



**BİFOSFONAT VE DENOSUMAB KULLANIMI İLE EKSTERNAL SERVİKAL
REZORPSİYON OLUŞUMU ARASINDAKİ İLİŞKİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YEŞİM TALAY

Endodonti Anabilim dalı

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Neslihan Şimşek

Uzmanlık Tezi - 2022

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI**

**BİFOSFONAT VE DENOSUMAB KULLANIMI İLE EKSTERNAL
SERVİKAL REZORPSİYON OLUŞUMU ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

YEŞİM TALAY

**Endodonti Anabilim Dalı
Uzmanlık Tezi**

**Tez Danışmanı:
Prof. Dr. Neslihan Şimşek**

MALATYA 2022

Kabul ve Onay Sayfası



İÇİNDEKİLER

ÖZET	vi
ABSTRACT	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xiii
TABLolar DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ	15
2. GENEL BİLGİLER	16
2.1. Osteoporoz	16
2.2. Osteoporoz Sınıflaması	17
2.3. Osteoporoz Tedavisi.....	18
2.3.1. Bifosfonat Grubu İlaçlar	19
2.3.2. Denosumab Grubu ilaçlar	29
2.4. Eksternal Servikal Rezorpsiyon	35
2.4.1. Eksternal Servikal Rezorpsiyon Etiyolojisi	35
2.4.2. Eksternal Servikal Rezorpsiyon Patogenezi	36
2.4.3. Eksternal Servikal Rezorpsiyon Klinik Özellikleri	37
2.4.4. Eksternal Servikal Rezorpsiyon Radyografik Özellikleri.....	37
2.4.5. Eksternal Servikal Rezorpsiyon Sınıflaması.....	38
2.4.6. Eksternal Servikal Rezorpsiyonun Tedavisi	42
3. MATERYAL VE METOT	44
3.1. Dâhil Etme Kriterleri.....	44

3.2.	Hariç Bırakma Kriterleri	44
3.3.	Çalışma Tasarımı	44
3.4.	Klinik Muayene.....	46
3.5.	Radyolojik İnceleme	46
3.6.	İstatistiksel Analiz.....	47
4.	BULGULAR.....	48
5.	TARTIŞMA	53
6.	SONUÇ	61
KAYNAKLAR		62
EKLER		74
EK 1. ÖZGEÇMİŞ		74
EK 2. ETİK KURUL ONAYI.....		75

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca büyük bir sabır ve titizlikle bana yardımcı olan, benden fikir ve desteğini esirgemeyen, çok değerli danışman hocam Endodonti Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Neslihan ŞİMŞEK'e,

Asistanlık eğitimim boyunca teorik ve pratik anlamda bana yön gösteren sevgili hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Elçin TEKİN BULUT, Dr. Öğr. Üyesi Levent AKINCI'ya,

Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon bölümünde geçirdiğim süre boyunca verdikleri desteklerinden dolayı sevgili arkadaşlarım Dr. Emine Burcu ÇOMRUK ve Dr. Meral KIRMIZI BİNGÖL'e,

Çalışmamın istatistiksel analizlerini gerçekleştiren Biyoistatistik Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Saim YOLOĞLU ve Arş. Gör. Fatma Hilal YAĞIN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca, tez sürecinde desteklerini eksik etmeyen sevgili çalışma arkadaşlarım Uzm. Dt. Zeynep KORKMAZ, Dt. Şeyda Betül AYDOĞDUOĞLU, Dt. Sevdnur ÜRGÜPLÜOĞLU, Dt. Gizem Fatma ÖZDEN, Dt. Tarık TOPCU, Dt. Gökay YÜCEL, Dt. Nesibe Sena MÜNGAN, Dt. Nilay YILDIRIM, Dt. Makbule TAŞYÜREK, Dt. Nisa Nur KARAKAYA'ya,

Bitanecik oğlumuz Ekin Mert'e hiçbir zaman sevgisini eksik etmeyen annem Cemile TALAY'a, beni yetiştirip bugünlere gelmemi sağlayan, varlıklarını her zaman yanımda hissettiren canım annem Şengül KUTRUP'a, canım babam Prof. Dr. Bilal KUTRUP'a,

Sevgili hayat arkadaşım, dert ortağım, asistanlık hayatım boyunca her zaman yanımda olduğu, hem hayat görüşü hem akademik anlamda yaklaşımıyla ufkumu açan eşim Arş. Gör. Dt. Gönen Aras TALAY'a,

En içten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Bifosfonat ve Denosumab Kullanımı ile Eksternal Servikal Rezorpsiyon Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bifosfonat veya denosumab tedavisi altındaki osteoporoz hastalarında eksternal servikal rezorpsiyon (ESR) görülme olasılığının incelenmesi ve rezorpsiyonların ilacın kullanımının hangi döneminde gerçekleştiğini tespit etmektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya osteoporoz şikâyetiyle Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalına (ABD) başvuran bifosfonat veya denosumab tedavisi gören yetişkin toplam 90 hasta katılmıştır. Anamnezinde osteoporoz harici sistemik hastalığın varlığı, periodontal hastalık, ortodontik tedavi, dental travma, intrakoronal beyazlatma geçmişi olan; çene tümörlerinin varlığı, bruksizm, viral enfeksiyon bulunan ve gebe hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Hastalar bifosfonat ve denosumab ilaç tedavisi altında olanlar olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. 90 hastanın 44'ü bifosfonat grubu, 46'sı denosumab grubu ilaç tedavisi alan hastalardan oluşmaktadır. Gruplar ilaç kullanım dönemine göre ilaç tedavisine yeni başlamış olan hastalar, ilaç tedavisi devam eden hastalar, ilaç tedavisi sonlanmış hastalar olmak üzere 3 alt gruba ayrılmıştır. Çalışmaya dâhil edilen hastaların klinik muayeneleri ve radyografik muayeneleri Endodonti ABD kliniğinde yapılmıştır. Muayene bulgularına göre eksternal servikal rezorpsiyon gözlenen bölgeler kayıt altına alınmıştır. Hastalar 2 yıl boyunca 3 aylık kontrollere çağırılmışlardır. Panoramik ve periapikal radyografi alındıktan sonra eksternal servikal rezorpsiyondan şüphe duyulan hastalardan konik ışıklı bilgisayarlı tomografi alınmıştır.

Bulgular: 90 hasta arasından toplam 7 hastanın 13 dişinde ESR'ye rastlanmıştır. Bifosfonat ve Denosumab grupları arasında ESR açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ($p=0.711$). Buna karşılık ilaç kullanım dönemine göre alt gruplar arasında bifosfonat grubu tedavisi devam eden hasta grubunda ESR daha fazla tespit edilmiştir ($p=0.023$).

Sonuç: Bifosfonat ve denosumab grubu ilaç kullanımı olan hastalarda ağız içi müdahalelerde olabildiğince ilaca bağlı olarak çene kemiklerinde görülen osteonekroz (MRONJ) gelişme riskinden dolayı diş çekiminden kaçınılmalıdır. ESR'nin erken tespiti diş çekiminden ve travmatik cerrahi işlemlerden kaçınılması için önemlidir.

Bifosfonat veya denosumab kullanılması planlanan hastalara ilaç kullanımı öncesi tüm dental işlemlerin yapılması ve hastaların ilaç kullanım döneminde veya ilaç kullanımı sonlandıktan sonra ESR gelişimi açısından rutin dental muayenelerini yaptırmaları gerekmektedir.



ABSTRACT

Evaluation of the Relationship Between Bisphosphonate and Denosumab Use and External Cervical Resorption

Aim: To investigate the possibility of external cervical resorption in osteoporosis patients under bisphosphonate or denosumab treatment and to determine the period of use of the drug.

Materials and Methods: A total of 90 adult patients receiving bisphosphonate or denosumab treatment, who applied to the Physical Therapy and Rehabilitation Department with the complaint of osteoporosis, participated in the study. Presence of systemic disease other than osteoporosis in the anamnesis, periodontal disease, orthodontic treatment, dental trauma and intracoronary bleaching history. The presence of jaw tumors, bruxism, viral infection and pregnant patients were excluded from the study. The patients were divided into two groups as those under bisphosphonate and denosumab drug therapy, and of 90 patients, 44 were in the bisphosphonate group and forty six were in the denosumab group drug therapy. The groups were divided into three subgroups according to the period of drug use: patients who have just started drug therapy, patients whose drug therapy continues, and patients whose drug therapy has been terminated. Intraoral examinations and radiographic examinations of the patients included in the study were performed in Endodontics AD. According to the examination findings, the regions where external cervical resorption was observed were recorded. The patients were called for 3-month follow-ups for two years. After taking panoramic and periapical radiography, cone-beam computed tomography was obtained from patients with suspected external cervical resorption.

Results: ECR was found in 13 teeth of 7 patients out of 90 patients. There was no statistically significant difference in terms of ECR between the bisphosphonate and Denosumab groups ($p=0.711$). On the other hand, ECR was found to be higher in the patient group whose bisphosphonate treatment continued compared to the period of drug use ($p=0.023$).

Conclusion: In patients using bisphosphonate and denosumab group drugs, tooth extraction should be avoided as much as possible due to the risk of medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) development in intraoral interventions. Early detection of ESR is important to avoid tooth extraction and traumatic surgical

procedures. Patients who are planned to use bisphosphonate or denosumab should have all dental procedures performed before drug use and routine dental examinations should be performed for the development of ESR during or after drug use.



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AB	: Avrupa Birliği
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALARA	: As Low as Reasonably Achievable Dose
ADP	: Adenozin Difosfat
ATP	: Adenozin Trifosfat
ASBMR	: Amerikan Kemik ve Mineral Araştırmaları Derneği
BF	: Bifosfonat
C	: Karbon atomu
Ca	: Kalsiyum
CA	: Kanser
CTX	: C Terminal ucu Telopektid
Dmab	: Denosumab
DXA	: Dual Enerji X –Ray Absorpsiyometri
ESR	: Eksternal Servikal Rezorpsiyon
Fpp	: Farnesil Pirofosfat
FDA	: Food and Drug Administration
H	: Hidrojen
HAP	: Hidroksiapatit
HMG-CoA	: 3-Hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A
IV	: İntravenöz
ICR	: İnvasiv Servikal Rezorpsiyon
IL-1	: Interlökin-1
I.U.	: Uluslararası Birim

KIBT	: Konik Işınlı Bilgisayarlı Tomografi
kVp	: Kilovolt
KMY	: Kemik Mineral Yoğunluğu
mA	: Miliamper
M-CSF	: Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
MRONJ	: Medication Related Osteonecrosis of Jaws
N-BF	: Nitrojen İçeren Bifosfonat
NH2	: Amino Grubu
Non-NBF	: Nitrojen İçermeyen Bifosfonat
OH	: Hidroksil
ONJ	: Çenelerin Osteonekrozu
OPG	: Osteoprotogerin
P	: Fosfat
PDL	: Periodontal Ligament
PMO	: Menapoz Sonrası Osteoporozu
PPi	: Pirofosfat
PR	: Periapikal Radyografi
PRRS	: Perikanal Rezorpsiyona Dirençli Tabaka
PTH	: Paratiroid Hormon
R	: Radikal Grup
RANK	: RANKL Reseptörü
RANKL	: NF-κB Ligand Reseptor Aktivatörü
SS	: Standart Sapma
Sn	: Saniye

TNF : Tümör Nekroz Faktör

tRNA : Taşıyıcı Ribonükleik Asit



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Pirofosfat molekül yapısı, bifosfonat molekül yapısı	20
Şekil 2. Bifosfonat molekülünün kimyasal yapısı.....	21
Şekil 3. Bifosfonat sınıflaması ve kimyasal yapıları.....	22
Şekil 4. Nitrojen içermeyen bifosfonatların moleküler düzeyde etki mekanizması	24
Şekil 5. Nitrojen içeren bifosfonatların etki mekanizması	25
Şekil 6. Denosumab'ın kimyasal yapısı	29
Şekil 7. Bifosfonat grubu ilaçların osteoklast üzerindeki etki mekanizması.....	32
Şekil 8. Denosumab grubu ilaçların osteoklast üzerineki etki mekanizması	33
Şekil 9. Heithersay'in eksternal servikal rezorpsiyon sınıflaması.....	39
Şekil 10. Lezyon yüksekliğine göre eksternal servikal rezorpsiyon sınıflaması	40
Şekil 11. KIBT aksiyel kesit görüntüsüne göre ekstenal servikal rezorpsiyonun çevresel yayılım sınıflaması.....	41
Şekil 12. KIBT aksiyel kesit görüntüsüne göre lezyonun kök kanalına yakınlığına göre sınıflandırılması	41
Şekil 13. 6 aydan daha uzun süre bifosfonat kullanımı olan hastada 44 nolu dişte distal ESR görüntüsü.....	49
Şekil 14. Denosumab grubu ilaç tedavisi yeni başlayan hastada 44 nolu dişte distal ESR görüntüsü.....	49
Şekil 15. Denosumab grubu ilaç tedavisi sonlanmış hastada 11-21-46 nolu dişlerinde ESR görüntüsü.....	50
Şekil 16. Bifosfonat grubu ilaç tedavisi devam eden hastada alınan panoramik radyografide 26 nolu dişte distal bölgede ECR görüntüsü (A) ,Periapikal radyografi görüntüsü (B), KIBT koronal kesit görüntüsü (C).....	50

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Bisfosfonatlar gruplarının R1, R2 yan gruplarına ve potens güçlerine göre sınıflaması.....	23
Tablo 2. Bifosfonat ve Denosumab grubu ilaçların karşılaştırılması.....	34
Tablo 3. Çalışmaya katılan hastaların alt gruplara göre dağılımı.....	45
Tablo 4. Bifosfonat ve Denosumab grubu ilaç kullanımı olan hastalarda alt gruplara göre ESR gözlenen hastaların dağılımı.....	48
Tablo 5. Ana gruplar için ESR varlığı ve çoklu kullanım oranı	51
Tablo 6. İlaç tiplerine göre çoklu kullanım oranı.....	51
Tablo 7. Ana gruplar ve alt gruplar arasında çoklu kullanım ve ESR gözlenme oranları	52

1. GİRİŞ

Osteoporoz, kemiklerde kırık eğilimini arttıran ve kemik kütlesi, gücü ve mikromimarisinde sistemik bir bozulma ile karakterize edilen tıbbi ve sosyoekonomik bir tehdittir (1). Amerika Birleşik Devletleri ve Avrupa Birliği verileri, tüm postmenopozal kadınların yaklaşık %30'unda osteoporoz varlığını belirtmektedir. Bu kadınların %40'ından fazlasının kalan yaşamları boyunca bir veya daha fazla kırılabilirlik kırığı geçireceği tahmin edilmektedir (2). Yaşam tarzı değişikliklerine (sigarayı bırakmak, alkol tüketimini azaltmak ve fiziksel aktiviteyi artırmak) ek olarak, osteoporozlu her hastada temel tedavi olarak D vitamini ve kalsiyum takviyesi önerilir. Spesifik osteoporoz ilaçlarının etkinliği, ancak bu takviyeler aynı anda verildiğinde gösterilmiştir. Raloksifen, bifosfonatlar, paratiroid hormon, denosumab ve stronsiyum ranelattır en yaygın kullanılan ajanlardır (3).

Eksternal servikal kök rezorpsiyonu (ESR) epitelyal ataçmanın alt kısmındaki kökün herhangi bir yüzeyinde, mevcut alveoler proçesin koronal kısmında lokalize rezorptif bir olay olarak tanımlanır. ESR ile ilgili çok sayıda vaka raporu ve klinik çalışmaya rağmen etiyojisi belirsizliğini korumaktadır (4). İntrakoronal beyazlatma, travma, ortodonti, ortognatik cerrahi, periodontal tedavi ve diğer dentoalveoler cerrahi işlemler gibi birçok predispozan faktör sayılabilir (5).

Literatürde osteoporoz hastalarında bifosfonat ve denosumab kullanımı ile eksternal servikal kök rezorpsiyonu oluşumunu gösteren vaka raporları mevcuttur(6-10). Ancak bu vaka raporlarında eksternal servikal kök rezorpsiyonun ilacın kullanılmasını veya bırakılmasını takiben oluşup oluşmadığına dair bir fikir birliği bulunmamaktadır.

Bu araştırmanın amacı bifosfonat veya denosumab tedavisi altındaki osteoporoz hastalarında ESR görülme olasılığının incelenmesi ve rezorpsiyonların ilacın kullanımının hangi döneminde gerçekleştiğini tespit etmektir. ESR'nin erken teşhisi uygun konservatif restoratif yaklaşımlarla diş kayıplarının önüne geçilip hasta konforunun artırılmasını sağlamaktadır. Ayrıca mevcut literatürde bifosfonat ve denosumab kullanımı ile ESR oluşumu arasındaki ilişkiyi inceleyen hastaların uzun dönem takip edildiği klinik bir çalışma bulunmamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Osteoporoz

Osteoporoz, kırık riskinde artışa zemin hazırlayan, bozulmuş kemik gücü ile karakterize bir iskelet bozukluğu olarak tanımlanır ve tüm dünyada önemli bir halk sağlığı sorunudur (11). Albright (12) osteoporozu bir kemik anabolizma kusuru ile ilişkilendirmeden önce, 1940'lara kadar, bunun bir hastalık olarak değil, çok az çaresi bulunan yaşlanma sürecinin kaçınılmaz bir sonucu olarak görülüyordu. İlk kez 1800'lerde sentezlenen, ancak yalnızca 1960'lardan beri klinik kullanımda olan bisfosfonatlar, kemikte yaşa bağlı bu azalma sürecinin aslında değiştirilebilir olduğunu gösterdi (13).

Kemik kütlesi kaybı, iskeletin mikromimarisinin bozulmasıyla birlikte, kemik kırılabilirliğinin artmasına ve osteoporoz olarak bilinen kemik hastalığının gelişmesine neden olur (14). Son on yılda, osteoporozun patogenezi doku, hücre ve moleküler süreçlerle ilişkilendirilmiştir. Çeşitli endokrin, nöroendokrin, inflamatuvar ve mekanik uyarıları entegre eden ana sinyaller tanımlanmıştır. Hücre düzeyinde, ana kemik hücre tipleri, kemik oluşturan osteoblastlar ve kemik parçalayıcı osteoklastlar arasındaki iletişim ve eşleşme, en küçük fonksiyonel birimi oluşturur. Birkaç anahtar molekül, kemiğin yeniden şekillenmesi sırasında osteoblastların ve osteoklastların aktivitelerini koordine eder (1). Osteoklastlar, hemopoietik kök hücrelerden kaynaklanır ve monositler ve makrofajlarla yakından ilişkilidir. Osteoklast öncüsünden tam olarak aktive edilmiş çok çekirdekli osteoklastlara farklılaşma, esas olarak, tümör nekroz faktörü (TNF) ailesinin bir üyesi olan NF- κ B ligandının (RANKL) reseptör aktivatörüne ve makrofaj koloni uyarıcı faktörün (M-CSF) izin verici rolüne bağlıdır. Osteoblastlar tarafından eksprese edilen RANKL, kemik iliği stromal hücreleri, T ve B lenfositleri, osteoklastlarda eksprese edilen reseptörü RANK'ı aktive eder. RANKL ile indüklenen RANK stimülasyonundan sonra, osteoklastların farklılaşmasını, çoğalmasını, çok çekirdeklenmesini, aktivasyonunu ve hayatta kalmasını teşvik etmek için birkaç anahtar düzenleyici transkripsiyon faktörü ve enzimi indüklenir. Sonuç, kemiğin derin bir şekilde rezorpsiyonudur (15).

