğer bifosfonat türevlerine göre daha potent olduğu bilinen pamidronat ve zoledronik asit kullanımı ile BRONJ gelişimi arasında daha baskın bir ilişki

olduğunu göstermektedir (9). Almaşan ve diğ.'nin tedavi ettikleri 52 BRONJ hastasından 34'ünün (% 65,38) zoledronik asit tedavisi altında olduğu ve bu hastalarda BRONJ'a ait ilk bulguların ilacın başlanması izleyen ortalama 6 ay (0,5 – 24 ay) içerisinde ortaya çıktığı bildirilmiştir (128). Abu-Id ve diğ.'nin yapmış oldukları çok-merkezli çalışmada ise BRONJ hastalarının % 93,6'sının damar yoluyla zoledronik asit veya pamidronat tedavisi altında olduğu gösterilmiş ve bu hastaların % 82,1'inin 1 yıl veya daha uzun süredir bifosfonat tedavisi görmekte olduğu rapor edilmiştir (129). Vescovi ve diğ. 151 BRONJ hastası üzerinde yaptıkları güncel çalışmada, 87 hastanın zoledronik asit, 2 hastanın pamidronat ve 29 hastanın da zoledronik asit+ pamidronat tedavisi almakta olduğunu bildirmişlerdir. Bu çalışmada, zoledronik asit tedavisi altında olan hastalarda BRONJ gelişiminde ortalama süre 27 ay olarak rapor edilmiş ancak ilk 1-2 doz zoledronik asit uygulamasını izleyerek gelişen BRONJ olgularının varlığına da dikkat çekilmiştir (14).

Marx ve diğ.'nin BRONJ oluşumunda rol oynayan risk faktörlerini değerlendirdikleri çalışmada, hastaların büyük çoğunluğunun damar yoluyla zoledronik asit ve izleyerek damar yoluyla pamidronat tedavisi altında olduğu görülmüştür (56).

Otto ve diğ., çalışmalarında damar yolu ile bifosfonat tedavisi altında olan 122 hastanın 60'ında zoledronik asit kullanıldığını ve BRONJ oluşumu multi-faktöriyel bir süreç olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada BRONJ bulgularının ortaya çıkmasında geçen ortalama süre ise 31,2 ay olarak rapor edilmiştir (51).

Çalışma grubumuzdaki hastalar, bifosfonat grubu ilacın türü, veriliş yolu ve süresi yönünden değerlendirilmesi ile elde edilen bulgular literatürle benzerlik göstermektedir. Tedavi edilen 11 BRONJ hastasının tamamının, çeşitli endikasyonlarla damar yoluyla zoledronik asit tedavisi almış/almakta olduğu görülmüştür. Çalışmamız kapsamındaki hastaların kliniğimize ileri evrelerdeki (Evre 2-3) BRONJ lezyonları ile başvurmaları nedeniyle, bifosfonat ilaç uygulamasına başlanması ile BRONJ gelişiminin başlangıcı arasında geçen sürenin değerlendirilmesi mümkün olmamıştır. Ancak hastaların bifosfonat tedavisi aldıkları süre değerlendirildiğinde 6 hastanın 1 yıldan daha az süre ile (0-12 ay), 2 hastanın 1-2 yıl arasında (12-24 ay) ve 3 hastanın 2 yıldan daha uzun süredir tedavi altında

oldukları görülmüştür. Bu dağılım incelendiğinde BRONJ lezyonlarının, zoledronik asit uygulamasına başlanılmasını izleyen 9 ay gibi kısa sayılabilecek bir zaman dilimi içerisinde ortaya çıkabildiği gibi, multiple myeloma tanısı ile bifosfonat tedavisi gören bir hastamızda görüldüğü üzere çok daha uzun süre (62 ay) içerisinde gelişebildiği görülmektedir. Nitekim bu hastamızda oral hijyen düzeyinin diğer hastalara oranla daha iyi olması, bifosfonat tedavisine başlanılmadan önce hastaların bu lezyonlar hakkında bilgilendirilmesi, iyi bir oral hijyen motivasyonu sağlanması gerekli dental tedavilerin tamamlanması ve düzenli yakın takibin sağlanması ile BRONJ oluşumunun geciktirilebileceği/önlenebileceği görüşünü benimsetmektedir.

Literatürde bifosfonat grubu ilacın dozu da BRONJ oluşumu üzerinde etkin rol oynayan bir risk faktörü olarak gösterilmektedir. Ancak özellikle damar yoluyla verilen bifosfonat türevlerinin farklı endikasyonlarda, benzer rejimlerle uygulandığı görülmektedir. Bu dozlar, pamidronat için 3 haftada 1 kez, 90 mg'lık infüzyonlar ve zoledronik asit için 3 veya 4 haftada 1 kez 4 mg'lık infüzyonlar şeklindedir (2,9,56).

Nitekim çalışma grubumuzdaki 10 hastada zoledronik asit 4 haftada 1 kez, 4 mg olarak uygulanırken, yalnız 1 hastada doz ayarı, 3 haftada 1 kez 3 mg olarak ayarlanmıştır. Uygulanan rejimlerdeki bu benzerlik, diğer risk faktörlerine oranla özellikle damar yoluyla bifosfonat verilen olgularda, ilacın dozu yönünden belirli bir standardizasyonun varlığını göstermektedir.

BRONJ oluşumunda risk faktörü olarak gösterilen diğer iki etken ise, bifosfonat tedavisi gerektiren primer hastalığa eşlik eden sistemik bir hastalığın varlığı ve kullanılan diğer ilaçlardır. Favus, diabet ve BRONJ gelişimi arasındaki ilişkiyi irdelediği çalışmasında, kanser olgularının diabet tanısı ile takip edilen hastalarda daha fazla görüldüğünü ve her iki hastalığında mikro-dolaşım üzerindeki olumsuz etkilerinden yola çıkarak diabet varlığında uygulanacak olan bifosfonat tedavisinin BRONJ gelişim riskini arttırabileceğini öne sürmüştür (130). Vescovi ve diğ. 151 BRONJ olgusunu değerlendirdikleri çalışmada, 14 hastada (%9,3) tip II diabet, 27 hastada (% 17,8) kalp

rahatsızlığı ve/veya koagülasyon bozukluğu ve 45 hastada (% 29,8) hipertansiyon varlığı eşlik eden sistemik hastalıklar olarak rapor edilmiştir (14).

Çalışmamızda yer alan 11 hastanın primer hastalığa eşlik eden diğer sistemik hastalıkları ve almış/almakta oldukları diğer tedavilerin dağılımına bakıldığında literatürle uyumlu bulgulara ulaşmak mümkündür. Çalışmamızda, 6 hastada hipertansiyon ve damarsal patolojiler, 1 hastada kronik böbrek yetmezliği eşlik eden sistemik hastalıklar olarak bildirilmiştir. Öte yandan 1 hastada kemik iliği transplantasyonu ve hastaların tamamen yakınında (10 hasta) çeşitli ajanlar ve sürelerle kemoterapi hikayesi dikkat çekmiştir.

BRONJ'n cerrahi tedavisinden önce bifosfonat tedavisine ara verilmesinin (drug holiday) yeni lezyonların oluşum riskinin azaltılmasında veya yapılacak cerrahi tedavinin başarısının artırılmasında herhangi bir rolü olup olmadığı halen tartışmalıdır. Bifosfonat grubu ilaçların kemik doku üzerindeki yıllara yansıyan uzun süreli etkileri yapılan birçok çalışma ile gösterilmiştir. Bu gerçekten yola çıkarak, birçok araştırmacı dental/cerrahi işlemler öncesinde bifosfonat tedavisine ara verilmesinin BRONJ oluşum riskini azaltmayacağı veya BRONJ'un cerrahi tedavisi üzerinde olumlu herhangi bir etkisi olmayacağı görüşünde birleşmektedir. Özellikle damar içi yolla bifosfonat kullanan hastaların büyük çoğunluğunda ağrı, metastaz, patolojik fraktürler gibi sorun ve risklerin önüne geçilmesi için bifosfonat tedavisine uzun süreyle ara verilmesi mümkün olmamaktadır. Ancak ilgili hekim(ler)le yapılan konsültasyon sonucunda, hastanın sistemik durumunun elvermesi halinde bifosfonat tedavisine belirli bir süre ara verilebileceği görüşü de öne sürülmektedir (8,131).

AAOMS'un 2009'da yayınlanan BRONJ Durum Değerlendirme Raporu'nda; damar yoluyla uygulanan bifosfonat tedavisine kısa süreyle verilecek aranın herhangi bir yarar sağlamayacağı, ancak sistemik koşulların uygun olması halinde, uzun süre ara verilmesinin yeni lezyonların ortaya çıkışının önlenmesinde ve klinik bulguların hafifletilmesinde yararlı olabileceği belirtilmiştir. Oral yoldan uygulanan bifosfonat tedavisine 6-12 aylık ara verilmesiyle klinik tabloda düzelme, varolan lezyonların spontan

sekestrasyonu ve/veya iyileşmesinin sağlanabileceği bildirilmiştir. Öte yandan, veriliş yolundan bağımsız olarak bifosfonat tedavisine ara verilmesi öncesinde ilgili onkolog ile yapılacak konsültasyonun önemi ve gerekliliği de vurgulanmıştır (8).

Shannon ve diğ.'nin bifosfonat grubu ilaçların etki mekanizmalarını, olumlu ve olumsuz etkilerini, bifosfonat tedavisi altında olan bireylerde dental yaklaşımların niteliklerini ve koruyucu stratejileri değerlendirdikleri araştırmada, uzun süreli etkileri nedeniyle bifosfonat tedavisine ara verilmesinin BRONJ gelişimi veya tedavisi üzerinde olumlu bir etkisinin olup olmadığının halen net olmadığı belirtilmiştir. Ancak 3 yıldan uzun süredir oral yolla bifosfonat kullanmakta olan veya kortikosteroidlerle beraber 3 yıldan kısa süredir oral bifosfonat kullanmakta olan hastalarda, mümkünse cerrahi girişimden 3 ay önce bifosfonat tedavisine ara verilmesi ve tam bir kemik iyileşmesi izleninceye dek tekrar başlanılmaması önerilmiştir (2).

Çalışmamız; tedavileri zoledronik asit uygulamasına ara verilmiş veya tamamlanmış olan hastalar üzerinde gerçekleştirilmiştir. 5 hastanın bifosfonat tedavisine tarafımızdan yapılan konsültasyonlara dayanarak cerrahi öncesinde 1-2 ay sürelerle ara verilmiştir. 6 hastanın ise kliniğimize başvurdıklarında zoledronik asit tedavileri ilgili hekim(ler) tarafından 1 ay-3 yıl arasında değişen sürelerde kesilmiştir. Özellikle 3 yıl önce zoledronik asit tedavisi tamamlanan 2 hastaya ait intraoperatif bulgular ve post-operatif dönemdeki iyileşmenin seyri; zoledronik asit tedavisinin uzun süre önce kesilmesi sayesinde iyileşmeye verilen doku cevabının olumlu yönde etkilendiğini yansıtmaktadır.

