



## Bifosfonatlar

### *Bisphosphonates*

#### ÖZET

Bifosfonatlar bazı metabolik kemik hastalıklarında kemik rezorpsiyonunu önlemek amacı ile kullanılan ilaçlardır. Klinik kullanıma 30 yıl önce giren bu ilaçların kullanımı gün geçtikçe artmaktadır. Ortodontik olarak bu ilaçların istenmeyen diş hareketlerini, ekspansiyon sonrası oluşabilecek relapsı önlemekte yardımcı ajanlar olarak kullanılabilceği yönünde çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Son yıllarda bu ilaçların uzun dönem kullanımı sonrasında çenelerde osteonekroza yol açtığı hakkında makaleler yayınlanmaktadır. Bu derlemenin amacı ortodontistlere bu ilaçların kullanım alanları, etki mekanizmaları ve olası komplikasyonları hakkında bilgi vermektir. (*Türk Ortodonti Dergisi 2009;22:75-84*)

**Anahtar Kelimeler:** Bifosfonatlar, diş hareketi, osteonekroz

#### SUMMARY

*Bisphosphonates are used with the purpose of preventing bone resorption in some metabolic bone diseases. These drugs have been introduced into clinical use about 30 years ago and widely used in nowadays. As Orthodontic some different researches have been made which imply that this medicine that can be used as supplementary agents to prevent the unwanted teeth movements and relapse after expansion. Within the last few years, articles have been published which mention the probable relationship between the long term usage of bisphosphonate and the formation of osteonecrosis in the jaws. The aim of this review is to inform orthodontist about uses, pharmacokinetics, mechanism of action and probable complication. (*Turkish J Orthod 2009;22:75-84*)*

**Key Words:** *Bisphosphonates, tooth movement, osteonecrosis*



**Dr. Fırat ÖZTÜRK**

Cumhuriyet Üniv. Diş Hek.  
Fak. Ortodonti A.D. Sivas /  
Cumhuriyet Univ. Faculty of  
Dentistry Dept. of  
Orthodontics, Sivas, Turkey.

**Yazışma adresi:**  
**Corresponding Author:**  
Dr. Fırat ÖZTÜRK,  
Cumhuriyet Üniversitesi, Diş  
Hekimliği Fakültesi,  
Ortodonti AD.  
58140 Sivas, Türkiye  
Tel: + 90 346 219 1010  
Faks: + 90 346 219 1237  
E-mail: dtfırat@yahoo.com



## GİRİŞ

Bifosfonatlar Paget Hastalığı, osteoporoz gibi bazı metabolik kemik hastalıklarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan ilaçlardır. Bifosfonatlar kemik rezorbsiyonunu inhibe ederler.(1,2) Bu ilaçlar ayrıca çocuklarda da osteogenezis imperfekta, fibröz displazi, juvenil osteoporoz ve Gauchers hastalığı gibi problemlerde tedavi amacı ile kullanılmaktadır.(3)

Bifosfonatlar doğal oluşan pirofosfat molekülünün daha stabil sentetik analogudur ve osteoklastların enzimatik hidrolizine dirençlidir. Merkezdeki karbon atomuna çeşitli yan zincirler eklenerek farklı klinik etkinlik ve potansi olan bir dizi fosfonat oluşturulmuştur (Şekil 1).

Bifosfonat bileşiklerindeki yan zincirlerinde azot atomu içermelerine göre etki mekanizmaları farklı iki farmakolojik sınıfa ayrılırlar.(4,5)

Birinci kuşak azot içermeyen bifosfonatlar (etidronat, clodronat, tiludronat) yaklaşık 30 yıl önce klinik kullanıma sokulmuştur. Azot içermeyen bifosfonatlar osteoklastlarda hücre içerisinde birikerek sitotoksik adenosin trifosfat analoglarını oluştururlar ve bu da programlanmış hücre ölümünü başlatır.(6,7)

İkinci kuşak azot içeren bifosfonatlar (alendronat, ibandronat, pamidronat,) tek bir azot atomu içeren alifatik yan zincire sahiptir. Protein modifikasyonunu (prenilyasyon), inhibe ederler ve birinci kuşak bifosfonatlara göre kemik rezorpsiyonunun önlenmesinde 10-100 kat daha güçlü etki ederler. (8,9)

Risedronat ve Zoledronik asit gibi üçüncü kuşak bifosfonatlar heterosiklik halka yapısında azot atomu içerirler ve ilk kuşak bifosfonatlara göre 1000 kattan daha fazla etki gücüne sahiptirler.(9)

### Bifosfonatların Etki Mekanizması

Bifosfonatlar oral veya intravenöz olarak uygulanabilmektedir. İdeal koşullarda oral olarak verilen dozun %1'i emilir. Emilen veya intravenöz uygulanan dozun %50'den fazlası hızlı bir şekilde iskelet sistemine katılır.(7) Geri kalan ilaç metabolize edilmeden böbreklerden atılır. Kandaki biyolojik yarı ömürleri çok kısa olduğu için bifosfonatlar kemik sentezlendiği

## INTRODUCTION

Bisphosphonates are widely used drugs for treatment of some metabolic bone diseases like Paget's disease and osteoporosis. Bisphosphonates are potent inhibitors of bone resorption.(1,2) These drugs are also used for the purpose of treating problems in children such as osteogenesis imperfecta, Fibrous dysplasia, juvenile osteoporosis and Gaucher's disease.(3)

Bisphosphonates are synthetic analogs of naturally occurring inorganic pyrophosphates and are resistant to the enzymatic hydrolyzing of osteoclasts. Through connecting various side links to the carbon atom in the center a series of single phosphonate molecules are formed that have different clinical activities and potency (Figure 1).