Menopoz sonrası kadınlarda, kemik döngüsü hızı dramatik bir şekilde artar ve yumurtalık fonksiyonunun kesilmesinden sonra 40 yıla kadar yüksek kalır ve sürekli,

ilerleyici kemik kaybına yol açar. Artan kemik döngüsünün temelinin kısmen osteoblastların ömrünün kısalmasına ve osteoklastların ömrünün uzamasına bağlı olduğu düşünülmektedir (11). Menopoza ek olarak, seks hormonlarının baskılanmasının terapötik olarak indüklendiği durumlar (örn. prostat kanserli erkeklerde veya reseptör pozitif meme kanserli kadınlarda) ayrıca aktive edilmiş bir RANKL/RANK yolu ve artmış kemik rezorpsiyonu ile ilişkilidir (16).

Osteoporozun en önemli sonucu vertebra, kalça ve önkolda meydana gelen kırık oluşumudur. Bunların arasında en önemlisi morbiditesi en yüksek olması sebebiyle kalça kırıklarıdır (17). Tanı, kemik mineral yoğunluğu (KMY) ölçümü ile doğrulanır. Dual enerji X-ışını absorpsiyometrisi (DXA) ile alansal KMY'yi ölçmek, osteoporoz teşhisi için tercih edilen yöntemdir. Mineralize kemik kütlesi miktarı bir T-skoru olarak ifade edilir ve osteoporoz için belirleyici nokta, sağlıklı bir kadın popülasyonunun omurgasında veya kalçasında ortalama KMY'nin 2.5 standart sapma (SD) altında bir T-skorudur (18).

2.2. Osteoporoz Sınıflaması

Osteoporoz yaş, lokalizasyon, tutulan kemik doku, etiyoloji ve histolojik görünüm gibi faktörlere göre sınıflandırılabilir. Etiyolojik faktörlere göre osteoporoz; primer ve sekonder osteoporoz olarak ikiye ayrılır. Primer osteoporozu neden olabilecek bilinen bir hastalık yokken, sekonder osteoporozun altında yatan birçok hastalık veya neden olabilir (19).

Primer Osteoporoz, postmenopozal osteoporoz (Tip 1), senil osteoporoz (Tip 2) ve idiopatik juvenil osteoporoz olarak üçe ayrılmaktadır. Menopoz sonrası osteoporoz hastası (Tip I), 60'ların başlarından ortalarına kadar veya menopozdan sonraki 5-15 yıl içinde meydana gelen vertebra kırıkları ile karakterizedir. Ağırıklı olarak bu sendrom erkeklerden çok kadınlarda görülür (20). Trabeküler kemik kaybı ön plandadır ve bu kayıp hızlı ve kısa sürededir. Ayrıca vertebra ve distal radius kırıklarına da sıklıkla rastlanmaktadır. Senil osteoporoz olarak adlandırılan Tip 2 osteoporoz; 75 yaş üzeri kişilerde sıklıkla ortaya çıkmaktadır. Azalmış osteoklastik aktivite ile kortikal ve trabeküler kemik kaybı mevcuttur. Tip 2 osteoporozun başlıca nedeni yaşlanma olup femur boynu, humerus ve kalça kırıkları sıklıkla görülmektedir. Erişkinlerde seyrek olarak görülen ve puberte öncesi büyüme hızı fazla olan çocuklarda rastlanılan idiopatik osteoporozun juvenil tipi çok seyrek görülmektedir (21).

Sekonder osteoporozda ise; etiyolojik faktörlerin kemik gelişimini olumsuz etkilemesiyle kemiklerde osteoporotik kırıklara neden olan değişiklikler meydana gelir. Bu faktörler arasında azalmış mobilite, inflamatuvar sitokinler, sistemik glukokortikoid kullanımı, puberte bozuklukları ve düşük vücut ağırlığı ile endokrin nedenlere bağlı olanlar (glukokortikoidler, troid hormon, hipogonadizm, hiperprolaktinemi, diabetes mellitus, hiperparatiroidizm), malign hastalığa bağlı olanlar (multipl myelom, lösemi, lenfoma, mastositozis ve meme, akciğer, prostat metastazları ile radyoterapi), ilaçlar (heparin, etanol, tiroid hormonu, antikonvülzanlar, kemoterapötikler), kollajen sentezindeki kusurlara bağlı olanlar (homosistinüri, Ehler-Danlos sendromu, osteogenezis imperfekta), karaciğer hastalıkları ve gastrointestinal hastalıklar (primer bilier siroz, hemakromatozis, subtotal gastrektomi), romatoid artrit ve immobilizasyon sayılabilir (22).

2.3. Osteoporoz Tedavisi

Osteoporoz tedavisi düşünülen tüm hastalara öncelikle osteoporoz risk faktörü azaltımına ilişkin bilgi verilmelidir. Osteoporoz tedavi programının bir parçası olarak kalsiyum, D vitamini ve egzersizin önemi anlatılmalı ve sekonder osteoporoz açısından değerlendirilmelidir (3).

Günümüzde osteoporozun optimal tedavisi farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedavilerin kombinasyonundan oluşmaktadır. Farmakolojik olmayan tedavi kapsamında potansiyel olarak değiştirilebilir risk faktörlerinin azaltılması yanında egzersiz ve kalsiyum, D vitamini takviyesi osteoporozun farmakolojik tedavisine önemli bir ek oluşturur (23).

Osteoporozun farmakolojik tedavisinde en sık kullanılan ajanlar bisfosfonatlar (alendronat, risedronat, ibandronat, zoledronik asid), raloksifen, kalsitonin, paratiroid hormon ve stronsiyum ranelat, hormon replasman tedavisi, selektif östrojen reseptör modölatörleridir. Osteoporoz tedavileri, kemik rezorpsiyonunu yavaşlatan antirezorptif ilaçlar ve kemik oluşumunu uyaran anabolik ilaçlar olmak üzere iki sınıfa ayrılır (1). Osteoporozda yaygın ve etkili bir tedavi stratejisi, osteoklastları hedefleyerek kemik rezorpsiyon hızını azaltmaktır. Antirezorptif ilaçlar şu anda osteoporoz tedavisinin temel taşıdır. Bisfosfonatlar (BF'), bu kategorinin ana temsilcisi olarak birkaç on yıldır hizmet vermektedir. Rezorpsiyonu önlemek yerine yeni kemik oluşturan kemik anabolik ilaçlar, tam uzunluktaki paratiroid hormonu (PTH 184) veya onun N-terminal parçası olan teriparatid (PTH 1-34) ile sınırlıdır (24).

Son on yılda, RANKL reseptör aktivatorüne bağlanan ve böylece osteoklastların oluşumunu ve aktivitesini inhibe eden bir monoklonal antikor olan denosumab (Dmab), hedeflenen daha karmaşık, biyolojik ajanlardan oluşan yeni bir kategori tanıtmış ve hastalığı tedavi etme girişiminde yeni bir dönem başlatmıştır (25). Denosumab, tercih edilen bir uygulama yöntemi olabilir. Diğer osteoporoz tedavilerine kıyasla hastanın tedaviye uyumunu arttırarak subkutan enjeksiyon yoluyla 6 ayda bir uygulanır. Denosumab, kırık riski artmış veya yüksek olan kadınlarda menopoz sonrası osteoporozun tedavisi için değerli yeni bir seçenektir. Diğer osteoporoz tedavilerini alamayan, kırık riski yüksek kadınlarda birinci basamak tedavi olarak yararlı olabilir (26).

2.3.1. Bifosfonat Grubu İlaçlar

Bifosfonatlar tıp alanında ilk defa, pirofosfatların kalsifikasyon üzerindeki inhibitör etkisinden yararlanmak amacıyla pirofosfat analoglarının araştırılması sırasında keşfedilen sentetik bileşiklerdir (28).

Bisfosfonatların ilk kullanımları, esas olarak korozyon önleyiciler olarak, ayrıca tekstil, gübre ve yağ endüstrilerinde ve diğer birçok endüstriyel proseste kompleks oluşturucu maddeler olarak olmuştur. 'Su yumuşatıcıları' olarak kullanımları, kalsiyum için ayırıcı ajanlar olarak hareket etme yeteneklerine ve özellikle polifosfatlar gibi kalsiyum karbonat çökmesini engelleme yeteneklerine dayanıyordu. Bu, evsel ve endüstriyel su tesisatlarında kireçlenmenin önlenmesinde uygulanmıştır (27).

1930'lardan bu yana, polifosfatların, kalsiyum tuzlarının birikmesini engelleme yeteneklerinden dolayı fizyolojik koşullar altında kalsifikasyon sürecinin doğal düzenleyicileri olarak hareket ettikleri iddia edilmiştir (27). Fleisch ve arkadaşları (28), doğal olarak oluşan polifosfatın, yani inorganik pirofosfatın (PPi), plazma ve idrar gibi vücut sıvılarında bulunduğunu ve hidroksiapatit (HAP) kristallerine bağlanarak kalsifikasyon inhibitörü olarak işlev gördüğünü gösterdi. Ayrıca kemik mineralizasyonunun PPi seviyesini etkileyerek düzenlenebileceği de varsayılmıştır ve bu daha ileri araştırmaların konusu olmuştur (29). Bununla birlikte, oral yoldan verilen pirofosfatın gastrointestinal sistemde hızlı hidrolize uğradığı bulunmuştur. Bu nedenle daha sonra enzimatik hidrolize dirençli olacak bileşikler aranmış ve bu gereksinim

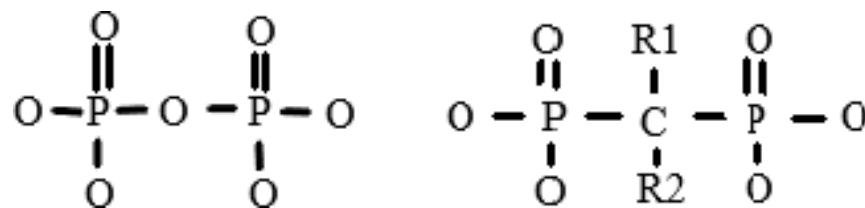
bifosfonatlar tarafından karşılanmıştır. Pirofosfatların aksine, bifosfonatlar oral uygulamadan sonra hayvanlarda kalsifikasyonu önleyebilmiştir. Bu özellik, yeni keşfedilen HAP kristallerinin çözünmesini engelleme yetenekleriyle birlikte, BF'ların insan vücudundaki kalsiyum metabolizması bozukluklarının tedavisine doğru sıçramasını sağlamıştır (29).

Fleisch ve arkadaşlarının (28) bifosfonatların hidroksiapatitin çözünmesini önleyerek antirezorptif etki gösterdiğini tespit ettikleri çalışmalarını takiben etidronatin sentezine başlanmıştır. Etidronatin miyositis ossifikansın tedavisinde kullanılması ile bifosfonatların insan üzerindeki ilk kullanımı gerçekleşmiştir (27).

BF'ler şu anda nörodejeneratif hastalıklar gibi iskelet dışı uygulamalar da dâhil olmak üzere çeşitli diğer hastalık alanlarında kullanım için araştırılmaktadırlar (30). Bisfosfonatlar; osteoporoz (menopoz sonrası ve steroid kaynaklı), malignite ile ilişkili kemik hastalığı, multiple myeloma ve Paget kemik hastalığı dâhil olmak üzere çoklu iskelet bozukluklarını tedavi etmek için onaylanmış antirezorptif, tümorosidal ve antianjiyojenik etkilerinden dolayı tercih edilen ajan sınıfıdır. Bisfosfonatlar, oral ve intravenöz (iv) preparatlar olarak mevcuttur. Oral preparatlar, ağırlıklı olarak kemik döngüsünü azaltıp, kemik mineral yoğunluğunu artırarak kırık riskinde önemli bir azalma ile ilişkili oldukları postmenopozal osteoporozun (PMO) tedavisinde etkilidir (31).

2.3.1.1. Bifosfonatların Kimyasal Yapısı

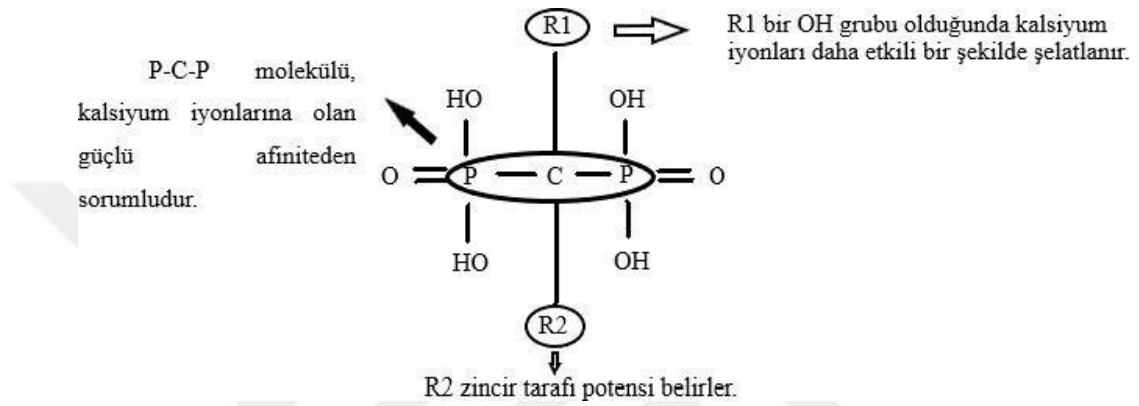
Tüm bifosfonatların temel yapısı, R1 ve R2 yan zincirlerinin C konumuna bağlı olduğu bir P-C-P omurgasıdır (Şekil 1.).



Şekil 1. Pirofosfat molekül yapısı, bifosfonat molekül yapısı

P\C\P kısmı, bifosfonatların hidroksiapatite bağlanmaya yönelik güçlü

afinitesinden sorumludur ve karbon atomu üzerindeki R1 ve R2 konumlarındaki ikameye dayalı olarak yapıda bir dizi varyasyona izin verir (27). Yan zincirlerin bileşimi, molekülün spesifik özelliklerini belirler. Bisfosfonatların HAP kristallerine bağlanma, kristal büyümesini ve çözünmeyi önleme yeteneği, genellikle R1 yan zinciri bir hidroksil grubu olduğunda artar. R2 yan zinciri ya nitrojen olmayan bir parça ya da nitrojen içeren bir parça olabilir (Şekil 2).



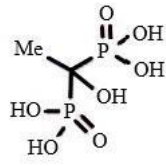
Şekil 2: Bifosfonat molekülünün kimyasal yapısı

1970'lerde ve 1980'lerde klodronat ve etidronatın başarılı klinik kullanımının ardından, farklı R2 yan zincirlerine sahip olan, ancak R1'in değişmediği daha güçlü anti-rezorptif bifosfonatlar üzerinde çalışılmıştır. Özellikle, bir alkil zincirinde (pamidronat ve alendronatta olduğu gibi) bazik bir birincil nitrojen atomu içeren bifosfonatların, etidronat ve klodronattan 10-100 kat daha güçlü olduğu bulunmuştur (32). Çalışmalar ayrıca nitrojen içermeyen yeni bifosfonatlarla da devam etmiştir (33).

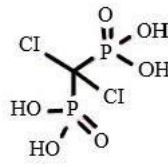
2.3.1.2. Bifosfonatların Sınıflaması

Bu ilaçlar üç farklı sınıfta gruplanabilir: birinci nesil, nitrojen içermeyen BF'lar (Klodronat ve Etidronat), ikinci nesil nitrojen içeren alkil zincirleri bulunan BF'lar (Pamidronat İbandronat ve Alendronat) ve üçüncü nesil nitrojen içeren halka yapıları taşıyan BF'lar (Risedronat ve Zoledronat) (Şekil 3).

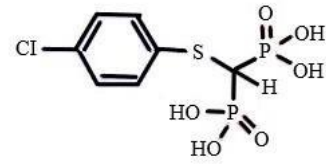
Birinci nesil : Nitrojen içermeyen BP'ler



Etidronat

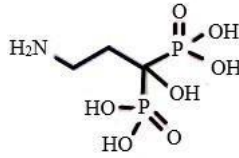


Klodronat

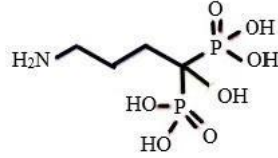


Tiludronat

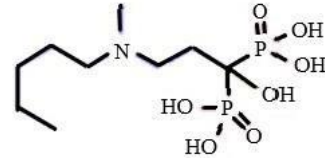
İkinci nesil: Nitrojen içeren alkil zincirleri bulunan BP'lar



Pamidronat

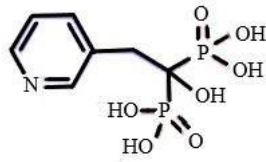


Alendronat

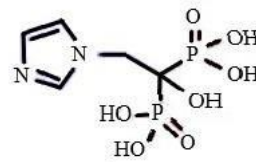


İbandronat

Üçüncü nesil: Nitrojen içeren halka yapıları bulunan BP'lar



Risedronat



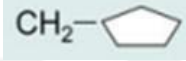
Zoledronat

Şekil 3: Bifosfonat sınıflaması ve kimyasal yapıları

Nitrojen içeren yan zincirler (nitrojen içeren heterosiklik halkalar ve üçüncül nitrojen atomları) daha fazla antirezorpsiyon potansiyeline sahiptir. İn vitro çalışmalar, nitrojen içermeyenlere kıyasla (Etidronat, Klodronat) nitrojen içeren bifosfonatların (Pamidronat, zoledronat ve ibandronat) yaklaşık 10.000 kat daha fazla potensi olduğunu gösterir (Tablo 1) (34) .

Pozitif yüklü R2 grubunun varlığı, BF'nin kemiğin mineral yüzeyine bağlanmasına izin verir, ardından elektrostatik etkileşimlerden kaynaklanan negatif yüklü fosfonat gruplarına olan afinitesini artırır. Nitrojen içeren BF'lerin yapısında nitrojen içermeyenlere kıyasla kemik minerali için daha yüksek afinitesinin arkasındaki bir diğer önemli faktör, BF'nin amino grubu ile HAP yüzeyi arasında hidrojen bağı oluşumu olasılığıdır. Böyle bir BF'nin bir örneği, serbest bir amin parçasına sahip alendronattır. Bunlar, kemik hedefli tedavilerde mevcut uygulamalarını destekleyen BF'lerin kemik dokusu için güçlü afinitesini açıklar (29).

Tablo 1: Bisfosfonat gruplarının R1,R2 yan gruplarına ve potens güçlerine göre sınıflaması.