BRONJ oluşumunda en az ilaca ait parametreler kadar önemli olan bir diğer risk faktörü de, geçirilmiş veya planlanan invaziv dento-alveoler cerrahi yaklaşımlardır. Diş çekimleri, dental implant uygulamaları ve diğer oral cerrahi yaklaşımların BRONJ oluşumuna zemin hazırlayarak ciddi risk oluşturduğu, rapor edilen çok sayıda çalışma ile ortaya koyulmuştur (8,27,46,47,55). Ağız içerisinde bulunan eksoztozlar ve toruslar, protez irritasyonları, periodontal hastalık varlığı da lokal risk faktörleri / hazırlayıcı unsurlar olarak kabul edilmektedir. Ancak BRONJ lezyonlarının tanımlanan bu lokal faktörlerin herhangi biri olmaksızın, spontan olarak gelişebileceği de bilinmektedir (56).

Russel ve diğ. BRONJ olgularının % 60'ının diş çekimlerini izleyerek ortaya çıktığını bildirmiştir (132). Benzer bulgular Marx ve diğ.'nin 119 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada da rapor edilmiştir. Söz konusu çalışmada, 45 hastada (% 37,8) BRONJ oluşumunun diş çekimi sonrası, 30 hastada (% 25,2) spontan olarak, 4 hastada (% 3,4) dental implant cerrahisini izleyerek ortaya çıktığı ve hastalarının 34'ünde (% 28,6) periodontal hastalık olduğu rapor edilmiştir (70).

Öte yandan, Hoff ve diğ. ise inflamatuvar dental hastalığı olan bireylerin (periodontal hastalık ve periapikal apse gibi) BRONJ oluşumu yönünden dental olarak sağlıklı bireylere oranla 7 kat daha fazla risk altında olduğunu öne sürmektedirler (47).

Literatürdeki BRONJ olgularının sunulduğu yayınların en kapsamlı derlemesi olarak öne çıkan Filleul ve diğ.'nin yaptıkları çalışmada, 2400 hastanın 1570'inde lokal risk faktörlerine yönelik detaylara ulaşılabildiği ve bu hastaların % 67'sinde BRONJ'un diş çekimi sonrasında, % 26'sında spontan olarak ve % 7'sinde protez irritasyonu veya torus varlığı nedeniyle ortaya çıktığı bildirilmiştir (125).

Çalışmamızın içerdiği DYLT destekli medikal/cerrahi tedavileri yapılan 11 hastanın tamamına yakınında (9 hasta) geçirilmiş diş çekimi hikayesi bulunmaktadır. Yalnız 2 hastada, diş çekimi veya herhangi bir dentoalveoler cerrahi işlem olmaksızın, protez irritasyonuna bağlı olarak geliştiği düşünülen BRONJ lezyonları izlenmiştir. Literatürle paralellik gösteren bu bulgular, bifosfonat tedavisi almakta olan bireylerde diş çekimi ve benzeri dental/oral cerrahi yaklaşımların BRONJ oluşumunda tetikleyici unsur olduğunu göstermektedir. Bu vargı, bifosfonat tedavisi öncesinde gerekli tüm dental girişimlerin tamamlanmasının önemini vurgulamaktadır.

BRONJ'un kliniğinde nekrotik çıplak kemik alanlarına, ağrı, püy formasyonu, etkilenen dişlerde mobilité, ödem ve hiperemi gibi klinik bulguların birkaçının veya tamamının eşlik ettiği bilinmektedir. Daha seyrek olarak, özellikle Evre 3 düzeyindeki olgularda, fistülizasyon, maksiller sinüs tutulumu, inferior alveoler sinir parestezisi ve mandibula kırıkları da bildirilmiştir (8). Otto ve diğ. 66 BRONJ hastasında klinik bulguları

değerlendirdikleri çalışmada, en sık karşılaşılan bulgu olarak ağrıyı (52 hasta, % 78,8), izleyerek ödemi (34 hasta, % 51,5), püy formasyonunu (28 hasta, % 42,4) ve ekstra-oral fistül varlığını (27 hasta, % 40,9) bildirilmişlerdir. Aynı çalışmada 6 hastada inferior alveoler sinir parestezisi ve 3 hastada da patolojik mandibula fraktürü rapor edilmiştir (51).

Her ne kadar çıplak kemik alanı varlığı literatürdeki tüm yayınlarda BRONJ'da tanıya götüren en önemli klinik bulgu olarak gösterilse de, yalnız iki olgudan oluşan Junquero ve Gallego'ya ait olgu raporunda, çıplak kemik izlenmediği ve bu lezyonların BRONJ'un farklı bir klinik formu olabileceği öne sürülerek, ilgili lezyonlarda atipik patolojinin önemine dikkat çekilmiştir (133).

Çalışmamız kapsamında tedavileri yapılan 11 hastada öne çıkan klinik bulgular ödem (11 hasta) ve ağrı (10 hasta)'dır. Ağrı ve ödeme hastaların büyük çoğunluğunda hiperemininde eşlik ettiği ve 5 hastada püy formasyonunun geliştiği izlenmiştir. Fonksiyonel önemi kadar duyarlılığı da bilinen ağız ortamında; enfeksiyona ait bu bulguların BRONJ'a eşlik etmesi, hastada yarattığı sorunun ve icedi tedavisinin gerekliliğinin bir göstergesidir.

BRONJ lezyonlarının görülme sıklığının maksillaya oranla mandibulada daha yüksek olması, mandibulanın düşük vaskülarizasyon düzeyine bağlanmaktadır. Marx ve diğ. 119 BRONJ olgusunu değerlendirdikleri çalışmada mandibulada gelişen 81 olgu (% 68,1), maksillada 33 olgu (% 27,7) ve mandibula ve maksillada eş zamanlı 5 olgu (% 4,2) rapor etmişlerdir. Bu çalışmada BRONJ lezyonlarının en sık lokalize olduğu bölge olarak (78 olgu, % 65,5) mandibulanın posterioru gösterilmiştir (56). Benzer bulgular Almaşan ve diğ.'nin 52 BRONJ olgusunu sundukları çalışmada da görülmektedir. Araştırmacılar, söz konusu çalışmada mandibulanın maksillaya oranla 2 kat daha fazla etkilendiğini bildirmişlerdir (128). Bu oran (mandibula/maksilla, 2/1) bugüne kadar yapılmış BRONJ konulu çalışmaların büyük kısmında rapor edilen oranla aynıdır (10).

Çalışmamızda tedavi edilen 11 BRONJ olgusunun 7 si mandibulada, 2'si maksillada ve 2'si de aynı ağızda, hem maksilla hem de mandibulada izlenmiştir. Bu

bulgular mandibulanın BRONJ gelişiminin yönünden maksillaya oranla daha fazla etkilendiğini görüşü ile örtüşmektedir. BRONJ lezyonlarının çenelerde bölgesel dağılımında da mandibulanın posteriorunun önde olması; Marx ve diğ.'nin öne sürdüğü, mandibulanın posteriorunda okluzal kuvvetlerin daha yoğun olması nedeniyle turnover düzeyinin daha yüksek olması ve bifosfonat grubu ilaçların bu alanlarda daha fazla birikmesi görüşünü destekler niteliktedir (70).

Güncel olarak kabul görmüş anlamıyla BRONJ tanısında radyografik bulgular diagnostik kriter olarak kabul edilmese de, lezyonun seyri, yayılımı ve ciddiyeti konusunda klinisyenlere önemli ip uçları vermekte ve özellikle lezyonların evrelendirilmesinde yararlı olabilmektedir. BRONJ olgularında radyografik bulgular, osteomyelit, osteoradyonekroz, metastatik kemik kanserleri ve Paget hastalığı ile benzerlik gösterir ve BRONJ'a spesifik olarak nitelendirilemez. BRONJ'da radyografik bulgular arasında en sık, çene kemiklerinde trabekülasyon değişiklikleri ve sekestr oluşumu, diş çekimine bağlı gelişen olgularda iyileşemeyen diş çekim boşlukları, etkilenen bölgelerdeki dişlerin periodontal ligament aralıklarında daralma ve lamina dura'da kalınlaşmanın rapor edildiği görülmektedir (65,66,134).

Arce ve diğ. BRONJ lezyonlarının ideal radyografik değerlendirmesi için öncelikle periapikal ve panoramik radyografların alınmasının gerektiğini, yalnız geniş yayılım gösteren ve cerrahi tedavi planlanan olgularda osteotominin ve yumuşak dokuya yönelik yaklaşımların sınırlarının belirlenebilmesi amacıyla BT ve MR görüntülemelerin gerekli olduğunu öne sürmektedirler (134). Öte yandan Rocha ve diğ. 60 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, panoramik radyografinin BRONJ hastalarında sert dokularda erken dönem değişikliklerini (trabekülasyon farklılıkları, periodontal aralıkta daralma, lamina dura'da kalınlaşma gibi.) görüntülemeye yardımcı olduğunu ve risk grubunu oluşturan hastalarda erken tanıya götürebileceğini öne sürmüşlerdir (66).

Çalışmamız kapsamında tedavileri yapılan hastaların tamamından panoramik ve etkilenen bölgelerden periapikal radyograflar alınmıştır. Yanı sıra, Evre 3 olarak sınıflandırılan iki hastadan, ek olarak BT ve MR görüntülemeler alınmıştır. Bu

görüntülemelerin değerlendirilmesi sonucunda en sık karşılaşılan radyografik bulgunun (10 hasta) sekestr formasyonu olduğu göze çarpmaktadır. İzleyerek, iyileşmeyen diş çekim boşlukları (7 hasta) ve PDL’de değişiklikler (6hasta) gözlenmiştir. Evre 3 olarak sınıflandırılan 2 olguda lezyonun çevre anatomik yapılarla ilişkisi dikkati çekmiştir (maksiller sinüsle ilişki ve mandibulanın inferior sınırına uzanan tutulum). Literatürdeki yayınlarda da belirtildiği üzere, özellikle cerrahi tedavi öncesi yapılan radyografik değerlendirme, cerrahi sınırların belirlenmesi ve cerrahinin seyri yönünden önem taşımaktadır.

BRONJ tedavisi için literatürde medikal, medikal/cerrahi, medikal/cerrahi ve destekleyici yaklaşımları içeren 3 temel yöntem önerilmektedir. BRONJ tedavi yönteminin seçilmesinde ve uygulanmasında ağrının kontrolü, kemikte ve/veya yumuşak dokulardaki enfeksiyonun giderilmesi, kemik nekrozunun ilerleyişinin durdurulması ve BRONJ’un iyileştirilmesi temel amaçlardır (1). Her olguda bu hedeflere ulaşılması mümkün olmasa da, ilgili sistemik hastalığın seyrine ve bifosfonat tedavisi ile ilgili değişkenlere bağlı olarak, hastanın yaşam kalitesini yükseltmek üzere, her tedavi modeli için hedef, BRONJ lezyonlarının başarılı bir şekilde tedavi edilmesidir.

Son yıllarda BRONJ olgularının literatürde artan sayılarda rapor edilmesi ve mesleki bilimsel toplantılarda ciddiyetine ve önemine ısrarla değinilmesi sayesinde, diş hekimleri, tıp hekimleri ve özellikle oral ve maksillofasiyal cerrahlar ve onkologlarda BRONJ konusunda gereken farkındalığın geliştiği görülmektedir. Bifosfonat tedavisine bağlı gelişen BRONJ’un klinik önemi ve ciddiyeti, risk unsurları, önlenmesi ve tedavisinin gerekliliğindeki farkındalığa rağmen ideal tedavi yöntemi üzerinde tam bir görüş birliği oluşmamıştır. BRONJ’un tedavisinde her ne kadar hastanın sistemik durumunu göz önüne alarak yapılan evrelendirmeye dayalı tedavinin ana hatlarında görüşbirliği bulunmakta ise de, ideal tedavi yönteminin zamanlaması, planlanması ve uygulanması yönünde farklı görüşler bulunmaktadır. Görüş birliğinin olduğu ana hatlardan ilki ve en önemlisi, bifosfonat tedavisi altında olan hastaların BRONJ riski ile ilgili bilgilendirilmesi, optimal ağız hijyeninin sağlanması ve sürdürülmesidir (135).

