

Bifosfonatlarla İlişkili Çene kemiği Nekrozunda Düşük Doz Lazer Terapisinin Etkisi Üzerine Durum Değerlendirmesi

A Review of Effects of Low-Level Laser Therapy On Bisphosphonate-Related Jaw Necrosis

Cennet Neslihan Eroğlu*, Mehmet Nuri Yüksek

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Van

ÖZET

Bifosfonata bağlı gelişen çene osteonekrozları, tedavisi oldukça zor olabilen, klinik başarı için farklı arayışların uzun zamandır devam ettiği bir konudur. Düşük doz lazer terapisinin çene osteonekrozlarında kullanımı son 11 yıldır alternatif tedavi seçenekleri arasında yer almaktadır. Fakat gerçekten tek başına ya da destekleyici bir tedavi yöntemi mi olduğu netleşmemiştir. Bu nedenle bu literatür derlemesinde bifosfonata bağlı gelişen çene nekrozlarının tedavisinde 2006-2017 yılları arasında yapılan düşük seviyeli lazer terapi uygulamalarının sonuçları sunulmuştur.

Anahtar Kelimeler: Bifosfonat, nekroz, çene, düşük doz lazer terapisi

ABSTRACT

Seeking different therapeutic options for clinical success in bisphosphonate-related jaw osteonecrosis, the treatment of which may be considered difficult, is an ongoing issue for a long time. The use of low level laser therapy in jaw osteonecrosis has been among the alternative treatment options for the last 11 years. However, it remains unclear if low level laser therapy is indeed a single treatment or a supportive therapy. Thus, in this literature review, the outcomes of applications of low level laser therapy performed for the treatment of bisphosphonate-related jaw necrosis between 2006 and 2017 are presented.

Key Words: Bisphosphonates, osteonecrosis, jaw, low-level laser therapy

Giriş

Bifosfonata bağlı çene kemiklerinde gelişen osteonekroz (BBÇO), ilk olarak 2003 yılında tanımlanmıştır (1). AAOMS'un 2014 te yaptığı güncelleme ile bifosfonata bağlı çene kemiği nekrozları "ilaca bağlı çene kemiği osteonekrozları" başlığı altında değerlendirmeye alınmıştır (2). Bifosfonatlar, inorganik pirofosfat analogları olup kemiğin metabolik hastalıklarında oldukça yaygın kullanılan ilaçlardır. Bifosfonatlar, osteoklastları inhibe ederek kemik rezorpsiyonunu engellerler. Bunun sonucunda osteoblast-osteoklast dengesi ve dolayısıyla yeni kemik oluşumu da bozulur (3,4).

Özellikle son on yıldır bifosfonatlar, osteoklastik aktivite üzerinde inhibitör etkileri ve anti-anjiyojenik özellikleri nedeniyle kemik metastazlarıyla seyreden meme, prostat, akciğer kanserleri, multiple myeloma gibi malignitelerin; osteoporoz, osteopeni, Paget

hastalığı, osteogenezis imperfekta gibi hastalıkların standart tedavisinde kullanılmaktadır (5).

Bifosfonatların tedavi amaçlı kullanımları esnasında istenmeyen yan etkiler de ortaya çıkar. Bifosfonatların, osteoblastların yeni kemik oluşturmasını ve yenilenmesini inhibe ettiklerinden kemik iyileşmesi üzerinde olumsuz etkileri olduğu bilinmektedir. Buna ek olarak serum kalsiyum seviyesini de azaltırlar. (6). Bifosfonat tedavisi uygulanan bireylerde osteonekroz görülme sıklığının %1-21 arasında değiştiği bildirilmiştir (7,8). Literatürlerde en sık rapor edilen yan etkisi mandibula ve maksillada avasküler kemik nekrozuyla karşılaşılmasıdır. Bunun yanında vücutta diğer kemiklerde böyle bir durum gözlenmemektedir (9). Çenelerde bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekroz sadece kemik döngüsünün ve yapımının eksikliğinden değil, aynı zamanda kemikte kemik iskemisine neden olan damarsal bozulmalarla birlikte

*Sorumlu Yazar: Cennet Neslihan Eroğlu, Van Yüzüncü Yıl Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Cerrahisi AD, Kampüs/Van

E-mail: neslihanakca2003@yahoo.com, Tel: 0 (532) 608 44 85 Faks: 0 (432) 225 17 47

Geliş Tarihi: 15.12.2017, Kabul Tarihi: 30.10.2018

hücrel komponentlerin de bozulmasından kaynaklanmaktadır (10).

Osteonekrozun daha çok çene kemiklerinde görülmesinin diğer bir nedeni olarak, bu kemiklerin diğerlerinden farklı olarak sıklıkla maruz kaldığı travma nedeniyle üzerlerindeki ince periost ve mukozanın bütünlüğünün kolaylıkla bozularak mikroorganizmaların bölgeye yerleşmesine imkan sağlamasına bağlı olduğu düşünülmektedir (7,11,12). Maksilla ve mandibula vücutta kemik turnover hızı en yüksek kemiklerdendir, bifosfonat tutulumuna bu yüzden daha meyillidir. Mikroflora bakımında da zengin olduğu için kontaminasyonu kolaydır (13,14).