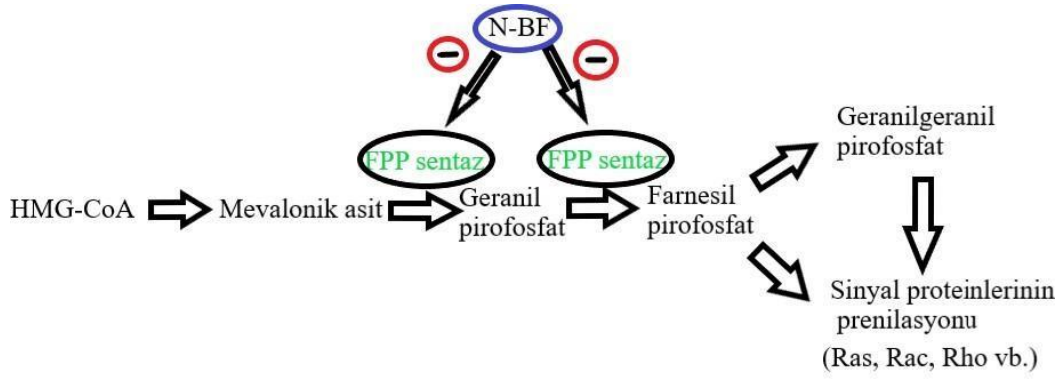
İlaç ismi	R1	R2	Potens gücü
Klodronat	Cl	Cl	1
Pamidronate	OH	$(CH_2)_2-NH_2$	10
Alendronat	OH	$(CH_2)_3-NH_2$	100
İbandronat	O	$\begin{array}{c} (CH_2)_2-NCH_3 \\ \\ (CH_2)_4-CH_3 \end{array}$	500
Zoledronat	OH	CH_2- 	1000

2.3.1.3. Bifosfonatların Etki Mekanizması

Bifosfonatların klinik etkinliği esas olarak iki temel özellikten kaynaklanır: kemik mineraline güçlü bir şekilde bağlanma yetenekleri ve olgun osteoklastlar üzerindeki inhibitör etkileri. Bifosfonatların kemiğe güçlü şekilde bağlanması, bifosfonatlara amaçlanan hedef organları tarafından seçici alıma ilişkin benzersiz bir özellik verir. Bifosfonatlar kemik mineraline seçici olarak bağlandıklarından, kemik rezorpsiyon bölgelerinde olgun osteoklastlara girerler ve inhibe ederler (35).

BF'lerle yapılan çalışmalar, bunların HAP üzerinde çoklu etkileri olduğunu göstermiştir. BF'ler ve HAP arasındaki etkileşimler için oluşturulan, R1 bölgesindeki bir H grubundan ziyade bir OH veya NH₂'nin HAP bağlanmasını arttırdığını ve bir nitrojen parçasının HAP'e bağlamada önemli artışlara yol açabileceğini göstermektedir (36).

Bifosfonatların HAP kemik mineral yüzeylerine adsorpsiyonu onları osteoklastlar ve kemikteki diğer hücreler ile yakın temasa sokar. Kemik rezorpsiyonu sırasında, rezorpsiyon boşluğunda osteoklast tarafından oluşturulan asidik ortamın, pH düştükçe bifosfonatların HAP'a bağlanma yeteneği azaldığından, bifosfonatların HAP'tan ayrılmasına izin verdiği düşünülmektedir (37). Hücresel düzeyde, BF'lerin etki mekanizması, kemik mineral yüzeyinde seçici bağlanma ve adsorpsiyon yoluyla kemik rezorpsiyonun inhibisyonuna dayanır. BF'ler kemik rezorptif hücrelere (osteoklastlar) bağlandıktan sonra, bu hücrelerin biyokimyasal süreçlerine müdahale ederek apoptozlarını indükler (36)..



Nitrojen içeren bifosfonatlar FPP sentazın inhibisyonu ile mevalonat yolunu etkiler.

Şekil 5. Nitrojen içeren bifosfonatların etki mekanizması

2.3.1.4. Bifosfonatların Farmakokinetiği

Tüm oral BF'ların düşük ve oldukça değişken bir biyoyararlanımı vardır. Oral kullanımı; yeterli emilim sağlamak için uzun bir açlıktan sonra (genellikle sabah ilk iş) sadece su ile olmalı ve ardından kişi 30-60 dakika ağızdan başka hiçbirşey almamalıdır. İdeal koşullar altında, oral yoldan verilen dozun %1'inden azı emilir (41). Oral BF'lar, paraselüler ve aktif taşıma mekanizması yoluyla mide, duodenum ve ileumda alınır (42). Dolaşımda, BF'ler plazma ve serum proteinlerine bağlanır. Plazma protein bağlanmasının BF'lerin farmakokinetiğinde, renal atılımları ve kemik dokusuna verilmesi ve emilmesi dâhil olmak üzere herhangi bir rol oynayıp oynamadığı veya plazma protein bağlanmasının herhangi bir patofizyolojik süreç sırasında değişip değişmediği şu anda bilinmemektedir (30).

İlacın absorpsiyonu beslenmeyle birlikte, özellikle kalsiyum ve demir alımı ile belirgin olarak azalır. Plazmadaki ömrü 0,5-2 saat olan bifosfonatlar, yaklaşık %20 oranında iskelet yapıya geçerken, büyük oranda (~%80) böbrekler aracılığı ile ve çok küçük bir oranda da safra yolu ile atılarak hızla dolaşımdan uzaklaşırlar. Oral alınan bifosfonatların aksine, IV yolla uygulanan bifosfonatların yaklaşık %95 oranında kemik dokusuna geçerek depolandığı bildirilmektedir (43).

BF'lerin yapısında P-C-P parçasının varlığı, hidrolize direnç sağlar. Sadece nitrojen olmayan BF'ler (klodronat, etidronat) sitotoksik ATP analoglarına metabolize edilir (44). Diğer BF'ler insan vücudunda metabolizmaya uğramaz ve böbrekler tarafından bozulmadan elimine edilirler (41). Bu nedenle, böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar, BF'lerle tedavi sırasında özel dikkat göstermelidir. Kalp yetmezliği, ilaç bileşenlerine aşırı duyarlılık, hipokalsemi, gebelik ve emzirme, diğer ilaçlarla etkileşimler ve gastrointestinal rahatsızlıklarda da özellikle oral tedavi düşünüldüğünde önlem alınmalıdır (45).

Bifosfonatlar düşük dozlarda verildiğinde osteoklastlarda depo edilirken, yüksek dozlarda uygulandığında ise kemiğin rezorpsiyon ve apozisyon sahalarında birikirler. Kemik yapısına geçen bifosfonatların, bağlı olduğu HAP'tan yalnızca osteoklastik aktivite ile ayrılabilmesi ve devam eden kemik oluşumu sırasında yeniden salınarak tekrar iskelet yapıya geçmeleri nedeni ile kemikteki yarı ömürleri uzundur. Bu süreç iskeletsel yapının turnover düzeyine göre değişkenlik göstermektedir. Bu nedenle, her ne kadar bifosfonatların erken yarı ömürleri yaklaşık 10 gün olarak belirlenmiş olsa da, iskeletsel yarı ömürlerinin 10 yıla kadar uzayabildiği bildirilmektedir. Nitrojen içerikli bir bifosfonat olan alendronatın iskeletsel yarı ömrünün 10.9 yıl olduğu, hatta bazı bifosfonatların ise hayat boyu kemikte kalabildiği bildirilmiştir (46).

2.3.1.5. Bifosfonatların Yan Etkileri

Bifosfonatların tek eliminasyon yolu renal atılımdır. Ancak böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dozlama hakkında çok az bilgi mevcuttur. Hızlı iv uygulama ile renal toksisite meydana gelebilir. Kreatinin klerensi 30-35 ml/dk'dan az olan hastalarda kullanılması önerilmez (47).

Çenenin bifosfonat kaynaklı osteonekrozu, hafif kendi kendini sınırlayan vakalardan rekonstrüktif cerrahi gerektiren ciddi vakalara kadar değişir (45). ONJ, 2007 yılında Amerikan Kemik ve Mineral Araştırmaları Derneği (ASBMR) tarafından bifosfonat kullanmış ve kraniyofasiyal bölgeye radyasyon tedavisi görmemiş hastalarda maksillofasiyal bölgede açıkta kalan ve tanımlandıktan sonra 8 hafta içinde iyileşmeyen kemik alanı olarak tanımlanmıştır. Bu yan etkinin insidansının 1/10.000 ile 1/100.000 arasında değiştiği ve yüksek dozlarda intravenöz olarak uygulanan BF'lerle tedavi edilen miyelom hastalarının yaklaşık %10'unun bu yan etkiyi yaşadığı tahmin edilmektedir (48). Artmış osteonekroz riskine katkıda bulunabilecek faktörler arasında kötü ağız

hijyeni ve ilgili diş problemleri, kanser, kemoterapi ve kortikosteroidler bulunmaktadır (49) . Bifosfonatlar, osteoporoza baēlı kırık oranlarını azaltsa da, son raporlar bifosfonat kullanımı ile atipik kırıklarının gelişimi arasında bir baēlantı olduğunu ileri sürmüştür. Bunun, kemiēin yeniden şekillenmesinde bozulmaya, kemikte mikro hasar birikmesine ve artan iskelet kırılabilirliēine yol aēan kemik dōngüsünün uzun süreli aşırı baskılanmasından kaynaklandıēı düşünölmektedir (50). Bir dizi vaka raporu, uzun süreli bifosfonat tedavisi gören hastalarda, iyileşme sorunları sergileyen olaēandıřı düşük enerjili subtrokanterik femur kırıklarını ve pelvik yetmezlik kırıklarını tanımlamıştır (51).

BF'ler kemik dōngüsünü azalttıēa, kemik mikro hasar onarım oranı da azalır. Pek çok literatür kaynaēı, BF tedavisinin paradoksal olarak atipik kırık riskini artırırken, osteoporoz için tipik olan kemik kırıkları riskini azalttıēını öne sürmektedir (52). BF'ler yüksek kırık riski taşıyan hastalara reçete edildiēinden, BF'lerin bu tür kırıklarla doğrudan baēlantılı olmamasına raēmen, atipik kırık riskinin daha da arttıēı göz ardı edilemez. Ancak, BF tedavisinin kesilmesinden sonra atipik kemik kırığı riskinin önemli ölçüde azaldıēı bulunmuştur (53).

Bifosfonatların, özellikle de birincil amin içerenlerin oral yoldan verilmesine, mide bulantısı, hazımsızlık, kusma, mide aērısı, diyare ve hatta bazen ülserasyon gibi özofagus ve gastrointestinal yan etkiler eşlik edebilir. Bu yan etkiler, hastalar ilacı yeterli su ile aldıktan sonra özofagus reflüsünü en aza indirmek için arkaya yaslanmadan almaya başladıēından beri azalmıştır. Bu tür bozukluklar daha sık olarak pamidronat gibi nitrojen içeren BF'lara atfedilir ve bunların ortaya çıkma riski bu ilaçların intravenöz uygulamasıyla önlenabilir (45). BF tedavisi sırasında gözlemlenen diēer olumsuz etkiler arasında şunlar yer alır: ateş veya yorgunluk gibi sık görölen grip benzeri semptomlar; kemik, kas ve/veya eklemde aērı, oküler inflamasyon ve potansiyel olarak özofagus kanseri. Bununla birlikte, genel olarak, özellikle oral formlarda BF kullanan hastaların yalnızca küçük bir yüzdesi yan etkiler yaşar ve BF'lerin faydalarının, kullanımlarıyla baēlantılı potansiyel riskleri önemsiz kıldıēını vurgulamakta fayda vardır. Ayrıca, BF'ların kemik metastazı olan hastaların sağkalımını iyileştirmede faydalı olduēu bulunmuştur (29).

2.3.1.6. Klinik Olarak Reçete Edilen Bifosfonat Türleri ve Uygulama Prosedürleri

Alendronik Asit

Alendronat, osteoklastların yaptığı kemik rezorbsiyonunu inhibe eden güçlü bifosfonattır. Alendronat, postmenopozal osteoporozun (54-56), kortikosteroidin neden olduğu osteoporozun (57) ve Paget hastalığının (58, 59) hem tedavisi hem de önlenmesi için oral bir ilaç olarak onaylanmıştır. İntravenöz alendronat, malignite hiperkalsemisinin tedavisi için ise araştırma amaçlı kullanılmıştır. Alendronatın 10 mg günlük ve 70 mg haftalık dozu FDA tarafından onaylanmıştır (60). FOSAVANCE® 70 mg/5600 I.U. tablet, FOSAMAX® 70 mg, Vegabon 70 mg tablet sıklıkla kullanılan alendronat sodyum etken maddeli ilaçlardır.

Risedronat

Risedronat, piridinil bifosfonattır. Postmenopozal osteoporoz tedavisinde ve erken postmenopozal dönemde kemik kaybını önlemede kullanılır. Vertebra ve kalça kemik mineral yoğunluğundaki artış 6. ay gibi tedavinin erken döneminde ortaya çıkmıştır. Risedronatın hem kadın hem de erkekte glukokortikoid osteoporozundan korunmada ve tedavisinde etkili olduğu da gösterilmiştir (61). FEMARİS PLUS 150 mg/5600 IU film kaplı tablet sıklıkla kullanılan aylık kullanıma sunulan risendronat etken maddeli ilaçlardan biridir.

İbandronat

İbandronat da en az 3 yıllık kullanımda vertebra kırık riskini yaklaşık %50 azaltmaktadır. Kalça kırığı riskini ise %41 oranında azaltmaktadır (60). İbandronik asit ayrıca kemiğe yayılmış olan meme kanseri hastalarındaki iskelet ile ilgili bozuklukların (anormal kırıklar, ışın tedavisi ve ameliyatı gerektiren kemik rahatsızlıklarının) önlenmesinde kullanılır. BONDRONAT 6 mg/6 ml iv infüzyonluk konsantré çözelti ibandronik asit etken maddeli sıklıkla kullanılan ilaçlardan biridir.

Zoledronat

Zoledronik asit, tüm bifosfonatlar içerisinde en etkin ve en güçlü kabul edilen, nitrojen içerikli bir bifosfonattır. metastatik meme kanseri, multiple myeloma, maligniteye bağlı hiperkalsemi, Paget hastalığı ve solid tümörlerin kemik

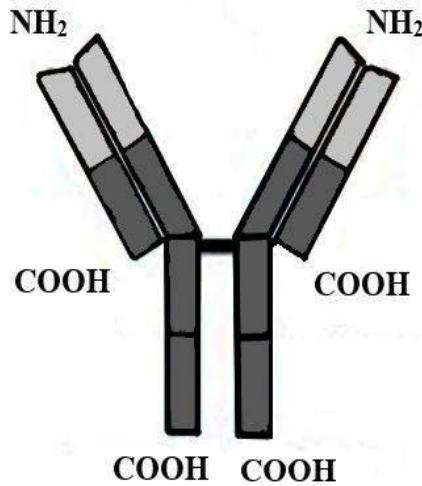
metastazlarının tedavisinde kullanılmaktadır (62). ZOMETA 4 mg/5 ml i.v. infüzyon için konsantre çözelti yılda 1 kez uygulanan zoledronik asit etken maddeli ilaç grubudur.

Klodronat

Klodronat hakkında iki erken gözlem, muhtemelen klinik faydası olacağını öne sürmüştür. Spesifik olarak, etidronattan daha güçlü bir anti-rezorptiftir, ancak daha az güçlü bir mineralizasyon inhibitörüdür. Klinik kullanım için, oral ve enjekte edilebilir formülasyonlarda klodronat geliştirilmiştir; mide-bağırsak yolundan zayıf bir şekilde emilirken, uygulanan dozun %1-3'ünde absorpsiyonu, nitrojen içeren bifosfonatlara göre yaklaşık üç kat daha yüksektir (63). Yapılan çalışmalarda klodronatın, postmenopozal, sekonder ve erkek osteoporozlu bireylerdeki vertebral kırık insidansını %46 oranında azalttığı görülmüştür (60). BONEFOS'un etkin maddesi 800 mg disodyum klodronat, bifosfonatlar olarak bilinen ilaç grubuna dâhildir.

2.3.2. Denosumab grubu ilaçlar

Denosumab (Dmab), yeni bir etki mekanizması ile osteoporoz için antirezorptif bir tedavidir. RANKL reseptör aktivatörüne bağlanan ve kemik rezorpsiyonunu inhibe eden tamamen insan rekombinant monoklonal antikordur (Şekil 6) .



Şekil 6. Denosumab'ın kimyasal yapısı

Denosumab, postmenopozal osteoporoz sebebiyle yüksek veya artmış kırık riski olan kadınların tedavisi için ABD, AB ve diğer birçok ülkede onaylanmıştır (64). Denosumab ayrıca AB'de yüksek kırık riski olan prostat kanserli erkeklerde hormon ablasyonu ile ilişkili kemik kaybının tedavisi için ve ABD'de (Xgeva® olarak) tümörlerden kemik metastazı olan hastalarda iskeletle ilgili lezyonların önlenmesi için onaylanmıştır (26).

2.3.2.1. Denosumab Mekanizması

Denosumab, RANKL'a seçici olarak ve yüksek afiniteyle bağlanır. Osteoklastların ve öncüllerinin yüzeyinde RANK'ı (reseptörü) etkileşmesini ve aktive etmesini önler. Sonuç olarak, osteoklastların oluşumu, işlevi ve hayatta kalması engellenir ve bu da kemik rezorpsiyonunun azalmasına neden olur (şekil 6) (65). Başlangıç kemik döngüsü seviyesi, denosumab ile (alendronatta olduğu gibi) KMY artışı ile ilişkilidir. Denosumab'ın kemik rezorpsiyonu üzerine etkisi, KMY'daki artış gibi, oral bifosfonat alendronatinkinden daha erken ve daha büyük boyuttadır (35).

Kemik destrüksiyonunun inhibitörü olan denosumab kemik metastazı oluşumunu geciktiren ve metastazlara bağlı kemik rezorpsiyon oluşumunu azaltıcı mekanizmaya sahiptir. Ayrıca, kanserden dolayı kemiğe metastaz göstermiş hastalarda, kemikte oluşan komplikasyonların önlenmesi için de kullanılmaktadır. Bu bağlamda meme kanseri, multipl miyeloma gibi kemik metastazı olan neoplastik hastalıklarda kemik rezorpsiyonunu azalttığı bildirilmiştir (66).

2.3.2.2. Denosumab Grubu İlaçların Yan Etkileri

Denosumab kullanımına bağlı en sık görülen yan etki türü enfeksiyonlardır ve en yaygın görülen enfeksiyon türleri nazofarenjit, grip ve üst solunum yolu enfeksiyonudur. Bunlar arasında en sık nazofarenjit ve bronşit gözlenmiştir (67).

Diğer yan etkiler ise; divertikülit, pnömoni, gastrointestinal bozukluklar veya neoplazmalar, sırt ağrısı, artralji ve ekstremitelerde ağrıdır. Denosumab alıcıları, alendronat alıcılarına kıyasla serum kalsiyum veya albümine göre serum kalsiyum seviyelerinde geçici düşüşler yaşamıştır. Denosumab alırken hastalara ayrıca kalsiyum ve D vitamini takviyesi verilmelidir ve denosumab hipokalsemili hastalarda kontrendikedir (26).