Bisphosphonate compounds can be divided into two main pharmacologic classes with different mechanisms of action depending on whether they contain a nitrogen atom(s) in their side chains.(4,5)

The first generations of bisphosphonates that do not contain nitrogen (etidronat, clodronat, tiludronat) have been introduced into clinical use about 30 years ago. Non-nitrogen-containing bisphosphonates are metabolized to form cytotoxic ATP-analogs that accumulate intracellularly in osteoclasts and induce apoptosis.(6,7)

Second generation aminobisphosphonates that contain nitrogen (alendronat, ibandronat, pamidronat) have an aliphatic side chain containing a single nitrogen atom. They inhibit the protein prenylation and they are 10-100 fold more potent than first generation bisphosphonates.(8,9)

Third generation bisphosphonates, such as risedronate and zoledronic acid, contain nitrogen atom with a heterocyclic ring, and are up to 1000- fold more potent.(9)

### Mode of Action

Bisphosphonates are administered orally or intravenously. Under ideal conditions, about 1% of the orally administered dose is absorbed. Up to 50% of the absorbed or intravenously-administered dose is quickly taken up by the skeleton.(7) The remainder of the drug undergoes renal excretion without metabolism. The biological half-life in the blood is very bri-



ve rezorbe edildiği bölgelere giden yola çok çabuk ulaşırlar. Kemik dokusundaki yarı ömürleri ise yıllarla ifade edilecek kadar çok uzundur.(10)

Bifosfonatlar mineralize kemik matrikste hidroksi apatit kristallerine bağlanarak, kemiği osteoklastların çözündürmesine karşı daha dirençli kılarlar. Her ne kadar bifosfonat kaynaklı osteoklast inhibisyonunun mekanizması tam olarak açıklanamada bu maddenin hidroksiapatitin çözünmesini durdurduğu, kemik iliği hücrelerinin osteoklastlara farklılaşmasını önlediği, kolesterol biosentezinin mevalonate yolu üzerine etki ederek osteoklastların fonksiyonunu engellediği, osteoklastların programlanmış hücre ölümünü stimüle ettiği yönünde kanıtlar bulunmaktadır. (11-13) Son yıllarda bifosfonatların osteoklastik aktiviteyi baskılamasının yanı sıra osteoblastik aktiviteyi artırarak osteokondüktif ve osteoindüktif etki gösterdiği bildirilmiştir.(14-18)

Bifosfonatlar ile ilgili bu gelişmeler dişhekimliğinde de ilgi görmüş ve bifosfonatların kullanıldığı bazı çalışmalar yapılmıştır. Hayvan modellerinde bifosfonatların deneysel olarak oluşturulan periodontitise bağlı artmış alveoler kemik rezorpsiyonu üzerindeki klinik ve radyolojik etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada, kemik yoğunluk ölçümleri değerlendirilmiş ve bifosfonatların periodontitis ilerlemesini durdurduğu belirtilmiştir.(19) Alendronat kaplı dental implantlar kullanılarak günümüzde kullanılan implantların yerine alternatifler geliştirmek amacı ile yapılan çalışmada alendronatın dental implantlar çevresinde erken dönem kemik formasyon oranını artırdığı belirtilmiştir.(20) Reddy ve ark,(21) periodontal defektlerin bifosfonatlarla tedavi edilmesi sonucunda kemik mineral yoğunluğunda belirgin şekilde artış olduğunu belirtmişlerdir. Yaffe ve ark,(22) cerrahide aminobifosfonatların lokal salınımının mukoperiosteal cerrahi ile aktive olan alveol kemik yıkımını azaltmakta etkisini değerlendirmişler ve aminobifosfonatların lokal salınımının kemik yıkımını önemli miktarda azalttığını belirtmişlerdir. Mitsuta ve ark,(23) deneysel periodontitis oluşturdukları ratlara topikal olarak klodronat uygulamışlar ve klodronat uygulama-

ef, as these substances rapidly find their way to the regions where bone is being synthesised and resorbed. Bisphosphonates have a long residual half-life (years) in skeletal tissue.(10)

Bisphosphonates bind to hydroxyapatite crystals in mineralized bone matrix and make the bone more resistant against osteoclasts. Although the exact mechanism of the bisphosphonate-mediated osteoclast inhibition has not been completely elucidated, there is evidence that these substances could block dissolution of hydroxyapatite, inhibit differentiation of bone marrow precursors into osteoclasts, inhibit osteoclast function by interfering with the mevalonate pathway of cholesterol biosynthesis, and induce apoptosis of osteoclasts. (11-13) In the recent years it has been made known that bisphosphonates not only restricted osteoclastic activity but also showed osteo-conductive and osteo-inductive effect by increasing osteoblastic activity.(14-18)

