

Antirezorptif Ajan Kullanan Hastalardaki Radyografik Bulgular: Retrospektif Değerlendirme: Kesitsel Çalışma

Radiographic Findings in Patients Using Antiresorptive Agents: Retrospective Assessment: Cross-Sectional Study

 Aslıhan AKBULUT^a

^aİstanbul Medipol Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi ABD, İstanbul, TÜRKİYE

ÖZET Amaç: İlaçlara bağlı çene kemiği osteonekrozu (İÇKON), antirezorptif/antianjiyogenik ajanların sebep olduğu ciddi problemlerden biridir. Bu çalışmanın amacı, İÇKON'nin panoramik radyografi görüntülerindeki bulguları değerlendirmektir. **Gereç ve Yöntemler:** Bu retrospektif çalışma, 3.079 hastaya ait veriler üzerinde yapılmıştır ve bu hastalardan "bifosfonat" veya "denosumab" grubu antirezorptif ilaç kullanan 40 hastaya ait panoramik radyografileri değerlendirilmiştir. İlacın adı, hangi amaçla kullanıldığı, kullanım şekli ve kullanım süresi kaydedilmiştir. Panoramik radyografi bulguları; osteolizis, kortikal kemik erozyonu, fokal/diffüz kemik sklerozu, sekestr lamina dura kalınlaşması, mandibular kanalın belirginleşmesi, persistan alveoler soket, periodontal aralıkta genişleme, patolojik fraktür olarak incelenmiştir. **Bulgular:** Radyografik bulguların 60 yaş üstü kadın hastalarda (%85) ve alt çene posterior bölgede daha fazla (%40,8) görüldüğü saptanmıştır. Başta osteolizis (%53,9) olmak üzere, kortikal kemik erozyonu (%36,8) ve periodontal aralıkta genişleme (%34,2) en çok belirlenen bulgulardır. İlaç kullanım süresiyle radyografik bulgu sayısı arasında pozitif yönlü, orta düzeyde ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0,000$; $p<0,05$). Sekestr görülen olguların yaş ortalaması, görülmeyen olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0,006$; $p<0,05$). **Sonuç:** İÇKON'ye dair spesifik radyografik bulguların olmamasına rağmen, panoramik radyografi diş hekimine temel radyografik bulgular hakkında değerli bilgiler sunmaktadır. Diş hekimi, antirezorptif ajan kullanan hastaların radyolojik muayenesinde osteolizis, kortikal kemik erozyonu, periodontal aralıkta genişleme, kemik skleroz, persistan alveoler soket, lamina durada kalınlaşma, sekestr ve patolojik fraktür gibi bulgular var ise osteonekroz riskini göz önünde bulundurmalıdır.

ABSTRACT Objective: Medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) is one of the serious problems caused by antiresorptive/antiangiogenic agents. The aim of the study is to evaluate the findings in the panoramic radiography of MRONJ. **Material and Methods:** This study was carried out on the data of 3079 patients and among these patients, panoramic radiographies of 40 patients using "Bisphosphonate" or "Denosumab" group antiresorptives were evaluated. The name, purpose of use, method of usage and duration of the drug used were recorded. Radiographic findings; osteolysis, cortical bone erosion, focal/diffuse bone sclerosis, sequestration, lamina dura thickening, persisting alveolar sockets, periodontal space widening, pathological fracture. **Results:** Findings were found to be more common in female patients over 60 years of age (85%) and in the posterior region of the mandible (40.8%). Firstly osteolysis (53.9%), cortical bone erosion (36.8%), periodontal space widening (34.2%) are the most common findings. There was a positive, moderate and statistically significant relationship between the duration of drug use and the number of radiographic findings ($p=0.000$; $p<0.05$). The mean age of the cases with sequestration is statistically significantly higher than the cases with no seen ($p=0.006$; $p<0.05$). **Conclusion:** Although the radiographic findings of MRONJ is nonspecific, panoramic graphy provides valuable data to the dentist about basic radiographic findings. The dentist should consider the risk of osteonecrosis if there are radiographic findings osteolysis, cortical bone erosion, the periodontal space widening, focal/diffuse bone sclerosis, prominent mandibular canal, persistent alveolar socket, lamina dura thickening, sequestration and pathological fracture in patients using antiresorptive agents.

Anahtar Kelimeler: Antirezorptif ajan; bifosfonat; denosumab; çene osteonekrozu; panoramik radyografi

Keywords: Antiresorptive agents; bisphosphonate; denosumab; jaw osteonecrosis; panoramic radiography

İlaçlara bağlı olarak gelişen çene kemiği osteonekrozu (İÇKON), oral ve maksillofasiyal bölgede antirezorptif veya antianjiyogenik ajanların sebep olduğu ciddi oral komplikasyonlardandır. Antirezorptif ajanlar; bifosfonatlar, reseptör aktivatör nükleer fak-

tör kappa-B ligand (RANKL) monoklonal antikorları, östrojen, selektif östrojen reseptör modülatörleri ve kalsitonin gibi ilaçlardır. Bunlar arasında bifosfonatlar ve denosumab, İÇKON'ye sebep olduğu kanıtlanmış ajanlardır.¹⁻⁷

Correspondence: Aslıhan AKBULUT

İstanbul Medipol Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi ABD, İstanbul, TÜRKİYE/TURKIYE

E-mail: aakbulut@medipol.edu.tr



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences.

Received: 31 Mar 2021

Received in revised form: 02 Jun 2021

Accepted: 08 Jun 2021

Available online: 14 Jun 2021

2146-8966 / Copyright © 2022 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Derneğince, 2014 yılında sadece bisfosfonatların değil, antirezorptif ve antianjiyogenik ilaçların da osteonekroza sebep olabileceğinin anlaşılmasıyla çene kemiği osteonekrozu (BİÇKON) teriminin yerine İÇKON teriminin kullanılmasını önermiştir.