BBÇO tedavisinde standart stratejiler lokal ve sistemik antibiyotik uygulamayla birlikte cerrahi girişimleri içerir (15). Son zamanlarda bu standart protokole destek niteliğinde uygulanan düşük doz lazer terapisinin doku iyileşmesini arttırdığı ve lokalize ağrıyı azalttığından bahsedilmektedir (16).

Düşük doz lazer terapisinde (DDL'T) kemik üzerinde lazerin biyostimülasyon etkisi organik kemik matriksini genişletmek, osteoblastların mitotik kapasitesini artırmak, proliferasyonunu ve diferansiyasyonunu stimüle etmek ve diferansiye osteoblastların sayısını ve aktivitelerini artırmak yoluyla olmaktadır. DDL'T genel olarak noninvaziv bir metot olarak antibakteriyel ve proanjiojenik etkileri olan yumuşak ve sert doku üzerinde biyostimülatif etkisiyle literatürde yer almaktadır (17,18).

Bu çalışmada şimdiye kadar yapılan klinik çalışma sonuçları değerlendirilerek bifosfonatların tedavisi için kullanılmakta olan düşük doz lazer terapisinin tek başına veya destek tedavi yöntemi olarak kullanımının etkinliği üzerine bir durum değerlendirmesi yapılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

İnternet ortamında "Pubmed" veri tabanında "bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene nekrozu tedavisinde düşük doz lazer terapisi uygulamasına ilişkin literatür taraması gerçekleştirildi. Tarama sırasında "bisphosphonates", "osteonecrosis", "low-level laser therapy", "laser" anahtar kelimeleri kullanılmıştır. Bifosfonata bağlı gelişen nekroz vakalarındaki insan üzerindeki klinik olgu ve çalışma gruplarındaki tedavi değerlendirmesi yapılmış çalışmalar taranmıştır. Çalışmaların derlemeye dahil edilme kriteri, tam metne ulaşılabilirlik, tedavide düşük doz lazer tedavisinin uygulanması, lazer tipi, lazer doz ve uygulama parametrelerinin tam ve açık olarak belirtilmiş olması, tedavi seanslarının sayısının belirtilmiş olması, hastalığın bifosfonat kullanımına bağlı geliştiğinin belirtilmiş olması olarak

belirlenmiştir. Konuyla ilgili derlemelere, düşük doz lazer terapisi kullanılmayan vakalara ve araştırmalara, hücre kültürü ve hayvan çalışmalarına tabloda yer verilmemiştir.

Yapılan tarama sonucunda 2006-2017 arasında yapılmış 21 tane klinik çalışmaya rastlanmıştır. 2006 öncesinde DDL'T'nin BBÇO tedavisinde kullanılmadığı görülmüştür. Çalışmanın esas temelini 20 çalışma (18-37) oluşturacak şekilde, araştırmacılar, yapıldığı yıl, çalışma tipi hakkında kısa bilgi, lazerin, tipi dalga boyu, enerji yoğunluğu/güç, uygulama süreleri, uygulama sıklığı ve sonuçlarına Tablo-1'de yer verilmiştir. 2006 yılında yayınlanan çalışmanın da tam metnine ulaşılamadığı için çalışmaya dahil edilmemiştir (38).

İncelenen çalışma sonuçları içinde çalışmaların % 20'sinde DDL'T'nin destekleyici bir tedavi seçeneği olduğu (19,23,32,34), %55'sinde DDL'T uygulamalarıyla kombine uygulanan yöntemlerin daha başarılı olduğu (18,20,21,22,24-27,29,31,33) ve % 25'inde DDL'T'nin tek başına yeterli olduğu bildirilmiştir (28,30,35,36,37).

Tartışma

BBÇO olguları antimikrobiyal kemoterapi ve beraberinde yapılan minör debridman tedavisine çoğu zaman olumlu yanıt vermez (39). Bu nedenle BBÇO tedavi için alternatif arayışları halen devam etmektedir. DDL'T'nin farklı hücre tipleri üzerine olumlu etkisi birçok in vivo ve vitro çalışmada ortaya konmuştur (16,40,41).

