

# Çocuklarda Bifosfonat Tedavisi ve Diş Hekimliğindeki Önemi

## Bisphosphonate Therapy in Children and Its Significance in Dentistry: Review

Uz.Dt. A. Evren DELİBAŞI<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Kadıköy Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi,  
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 14.10.2010

Kabul Tarihi/Accepted: 25.10.2010

Yazışma Adresi/Correspondence:

Uz.Dt. A. Evren DELİBAŞI  
Kadıköy Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi,  
İstanbul,  
TÜRKİYE/TURKEY  
dtevrex@yahoo.com

**ÖZET** Çocukluk döneminde ilaç tedavisi, büyüme ve gelişmeyi olumsuz etkileyebilecek yan etkiler göstermesinin yanı sıra, ileride tahmin edilemeyen sonuçlara neden olabilmektedir. Bifosfonatlar; kemik rezorpsiyonunu önleyici etkilerinden dolayı bazı metabolik kemik hastalıkları, osteoporoz, osteogenezis imperfekta, kanserlerin kemik metastazı, Paget hastalığı, multipl miyeloma gibi hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Çocuklarda bifosfonat tedavisiyle olumlu sonuçlar alındığı; ancak etki mekanizması nedeniyle bir takım komplikasyonlara yol açabileceği bildirilmektedir. Sistemik olarak geçici yan etkileri saptanan bifosfonatların, daha ciddi sonuçlar doğuran dental komplikasyonlara neden olabileceği bildirilmektedir. Son yıllarda, bifosfonat grubu ilaçlara bağlı yan etkiler, araştırmacıları bu konu üzerinde yoğunlaştırmıştır. Bifosfonatların neden olabileceği yan etkilerin neler olduğu ve alınabilecek olası önlemler üzerine klinik ve deneysel çalışmalar yürütülmektedir. Bifosfonatların osteoklast aktivitesini inhibe etmeleri ve iskelet sisteminde çok uzun süre depolanmaları, bu ilaçların neden olduğu komplikasyonların temelini oluşturmaktadır. Diş hekimliği açısından bifosfonat kullanan çocuklarda diş sürmesi, diş ve çene gelişiminin yakından takip edilmesi, bu hastalarda çenelerde osteonekroz gelişebileceğinin unutulmaması gerekmektedir. Bifosfonat tedavisini uygulayan hekimle hastanın takibi ve konsültasyon yapılması, ileride oluşabilecek büyüme ve gelişimle ilgili komplikasyonların önlenmesinde büyük önem taşımaktadır. Bu derlemenin amacı, çocukluk döneminde bifosfonatların kullanım alanları ve bifosfonat tedavisine bağlı diş hekimliğini ilgilendiren komplikasyonların tartışılmasıdır.

**Anahtar Kelimeler:** Bifosfonatlar; çocuk; osteonekroz; osteogenezis imperfekta; diş hekimliği

**ABSTRACT** Drug therapy during childhood may adversely affect growth and development and may cause unpredictable consequences. Bisphosphonates are commonly used in treatment of some metabolic bone diseases, osteoporosis, osteogenesis imperfecta, bone metastasis of cancers, Paget's disease and multiple myeloma due to their effects on inhibition of bone resorption. Improvement was observed in children with bisphosphonate treatment; however, it may cause some complications due to its action mechanism. Bisphosphonates may have transient systemic side effects, but they may cause more serious dental complications. In recent years, researchers have focused on adverse effects due to bisphosphonate-group drugs. Clinical and experimental studies are conducted to highlight adverse effects due to bisphosphonates as well as to take possible precautions for bisphosphonates induced complications. Inhibition of osteoclast activity and deposition in the skeleton system for a long time underlies the complications caused by these drugs. In dentistry, one should keep in mind that tooth eruption, tooth and jaw development be closely monitored and there is a risk for jaw osteonecrosis in children using bisphosphonates. It is vital to follow-up the patient and consultate with the responsible practitioner in order to avoid possible future growth and developmental complications. The purpose of this review is to discuss the field of application of bisphosphonates in children and complications those are pertinent to dentistry.