The developments that concern bisphosphonates have received interest in the dentistry field and bisphosphonates have been used in some dental studies. Clinical and radiological effects of bisphosphonates have been examined in animal models of increased alveolar bone resorption in experimental periodontitis and results of the bone density measurements showed that bisphosphonates stop the advancement of periodontitis. (19) Effects of alendronate-coated dental implants on guided bone regeneration around dental implants were evaluated and the results indicate that alendronate increased early bone formation rate around dental implants. (20) Reddy et al,(21) showed that there is a noticeable difference in bone mineral density in treatment of periodontal defects with bisphosphonates. Yaffe et al,(22) evaluated the effect of local delivery of the amino bisphosphonate on bone resorption associated with mucoperiosteal flaps and the results showed that local delivery of amino bisphosphonate reduced significantly alveolar bone resorption activated by mucoperiosteal flap surgery. Mitsuta et al,(23) examined whether topical administration of a bisphosphonate could prevent alveolar bone loss in rats with experimental periodontitis and this study showed that topical administration of bisphosphonates was successful in preven-



masının periodontitiste oluşan kemik rezorbsiyonunu engellemede başarılı olduğunu belirtmişlerdir. Öztürk (24) ve Lee, (25) bifosfonatların sistemik uygulamasının sagittal suturda ekspansiyon sonrası görülebilen relapsı sadece kemik rezorbsiyonunu önleyerek değil aynı zamanda kemik formasyonunu artırarak da azaltabileceğini belirtmişlerdir.

### Bifosfonatlara Bağlı Olarak Diş Hareket Miktarında Azalma

Bifosfonatlarla ilgili yapılmış çalışmalarda bifosfonatların ortodontik olarak diş hareket miktarını azalttığı belirtilmiştir. İş-

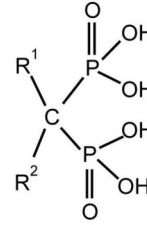
tion of the bone resorption in periodontitis. Öztürk (24) and Lee (25) reported that systemically administration of bisphosphonates can reduce relapse not only inhibiting bone resorption but also stimulated bone formation at rat sagittal suture after expansion.

### Inhibition of Tooth Movement Related to the Bisphosphonates

In the studies, related to bisphosphonates, it has been determined that the bisphosphonates have decreased orthodontic tooth movement amounts. If unwanted teeth movements could be prevented with pharmacological agents, a less complex orthodontic force system would

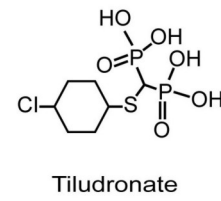
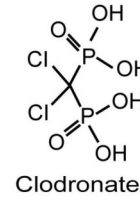
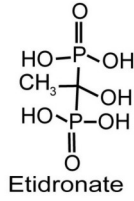
Şekil 1: Bifosfonatların yapısı.

Figure 1: The structure of bisphosphonates

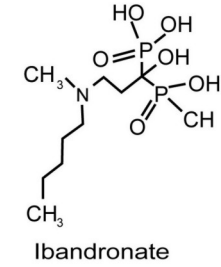
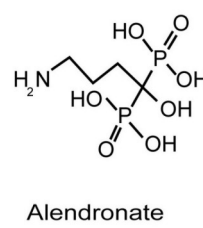
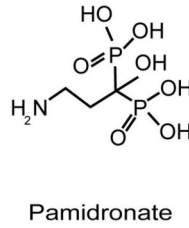


Bifosfonik Asit / Bisphosphonic Acid

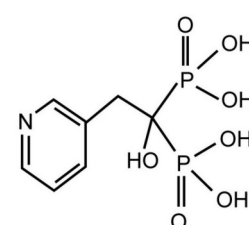
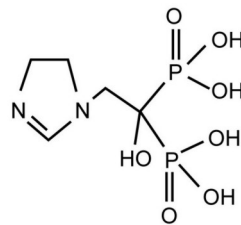
#### 1. Nesil / Generation



#### 2. Nesil / Generation



#### 3. Nesil / Generation





tenmeyen diş hareketleri farmakolojik ajanlarla önlenbilirse retansiyon süresi kısaltılabilir ve kompleks ortodontik kuvvet sistemlerine karşı gereksinim azaltılabilir düşüncesi ile lokal ve sistemik olarak uygulanan bifosfonatların diş hareketi üzerine etkisini inceleyen araştırmacılar uygulanan bifosfonatların osteoklast sayısını azaltarak ortodontik diş hareketini azalttığını belirtmişlerdir.(26-28)

Yapılan hayvan çalışmaları ile bifosfonatların diş hareketini azalttığı belirtilmişse de insanlarda diş hareketini engelleyecek miktardaki bifosfonat tedavisinin süresi ve dozu hakkında kesin bir bilgi yoktur.