Bifosfonatlar, osteoklastik aktiviteyi inhibe ederken, aynı zamanda osteoblastik aktiviteyi de engellerler.^{2-5,8-24} Ayrıca sistemik dolaşımdan kolaylıkla geçerek özellikle osteoklast aktivitesinin yoğun olduğu kemik mineral yüzeylerine ulaşırlar.¹⁸

Bifosfonatların kandaki ortalama ömürleri 30 dk ile 2 saat arasında değişmektedir, ancak kemikle birleştikleri zaman ortalama 10 yıl bozulmadan kalabilirler.^{4,12,17,19,21} Bifosfonata bağlı risk faktörleri; ilacın çeşidine, uygulama şekline ve uygulanan tedavi süresine göre değişmektedir. Bifosfonatın intravenöz (IV) olarak uygulanması, osteonekroz gelişme riskini oral kullanımına oranla 80 kat daha fazla artırmaktadır. Nitrojen içeren bifosfonatların IV olarak 3 yıldan fazla kullanılması da osteonekroz riskini yükselten bir diğer önemli faktördür.^{3,17,19}

RANKL'ye karşı tamamen hümanize bir monoklonal antikor olan denosumab, 2010 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanan yeni bir ilaç grubudur. Bu tür ajanlar, osteoporoz (Prolia®, Amgen Manufacturing, Juncos, Porto Riko, ABD) hastalarında destek kemiklerdeki kırıkların oluşma riskini ve meme, prostat kanseri gibi solid tümörlerin kemik metastazlarını (Xgeva®, Amgen Manufacturing, Juncos, Porto Riko, ABD) azaltmak amacıyla kullanılmaktadır.^{1,3,5,7,15,25,26}

Denosumab, osteoklastların gelişimini ve devamlılığını engelleyerek ve ortamda osteoklastları ortadan kaldırarak etki etmektedir. Bifosfonatların aksine kemikte birikme eğilimi göstermeyen denosumabın yarı ömrü 25-30 gündür ve tedavi kesildikten sonraki 6 ay içerisinde eliminasyonu beklenir.^{4,7} Denosumab, bisfosfonatlardan farklı olarak böbrek üzerine toksik etki göstermez ve subkütan [subcutaneous (SC)] olarak uygulanır. Çene kemiklerinde osteonekroz görülme olasılığı, zoledronata benzer (zoledronat %1,3, denosumab %1,8) veya istatistiksel olarak anlamlı olmasa da göreceli olarak yüksektir (zoledronat %1, denosumab %2). Yapılan araştırmalarda denosu-

maba bağlı çenelerde osteonekroz görülme oranı %0-4,7 arasındadır. Dev hücreli kemik kanseri görülen 282 hastanın %1'inde çenede denosumabla ilişkili osteonekroz oluştuğu belirlenmiştir.^{3,5,7,15,25,26}

İÇKON klinik olarak kemiğin açığa çıkması, enfeksiyon, fistül, mukozal eritem, pürülan direnaja gibi belirtiler gösterir. Bununla birlikte, enfeksiyon bulunmadığı durumda İÇKON uzun süre asemptomatik olarak kalabilir.^{3,5,9,11,12,17,18,21} İÇKON'nin radyografik bulguları spesifik olmamakla birlikte, uygun görüntüleme tekniklerinin kullanılması, erken tanıda klinisyene büyük fayda sağlamaktadır. Bu yöntemler arasında; panoramik radyografi, bilgisayarlı tomografi (BT), konik ışınlı bilgisayarlı tomografi (KIBT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve kemik sintigrafisi yer almaktadır.^{4,12,16,27,28}

Panoramik radyografi, maksillofasiyal bölgede sert dokunun görüntülenmesinde rutin olarak kullanılmaktadır ve BT ile KIBT'ye göre radyasyon dozu daha düşüktür ve daha az maliyete sahiptir. Hastaların ilk olarak değerlendirilmesinde genel bir bilgi vermektedir.^{6,8,14,28} Ancak BT ve KIBT, panoramik radyografiye göre 3 boyutlu görüntü elde edilmesi ve daha sensitif olmaları nedeniyle tercih edilmektedirler. MRG ise BT ile kıyaslandığında, MRG'nin lezyonları belirleme oranı daha düşüktür ve yumuşak dokuya ait bilgi vermektedir. İÇKON değerlendirmesinde panoramik radyografi zorunlu olmakla birlikte, BT veya KIBT desteği gerekmektedir.^{4,12,16,27}

Yapılan çalışmalarda İÇKON'nin en sık gözlenen radyografik bulgularının; osteolizis, kortikal kemiğin erozyonu, fokal kemik sklerozu, diffüz kemik sklerozu, sekestr, lamina dura kalınlaşması, mandibular kanalın belirginleşmesi, persistan alveoler soket, periodontal aralıkta genişleme ve patolojik fraktür olduğu belirtilmektedir.^{2,4-6,8,12-17,27-29}

Çalışmamızın amacı, İÇKON'nin çekilen panoramik radyografi görüntülerindeki bulguları retrospektif olarak değerlendirmektir.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu çalışma, İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından E-10840098-772.02-1133 no.lu karar ile onaylandı. Çalışmamızda, Dünya Tıp Birliği Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uyuldu.

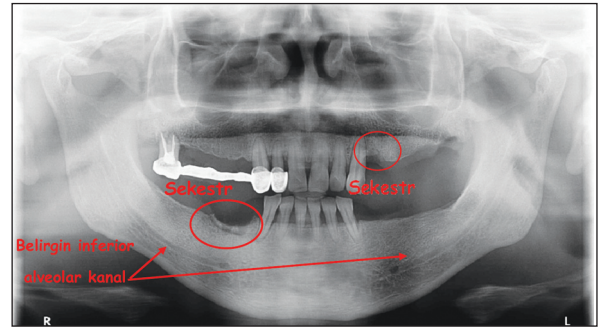
İstanbul Medipol Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Kliniğine 2018-2020 yıllarında çeşitli sebeplerle başvurmuş 3.079 hasta bu retrospektif çalışmaya dâhil edildi. Hastalara ait bilgilerin bilimsel amaçla kullanılması için onam formu alındı. Hasta Bilgi Sistemi'nde veri taraması yapılarak, 40 hastanın "bifosfonat" veya "denosumab" kullandığı tespit edildi. Hastaların anamnez bilgileri, kullanılan ilacın adı, kullanım süresi ve hangi amaçla kullanıldığına dair bilgiler kaydedildi. Maksillofasiyal bölgeden radyoterapi gören/görmüş hastalar, çene metastazı bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların intraoral muayenesi standart klinik koşullar altında ve deneyimli bir hekim tarafından yapıldı. Klinik muayenede, 59 yaşındaki erkek hastanın prostat kanseri sebebiyle 36 ay boyunca zoledronat kullanımı sonrası sol üst çene ve sağ alt çenesinde sekestr oluşumu gözlenmektedir (Resim 1A, Resim 1B). Aynı hastanın panoramik radyografisinde 23 no.lu dişin ve 43 no.lu dişin distal yüzündeki sekestr alanları izlenmektedir (Resim 1C). Hastaların panoramik radyografi görüntüleri, standart radyografi cihazı ve ışınlama değişkenleri kullanılarak elde edildi (Kodak 9000 Extraoral Imaging System, Trophy, Fransa, 70 kV ve 10 mA/14,2 s) ve kaydedildi. Görüntüler LCD monitörde (HP Compaq CQ1859s, 18,5", Arjantin) 14 yıllık deneyime sahip Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi uzmanı (A.A) tarafından incelendi. Panoramik radyografi görüntüleri 2 hafta sonra aynı uzman radyolog tarafından tekrar değerlendirildi ve 2 gözlem arasında %100 uyum saptandı (Kappa=1). Panoramik grafide çene kemikleri, kanin dişlerinin distal yüzü referans olacak şekilde sağ posterior maksilla (Segment 1), anterior maksilla (Segment 2), sol posterior maksilla (Segment 3), sol posterior mandibula (Segment 4), anterior mandibula (Segment 5) ve sağ posterior mandibula (Segment 6) olarak 6 segmente ayrıldı. Her bir segmentte İÇKON'ye özgü olan olası radyografik bulgular değerlendirildi. Gözlenen osteolizis, kortikal kemik erozyonu, fokal kemik sklerozu, difüz kemik sklerozu, sekestr, lamina dura kalınlaşması, mandibular kanalın belirginleşmesi, persistan alveoler soket, periodontal aralıkta genişleme, patolojik fraktür kaydedildi.^{6,8} Bulguların analizi için segmentler 4 bölgeye ayrıldı: Bölge 1 (Segment 1, 3),