**Key Words:** Bisphosphonates; child; osteonecrosis; osteogenesis imperfecta; dentistry

**B**ifosfonatlar; genel tıpta osteoporoz, Paget hastalığı, multipl miyeloma, osteogenezis imperfekta, bazı metabolik kemik hastalıkları ve bazı kanserlerin kemik metastazlarının tedavisinde yaygın kullanım alanı bulan ilaçlardır. Ayrıca metastatik kemik hastalıklarında biyokimyasal mediatörlerin serbestlenmesi sonucu oluşan kemik ağrısının azaltılması, maligniteye bağlı hiperkalsemi gibi kemik rezorpsiyonunun ve remodelasyonun arttığı kemik hastalıklarının tedavisinde kullanılmaktadır. Maligniteye bağlı hiperkalsemi ilacın uygulanmasından sonra yaklaşık 48 saat içinde normale dönmekte ve böylece hastalarda patolojik kırıkların önlenmesi sağlanmaktadır.<sup>1-6</sup> Diş hekimliğinde ise, periodontolojide kemik kayıplarının önlenmesinde, ortodontide diş hareketlerinin kontrolünde, endodontide kök rezorpsiyonlarının ve perforasyonların tedavisinde, implantolojide kaplama materyali olarak osteointegrasyonun artmasında kullanılmaktadır.<sup>7,8</sup>

Bu derlemenin amacı, çocukluk döneminde bifosfonatların kullanım alanları ve bifosfonat tedavisine bağlı diş hekimliğini ilgilendiren komplikasyonların tartışılmasıdır.

## ■ BİFOSFONATLARIN YAPISI VE ETKİ MEKANİZMASI

Bifosfonatlar, kemik mineralizasyonunun endojen regülatörü olan inorganik pirofosfatların (PPi) sentetik analoglarıdır. Fosfat-karbon-fosfat (P-C-P) yapısı, bifosfonatların kalsiyum gibi iki değerli metal iyonlarına bağlanmalarını sağlar.<sup>9</sup> Bu nedenle bifosfonatlar dolaşımdan kolayca temizlenerek özellikle osteoklastik rezorpsiyonun gerçekleştiği, aktif remodelasyonunun olduğu kemik mineral yüzeylerine bağlanırlar. Bifosfonatlar özellikle osteokastlara seçicidir. Bu durum bifosfonatların kemik içinde depolanmasına ve kemik rezorpsiyonu durumunda salınmalarına yol açar. Ancak tekrarlayan dozlarda ve uzun süreli kullanımlarda osteoblast, kemik iliği hücresi veya tümör hücresi gibi komşu hücrelerde de küçük miktarlarda depolanabilirler.<sup>7,10</sup>

Bifosfonatlar; nitrojen içeren (alendronat, risedronat, pamidronat, ibandronat, zoledronik asit)

ve nitrojen içermeyen (etidronat, klodronat) olarak iki gruba ayrılır. Nitrojen içerenler bisfosfonatlar, içermeyenlere göre kemik yıkımının önlenmesinde daha etkindirler.<sup>11</sup>

Tüm aktif bifosfonatların, kemik yapım ve yıkımında azalmaya yol açtığı gözlenmiştir. Hücresel düzeyde bifosfonatların hedef hücresinin osteoklast olduğu bilinmektedir. Bifosfonatlar, osteoklastik kemik rezorpsiyonunu osteoklastların kemik yüzeyinde birikmesini engelleyerek, osteoklastların yaşam sürelerini kısaltarak, kemik yüzeyinde osteoklast aktivitesini inhibe ederek, kemik mineralinin çözünüm hızını azaltarak engellemektedir.<sup>12</sup>