Ripamonti ve diğ. kemik metastazı olan meme kanseri hastalarında yalnızca hastaların eğitilmesi ve dental tedavilerinin muntazam biçimde yapılması ile BRONJ görülme sıklığını % 7,8'den % 1,7 düzeyine indirebildiklerini rapor etmişlerdir (136). Dimopoulos ve diğ. da zoledronik asit ile tedavi edilen multipl myeloma hastalarında, koruyucu dental protokollerin uygulanmasını izleyerek BRONJ görülme sıklığının % 26,3'ten % 6,7 düzeyine gerilediğini açıklamışlardır (137).

BRONJ lezyonlarına yönelik uygulanacak olan tedavi planlanırken, hastanın sistemik durumu, bifosfonat tedavisinin veriliş yolu ve süresi, lezyonun kliniği ve evresi değerlendirilerek planlanan tedavi yöntemi detaylı olarak ilgili onkolog / hekim(ler)le konsülte edilmeli, onay alınmalıdır. BRONJ'un tedavisini üstlenen oral ve maksillofasiyal cerrah, konsultasyon ile uygulanacak medikal tedavinin detayları, cerrahi yaklaşımın içeriği, hastanın sistemik durumunun uygunluğu, uygulanacak olan tedavi yönteminin olası riskleri ve beklenen sonuca yönelik ilgili hekimin görüşünü alırken hastanın sorumluluğunu da paylaşmış olur.

Çalışmamız kapsamına giren tüm hastaların tedavi öncesi ilgili onkolog ve/veya kontrol altında oldukları diğer hekimlerle konsultasyonları yapılmış ve tedavi ile ilgili onayları alınmıştır. Hastalarımızın tamamının evre 2 veya evre 3 olması ve klinik tabloya enfeksiyon bulgularının eşlik etmesi nedeniyle, uygulanacak medikal tedavinin içeriği konusunda H.Ü İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Enfeksiyon Ünitesi ile de konsültasyon yapılmış ve DYLT destekli medikal/cerrahi tedavisi planlanan hastalar çoğunlukla bu ünitenin servisine yatırılarak tedavi edilmiştir.

Literatürde BRONJ lezyonlarının tedavisinin planlanması ve uygulanması ile ilgili olarak evrelendirmenin önemi ve gereği birçok otör tarafından ısrarla vurgulanmaktadır (1,8,67-69). Çalışmamızda, bugüne kadar yayınlanan birçok klinik olgu raporunda referans alınan, kabul görmüş bir sistem olan AAOMS evrelendirme sistemi kullanılmış ve tüm hastaların tedavi planında bu sistem temel alınmıştır (8).

Çoğunlukla infeksiyon bulguları ile karakterize olan BRONJ lezyonlarının tedavisinde antimikrobiyal tedavi gerekliliği ile ilgili otörler aynı görüşü taşımaktadırlar (10,138,139). Yanı sıra bifosfonat kullanan hastalarda ağız hijyeninin sağlanması ve sürdürülmesinin önemi ve gereği de vurgulanmaktadır. Özellikle erken evredeki BRONJ olgularında (AAOMS Evre 0,1) antiseptik ağız gargaraların (klorheksidin-glukonat, hidrojen-peroksit) kullanımı ile infeksiyon riskinin azaltılabileceği gösterilmiştir (136,137). Marx ve diğ., çeşitli BRONJ tedavi protokollerini uyguladıkları çalışmalarında ağız gargaraları ile klinik semptomlarda anlamlı düzeyde azalma izlediklerini rapor etmişlerdir (70).

Yukarıda belirtildiği üzere her ne kadar BRONJ'un tedavisinde antibiyotik kullanımı ile ilgili görüş birliği oluşmuş ise de, bu tedavinin süresi ile ilgili farklı görüşler dikkati çekmektedir. Antibakteriyel tedavide tercihin çoğunlukla, geniş spektrumlu penisilin türevleri veya penisilin kombinasyonlarından (fenoksimetilpenisilin, amoksisilin+klavulonat veya ko-amoksilav+klavulonat) yana olduğu görülmektedir (56,70). Sınırlı sayıdaki çalışmada ise, kemik dokuda yüksek konsantrasyona ulaşarak etkinlik sağlayan klindamisin grubu antibiyotiklerin tek başına kullanıldığı görülmektedir (128). Ancak, klindamisin grubu antibiyotiklerle, BRONJ lezyonlarından sık izole edilen actinomyces ve eikenella türleri üzerinde yeterli antibakteriyel etkinlik sağlanamayacağını öne süren çalışmalar da bulunmaktadır (2). Bu çalışmalarda penisilin alerjisi olduğunda antibakteriyel tedavide, metranidazolün kinolon veya eritromisin ile kombine edilmesi önerilmektedir. İnfeksiyonun tedavisine gerektiğinde kültür ve antibiyotik duyarlılık testi sonucuna göre tedavi protokolüne nistatin gibi anti-fungal ajanların veya asiklovir, valasiklovir gibi anti-viral ilaçların eklenebileceği belirtilmektedir (2,56,70).

Çalışmamız kapsamındaki olguların tamamının AAOMS Evre 2 ve Evre 3 BRONJ lezyonları olması, antibiyotik uygulamasının hastanın servise yatırılarak damar yoluyla ve kontrollü olarak verilmesi kararına yol açmıştır. Bu tedavinin cerrahi girişim öncesinde uzun süreli (en az 2 hafta) ve sonrasında (en az 1 hafta) kontrollü olarak yapılmasının tüm hastalarda tedavinin başarısında önemli rol oynadığı kanısındayız. Hastalarımıza uygulanan antibiyotik tedavi modelinde veriliş yolu ve süresi kadar uygulanan antibiyotik

türleri ve kombinasyonunun da tedaviden alınan başarılı sonuçta rolü olduğu düşünülmektedir.

BRONJ'da medikal tedavi, uygulanacak olan cerrahi tedaviye güvenli bir zemin oluşturur. Cerrahi tedavide amaç, çıplak kemik veya sekestrin olabildiğince atravmatik bir yaklaşımla uzaklaştırılması ve tutulum alanının çevresindeki kemiğin kanlanması sağlanarak yumuşak dokunun primer olarak kapatılması ve primer olarak iyileşmesidir. Ancak Ruggiero ve diğ. gibi bir çok otörün öne sürdüğü üzere cerrahi tedavi her olguda yeterli / tam olarak gerçekleşmemektedir (139).

Cerrahi sırasında nekrotik kemiğin ne oranda uzaklaştırılması gerektiği konusu halen tartışmalıdır. Bazı araştırmacılar sekestrotomi veya nekrotik kemiğin uzaklaştırılmasını izleyerek sağlıklı görünen, kanamalı kemiğe ulaşınca kadar çevre sert dokunun uzaklaştırılmasını önermektedir. Öte yandan bazı araştırmacılar da, bifosfonatların tüm iskelet sisteminde etkili olduğunu, aslında teorik olarak “etkilenmemiş” bir kemik kısmın olmadığını öne sürerek, minimal sert doku uzaklaştırılmasını ve yumuşak doku düzeltilmesini içeren daha konservatif olan bir yaklaşımı önermektedirler (1,140,141).

BRONJ lezyonunun daha geniş alana yayılarak anatomik oluşumlarla ilişkide olduğu veya patolojik fraktüre neden olduğu olgularda (AAOMS Evre 3) radikal yaklaşımları içeren tedaviler önerilmektedir. Bu tür olgularda, nekrotik kemik kısmın marjinal veya segmental rezeksiyon ile uzaklaştırılmasını izleyerek lokal / rejyonel flepler veya vaskülarize / non-vaskülarize flepler yardımı ile bölgenin rehabilitasyonuna ve fonksiyonun iadesine çalışılır. Hatta bazı cerrahi girişimler sonrasında oro-nazal veya oro-antral iletişimin gelişebileceği ve bu durumlarda hastanın ağız fonksiyonlarına obturatör kullanımı ile yardımcı olunabileceği belirtilmektedir (8,70,139).

Salvatore ve diğ., özellikle ileri evredeki bazı BRONJ olgularında tam bir iyileşmenin gerçekçi bir beklenti olmayacağını belirterek asıl amacın hastanın sistemik durumu ve lezyonun tutulumunun elverdiği ölçüde olabildiğince en iyi sonuca varmak

olması gerektiğini savunmaktadırlar (139). Ek olarak, özellikle prognozu zayıf olan kanser hastalarında veya sistemik durum nedeniyle invaziv cerrahi tedavinin kontrendike olduğu durumlarda, lezyonun evresinden bağımsız olarak, yalnız ağrı ve infeksiyon gibi klinik bulguların giderilmesine / hafifletilmesine yönelik bir tedavi uygulanmasını benimsemektedirler (139,142).

Çalışmamız kapsamında tedavi edilen hastaların tamamında cerrahi olarak; yumuşak ve sert dokuya atravmatik yaklaşım, nekrotik çıplak kemiğin/sekestrin dikkatle ve özenle uzaklaştırılması, sağlıklı görünen kanamalı kemik dokuya ulaşıncaya frezleme yapılması, sivri köşe ve kenarların düzeltilmesi ve yara ağızlarının yumuşak dokuda gerginlik yaratmaksızın yaklaştırılması primer olarak kapatılması hedeflenmiş ve çoğunlukla sağlanmıştır. Her ne kadar geniş sekestrotomi yapılan 4 olguda, yara bölgesinde primer iyileşme sınırlı alanda sekonder iyileşmeye dönüşmüş olsa da, bu hastalarda yapılan düzenli ve yakın, bakım ve takip sayesinde tam ve sağlıklı bir iyileşmeye ulaşılmıştır.

BRONJ lezyonlarının cerrahi tedavisinde alınan örneklerin histopatolojik olarak incelenmesi rutin olarak yapılan bir uygulama değildir, ancak çok seyrek olarak metastatik lezyonu düşündüren olgularda konsültasyona dayalı olarak uygulanmaktadır. Nitekim Frei ve diğ. olgu sunumu niteliğindeki çalışmalarında, prostat adenokarsinoması hastasında, BRONJ lezyonu ile beraber görülen metastatik lezyon varlığı rapor etmişlerdir (143). Bedogni ve diğ. ‘nin benzer nitelikteki çalışmasında BRONJ lezyonlarının çenelerde görülebilen metastatik lezyonları gizleyebileceğini ve malignansiyi düşündüren olgularda histopatolojik incelemenin önemi vurgulanmıştır (144).

Çalışmamız kapsamındaki BRONJ lezyonlarının herhangi birinde metastaz olasılığı ve biopsi endikasyonu düşünülmemiştir. Ancak geniş tutulum gösteren 4 olgumuzda çıkartılan örnekler histopatolojik incelemeye alınmış ve “nekrotik kemik, inflamatuvar granülasyon dokusu” olarak rapor edilmiş, örneklerde neoplastik bir lezyonu düşündürecek herhangi bir bulguya rastlanılmadığı da belirtilmiştir. Bu sonuç, BRONJ’un histopatolojik görüntüsünün spesifik olmadığını yansıtmaktadır.