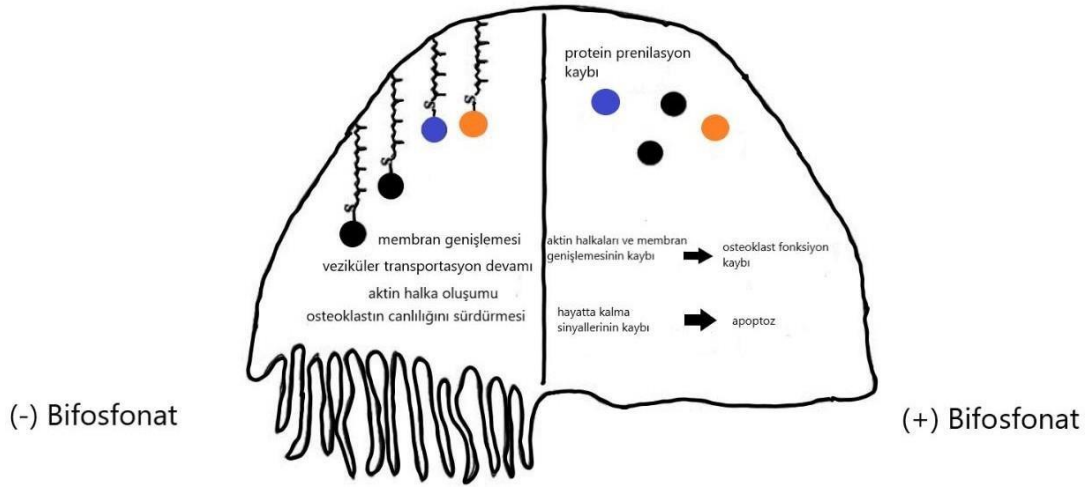
2.3.2.3. Denosumab Kesilmesi ve Rebound Fenomeni

Denosumab çok etkili bir antirezorptif ajandır ve osteoporozun uzun vadeli yönetiminde faydalı bir araçtır. Bununla birlikte, olumlu iskelet etkileri, osteoklastogenezdeki bir geri tepme artışı nedeniyle, kesilmesinin ardından hızla geri dönebilir. Bu da daha sonra en yaygın olarak tedavi öncesi değerlerin daha üstünde kemik döngüsünde artışa neden olur (68), ve bu durum “geri tepme fenomeni” olarak tanımlanır. Daha da önemlisi, bu kemik rezorpsiyonu artışı, çoğu hastada hızlı, derin kemik kaybına ve bazı hastalarda rebound ile ilişkili vertebra kırıkları riskinin artmasına neden olur. Bu nedenle, optimal rejim henüz netleştirilmemiş olsa da, müteakip antirezorptif tedavi zorunludur. Mevcut veriler, son Dmab enjeksiyonunu takiben 6 ay içerisinde Zoledronat veya Alendronat başlatılmasını önermektedir; Alendronat en az bir yıl süreyle uygulanmalıdır, Zoledronat durumunda ise kemik döngüsü belirteçleri yüksek kalırsa ajanın (tekrar) uygulanması için kemik döngüsü belirteçlerinin yakından izlenmesi önerilir (69). Genel olarak, müteakip bifosfonat tedavisinin 1-2 yıl olması önerilmektedir. Sonraki bifosfonat tedavisinin kemik kaybını önlemedeki etkinliği muhtemelen Dmab tedavisinin toplam süresine bağlıdır (70).

2.3.2.4. Denosumab ve Bifosfonat Grubu İlaçların Karşılaştırılması

Denosumab tedavisi, bifosfonat tedavisi ile karşılaştırıldığında en az üç ana fark bulunduğu görünmektedir (35).

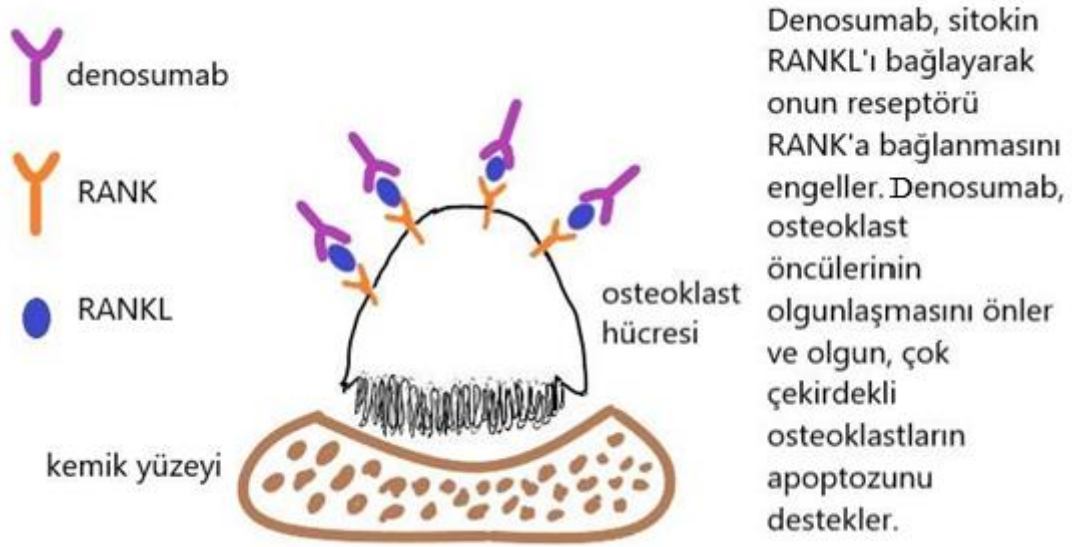
İlk olarak, daha önce tedavi görmemiş kadınlarda ve alendronattan denosumaba geçiş yapanlarda, biyokimyasal kemik döngüsü belirteçleri azalır. Bu, herhangi bir iskelet bölgesinde denosumab ile kemiğin yeniden şekillenmesinde daha derin bir inhibisyonu veya iskelet içindeki farklı bölgelere erişim kazanma yeteneklerine bağlı olarak inhibe edici etkilerindeki farkı yansıtabilir. Bifosfonatların HAP ve kemik minerali için güçlü afinitesi, bunların iskelet boyunca, özellikle kemiğin derin bölgelerine eşit dağılımlarını sınırlayabilir (71).



Şekil 7: Bifosfonat grubu ilaçların osteoklast üzerindeki etki mekanizması

İkinci olarak, alendronat ile karşılaştırıldığında, denosumab tedavisi, 1 yıl sonra, kortikal kemik dâhil olmak üzere tüm bölgelerde KMY'de daha büyük kazanımlarla sonuçlanır. Denosumab dolaşan bir antikör olduğundan, bifosfonatlarla tipik olarak görülmeyen distal radius gibi intrakortikal alanlar dâhil olmak üzere kemik içindeki tüm bölgelere ulaşması beklenir (35).

Son olarak, denosumabın kemik döngüsü üzerindeki etkileri hızlıdır. Kesilmesiyle tersine çevrilebilir, aslında geçici bir geri tepme fenomenine yol açar ve sonraki yeniden tedavi ile geri yüklenebilir. Düşük KMY'li postmenopozal kadınlarda yapılan faz 2 çalışmasının sonuçları ayrıca denosumabın lomber omurgada ve toplam kalçada haftalık oral alendronata göre daha hızlı bir etki dengesine sahip olduğunu düşündürmektedir (Şekil 7). Bununla birlikte, bifosfonatların etki hızı, kimyasal yapılarına, dozuna ve uygulama sıklığına bağlı olarak değişir (35).



Şekil 8.Denosumab grubu ilaçların osteoklastlar üzerine etki mekanizması

Denosumab, bifosfonatlarınkinden temelde farklı bir etki mekanizmasına sahiptir. Bu, kemik rezorpsiyonunun azalmasının derecesi ve hızındaki farklılıkları, bunların trabeküler ve kortikal kemik üzerindeki potansiyel farklı etkilerini ve etkilerinin tersine çevrilebilirliğini açıklayabilir (Şekil 8) (67).

Tablo 2’de denosumab ve bifosfonat grubu ilaçların kimyasal yapısı, etki mekanizması, kemik yoğunluğu üzerine etkileri gösterilmiştir (35).

Tablo 2: Bifosfonat ve denosumab gurubu ilaçların karşılaştırılması

Karakteristiği	Bifosfonat	Denosumab
Kimyasal yapısı	Kimyasal ajan	Monoklonal antibody
Hedef hücreleri	Hidroksiapatitler tarafından seçici olarak alınıyor, FPP sentezini inhibe ediyor(nitrojen içeren bifosfonatlar)	Seçici olarak RANKL'a bağlanıyor.
Dağılımı	Kemik mineral yüzeyi	Dolaşımda kan ve ekstraselüler sıvıda bulunuyor.
Majör kemik hedef hücreleri	Olgun osteoklastlar. Osteoklast prekürsörleri ve osteositlere de muhtemel olarak bağlanabilirler.	Osteoklast prekürsör hücreleri ve olgun osteoklastlar
Etki mekanizması	Osteoklastların rezorptif fonksiyonlarını inhibe edeler. Fonksiyonsuz osteoklastlar o şekilde hayatını sürdürebilirler.	Osteoklastların formasyonlarını, fonksiyonlarını ve hayatta kalmalarını engeller.
Uygulanma prosedürü	Oral veya IV(bifosfonatın çeşidine göre değişebilir) günlük, haftalık, aylık(oral uygulama) 3 ayda 1 veya yıllık (IV uygulama)	Subkutan (6 ayda 1,60 mg)
Etki başlangıcı(serum CTX)	Parental olarak uygulandığında hızlı emilime uğrar, oral olarak daha yavaştır.	Oral alendronattan daha hızlı emilir.
Kemik rezorpsiyon inhibisyonu (serum CTX)		Yapılan çalışmalara göre kemik rezorpsiyonunu alendronattan daha fazla engeller.
Kemik mineral yoğunluğu üzerine etkileri		Alendronatla karşılaştırıldığında denosumab bütün iskelet sahalarında daha fazla kemik kazancı sağlamıştır.
Kontraendikasyonları	Hamilelik Ciddi böbrek yetmezliği Özafagus hastalıkları(oral formda bifosfonat kullanacaklar için) 30-60 dakika oturur konumda duramayan hastalar Aspirasyon riski olan hastalar Ürünün herhangi bir parçasına hipersensitive geliştiren hastalar Hipokalsemi	Hamilelik Ürünün herhangi bir parçasına hipersensitive geliştiren hastalar Hipokalsemi

2.4.Eksternal Servikal Rezorpsiyon

Eksternal servikal rezorpsiyon (ESR) genellikle etkilenen dişin servikal bölgesinde başlar ve başlangıçta sadece periodontal ligament, sement ve dentini içerir (72).

ESR, kökün dış tarafında ve genellikle epitelyal ataşmanın apikalinde başlar. Agresif bir yapıya sahiptir ve diş yapısında önemli kayıplara neden olur (73). ESR'nin etiyolojisi belirsizliğini korusa da, periodontal ataşmanın hemen altındaki koruyucu sementin eksikliğinden veya hasarından kaynaklandığı anlaşılmaktadır (74). Rezorpsiyon süreci, başlangıçta dişe bir veya daha fazla küçük giriş noktasından nüfuz eden ve çok sayıda kanal yoluyla yayılan odontoklastlar tarafından yürütülür (75). ESR, kök içinde çevresel ve/veya koronal-apikal yönde yayılabilir. Kök kanalı, perikanal Rezorpsiyona dirençli tabaka (PRRS) olarak adlandırılan koruyucu bir tabaka ile çevrilidir. PRSS rezorpsiyon sürecine dirençlidir ve esas olarak predentin ve dentinden oluşur. Onarıcı (kemik benzeri) doku da birikebilir. İleri vakalarda, ESR kök kanalını perforate edebilir. ESR sıklıkla maksiller santral kesici dişi hedef alır (76).

2.4.1. Eksternal Servikal Rezorpsiyonun Etiyolojisi

ESR'nin gelişimi ve ilerlemesi ile birkaç potansiyel etiyolojik faktör ilişkilendirilmiş olsa da, ESR'nin etiyolojisi ve patogenezi hala tam olarak anlaşılmamıştır. Sonuç olarak bu rezorptif kusurların çoğu yanlış teşhis edilmekte, rapor edilmekte ve yanlış yönetilmektedir (77).

ESR Etiyolojisinde ortodontik tedavi, travmatik yaralanma, kron içi beyazlatma, cerrahi ve restoratif tedavi başlıca potansiyel predispozan faktörler olarak belirtilmektedir. Sonrasında yapılan çalışmalarda birkaç ek potansiyel hazırlayıcı faktör bildirilmiştir (78); bunlar komşu dişin çekilmesi (79), maloklüzyon, nefesli çalgı çalma (80), periodontitis, ototransplantasyon, kedi virüslerinin insanlara bulaşması (81), herpes zoster, sistemik ve genetik faktörler (82), bifosfonatların kullanımı (83), gömülü dişler (mandibular ikinci molarları etkileyen mandibular üçüncü molarlar, gömülü dişlerin spontan rezorpsiyonu), kistler, tümörler (84) ve lateral kesici dişlere sürmekte olan kanin dişlerinin uyguladığı basınç olarak sayılabilir (85).

2.4.2. Eksternal Servikal Rezorpsiyon Patogenezi

ESR, yıkıcı ve onarıcı aşamaları olan dinamik ve gelişen bir süreçtir (86).

ESR'nin patogenezi üç ana aşamadan oluşur:

I Rezorpsiyon başlangıcı: Bu, ESR'nin ilk aşamasıdır ve bir kan pıhtısı ve mineralize olmayan sement de dahil olmak üzere normal PDL yapısının lokalize yıkımı/bozulması ile karakterize edilir. Makrofajlar daha sonra etkilenen bölgeye göç eder ve yara debridmanına ek olarak granülasyon dokusu oluşumuna neden olur. Granülasyon dokusu ayrıca sement-mine birleşimindeki bir ekspoz yoluyla dentine temas edebilir. Bu 'boşluk' travmatik hasar veya sement yarığının neden olduğu lokal sement kaldırılmasından (87) veya sementin bu bölgedeki mine üzerinde doğal olarak tamamlanmamış kapanmasından kaynaklanabilir. Bu nedenle açığa çıkan dentin bitişik kemikten rezorpsiyona veya alttaki mineralize diş sert dokusuna göç eden dolaşımdaki bağışıklık hücrelerine karşı savunmasız olabilir(88).

Farklı hücre tipleri (kemik, PDL fibroblastları veya epitelyal dişeti hücreleri) yaralı bölgeyi yeniden doldurabilir ve farklı fenomenler meydana gelebilir. Kemik hücrelerinin bu yerleşimi ile ankiloz meydana gelebilir. PDL hücreleri yerleşiminde, sementoluşumu ve PDL rejenerasyonu gerçekleşecektir. Epitelyal dişeti hücrelerinde ise herhangi bir onarım yapılmayacaktır. Klastik hücrelerin uyarılması esas olarak RANKL'ın kırıntılı hücreler, hasarlı ve sıkıştırılmış periodontal bağ hücreleri ve/veya belirli bakteri türleri tarafından ekspresyonu yoluyla olur. RANKL, daha sonra füzyon yoluyla olgun kırıntılı hücreler haline gelecek olan klastik öncü hücrelerin RANK reseptörlerine bağlanır (89).

II Rezorpsiyon ilerlemesi: ESR'nin ilerlemesi için uyarıcı faktörler olarak birkaç faktör önerilmiştir. Bunlar; enfeksiyon (bakteri) , PDL üzerinde sürekli mekanik kuvvet (örn. ortodontik tedavi sırasında) , süresiz mekanik boşaltma, çiğneme, parafonksiyon veya bunların bir kombinasyonundan kaynaklanır. Tüm bu faktörler, osteoklastogenezi aktive eden ve daha sonra ESR'nin ilerlemesinde yardımcı olan hipoksik bir mikro ortamı indükleyebilir (78). Anjiyogenezin itici gücü olarak hipoksi, ESR'ye eşlik eden yüksek oranda vaskülarize granülasyon dokusunun sürekli gelişimini etkileyebilir.

Bu aşamada rezorpsiyon süreci sement, dentin ve mineyi rezorbe ederek diş yapısını işgal eder (78). Rezorptif lezyon dentin içinde tüm düzlemlerde (yani çevresel ve uzunlamasına) uzanır. PRRS'nin varlığı, ESR'nin kök kanalına perforasyonu

önlemeye yardımcı olur, böylece pulpa dokusucanlılığını korur. PRRS'nin inhibitör bir rezorptif faktör içerdiği öne sürülmüştür. Ancak, ileri ESR vakalarında kök kanalı perfore olabilir(77).

III. Onarım aşaması: Bu, onarımın osteoblast benzeri hücreler tarafından gerçekleştiği ve kemik benzeri dokunun rezorpsiyon boşluğuna doğru büyümesiyle sonuçlanan ESR'nin tersine çevrilmiş aşamasıdır. Onarıcı doku ve diş yapısı sonunda normal alveolar kemik yapısının bir parçası haline gelir. Bu bir tedavi şekli olarak kabul edilir. Bu aşamada dişin farklı bölgelerinde onarım ve yeniden şekillenme eş zamanlı olarak gelişir (86).Bu fenomen, ESR'nin uzun süreli takibinde KIBT görüntüsündeki değişikliklerden sorumludur (77).

2.4.3. Eksternal Servikal Rezorpsiyonun Klinik Özellikleri

Çoğu eksternal rezorpsiyonda olduğu gibi, servikal kök rezorpsiyonları genellikle ağrısızdır ve pulpal veya periodontal enfeksiyon ortaya çıkmadıkça hasta tarafından fark edilmez (77). Ek olarak, derin bir rezorptif kavite, pulpaya yakınlığı nedeniyle sıcaklıktaki değişikliklere karşı hassasiyete neden olabilir. Çoğu durumda, servikal rezorpsiyonlar rutin radyografik veya klinik muayene sırasında tespit edilir. Lezyon marjinal yerleşimli ise dış belirti olmayabilir veya diş kronunda pembe renk değişikliği fark edilebilir. Bu durum mine yapısının altında koyu kırmızı bir renge sahip olan granülasyon dokusunun yarı saydam görünümünden kaynaklanır. Sondalama sırasında serbestçe kanar. Bir prob ile rezorpsiyon boşluğu duvarlarını inceleyerek, keskin, kazıma sesi eşliğinde sert, mineralize bir doku hissedilecektir. Bu özellik ve bıçak kenarı kavite sınırlarının görünümü kök çürüklerinin ayırıcı tanısında önemlidir. Çürük lezyonları oldukça yumuşaktır. Çünkü dentinin organik bileşeni bakteriyel asit üretimi ile değil, proteolitik enzimatik bozunma ile parçalanmıştır (90).

2.4.4. Eksternal Servikal Rezorpsiyonun Radyografik Özellikleri

ESR'nin 'klasik' bir radyografik görünümü yoktur. Lezyonlar simetrik veya asimetrik, sınırları iyi tanımlanmış veya düzensiz veya hatta ESR ile sağlıklı kök yapısı arasında net bir sınır olmayacak şekilde değişiklik gösterebilir (91). Rezorpsiyon fazındaki ESR doğası gereği radyolüsent olacaktır, oysa "onarıcı" fazdaki ESR lezyonları daha

radioopak olacaktır, yani granüloamatöz rezorptif dokunun kemikleşmesinin bir sonucu olarak benekli veya bulutlu bir görünüm olacaktır. Bazı durumlarda, sert dokuda belirgin radioopak çizgiler de mevcut olabilir (92).

Paralel görüntüleme tekniği, internal rezorpsiyon arasında ayırım yapmak ve klinik olarak saptanamayan ESR lezyonlarının yerini doğrulamak için kullanılabilir. Kanal duvarları, yatay paralel radyografileri ile görünür olacaktır. Ancak, X-ışını tüpünün yatay açısının değişmesiyle ESR lezyonu hareket ediyor gibi görünecektir (91).

Periapikal radyografilerin (PR), endodontik hastalığın radyografik işaretlerini tespit etmede iyi bilinen bazı sınırlamaları vardır (83). Geometrik bozulma, kök rezorpsiyonun eksik veya fazla tahmin edilmesine yol açabilir. Anatomik gürültü, ESR boyutunun olduğundan az veya yok olarak tahmin edilmesine neden olabilir (93). PR'ler 2 boyutlu gölge grafikler olduklarından, yalnızca dişin interproksimal yönleriyle sınırlı olan ESR'nin yüksekliğini ve genişliğini doğrularlar, ESR'nin derinliği ve/veya çevresel (labiyal/bukkal) yayılımı hakkında bilgi minimumdur, yani üçüncü boyut eksiktir (76).