RESİM 1A: 59 yaşındaki erkek hasta, prostat kanseri, 36 ay Zometa kullanımı, sol üst çenede sekestr oluşumu.



RESİM 1B: 59 yaşındaki erkek hasta, prostat kanseri, 36 ay Zometa kullanımı, sağ alt çenede sekestr oluşumu.

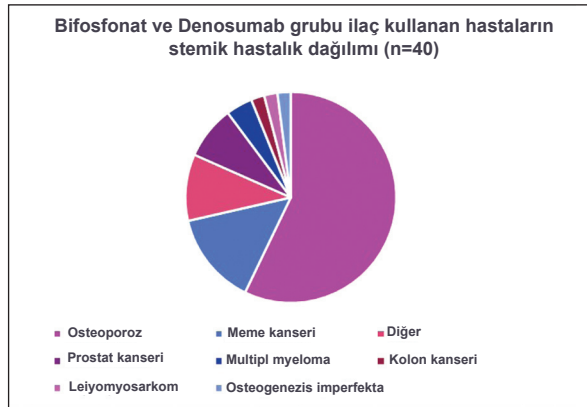


RESİM 1C: Aynı hastaya ait panoramik radyografi görüntüsünde sol üst çene ve sağ alt çenede sekestr alanları.

Bölge 2 (Segment 2), Bölge 3 (Segment 4, Segment 6) ve Bölge 4 (Segment 5) (Şekil 1).

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için IBM SPSS Statistics 22 (IBM SPSS, Türkiye) programı kullanıldı. Paramet-



ŞEKİL 1: Bifosfonat ve denosumab kullanan hastaların sistemik hastalıklarının dağılımı.

relerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleriyle değerlendirildi ve parametrelerin normal dağılım göstermediği saptandı. Çalışma verileri değerlendirilirken, ortalama, standart sapma, frekans gibi tanımlayıcı istatistiksel metotların yanı sıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında Fisher-Freeman-Halton testi ve Continuity (Yates) Düzeltmesi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin incelenmesinde Spearman rho korelasyon analizi uygulandı. Tüm testlerde anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışma, retrospektif olarak taranan 3.079 hastaya ait veriler üzerinde yapılmıştır ve bu hastalar arasından bifosfonat veya denosumab grubu ilaç kullanan 40 kişi (%1,3) değerlendirilmiştir. Hastaların 34'ü (%85) kadın, 6'sı (%15) erkektir. Yaşları 31 ile 81 arasında değişmekte olup, ortalama yaş $61,77 \pm 11,97$, medyan yaş 61,5'tir. Bifosfonat ve denosumab kullanan hastaların ilaç kullanım süreleri 10 ay ile 240 ay arasında değişmektedir (ortalama $47,18 \pm 35,59$ ay, medyan süre 44 ay). Bifosfonat ve denosumab kullanan hastaların bu ilaçları hangi amaçla kullandıklarına ilişkin sistemik hastalıkları belirtilmiştir (Resim 2).

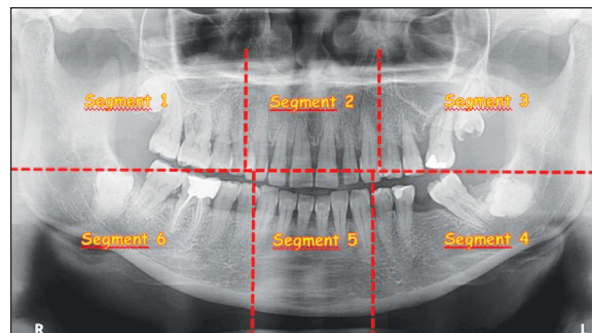
En sık görülen sistemik hastalık %70 oranla osteoporozdur. Onu %17,5 oranla meme kanseri ve %10 görülme oranıyla prostat kanseri takip etmektedir.

Hastaların kullandığı bifosfonat ve denosumab grubu ilaçların dağılımı ve kullanım şekli Tablo 1'de gösterilmiştir.

Olguların %92,5'i bifosfonat grubu ilaç kullanırken, %7,5'i denosumab grubu ilaç kullanmaktadır. En sık kullanılan ilaçlar %22,5 oranı ile zoledronat (Zometa®, Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ, ABD) ve %20 oranı ile ibandronat (Bonviva®, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, İsviçre)'dir. Hastaların %47,5'i ilacı oral yolla alırken, %45'i IV olarak, %7,5'ine de SC olarak uygulanmıştır. İÇKON'ye bağlı gözlenen radyografik bulguların çenelere ve çene bölgelerine göre dağılımı Tablo 2'de verilmiştir.

Bifosfonat ve denosumab grubu ilaç kullanan hastaların panoramik radyografileri incelendiğinde, İÇKON'ye dair radyografik bulguların en çok %69,7 oranla alt çenede, %22,4'ü üst çenede, %7,9'u ise hem alt hem de üst çenede gözlenmiştir. İlaç kullanımına bağlı panoramik radyografik bulgular, en çok %40,8 oranla Bölge 3'te, %28,9 ile Bölge 4'te, %19,7 ile Bölge 1'de ve %2,6 ile Bölge 2'de tespit edilmişken, %7,9 (6 hasta) oranındaki hastanın hiçbir bölgesinde radyografik belirti saptanmamıştır.

Hastaların panoramik radyografi görüntülerinin %53,9'unda osteolizis, %36,8'inde kortikal kemik erozyonu, %34,2'sinde periodontal aralıkta genişleme, %28,9'unda fokal kemik sklerozu, %22'sinde belirgin mandibular kanal, %13,2'sinde persistan alveoler soket, %10,5'inde lamina durada kalınlaşma, %9,2'sinde diffüz skleroz, %9,2'sinde sekestr tespit edilmiştir. Çalışma grubundaki hiçbir olguda patolojik fraktüre rastlanmamıştır. Panoramik radyografide 58 yaşında, meme kanseri nedeniyle 42 ay süresince Bonviva kullanmış olan kadın hastaya ait radyografik



RESİM 2: Üst çene ve alt çenenin panoramik radyografisi üzerinde incelenen bölümleri.