BRONJ'un konvansiyonel tedavisinde karşılaşılan güçlükler ve her olguda istenilen başarılı sonucun elde edilememesi nedeniyle, son yıllarda medikal ve cerrahi yaklaşımların bazı destekleyici tedavilerle birlikte uygulandığı görülmekte ve bu tedavilerin etkinliği ve güvenilirliği tartışılmaktadır. Yapılan bazı in vivo ve in vitro çalışmalarla BRONJ'un tedavisinde dokulardaki iyileşmeye yönelik unsurların uyarılması hedeflenmekte ve bunların sonuçları ile ilgili farklı görüşler ortaya koyulmaktadır.

BRONJ'un tedavisinde, medikal/cerrahi tedaviyi destekleyici olarak uygulanan yaklaşımlardan ilki, farklı nedenlerle gelişen çene osteonekrozlarının tedavisinde uzun yıllardır uygulanmakta olan "Hiperbarik Oksijen (HBO) Tedavisi"dir. HBO tedavisi; dokularda oksijen difüzyonunun arttırılması ile lökosit fonksiyonlarında artış sağlanarak, nekrotizan infeksiyonların etkin olduğu hipoksik yara bölgelerinde antibakteriyel etkinlik sağlanması ve yara iyileşmesine ivme kazandırılması esasına dayanır. Yanı sıra, artmış oksijen düzeyinin anjiyojenez süreci üzerinde olumlu etkileri olduğu ve inert gazların eliminasyonunu sağladığı da bilinmektedir. Son yıllarda yapılan çalışmalar ile HBO tedavisinin, yara iyileşmesi üzerindeki olumlu etkilerinin hücresel sinyalizasyon süreçlerine etki eden "Reaktif Oksijen Türleri – Reactive Oxygen Species (ROS)" ve "Reaktif Nitrojen Türleri – Reactive Nitrogen Species (RNS)"nin oluşumunu sağladığı da gösterilmiştir (72).

HBO tedavisi yara iyileşmesi üzerinde yukarıda belirtilen olumlu etkileri nedeniyle BRONJ tedavisinde de denenmiş ve bazı çalışmalarda BRONJ'un tedavisinde destekleyici olarak uygulanabilirliği sonucuna varılmıştır. Freiburger ve diğ.'nin yaptıkları çalışmalarda HBO tedavisinin özellikle bifosfonat tedavisine ara verilmesini izleyerek yapılacak cerrahi tedaviye destek olabileceği ancak tek başına uygulanması halinde herhangi bir yararının olmayacağı görüşü savunulmaktadır (71,72). Ancak, HBO'nun BRONJ tedavisinde olumlu herhangi bir etkisi olmadığını savunan çalışmalar da bulunmaktadır (74-76).

HBO tedavisinin, özellikle metastatik kanserler nedeniyle bifosfonat tedavisi altında olan BRONJ hastalarında tümöral dokularda da vasküler artışa neden olabileceği varsayımı bu hastalarda kullanımını tartışılır hale getirmektedir. Ayrıca, HBO tedavisinin

bazı kemoterapötik ajanlarla (doxorubicin gibi.) beraber uygulanmasının sakıncaları da vurgulanmaktadır (145-147). Bu farklı sonuçlar ve yorumlar HBO'nun BRONJ'un rutin tedavi protokolü içerisinde destek tedavi olarak yer almasında soru işareti yaratmakta ve ileri çalışmaları gerektirmektedir.

BRONJ tedavisinde dokulardaki iyileşme cevabını arttırmayı amaçlayan araştırma aşamasındaki bir diğer destek tedavi yaklaşımı da ozon tedavisidir. HBO tedavisine benzer şekilde dokularda reaktif oksijen türlerinin oluşturulmasını hedefleyen ozon tedavisi, sınırlı birkaç çalışmada denenmiştir (148,149). Ancak henüz bu yaklaşım ile yapılan çalışmalar BRONJ'un standart tedavi protokolünde yer alması için yeterli değildir.

BRONJ tedavisinde, kemiğin yeniden yapılanma sürecinde önemli bir medyatör olarak görev yapan paratiroid hormonun destekleyici tedavi olarak uygulanmasının etkinliği de güncel bir araştırma konusudur. İnsan paratiroid hormonunun 1-34 N-terminal aminoasitlerini içeren "teriparatid" in anti-rezorbtiif ajanlar olan bifosfonatlardan farklı olarak "anabolik" etkiye sahip olup etkisini daha çok osteoblastik aktivite ve farklanma üzerinden gösterdiği bilinmektedir (77,150).

Narongroeknawin ve diğ., paratiroid hormonun tanımlanan bu olumlu etkisinden yola çıkarak tek olguyu rapor ettikleri BRONJ hastasında cerrahi tedaviye destek olarak yapılan teriparatid infüzyonları ile olumlu sonuç elde ettiklerini rapor etmişlerdir. Harper ve diğ.'da yine tek olguya yönelik raporlarında, cerrahi tedaviyi günlük düşük doz paratiroid hormon uygulaması ile desteklediklerini ve 2 yıl olarak planladıkları paratiroid hormon uygulamasının 10. ayında tamamen iyileşme sağlandığını bildirmişlerdir (151).

Kawane ve diğ. osteoporotik ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada, paratiroid hormonun vertebralar, uzun kemikler ve diş çekimi yapılan çene kemikleri üzerindeki anabolik etkilerini incelemişler ve özellikle çene kemiklerinde kemik kütlesini arttırıcı etkileri izlediklerini bildirmişlerdir. Ancak paratiroid hormonun BRONJ lezyonlarının tedavisinde kesin yeri olduğuna yönelik henüz kapsamlı ve kanıta dayalı yeterli çalışmanın olmaması ve paratiroid hormon kullanımının aktif osteolitik lezyonların varlığında

kesinlikle kontrendike olması, BRONJ'un standart tedavi protokolünde yer alması konusunda görüş birliği oluşmasını zorlaştırmaktadır (150).

Plateletten zengin plazma (PRP)'nin BRONJ tedavisinde cerrahi yöntemlere destek olarak uygulandığı ve etkinliğinin araştırıldığı çalışmaların da sınırlı olduğu görülmektedir. Coviello ve diğ. multipl myeloma hastalarında diş çekimini izleyerek gelişen BRONJ olgularında yapılan cerrahi debridman ve/veya sekestrotomi bölgelerine PRP uygulaması ile olumlu sonuç elde ettiklerini rapor etmişlerdir (152). Benzer olumlu bulgular Curi ve diğ.'nin ileri evre BRONJ lezyonlarına parsiyel rezeksiyon ve izleyerek PRP uyguladıkları çalışmalarında elde edilmiştir (78). Ancak literatürde PRP'nin, sağlıklı bireyler üzerinde yapılan birçok çalışmada dahi, cerrahi yaklaşımı destekleyici rolünün belirsiz olması, bu uygulamanın kemik iyileşme mekanizmaları hasar görmüş BRONJ hastalarında ne denli başarılı olabileceğini tartışılır kılmaktadır. Bilinen bu gerçekler, BRONJ'un tedavisinde PRP'nin bugün için yeterli ve güvenilir bir destekleyici yaklaşım olmadığını göstermektedir.

Yukarıda belirtilen, BRONJ tedavisinde destekleyici olarak uygulanan farklı yaklaşımlar henüz tartışılırken, son yıllarda düşük yoğunluklu lazer enerjisi ile sağlanan biyostimülasyonun olumlu etkisini yansıtan çalışmaların ve araştırmaların sayısının her geçen gün arttığı görülmektedir.

Lazer enerjisinin düşük enerji yoğunluğunda uygulanması ile sağlanan anti-inflamatuar ve antibakteriyel etkilerin dokularda onarım ve yeniden yapılanma sürecinin hızına, mitotik aktivitenin uyarılmasına ve kemikte organik matriksin depolanmasına olumlu yansıdığı yapılan çok sayıda in vivo ve in vitro çalışma ile kanıtlanmıştır (80-83,113-122). Bu özelliklerinin yanı sıra, yan etkilerinin/risklerinin yok denecek kadar az olması, farmakolojik olmaması ve kolay uygulanabilir bir yöntem olması DYLT'nin BRONJ tedavisinde destekleyici rolünü güçlendirmektedir.

DYLT uygulaması ile elde edilen, non-steroidal anti-inflamatuar ilaçlara benzer etkiler, birçok araştırmacı tarafından hücresel düzeyde değerlendirilerek elde edilen olumlu sonuçlar açıklanmıştır (113-122).

Huang ve diğ. DYLT uygulamasının inflamatuvar kemik hücreleri üzerindeki etkilerini inceledikleri çalışmada, inflamatuvar medyatörlerin tamamında azalma ve hücrelerin proliferatif kapasitelerinde artış rapor etmişlerdir (153).

Yazdani ve diğ. ise insan Schwann hücrelerinden oluşan kültür ortamında DYLT uygulaması ile artmış hücre proliferasyonu ve büyüme faktörü düzeyi rapor etmişlerdir (154).

Bayram ve diğ.'ne ait çalışmada, DYLT'nin Alkalen fosfataz (ALP) aktivitesi ve insan osteoblast benzeri hücreleri (Saos-2)'nin proliferasyon düzeyi üzerindeki etkileri değerlendirilmiş ve zoledronik asit eklenmiş hücre kültürlerinde DYLT uygulamasını izleyerek artmış ALP aktivitesi ve Saos-2 hücreleri üzerinde biyostimülatif etkiler gösterilmiştir. Bu çalışma sonucunda, osteoblastlar üzerindeki olumlu etkilerinden yola çıkarak DYLT uygulamasının BRONJ tedavisinde yararlı bir destekleyici yaklaşım olabileceği görüşü öne sürülmüştür (155).

Dörtbudak ve diğ. ise osteoblastlardan oluşturulan mezenşimal hücre kültürlerinde diyet lazer irradiasyonunu izleyerek hücresel proliferasyonu ve buna bağlı gelişen kemik depolanma düzeyini değerlendirmişler ve lazer irradiasyonu uygulanan kültürlerin tamamında kontrol gruplarına göre anlamlı düzeyde artmış hücre proliferasyonu ve kemik doku depolanması rapor etmişlerdir (98).

Pereira ve diğ. Ga-As lazer ile DYLT uygulamasını izleyerek fibroblast kültürlerinde hücresel gelişimde ve prokollajen sentez düzeyinde artış rapor etmişlerdir. DYLT'nin iyileşme potansiyelinin sınırlı olduğu bilinen kırık dokusunun iyileşme kapasitesi üzerindeki olumlu etkileri ise Guzzardella ve Torricelli'nin çalışmaları ile gösterilmiştir (118,157). Yanı sıra kan ve lenf kapillerlerinin de düşük yoğunluklu lazer enerjisi ile sağlanacak biyostimülasyona duyarlı olabileceği öne sürülmektedir (81).

DYLT'nin dokuların yeniden yapılanma süreci üzerindeki olumlu etkilerine yönelik çalışmalar yalnız in vitro çalışmalarla sınırlı değildir.

Bossini ve diğ.'nin osteoporotik ratlar üzerinde yaptıkları çalışmada, DYLT uygulanan grupta, kollajen fibrillerin depolanmasında kontrol grubuna oranla anlamlı düzeyde artış gösterilmiş ve DYLT'nin fibrovaskülarizasyon ve anjiyojenez üzerindeki olumlu etkileri ile kemik iyileşmesinde etkin rol oynadığı belirtilmiştir (158).