Literatürde bifosfonat kullanan hastalarda çekim boşlukların kapatılmasının ve kök paralelliğinin sağlanmasının zor olduğunu belirten 2 vaka raporu bulunmaktadır ve bu iki çalışmada üç vakadan bahsedilmektedir. (29,30)

Osteogenezis imperfekta tedavisi amacı ile bifosfonat kullanan hastalarda yapılan bir çalışmada ise hastaların 13 tanesinin ortodontik tedavi gördüğü belirtilmiş ama bu konu ile ilgili bir komplikasyondan bahsedilmemiştir. (31)

### **Bifosfonatlara Bağlı Olarak Çenelerde Görülen Osteonekroz**

Bifosfonat kullanımına bağlı osteonekroz oluşumu ile ilgili ilk olgu 2003 yılında Migliorati tarafından bildirilmiştir. (32) 2003 yılından itibaren bifosfonatların kullanımı ve osteonekroz oluşumu arasındaki olası etkiden bahseden artan sayılarda vaka sunumu bulunmaktadır.(33-44) 1800 yıllarında kibrit fabrikalarında çalışan işçilerde endemik olarak maksilla veya mandibulada görülen nekrozlar üretimde kullanılan fosfor elementine bağlanmıştır. Son birkaç yılda bifosfonat kullanan hastalarda benzer komplikasyonların çıkışı konuyu yeniden güncelleştirmiştir.(45,46)

Bifosfonat kullanımı sonrası osteonekroz sadece maksilla ve mandibulada görülürken diğer kemiklerde görülmemiştir.(41,47,48) Çenelerde görülen osteonekroz mandibulada %68, maxillada %28 ve her iki çenede %4 oranında rapor edilmiştir. Sadece çenelerde görülme nedeni çığneme kaslarının faaliyeti sonucunda bu bölgede ilacın nüfus etmesinin daha fazla

be required and retention period would be shortened. Researchers have investigated the local and systematic effects of bisphosphonates on teeth movement and have stated that by decreasing the number of osteoclasts orthodontic tooth movement rate was decreased.(26-28)

Even though in some animal studies it was determined that bisphosphonates decreased tooth movement, but we do not have any definite information about the treatment period and dosage of the amount of bisphosphonates that can prevent tooth movement in human beings.

In the literature there were two articles signify that how difficult closing the extraction spaces and paralleling the roots in patients who use bisphosphonate. In these articles totally only three cases were presented. (29,30)

In the study concerning patients with osteogenesis imperfecta who use bisphosphonates it has been stated that 13 of the patients have undergone orthodontic treatment but no complications have been mentioned concerning this matter. (31)

### **Osteonecrosis of the Jaws Associated with Bisphosphonates**

The first case related to osteonecrosis due to the use of bisphosphonate was reported in the year 2003 by Migliorati. (32) Since 2003 there has been an increase in the number of presented cases to be found which mention the probable relationship between the use of bisphosphonate and the formation of osteonecrosis. (33-44) In 1800 the necrosis which are seen as an endemic in maxilla or mandible among the employees working in the match factories have been connected to the use of phosphor element during production. In the last few years similar complications among the patients who use bisphosphonate have surfaced which has again brought the topic to become current.(45,46)

After the use of bisphosphonate, osteonecrosis have only been seen in maxilla and mandible and has not been seen in other bones.(41,47,48) In mandible 68 %, in maxilla 28 % and in both jaws 4 % has been reported. The reason for this is the penetration of the medication is a lot more in this region becau-



oluşu ve bunun yanı sıra çenelerdeki kemik turnoverının tibiaya göre 10 kat daha fazla oluşudur.(49-51)

Şiddetli kemik disorder hastalarında bifosfonat kullanımına bağlı olarak osteonekroz %68 açığa çıkmış kemik şeklinde, %23 en az tek dişte mobilite şeklinde, %17 fistül oluşumu şeklinde görülür. Genelde açık halde nekrotik kemik mandibulanın posterior bölgesinde ve lingual tarafta görülür. Nekrotik kemiğin açığa çıkma nedeni %37 diş çekimi, %28 mevcut periodontal hastalıklar, %11 periodontal cerrahi, %3 implant yerleştirilmesi, %1 apikoektomi ve %25 spontan oluşumdur.(47)

Zavras ve ark,(52) 2001-2004 yılları arasında tedavi olan 255.757 kanser hastasını incelemişler, toplam 224 osteonekroz vakasına rastlamışlardır. Bifosfonat kullanan 26.288 hastadan 39'u, bifosfonat kullanmayan 229.469 hastadan 185'inde osteonekroz görüldüğünü ve bifosfonat kullanımı ile osteonekroz oluşumu arasında istatistiksel olarak bir ilişki olduğunu belirtmişlerdir.