TABLO 1: Kullanılan bifosfonat ve denosumab grubu ilaçların dağılımı (n=40).

		n	%
İlaçlar	Alendronat (Fosamax®, Merck & Co. Inc., Whitehouse Station, NJ, ABD)	6	15
	Alendronat (Fosamax), Prednisolon (Deltacortril®, Pfizer Inc., ABD)	2	5,0
	Alendronat (Vegabon Plus®, Koçak Farma ilaç ve Kimya Sanayi A.Ş., İstanbul, Türkiye)	1	2,5
	Alendronat (Vegabon®, Koçak Farma ilaç ve Kimya Sanayi A.Ş., İstanbul, Türkiye)	1	2,5
	Denosumab (Prolia®, Amgen Manufacturing, Juncos, Porto Riko, ABD)	3	7,5
	İbandronat (Bonviva®, F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, İsviçre)	8	20
	İbandronat (Bonviva), Zoledronat (Aclabon®, Koçak Farma ilaç ve Kimya Sanayi A.Ş., İstanbul, Tekirdağ)	1	2,5
	İbandronat (Sempriban®, Sanofi İlaç San. ve Tic. A.Ş., Lüleburgaz, Kırklareli)	2	5,0
	Pamidronat (Aredia®, Novartis Pharma Stein AG, Stein, İsviçre)	2	5,0
	Prednisolon (Deltacortril®, Pfizer Inc., ABD), Risedronat (Actonel®, Warner Chilcott Deutschland GmbH, Weiterstadt, Almanya)	1	2,5
	Risedronat (Actonel®, Warner Chilcott Deutschland GmbH, Weiterstadt, Almanya)	2	5,0
	Zoledronat (Aclasta®, Novartis Pharma Stein AG, Stein, İsviçre)	1	2,5
	Zoledronat (Aclasta), Prednisolon (Deltacortril)	1	2,5
	Zoledronat (Zometa®, Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ, ABD)	9	22,5
İlaç	Bifosfanat ilaçlar	37	92,5
	Denosumab ilaçlar	3	7,5
İlaç uygulama	Oral	19	47,5
	IV	18	45,0
	SC	3	7,5

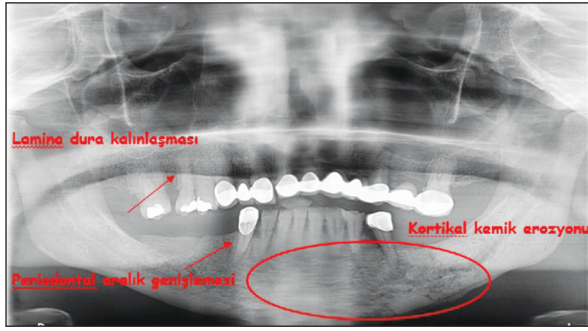
IV: İntravenöz; SC: Subkütan.

TABLO 2: Bölge, çene ve radyografik bulguların dağılımları (n=76).

		n	%
Bölge	Bölge 1	15	19,7
	Bölge 2	2	2,6
	Bölge 3	31	40,8
	Bölge 4	22	28,9
Çene	Alt	53	69,7
	Üst	17	22,4
	Alt/üst	6	7,9
Radyografik bulgular	Osteolizis	41	53,9
	Kortikal kemik erozyonu	28	36,8
	Fokal kemik sklerozu	22	28,9
	Diffüz skleroz	7	9,2
	Sekestr	7	9,2
	Lamina dura kalınlaşma	8	10,5
	Periodontal aralıkta genişleme	26	34,2
	Belirgin mandibular kanal (n=59)	13	22,0
	Persistan alveoler soket	10	13,2
	Patolojik fraktür	0	0

bulgular lamina dura kalınlaşması, periodontal aralık genişlemesi ve kortikal kemik erozyonu olarak tespit edilmiştir (Resim 3).

Erkek hastalarda osteolizis görülme oranı (%92,9), kadın hastalardan (%45,2) ($p=0,003$; $p<0,05$), diffüz skleroz görülme oranı (%28,6), ka-



RESİM 3: Elli sekiz yaşındaki kadın hasta, meme kanseri, 42 ay Bonviva kullanımı, 15 no.lu diş bölgesinde lamina dura kalınlaşması, 44 no.lu diş bölgesinde periodontal aralık genişlemesi ve alt çenede kortikal kemik erozyonu.

dınlardan (%4,8) istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,019$; $p<0,05$) ve kortikal kemik erozyonu görülme oranı (%71,4), kadınlardan (%29) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur ($p=0,003$; $p<0,05$).

Kadın hastaların %33,9'unda, erkek hastaların da %7,1'inde fokal kemik sklerozu saptanmış olup aralarındaki bu farklılık anlamlılığa çok yakın, ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Cinsiyete göre sekestr, lamina durada kalınlaşma, periodontal aralıkta genişleme, belirgin inferior alveoler sinir ve persistan alveoler soket görülme oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Çene bölgelerine göre radyografik bulguların dağılımı **Tablo 3**'te gösterilmiştir.

İncelenen çene bölgeleri arasında osteolizis görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı

farklılık bulunmaktadır ($p=0,032$; $p<0,05$). Bölge 1'de osteolizis görülme oranı, Bölge 3 ve Bölge 4'ten anlamlı şekilde düşüktür ($p_1=0,027$; $p_2=0,037$; $p<0,05$). Bölge 3 ve Bölge 4 arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Kortikal kemik erozyonu görülme oranları açısından da bölgeler arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır ($p=0,003$; $p<0,05$). Bölge 1'de kortikal kemik erozyonu görülme oranı, Bölge 3 ve Bölge 4'ten anlamlı şekilde düşüktür ($p_1=0,017$; $p_2=0,002$; $p<0,05$). Bölge 3 ve Bölge 4 arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Çene bölgelerinde sekestr görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamaktadır ($p=0,046$; $p<0,05$). Bölge 1'de sekestr görülme oranı, Bölge 4'ten anlamlı derecede düşüktür ($p_1=0,021$; $p<0,05$). Diğer bölgeler arasında anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

Sekestr görülen olguların yaş ortalaması, görülmeyen olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir ($p=0,006$; $p<0,05$).

Hasta yaşıyla radyografik bulgu sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmazken ($p>0,05$), ilaç kullanım süresiyle radyografik bulgu sayısı arasında pozitif yönlü, orta düzeyde (%42,8) ve istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p=0,000$; $p<0,05$) (rho değeri=0,428) (**Tablo 4**).