Merli ve diğ. ise murin femurları üzerinde deneysel olarak oluşturulan kemik defekt alanlarına Ga-Al-As lazer aracılığıyla DYLT uygulanması ile kontrol grubundan anlamlı düzeyde daha fazla reparatif-kemik dokusu oluşumu rapor etmişlerdir (83).

DYLT'nin yukarıda tanımlanan birçok çalışma ile kanıtlanan anti-inflamatuar etkisinin yanı sıra son yıllarda giderek artan sayıda çalışmaya konu olduğu görülen bir diğer etkisi de antimikrobiyal etkisidir. Bu çalışmaların büyük çoğunluğunun ağız boşluğu içerisinde sık bulunan ve çeşitli nedenlerle gelişen çene osteonekrozlarından sık izole edilen mikroorganizmaların üzerinde yoğunlaştığı görülmektedir (119,159,160).

Nussbaum ve diğ. 810 nm dalga boyundaki DYLT uygulaması ile *Staphylococcus aureus* ve *Pseudomonas aeruginosa* üzerinde bakteristatik etki sağlanabildiğini bildirmişlerdir (159).

Krespi ve diğ.'ne ait çalışmada ise DYLT uygulamasının biyofilm organizasyonu üzerindeki etkileri değerlendirilmiştir. Bu çalışma sonucunda, düşük yoğunluklu lazer irradiasyonunun biofilmin yapısal düzenlenmesini engelleyerek, substrata (oral sert ve yumuşak dokular) mikrobiyal bağlanmanın önüne geçilebileceğini bildirilmiştir (160).

Ağız boşluğundan sık izole edilen ve birbirleri arasında mutualistik bir bağ olduğu bilinen *Candida albicans* ve *Streptococcus mutans* türlerinin DYLT ile etkileşimlerinin değerlendirildiği Basso ve diğ.'ne ait çalışmada lazer enerjisinin doz bağımlı olarak, ilgili türlerde proliferasyon ve gelişim üzerinde inhibe edici etkileri olduğu rapor edilmiştir (119).

Yapılan kapsamlı çalışmalar sonucu DYLT'nin özellikle hücresel bazda ve hayvan modelleri üzerinde kanıtlanan bu olumlu etkilerinden yola çıkarak BRONJ'un önlenmesinde ve tedavisinde destekleyici yaklaşım olarak uygulanabileceği düşünülmektedir. başlatılan sınırlı sayıda klinik çalışmalarda olumlu sonuçlar alınmaya başlanmıştır.

Vescovi ve diğ. 19 BRONJ hastası üzerinde medikal/cerrahi yaklaşım ile medikal/cerrahi yaklaşımın Nd:YAG lazer biyostimülasyonu ile destekli tedavi modellerinin sonuçlarını karşılaştırdıkları çalışmada, DYLT uygulanan 9 hastanın 8'inde tamamen iyileşme ve 1 hastada semptomlarda gerileme rapor etmişlerdir. Bu sonucu, DYLT uygulanmayan 10 hastanın 5'inde tamamen iyileşme ve 1 hastada semptomlarda gerileme olarak izledikleri sonuçla karşılaştırarak DYLT uygulamasının BRONJ tedavisinde ideal bir destekleyici yaklaşım olabileceğine dikkati çekmişlerdir (16).

Luomanen ve diğ. yalnız Nd:YAG lazer biyostimülasyonu ile tedavi ettikleri BRONJ olgusunda, semptomların giderilmesini ve hastanın yaşam kalitesinin artırılmasını başarı kriteri olarak nitelendirmişler ve bu uygulama ile lezyonun ilerlemesinin / yeni lezyonların oluşumunun önüne geçilebildiğini savunmuşlardır. Bu olgu raporuna dayanarak, daha yüksek sayıda, uzun dönem takipli ve kontrollü klinik çalışmalarla DYLT uygulamasının BRONJ'un önlenmesinde ve tedavisinde etkin olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir (17).

Vescovi ve diğ.'ne ait bir diğer çalışmada, Nd:YAG lazer biostimülasyonu ve/veya konvansiyonel medikal/cerrahi yaklaşımlarla tedavi edilen 28 hastada, post-operatif dönemdeki klinik değişkenler (semptomların ciddiyeti, püy formasyonu, mukozal fleplerin primer iyileşmesinde başarı) değerlendirilmiştir. Çalışmada DYLT uygulanan 14 hastadan oluşan grupta, 9 hastada klinik başarı (ağrı kontrolü, infeksiyon bulgularının, püy drenajının ve fistül varlığının giderilmesi) sağlanmış, 3 hastada ise, 4-7 aylık takip dönemlerinde semptomlara yönelik iyileşme kaydedildiği rapor edilmiştir (161).

Scoletta ve diğ.'nin 20 BRONJ hastası üzerinde cerrahi yaklaşım olmaksızın antimikrobiyal tedaviyle beraber uygulanan Ga-As diyot lazer biyostimülasyonunun, post-

operatif dönem klinik bulguları ve iyileşme düzeyi üzerindeki etkilerini değerlendirdikleri çalışmada, DYLT uygulanan grupta ağrı, ödem ve diğer infeksiyon bulgularında anlamlı düzeyde azalma olduğu rapor edilmiştir. Özellikle konservatif yaklaşım gerektiren hasta gruplarında BRONJ tedavisinde lazer biyostimülasyonunun klinik önemine dikkat çekilerek, DYLT'nin kolay uygulanan, morbidite düzeyini arttırmayan ve yan etkisi olmayan bir yöntem olduğu vurgulanmıştır (122).

Çalışmamız kapsamındaki 11 BRONJ hastasının tamamında medikal/cerrahi tedavi Ga-Al-As diyot lazer ile uygulanan DYLT ile desteklenmiştir. Tüm hastalarımızda BRONJ'un başarı ile tedavi edilmesinde titizlikle uygulanan medikal/cerrahi protokolünün yanı sıra DYLT'nin önemli rolü ve katkısı olduğu düşünülmektedir. Hastalarımızın tamamında en kuvvetli bifosfonat türevi olan ve BRONJ gelişiminden ilk sırada sorumlu tutulan zoledronik asitin kullanılmasına rağmen, literatürde BRONJ tedavisinde klinik başarı kriterleri olarak gösterilen kriterlerin tamamı (ağrı kontrolü, infeksiyon bulgularının giderilmesi ve çıplak nekrotik kemik bölgelerinde mukozal süreklilik) sağlanabilmiş ve yeni lezyonların oluşumunun önüne geçilebilmiştir. 4 hastada BRONJ lezyonlarının gösterdiği geniş tutulum nedeniyle yapılan geniş sekestrotomi işlemini izleyerek yara bölgesinin primer olarak kapatılmasına rağmen, iyileşmenin yaranın sınırlı bir bölgesinde sekonder epitelizasyona dönmesinde flebin gerginliği ve destek kemik dokusunun yetersizliği olumsuz rol oynamıştır. Hastaların tümünde zaman içerisinde tam bir iyileşmenin sağlanmasında yakın takip ve post-operatif bakımın yanı sıra post-operatif dönemde de sürdürülen DYLT tedavisi'nin de etkin ve önemli rolü dikkate alınmalıdır.

Ana hatlarıyla belirlenmiş olsa da, "ideal" tedavisi halen tartışmalı olan BRONJ lezyonlarının medikal/cerrahi tedavisine destek olarak uygulanan tedavi yaklaşımları arasında DYLT'nin ayrıcalığı ve etkinliği, benzer sınırlı sayıdaki çalışmada olduğu gibi tarafımızdan da gösterilmiştir.

Çalışmamızda da destekleyici yaklaşım olarak DYLT uygulamasının seçilmesinde, yara iyileşmesi üzerindeki kanıtlanmış olan olumlu etkilerinin yanı sıra, DYLT'nin invaziv ve farmakolojik olmayan, düşük yan etkili ve kolay uygulanabilir bir yöntem olmasının

rolü bulunmaktadır. Ayrıca, kliniğimizde biyostimülasyon için ideal olan diyot lazer kullanımında deneyimli olmamız ve daha önce farklı endikasyonlara dayalı kullanımında elde edilen olumlu sonuçlar, DYLT destekli tedavi protokolü uygulamamızda rol oynamıştır. Tüm hastalarda, başarılı sonuca varılmasında DYLT'nin hedeflenen desteği verdiği görüşüne ulaşılmıştır. Yanı sıra, sistemik durumları ve tedavilerinin seyri yönünden uygulanacak her türlü tedavi yöntemi öncesinde dikkati ve özeni gerektiren BRONJ hastaları için de DYLT'nin kolay kabul edilebilir ve kooperasyon yönünden kusursuz bir yaklaşım olduğu dikkati çekmiştir.

BRONJ'un ideal sayılabilecek tedavi modeline ulaşmak üzere planlanan ve uygulanan bu çalışmadan elde edilen olumlu sonuçlar; BRONJ tedavisinde evrelendirmeye dayalı olarak hazırlanan ve servise yatırılarak etkin ve uzun süreli medikal tedavi uygulanan hastalarda atravmatik ve dikkatli cerrahi yaklaşımın ve yakın post-operatif takibin, DYLT ile desteklenmesi halinde başarıya ulaşılabileceğini kanıtlamaktadır.

Kısa bir gelecekte, ideal BRONJ tedavisini hedefleyen ve daha yüksek sayıda hastayı içeren kontrollü klinik çalışmalarda DYLT'nin destek tedavi olarak kullanılması ile ulaşılabilecek olumlu sonuçların, DYLT'nin, BRONJ'un standart tedavi protokolünde kalıcı yer almasını sağlayacağı görüşündeyiz.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

- Bifosfonat grubu ilaçlar kemik metabolizmasını etkileyen hastalıkların tedavisindeki yararları ve olumlu özellikleri nedeniyle vazgeçilemez olmalarının yanı sıra beraberinde BRONJ riskini getirmektedir.

- Çalışmamız kapsamındaki tüm BRONJ hastalarının damar yolu ile zoledronik asit tedavisi altında olması, bu bifosfonat türünün ve veriliş yolunun BRONJ oluşum riskindeki yerini ve ciddiyetini göstermektedir.

- Çalışmamız kapsamındaki BRONJ olgularının tamama yakınında etiyolojik faktör olarak diş çekiminin yer alması, bifosfonat tedavisi sırasında özellikle invaziv cerrahi yaklaşımların tetikleyici rolünü ve önemini ortaya koymaktadır.

- Bifosfonat tedavisi uygulanacak, uygulanmakta ve uygulanmış olan hastaların onkoloğu ve/veya ilgili hekim(ler) BRONJ riskini göz önüne alarak tedavi öncesi, sırası ve sonrası hastanın dental yönden değerlendirilmesi ve kontrolü amacıyla diş hekimi/ oral maksillofasiyal cerrahi uzmanı ile konsültasyonunu sağlamalıdır.

- BRONJ'un evrelendirmeye dayalı olarak tedavi planlamasını yapan oral maksillofasiyal cerrahi uzmanı, yapılacak tedavinin olası seyri ve sonuçları konusunda hastanın onkoloğu ve/veya ilgili hekim(ler) ile konsültasyon yaparak görüş ve onay almalıdır.

- Bifosfonat tedavisi almış ve almakta olan hastalarda planlanan medikal/cerrahi tedavide hastanın servise yatırılarak geniş spektrumlu antibiyotiklerin damar yoluyla, en az iki hafta süre ile uygulanması medikal tedavide daha etkin ve kontrollü antibiyotik uygulanmasını sağlamakta ve cerrahi yaklaşıma daha ideal ve güvenli bir zemin oluşturmaktadır.