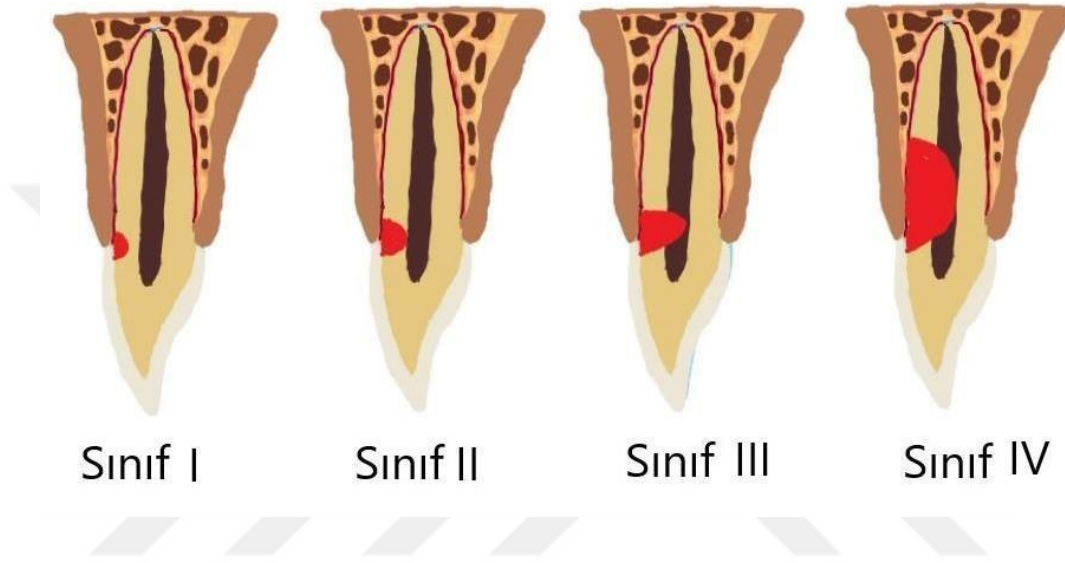
KIBT, PR'nin sınırlamalarının üstesinden gelir ve üstteki yapıların üst üste binmesi, geometrik bozulma (anatomik gürültü) olmadan ESR'nin herhangi bir düzlemde görüntülenmesine izin verir(10, 94).

KIBT'nin kök rezorpsiyon lezyonlarının teşhisi ve yönetimi üzerinde büyük etkisi olmuştur. Gerçek doğası ve kapsamı, yani kesin boyutlar, çevresel yayılma derecesi ve kök kanalına yakınlık gözlemlenebilir. Ana rezorptif lezyonun ince rezorptif uzantıları ve ayrıca sert doku birikintileri net bir şekilde görüntülenebilir (76). Bu rezorptif uzantılar apikal olarak uzanabileceğinden ve/veya teşhis edilmediği ve uygun şekilde yönetilmediği takdirde ESR'nin ilerlemeye devam etmesine izin veren aktif rezorptif doku içerebileceğinden, klinik olarak önemlidir. Onarıcı rezorptif dokunun tespit edilip çıkarılamaması da tedavinin sonucunu olumsuz etkileyebilir (95).

2.4.5. Eksternal Servikal Rezorpsiyonun Sınıflaması

Heithersay'nin (96), ESR'yi boyutuna ve kök kanalına yakınlığına göre bir sınıflandırma geliştirdiği sınıflandırma, geleneksel radyografilere dayanmaktadır ve ESR'yi lezyonun koronal ve kök dentinepenetrasyonuna göre sınıflandırır:

- Sınıf I, dentine sığ penetrasyona sahip küçük bir servikal lezyon;
- Sınıf II, koronal pulpaya yakın fakat radiküler dentine uzanımı çok az olan veya hiç olmayan iyi tanımlanmış bir lezyon;
- Sınıf III, lezyonun kökün koronal üçte birine daha derin invazyonu;
- Sınıf IV, kökün koronal üçte birinin ötesine uzanan bir lezyon.



Şekil 9: Heithersay'in eksternal servikal rezorpsiyon sınıflaması

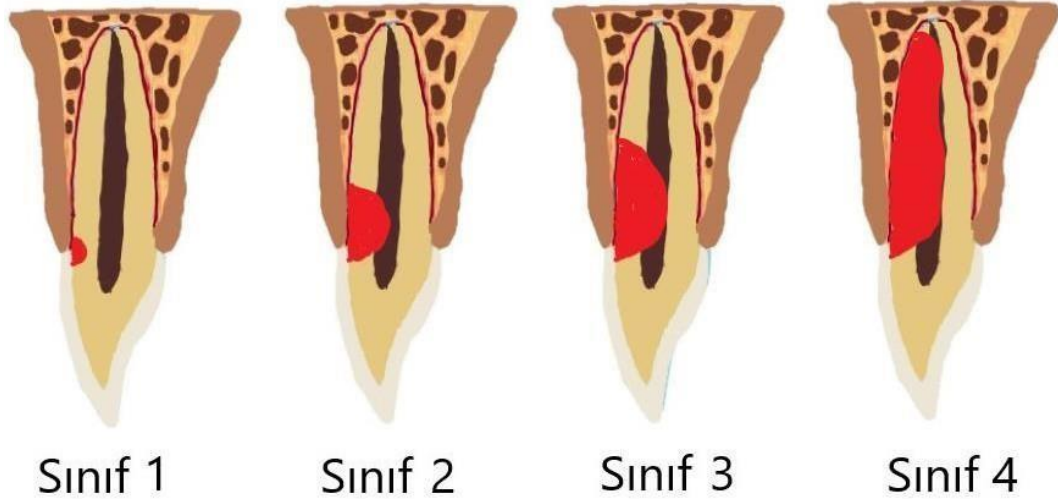
Bu sınıflandırma, yalnızca ESR bir dişin proksimal yönü ile sınırlıysa ve iki boyutta net bir şekilde değerlendirilebiliyorsa geçerlidir. Lezyon kökün bukkal/lingual tarafında olduğunda kullanımı zorlaşır. Ayrıca lezyonun çevresel veya pulpa tutulumunu tanımlamada başarısız olur. Bu nedenle, çoğu ESR lezyonunun mevcut sınıflandırmayı kullanarak üç boyutta doğru bir şekilde tanımlanması imkânsız hale gelir (79, 97).

Kök rezorpsiyonunu değerlendirmek ve yönetmek için KIBT kullanımı Avrupa Endodonti Derneği pozisyon beyanında (98) ve Amerikan Endodontistler Derneği ve Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Radyoloji Akademisi pozisyon beyanlarında (99) tavsiye edilmiştir. ESR'nin yapısını ve yerini belirlemede KIBT'nin periapikal radyograflara kıyasla artan doğruluğunu teyit eden pek çok çalışma mevcuttur (76).

Patel sınıflaması (76), PR'lere ve KIBT'ye dayalı 3 boyutlu bir sınıflama olup lezyonun yüksekliğini, çevresel yayılımını ve kök kanalına yakınlığını hesaba katar.

Lezyonun yüksekliği (Koronal-Apikal Yayılım); kök yüzeyindeki maksimum dikey uzantısına ve kemik tepesinin seviyesine göre derecelendirilir. Lezyona göre kemik tepesinin seviyesi tedavi planlaması ile ilgilidir. Kök, sabit referans noktaları olarak mine-sement birleşimi ve apeks kullanılarak koronal, orta ve apikal üçlüye ayrılır. Lezyonun yüksekliği en iyi periapikal radyografiler ve koronal ve sagittal KIBT görüntüleri kullanılarak değerlendirilebilir.

1. Mine-sement birleşimi seviyesinde veya kemik kretinin koronalinde (suprakrestal); yerleşir.
2. Kökün koronal üçte birine kadar uzanır ve kemik tepesinin daha apikalinde (subkrestal) yerleşir.
3. Kökün orta üçte birine kadar uzanır
4. Kökün apikal üçte birine kadar uzanır.



Şekil 10: Lezyon yüksekliğine göre eksternal servikal rezorpsiyon sınıflaması

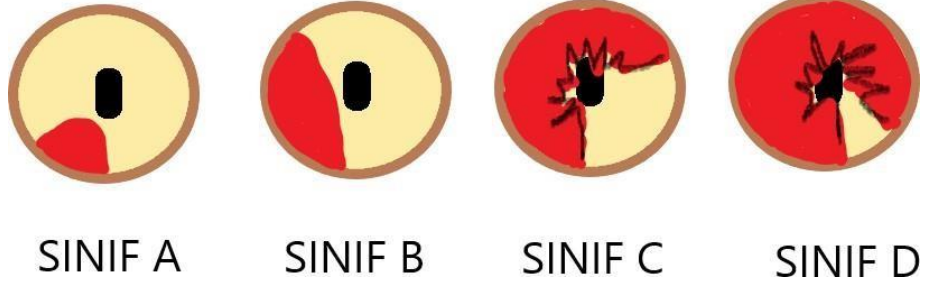
Çevresel yayılma: Lezyonun çevresi, kök içindeki maksimum yayılımına göre derecelendirilir. Bu en iyi eksenel KIBT görüntüleri kullanılarak değerlendirilebilir.

A. $\leq 90^\circ$

B. $>90^\circ$ ila $\leq 180^\circ$

C. $>180^\circ$ ila $\leq 270^\circ$

D. $>270^\circ$

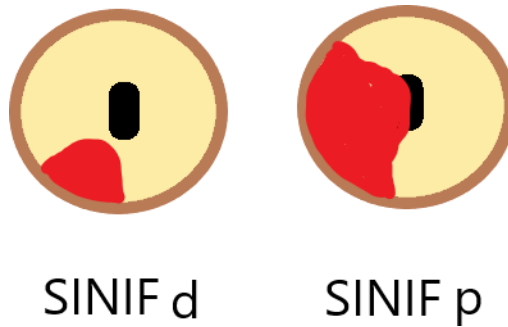


Şekil 11: KIBT aksiyel kesit görüntüsüne göre ekstenal servikal rezorpsiyonun çevresel yayılım sınıflaması

Kök kanalına yakınlık: Lezyonun kök kanalına yakınlığı en iyi aksiyel KIBT görüntüleri kullanılarak değerlendirilebilir.

d: Dentinle sınırlı lezyon

p: Olası pulpa tutulumu



Şekil 12: KIBT aksiyel kesit görüntüsüne göre lezyonun kök kanalına yakınlığına göre sınıflandırılması

Periapikal radyografi ve KIBT taraması değerlendirildikten sonra lezyonun maksimum yüksekliği, çevresel yayılımı ve derinliği not edilir, böylece lezyonun üç boyutlu bir derecelendirmesi yapılır (76).

2.4.6. Eksternal Servikal Rezorpsiyonun Tedavisi

Tedavinin amacı, etkilenen dişleri sağlıklı ve fonksiyonel durumda tutmak ve gerektiğinde estetiği iyileştirmektir (72). Bunun için rezorptif dokunun ortadan kaldırılması ve kavitenin sızdırmaz bir şekilde kapatılması gerekmektedir. ESR için tedavi seçenekleri, rezorpsiyon sürecinin kapsamına, doğasına ve erişilebilirliğine bağlıdır. Bazı durumlarda, bir mukoperiosteal flep kaldırılması gerekebilir. Tedavi seçenekleri şunları içerir.

Rezorptif kusurun dış onarımı +/- endodontik tedavi

Rezorptif defektin kaldırılması ve defektin doğrudan restorasyonla tamir edilmesi, örneğin Patel sınıf 1Ad, 2Ad, 2Bd. (muhtemel) pulpa tutulumu varsa kök kanal tedavisi endike olabilir, örneğin Patel sınıf 1Ap, 2Ap, 2Bp.

İnternal onarım ve kanal tedavisi

Rezorptif kusurun kazısı, kök kanal tedavisi ve direkt restorasyon ile rezorpsiyon bölgesinin tamiri, örneğin Patel sınıfı 2Cp, 2Dp, 3Cp, 3Dp.

Kasıtlı replantasyon

Başka bir şekilde erişilemeyen bir ESR defektinin restorasyonuna ve/veya yeniden şekillendirilmesine izin vermek için endodontik olarak tedavi edilmiş bir dişin çekilmesi ve tedavisi yapıldıktan sonra yerine yerleştirilmesi, örneğin Patel sınıf 3Ad, 3Bd.

Periyodik takip

Tedavi edilemeyen dişler, örneğin Patel sınıf 2-4Dd, 2-4Dp veya ESR lezyonu içinde reperatif doku bulunan vakalar gibi periyodik olarak takip edilebilir.

Çekim

ESR'nin tedavi için erişilemediği veya lezyonun dişin tatmin edici işlev veya estetiğine kavuşamayacak kadar geniş olduğu durumlarda çekim gerekli olabilir (72).

Bu çalışma osteoporoz teşhisi konulmuş hastalarda bifosfonat ve denosumab grubu ilaç kullanımı veya ilaç tedavisi sonlanması ile eksternal servikal rezorpsiyon arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılmıştır. H_0 hipotezi bifosfonat ve denosumab grubu ilaç kullanımının ESR oluşumunu etkilemeyeceği yönündedir.



3. MATERYAL VE METOT

Çalışma, İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim dalı ve İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim dalında yürütüldü. Çalışmaya İnönü Üniversitesi Fizik tedavi ve Rehabilitasyon birimine osteoporoz şikâyetiyle başvuran yetişkin hastalar katıldı. Çalışma için etik kurul onayı Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2019/175 protokol numarası ile alındı.

3.1. Dâhil etme kriterleri

Çalışmaya dâhil edilen hastaların seçiminde aşağıdaki kriterler dikkate alınmıştır;

- 18 yaş üzeri yetişkin hastalar
- Anamnezinde osteoporoz hikâyesi olan hastalar
- Bifosfonat veya denosumab kullanımı olan hastalar

3.2. Hariç bırakma kriterleri

ESR gelişimi ve ilerlemesine sebep olabilecek faktörler bu çalışmanın hariç bırakma kriterleri olarak belirlenmiştir.

- Anamnezinde osteoporoz harici sistemik hastalığı bulunan hastalar
- Gebelik
- Periodontal hastalığa sahip hastalar
- Ortodontik tedavi geçmişi olan hastalar
- Dental travma geçirmiş hastalar
- İntrakoronal beyazlatma tedavisi almış hastalar
- Çene tümörlerinin varlığı
- Bruksizm
- Viral enfeksiyon varlığı
- Ototransplantasyon,
- Komşu dişleri etkileyen gömülü dişler çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3. Çalışma Tasarımı

Yapılan Power Analizinde (G*Power 3.1) $\alpha=0.05$ $1-\beta=0.80$ alındığında bifosfonat ve denosumab grubu ilaç kullananlarda eksternal servikal rezorpsiyon oluşumu arasındaki farkın %4 olabilmesi için her bir gruptan en az 27'ser olmak üzere toplamda 54 denegin alınması gerektiği hesaplandı.

Hastalar bifosfonat (grup 1) ve denosumab (grup 2) ilaç tedavisi altında olanlar olmak üzere 2 gruba ayrıldı. İlaç kullanım dönemine göre kendi içinde 3 alt gruba ayrılmıştır; bifosfonat tedavisine yeni başlamış olan hastalar (grup 1a) , bifosfonat tedavisi devam eden hastalar (grup 1b), bifosfonat tedavisi sonlanmış hastalar(grup 1c), denosumab tedavisine yeni başlamış olan hastalar (grup 2a) , denosumab tedavisi devam eden hastalar (grup 2b), denosumab tedavisi sonlanmış hastalar (grup 2c).Toplam 6 alt grup bulunmaktadır (Tablo 3).

Tablo 3: Çalışmaya katılan hastaların alt gruplara göre dağılımı

	İlaç kullanımına yeni başlamış olan hastalar	İlaç kullanımı devam etmekte olan hastalar	İlaç kullanımı sonlanmış olan hastalar	Toplam hasta sayısı
Bifosfonat grubu ilaç tedavisi altında olan hastalar	14	14	16	44
Denosumab grubu ilaç tedavisi altında olan hastalar	15	17	14	46

Çalışmaya toplam 90 kadın hasta katıldı. Bifosfonat grubu ilaç kullanımı olan toplamda 44 hasta çalışmaya dâhil edildi. Bifosfonat kullanımı olan hastaların 24 tanesi aledronat sodyum, 11 tanesi ibandronik asit 6 tanesi zoledronik asit tedavisi altında idi. Bu hastalardan 14 tanesi son 6 ay içinde bifosfonat grubu ilaç kullanımına başlamıştır. 14 tanesi 6 aydan daha uzun süredir (6 ay- 8 yıl) ilaç kullanımı devam etmekte olan hastalardır. Bifosfonat grubu ilaç kullanımı 6 aydan daha uzun süredir sonlanmış olan(6 ay-7 yıl) toplam 16 hasta bulunmaktadır. 46 hasta ise denosumab ilaç tedavisi almakta olan hastalardır. Bu hastaları 29 tanesi bifosfonat kullanım hikâyesi mevcut olan fakat bifosfonatı tolere edemeyen veya KMY'de değişim yaşanmayan bifosfonat tedavisine cevap vermeyen hastalardır. Geri kalan 17 hastanın daha önce bifosfonat kullanım hikâyesi mevcut olmayıp osteoporoz tedavisine ilk olarak denosumab grubu ilaçlarla

başlanmıştır. Hastalar denosumab tedavisini 6 aylık intravenöz uygulamalarla almaktadırlar. Son 6 ay içinde 1 kere denosumab uygulaması yapılan 15 hasta ilaç tedavisine yeni başlamış hastalar sınıflamasına, 6 aydan daha uzun süredir (6 ay-6 yıl) denosumab tedavisi alan 17 hasta ise; ilacı halen kullanan hastalar sınıflamasına, 14 hasta ise 6 aydan daha uzun süredir denosumab kullanımı olmayan(6 ay-3 yıl) ilaç tedavisi sonlanmış hasta grubuna alınmıştır. Çalışmaya katılan hastalar tabloda ilaç kullanım dönemine göre gösterilmektedir.

Çalışmaya katılan toplam 90 hasta 2 yıl boyunca 3 aylık aralıklarla kontrole çağırıldı.

3.4. Klinik Muayene

Çalışmaya dâhil edilen hastaların İnönü Üniversitesi Diş hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim dalında intraoral muayeneleri yapıldı. Dental ilk muayene kapsamında hastalardan alınan panoramik radyografi ile birlikte şu parametreler kayıt altına alındı.

- Ağızdaki diş sayısı, eksik diş varlığı
- Servikal bölgede çürüklerin varlığı
- Var ise servikal bölgede restorasyonların varlığı
- Şüphelenilen dişte renk değişikliklerinin incelenmesi
- Vitalite değerlendirmesi
- Okluzyon değerlendirmesi
- Şüphelenilen bölgede gingival sondalama ve rezorpsiyon alanının sondalanması

İlk muayene sonrası eksternal servikal rezorpsiyon gözlenen bölgelere, rezorpsiyonun büyüklüğüne, türüne ve ulaşılabilirliğine göre tedavi planlaması yapıldı. Dentisyonda rezorpsiyon gözlenmeyen fakat risk altında olan diğer bölgeler için hastalar 3 aylık aralıklarla kontrole çağırıldı. 3 ay aralıklarla yapılan kontrol muayenelerinde yukarıda bahsedilen parametrelerde değişiklik olup olmadığı kontrol edilip tekrar değerlendirildi. Bu veriler hasta takip formuna kaydedildi.

3.5. Radyolojik inceleme

İlk muayene kapsamında hastalardan panoramik radyografi alındı. Tüm panoramik radyografiler İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral Diagnoz ve Radyoloji Anabilim Dalı'nda Ortopantomografi cihazı (Planmeca Proline XC 2009; Helsinki, Finlandiya) , 62 kVp, 5 mA, 17 sn maruz kalma süresi olacak şekilde çekildi.