Osteoporoz bulunan olgulardaki radyografik bulgu sayısı, osteoporoz olmayan olgulardan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşüktür ($p=0,000$;

TABLO 3: Bölgeye göre radyografik bulguların değerlendirilmesi (n=76).

Radyografik bulgular	Bölge 1 n (%)	Bölge 2 n (%)	Bölge 3 n (%)	Bölge 4 n (%)	p değeri
Osteolizis	5 (%33,3)	0 (%0)	21 (%67,7)	15 (%68,2)	0,032*
Kortikal kemik erozyonu	1 (%6,7)	0 (%0)	14 (%45,2)	13 (%59,1)	0,003*
Fokal kemik sklerozu	5 (%33,3)	1 (%50)	6 (%19,4)	10 (%45,5)	0,159
Diffüz skleroz	2 (%13,3)	0 (%0)	2 (%6,5)	3 (%13,6)	0,731
Sekestr	4 (%26,7)	0 (%0)	3 (%9,7)	0 (%0)	0,046*
Lamina durada kalınlaşma	1 (%6,7)	0 (%0)	4 (%12,9)	3 (%13,6)	0,919
Periodontal aralıkta genişleme	6 (%40)	2 (%100)	10 (%32,3)	8 (%36,4)	0,350
Belirgin mandibular kanal (n=59)	-	-	12 (%38,7)	1 (%4,5)	+0,012*
Persistan alveoler soket	3 (%20)	0 (%0)	7 (%22,6)	0 (%0)	0,070

* $p<0,05$; +Continuity (yates) düzeltmesi; Fisher-Freeman-Halton testi.

TABLO 4: Radyografik bulgulara göre yaş değerlendirilmesi.

		Yaş			p değeri
		Minimum-Maksimum	Ortalama±SS	Medyan	
Osteolizis	Var	31-78	60,37±14,63	62	0,863
	Yok	47-81	62,26±8,76	61	
Kortikal kemik erozyonu	Var	31-78	60,11±15,13	62	0,936
	Yok	31-81	61,9±10,31	61,5	
Fokal kemik sklerozu	Var	47-81	62±8,8	61,5	0,718
	Yok	31-81	60,93±13,45	62	
Diffüz skleroz	Var	31-74	65,43±15,51	71	0,118
	Yok	31-81	60,81±11,91	61	
Sekestr	Var	59-81	72,29±7,43	74	0,006*
	Yok	31-81	60,12±12,1	61	
Lamina durada kalınlaşma	Var	31-78	53,13±16,23	53,5	0,077
	Yok	31-81	62,19±11,46	62	
Periodontal aralıkta genişleme	Var	31-74	62,58±8,94	62	0,572
	Yok	31-81	60,54±13,68	59,5	
Belirgin inferior alveoler sinir	Var	31-76	58,23±15,84	62	0,855
	Yok	31-81	61,57±11,21	60,5	
Persistan alveoler soket	Var	33-81	60,2±16,92	64,5	0,914
	Yok	31-81	61,39±11,53	61,5	

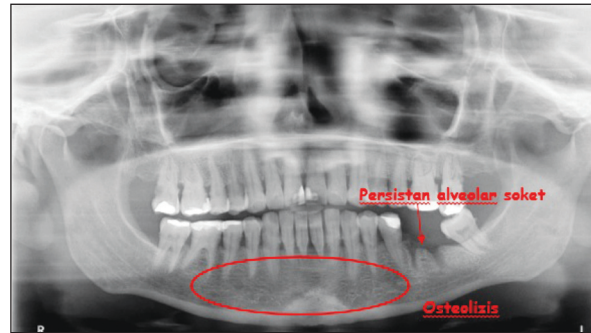
*p<0,05; Mann-Whitney U test.

p<0,05). Osteoporoz nedeniyle 52 ay alendronat (Vegabon Plus®, Koçak Farma İlaç ve Kimya Sanayi A.Ş., İstanbul, Türkiye) kullanmış olan 47 yaşındaki kadın hastaya ait panoramik grafide 4 aydır iyileşmeyen alveoler soketi ve osteolizis alanları gözlenmektedir (Resim 4).

Meme kanseri görülen olguların lezyon sayısı, meme kanseri olmayan olgulardan (p=0,015; p<0,05), prostat kanseri görülen olguların lezyon sayısı, prostat kanseri olmayan olgulardan (p=0,007; p<0,05) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir.

Osteolizis görülen olguların ilaç kullanım süresi, osteolizis görülmeyen olgulardan (p=0,000; p<0,05), kortikal kemik erozyonu görülen olguların ilaç kullanım süresi, görülmeyen olgulardan (p=0,002; p<0,05), diffüz skleroz görülen olguların ilaç kullanım süresi, görülmeyen olgulardan (p=0,009; p<0,05), sekestr görülen olguların ilaç kullanım süresi, görülmeyen olgulardan (p=0,028; p<0,05) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzundur.

Fokal kemik sklerozu, lamina durada kalınlaşma, periodontal aralıkta genişleme, belirgin man-



RESİM 4: Kırk yedi yaşındaki kadın hasta, osteoporoz, 52 ay Vegabon Plus kullanımı, 36 no.lu diş çekimi sonrası 4 aydır iyileşmeyen alveoler soketi ve alt çenede osteolizis sahaları.

dibular kanal ve persistan alveoler soket görülen ve görülmeyen olguların ilaç kullanım süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 5).

Bifosfonat ile denosumab grubu ilaç kullanan hastaların radyografik bulgular açısından değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (p>0,05) (Tablo 6).

TABLO 5: Radyografik bulgulara göre ilaç kullanım sürelerinin değerlendirilmesi.

		Tedavi süresi			p değeri
		Minimum-Maksimum	Ortalama±SS	Medyan	
Osteolizis	Var	12-240	64,34±52,06	54	0,000*
	Yok	10-60	37,46±15,81	40	
Kortikal kemik erozyonu	Var	22-240	65,86±50,71	54	0,002*
	Yok	10-240	43,85±33,44	41	
Fokal kemik sklerozu	Var	24-72	46,82±12,31	46	0,881
	Yok	10-240	54,06±48,86	48	
Diffüz skleroz	Var	40-240	86,29±68,97	72	0,009*
	Yok	10-240	48,48±36,96	44	
Sekestr	Var	30-72	58,29±14,16	60	0,028*
	Yok	10-240	51,32±43,56	44	
Lamina durada kalınlaşma	Var	24-240	94,25±91,26	54	0,244
	Yok	10-240	46,99±28,97	46	
Periodontal aralıkta genişleme	Var	12-240	49,77±42,43	44	0,438
	Yok	10-240	53,1±41,73	48	
Belirgin inferior alveoler kanal	Var	12-240	59,85±56,67	48	0,508
	Yok	10-240	47,76±33,28	46	
Persistan alveoler soket	Var	22-72	49,1±14,38	53	0,440
	Yok	10-240	52,39±44,48	44	

*p<0,05; SS: Standart sapma; Mann-Whitney U testi.