- Çalışma kapsamındaki tüm hastalarda medikal tedaviyi izleyen cerrahi yaklaşımda yumuşak ve sert dokuya atravmatik yaklaşım, nekrotik çıplak

kemiğin/sekestrin dikkatle ve özenle uzaklaştırılması, yara ağızlarının yumuşak dokuda gerginlik yaratmaksızın yaklaştırılması ve primer olarak kapatılması sağlanmıştır. Geniş sekestrotomi yapılan 4 olguda, primer iyileşme küçük ve sınırlı alanda sekonder iyileşmeye dönüşmüş, ancak bu hastalarda yapılan düzenli ve yakın bakım ve takip sayesinde tam ve sağlıklı bir iyileşmeye ulaşılmıştır.

- Tedavi edilen BRONJ olgularının herhangi birinde kısa veya uzun takipte yeniden açılma veya yeni bir odak ile karşılaşılmamıştır.

- Tüm hastalarda medikal/cerrahi tedaviye destek olarak uygulanan, invaziv ve farmakolojik olmayan, düşük yan etkili ve kolay uygulanabilir bir yöntem olan DYLT ile yumuşak ve sert dokuda sağlanan biyostimülasyonun iyileşme sürecine olumlu yansıdığı ve yapılan tedavilerin başarısında önemli rolü olduğu sonucuna varılmıştır.

- BRONJ lezyonlarının iyi planlanan ve uygulanan medikal/cerrahi tedavisine destek olarak uygulanan tedavi yaklaşımları arasında DYLT'nin ayrıcalığı ve etkinliği, benzer sınırlı sayıdaki çalışmada olduğu gibi tarafımızdan da gösterilmiş ve bu tedavi modelinin bugün için “ideal”e en yakın model olarak değerlendirilebileceği görülmüştür.

- Bifosfonat tedavisi altında olan hastalarda yalnız BRONJ tedavisinin bir bileşeni olarak değil, aynı zamanda koruyucu bir yaklaşım olarak da dental /oral cerrahi işlemleri izleyerek yapılacak olan DYLT uygulamasının yara iyileşmesi sürecini olumlu yönde etkileyeceği ve BRONJ riskinin azaltılmasında rol oynayacağı kanısına varılmıştır.

- Çalışmamız kapsamındaki tüm hastalardan alınan geriye dönük anamnezlere bakıldığında; hastaların bifosfonat tedavisi öncesinde ve sırasında bu ilaca ait ciddi bir risk olan BRONJ hakkında aydınlatılmasının, koruyucu dental önlemlerin ve rutin dental kontrollerin gereğinin anlatılmasının ve hastanın kapsamlı olarak bilgilendirilmesinin BRONJ'un önlenmesinde temel koşul olduğu görülmüştür. Nitekim çalışmamız kapsamındaki hastaların zoledronik asit tedavisi altında oldukları süre ile BRONJ

lezyonunun ortaya çıkması arasındaki zaman dilimlerinin değişken olması da bifosfonat tedavisi altındaki hastaların ağız hijyeni motivasyonunun sağlanması ile ilişkilendirilmiştir.

- BRONJ oluşumu, bifosfonat tedavisi altındaki hastalarda ciddi bir risktir. Bu riskin azaltılması veya tedavisinde onkolog/ ilgili tıp hekimi ile diş hekimi / oral ve maksillofasiyal cerrahi uzmanı, hasta yararına, yakın iletişimde ve koordinasyon içerisinde olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. McLeod NM, Brennan PA, Ruggiero SL. (2012) Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a historical and contemporary review. *Surgeon*. 10(1):36-42.
2. Shannon J, Shannon J, Modelevsky S, Grippo AA. (2011) Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *J Am Geriatr Soc*. 59(12):2350-5.
3. Marx RE. (2003) Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*. 61(9):1115-7.
4. Migliorati CA. (2003) Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol*. 15;21(22):4253-4.
5. Mehrotra B, Fantasia J, Nissel Horowitz S, Vinarsky S, Sheth M, Ruggiero (2003) Osteonecrosis of the maxilla; an unusual complication of prolonged bisphosphonate therapy; a case report. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:795
6. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. (2004) Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 62(5):527-34.
7. Hellstein JW, Marek CL. (2005) Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg*. 63(5):682-9.
8. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B; (2009) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw - 2009 update. Task Force on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. *Aust Endod J*. 35(3):119-30.

9. Ruggiero SL, Mehrotra B. (2009) Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: diagnosis, prevention, and management *Annu Rev Med.*;60:85-96.
10. Brozoski MA, Traina AA, Deboni MC, Marques MM, Naclério-Homem Mda G. (2012) Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Rev Bras Reumatol.*52(2):265-70
11. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. (2007) Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg.*65(12):2397-410.
12. Badros A, Terpos E, Katodritou E, Goloubeva O, Kastiris E, Verrou E, Zervas K, Baer MR, Meiller T, Dimopoulos MA. (2008) Natural history of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma. *J Clin Oncol.*20;26(36):5904-9.
13. Vescovi P, Campisi G, Fusco V, Mergoni G, Manfredi M, Merigo E, Solazzo L, Gabriele M, Gaeta GM, Favia G, Peluso F, Colella G. (2011) Surgery-triggered and non surgery-triggered Bisphosphonate-related Osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): A retrospective analysis of 567 cases in an Italian multicenter study. *Oral Oncol.*47(3):191-4.
14. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Guidotti R, Nammour S. (2012) Bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaws: a concise review of the literature and a report of a single-centre experience with 151 patients. *J Oral Pathol Med.*41(3):214-21
15. Atalay B, Yalcin S, Emes Y, Aktas I, Aybar B, Issever H, Mandel NM, Cetin O, Oncu B (2011) Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery? *Lasers Med Sci.*26(6):815-23
16. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Fornaini C, Nammour S, Manfredi M. (2007) Nd:YAG laser biostimulation of bisphosphonate-associated necrosis of the

- jawbone with and without surgical treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 45(8):628-32
17. Luomanen M, Alaluusua S. (2012) Treatment of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws with Nd:YAG laser biostimulation. *Lasers Med Sci.* 27(1):251-5
 18. Aimbire F, Albertini R, Pacheco MT, Castro-Faria-Neto HC, Leonardo PS, Iversen VV, Lopes-Martins RA, Bjordal JM. (2006) Low-level laser therapy induces dose-dependent reduction of TNFalpha levels in acute inflammation *Photomed Laser Surg.* 24(1):33-7.
 19. Fleisch H. (1998) Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev.* 19(1):80-100
 20. Bartl R, Tresckow E, Bartl C, (2006) Bisphosphonat Manual, Heidelberg:Springer Verlag
 21. Russell RG. (2011) Bisphosphonates: the first 40 years. *Bone.* Jul;49(1):2-19
 22. Papapoulos SE. (2006) Bisphosphonate actions: physical chemistry revisited. *Bone.* 38(5):613-6
 23. Kanakis I, Kousidou OCh, Karamanos NK. (2005) In vitro and in vivo antiresorptive effects of bisphosphonates in metastatic bone disease. *In Vivo.* 19(1):311-8.
 24. Cremers S, Papapoulos S. (2011) Pharmacology of bisphosphonates. *Bone.* 49(1):42-9.

25. Hyldstrup L, Mogensen N, Jensen GF, McNair P, Transbøl I. (1984) Urinary 99m-Tc-diphosphonate excretion as a simple method to quantify bone metabolism. *Scand J Clin Lab Invest*.44(2):105-9.
26. Kimmel DB. (2007) Mechanism of action, pharmacokinetic and pharmacodynamic profile, and clinical applications of nitrogen-containing bisphosphonates. *J Dent Res*.86(11):1022-33
27. Cartsos VM, Zhu S, Zavras AI. (2008) Bisphosphonate use and the risk of adverse jaw outcomes: a medical claims study of 714,217 people. *J Am Dent Assoc*.139(1):23-30.
28. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. (2006) Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status *Clin Cancer Res*.12(20 Pt 2):6222s-6230s
29. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. (2008) Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*.83(9):1032-45
30. Mundy GR. (1999) Bisphosphonates as anticancer drugs. *Expert Opin Investig Drugs*. 8(12):2009-2015.
31. Korpai M, Yan J, Lu X, Xu S, Lerit DA, Kang Y. (2009) Imaging transforming growth factor-beta signaling dynamics and therapeutic response in breast cancer bone metastasis. *Nat Med*.15(8):960-6
32. Gnani M, Clézardin P. (2012) Direct and indirect anticancer activity of bisphosphonates: A brief review of published literature. *Cancer Treat Rev*.38(5):407-15
33. Clezardin P. (2012) Potential anticancer properties of bisphosphonates: insights from preclinical studies. *Anticancer Agents Med Chem*.12(2):102-13

34. Clézardin P, Benzaïd I, Croucher PJ. (2011) Bisphosphonates in preclinical bone oncology. *Bone*. Jul;49(1):66-70
35. Stresing V, Fournier PG, Bellahcène A, Benzaïd I, Mönkkönen H, Colombel M, Ebetino FH, Castronovo V, Clézardin P. (2011) Nitrogen-containing bisphosphonates can inhibit angiogenesis in vivo without the involvement of farnesyl pyrophosphate synthase. *Bone*. 48(2):259-66
36. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcène A, Devy L, Foidart JM, Castronovo V, Green JR. (2002) Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther*.302(3):1055-61.
37. Cooper C, Steinbuch M, Stevenson R, Miday R, Watts NB. (2010) The epidemiology of osteonecrosis: findings from the GPRD and THIN databases in the UK. *Osteoporos Int*.21(4):569-77. Epub 2009 Jun 23.
38. Vlad SC, Felson DT, Miller DR. (2009) Can health care databases be used to identify incident cases of osteonecrosis? *Arthritis Res Ther*.;11(3):R89
39. Martínez-Ferrer MÁ, Peris P, Guañabens N. (2007) Osteonecrosis. What is new? *Reumatol Clin*.3(2):78-84
40. Mont MA, Hungerford DS. (1995) Non-traumatic avascular necrosis of the femoral head. *J Bone Joint Surg Am*.77(3):459-74
41. Lieberman JR, Conduah A, Urist MR. (2004) Treatment of osteonecrosis of the femoral head with core decompression and human bone morphogenetic protein. *Clin Orthop Relat Res*.(429):139-45.
42. Lieberman JR. (2004) Core decompression for osteonecrosis of the hip. *Clin Orthop Relat Res*.(418):29-33

43. Marcus ND, Enneking WF, Massam RA. (1973) The silent hip in idiopathic aseptic necrosis. Treatment by bone-grafting. *J Bone Joint Surg Am.*55(7):1351-66.
44. Allen MR, Burr DB. (2009) The pathogenesis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: so many hypotheses, so few data. *J Oral Maxillofac Surg.* 67(5 Suppl):61-70
45. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, (2005) Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* .1;23(34):8580-7.
46. Stumpe MR, Chandra RK, Yunus F, Samant S. (2009) Incidence and risk factors of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws *Head Neck.*31(2):202-6.
47. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, Nooka A, Sayegh G, Guarneri V, Desrouleaux K, Cui J, Adamus A, Gagel RF, Hortobagyi GN. (2008) Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res.*23(6):826-36.
48. Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ, Raje N, Troulis MJ. (2007) Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg.*65(7):1328-31.
49. Mariotti A. (2008) Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *J Dent Educ.*72(8):919-29
50. Sawatari Y, Marx RE. (2007) Bisphosphonates and bisphosphonate induced osteonecrosis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.*19(4):487-98