Kullanılan bifosfonatlar doza, kullanım süresine, devamlı kullanım olup olmadığına, ilacın cinsine göre etki gösterdiğini belirten çalışmalar nekrotik kemik şikayetleri ortalama 9-14 ay intravenöz zoledronat veya pamidronat, ortalama 3 yıllık alendronat kullanımı sonrası gözlenmektedir diye belirtmişlerdir. En erken şikâyet intravenöz kullanımda dördüncü ayda gözlenirken, oral kullanımda ikinci yılda görülmüştür.(47,53)

Düşük ilaç konsantrasyonlarının başlangıç safhasında osteoklastik aktivite azalır denge osteoblastik aktiviteye kayar ve kemik formasyonunda artışa sebep olur. İlaç konsantrasyonunun arttığı orta aşamada osteoklastik aktivite daha da azalır bu da yeni kemikte damarlanmayı ve osteoblastik aktivitenin azalmasını başlatır ve kemik tamiri ve kemik turnoverında azalma gözlenir. Maxilla ve mandibulada alveoler kemikte ilaç birikiminin arttığı sonraki safhalarda osteoklastik aktivitenin seviyesi hastalıklı kemiğin ortadan kaldırılmasını sağlayamayacak kadar azalır ve yeni kemik damarlanmadan ve kanlanmadan yoksun olarak oluşur. Aşırı ilaç birikiminin final safhasında programlanmış hücre ölü-

se of the result of the chewing muscle activity, besides this the bone turnover in this region is 10 times more in respect to tibia.(49-51)

Osteonecrosis which is related to use of bisphosphonate are visible; 68 % in the form of exposed bone; 23 % in the form of mobility in at least one tooth and 17 % in the form of fistula formation. Generally open tissue lesions with exposed necrotic bone were observed on the posterior lingual area of the mandible. The reasons that precipitated exposure of necrotic bone were; tooth extraction by 37 %; existing periodontal diseases by 28 %; periodontal surgeries by 11 %; inserting implants by 3 %; apicoectomy by 1 % and spontaneous formation by 25 %.(47)

Zavras et al,(52) have examined 255,757 patients being treated for cancer between years 2001 to 2004, total of 224 cases of osteonecrosis were discovered. Only 39 osteonecrosis cases were found among the 26,288 patients who used bisphosphonate and 185 cases among the 229,469 patients who did not use bisphosphonate and so it has been specified that there is a statistical relationship between the use of bisphosphonate and osteonecrosis.

The studies indicate that medications show their effect according to the amount of bisphosphonate dosage used, length of time it is used, whether it was used regularly or not and the type of medication. So it has been stated that for necrotic bone complaints, the effects can be observed after using IV zoledronat or pamidronat for an average of 9 to 14 months and after using alendronat for an average of 3 years. The earliest complaint was observed at 4 months after IV administration and at 2 years after oral use.(47,53)

During the beginning phases of low drug concentration osteoclastic activity decreases, as a result, the balance will slide towards osteoblastic activity and will cause an increase in bone formation. In the middle phase where drug concentration increases osteoclastic activity decreases further. This starts the reduction of vascularization of the new bone and the osteoblastic activity and decrease can also be observed in bone repair as well as bone turnover. In the later stages in maxilla and mandible the alveolus increase the drug accumulation



mü hızlı bir şekilde gerçekleşir. Kemik rejenerasyonu çığnemenin oluşturduğu mikrotravmadan dolayı mümkün olmayabilir ve sonunda osteonekroz oluşabilir. Bunlara diş çekimi, travma, sekonder enfeksiyon, periodontal hastalıklarda eklenince osteonekroz oluşumu hızlanabilir.(53,54)

Schwartz,(55) kanser kemoterapisinin çenelerde osteonekroza yol açabileceğini belirtmiştir. Bifosfonat kullanımına bağlı olarak olduğu öne sürülen vakaların çoğunluğunu ileri yaştaki kanser hastaları oluşturmakta ve vakaların birçoğu bifosfonat tedavisine ilave olarak steroid, kanser kemoterapisi, glukokortikoid ve radyoterapi alan hastalardan oluşmaktadır. Osteonekrozun tek sebebinin sadece bifosfonat kullanımı bağlı olarak değil uygulanan bu prosedürlerden de kaynaklanabileceğini belirten çalışmalar da mevcuttur.(41,47,54,56-60)

Yapılan bir çalışmada alendronat kullanılan ve periodontal rahatsızlığı olan 335 hasta 2 yıldan daha uzun süreyle takip edilmiş ve hastaların hiçbirisinde osteonekroz görülmemiştir. (61) Jeffcoat,(61) tek kör olarak yaptığı çalışmasında 210 implant yerleştirdiği 50 hastanın yarısı implant uygulaması öncesi 1-4 yıl arası oral bifosfonat kullanmış diğer yarısı ilaç kullanmamış ve implant yerleşimi sonrası en az 3 yıllık takip yaptığı vakalarda herhangi bir osteonekroz bulgusuna rastlamamıştır.

Malmgren ve arkadaşları,(31) 2007 yılında sunduğu çalışmasında yaş ortalaması 8,1 olan osteogenezis imperfektali 64 hastaya aylık 1 kere olmak üzere ortalama 4,5 yıllık tedavi neticesinde ortalama 1623mg/m<sup>2</sup> intravenöz pamidronat uygulamışlar. 10 hastanın tedavisi oral alendronat, 2 hastanın tedavisi de intravenöz zoledronik asit ile devam etmiş. Bu hastalardan yaş ortalaması 12.2 olan 22 tanesinde tedaviye başladıktan ortalama 3.6 yıl sonra çoğu ortodontik amaçlı diş çekimi veya cerrahi müdahale içeren 38 cerrahi prosedür gerçekleştirilmiş ve klinik olarak toplam 64 hastanın hiçbirinde çenelerde osteonekroz görülmemiştir.