DDL'T'nin fibroblastlar üzerine etkisi incelendiğinde; 2-4 J/cm² gibi düşük dozda hücre proliferasyonu ve β-FGF üretiminde artışa neden olurken, dozun 16 J/cm² den fazla olması durumunda her iki olayı da baskıladığı bildirilmiştir (42). Bayram H ve ark'nın osteoblast benzeri hücrelerde yaptığı çalışmada 2,5 J'lük enerjinin bifosfonatın sitotoksitesine rağmen hücre fonksiyon ve proliferasyonu için ılımlı bir artış sağlayabileceği gösterilmiştir (40). İncelenen çalışmalarda bu aralığın dışındaki enerji yoğunluğu ile çalışıp DDL'T'nin başarılı olduğu sonucuna ulaşanlar da vardır (Tablo-1). Birim alana düşen enerji yoğunluğu bu tip çalışmalarda klinik tedavilere yön verebilecek önemli bir parametre olmasına rağmen düşük doz lazer uygulamaları için net bir protokolden bahsetmek halen mümkün görünmemektedir.

Güç ve güç yoğunluğu üretici firmanın lazer için önerdiği biyostimülasyon değerleriyle ve süreleriyle çalışılan/oluşan bir parametredir. Uygulanan güç yoğunluğu da aynı şekilde burada incelenen birçok çalışma için farklı değerlerdedir. Çalışmaların çoğunda uygulanan lazerin güç yoğunluğu belirtilmemiş olup

Tablo 1. Literatürde bifosfonat nekrozu modelinde yapılan düşük seviyeli lazer çalışmalarına ait protokoller ve sonuçlar

	İlk Yazar/Yayın tarihi	Çalışma tipi	Dalga Boyu	Enerji Yoğunluğu/Güç	Uygulama Sayısı	Lazer Tipi	Sonuçlar
1	Momesso GAC ve ark 2017 (15)	Vaka raporu	810nm	25J/cm ² -7sn 0.3-0.5 W/cm ² 50J/cm ² -14 sn	24 seans	InGaAIP	DDLT+cerrahi +medical tedavi başarılı bulunmuştur
2	Weber JBB ve ark 2017 (36)	Hayvan çalışması Kontrol, İlaç, 2 Deney grubu (DDLT)	685nm 830nm	0.3 W, 67J/cm ² , 5W/cm ² , 134sn, 4J 0.9W, 67.5J/cm ² , 15W/cm ² ,45sn, 4J	15 gün 24 saatte 1	GaAlAs	Kırmızı (685 nm) ve kızılötesi (830 nm) aralıktaki bir diyet lazer ile DDLT, kemik ve yumuşak doku onarımı süreci üzerinde pozitif bir etkiye sahiptir ve aralarında önemli bir fark yoktur.
3	Minamisako MC ve ark. 2016 (16)	Vaka raporu	660nm (fotodinamik terapi) 808nm (DDLT)	100mw 142j/cm ² 4j 40 sn/nokta 100mw 142j/cm ² , 4j	37 seans	Diyot	DDLT ve fotodinamik terapi, BBÇO tedavisinde yardımcı bir yöntem olabilir
4	Heggendorn FL ve ark. 2016 (17)	Vaka raporu	790 ila 830 nm	4j 140j/cm ² 100mw 40sn/nokta	5 haftalık seans		Medikal protokol+DDLT uygulaması ile başarılı sonuç alınmıştır
5	Mergoni G ve ark 2016 (37)	Hayvan çalışması Kontrol:5 Lazer:5 Tedavi:10 Tedavi+lazer:10	1064 nm	14.37 j/cm ² 1.25 w 5dak	Dış çekim bölgelerine 0. 2. 4. ve 6. Günlerde	Nd:YAG	DDLT ve DDLT+tedavi diğer gruplara göre daha başarılıdır
6	Akyol UK ve ark. 2015 (38)	Hayvan çalışması 60 Wistar rat Control:20 Aln:20 Aln+lazer:20	808 nm	0.1W 20 sn 0.1w/cm ²	0, 2, 4, 6 ve 8. günlerde	GaAlAs	Bifosfonat ile DDLT birlikte kemik iyileşmesinde olumlu etkiye sahiptir.
7	Bayat M ve ark. 2015 (39)	Hayvan çalışması 54 Wistar rat Kontrol, alendronat, DDLT, alendronat+DDLT	890 nm	0,972 j/cm ² 1,08 w 1,08w/cm ²			DDLT ve alendronate uygulaması olumlu etkiye sahiptir
8	Fridoni M ve ark. 2015 (40)	Hayvan çalışması 9 grup (4 overiektomize 4 deksametazon	890 nm	0,972j/cm ² 1.08mW/cm ² 1.08Mw 900sn	8 hafta boyunca 3 gün	Diyot	Pulsed wave DDLT kemiklerin biyomedikal

*tedavili,
1 sağlıklı)*

*parametlerini
artırmadı. DDLT,
alendronate tedavisi
ile ilişkili olarak
ovariektomiye
modelde daha
belirgin etki
yaratmıştır*