51. Otto S, Pautke C, Opelz C, Westphal I, Drosse I, Schwager J, Bauss F, Ehrenfeld M, Schieker M. (2010) Osteonecrosis of the jaw: effect of bisphosphonate type, local concentration, and acidic milieu on the pathomechanism. *J Oral Maxillofac Surg.*68(11):2837-45.
52. Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S, Garrett-Sinha L, Raghavan S. (2008) Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg.* 66(5):839-47.
53. Reid IR. (2009) Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? *Bone.*44(1):4-10
54. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S, Migliorati CA, Ristic H; (2011) Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs.American Dental Association Council on Scientific Affairs Expert Panel on Antiresorptive Agents. *J Am Dent Assoc.*142(11):1243-51
55. Otto S, Schreyer C, Hafner S, Mast G, Ehrenfeld M, Stürzenbaum S, Pautke C. (2012)Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws - Characteristics, risk factors, clinical features, localization and impact on oncological treatment. *J Craniomaxillofac Surg.* 40(4):303-9
56. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V. (2005) Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors,recognition, prevention, and treatment.*J Oral Maxillofac Surg.* 63(11):1567-75.
57. Sedghizadeh PP, Kumar SK, Gorur A, Schaudinn C, Shuler CF, Costerton JW. (2008) Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg.*66(4):767-75

58. Katz J, Gong Y, Salmasinia D, Hou W, Burkley B, Ferreira P, Casanova O, Langae TY, Moreb JS. (2011) Genetic polymorphisms and other risk factors associated with bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaw. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 40(6):605-11
59. Arduino PG, Menegatti E, Scoletta M, Battaglio C, Mozzati M, Chiecchio A, Berardi D, Vandone AM, Donadio M, Gandolfo S, Scully C, Broccoletti R. (2011) Vascular endothelial growth factor genetic polymorphisms and haplotypes in female patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Pathol Med.* 40(6):510-5
60. Marini F, Tonelli P, Cavalli L, Cavalli T, Masi L, Falchetti A, Brandi ML. (2011) Pharmacogenetics of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. *Front Biosci (Elite Ed).* 1;3:364-70.
61. Reid IR, Cornish J. (2011) Epidemiology and pathogenesis of osteonecrosis of the jaw. *Nat Rev Rheumatol.* 29;8(2):90-6
62. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, Krikelis D, Terpos E. (2006) Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: a single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol.* 134(6):620-3.
63. Sarasquete ME, García-Sanz R, Marín L, Alcoceba M, Chillón MC, Balanzategui A, Santamaria C, Rosiñol L, de la Rubia J, Hernandez MT, Garcia-Navarro I, Lahuerta JJ, González M, San Miguel JF. (2008) Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw is associated with polymorphisms of the cytochrome P450 CYP2C8 in multiple myeloma: a genome-wide single nucleotide polymorphism analysis. *Blood.* 1;112(7):2709-12

64. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. (2007) Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg.* 65(3):415-23.
65. Treister N, Sheehy N, Bae EH, Friedland B, Lerman M, Woo S. (2009) Dental panoramic radiographic evaluation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Dis.* 15(1):88-92
66. Rocha GC, Jaguar GC, Moreira CR, Neves EG, Fonseca FP, Pedreira EN. (2012) Radiographic evaluation of maxillofacial region in oncology patients treated with bisphosphonates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*
67. Kwon YD, Kim DY, Ohe JY, Yoo JY, Walter C. (2009) Correlation between serum C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen and staging of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 67(12):2644-8.
68. Weitzman R, Sauter N, Eriksen EF, Tarassoff PG, Lacerna LV, Dias R, Altmeyer A, Csermak-Renner K, McGrath L, Lantwicky L, Hohneker JA. (2007) Critical review: updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients *Crit Rev Oncol Hematol.* 62(2):148-52
69. McMahon RE, Bouquot JE, Glueck CJ, Griep JA, Adams WR, Spolnik KJ, Deardorf KA. (2007) Staging bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw should include early stages of disease. *J Oral Maxillofac Surg.* 65(9):1899-900
70. Marx RE, (2007) Oral & Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the jaws. History, Etiology, Prevention and Treatment. *Illinois: Quintessence*
71. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon RE, Piantadosi CA. (2007) Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a case series. *J Oral Maxillofac Surg.* 65(7):1321-7.

72. Freiburger JJ. (2009) Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 67(5 Suppl):96-106.
73. Shimura K, Shimazaki C, Taniguchi K, Akamatsu S, Okamoto M, Uchida R, Nomura K, Inaba T, Horiike S, Kanamura N, Taniwaki M (2006) Hyperbaric oxygen in addition to antibiotic therapy is effective for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw in a patient with multiple myeloma. *Int J Hematol.*84(4):343-5.
74. Nastro E, Musolino C, Allegra A, Oteri G, Cicciù M, Alonci A, Quartarone E, Alati C, De Ponte FS. (2007); Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast cancer. *Acta Haematol.* 117(3):181-7
75. Feldmeier JJ, Heimbach RD, Davolt DA, Brakora MJ. (1993) Hyperbaric oxygen and the cancer patient: a survey of practice patterns. *Undersea Hyperb Med.* 20(4):337-45.
76. Feldmeier J, Carl U, Hartmann K, Sminia P. (2003) Hyperbaric oxygen: does it promote growth or recurrence of malignancy? *Undersea Hyperb Med.*30(1):1-18.
77. Harper RP, Fung E. (2007) Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible: possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone [rhPTH(1-34)]. *J Oral Maxillofac Surg.* 65(3):573-80.
78. Curi MM, Cossolin GS, Koga DH, Zardetto C, Christianini S, Feher O, Cardoso CL, dos Santos MO. (2011) Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--an initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg.*69(9):2465-72
79. Piva JA, Abreu EM, Silva Vdos S, Nicolau RA. (2011) Effect of low-level laser therapy on the initial stages of tissue repair: basic principles. *An Bras Dermatol.* 86(5):947-54.

80. Almeida-Lopes L, Rigau J, Zângaro RA, Guidugli-Neto J, Jaeger MM. Comparison of the low level laser therapy effects on cultured human gingival fibroblasts proliferation using different irradiance and same fluence. *Lasers Surg Med.* 2001;29(2):179-84.
81. Polosukhin VV. (1997) Dynamics of the ultrastructural changes in blood and lymphatic capillaries of bronchi in inflammation and following endobronchial laser therapy. *Virchows Arch.* 431(4):283-90.
82. Vidinský B, Gál P, Toporcer T, Balogácvová M, Hutnanová Z, Kilík R, Bober J, Sabo J, Longauer F. (2005) Effect of laser irradiation of diode laser on healing of surgical wounds in rats *Rozhl Chir.* 84(8):417-21
83. Merli LA, Santos MT, Genovese WJ, Faloppa F. (2005) Effect of low-intensity laser irradiation on the process of bone repair. *Photomed Laser Surg.* 23(2):212-5.
84. Tosun E, Tasar F, Strauss R, Kivanc DG, Ungor C. (2012) Comparative Evaluation of Antimicrobial Effects of Er:YAG, Diode, and CO(2) Lasers on Titanium Discs: An Experimental Study. *J Oral Maxillofac Surg.* 70(5):1064-9
85. Moritz A, Schoop U, Goharkhay K, Jakolitsch S, Kluger W, Wernisch J, Sperr W. (1999) The bactericidal effect of Nd:YAG, Ho:YAG, and Er:YAG laser irradiation in the root canal: an in vitro comparison. *J Clin Laser Med Surg.* 17(4):161-4.
86. Daniell MD, Hill JS. (1991) A history of photodynamic therapy. *Aust N Z J Surg.* 61(5):340-8.
87. Miserendino LJ, Neiburger EJ, Pick RM. (1987) Current status of lasers in dentistry. *Ill Dent J.* 56(4):254-7
88. Einstein A, (1917) On the Quantum Theory of Radiation. *Physika zeitschrift.* 18, 121-128

89. Townes CH (1962) Optical Masers and Their Possible Applications to Biology. *Biophys J.* 2(2), 325-329
90. Schawlow AL, Townes CH(1958) Infrared & Optical Masers. *Phys.* 112, 1940-1949
91. Maiman TH (1960) Stimulated Optical Radiation bu Ruby. *Nature*, 187, 493-494
92. Patel CKN (1964) Interpretation of CO₂ Optical Laser Experiments. *Physiol rev Letter* 12,588
93. Strauss RA, Fallon SD, (2004) Lasers in Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery. *Dent Clin North Am*, 48 (4), 861-888
94. Waynant RW, Lasers in Medicine (2001) *CRC Press*, 140-155
95. Coluzzi DJ, (2004) Fundamentals of Dental Lasers: Science and Instruments. *Dent Clin North Am*, 48 (4), 751-770.
96. Convissar RA, (2004) The Biologic Rationale for the Use of Lasers in Dentistry. *Dent Clin North Am*, 48 (4) 771-794.
97. Myers TD (1991) Lasers in Dentistry. *J Am Dent Assoc*, 122 (1), 46-50
98. Dörtbudak O, Haas R, Mallath-Pokorny G. (2000) Biostimulation of bone marrow cells with a diode soft laser. *Clin Oral Implants Res.*11(6):540-5.
99. Basford JR. (1986) Low-energy laser treatment of pain and wounds: hype, hope, or hokum? *Mayo Clin Proc.*61(8):671-5
100. Clayman L, Kuo P, (1997) Lasers in Maxillofacial Surgery and Dentistry. *New York: Theme*

101. Mester E, Mester AF, Mester A. (1985) The biomedical effects of laser application. *Lasers Surg Med.*;5(1):31-9.
102. Brinkerhoff Z. (1998) World Association for Laser Therapy. A Report on the Second Congress of WALT
103. Pinheiro A. (2003) Recent Studies on Bone Regeneration. International Congress Series, 1248: 69-72
104. Bilezikian JP. Raisz LG. Rodan GA., (1996) Principles of Bone Biology. *San Diego: Academic Press*, 3:30-32
105. Catone GA. Alling III CC. (1997) Laser Applications in Oral and Maxillofacial Surgery: Introduction. Philadelphia: *WB Saunders*
106. Tam G. (1999) Low power laser therapy and analgesic action. *J Clin Laser Med Surg.* 17(1):29-33.
107. Honmura A, Yanase M, Obata J, Haruki E. (1992) Therapeutic effect of Ga-Al-As diode laser irradiation on experimentally induced inflammation in rats. *Lasers Surg Med.*;12(4):441-9.
108. Sakurai Y, Yamaguchi M, Abiko Y. (2000) Inhibitory effect of low-level laser irradiation on LPS-stimulated prostaglandin E2 production and cyclooxygenase-2 in human gingival fibroblasts. *Eur J Oral Sci.* 108(1):29-34.
109. Shimizu N, Yamaguchi M, Goseki T, Shibata Y, Takiguchi H, Iwasawa T, Abiko Y. (1995) Inhibition of prostaglandin E2 and interleukin 1-beta production by low-power laser irradiation in stretched human periodontal ligament cells. *J Dent Res.*74(7):1382-8.