Bifosfonatlar mevalonat yolunu etkileyerek tümör hücrelerinde apoptoz başlatabilirler.<sup>13</sup> Ayrıca tümör hücrelerinin, kemik matriksine bağlanmalarını engellerler. Kanser gelişimi ve metastazda rol oynayan pek çok matriks metalloproteinazı inhibe edebilirler. Bifosfonatların son yıllarda kapiller oluşumunu ve endotel proliferasyonunu engelleyen antianjiyojenik (yeni damar oluşumunun önlenmesi) özellikleri gösterilmiştir. Alveol kemikte bifosfonatların fazla depolanmasının kapiller oluşumunu engellediği ve kan akımını azalttığı bildirilmiştir.<sup>7</sup>

Bifosfonatlar vücutta emilir, depolanır ve değişmeden atılırlar. Plazma yarı ömürleri kısadır; 20 dakika ile 2-3 saat arasında değişir. Ancak kemik eliminasyonu terminal yarı ömrü değişken olmakla birlikte çok uzun olabilir (örneğin; ibandronat 10-60 saat, zoledronik asit 146 saat, risedronat 480 saat, pamidronat 300 gün, alendronat 10 yıldan fazla).<sup>7</sup>

## ■ ÇOCUKLARDA BİFOSFONATLARIN KULLANIM ALANLARI

Literatür incelendiğinde bifosfonatların çocuklarda sıklıkla osteogenezis imperfekta (OI) tedavisinde kullanıldığı görülmektedir. OI, düşük kemik kütlesi ile birlikte kemiğin daha kırılabilir hale geldiği genetik bir bozukluk olarak tanımlanmaktadır. Hastaların %90'ında kemiğin ana protein yapısı olan tip 1 kollajeni kodlayan COL1A1 veya COL1A2 genlerinde mutasyon tespit edilmiştir. OI

linik tablo ve prognozuna göre 4 tip olarak sınıflandırılmıştır. Hastalığın moleküler yapısı aydınlatıldıkça henüz sınıflandırılmamış yeni gruplar tespit edilmektedir. OI tedavisinde bifosfonat kullanımını standart bir tedavi protokolü haline gelmiştir. Antirezorptif özelliği ve osteoklast fonksiyonunu inhibe etmesi nedeniyle bifosfonatlar ilk tercih edilen ilaçlardır. Yeni oluşan kemiğin kalitesi değişmese bile, artan kemik kütlesi nedeniyle kemiğin mekanik dayanıklılığı artmaktadır. İntravenöz (i.v.) pamidronat ve zoledronik asit bu amaçla en çok kullanılan bifosfonatlardır.<sup>14-17</sup>

Fibröz displazi, nedeni bilinmeyen, kemiğin mezenşimal kökenli gelişimsel anomalisidir.<sup>18</sup> Kos ve ark., fibröz displazi tespit edilen 6 çocuk hastanın (3 olgu mandibulada, 2 olgu maksillada, 1 olgu kafa tabanında) paranteral pamidronat ile tedavisinin sonuçlarını klinik ve radyolojik olarak değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak, pamidronatın ilk dozundan itibaren ağrının azaldığını, tümör boyutunun küçüldüğünü ya da aynı kaldığını tespit etmişlerdir. Radyolojik olarak, osteolitik lezyonların boyutunun azaldığını ve yerlerinin dolduğunu, kemik yoğunluğunun arttığını ve lezyonun daha fazla yayılmadığını izlemişlerdir. Hastalarda inflamatuvar semptomların azaldığını, görme ve duyma bozukluklarının daha da kötüleşmediğini bildirmişlerdir.<sup>19</sup>

Juvenil dermatomyozitis teşhisi konulan ve bu hastalığa bağlı kalsiyum yığılması (kalsinozis) görülen 3 çocuk hastada i.v. pamidronat tedavisi uygulanmış ve 2 hastada kalsinozis seviyesinde azalma, 1 hastada ise tamamen iyileşme görülmüştür. Diğer tedavi yöntemleriyle kalsinozisin tamamen düzeldiğine dair bir sonuç bulunmadığı; ancak, pamidronat tedavisiyle bunun sağlanabildiği bildirilmiştir.<sup>20</sup>