9	Vescovi P ve ark. 2015 (18)	Grup1:21 hasta 49 diş çekimi Grup2:15 hasta 32 diş çekimi	1064 nm	7j/cm2 1,25w 1 dk 1562.5W/cm ²	5 uygulama	Nd:YAG	DDLT+cerrrahi protokol güvenilir bir tekniktir
10	Walter C ve ark. 2015 (43)	Hücre kültürü	670nm	280mw 60 sn	1 seans	Diyot	DDLT nin destekleyici bir terapi olarak kullanılması olumlu sonuşlanacaktır.
11	Porcaro G ve ark. 2015 (19)	Vaka raporu 1 hasta	890 nm	2.5w pulse mod 80msn stop 20 msn aktif 1dk	23 seans	Nd:YAG	Tıbbi tedavi ile ilişkili DDLT başarılı olmuştur
12	Lee JY ve ark. 2015 (44)	Hücre kültürü	808 nm	80mw 1.2j/ cm2	1 kez	GaAlAs	DDLT faydalı olabilir.
13	Basso FG ve ark. 2014 (13)	Hücre kültürü	708 nm	0,025 w 0.5, 1.5, 3, 5 ve 7 j/cm2 40-560sn	24 saatte 3 kez 6 seans	InGaAs P	DDLT sınırlı etkiye sahiptir
14	Altay MA ve ark. 2014 (20)	11 hasta retrospektif çalışma	808 nm	0.5w 5j/cm2 10sn	Cerrahi sonrası 1, 3, 5, 7 ve 10. günler	GaAlAs	DDLT tedavide güçlü destekleyici yöntem olabilir
15	Vescovi P ve ark. 2013 (21)	217 hasta 589 diş çekimi	1064 nm	1,25 w 7j/cm2 1 dk	5 defa	Nd:YAG	Antibiyotik ve DDLT ile diş çekimi sonrası BBO nlemede etkili olabilir.
16	Bayram H ve ark. 2013 (45)	Hücre kültürü	808 nm	10 sn 0.25W veya 0.5W	24 saat veya 48 saat sonra 1 kere	Diyot	DDLT, osteoblastların iyileşmesini arttırarak BBO tedavisi için yararlı bir destekleyici yöntem olabilir
17	Garcia VG ve ark. 2013	Hayvan alışması 100 Wistar rat 1:control	660 nm	24 j 0.4285 w/cm ²	1 seans	GaAlAs	DDLT ile birlikte bifosfonat tedavisi gören ratların

(41)	2:overiektomize(Ovx) 3:Ovx DDLT ile tedavi edilen 4:Ovx bifosfonat ile tedavi edilen 5:Ovx+DDLT						<i>kalvarasındaki defektlerin iyileşmesinde etkili olmuştur.</i>
18	Vescovi P ve ark. 2012 (22)	151 hastayı içeren rapor	1064nm	1,25 w 268,57 w/cm ² 1 dk	5 seans	Nd:YAG	Cerrahi tedaviye ek olarak uygulanan DDLT başarılı sonuçlanabilir
19	Martins MA ve ark. 2012 (23)	22 hasta klinik:3 cerrahi:5 PRP+DDLT:14	660 nm	40 mw 6sn 6j/cm ²	DDLT ilk günden mukozal iyileşme görülünce ye kadar devam etti.	InGaAIP	PRP+DDLT başarılıdır
20	Vescovi P ve ark. 2012 (24)	Antibiyotik Antibiyotik+ DDLT Antibiyotik+ cerrahi Antibiyotik +cerrahi+DDLT Antibiyotik+ lazer cerrahi+ DDLT	1064 nm	1,25w 1dk 14,37j/ cm ²	5 seans	Nd:YAG	DDLT ile birlikte Er: YAG lazerle erken konservatif cerrahi yaklaşımla yönetimi ve yaşam kalitesi için tek başına medikal tedavi ile karşılaştırıldığında daha etkili olarak düşünülebilir.
21	da Guardo MG ve ark. 2012 (25)	Vaka raporu	860nm	70mw 4,2j/ cm ²	5 seans	GaAlAs	DDLT doku iyileşmesi ve ağrılı semptomların hafifletilmesi üzerinde pozitif bir etkiye sahiptir.
22	Vescovi P ve ark. 2012 (26)	Medical:12 Medikal+DDLT:27 Combine antibiyotik+cerrahi: 17 Combine antibiyotik+cerrahi(lazer destekli)+DDLT:45	1064 nm	1,25w 1dk 14,37j/ cm ²	5 kez	Nd:YAG	Medikal tedavi, cerrahi (lazerle destekli) tedavi ve DDLT'yi temel alan kombine bir yaklaşımla yüksek başarı oranı elde etmek mümkündür.
23	Luomane n M ve	Vaka raporu	1064	1,25w	9 seans	Nd:YAG	Lazer tedavisi ile başarılı sonuç