TABLO 6: İlaç türüne göre radyografik bulguların dağılımları (n=76).

Radyografik bulgular	Bifosfanat (n=70)	Denosumab (n=6)	p değeri
	n (%)	n (%)	
Osteoliz	38 (%54,3)	3 (%50)	1,000
Kortikal kemik erozyonu	27 (%38,6)	1 (%16,7)	0,404
Fokal kemik sklerozu	18 (%25,7)	4 (%66,7)	0,055
Diffüz skleroz	7 (%10)	0 (%0)	1,000
Sekestr	7 (%10)	0 (%0)	1,000
Lamina durada kalınlaşma	7 (%10)	1 (%16,7)	0,499
Periodontal aralıkta genişleme	24 (%34,3)	2 (%33,3)	1,000
Belirgin inferior alveoler sinir (n=59)	12 (%22,2)	1 (%20)	1,000
Persistan alveoler soket	10 (%14,3)	0 (%0)	1,000

Fisher's exact test.

Kullanılan antirezorptif ilacın uygulanma şekli ve radyografik bulgu görülme oranına bakıldığında, SC uygulama yapılan hasta sayısı çok az (3 hasta) olduğu için istatistiksel değerlendirme sadece oral ve IV uygulama şekilleri arasında yapılmıştır. İlacın uygulama şekline göre osteolizis görülme oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p=0,001; p<0,05). IV olarak uygula-

nan hastalarda osteolizis görülme oranı (%73,7), oral uygulama yapan hastalardan (%31,3) anlamlı şekilde yüksektir (p=0,000; p<0,05).

Kortikal kemik erozyonu görülme oranları açısından ilacın uygulama şekline göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmaktadır (p=0,000; p<0,05). IV yolla ilaç kullanan bireylerde kortikal kemik erozyonu görülme oranı (%60,5), oral uygula-

lama yapanlardan (%12,5) anlamlı derecede yüksektir ($p=0,001$; $p<0,05$).

Uygulama şekilleri arasında fokal kemik skleroz, diffüz skleroz, sekestr, lamina durada kalınlaşma, periodontal aralıkta genişleme, belirgin inferior alveoler sinir ve persistan alveoler soket görülme oranları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p>0,05$).

TARTIŞMA

İlk kez bifosfonat kullanımına bağlı çene osteonekrozu görülmesinden sonra farklı tip ilaçların etken olduğu İÇKON, son yıllarda giderek artan bir oral komplikasyondur. Bifosfonatların osteonekroz gelişiminde kemik metabolizmasındaki yeri açıklığa kavuşmamakla birlikte, diş çekimi ya da ağız içi travmaların İÇKON'nin etiyolojik faktörleri olabileceği bilinmektedir.^{3-5,9}

Çalışmamızda 3.079 hasta arasından 40 hastanın bifosfonat ve denosumab grubu ilaç kullandığı belirlenmiş ve bu hastalara ait panoramik radyografik bulgular değerlendirilmiştir. İÇKON ile ilgili önceden yapılmış çalışmalarla uyumlu olarak bu çalışmada da hastalığın 60 yaş üstü kadın bireylerde izlendiği (ortalama yaş aralığı 61,77) tespit edilmiştir.⁹

Antirezortif ajanlara yönelik yapılan çalışmalarda ilaçların osteoporoz, kanser metastazları, multipl miyeloma, osteogenezis imperfekta gibi farklı endikasyonlar, farklı ilaçlar ve farklı kullanım yolları olduğu bildirilmiştir.^{2-6,8-12,16,23} Çalışma grubundaki hastalarda en çok osteoporoz gözlenirken, en çok kullanılan ilacın zoledronat, en çok kullanım yolunun oral kullanım olduğunu gözlemlenmiştir. Bununla birlikte, osteoporozu olan hastalarda görülen radyografik bulgu sayısı, meme kanseri ve prostat kanseri olan hastalardan daha az bulunmuştur.

Ruggiero ve ark.nın yaptığı çalışmada, kanser tedavisinde denosumab kullanımı sonrası İÇKON görülme oranı %0,7-1,9 iken, osteoporoz tedavisinde kullanımı sonrası İÇKON oluşma riski %0,017-0,04 olarak bildirilmektedir.¹³

İÇKON'den en çok etkilenen bölgenin, çalışmamızla uyumlu şekilde mandibula posterioru olarak bulunmuştur.²⁶

Çalışmamızda İÇKON'ye dair panoramik radyografi bulguları, literatürde olduğu gibi çeneleri 6 ayrı bölüm ve 4 ayrı bölge şeklinde ayırarak belirlenmiştir.^{6,8,14,28} Panoramik radyografik belirtiler, en çok alt çenenin posteriorunda (Bölge 3) gözlemlenmiştir ve bu bulgu önceki çalışmalarla uyumludur. Panoramik grafilerde en sık gözlenen radyografik bulgu osteolizistir, yapılan diğer çalışmalarda da osteolizisin en sık gözlenen radyografik bulgu olduğu belirtilmektedir.^{6,14,15,28} Üst çene posterior bölgede (Bölge 1) panoramik radyografik bulgu görülme oranı, osteolizis, kortikal kemik erozyonu ve sekestr oranı en düşüktür.

İÇKON teşhisinde spesifik bir radyografik bulgu olmamasına rağmen, panoramik radyografi en çok istenen görüntüleme tekniğidir ve klinisyene temel radyografik bulgular hakkında değerli bilgiler verir.^{6,8} Ortodontomograflar, çenelerin kısa sürede gözlemlenmesini sağlar ve sensitivitesi daha fazla olan BT'ye göre daha düşük maliyet ve düşük radyasyon dozuna sahiptir. Bununla birlikte, BT veya KİBT'ler 3 boyutlu görüntü sağlayabilirler. MRG'nin, İÇKON lezyonlarında erken dönem belirtilerinin tespit edebilmesinde yardımcı olduğu savunulmaktadır.^{12,15,16,19,27,29} Ayrıca sintigrafi, tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi ve BT ile birlikte pozitron emisyon tomografi gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemleri de İÇKON görüntülemesinde kullanılan diğer yöntemlerdir.^{4,12,16,19,28,29}

Çalışmamızda, en çok tercih edilen yöntem olan panoramik radyografi kullanılmıştır. Panoramik grafiyle osteolizis, lamina durada kalınlaşma, kemik sklerozu gibi radyografik bulguların gözlemlenebildiği bilinmektedir.^{6,14,15,28,29} İÇKON hastalarında kimi zaman klinik bulgu olmadığı göz önünde tutulduğunda, özellikle nekrotik kemiğe yönelik klinik bulgu göstermeyen hastalarda panoramik radyografiyle erken radyografik değişikliklerin tanınması, potansiyel İÇKON hastalarının tanılanmasına katkıda bulunmaktadır.^{6,8}