Çocukluk dönemi akut lenfoblastik lösemi (ALL) tedavisinin en belirgin komplikasyonlarından biri, özellikle ağırlık binen eklemlerde ve multifokal görülen osteonekrozdur. Kullanılan kortikosteroidler temel etiyolojik faktör olarak gösterilmektedir. Yapılan bir çalışmada, osteonekroz gelişen 17 ALL hastası çocukta oral ve i.v. bifosfonat tedavisinin etkinliği, konservatif tedavi (kalsi-

yum ve D vitamini takviyesi, destekleyici beslenme ve fizyoterapi) yöntemiyle karşılaştırılmıştır. Oral alendronat kullanan 6 hastanın 3'ünde iyileşme tespit edilirken, iyileşme görülmeyen 3 hastada i.v. pamidronat tedavisine başlanmıştır. İ.v. pamidronat uygulanan toplam 6 hastanın hepsinde iyileşme görülürken, konservatif tedavi uygulanan 8 hastadan 7'sinin durumunun kötüleştiği tespit edilmiştir. Sonuç olarak, bifosfonatların özellikle de pamidronatın bu hastalarda ağrı düzeyini ve analjezik gereksinimini azalttığı ve iskelet-kas fonksiyonunu iyileştirdiği vurgulanmıştır.<sup>21</sup>

Dokuz yaşındaki bir kız çocuğunun mandibulasında ilerleyen osteolitik alanlar tespit edilmiş ve yaklaşık 2 yıl süren klinik, radyolojik ve histopatolojik tetkikler sonucunda massive osteolizis (Gorham hastalığı) teşhisi konmuştur. Hastaya yaklaşık 3.5 yıl süreyle 11 seans i.v. pamidronat uygulanmıştır. Her bir seansın 3 gün sürdüğü ve seanslar arasında 3 aylık süre bulunduğu bildirilmiştir. İlaç tedavisinin yanı sıra, mandibula rekonstrüksiyonu için vaskülarize fibula grefti ve dental implant destekli protez uygulanmıştır. Hastanın takibinde, oral fonksiyonların ve görünümün düzeldiği, hastalığın ilerlemediği bildirilmiştir.<sup>22</sup>

## BİFOSFONATLARIN YAN ETKİLERİ

### SİSTEMİK YAN ETKİLERİ

Nitrojen içeren ve oral uygulanan bifosfonatların gastrointestinal sistemde intoleransa ve özofagus ülserlerine yol açabileceği bildirilmektedir.

Çocuklarda pamidronat ve zoledronik asit uygulanarak yapılan i.v. bifosfonat tedavisinin ilk doza bağlı akut faz reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu durum analjeziklerle giderilmiş ve sonraki infüzyonlarda tekrar karşılaşılmamıştır. Ancak solunum gücünü çeken küçük bebeklerde bu durum daha ciddi sorunlar doğurabilmektedir. Parenteral infüzyonlar aynı zamanda serum kalsiyum seviyesinde geçici bir düşmeye ve buna bağlı olarak da PTH ve 1,25 D vitamini seviyelerinde dengeleyici bir yükselmeye neden olmaktadır. Bifosfonatların anti-rezorptif özellikleri kemik iyileşmesi ve yenilenmesinde rol oynayan normal remodelasyon aktivitesini engellemektedir. Kemik iyileşmesindeki

bozukluk ve kırılmalıklıdaki artıştan mikroçatlakların ve kalsifiye kırılmalıklıdaki çoğalmanın sorumlu olduğu düşünülmektedir.<sup>7</sup>

Castillo ve ark.nın OI hastası çocuklarda bifosfonatların yan etkilerini inceleyen sistematik derlemesinde, kısa dönemde yan etkilerin minimum olduğu, en çok ateş, geçici hipokalsemi, ilk infüzyonda akut faz reaksiyonlar, iskelet-kas ağrısı görülebileceği bildirilmiştir.<sup>23</sup>