	ark. 2012 (27)		nm	1,555w/cm ² 167,94j/cm ²			alınmıştır.
24	Atalay B ve ark. 2011 (28)	Lazer grubu:10 Cerrahi grubu:10	1,064 nm	0,25 w 1 dk 6,25j/cm ²	Gün aşırı 5 defa(10 gün)	Nd:YAG	Lazer cerrahisi +DDLT başarılıdır.
25	Romeo U ve ark. 2011 (28)	12 hasta	650nm 910nm	0.053j/ cm ² 15 dk	2 hafta boyunca 5 kez	GaAs	DDLT, BBÇO ile ilişkili ağrının tedavisini desteklemek için geçerli bir teknik olabilir.
26	Manfredi M ve ark. 2011 (30)	25 hasta Vaka serisi	1,064 nm	268.57 W/ cm ² 1.25 W 1 dk	2 ay boyunca haftada bir	Nd:YAG	BBÇO gelişen hastalar için erken cerrahi ve DDLT önerilmektedir.
27	Kan B ve ark. 2011 (31)	Vaka raporu 2 hasta	808nm 1064nm	0,5w 1,25w 120sn	0. ve 2. günler 2 seans	Diyot ve Nd:YAG	Destekleyici tedavi seçeneği olarak etkinliği bildirilmiştir.
28	Scoletta M ve ark. 2010 (32)	20 hasta Prospektif çalışma	904 nm	28,4j/cm ²	10 seans. 20 gün boyunca: ilk haftasında dört, 2. haftada üç ve sonrasınd a üç kere.	GaAs	DDLT halihazırda BBÇO'lu hastalar için olası bir tedavi olarak görünmektedir.
29	<i>Diniz JS ve ark. 2009 (42)</i>	<i>Hayvan çalışması 1:control 2:overektomize ratlar 3:lazer ile tedavi 4:bifosfonat ile tedavi 5:bifosfonat+ lazer</i>	830nm	50mw 4j/ cm ² 30 sn	8 hafta 48 saatte bir 28 seans	GaALAs	DDLT , ovarietomi nedeniyle vertebral osteopeni tersine çevirmek için en iyi yöntem olarak sonuçlanmıştır.
30	Vescovi P ve ark. 2008 (33)	Medical:8 Cerrahi:6 Medical+ DDLT:6 Medical+cerrahi+D DLT:8	1064nm	1,25w 1 dk 1555w/cm ² 167.94j/ cm ²	2 seans	Nd:YAG	Lazer tedavisinin, BBÇO tedavisini iyileştirecek bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir.
31	Vescovi P ve ark. 2007 (34)	Medical Cerrahi Medical+DDLT Medical+cerrahi+D DLT	1064 nm	1,25w 1555w/cm ² 167,94j/ cm ²	5 seans	Nd:YAG	DDLT uygulamasının daha iyi olabileceği sonucuna varılmıştır
32	Merigo E	Vaka raporu 29				Nd:YAG	

ve ark.
2006 (35)
hasta
3 grup
Medikal tedavi
Cerrahi tedavi
DDL T

minimum 0.3 W/cm² (18) ile maksimum 1562.5 W/cm² (21) arasında değerlerin kullanıldığı görülmüştür. Sıklıkla lazer gücü olarak 1.25 Watt, uygulama süresi olarak da 1 dakikalık uygulamaların yapıldığı tespit edilmiştir (Tablo-1). Bu nedenle çalışmalarda sıklıkla kullanılan güç ve uygulama süresi şeklinde bir ifade kullanılmıştır.

DDL T uygulama seans sayısı minimum iki seans olarak rapor edilmiştir (Tablo-1). Uygulamaların seans sayısının mukozal iyileşmenin tamamlanmasına bağlı olarak ayarlandığı çalışmalar da mevcuttur (22,26). Uygulama seans sayısındaki farklılıklar konusunda araştırmacıların sıklıkla en az 5 seanslık uygulamalara yöneldiği görülmüştür (Tablo-1). DDL T'nin biyostimülatif etkisinin tam olarak gözlenmesi için tekrar seanslarının gerekliliği çalışmalarda net bir dille ifade edilmemiş olmasına rağmen klinik kontrollerin devam ettiği müddetçe lazerin biyostimülatif etkisinden faydalanmak iyi bir tercih olabilir.

Çalışmaların sonuçları genel olarak DDL T'nin BBÇO tedavisinde başarılı olduğu ya da iyileşmeye katkısı olduğu yönündedir. Bununla birlikte tek başına DDL T'nin yeterli olduğunu savunanlar (30,32,35), antibiyotik tedavisine ek uygulanan DDL T'nin başarılı olduğunu savunanlar (18,20,24,31), cerrahi tedaviye ek uygulandığında (21,25,31,34,36), medikal tedavi+cerrahi tedavi+DDL T (18,22,23,28,34), DDL T+antibiyotik+cerrahi tedavi+antimikrobiyal fotodinamik terapi (19) veya medikal tedavi+cerrahi tedavi+DDL T + plateletten zengin plazmayla (26) başarılı sonuçlar olduğunu savunanlar şeklinde bir ayrım yapılabilmektedir. Buna karşın DDL T'nin limitli bir iyileşme sunduğunu ya da standart protokollerle (antibiyotik/cerrahi) arasında bir fark olmadığı sonucunu rapor eden araştırmacılar da vardır (31,33). DDL T'nin tek başına BBÇO tedavisi için yeterli bir tedavi olabileceğini gösteren çalışma sayısı halen çok azdır (30,32,35). Genel görüş DDL T'nin destek tedavi olarak fayda sağladığı yönündedir (Tablo-1). BBÇO gelişen hastalarda konak direncinin düşük olması ve debridmanın gerekliliği düşünüldüğünde DDL T'nin yeterli olmaması normal karşılanabilir. Sonuçlar değerlendirildiğinde medikal tedavi, cerrahi tedavi ve DDL T'nin kombine uygulanması popüler olan ve etkisi daha kesin olan tedavi seçeneğidir.