Çeşitli çalışmalarda İÇKON'ye dair radyografik bulgular bildirilmiştir. İÇKON'nin radyografik bulguları spesifik olmamakla birlikte bu bulgular; osteolizis, fokal/diffüz skleroz, periodontal aralıkta genişleme, lamina dura kalınlaşması, belirgin alveoler soket, belirgin mandibular kanal, sekestr, peri-

radiküler radyolüseni, kortikal kemik erozyonu ve patolojik fraktür olarak belirlenmiştir.^{6,8,14,15,27-29} Çalışmamızda Cardoso ve ark.nın çalışmasıyla uyumlu olarak panoramik radyografi bulguları osteolizis, kortikal kemik erozyonu, periodontal aralıkta genişleme, fokal kemik sklerozu, belirgin mandibular kanal, peristan alveoler soket, lamina durada kalınlaşma, difüz skleroz, sekestr ve patolojik fraktür şeklinde incelenmiştir.⁶

Panoramik radyografik bulguların görülmesiyle ilaç kullanım süresi arasında önceki çalışmalarla uyumlu olarak bu çalışmada da anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir.^{6,8,14,28} Bununla birlikte, panoramik radyografik bulgularla bifosfonat ile denosumab grubu ilaçların türü bakımından anlamlı düzeyde bir ilişki saptanmamıştır. Ayrıca sekestr görülen hastaların yaş ortalamalarıyla ilaç kullanım süreleri daha uzundu.

Özellikle IV olarak kullanılan nitrojen içeren bifosfonatlar, nitrojen içermeyen bifosfonatlara göre daha yüksek oranda İÇKON oluşumuna neden olmaktadır. Oral bifosfonat kullanan osteoporoz hastalarında İÇKON görülme sıklığının %0,0038 ile %0,1 arasında olduğu, 4 yıldan uzun süreli oral bifosfonat kullanımı sonrası bu oranın %0,21'e yükseldiği belirtilmiştir.³ Yapılan çalışmalara göre İÇKON gelişimi için ilaç kullanım süresi ortalama zoledronat için 12-24 ay, pamidronat için 19-30 ay ve ibandronat için 13-21,5 ay olarak bildirilmiştir.^{30,31} Çalışmamızda, bifosfonat ve denosumab kullanan hastaların ilaç kullanım süreleri 10-240 ay arasında değişmektedir ve ilaç kullanım süresinin radyografik bulgu sayısı ile ilişkili olduğu ortaya konmuştur. Bulgularımız, literatür sonuçlarıyla uyumludur.^{18,19,27,32}

İÇKON'ye dair bazı görüntü bulguları, osteo-radyonekroz, osteomyelit, kemik metastazları gibi diğer kemik hastalıklarına büyük benzerlik gösterebilir, bu yüzden mevcut hastalıkla ilgili detaylı anamnez ve klinik muayene doğru teşhis ve tedavi planı için gereklidir.

Çalışmamızın sınırlılıkları arasında, örneklem sayısında erkek hasta sayısının az olması nedeniyle cinsiyete bağlı istatistiksel değerlendirmenin yapılamaması, denosumab grubu ilaç kullanan hasta sayısının az olması, SC ilaç uygulanan hasta sayısının yetersizliği, İÇKON'ye neden olabilecek ilaç kulla-

nan hastaların ilaç kullanımı öncesi dental problemlerin ya da anatomik varyasyonların bilinmemesi yer almaktadır.

Bifosfonatlarla kortikosteroidlerin birlikte kullanımı, kollajen doku yapısının bozulmasına neden olduğu için osteonekroz riskini artırmaktadır. Mevcut çalışmada, kortikosteroid ve bifosfonat grubu ilaçların kombine tedavisini gören hastalar bulursa da bu durumu açıklayacak yeterli sayıda hasta bulunmamaktadır.^{3,11,17,18}

SONUÇ

Son yıllarda kullanımı giderek artan bifosfonat ve denosumab gibi antirezorptif ilaçlara bağlı İÇKON oluşumu hakkında hekimler ve hastalar bilinçlendirilerek iş birliği içinde olmaları sağlanmalıdır. İÇKON oluşma riskine karşı hastanın korunması amacıyla bu tür ilaçların kullanımı öncesinde/sırasında/sonrasında hasta mutlaka diş hekimi tarafından kontrol edilmelidir. Diş hekimi, hastanın klinik muayenesinin yanı sıra radyolojik muayenesinde osteolizis, kortikal kemik erozyonu, periodontal aralıkta genişleme, fokal kemik sklerozu, belirgin mandibular kanal, peristan alveoler soket, lamina durada kalınlaşma, difüz skleroz, sekestr ve patolojik fraktür gibi bulgular var ise osteonekroz olasılığını göz önünde bulundurmalıdır.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

Yazar Katkıları

Bu çalışma tamamen yazarın kendi eseri olup başka hiçbir yazar katkısı alınmamıştır.