Bifosfonatların iskelet yapısında çok uzun süre depolanmaları nedeniyle bu ilaçların hamilelik öncesinde bile uygulandıkları zaman fetüsün etkilenebileceği ve kemik remodelasyonunun değişebileceği buna bağlı olarak da fetüs iskelet yapısında anomaliye sebep olabileceği ifade edilmektedir. Buna karşın, Djokanovic ve ark. yaptıkları retrospektif çalışmada, hamilelik öncesi ve süresince bifosfonat kullanan kadınların bebeklerinde hiçbir iskeletsel anomali veya konjenital deformasyon görülmediğini bildirmişlerdir.<sup>24</sup>

### DIŞ HEKİMLİĞİ AÇISINDAN YAN ETKİLERİ

Bifosfonatların kemikte uzun süre depolanması ve osteoklastik aktiviteyi inhibe etmesi, araştırmacıları diş gelişimi ve diş sürmesi üzerine yoğunlaştırmıştır. Diş sürmesi sırasında, periodontal membrandaki gelişim ve değişimlere paralel olarak, diş folikülünü çevreleyen kemikte de bazı değişiklikler olur. Apikal bölgedeki kemikte apozisyon görülürken, dişlerin ilerleyecekleri bölgedeki kemik dokusunda osteoklastik aktivite sonucu rezorpsiyon meydana gelir.<sup>25</sup>

Yenidoğan sıçanlar üzerinde yapılan bir çalışmada 4, 14, ve 30 gün boyunca günlük subkütan alendronat uygulamasının diş sürmesini ve kök gelişimini engellediği bildirilmiştir. Osteoklast aktivitesinin inhibisyonuna bağlı olarak alveol kretin rezorbe olmadığı, alveol kretle dişin gelişen sert dokularının ankiloze olduğu, epitel ve dental folikül yapısında bozulma olduğu, buna bağlı olarak da diş sürmesi için gerekli olan dental ve periodontal dokular arasındaki dinamik ilişkinin gerçekleşmediği bildirilmektedir.<sup>26</sup>

Benzer şekilde yenidoğan sıçanlara 1-10 gün veya 1-15 gün boyunca günlük subkütan pamidro-

nat enjeksiyonunun diş sürmesini geciktirdiği, ancak; diş sürmesi için dental folikülde sentezlenen diş sürme moleküllerinin gen yapısını etkilemediği gösterilmiştir. Çalışmanın sonucunda, çocuklara bifosfonat uygulanmaması gerektiği, diş sürmesinin gecikebileceği ya da engellenebileceği ifade edilmektedir.<sup>25</sup>

Hiraga ve ark, 7 günlük ve 14 günlük sıçanlara 3 hafta boyunca subkütan zoledronik asit uygulamışlar ve farklı zamanlarda mandibular dişlerin gelişimini incelemişlerdir. Radyolojik incelemede, kesici ve molar dişlerin sürmesinin ve oluşumunun engellendiği gösterilmiştir. Histolojik olarak, diş kronları etrafında alveol kemiğin rezorbe olmadığı, bu durumun ameloblastlar ve mine matriksinde hasara neden olarak mine yapısında defekte yol açtığı bulunmuştur. Molar dişlerin etrafında odontojenik epitelin ve mezensimin düzensiz proliferasyonu sonucu odontoma benzeri yapıların oluştuğu tespit edilmiştir. Yine molar dişlerde kemikle dişin ankiloze olduğu alanlar izlenmiştir.<sup>9</sup>

Kamuon-Goldrat ve ark.nın bifosfonat kullanan OI hastası çocuklarda diş gelişimini inceledikleri çalışmalarında, 33 hastayı cinsiyet ve yaşları benzer sağlıklı çocuklarla karşılaştırdıklarında, bifosfonat tedavisinin diş sürmesini ortalama 1,67 yıl geciktirdiğini saptamışlardır. İki grup arasında kronolojik yaş açısından bir fark olmadığı; ancak, diş sürmesinin uygulanan doza bağlı olarak geciktiği gösterilmiştir.<sup>16</sup>