Yapılan deneysel hayvan çalışmaları bifosfonatların kemik yoğunluğunu ve yeni oluşan kemiğin dayanıklılığını artırdığını

in the bone where by the osteoclastic activity will decrease to a level where it is unable to provide the elimination of the diseased bone any longer and the new bone will form deprived of blood and without vascularization. In the final stages of extreme drug accumulation the programmed cell death occurs more rapidly. Bone regeneration might not be possible because of the micro trauma caused by chewing and this might result in the formation of osteonecrosis. Added to this occurrences such as tooth extraction, trauma secondary infection, periodontal diseases may possibly speed up the osteonecrosis formation.(53,54)

Schwartz,(55) have explained that chemotherapy applied on cancer patients' jaws will lead to osteonecrosis. All reported cases of osteonecrosis related to bisphosphonate treatment have been in patients mainly older aged and with a history of malignancy. So many of the patients in these cases are in addition to being treated with bisphosphonate are also treated with steroid, cancer chemotherapy, glucocorticoid and radiotherapy. These studies present that state the use of bisphosphonate is not the only reason related to osteonecrosis but the procedures that are implemented can also be the source for it. (41,47,54,56-60)

In a controlled study of 335 patients with moderate or severe periodontal disease and patients that use alendronate were followed up for a period of more than two years and osteonecrosis was not seen in any of them. (61) Jeffcoat (61) reported that, 210 implants were placed in 50 patients, prior to implants half the patients used oral bisphosphonate for between 1 to 4 years and the remaining half did not use bisphosphonates. Then at least 3 years of follow up was done after the implant placement on these cases and he did not come across any findings of osteonecrosis.

In the study Malmgren et al,(31) presented in 2007, there were 64 patients treated with intravenous disodiumpamidronat for an average age of 8.1 years for once a month, for an average treatment length of 4.5 years, average dose 1623mg/m<sup>2</sup> of pamidronat administered per person. The treatment continued on 10 patients with oral alendronat, and 2 patients with IV zoledronic acid. After an average of 3.6 years 22 individuals from these patients



göstermiştir. Bu çalışmaların ışığı altında bifosfonatlar insanlarda da ayrıca distraksiyon osteogenezisinde rejenerat oluşumunu artırmak amacı ile kullanılmaya başlamıştır. 2007 yılında Kiely ve ark,(62) distraksiyon osteogenezis sonrası rejenerat oluşumunda yetersizlik olan 7 hastaya rejenerat oluşumunu artırmak için bifosfonat uygulamışlar ve 7 hastanın 6 tanesinde başka müdahaleye gerek kalmadan uygulanan bifosfonatlar başarılı olmuştur.

### SONUÇ

Bifosfonatların artan miktarda kullanımı biz ortodontistleri yakından ilgilendirmektedir. Bifosfonat kullanan hastalarda görüldüğü öne sürülen osteonekrozun oluşumunda tek etkenin bifosfonatların olduğu henüz tam olarak ispatlanamamıştır. Ayrıca etken bifosfonatlar ise bu ilacın hangi dozda ve/veya hangi sürede kullanımı sonrasında osteonekroz riski oluşturabileceği konusunda kesinleşmiş bir veride bulunmamaktadır. Klinisyenler bu konu hakkındaki gelişmeleri takip etmeli anamnez formlarına bifosfonat kullanımı olup olmadığı sorusunu da eklemeli, bifosfonat kullandığını belirten hastalarda tedavi planlaması yaparken olası komplikasyonları da gözden geçirerek mümkün olan en konservatif tedavi yaklaşımını tercih etmelidirler.

average age 12.2 years, most with orthodontic purposes have had 38 surgical procedures that include surgical intervention or tooth extraction but as a clinic out of the total of 64 patients osteonecrosis was not seen in any of their jaws.

Experimental evidence has demonstrated that bisphosphonates increased the bone mineral density and regenerate strength in animal models. After these studies bisphosphonates were used for distraction osteogenesis in human. Kiely et al,(62) for the purpose of increasing the formation of regeneration with bisphosphonate to 7 patients who after distraction osteogenesis had deficiency in regenerate formation. In 6 out of the 7 patients the bisphosphonates were administered were successful without the need of any other intervention.

### CONCLUSION

The increased amount of bisphosphonate usage concerns us orthodontists very much. The argument that is put forth that osteonecrosis formation in the patients that use bisphosphonates are seen as the only factor has not yet been completely able to be proven. Moreover if bisphosphonates are a factor in the possible risk of osteonecrosis formation (after the use of this medication based on which dosage and/or which duration) there is no definite data that can be found that can support the topic. The clinicians should follow the developments on this topic; they should add the question "whether or not there is bisphosphonate used on their anamnesis forms"; and when preparing treatment plans for patients' bisphosphonate usage should be indicated and they should choose the most conservative treatment approach possible, while examining the complication possibilities.