Diğer taraftan BBÇO vakaları lazer cerrahisiyle tedavi edildiğinde, cerrahi dozdaki lazerin de bakterisidal ve biyostimülatör etkisi olduğunu savunan, postoperatif

iyileşme için olumlu etkilerinden bahseden araştırmacılar vardır (43).

Hayvan deneyleri sonucunda bir bifosfonat olan alendronatın yarılanma ömrü yaklaşık 10 yıl olarak bildirilmiştir. Son alınan dozdan 8 yıl sonra idrarda bifosfonat atılımı saptanmıştır (44-46). Bu nedenle bifosfonat kullanımı tamamlansa bile belirtilen süre içinde vücutta halen ilaç rezervuarı devam ettiğinden nekroz ihtimali göz önünde bulundurulmalıdır. Geçmişinde bifosfonat kullanım hikayesi bulunan diş çekimi veya kemik doku içerikli cerrahi geçiren hastalara DDL T'nin profilaktik olarak uygulanması kemik iyileşmesi için iyi bir strateji olabilir. Destekler nitelikte hayvan çalışmalarında bifosfonat kullanımı esnasında kemik iyileşmesi üzerine düşük doz lazer uygulamalarının başarısı araştırılmış ve profilaktik DDL T'nin profilaktik uygulamasının nekrozun önüne geçebileceği ve kemik iyileşmesine katkıda bulunduğu yönünde sonuçlar sunulmuştur (Tablo-1).

Değerlendirilen çalışmaların bir kısmının vaka raporlarından oluşması (hasta sayısı ve daha çok yöntemin klinik başarısı hakkındaki yorumlar üzerine kurgulandığı için tarafsız doğru sonuca ulaşma konusunda yanlılığı oluşturabilir), konuyla ilgili yapılan klinik çalışmaların yetersizliği, tüm hastaların bifosfonat kullanma doz ve sürelerinin net belirtilmemesi veya hiç belirtilmemesi, hastalıkta konak faktörüne bağlı bireysel cevap ve iyileşme tablolarındaki farklılıkların varlığının tartışılmaması bu çalışmadaki limitasyonlardır. Konuyla ilgili hayvan çalışmaları ve hücre kültürü çalışmaları olduğu düşünülse de insan metabolizmasındaki farklılıklar nedeniyle tam olarak kliniğe yansıtacak sonuçlardan bahsetmek mümkündür denemez. Bu nedenle klinik çalışmalarının sayısının artması bu hastalığın önlenmesi ve tedavisinde ideal protokolü oluşturmak adına gereklidir.

Sonuç olarak, Çalışma limitleri dahilinde incelenen literatürler ışığında lazer ışınının tam etkisinin hedef dokuya ulaşabilmesi için ilk olarak nekrotik dokunun cerrahi yöntemlerle uzaklaştırılması BBÇO vakalarında ilk basamağı oluşturmalıdır. Tedavi esnasında da sistemik yolla bölgenin dezenfeksiyonu sağlanmalıdır. Yoğun mikroorganizma varlığında tedavi başarılı olmayacaktır. Daha sonra 1,25 Watt güçle 1 dakikalık ışınlamalarla DDL T uygulamasının minimum 5 seans olacak şekilde belirli aralıklarla

tekrarlanarak sonlandırılması uygun bir tedavi seçeneği olarak düşünülebilir.