Bifosfonatların bazı hastalıkların tedavisindeki olumlu etkilerine rağmen, özellikle çenelerde gelişen osteonekroz bu ilaçların en önemli komplikasyonlarından biridir. Son yıllarda klinik ve deneysel pek çok çalışmaya konu olan bu komplikasyon, diş hekimliğinde güncel konulardan biri haline gelmiştir. Bifosfonatlara bağlı çene osteonekrozu (BBÇO), 19. ve 20. yüzyılda beyaz fosfor maruz kalan işçilerde görülen fosfor osteonekrozuna benzetilmektedir. BBÇO'nun etiolojisinin tam olarak açıklanamamasına rağmen, pek çok hipotez ileri sürülmüştür. Olguların çoğunda çene kemiğinde fizyolojik remodelasyon veya yara iyileşmesinde defekt olduğu düşünülmektedir. Osteoklast fonksiyonunun önlenmesi normal kemik turnoverını

(döngüsü) da engellemektedir ve bu durumda travma nedeniyle oluşan mikrohasar onarılamamaktadır. Böylece çene osteonekrozu geliştiği ileri sürülmektedir. Diğer bir önemli konu ise bazı bifosfonatların antianjiyojenik özelliklerinin etkili olmasıdır. Zoledronik asitin anjiyogenezis (yeni damar oluşumu) için uyarıcı özellikte olan vasküler endotelial büyüme faktörünün salınımını azalttığı gösterilmiştir. Bu özellik kemiğin beslenmesini azaltmakta ve kemikte nekrozla sonuçlanan iskemik değişikliklere neden olmaktadır. Bifosfonat kullanan hastaların çok azında osteonekroz gelişmesi, bu ilaçların metabolizmasında bireysel genetik varyasyonların veya iskeletsel homeostazın, osteonekroz gelişmesi için yatkınlık ya da direnç kazanılmasında etkili olabileceğini düşündürmektedir.<sup>7,11,27,28</sup> Parenteral olarak en az 12 ay süreyle, oral olarak en az 36 ay süreyle bifosfonat kullananlarda osteonekroz gelişme riski olduğu bildirilse de, az sayıda hastada daha kısa sürede bu komplikasyonun görüldüğü bildirilmiştir.<sup>29</sup>

BBÇO uzun süre asemptomatik olarak kalabilir. Çevre dokularda enflamasyon ve enfeksiyon bulguları başladığında teşhis koymak kolaylaşır. Yara iyileşmesinde gecikme, dişlerde artan mobilite, alveol kemiğin açığa çıkması ve kemik sekestrlerinin görülmesi en tipik klinik bulgulardandır. Mandibula daha sık etkilenir. Tedavisinde farklı görüşler olmakla birlikte klinik seyrine göre konservatif ve cerrahi yöntemler uygulanmaktadır.<sup>30</sup>

Schwartz ve ark.nın yaptıkları retrospektif bir araştırmada, bifosfonat tedavisi gören OI hastası 15 çocukta yapılan 60 diş çekimi sonrası hiçbir hastada osteonekroz gelişmediği bildirilmiştir. İyileşme zamanının beklenen normal zamanda gerçekleştiği ve bir komplikasyonla karşılaşmadığı rapor edilmiştir.<sup>29</sup>

Malmgren ve ark. OI hastası olan ve aylık i.v. pamidronat uygulanmış yaşları 3 ay-20,9 yaş ara-

sında değişen 64 hastanın takibi üzerine bir araştırma yapmışlardır. 6 ay-12,5 yıl arasında değişen sürelerde tedavi gören bu hastaların 22'sine 38 dental cerrahi işlem uygulanmıştır. Uzun dönem bifosfonat tedavisine rağmen 64 hastanın hiçbirinde çenelerde osteonekroz gelişmediği bildirilmiştir.<sup>31</sup>