KAYNAKLAR

- Chen JS, Sambrook PN. Antiresorptive therapies for osteoporosis: a clinical overview. *Nat Rev Endocrinol*. 2011;6(8):81-91. [Crossref] [PubMed]
- Thayer ML. Radiographic evidence of treatment with bisphosphonates. *Br Dent J*. 2017;222(7):507-10. [Crossref] [PubMed]
- Duygu Çapar G, Cabbar F, Yalçın GM, Özçakır-Tomruk C. İlaçlara bağlı çene kemiği osteonekrozu: derleme [Medication related jaw osteonecrosis: review]. *J Dent Fac Atatürk Uni*. 2015;13:118-29. [Link]
- Yazıcı T, Şentürk MF, Koçer G. İlaça bağlı olarak çene kemiklerinde görülen osteonekroz (Mronj) [Medication related osteonecrosis of the jaws (Mronj)] SDÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi. 2017;8(2):50-7. [Crossref]
- Öztürk E, Saruhan N. İlaça bağlı olarak çene kemiklerinde görülen osteonekroz (Mronj) [Medication related osteonecrosis of the jaw (Mronj)]. *J Biotechnol and Strategic Health Res*. 2019;3(1):8-20. [Crossref]
- Cardoso CL, Barros CA, Curra C, Fernandes LM, Franzolin SO, Júnior JS, et al. Radiographic findings in patients with medication-related osteonecrosis of the Jaw. *Int J Dent*. 2017;2017:319 0301. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Hamadeh IS, Ngwa BA, Gong Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Cancer Treat Rev*. 2015;41(5):455-64. [Crossref] [PubMed]
- Rocha GC, Jaguar GC, Moreira CR, Neves EG, Fonseca FP, Pedreira EN. Radiographic evaluation of maxillofacial region in oncology patients treated with bisphosphonates. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;114(5 Suppl):S19-25. [Crossref] [PubMed]
- Sipahi-Çalış A, Efeoğlu C, Sezer B, Koca H. Kanser hastalarında bifosfonata bağlı osteonekroz (BRONJ): retrospektif çalışma [Biphosphonate-related osteonecrosis (BRONJ) in cancer patients: retrospective study]. *EÜ Dişhek Fak Derg*. 2018; 39(1):32-8. [Crossref]
- Kıvrak A, Hakiki H, Çongara-Kıvrak T, Cambazoğlu M. Bifosfonat kullanımına bağlı mandibulada gelişen osteonekroz ve tedavi yaklaşımı: olgu sunumu [Osteonecrosis of the mandible related to bisphosphonate: report of one case]. *A.Ü. Diş Hek Fak Derg*. 2017; 44(2):101-8. [Link]
- Ergün S, Güneri P, Koca H. Çene kemiklerinin yeni tehlikesi: bisfosfonatlar [A new threat for the jaws bones: bisphosphonate]. *Cumhuriyet Üniv Diş Hek Fak Derg*. 2008;11(2):134-9. [Link]
- Soğur E, Önem E, Bakı B. Bisfosfonat kullanımına bağlı çene kemiğinde gelişen osteonekroz: etyoloji, risk faktörleri, tanı kriterleri ve tedavi alternatifleri [Biphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: etiology, risk factors, diagnostic criteria, treatment alternatives]. *Atatürk Üniv Diş Hek Fak Derg*. 2012;22(1):83-95. [Link]
- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw—2014 update. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014; 72(10):1938-56. Erratum in: *J Oral Maxillofac Surg*. 2015;73(7):1440. Erratum in: *J Oral Maxillofac Surg*. 2015; 73(9):1879. [Crossref] [PubMed]
- Koth VS, Figueiredo MA, Salum FG, Cherubini K. Interrelationship of clinical, radiographic and haematological features in patients under bisphosphonate therapy. *Dentomaxillofac Radiol*. 2017; 46(4):20160260. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Klingelhöffer C, Klingelhöffer M, Müller S, Ettl T, Wahlmann U. Can dental panoramic radiographic findings serve as indicators for the development of medication-related osteonecrosis of the jaw? *Dentomaxillofac Radiol*. 2016;45(5):20160065. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Phal PM, Myall RW, Assael LA, Weissman JL. Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2007;28(6):1139-45. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Onur ÖD, Sofuyev N. Çenelerde bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekrozdan korunma ve tedavi yöntemleri [Prevention and treatment methods from osteonecrosis due to the use of bisphosphonates in the jaws]. *Dergi Bilimsel*. 2011:62-8. [Link]
- Onur ÖD, Kurtuluş B, Çevik P. Bifosfonat kullanan hastalarda oral cerrahi uygulamalarda karşılaşılabilecek sorunlar ve tedavisi [Oral complications and treatments in patients receiving bisphosphonates]. *İstanbul Üniv Diş Hek Fak Derg*. 2009;43(3-4):113-22. [Link]
- Karaçelebi E, Öztürk M. Oral ve maksillofasial cerrahide bifosfonatlar ve bifosfonatla ilişkili çene osteonekrozu tedavisinde yeni yaklaşımlar [Biphosphonates and new treatment approaches of biphosphonate related osteonecrosis of the jaws in oral and maxillofacial surgery]. *ADO Klinik Bilimler Derg*. 2012;5(4):1052-62. [Link]
- Kalra S, Jain V. Dental complications and management of patients on bisphosphonate therapy: a review article. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2013;3(1):25-30. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Soydan SS, Veziroğlu-Şenel F, Araz K. Bifosfonata bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekrozun patogenezi ve tedavisi [Pathogenesis and treatment of biphosphonate induced osteonecrosis of the jaws]. *Hacettepe Diş Hek Fak Derg*. 2009;33(3):61-8. [Link]
- Yifat M, Hila E, Avraham H, Inchingolo F, Mortellaro C, Peleg O, et al. Histologic and radiographic characteristics of bone filler under bisphosphonates. *J Craniofac Surg*. 2019; 30(4):1085-8. [Crossref] [PubMed]
- Farzeen T, Mirza AA, Tauseef D, Mahar A. Bisphosphonates and the field dentistry. *European J Gen Dent*. 2014;3(1):11-6. [Crossref]
- American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate therapy: expert panel recommendations. *J Am Dent Assoc*. 2006;137(8):1144-50. [Crossref] [PubMed]
- Borromeo GL, Tsao CE, Darby IB, Ebeling PR. A review of the clinical implications of bisphosphonates in dentistry. *Aust Dent J*. 2011; 56(1):2-9. [Crossref] [PubMed]
- Balta O, Kurnaz R, Aytekin K, Aşçı M, Gedikbaş M, Bostan B. Dev hücreli kemik tümöründe denosumab tedavisinin yeri: literatürün gözden geçirilmesi [Denosumab therapy in giant cell bone tumor: review of literature]. *Acta Oncologica Turcica*. 2017;50(3):250-8. [Crossref]
- Devlin H, Greenwall-Cohen J, Benton J, Goodwin TL, Littlewood A, Horner K. Detecting the earliest radiological signs of bisphosphonate-related osteonecrosis. *Br Dent J*. 2018; 224(1):26-31. [Crossref] [PubMed]
- Treister N, Sheehy N, Bae EH, Friedland B, Lerman M, Woo S. Dental panoramic radiographic evaluation in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Oral Dis*. 2009;15(1):88-92. [Crossref] [PubMed]
- Hutchinson M, O'Ryan F, Chavez V, Lathon PV, Sanchez G, Hatcher DC, et al. Radiographic findings in bisphosphonate-treated patients with stage 0 disease in the absence of bone exposure. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010; 68(9):2232-40. [Crossref] [PubMed]
- Mücke T, Krestan CR, Mitchell DA, Kirschke JS, Wutzl A. Bisphosphonate and medication-related osteonecrosis of the jaw: a review. *Semin Musculoskelet Radiol*. 2016;20(3):305-14. [Crossref] [PubMed]
- Thumbigere-Math V, Sabino MC, Gopalakrishnan R, Huckabay S, Dudek AZ, Basu S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical features, risk factors, management, and treatment outcomes of 26 patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(9): 1904-13. [Crossref] [PubMed]
- Barngkei I, Halboub E, Almashraqi A. Effect of bisphosphonate treatment on the jawbone: an exploratory study using periapical and panoramic radiographic evaluation. *Oral Radiol*. 2019;35(2):159-70. [Crossref] [PubMed]