110. Moshkovska T, Mayberry J. (2005) It is time to test low level laser therapy in Great Britain. *Postgrad Med J.* 81(957):436-41
111. Posten W, Wrone DA, Dover JS, Arndt KA, Silapunt S, Alam M. (2005) Low-level laser therapy for wound healing: mechanism and efficacy. *Dermatol Surg.* 31(3):334-40
112. Ueda Y, Shimizu N. (2003) Effects of pulse frequency of low-level laser therapy (LLLT) on bone nodule formation in rat calvarial cells. *J Clin Laser Med Surg.* 21(5):271-7.
113. Garavello-Freitas I, Baranauskas V, Joazeiro PP, Padovani CR, Dal Pai-Silva M, da Cruz-Höfling MA. (2003) Low-power laser irradiation improves histomorphometrical parameters and bone matrix organization during tibia wound healing in rats. *J Photochem Photobiol B.* 70(2):81-9.
114. Nicola RA, Jorgetti V, Rigau J, Pacheco MT, dos Reis LM, Zângaro RA. (2003) Effect of low-power GaAlAs laser (660 nm) on bone structure and cell activity: an experimental animal study. *Lasers Med Sci.* 18(2):89-94.
115. Rochkind S, Kogan G, Luger EG, Salame K, Karp E, Graif M, Weiss J. (2004) Molecular structure of the bony tissue after experimental trauma to the mandibular region followed by laser therapy. *Photomed Laser Surg.* 22(3):249-53.
116. Ozawa Y, Shimizu N, Kariya G, Abiko Y. (1998) Low-energy laser irradiation stimulates bone nodule formation at early stages of cell culture in rat calvarial cells. *Bone.* 22(4):347-54.
117. Khadra M, Kasem N, Haanaes HR, Ellingsen JE, Lyngstadaas SP. (2004) Enhancement of bone formation in rat calvarial bone defects using low-level laser therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 97(6):693-700.

118. Torricelli P, Giavaresi G, Fini M, Guzzardella GA, Morrone G, Carpi A, Giardino R. (2001) Laser biostimulation of cartilage: in vitro evaluation. *Biomed Pharmacother.*55(2):117-20.
119. Basso FG, Oliveira CF, Fontana A, Kurachi C, Bagnato VS, Spolidório DM, Hebling J, de Souza Costa CA. (2011) In Vitro effect of low-level laser therapy on typical oral microbial biofilms. *Braz Dent J.*;22(6):502-10.
120. Angiero F, Sannino C, Borloni R, Crippa R, Benedicenti S, Romanos GE. (2009) Osteonecrosis of the jaws caused by bisphosphonates: evaluation of a new therapeutic approach using the Er:YAG laser. *Lasers Med Sci.* 24(6):849-56
121. Kreisler M, Götz H, Duschner H. (2002) Effect of Nd:YAG, Ho:YAG, Er:YAG, CO₂, and GaAlAs laser irradiation on surface properties of endosseous dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants.*17(2):202-11.
122. Scoletta M, Arduino PG, Reggio L, Dalmaso P, Mozzati M. (2010) Effect of low-level laser irradiation on bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: preliminary results of a prospective study. *Photomed Laser Surg.* 28(2):179-84.
123. Kan B, Altay MA, Taşar F, Akova M. (2011) Low-level laser therapy supported teeth extractions of two patients receiving IV zoledronate. *Lasers Med Sci.* 26(5):569-75.
124. Piccione PJ. (2004) Dental laser safety. *Dent Clin North Am.* 48(4):795-807
125. Filleul O, Crompton E, Saussez S. (2010) Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol.* 136(8):1117-24
126. Urade M, Tanaka N, Furusawa K, Shimada J, Shibata T, Kirita T, Yamamoto T, Ikebe T, Kitagawa Y, Fukuta J. (2011) Nationwide survey for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in Japan. *J Oral Maxillofac Surg.* 69(11):e364-71

127. Durie BG, Katz M, Crowley J. (2005) Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med.* 7;353(1):99-102
128. Almășan HA, Băciuț M, Rotaru H, Bran S, Almășan OC, Băciuț G. (2011) Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates. Discussion over 52 cases. *Rom J Morphol Embryol.*52(4):1233-41.
129. Abu-Id MH, Warnke PH, Gottschalk J, Springer I, Wiltfang J, Acil Y, Russo PA, Kreusch T. (2008) "Bis-phossy jaws" - high and low risk factors for bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *J Craniomaxillofac Surg.* 36(2):95-103
130. Favus MJ. (2007) Diabetes and the risk of osteonecrosis of the jaw. *J Clin Endocrinol Metab.* 92(3):817-8.
131. Curtis JR, Westfall AO, Cheng H, Delzell E, Saag KG. (2008) Risk of hip fracture after bisphosphonate discontinuation: implications for a drug holiday. *Osteoporos Int.* 19(11):1613-20.
132. Russell JA, Blahey WB, Stuart TA, Edwards G, Card RT. (1989) Avascular necrosis of bone in bone marrow transplant patients. *Med Pediatr Oncol.*;17(2):140-3.
133. Junquera L, Gallego L. (2008) Nonexposed bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: another clinical variant? *J Oral Maxillofac Surg.*66(7):1516-7.
134. Arce K, Assael LA, Weissman JL, Markiewicz MR. (2009) Imaging findings in bisphosphonate-related osteonecrosis of jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 67(5 Suppl):75-84.

135. Bonacina R, Mariani U, Villa F, Villa A. (2011) Preventive strategies and clinical implications for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of 282 patients. *J Can Dent Assoc.*77:b147.
136. Ripamonti CI, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, Bareggi C, Ascani L, Cislighi E. (2009) Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol.* 20(1):137-45
137. Dimopoulos MA, Kastritis E, Bamia C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, Migkou M, Eleftherakis-Papaiakovou E, Christoulas D, Terpos E, Bamias A. (2009) Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol.* 20(1):117-20
138. Scoletta M, Arduino PG, Dalmaso P, Broccoletti R, Mozzati M (2010) Treatment outcomes in patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a prospective study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 110(1):46-53
139. Ruggiero SL, Mehrotra B. (2009) Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: diagnosis, prevention, and management. *Annu Rev Med.*60:85-96
140. McLeod NM, Patel V, Kusanale A, Rogers SN, Brennan PA. (2011) Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a literature review of UK policies versus international policies on the management of bisphosphonate osteonecrosis of the jaw. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 49(5):335-42
141. Tubiana-Hulin M, Spielmann M, Roux C, Campone M, Zelek L, Gligorov J, Samson J, Lesclois P, Laredo JD, Namer M. (2009) Physiopathology and management of osteonecrosis of the jaws related to bisphosphonate therapy for

malignant bone lesions. A French expert panel analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 71(1):12-21

142. Bagán J, Blade J, Cozar JM, Constela M, García Sanz R, Gómez Veiga F, Lahuerta JJ, Lluch A, Massuti B, Morote J, San Miguel JF, Solsona E. (2007) Recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw (ONJ) in cancer patients treated with bisphosphonates. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 1;12(4):E336-40.
143. Frei M, Bornstein MM, Schaller B, Reichart PA, Weimann R, Iizuka T. (2010) Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw combined with jaw metastasis of prostate adenocarcinoma: report of a case. *J Oral Maxillofac Surg*.68(4):863-7.
144. Bedogni A, Saia G, Ragazzo M, Bettini G, Capelli P, D'Alessandro E, Nocini PF, Lo Russo L, Lo Muzio L, Blandamura S. (2007) Bisphosphonate-associated osteonecrosis can hide jaw metastases. *Bone*.41(6):942-5
145. Upton PG, Yamaguchi KT, Myers S, Kidwell TP, Anderson RJ. (1986) Effects of antioxidants and hyperbaric oxygen in ameliorating experimental doxorubicin skin toxicity in the rat. *Cancer Treat Rep*. 70(4):503-7.
146. Monstrey SJ, Mullick P, Narayanan K, Ramasastry SS. (1997) Hyperbaric oxygen therapy and free radical production: an experimental study in doxorubicin (Adriamycin) extravasation injuries. *Ann Plast Surg*. 38(2):163-8.
147. Wang PH, Yuan CC, Lai CR, Chao HT, Tseng JY, Chiang H, Lee WL, Lee SD, Ng HT. (1999) Rapid progression of squamous cell carcinoma of the cervix after hyperbaric oxygenation. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 82(1):89-91.
148. Agrillo A, Ungari C, Filiaci F, Priore P, Iannetti G. (2007) Ozone therapy in the treatment of avascular bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Craniofac Surg*.18(5):1071-5.

149. Petrucci MT, Gallucci C, Agrillo A, Mustazza MC, Foà R. (2007) Role of ozone therapy in the treatment of osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Haematologica*. 92(9):1289-90.
150. Kawane T, Takahashi S, Saitoh H, Okamoto H, Kubodera N, Horiuchi N. (2002) Anabolic effects of recombinant human parathyroid hormone (1 - 84) and synthetic human parathyroid hormone (1 - 34) on the mandibles of osteopenic ovariectomized rats with maxillary molar extraction. *Horm Metab Res*.34(6):293-302.
151. Narongroeknawin P, Danila MI, Humphreys LG Jr, Barasch A, Curtis JR. (2010) Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, with healing after teriparatide: a review of the literature and a case report. *Spec Care Dentist*. 30(2):77-82.
152. Coviello V, Peluso F, Dehkhargani SZ, Verdugo F, Raffaelli L, Manicone PF, D'Addona A. (2012) Platelet-rich plasma improves wound healing in multiple myeloma bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw patients. *J Biol Regul Homeost Agents*. 26(1):151-5.
153. Huang TH, Lu YC, Kao CT. (2012) Low-level diode laser therapy reduces lipopolysaccharide (LPS)-induced bone cell inflammation. *Lasers Med Sci*. 27(3):621-7
154. Yazdani SO, Golestaneh AF, Shafiee A, Hafizi M, Omrani HA, Soleimani M. (2012) Effects of low level laser therapy on proliferation and neurotrophic factor gene expression of human schwann cells in vitro. *J Photochem Photobiol B*. 6;107:9-13
155. Bayram H, Kenar H, Taşar F, Hasırcı V. (2012) Effect of low level laser therapy and zoledronate on the viability and ALP activity of Saos-2 cells. *Int J Oral Maxillofac Surg*. (Basım Aşamasında)

156. Pereira AN, Eduardo Cde P, Matson E, Marques MM. (2002) Effect of low-power laser irradiation on cell growth and procollagen synthesis of cultured fibroblasts. *Lasers Surg Med.*31(4):263-7.
157. Torricelli P, Giavaresi G, Fini M, Guzzardella GA, Morrone G, Carpi A, Giardino R. (2001) Laser biostimulation of cartilage: in vitro evaluation. *Biomed Pharmacother.*55(2):117-20.
158. Bossini PS, Rennó AC, Ribeiro DA, Fangel R, Ribeiro AC, Lahoz Mde A, Parizotto NA. (2012) Low level laser therapy (830nm) improves bone repair in osteoporotic rats: similar outcomes at two different dosages.*Exp Gerontol.* 47(2):136-42
159. Nussbaum EL, Lilge L, Mazzulli T. (2002) Effects of 630-, 660-, 810-, and 905-nm laser irradiation delivering radiant exposure of 1-50 J/cm² on three species of bacteria in vitro. *J Clin Laser Med Surg.*20(6):325-33.
160. Krespi YP, Kizhner V, Nistico L, Hall-Stoodley L, Stoodley P. (2011) Laser disruption and killing of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilms. *Am J Otolaryngol.* 32(3):198-202.
161. Vescovi P, Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Fornaini C, Bonanini M, Rocca JP, Nammour S. (2008) Nd:YAG laser biostimulation in the treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: clinical experience in 28 cases. *Photomed Laser Surg.*26(1):37-46.