Rezorpsiyon alanının görüntülenmesi ve takip radyografileri için paralel teknikle periapikal radyografiler alındı. Çalışmaya dâhil edilen tüm hastaların periapikal radyografileri, aynı dijital periapikal röntgen cihazıyla 66 kV, 7,5 mA ve 0.10 saniye parametreleriyle alındı. Ardından fosfor plak görüntüleme sistemleri kullanılarak, cihazın bağlı olduğu ana bilgisayara radyolojik görüntüler aktarıldı ve kaydedildi. Periapikal radyografiler ALARA prensibine göre paralel teknik kullanılarak alındı. 3 aylık takipler boyunca periapikal radyografiler tekrarlandı.

Rezorpsiyondan şüphelenilen bölgelerin varlığında ve tedavi planlamasını şekillendirilirken KIBT'tan yararlanıldı. Tüm konik ışınlı bilgisayarlı tomografi görüntüleri (NewTom 5G, QR Verona, Italya) supin pozisyonunda, 90 kv voltajda, 3-5 mA akımda, tarama zamanı 17,5 sn, ve voksel büyüklüğü 0,08 mm olacak şekilde alındı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Veriler ortalama±standart sapma ve sayı (yüzde) ile özetlendi. Analizlerde SPSS Versiyon 26.0 (IBM SPSS Inc., Armonk, New York,) programı kullanıldı.

Normal dağılıma uygunluk Kolmogorov-Smirnov testi ile yapıldı. İstatistik analizlerde bağımsız gruplarda t testi ve Ki-Kare testleri uygun olan yerlerde kullanıldı. Kategorik ifadelerde çoklu grup karşılaştırılmasında düzeltilmiş bonferroni testi kullanıldı. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. $p<0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması 60.53 ($\pm$ 6.57) olan toplam 90 kadın hasta dâhil edildi. Çalışmaya katılan bifosfonat ve denosumab kullanan 90 hastaya yapılan klinik ve radyolojik muayeneler sonucunda toplam 7 hastanın 13 dişinde ESR'ye rastlandı. İlaç kullanım dönemine göre sınıflandırıldığında ESR gözlenen hasta sayısının dağılımı ve ESR gözlenen diş sayısı tabloda özetlenmektedir (Tablo 4).

Tablo 4: Bifosfonat ve Denosumab grubu ilaç kullanımı olan hastalarda alt gruplara göre ESR gözlenen hastaların dağılımı

	Bifosfonat grubu			Denosumab grubu			
	İlaç tedavisi yeni başlayan	İlaç tedavisi devam eden	İlaç tedavisi sonlanmış	İlaç tedavisi yeni başlayan	İlaç tedavisi devam eden	İlaç tedavisi sonlanmış	Toplam
Toplam hasta sayısı	14	14	16	15	17	14	90
Esr gözlenen hasta sayısı	0	4	0	2	0	1	7
Esr gözlenen diş sayısı	0	6	0	3	0	4	13

Bifosfonat grubu hastalarda toplamda 6 dişte ESR'ye rastlandı. Denosumab grubu hastalarında ise toplamda 7 dişte ESR'ye rastlandı.

Şekil 13-16, ESR gözlenen hastaların panoramik, periapikal radyografi ve KIBT görüntülerini sunmaktadır.



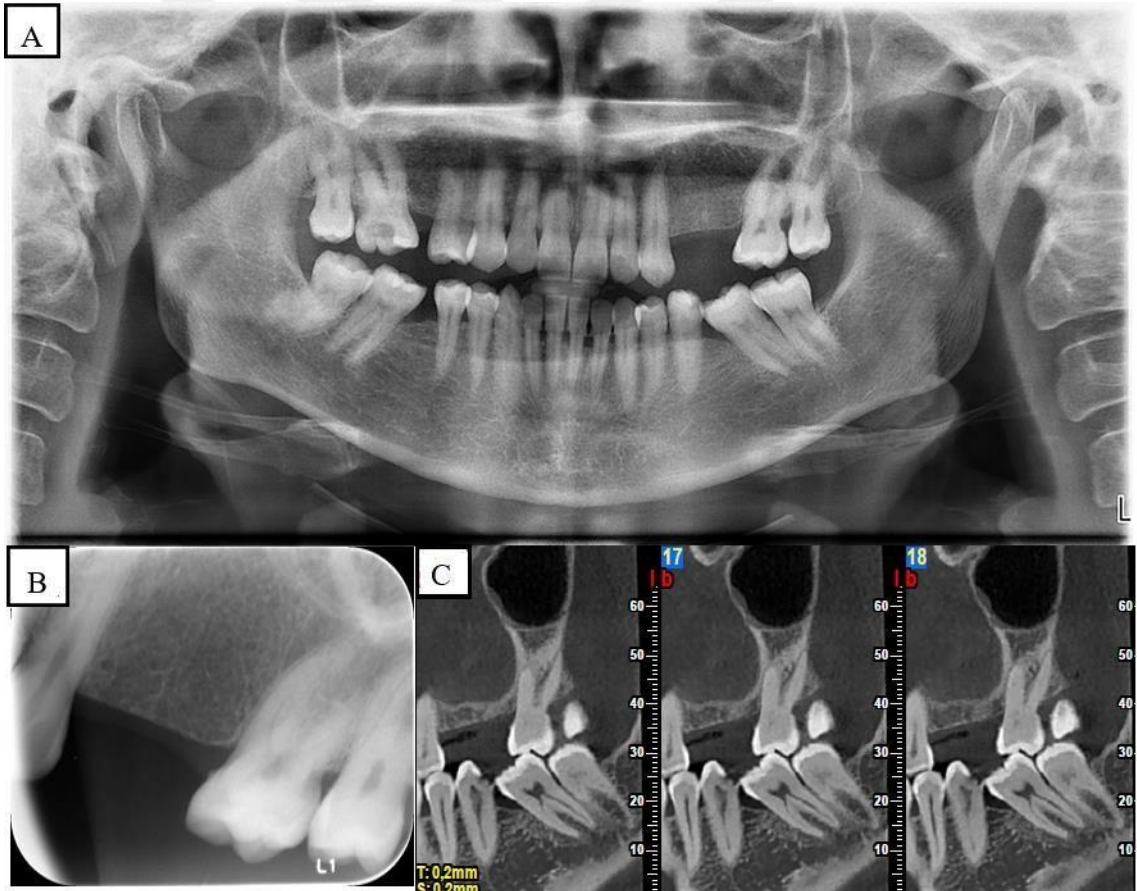
Şekil 13: 6 aydan daha uzun süredir bifosfonat kullanımı olan hastanın 44 nolu dişinde distal ESR görüntüsü



Şekil 14: Denosumab grubu ilaç tedavisi yeni başlayan hastanın 44 nolu dişinde distal ESR görüntüsü



Şekil 15: Denosumab grubu ilaç tedavisi sonlanmış hastanın 11-21-46 nolu dişlerinde ESR görüntüsü



Şekil 16: Bifosfonat grubu ilaç tedavisi devam eden hastadan alınan panoramik radyografide 26 nolu diş distal bölgede ESR görüntüsü (A) ,Periapikal radyografi görüntüsü (B), KIBT koronal kesit görüntüsü (C)

ESR oluşumu açısından iki ana grup (bifosfonat ve denosumab) karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.711$), (Tablo 5).

Tablo 5: Ana gruplar için ESR varlığı ve çoklu kullanım oranı

		Grup		p
		Bifosfonat	Denosumab	
		n (%)		
Esr var/yok	Var	4 (9.09)	3 (6.52)	0.711
	Yok	40 (90.91)	43 (93.48)	
Çoklu ilaç kullanım var/yok	Var	3 (6.82)	29 (63.04)	<0.0001**
	Yok	41 (93.18)	17 (36.96)	

* $p<0,05$, ** $p<0,001$

İlaçların çoklu kullanımı farklı ilaç tiplerinin ardışık olarak kullanılmasını tanımlamaktadır. Çalışmaya katılan toplam 90 hastanın 32'sinde ilaçların çoklu kullanımı mevcuttu. Tablo 6'da farklı ilaç tiplerine göre çoklu kullanım oranı gösterilmektedir. İlaçların çoklu kullanımı açısından hem iki ana grup hem de alt gruplarda anlamlı fark bulundu ($p<0.0001$).

Bifosfonat grubunda ESR gözlenen toplam 4 hastadan 1'inde, denosumab grubunda ise ESR gözlenen 3 hastadan 2'sinde ilaçların çoklu kullanımı mevcuttu. Bifosfonat grubunda ilaçların çoklu kullanımı bifosfonat grubu ilaçların kendi arasında gözlenmekteyken denosumab grubunda çoklu kullanım geçmişi sıklıkla bifosfonat grubu ilaçları içermektedir.

Tablo 6: İlaç tiplerine göre çoklu kullanım oranı

		Çoklu kullanım var/yok		p
		var	yok	
		n (%)	n (%)	
İlaç tipi	Alendronat sodyum	2 (6.25) ^b	24 (41.38) ^a	<0.0001
	İbandronik asit	1 (3.13) ^b	11 (18.97) ^a	
	Zoledronik asit	0 (0) ^a	6 (10.34) ^a	
	Denosumab	29 (90.63) ^b	17 (29.31) ^a	

İlaç kullanım dönemine göre sınıflandırılan alt gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur ($p=0.023$), (Tablo 7). Alt gruplar arasındaki fark bifosfonat grubu tedavisi devam eden hastalardan kaynaklanmaktadır. Denosumab grubu kendi içerisinde ESR oluşumu açısından anlamlı fark göstermiştir.

Tablo 7: Ana gruplar ve alt gruplar arasında çoklu kullanım ve ESR gözlenme oranları

		Altgrup						p
		Bifosfonat-yeni başlayan	Bifosfonat-devam eden	Bifosfonat-sonlanmış	Denosumab-yeni başlayan	Denosumab-devam eden	Denosumab-sonlanmış	
		n (%)						
Esr var/yok	Var	0 (0) ^a	4 (28.57) ^b	0 (0) ^a	2 (13.33) ^{a, b}	0 (0) ^a	1 (7.14) ^{a, b}	0.023*
	Yok	14 (100) ^a	10 (71.43) ^b	16 (100) ^a	13 (86.67) ^{a, b}	17 (100) ^a	13 (92.86) ^{a, b}	
Çoklu kullanım var/yok	Var	0 (0) ^a	2 (14.29) ^a	1 (6.25) ^a	9 (60) ^b	12 (70.59) ^b	8 (57.14) ^b	<0.0001*
	Yok	14 (100) ^a	12 (85.71) ^a	15 (93.75) ^a	6 (40) ^b	5 (29.41) ^b	6 (42.86) ^b	

* $p<0,05$, ** $p<0,001$ ki-kare ve Düzeltilmiş bonferroni testi, a-b; $p<0,05$, a-a; $p>0,05$, b-b; $p>0,05$ Farklı harfler aynı satırdaki ESR ve çoklu ilaç kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel farklılığı sembolize etmektedir.

5. TARTIŞMA

Kök rezorpsiyonu, odontoklastik etki sonucunda sert diş dokusunun (sement ve dentin) kaybıdır. Süt dişleriyle ilişkili fizyolojik kök rezorpsiyonu arzu edilir, dişlerin dökülmesine ve daimi dişlerin sürmesine izin verir. Bununla birlikte, kalıcı dişlenmenin kök rezorpsiyonu genellikle olumsuzdur çünkü geri dönüşü olmayan hasara ve/veya nihai diş kaybına neden olabilir (97). Kök rezorpsiyonu, kök yüzeyindeki konumuna göre, iç veya dış rezorpsiyon olarak sınıflandırılabilir. Dış kök rezorpsiyonu ayrıca yüzey rezorpsiyonu, dış inflamatuvar rezorpsiyon, dış replasman rezorpsiyonu, dış servikal rezorpsiyon ve geçici apikal rezorpsiyon olarak sınıflandırılabilir (100). İnvaziv servikal rezorpsiyon olarak da bilinen eksternal servikal rezorpsiyon (ESR), dişin servikal yönünde başlayan özel bir rezorpsiyon sınıfıdır (97). ESR'yi tanımlamak için kullanılan diğer terimler, odontoklastoma (101), periferik servikal rezorpsiyon (102), ekstrakanal invaziv rezorpsiyon (103), supraosseöz ekstrakanal invaziv rezorpsiyon (104), periferik inflamatuvar kök rezorpsiyonu (74) ve subepitelyal harici kök rezorpsiyonunu (105) içerir. Klinik ve deneysel bulgular, rezorpsiyon sürecinin periodontal ligament (PDL) dokularının aşırı çoğalmasından kaynaklandığını göstermektedir (106).

ESR'nin kesin nedeni ve patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. Bu belirsizlik, ESR'nin doğası hakkında farklı bakış açılarına yol açmıştır. Örneğin, inflamatuvar yanıt teorisi ile ESR'nin yalnızca bir inflamatuvar yanıt tarafından başlatıldığını; PDL'ye yönelik dış uyarının (iç ağartma ve anormal dış basınç) bir bağışıklık tepkisini indüklediği ve bunun da osteoklastogenezi aktive ettiği varsayılmaktadır (96). Bu nedenle, bazı araştırmacılar ESR'nin aseptik bir süreç olduğunu iddia etmişlerdir (107). Öte yandan enfeksiyon teorisi, dişeti sulkusundan veya pulpasından kaynaklanan mikroorganizmaların ESR'nin itici gücü olduğunu savunmaktadır. Çalışmalar, eksternal rezorpsiyonda birincil rolü olan proinflamatuvar mediatörlerin (interlökin 6 ve interlökin 1 beta) periodontitiste de yukarı doğru düzenlendiğini göstermiştir. Bu nedenle, ESR ve periodontitis'teki osteoklastogenezi, mekanizma olarak benzer olabilir (108-110). Patogenezinin belirsizliği göz önüne alındığında, potansiyel predispozan faktörlerin özetlenmesi, ESR'nin önlenmesi ve erken teşhisi için önemli bir referans sağlayabilir (4).

Dişlerin yaklaşık %10'unda mine ve sement arasında dentinin oral yumuşak dokuya maruz kalmasına neden olan bir boşluk bulunur. Sement ve periodontal ligamentin varlığı, alttaki dentini kök rezorbsiyonundan korur. Klastik hücreler açığa çıkan kök dentinine yapışır ve rezorpsiyon sürecini başlatır. Kimyasal veya fiziksel uyarıların da periodonsiyuma zarar verdiği ve invaziv servikal rezorpsiyonu (ISR) tetiklediği varsayılmıştır. Dental travma (111), internal beyazlatma, ortodontik tedaviler (112) ve diğer cerrahi prosedürler (113) genellikle ISR ile ilgilidir. Otoimmün bozukluklar (114), varicella-zoster virüs enfeksiyonu (115), hepatit B virüsü enfeksiyonu (116) ve nöronal virüs enfeksiyonu (117) gibi sistemik hastalıklar ve ayrıca bifosfonatların kullanımı (83) ISR ile ilgili literatürde de bildirilmiştir. Bununla birlikte, kesin neden-sonuç ilişkisi belirsizliğini korumaktadır.. Çalışmamızın hariç bırakma kriterlerinde osteoporoz harici sistemik hastalığı bulunan bireyler bulunmaktadır, çünkü ESR oluşumunu periodontal sağlığı bozan diyabet, hipertansiyon gibi sık rastlanan hastalıklar etkilemektedir. Bunun haricinde yayınlanan vaka raporlarına göre kanser hastalarında kemoterapi ve radyoterapi sonrası yaygın ESR'ler gözlenmiştir (9, 118). Bu sebeple ESR oluşumunu etkileyecek faktörler çalışma dışı bırakılmıştır.

Cinsiyet ve yaşın eksternal servikal rezorpsiyon gelişimi üzerinde çok az etkisi vardır. Özellikle, çoklu ISR vakaları çoğunlukla erkeklerde görülürken, tek ISR vakaları çoğunlukla kadınlardan oluşmaktadır (119). Başka bir sistemik hastalığın bulunmadığı ve osteoporoz tedavisi alan hastalar sıklıkla postmenapozal kadın hastalardan oluşmaktadır (120). Bu sebeple çalışmamıza katılan hastaların tamamı kadın hastalardır.

ESR'nin, özellikle erken evrelerde, periapikal radyografide tanımlanması zor olabilir. Bazı durumlarda, ESR ile servikal burn-out ile ayırt etmek zor olabilir (121). Daha ileri lezyonlar, bazı durumlarda kavite fibro-osseöz doku ile dolabileceğinden benekli bir görünüme sahip olabilir (73). Bazı yazarlar, ESR'yi internal rezorbsiyondan ayırt etmek için yatay bir paralel tekniğinin kullanılmasını önermektedir. Birkaç çalışma, ESR'nin gerçek boyutunu belirlemede periapikal radyograflerin eksikliklerini vurgulamıştır. Gerçekten de, Patel ve ark. (97) 2009'da (KIBT) ESR'yi yönetirken daha uygun tedavi planlamasına yol açtığı sonucuna varmıştır. KIBT, defektin yerini ve boyutunu, dişin restore edilebilirliğini ve lezyonun pulpa kanalına yakınlığını belirlemede yardımcı olur (122). Bu çalışmada da çalışmaya katılan hastaların rutin kontrolleri paralel teknik kullanılarak periapikal radyografi ile alınmıştır. Fakat ESR

tespit edilen hastalardan alınan KIBT ile rezorpsiyon alanının sınırları daha net gösterdi. PR ve KIBT arasında hastanın maruz kaldığı radyasyon miktarı arasındaki fark düşünüldüğünde sadece şüphelenilen dişlerden KIBT görüntüsü alınmasına karar verildi.

Bifosfonatların da kemik minerali için yüksek afinitesi vardır ve hem in vitro hem de in vivo kalsifikasyonu önlediği bulunmuştur, ancak pirofosfatın aksine, sıçanlara in vivo olarak ağızdan verildiğinde patolojik kalsifikasyonu da önleyebilmiştir (27). Ağız yoluyla aktif olma özelliği, insanlarda gelecekteki kullanımlarının anahtarıdır. Bisfosfonatların gelecekteki kullanımına yönelik belki de en önemli adım, bifosfonatların aynı zamanda hidroksiapatit kristallerinin çözünmesini engelleyebilme gibi yeni bir özelliğe sahip olduğu bulunduğu zaman gerçekleşmiştir. Bu, kemik erimesini de engelleyip engelleyemeyeceğini belirlemek için çalışmalara yol açmıştır. Çeşitli deneysel sistemleri kullanan birçok çalışma, bunların hem in vitro kemik organ kültürlerinde hem de çeşitli hayvan modellerinde osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonunu inhibe edebildiklerini göstermiştir (123).

Bifosfonatların uzun dönem yan etkileri; çenede osteonekroz, atrial fibrilasyon, subtrokanterik femur kırıkları, kemik turnoverında şiddetli baskılanmalar gözlenebilir. Bifosfonat tedavisinin hiçbir potansiyel yan etkisi, popüler ve klinik literatürde çenelerin osteonekrozundan daha yaygın olarak bildirilmemiştir. (124).

2009 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç İdaresi, menopoz sonrası kadınlarda osteoporoz tedavisi için denosumab'ı onaylamıştır (125). Denosumab, RANKL'ın osteoklastlar ve onların öncülleri üzerindeki RANK, reseptörü ile etkileşimini, böylece osteoklastların oluşumunu, işlevini ve hayatta kalmasını engeller. Buna karşılık, bifosfonatlar kemikte hidroksiapatite kimyasal olarak bağlanır; osteoklastların işlevini ve hayatta kalmasını bloke ederek kemik rezorpsiyonunu azaltırlar, ancak osteoklastların oluşumunu engellemezler (126). Otuz altı aylık tedavi sırasında, denosumab lomber omurgada KMY'yi yaklaşık %9 ve toplam kalçada yaklaşık %6 artırmıştır. 12 aylık ayrı bir çalışma, denosumab'ın toplam kalça ve omurgada KMY'yi alendronattan önemli ölçüde daha fazla arttırdığını göstermiştir (67).