## KAYNAKLAR/REFERENCES

- Akarırmak İ. Osteoporoz tedavisinde bifosfonatlar ve deneysel tedaviler. İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Osteoporoz Sempozyumu 1999; 91-99.
- Ertekin FH, Onbaşı KT, Yaradanakul S, öner C. Postmenopozal Osteoporozda Etidronat ve Alendronat Tedavisinin Karşılaştırılması çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 1999;24:125-137.
- Allgrove J. Use of bisphosphonates in children and adolescents. J Pediatr Endocrinol Metab 2002;3:921-8.
- Benford HL, Frith JC, Auriola S, Jukka Minkkinen, Michael J. Rogers . Famesol and geranylgeraniol prevent activation of caspases by aminobisphosphonates: biochemical evidence for two distinct pharmacological classes of bisphosphonate drugs. Mol Pharmacol 1999;56:131-140.
- Russell RGG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. Bone 1999;25:97-106.
- Lehenkari PP, Kellinsalmi M, Niskanen J, Ylitalo KV, Mäkelä J, Rogers MJ, Azhayev A, Vuolteenaho HK, Hassinen IE. Further insight into mechanism of action of clodronate: inhibition of mitochondrial ADP/ATP translocase by a nonhydrolyzable, adenine-containing metabolite. Mol Pharmacol 2002;61:1255-62.
- Reszka AA, Rodan GA. Mechanism of action of bisphosphonates. Curr Osteoporosis Rep. 2003;1: 45-52.
- Luckman SP, Hughes DE, Coxon FP, Graham R, Russell G, Rogers MJ. Nitrogen-containing bisphosphonates inhibit the mevalonate pathway and prevent post-translational prenylation of GTP-binding proteins including Ras. J Bone Miner Res 1998;13:581-589.
- Batch JA, Couper JJ, Rodda C, Cowell CT, Zacharin M. Use of bisphosphonate therapy for osteoporosis in childhood and adolescence. J Paediatr Child Health 2003;39:88-92.
- McClung M. Bisphosphonates. Arq Bras Endocrinol Metabol 2006;50:735-44.
- Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, Luckman SP, Hughes DE, Masarachia PJ, Wesolowski G, Russell RG, Rodan GA, Reszka AA. Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro. Proc Natl Acad Sci U S A 1999;96:133-8.
- Shipman CM, Rogers MJ, Apperley JF, Russell RG, Crocher PI. Bisphosphonates induce apoptosis in human myeloma cell lines: a novel anti-tumour activity. Br J Haematol 1997;98: 665-72.
- Halasy-Nagy JM, Rodan GA, Reszka AA. Inhibition of bone resorption by alendronate and risedronate does not require osteoclast apoptosis. Bone 2001;29:553-9.
- Altundal H, Gırsıy B. The influence of alendronate on bone formation after autogenous free bone grafting in rats. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2005;99: 285-291.
- Im GI, Qureshi SA, Kenney J, Rubash HE, Shanbhag AS. Osteoblast Proliferation and Maturation by bisphosphonates. Biomaterials 2004;25: 4105-4115.
- Little DG, Comell MS, Briody J, Cowell CT, Artbuckle S, Cook-Yarborough CM. Intravenous pamidronate reduces osteoporosis and improves formation of the regenerate during distraction osteogenesis. A study in immature rabbits. J Bone Joint Surg 2001;7: 1069-1074.
- Pampu AA. Zoledronik Asitin Distraksiyon Osteogenezis Ve Fiksaturle İlişkili Osteoporozis İzerine Olan Etkisinin İncelenmesi. Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD Doktora Tezi 2005
- Von Knoch F, Jaquiere C, Kowalsky M, Schaeren S, Alabre C, Martin I, Rubash HE, Shanbhag A. Effects Of Bisphosphonates On Proliferation And Osteoblast Differentiation Of Human Bone Marrow Stromal Cells. Biomaterials 2005;26:6941-6949.
- Brunsvold MA, Chaves ES, Kornman KS, Aufdemorte TB, Wood R. Effects of a bisphosphonate on experimental periodontitis in monkeys. J Periodontol 1992;63: 825-830.
- Meraw SR, Reeve CM, Wollan PC. Use of alendronate in peri-implant defect regeneration. J Periodontol 1999;70: 151-158.
- Reddy MS, Waetherford TW, Smith CA, West BD, Jeffcoat MK, Jacks TM. Alendronat treatment of Naturally-Occurring Periodontitis in beagle dogs. J Periodontol 1995;66: 211-217.
- Yaffe A, Iztzkovich M, Earon Y, Alt I, Lilov R, Binderman I. Local delivery of an amino bisphosphonate prevents the resorptive phase of alveolar bone following mucoperiosteal flap surgery in rats. J Periodontol 1997;68: 84-889.
- Mitsuta T, Horiuchi H, Shinoda H. Effects of topical administration of clodronate on alveolar bone resorption in rats with experimental periodontitis. J Periodontol 2002;73: 479-486.
- öztürk F. Zoledronik asit uygulamasinin hizli geniletme sonrasinda rat sagital suturundaki kemik olumuna ve relaps zerine etkisinin incelenmesi. Cumhuriyet Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü. Ortodonti AD Doktora Tezi 2003.
- Lee K, Sugiyama H, Imoto S, Tanne K. Effects of bisphosphonate on the remodeling of rat sagittal suture after rapid expansion. Angle Orthod 2001;71: 265-273.
- Liu L, Igarashi K, Haruyama N, Saeki S, Shinoda H, Mitani H. Effects of local administration of clodronate on orthodontic tooth movement and root resorption in rats. Eur J Orthod 2004;26: 469-473.
- Adachi H, Igarashi K, Mitani H, Shinoda H. Effects of topical administration of a bisphosphonates (risedronate) on orthodontic tooth movements in rats. J Dent Res 1994;73: 1478-1486.
- Igarashi K, Mitani H, Adachi H, Shinoda H. Anchorage and retentive effects of a bisphosphonate (AHBuBP) on tooth movement in rats. Am J Orthod Dentofac Orthop 1994;106: 279-89.
- Rinchuse Daniel J, Rinchuse Donald J, Sosovicka MF, Robison JM, Pendleton R. Orthodontic treatment of patients using bisphosphonates: A report of 2 cases. Am J Orthod Dentofacial Orthop 2007;131: 321-326.
- Schwartz JE. Ask us: Some drugs affect tooth movement. Am J Orthod Dentofac Orthop 2005;127:644-644.
- Malmgren B, Asturm E, Sderhall S. No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. J Oral Pathol Med 2008;37:196-200.