Kaynaklar

1. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and Zoledronate (Zometa) Induced Avascular Necrosis of The Jaws: A Growing Epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61:1115-1118.
2. Ruggiero S, Dodson T, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 Update. *JOMS*, 72,10:1938-1956
3. Favia G, Piattelli A, Sportelli P, Capodiferro S, Iezzi G. Osteonecrosis of the posterior mandible after implant insertion: a clinical and histological case report. *Clin Implant Dent Relat Res*. 2011 Mar;13(1):58-63.
4. Madrid C, Sanz M. What impact do systemically administrated bisphosphonates have on oral implant therapy? A systematic review. *Clin Oral Implants Res*. 2009 Sep;20 Suppl 4:87-95.
5. Çömez K, Şen V, Aslan G. Bifosfonat Kullanımına Bağlı Mandibulada Osteonekroz: Olgu Sunumu. *Üroonkoloji Bülteni*.2009,13:255-257.
6. Marx RE. Oral & Intravenous Bisphosphonates-Induced Osteonecrosis of the Jaws:History, Etiology, Prevention and Treatment. Quintessence Publishing (IL), 1st ed. 2006.
7. Reilly MM. Osteonecrosis of the jaw in a patient receiving bisphosphonate therapy. *Oncol Nurs Forum*, 2007,34;2:301-305.
8. Bamias A, Kastiritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8580-7.
9. Fugazzotto PA, Lightfoot WS, Jaffin R, Kumar A. Implant placement with or without simultaneous tooth extraction in patients taking oral bisphosphonates: postoperative healing, early follow-up, and the incidence of complications in two private practices. *J Periodontol*. 2007 Sep;78(9):1664-9.
10. Adornato MC, Morcos I, Rozanski J. The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *J Am Dent Assoc*. 2007 Jul;138(7):971-7.
11. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*. 2006 May 16;144(10):753-61. Review.
12. Zafersoy Akarlan Z, Altundağ Kahraman S. Kemik metastazı yapmış prostat kanseri tedavisinde kullanılan bifosfonata bağlı gelişen osteonekroz: Vaka Raporu ve Literatür Derlemesi. *Atatürk Üniv. Diş. Hek. Fak. Derg*. 2008 18 (3):105-110.
13. Akgül C. Bifosfonatlar ve çene kemiği üzerindeki etkileri, Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Bitirme Tezi, İzmir, 2015 pp 12
14. Banzragch M. Multiple myeloma tanılı hastalarda serum CTX düzeyi ve kullanılan bifosfonat tedavisi sonrası oluşan çene nekrozu insidansı ile serum CTX düzeyi ilişkisi Tıpta Uzmanlık Tezi İstanbul 2010
15. Migliorati CA, Woo SB, Hewson I, Barasch A, Elting LS, Spijkervet FK, Brennan MT; Bisphosphonate Osteonecrosis Section, Oral Care Study Group, Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society of Oral Oncology (ISOO). A systematic review of bisphosphonate osteonecrosis (BON) in cancer. *Support Care Cancer*. 2010 Aug;18(8):1099-106.
16. Basso FG, Turrioni AP, Soares DG, Bagnato VS, Hebling J, de Souza Costa CA. Low-level laser therapy for osteonecrotic lesions: effects on osteoblasts treated with zoledronic acid. *Support Care Cancer*. 2014 Oct;22(10):2741-8.
17. Weber JB, Camilotti RS, Ponte ME. Efficacy of laser therapy in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): a systematic review. *Lasers Med Sci*. 2016 Aug;31(6):1261-72.
18. Momesso GAC, de Souza Batista FR, de Sousa CA, de Lima VN, Polo TOB, Hassumi JS, Garcia Júnior IR, Faverani LP. Successful Use of Lower-Level Laser Therapy in the Treatment of Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw. *J Lasers Med Sci*. 2017 Fall;8(4):201-203.
19. Minamisako MC, Ribeiro GH, Lisboa ML, Mariela Rodríguez Cordeiro M, Grando LJ. Medication-Related Osteonecrosis of Jaws: A Low-Level Laser Therapy and Antimicrobial Photodynamic Therapy Case Approach. *Case Rep Dent*. 2016;2016:6267406.
20. Heggendorn FL, Leite TC, Cunha KS, Junior AS, Gonçalves LS, da Costa KB, Dias EP. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: Report of a case using conservative protocol. *Spec Care Dentist*. 2016 Jan;36(1):43-7.
21. Vescovi P, Giovannacci I, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Fornaini C, Nammour S. Tooth extractions in high-risk patients under bisphosphonate therapy and previously affected with osteonecrosis of the jaws: surgical protocol supported by low-level laser therapy. *J Craniofac Surg*. 2015 May;26(3):696-9.
22. Porcaro G, Amosso E, Scarpella R, Carini F. Doxycycline fluorescence-guided Er:YAG laser