BBÇO'nun spontan olarak önceden diş çekimi hikâyesi olmadan da geliştiği bilinmektedir.<sup>1,32</sup> Brown ve ark. ortalama 6.5 yıldır bifosfonat infüzyonu uygulanan 42 osteoporoz hastası çocukta klinik ve radyolojik olarak çenelerde osteonekroz oranını araştırmışlardır. Bu hastalardan 37'sine pamidronat ve zoledronik asit kombinasyonu, 4'üne zoledronik asit, 1'ine ise pamidronat uygulanmıştır. Ayrıca toplam 11 hastada invaziv dental girişim (diş çekimi, daimi dişlerin üstünün açılması) uygulanmıştır. Sonuç olarak, hiçbir hastada çenelerde osteonekroz gelişmediği saptanmıştır.<sup>33</sup>

## SONUÇ

Bifosfonat grubu ilaçlar, çocukluk döneminde görülen sistemik ve metabolik kemik hastalıklarının tedavisinde sıklıkla tercih edilen ilaçlardır. Yapılan çalışmalarda bifosfonat uygulamasının tedavi başarısını arttırdığı ve çocukta hastalık nedeniyle azalan genel sağlık ve fiziksel aktivitenin de düzeldiği görülmektedir. Bifosfonatların bu olumlu etkilerinin yanı sıra özellikle osteoklastik aktivitenin inhibe olması ve iskelet sisteminde uzun süre depolanmaları bu ilaçların bir takım sistemik yan etkilerini de gündeme getirmektedir. Diş hekimliği açısından bifosfonat kullanan çocuklarda diş gelişimi, diş sürmesi ve dental morfolojideki değişikliklerin takip edilmesi gerekmektedir. Ayrıca bu hastalarda çene ve yüz gelişiminin izlenmesi ve tedaviyi üstlenen hekimlerle konsültasyon yapılması ileride oluşabilecek büyüme geriliği ve iskeletsel deformitelerin önlenmesinde büyük öneme sahiptir.