Denosumab ile tedaviden sonra belirgin gastrointestinal yan etkiler veya akut faz reaksiyonları yoktur. Yılda sadece iki deri altı enjeksiyon gereklidir. Denosumab ayrıca hem uygulama şekli hem de doz aralığı açısından bifosfonatlara göre bir avantaj sunar. Bifosfonatlara kıyasla, denosumab böbrek metabolizmasıyla atılmaz, vücutta retiküler endotelial sistem yoluyla metabolize edilir. Bu nedenle renal toksisitesi yoktur ve böbrek yetmezliği olan hastalarda kullanılabilir (127).

Denosumab üzerine yapılan çoğu rapor (35, 67, 128) bifosfonatlarla denosumab arasındaki etkinliğin farklılıklarını araştırmaktadır. Bilindiği kadarıyla, denosumab'ın mandibula veya maksilla üzerindeki olumsuz etkileri nispeten az ilgi görmüştür. Çene osteonekrozu, denosumab'ın bu olumsuz etkilerinden biri olabilir ve çene osteonekrozu insidansı %0.9 ile %5 arasında değişmektedir (129). Bu yan etkinin yanı sıra bifosfonat ve denosumab kullanımı ile ESR oluşumunu gösteren literatürde farklı vaka raporları ve bir çalışma bulunmaktadır (6-9, 83).

Iwamatsu-Kobayashi ve ark.(7) 2005 yılında yayınladıkları vaka raporunda bir kadın hastanın bifosfonat kullanımı öncesi maksilla ve mandibulada çoklu ESR gözlenlemişlerdir. Bifosfonat kullanımı ile birlikte 6 yıllık takipte lezyon boyutlarında artış gözlenmediği belirtilmiştir. Bu vaka raporu sonucuna göre bifosfonat kullanımı eksternal servikal rezorpsiyon oluşumunu, ilerlemesini engellemiştir. Bizim çalışmamızda bifosfonatın ESR oluşumunu engellediğine dair herhangi bir bulguya rastlanmamıştır.

Patel ve ark.(83), 2015 yılında yayınlamış oldukları vaka serisinde bifosfonatla ilişki 3 ayrı hastanın çeşitli dişlerinde bifosfonat kullanımı sebebiyle ESR oluştuğunu göstermişlerdir. Bu olgularda bifosfonat tedavisi sonrası gelişen ESR lezyonları, ayrıntılı öykü alınmasına rağmen, bu hastalarda başka etiyolojik faktörlerle ilişkilendirilememiştir. Bu bulgular, BF'ler ve ESR arasındaki nedensel bağlantının arkasındaki teoriyi güçlendirmiştir. Bu vaka serisiyle benzer olarak bizim çalışmamızda da bifosfonat kullanımı 6 aydan daha uzun süre devam eden hastalarda ESR oluşumuna rastlanmıştır.

Deeb ve ark. (6) 2019 yılında yayınladıkları vaka raporunda 5 yıllık denosumab kullanımı öncesi 4 yıl bifosfonat tedavisi gören hastanın denosumab tedavisi kesilmesinde sonra dişlerinde yaygın eksternal servikal rezorpsiyonlara rastlandığını belirtmiştir. Bunun sebebi olarak denosumabın kesilmesi sonrası oluşan rebound etkisi olarak belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda da bu vaka raporunun sonucunu

doğrulayacak şekilde 1 hastada denosumab tedavisi kesilmesi sonrası ESR oluşumuna rastlanmıştır.

Alyahya ve ark. (8) 2020 yılında yayınlanan vaka kontrol çalışmasına göre ESR'li 33 olgunun 10'unda denosumab kullanımı mevcuttur. Bu vaka raporu sonucuna göre denosumab kullanımının ESR geliştirme riskini önemli ölçüde öngörebileceği bulunmuştur. Bu çalışmada da bizim çalışmamızda olduğu gibi ortodontik tedavi (interproksimal stripping dâhil), travmatik diş yaralanmaları, ortognatik ameliyatlar, iç beyazlatma, ototransplantasyon, komşu dişleri etkileyen gömülü dişler ve kist ve tümör öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Fakat adı geçen çalışmanın bizim çalışmamızdan farkı; vaka kontrol çalışması olmasıdır. Bu çalışma, veri toplamının retrospektif yapısıyla sınırlıdır ve denosumabın zamansal yapısını, dozajını veya invaziv servikal rezorpsiyonun hastalar hala denosumab alırken mi yoksa bu ilacın kesilmesinden sonra mı meydana geldiğini kesin olarak doğrulayamamıştır. Bizim çalışmamız prospektif bir çalışma olup bifosfonat ve denosumab tedavisi altındaki bütün hastalarda rutin kontrollerle ESR oluşumunu takip etmektir. Alyahya ve ark.'nın yayınladıkları çalışmada Deeb ve ark. (6) yayınladıkları vaka raporundan farklı olarak denosumab tedavisi devam eden hasta grubunda ESR oluşumuna rastlanmıştır. Bizim çalışmamızda da denosumab tedavisi yeni başlayan ve sonlanmış hastalarda ESR oluşumuna rastlanmıştır. Bu vaka kontrol çalışmasından farklı olarak bizim çalışmamız denosumab ile bifosfonat ile ESR oluşumu arasındaki farkı da incelemiştir.

Beaumont, Angel (9) 2022 yayınladıkları vaka raporunda denosumab tedavisi devam eden meme CA hastasında ESR oluşumunu göstermektedir. Bu vaka raporunun da bir önceki vaka raporundan farkı; ilaç tedavisi 7 yıl devam ederken ESR oluşumu gözlenmesidir. Bizim çalışmamızda bu vaka raporundan farklı olarak herhangi bir sistemik hastalığı olan kişiler çalışmaya dâhil edilmemiştir. Hastanın kemoterapi geçmişi vaka raporunda belirtilmemiştir, fakat kemoterapi sonrası ESR oluşumu vaka raporlarında gösterilmiştir (118). Denosumab kullanımı ile ESR oluşumu arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi için ESR oluşumuyla alakalı sistemik faktörlerin elimine edilmesi gerekmektedir.

[“Prolia and Tooth resorption, a phase IV clinical study of FDA data - eHealthMe”](#) web sitesinin verilerine göre Denosumab (Prolia) kullanımı olan 131342 kişi arasından 36'sında (%0.03) diş rezorpsiyonu olduğu belirtilmiştir. Fakat diş rezorpsiyonu gibi genel bir terim kullanılmış, rezorpsiyonun lokalizasyonu bildirilmemiştir.

Çalışmamızda bifosfonat ve denosumab grupları kendi içinde ilaç kullanım dönemine göre ilaç tedavisi 6 aydan kısa süre önce başlayan, ilaç tedavisi 6 aydan daha uzun süredir devam eden ve ilaç tedavisi 6 aydan daha uzun süredir sonlanmış hastalar olmak üzere 3 alt gruba ayrıldı. Bu sınıflamanın amacı yayınlanan vaka raporlarına göre ESR'nin ilaç kullanımının hangi döneminde oluştuğunun belirsiz olmasıdır. Çalışmamızın sonucuna göre bifosfonat ve denosumab tedavisi alan hastalar arasında ESR oluşumu açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Alt gruplar arasında bifosfonat kullanımı 6 aydan daha uzun süredir devam eden hastalarda ESR oluşumunun istatistiksel olarak daha fazla olduğu gözlenmiştir. Denosumab grubunda alt gruplar arasında ESR oluşumu açısından anlamlı fark gözlenmedi. Bu çalışmanın sonucuna göre Bifosfonat ve Denosumab kullanımının ESR oluşumunu etkilemeyeceği yönündeki H_0 hipotezi reddedilmiştir.

Çalışmamızda toplam 90 hastada (44 bifosfonat grubu, 46 denosumab grubu) osteoporoz harici sistemik hastalık bulunmamaktadır. Toplam 7 hastada ESR oluşumu gözlenmiştir. 4 hasta bifosfonat grubu ilaç tedavisi devam eden, 3 hasta ise denosumab grubu ilaç tedavisi altında olup 2 hastanın denosumab tedavisi yeni başlayan 1'i denosumab tedavisi sonlanmış hasta grubundadır. Bifosfonat grubu hastalarda ESR gözlenen 4 hastanın uzun süren ilaç kullanım hikâyesi mevcuttur (3-7 sene). Dört hastanın 3'ünde bifosfonat tedavisine 1 seneyi aşkın süre ara verildiğini, sonrasında tekrar tedaviye başlandığı gözlenmiştir. Kalan 1 hastanın 7 senelik aledronat sodyum kullanım hikâyesi mevcuttur. Bu sonuçlar Patel and Saberi (83) tarafından yayınlanan vaka raporuyla benzerlik göstermektedir, fakat Iwamatsu-Kobayashi ve ark. (7)'nin vaka raporuyla ters düşmektedir, çünkü bu vaka raporunda bifosfonat kullanımının ESR oluşumunu engellendiği bildirilmiştir.

Denosumab grubunda ESR gözlenen hastaların 2'si daha önce bifosfonat tedavisi alan ve son 6 ay içinde denosumab tedavisine başlayan hastalardan oluşmaktadır. Kalan son hasta ise denosumab tedavisi sonlanmış hasta grubundadır ve bu hastanın da denosumab öncesi bifosfonat kullanım hikâyesi mevcuttur. Bu durum göz önüne

alındığında sadece denosumab kullanımı ile ESR oluşumu arasındaki bağlantıyı öngörmek zordur. Beaumont ve ark. (9) ve Deeb ve ark. (6) tarafından yayınlanan vaka raporları ile çalışmamızın sonuçları örtüşmektedir, hem devam eden denosumab tedavisinin hem de ilacın kesilmesinin ESR oluşumu ile bağlantısı bulunmaktadır.

İnvaziv servikal kök rezorpsiyonunda, klastik hücreler (osteoklastlar ve odontoklastlar) ve inflamatuvar sitokinler yer aldığından, kemiğin yeniden şekillenmesini düzenleyen herhangi bir sistemik süreç, diş rezorpsiyonunu düzenleyen faktörleri engelleme potansiyeline sahiptir. Denosumab'ın invaziv servikal kök rezorpsiyonunu tetikleyebilmesinin altında yatan mekanizma, OPG-RANKL (osteoprotegerin RANKL) yolu üzerindeki etkisi aracılığıyla. Bu blokaj, osteoklast aracılı kemik rezorpsiyonundaki temel basamakları engeller. Denosumab'ın kesilmesi, osteoklastik aktivitede ve kemik döngüsünde hızlı bir artışla ilişkilendirilmiştir ve bazı durumlarda OPG-RANKL yolunun yukarı regülasyonu ile ilişkili olduğu düşünülen iskelet kırıklarına yol açmaktadır (9).

Denosumab kullanan hastalar, yaygın bir bulgusu olan hipokalsemi belirtileri açısından yakından izlenir. Bu nedenle ihtiyaç duyulduğunda kalsiyum (Ca^{+2}) ve D vitamini takviyesi yapılır. RANKL'a bağlanma yoluyla osteoklast fonksiyonuna müdahale, sonunda kan serumu Ca^{+2} seviyesini azaltacaktır (130). Kemiğin yeniden şekillenmesinde anahtar düzenleyici hormonlar olan paratiroid hormonu (PTH) ve D vitamini, düşük kan serumu Ca^{+2} seviyelerine yanıt olarak uyarılır. PTH/PTH ile ilgili protein reseptörleri, insan periodontal ligament (PDL) hücrelerinde eksprese edilir; PTH ile ilgili protein, PDL hücrelerinde RANKL ekspresyonunu artırır, böylece odontoklastik kök rezorpsiyonunu teşvik eder (131). Bu durum, denosumab kullanımı ile ESR oluşumu arasındaki ilişkiyi açıklar.

Alendronik asit gibi amino içeren BF'lerin, akut faz tepkisini başlatabilen ve TNF- α , IL-1 ve IL6'nın salınımı ile ilişkili gibi görünen proinflamatuvar sitokinlerin üretimini tetikleyebilen özelliklere sahip olduğu da bildirilmiştir. . Sıçanlarda BF'lerin lokal olarak uygulanmasının bir sonucu olarak IL-1 ve TNF- α aktivitesinde bir artış ile ilişkili odontoklast sayılarında ve geçici kök yüzeyinde çukurlaşmada bir artış da gösterilmiştir. Bu nedenle, amino içeren BF tedavisi ile ESR'nin başlatılması arasında nedensel bir ilişki olması mümkündür (132).

Literatürde, BF'lerin lokal ve sistemik uygulanmasının kök rezorpsiyonu üzerindeki etkisini değerlendirmek için birçok hayvan çalışması yapılmıştır. İlginç bir şekilde, BF'lerin lokal ve sistemik uygulaması, kök rezorpsiyonunun insidansını azaltır. Bu nedenle, BF'lerin ESR'ye karşı koruma sağladığı ve denosumab kullanan veya bırakan hastalarda BF'lere önceden maruz kalmanın ESR'yi önleyeceği tahmin edilmektedir (8).

Denosumab kullanan 46 hastanın 29'unda denosumab tedavisi öncesi bifosfonat grubu ilaç kullanımı olduğu tespit edildi. Bifosfonatların yarılanma ömrü sebebiyle denosumab tedavisi altındaki hastalarda etkinliğinin hala gözlenebileceği bildirildi (8). Bu sebeple denosumab grubu ilaca bağlı ESR oluşumunu tek başına yorumlamak mümkün gözükmemektedir. Bu çalışmamızın kısıtlamalarından biridir.

Çalışmamıza katılan 90 hastanın rutin dental muayeneleri kapsamında panoramik, periapikal radyografi ve şüphelenilen bölgelerden KIBT görüntüsü alındı. Fakat ESR erken dönemde panoramik radyografide belirgin bir görüntü vermemektedir. Asemptomatik hastalarda ESR'yi tespit etmek için panoramik ve periapikal radyografi yetersiz kalmaktadır. Bu durum da çalışmamızın bir diğer kısıtlamasıdır.

6. SONUÇ

Osteoporoz, kemik kütlesinde azalma ve kemik kırılганlığında artış ile seyreden metabolik bir kemik hastalığıdır ve tedavisinde kullanılan bifosfonat ve denosumab grubu ilaçların pek çok yan etkisi mevcuttur. Çenelerde osteonekrozu gelişme riskinden dolayı bu ilaçları kullanan hastalardaki ağız içi müdahalelerde olabildiğince diş çekiminden kaçınılmalıdır. ESR'nin erken tespiti, diş çekiminden ve travmatik cerrahi işlemlerden kaçınılması için önemlidir.

ESR'nin başarılı yönetimi ve sonucu için erken teşhis esastır. ESR oluşumu açısından risk altında olan hastaların, başka dişlerin ESR'den etkilenmesini önlemek için tüm dişleri detaylıca değerlendirmelidir.

Bu ilaçları reçete eden hekimlerin hastayı ESR gelişimi açısından, oluşabilecek dental komplikasyonlar hakkında detaylı bilgilendirme yapması ve hastayı diş hekimine yönlendirilmesi gerekmektedir.

Bifosfonat veya denosumab kullanılması planlanan hastalara ilaç kullanımı öncesi tüm dental işlemlerin yapılması ve hastaların ilaç kullanım döneminde veya ilaç kullanımı sonlandıktan sonra ESR gelişimi açısından rutin dental muayenelerini yaptırmaları gerekmektedir.

Bifosfonat ve denosumab kullanımı ile ESR oluşumu arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için daha büyük örneklem sayısı ve daha uzun takip süresini içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *The Lancet* 2011, 377: 1276-87.
2. Reginster J-Y, Burlet N. Osteoporosis: A still increasing prevalence. *Bone*. 2006;38(2, Supplement 1):4-9.
3. Sindel D. Günümüzde ve Gelecekte Osteoporoz Tedavisi. *Turkiye Fiziksel Tip ve Rehabilitasyon Dergisi* 2013,59:330-7.
4. Chen Y, Huang Y, Deng X. A review of external cervical resorption. *Journal of Endodontics* 2021, 47:883-94.
5. Kandalgaonkar SD, Gharat LA, Tupsakhare SD, Gabhane MH. Invasive cervical resorption: a review. *Journal of international oral health* 2013, 5(6):124-30.
6. Deeb JG, Azarnoush K, Laskin DM, Deeb GR. Discontinuation of denosumab as a potential cause of generalized external cervical root resorption: A case report. *Journal of Endodontics* 2019, 45:640-44.
7. Iwamatsu-Kobayashi Y, Satoh-Kuriwada S, Yamamoto T, Hirata M, Toyoda J, Endo H, et al. A case of multiple idiopathic external root resorption: a 6-year follow-up study. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics* 2005, 100(6):772-9.
8. Alyahya L, Myers GL. Denosumab use as a predictor variable for external cervical resorption: A case-control study *Journal of Endodontics* 2021,47(3):366-73.
9. Beaumont S, Angel CM, Dawson SJ. Denosumab and invasive cervical root resorption: a case report *Australian dental journal* 2022,1-7.
10. Patel S, Saberi N. External cervical resorption associated with the use of bisphosphonates: a case series. *Journal of Endodontics* 2015, 41(5):742-8.
11. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* 2006, 194(2):3-11.
12. Albright F, Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis: its clinical features. *Journal of the American Medical Association* 1941,116(22):2465-74.
13. Coughlan T, Dockery F. Osteoporosis and fracture risk in older people. *Clinical medicine (London, England)* 2014,14(2):187-91.

14. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: Basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine Reviews* 2000, 21(2):115-37.
15. Simonet W, Lacey D, Dunstan C, Kelley M, Chang M-S, Lüthy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997,89(2):309-19.
16. Morony S, Capparelli C, Sarosi I, Lacey DL, Dunstan CR, Kostenuik PJ. Osteoprotegerin inhibits osteolysis and decreases skeletal tumor burden in syngeneic and nude mouse models of experimental bone metastasis. *Cancer research* 2001, 61(11):4432-6.
17. Kışlak P, Fatma G. Osteoporoz ve tedavisi. *Lectio Scientific Journal of Health and Natural Sciences* 2019,3(1):1-18.
18. Kersch-Schindl K. Prevention and rehabilitation of osteoporosis. *Wiener medizinische Wochenschrift* 2016,166(1-2):22-7.
19. Durna Z, Akın S. *Kronik hastalıklar ve bakım*. Nobel Tıp Kitabevleri,İstanbul. 2012:520-58
20. Gallagher JC. The pathogenesis of osteoporosis. *Bone and Mineral* 1990,9(3):215-27.
21. B.L. R, Melton III LJ: Osteoporosis: Etiology, Diagnosis, and Management. *Lippincott Publishing*; 1995, 335-350..
22. Cooper C, O'Neill T, Silman A, Group EVOS. The epidemiology of vertebral fractures. *Bone*. 1993,14:89-97.
23. Srivastava M, Deal C. Osteoporosis in elderly: prevention and treatment. *Clinics in geriatric medicine*. 2002,18(3):529-55.
24. Daddona PE, Matriano J, Mandema J, Maa Y-F. Parathyroid hormone (1-34)-coated microneedle patch system: clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics for treatment of osteoporosis. *Pharmaceutical research*. 2011,28(1):159-65.
25. Anastasilakis AD, Polyzos SA, Makras P. Therapy of endocrine disease: Denosumab vs bisphosphonates for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *European journal of endocrinology*.2018,179(1):31-45.
26. Moen MD, Keam SJ. Denosumab. *Drugs & aging* 2011,28(1):63-82.
27. Russell RGG. Bisphosphonates: The first 40years. *Bone* 2011,49(1):2-19.