- ablation combined with Nd:YAG/diode laser biostimulation for treating bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2015 Jan;119(1):e6-e12.
23. Altay MA, Tasar F, Tosun E, Kan B. Low-level laser therapy supported surgical treatment of bisphosphonate related osteonecrosis of jaws: a retrospective analysis of 11 cases. *Photomed Laser Surg.* 2014 Aug;32(8):468-75.
 24. Vescovi P, Meleti M, Merigo E, Manfredi M, Fornaini C, Guidotti R, Nammour S. Case series of 589 tooth extractions in patients under bisphosphonates therapy. Proposal of a clinical protocol supported by Nd:YAG low-level laser therapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013 Jul 1;18(4):e680-5.
 25. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Guidotti R, Nammour S. 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.* 2012 Mar;41(3):214-21.
 26. Martins MA, Martins MD, Lascala CA, Curi MM, Migliorati CA, Tenis CA, Marques MM. Association of laser phototherapy with PRP improves healing of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws in cancer patients: a preliminary study. *Oral Oncol.* 2012 Jan;48(1):79-84.
 27. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Fornaini C, Nammour S. Surgical Approach and Laser Applications in BRONJ Osteoporotic and Cancer Patients. *J Osteoporos.* 2012;2012:585434.
 28. da Guarda MG, Paraguassú GM, Cerqueira NS, Cury PR, Farias JG, Ramalho LM. Laser GaAlAs ($\lambda 860$ nm) photobiomodulation for the treatment of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw. *Photomed Laser Surg.* 2012 May;30(5):293-7.
 29. Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M, Pedrazzi G, Fornaini C, Bonanini M, Ferri T, Nammour S. Early surgical laser-assisted management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ): a retrospective analysis of 101 treated sites with long-term follow-up. *Photomed Laser Surg.* 2012 Jan;30(1):5-13.
 30. Luomanen M, Alaluusua S. Treatment of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws with Nd:YAG laser biostimulation. *Lasers Med Sci.* 2012 Jan;27(1):251-5.
 31. Atalay B, Yalcin S, Emes Y, Aktas I, Aybar B, Issever H, Mandel NM, Cetin O, Oncu B. Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery? *Lasers Med Sci.* 2011 Nov;26(6):815-23.
 32. Romeo U, Galanakis A, Marias C, Vecchio AD, Tenore G, Palaia G, Vescovi P, Polimeni A. Observation of pain control in patients with bisphosphonate-induced osteonecrosis using low level laser therapy: preliminary results. *Photomed Laser Surg.* 2011 Jul;29(7):447-52.
 33. Manfredi M, Merigo E, Guidotti R, Meleti M, Vescovi P. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a case series of 25 patients affected by osteoporosis. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Mar;40(3):277-84.
 34. Kan B, Altay MA, Taşar F, Akova M. Low-level laser therapy supported teeth extractions of two patients receiving IV zoledronate. *Lasers Med Sci.* 2011 Sep;26(5):569-75.
 35. Scoletta M, Arduino PG, Reggio L, Dalmaso P, Mozzati M. Effect of low-level laser irradiation on bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws: preliminary results of a prospective study. *Photomed Laser Surg.* 2010 Apr;28(2):179-84.
 36. Vescovi P, Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Fornaini C, Bonanini M, Rocca JP, Nammour S. Nd:YAG laser biostimulation in the treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: clinical experience in 28 cases. *Photomed Laser Surg.* 2008 Feb;26(1):37-46.
 37. Vescovi P, Merigo E, Meleti M, Fornaini C, Nammour S, Manfredi M. Nd:YAG laser biostimulation of bisphosphonate-associated necrosis of the jawbone with and without surgical treatment. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2007 Dec;45(8):628-32.
 38. Merigo E, Manfredi M, Meleti M, Guidotti R, Ripasarti A, Zanzucchi E, D'Aleo P, Corradi D, Corcione L, Sesenna E, Ferrari S, Poli T, Bonanini M, Vescovi P. Bone necrosis of the jaws associated with bisphosphonate treatment: a report of twenty-nine cases. *Acta Biomed.* 2006 Aug;77(2):109-17.
 39. Doğan Onur Ö, Sofuyev N. Çenelerde bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekrozdan korunma ve tedavi yöntemleri. *Bilimsel Dergi* 2011 Eylül/Ekim: 62-68.
 40. Bayram H, Kenar H, Taşar F, Hasırcı V. Effect of low level laser therapy and zoledronate on the viability and ALP activity of Saos-2 cells. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2013 Jan;42(1):140-6.
 41. Peplow PV, Chung TY, Baxter GD. Laser photobiomodulation of proliferation of cells in culture: a review of human and animal studies. *Photomed Laser Surg.* 2010 Aug;28 Suppl 1:S3-40.
 42. Yu W, Naim JO, Lanzafame RJ. The effect of laser irradiation on the release of bFGF from 3T3 fibroblasts. *Photochem Photobiol.* 1994 Feb;59(2):167-70.
 43. Vescovi P, Manfredi M, Merigo E, Meleti M, Fornaini C, Rocca JP, Nammour S. Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT). *Lasers Med Sci.* 2010 Jan;25(1):101-13.

44. Yıldız N, Alpay H. Bifosfonatların pediatrik nefrolojide kullanımı. *Pediatric Bifosfonatlar. Trk Nefroloji Diyaliz ve Transplantasyon Dergisi* 2011, 20(2), 132-141.
45. Lin JH. Bisphosphonates: A review of their pharmacokinetic properties. *Bone*, 1996, 18,75-85.
46. Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: Mechanisms of action. *J Clin Invest*, 1996,97,2692-2696