## KAYNAKLAR

1. Aguirre JI, Altman MK, Vanegas SM, Franz SE, Bassit AC, Wronski TJ. Effects of alendronate on bone healing after tooth extraction in rats. *Oral Dis* 2010;16(7):674-85.
2. Ural AU. [Myeloma bone disease; pathogenesis and bisphosphonate treatment]. *Turkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics* 2008;1(1): 58-64.
3. Turan S, Bereket A. [Biphosphonates treatment in pediatric bone disease]. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2008;4(5):101-6.
4. Saridoğan M. [Postmenopausal osteoporosis treatment: Biphosphonates]. *Turkiye Klinikleri J Gynecol Obst-Special Topics* 2009;2(3): 62-8.
5. Işıkoğan A. [Medical treatment of metastatic bone disease]. *Turkiye Klinikleri J Orthop & Traumatol-Special Topics* 2008;1(1):17-23.
6. Haspolat K, Söker M. [Malignancy hypercalcemia and biphosphonates]. *Dicle Medical Journal* 2002;29(5):1-2.
7. Ghoneima AA, Allam ES, Zunt SL, Windsor LJ. Bisphosphonates treatment and orthodontic considerations. *Orthod Craniofac Res* 2010;13(1):1-10.
8. Abtahi J, Tengvall P, Aspenberg P. Bisphosphonate coating might improve fixation of dental implants in the maxilla: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2010;39(7):673-7.
9. Hiraga T, Ninomiya T, Hosoya A, Nakamura H. Administration of the bisphosphonate zoledronic acid during tooth development inhibits tooth eruption and formation and induces dental abnormalities in rats. *Calcif Tissue Int* 2010;86(6):502-10.
10. Seymour RA, Walton G. Effect of malignant disease and treatments on oral structures. *Dent Update* 2009;36(10):594-596, 598-600, 602-593.
11. Tuncer Baloş B. [Biphosphonates and dentistry]. *Journal of Selçuk University Dental Faculty* 2007;16(1):57-60.
12. Fournier PG, Stresing V, Ebetino FH, Clezardin P. How do bisphosphonates inhibit bone metastasis in vivo? *Neoplasia* 2010;12(7):571-8.
13. Watanabe J, Amizuka N, Noda T, Ozawa H. Cytochemical and ultrastructural examination of apoptotic odontoclasts induced by bisphosphonate administration. *Cell Tissue Res* 2000;301(3):375-7.
14. Lowing K, Astrom E, Oscarsson KA, Soderhall S, Eliasson AC. Effect of intravenous pamidronate therapy on everyday activities in children with osteogenesis imperfecta. *Acta Paediatr* 2007;96(8):1180-3.
15. Cheung MS, Glorieux FH. Osteogenesis Imperfecta: update on presentation and management. *Rev Endocr Metab Disord* 2008;9(2): 153-60.
16. Kamoun-Goldrat A, Ginisty D, Le Merrer M. Effects of bisphosphonates on tooth eruption in children with osteogenesis imperfecta. *Eur J Oral Sci* 2008;116(3):195-8.
17. Salehpour S, Tavakkoli S. Cyclic pamidronate therapy in children with osteogenesis imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2010; 23(1-2):73-80.
18. Mansoori LS, Catel CP, Rothman MS. Bisphosphonate treatment in polyostotic fibrous dysplasia of the cranium: case report and literature review. *Endocr Pract* 2010;16(5):851-4.
19. Kos M, Luczak K, Godzinski J, Klempous J. Treatment of monostotic fibrous dysplasia with pamidronate. *J Craniomaxillofac Surg* 2004; 32(1):10-15.
20. Marco Puche A, Calvo Penades I, Lopez Montesinos B. Effectiveness of the treatment with intravenous pamidronate in calcinosis in juvenile dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol* 2010;28(1):135-40.
21. Kotecha RS, Powers N, Lee SJ, Murray KJ, Carter T, Cole C. Use of bisphosphonates for the treatment of osteonecrosis as a complication of therapy for childhood acute lymphoblastic leukaemia (ALL). *Pediatr Blood Cancer* 2010;54(7):934-40.
22. Tong AC, Leung TM, Cheung PT. Management of massive osteolysis of the mandible: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;109(2):238-41.
23. Castillo H, Samson-Fang L. Effects of bisphosphonates in children with osteogenesis imperfecta: an AACPDM systematic review. *Dev Med Child Neurol* 2009;51(1):17-29.
24. Djokanovic N, Klieger-Grossmann C, Koren G. Does treatment with bisphosphonates endanger the human pregnancy? *J Obstet Gynaecol Can* 2008;30(12):1146-8.
25. Grier RL, Wise GE. Inhibition of tooth eruption in the rat by a bisphosphonate. *J Dent Res* 1998;77(1):8-15.
26. Bradaschia-Correa V, Massa LF, Arana-Chavez VE. Effects of alendronate on tooth eruption and molar root formation in young growing rats. *Cell Tissue Res* 2007;330(3):475-85.
27. Walter C, Al-Nawas B, Frickhofen N, Gamm H, Beck J, Reinsch L, et al. Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Head Face Med* 2010;6:11.
28. Filleul O, Crompot E, Saussez S. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: a review of 2,400 patient cases. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010;136(8):1117-24.
29. Schwartz S, Joseph C, Iera D, Vu DD. Bisphosphonates, osteonecrosis, osteogenesis imperfecta and dental extractions: a case series. *J Can Dent Assoc* 2008;74(6):537-2.
30. Patel V, McLeod NMH, Rogers SN, Brennan PA. Bisphosphonate osteonecrosis of the jaw: a literature review of UK policies versus international policies on bisphosphonates, risk factors and prevention. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2011;49(4):251-7.
31. Malmgren B, Astrom E, Soderhall S. No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. *J Oral Pathol Med* 2008; 37(4):196-200.
32. Kyrgidis A, Koloutsos G, Vahtsevanos K. Dental extractions in patients receiving bisphosphonate therapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68(7):1704-6.
33. Brown JJ, Ramalingam L, Zacharin MR. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: does it occur in children? *Clin Endocrinol (Oxf)* 2008;68(6):863-7.