28. Fleisch H, Bisaz S. Isolation from urine of pyrophosphate, a calcification inhibitor. *American Journal of Physiology-Legacy Content* 1962,203(4):671-5.
29. Kuźnik A, Październiok-Holewa A, Jewula P, Kuźnik N. Bisphosphonates-much more than only drugs for bone diseases. *European journal of pharmacology* 2020;866:172773.
30. Cremers S, Drake MT. Pharmacology of bisphosphonates. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85:1052–1062.
31. Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney international* 2008,74(11):1385-93.
32. Trechsel U, Schenk R, Bonjour JP, Russell RG, Fleisch H. Relation between bone mineralization, Ca absorption, and plasma Ca in phosphonate-treated rats. *The American journal of physiology* 1977,232(3):298-305.
33. Shinoda H, Adamek G, Felix R, Fleisch H, Schenk R, Hagan P. Structure-activity relationships of various bisphosphonates. *Calcif Tissue Int* 1983;35(1):87-99.
34. De Sarro A, Minutoli L. Pharmacology: Mechanism of Action of Bisphosphonates. *Bisphosphonates and Osteonecrosis of the Jaw: A Multidisciplinary Approach* 2012. p. 13-22.
35. Baron R, Ferrari S, Russell RG. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone* 2011,48(4):677-92.
36. Russell RGG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporosis International* 2008,19(6):733-59.
37. Ebetino F, Francis M, Rogers M, Russell R. Mechanisms of action of etidronate and other bisphosphonates. *Reviews in Contemporary Pharmacotherapy* 1998,9(4):233-43.
38. Rogers MJ, Brown RJ, Hodkin V, Blackburn GM, Russell RGG, Watts DJ. Bisphosphonates Are Incorporated into Adenine Nucleotides by Human Aminoacyl-tRNA Synthetase Enzymes. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 1996,224(3):863-9.
39. Lawson M, Xia Z, Barnett B, Triffitt J, Phipps R, Dunford J, et al. Differences between bisphosphonates in binding affinities for hydroxyapatite. *Journal of Biomedical Materials* 2010,92(1):149-55.

40. Watts NB. Treatment of osteoporosis with bisphosphonates. *Rheumatic Disease Clinics of North America* 2001;27(1):197-214.
41. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010;95(4):1555-65.
42. Porras AG, Holland SD, Gertz BJ. Pharmacokinetics of alendronate. *Clinical pharmacokinetics* 1999;36(5):315-28.
43. Grey A, Reid IR. Differences between the bisphosphonates for the prevention and treatment of osteoporosis *Therapeutics and clinical risk management*. 2006;2(1):77-86.
44. Auriola S, Frith J, Rogers MJ, Koivuniemi A, Mönkkönen J. Identification of adenine nucleotide-containing metabolites of bisphosphonate drugs using ion-pair liquid chromatography-electrospray mass spectrometry. *Journal of chromatography B: Biomedical sciences and applications* 1997;704(1-2):187-95.
45. Abrahamsen B. Adverse Effects of Bisphosphonates. *Calcified Tissue International* 2010;86(6):421-35.
46. Lin J. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996;18(2):75-85.
47. Jamal SA, Bauer DC, Ensrud KE, Cauley JA, Hochberg M, Ishani A, et al. Alendronate treatment in women with normal to severely impaired renal function: an analysis of the fracture intervention trial. *Journal of bone and mineral research* 2007;22(4):503-8.
48. Khosla S, Burr D, Cauley J, Dempster DW, Ebeling PR, Felsenberg D, et al. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *Journal of Bone and Mineral Research* 2007;22(10): 1479-91.
49. McClung M, Harris ST, Miller PD, Bauer DC, Davison KS, Dian L, et al. Bisphosphonate Therapy for Osteoporosis: Benefits, Risks, and Drug Holiday. *The American Journal of Medicine* 2013;126(1):13-20.
50. Mashiba T, Hirano T, Turner CH, Forwood MR, Johnston CC, Burr DB. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *Journal of bone and mineral research* 2000;15(4):613-20.

51. Lee P, van der Wall H, Seibel MJ. Looking beyond low bone mineral density: multiple insufficiency fractures in a woman with post-menopausal osteoporosis on alendronate therapy. *Journal of endocrinological investigation* 2007,30(7):590-7.
52. Ghoneima AA, Allam ES, Zunt SL, Windsor LJ. Bisphosphonates treatment and orthodontic considerations. *Orthodontics & craniofacial research* 2010,13(1):1-10.
53. Schilcher J, Michaëlsson K, Aspenberg P. Bisphosphonate Use and Atypical Fractures of the Femoral Shaft. *New England Journal of Medicine* 2011,364(18):1728-37.
54. Chesnut III CH, McClung MR, Ensrud KE, Bell NH, Genant HK, Harris ST, et al. Alendronate treatment of the postmenopausal osteoporotic woman: effect of multiple dosages on bone mass and bone remodeling. *The American journal of medicine* 1995,99(2):144-52.
55. Kanis JA, Gertz B, Singer F, Ortolani S. Rationale for the use of alendronate in osteoporosis. *Osteoporosis international* 1995,5(1):1-13.
56. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *New England Journal of Medicine* 1995,333(22):1437-44.
57. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *New England Journal of Medicine* 1998,339(5):292-9.
58. Khan S, Vasikaran S, McCloskey E, Beneton M, Rogers S, Coulton L, et al. Alendronate in the treatment of Paget's disease of bone. *Bone* 1997;20(3):263-71.
59. Siris E, Weinstein R, Altman R, Conte J, Favus M, Lombardi A, et al. Comparative study of alendronate versus etidronate for the treatment of Paget's disease of bone. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1996,81(3):961-7.
60. Ünal M, Yazgan Aksoy D, Güler S. Osteoporozda Güncel Tedavi. *ACU Sağlık Bil Derg* 2016(1):20-27.

61. Lane JM, Riley EH, Wirganowicz PZ. Instructional Course Lectures, The American Academy of Orthopaedic Surgeons-Osteoporosis: Diagnosis and Treatment. *The Journal of Bone & Joint Surgery* 1996;78(4):618-32.
62. Papapoulos SE. Bisphosphonate actions: physical chemistry revisited. *Bone* 2006;38(5):613-6.
63. McCloskey E, Paterson AH, Powles T, Kanis JA. Clodronate. *Bone* 2021;143:115715.
64. Moen MD, Keam SJ. Denosumab: a review of its use in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Drugs & aging* 2011;28(1):63-82.
65. Deeks ED. Denosumab: A Review in Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs & aging* 2018;35(2):163-73.
66. Çelik S, Mungan U. Metastatik prostat kanserinde kemik korumada güncelleme: Denosumab, Alfaradin. *Üroonkoloji Bülteni* 2012, 11(2): 13-22.
67. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, De Gregorio LH, et al. Comparison of the effect of denosumab and alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. *Journal of bone and mineral research* 2009;24(1):153-61.
68. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Miller PD, Yang Y-C, et al. Effects of denosumab treatment and discontinuation on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal women with low bone mass. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2011, 96(4):972-80.
69. Tsourdi E, Zillikens MC, Meier C, Body J-J, Gonzalez Rodriguez E, Anastasilakis AD, et al. Fracture risk and management of discontinuation of denosumab therapy: a systematic review and position statement by ECTS. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2021;106(1):264-81.
70. Lamy O, Stoll D, Aubry-Rozier B, Rodriguez EG. Stopping denosumab. *Current osteoporosis reports* 2019;17(1):8-15.
71. Roelofs AJ, Coxon FP, Ebetino FH, Lundy MW, Henneman ZJ, Nancollas GH, et al. Fluorescent risedronate analogues reveal bisphosphonate uptake by bone marrow monocytes and localization around osteocytes in vivo. *Journal of Bone and Mineral Research* 2010, 25(3):606-16.

72. Patel S, Lambrechts P, Shemesh H, Mavridou A. European society of endodontology position statement: external cervical resorption. *International endodontic journal* 2018, 51(12):1323-6.
73. Heithersay GS. Invasive cervical resorption. *Endodontic topics* 2004,7(1):73-92.
74. Gold SI, Hasselgren G. Peripheral inflammatory root resorption: a review of the literature with case reports. *Journal of Clinical Periodontology* 1992,19(8):523-34.
75. Schwartz RS, Robbins JW, Rindler E. Management of invasive cervical resorption: observations from three private practices and a report of three cases. *Journal of endodontics* 2010,36(10):1721-30.
76. Patel S, Foschi F, Mannocci F, Patel K. External cervical resorption: A three-dimensional classification. *International endodontic journal* 2017;51(2):206-214.
77. Patel S, Mavridou A, Lambrechts P, Saberi N. External cervical resorption-part 1: histopathology, distribution and presentation. *International endodontic journal* 2018,51(11):1205-23.
78. Mavridou AM, Hauben E, Wevers M, Schepers E, Bergmans L, Lambrechts P. Understanding external cervical resorption patterns in endodontically treated teeth. *International endodontic journal* 2017,50(12):1116-33.
79. Gunst V, Mavridou A, Huybrechts B, Van Gorp G, Bergmans L, Lambrechts P. External cervical resorption: an analysis using cone beam and microfocus computed tomography and scanning electron microscopy. *International endodontic journal* 2013,46(9):877-87.
80. Gunst V, Huybrechts B, De Almeida Neves A, Bergmans L, Van Meerbeek B, Lambrechts P. Playing wind instruments as a potential aetiological cofactor in external cervical resorption: two case reports. *International endodontic journal* 2011,44(3):268-82.
81. Von Arx T, Schawalder P, Ackermann M, Bosshardt DD. Human and feline invasive cervical resorptions: the missing link?—Presentation of four cases. *Journal of endodontic* 2009,35(6):904-13.
82. Moskow BS. Periodontal manifestations of hyperoxaluria and oxalosis. *Journal of periodontology* 1989,60(5):271-8.
83. Patel S, Saberi N. External cervical resorption associated with the use of bisphosphonates: a case series. *Journal of endodontics* 2015,41(5):742-8.

84. Fuss Z, Tsesis I, Lin S. Root resorption–diagnosis, classification and treatment choices based on stimulation factors. *Dental traumatology* 2003,19(4):175-82.
85. Ericson S, Bjerklín K, Falahat B. Does the canine dental follicle cause resorption of permanent incisor roots? A computed tomographic study of erupting maxillary canines. *The Angle Orthodontist* 2002,72(2):95-104.
86. Mavridou AM, Hauben E, Wevers M, Schepers E, Bergmans L, Lambrechts P. Understanding external cervical resorption in vital teeth. *Journal of endodontics* 2016,42(12):1737-51.
87. Lin H-J, Chan C-P, Yang C-Y, Wu C-T, Tsai Y-L, Huang C-C, et al. Cemental tear: clinical characteristics and its predisposing factors. *Journal of endodontics* 2011,37(5):611-8.
88. Nyman S, Houston F, Sarhed G, Lindhe J, Karring T. Healing following reimplantation of teeth subjected to root planing and citric acid treatment. *Journal of Clinical Periodontology* 1985,12(4):294-305.
89. Kanzaki H, Chiba M, Shimizu Y, Mitani H. Dual regulation of osteoclast differentiation by periodontal ligament cells through RANKL stimulation and OPG inhibition. *Journal of dental research* 2001,80(3):887-91.
90. Bergmans L, Van Cleynenbreugel J, Verbeken E, Wevers M, Van Meerbeek B, Lambrechts P. Cervical external root resorption in vital teeth. *J Clin Periodontol* 2002,29(6):580-5.
91. Patel B. *Endodontic Treatment, Retreatment, and Surgery*: Springer, Switzerland 2016. p. 389-413.
92. Iqbal MK. Clinical and scanning electron microscopic features of invasive cervical resorption in a maxillary molar. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology* 2007,103(6):e49-e54.
93. Kamburoğlu K, Kurşun Ş, Yüksel S, Öztaş B. Observer ability to detect ex vivo simulated internal or external cervical root resorption. *Journal of endodontics* 2011,37(2):168-75.
94. Hashem D, Brown JE, Patel S, Mannocci F, Donaldson AN, Watson TF, et al. An in vitro comparison of the accuracy of measurements obtained from high-and low-resolution cone-beam computed tomography scans. *Journal of endodontics* 2013;39(3):394-7.
95. Estevez R, Aranguren J, Escorial A, de Gregorio C, De La Torre F, Vera J, et al. Invasive cervical resorption Class III in a maxillary central incisor: diagnosis

- and follow-up by means of cone-beam computed tomography. *Journal of endodontics* 2010,36(12):2012-4.
96. Heithersay GS. Clinical, radiologic, and histopathologic features of invasive cervical resorption. *Quintessence International* 1999,30(1) 27-37.
 97. Patel S, Kanagasingam S, Ford TP. External cervical resorption: a review. *Journal of endodontics* 2009,35(5):616-25.
 98. Patel S, Brown J, Semper M, Abella F, Mannocci F. European Society of Endodontology position statement: Use of cone beam computed tomography in Endodontics: *International endodontic journal* 2019,52(12):1675-8.
 99. AAE, AAOMR. American Association of Endodontists and American Academy of Oral & Maxillofacial Radiology joint position statement: use of cone beam computed tomography in endodontics update. *Journal of Endodontics* 2015;41:1393-6.
 100. Patel S, Ford TP. Is the resorption external or internal? *Dental Update* 2007,34(4):218-29.
 101. Fish EW. Benign neoplasia of tooth and bone. *Proceedings of the royal society of medicine* 1941, 34:427-446.
 102. Southam J. Clinical and histological aspects of peripheral cervical resorption. *The Journal of Periodontology* 1967,38(6P1):534-8.
 103. Frank AL. External-internal progressive resorption and its nonsurgical correction. *Journal of endodontics* 1981,7(10):473-6.
 104. Frank AL, Bakland LK. Nonendodontic therapy for supraosseous extracanal invasive resorption. *Journal of endodontics* 1987,13(7):348-55.
 105. Trope M. Root resorption due to dental trauma. *Endodontic topics* 2002,1(1):79-100.
 106. Zhang D, Goetz W, Braumann B, Bourauel C, Jaeger A. Effect of soluble receptors to interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha on experimentally induced root resorption in rats. *Journal of periodontal research* 2003,38(3):324-32.
 107. Patel S, Lambrechts P, Shemesh H, Mavridou A. European Society of Endodontology position statement: external cervical resorption. *International endodontic journal*. 2018;51(12):1323-6
 108. Iglesias-Linares A, Hartsfield Jr J. Cellular and molecular pathways leading to external root resorption. *Journal of Dental Research* 2017;96(2):145-52.

109. Stefan A. Hienz, Sweta Paliwal, Saso Ivanovski, Mechanisms of bone resorption in periodontitis. *Journal of Immunology Research*, 2015, Article ID 615486, 10 pages, 2015.
110. Alhashimi N, Frithiof L, Brudvik P, Bakhiat M. Orthodontic tooth movement and de novo synthesis of proinflammatory cytokines. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 2001;119(3):307-12.
111. Dias C, Closs L, Barletta F, Reston E, Tovo MF, Lambert P. Root resorption a 6-year follow-up case report. *The Open Dentistry Journal* 2015;9:103.
112. Perlea P, Imre M, Nistor C-C, Iliescu M-G, Gheorghiu I-M, Abramovitz I, et al. Occurrence of invasive cervical resorption after the completion of orthodontic treatment. *Rom J Morphol Embryol* 2017;58(4):1561-7.
113. Díaz J, Jans G, Zaror C. Long-term evaluation and clinical outcomes of children with dental transplants in Temuco city, Chile. *European journal of paediatric dentistry* 2014;15(1):6-12.
114. Arroyo-Bote S, Bucchi C, Manzanares MC. External cervical resorption: a new oral manifestation of systemic sclerosis. *Journal of endodontics* 2017;43(10):1740-3.
115. Patel K, Schirru E, Niazi S, Mitchell P, Mannocci F. Multiple apical radiolucencies and external cervical resorption associated with varicella zoster virus: a case report. *Journal of endodontics* 2016;42(6):978-83.
116. Kumar V, Chawla A, Kaur A. Multiple idiopathic cervical root resorptions in patients with hepatitis B virus infection. *Journal of Endodontics* 2018;44(10):1575-7.
117. Kjær I, Strøm C, Worsaae N. Regional aggressive root resorption caused by neuronal virus infection. *Case Reports in Dentistry* 2012;2012:7.
118. Llawayol M, Pons M, Ballester ML, Berástegui E. Multiple cervical root resorption in a young adult female previously treated with chemotherapy: a case report. *Journal of endodontics*. 2019;45(3):349-53
119. Jeng P-Y, Lin L-D, Chang S-H, Lee Y-L, Wang C-Y, Jeng J-H, et al. Invasive Cervical Resorption—Distribution, Potential Predisposing Factors, and Clinical Characteristics. *Journal of endodontics*. 2020;46(4):475-82
120. Melton III LJ, Chrischilles EA, Cooper C, Lane AW, Riggs BL. Perspective how many women have osteoporosis? *Journal of bone and mineral research*. 1992;7(9):1005-10.

121. White SC, Pharoah MJ. *Oral radiology-E-Book: Principles and interpretation 7th edition* Canada, Elsevier Health Sciences; 2014.
122. Patel J, Beddis HP. How to assess and manage external cervical resorption. *British Dental Journal*. 2019;227(8):695-701.
123. Russell R, Rogers M. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone* 1999,25(1):97-106.
124. Kennel KA, Drake MT. Adverse Effects of Bisphosphonates: Implications for Osteoporosis Management. *Mayo Clinic Proceedings* 2009,84(7):632-8.
125. Boroojeny SB, Fard MM. Effect of oral clonidine on acute intraocular pressure rise after cataract extraction under general anaesthesia. *J Pak Med Assoc* 2012,62(12):1285-8.
126. Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *New England Journal of Medicine* 2009,361(8):756-65.
127. Zhu Y, Huang Z, Wang Y, Xu W, Chen H, Xu J, et al. The efficacy and safety of denosumab in postmenopausal women with osteoporosis previously treated with bisphosphonates: A review. *Journal of Orthopaedic Translation*. 2020;22:7-13.
128. Kendler DL, Roux C, Benhamou CL, Brown JP, Lillstol M, Siddhanti S, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women transitioning from alendronate therapy. *Journal of bone and mineral research*. 2010;25(1):72-81
129. Pichardo SEC, Kuypers SCC, van Merkesteyn JPR. Denosumab osteonecrosis of the mandible: A new entity? A case report. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* 2013,41(4):65-9.
130. Qi W-X, Lin F, He A-N, Tang L-N, Shen Z, Yao Y. Incidence and risk of denosumab-related hypocalcemia in cancer patients: a systematic review and pooled analysis of randomized controlled studies. *Current medical research and opinion* 2013,29(9):1067-73.
131. Nakao A, Kajiya H, Fukushima H, Fukushima A, Anan H, Ozeki S, et al. PTHrP induces Notch signaling in periodontal ligament cells. *Journal of dental research* 2009;88(6):551-6.
132. Putranto R, Oba Y, Kaneko K, Shioyasono A, Moriyama K. Effects of bisphosphonates on root resorption and cytokine expression during experimental tooth movement in rats. *Orthodontic waves* 2008;67(4):141-9.