32. Migliorati CA. Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis. *J Clin Oncol* 2003;21: 4253-4254.
33. Bagan JV, Murillo J, Jimenez Y, Poveda R, Milian MA, Sanchis JM, Silvestre F, Scully C. Avascular jaw osteonecrosis in association with cancer chemotherapy series of 10 cases. *J Oral Pathol* 2005;34: 120ñ123.
34. Carter GD, Goss AN. Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw a possible association. *Med J Aust* 2005;182: 413ñ415.
35. Diego R, DiOrto O, Pagani D, Agazzi A, Marzano U, Troletti GD, Fontanella W, Pignataro L. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a therapeutic dilemma. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;103:e1-e5.
36. Hellstein JW, Marek CL, Pharm BS. Bisphosphonate osteochemonecrosis (bis-phossy jaw) is this phossy jaw of the 21st century?, *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63: 682ñ689.
37. Lenz JH, Steiner-krammer B, Schmidt W, Fietkau R, Mueller PC, Gundlach KK. Does avascular necrosis of the jaws in cancer patients only occur following treatment with bisphosphonates? *J Craniomaxillofac Surg* 2005;33: 395-403.
38. Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61: 1115ñ1117.
39. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, Goss A. Nature and Frequency of Bisphosphonate-Associated Osteonecrosis of the Jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg.* 2007;65: 415-423.
40. Miglioratti CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bones. An emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005;104: 83ñ93.
41. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62: 527-34.
42. Sanna G, Zampino MG, Pelosi G, NolÉ F, Goldhirsch A. Jaw avascular bone necrosis associated with long-term use of bisphosphonates. *Ann Oncol* 2005;16: 1207ñ1208.
43. Schwartz HC. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63: 1555-1556.
44. Wang J, Goodger NM, Pogrel MA. Osteonecrosis of the jaws associated with cancer chemotherapy. *J Oral Maxillofac Surg* 2003;61: 1104ñ1107.
45. Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. *Ann Oncol* 2006;17: 897-907.
46. Tuncer BB. Bifosfonatlar ve di?hekimli?i. *SelÁuk İniversitesi Di?hekimli?i Fakóltesi Dergisi* 2007;16:57-60.
47. Marx RE, Sawatari J, Fortin M, Broumand V. Bisphosphonate induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2005;63: 1567-75.
48. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy. *J Am Dent Assoc* 2005;136: 1675-81.
49. Dixon RB, Tricker ND, Garetto LP. Bone turnover in elderly canine mandible and tibia (IADR abstract #2579). *J Dent Res* 1997;76: 336.
50. Masarachia P, Weinreb M, Balena R, Rodan GA. Comparison of the distribution of 3H-alendronate and 3H-etidronate in rat and mouse bones. *Bone* 1996;19: 281-290.
51. Sato M, Grasser W, Endo N, Akins R, Simmons H, Thompson DD, Golub E, RodanGA. Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure. *J Clin Invest* 1991;88: 2095-105.
52. Zavras AI, Zhu S. Bisphosphonates are associated with increased risk for jaw surgery in medical claims data: is it osteonecrosis? *J Oral Maxillofac Surg* 2006;64: 917-923.
53. Zahrowski JJ. Bisphosphonate treatment: an orthodontic concern calling for a proactive approach. *Am J Orthod Dentofac Orthop* 2007;131: 311-320.
54. Woo S, Hellstein JW, Kalmar JR. Systemic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144: 753-61.
55. Schwartz HC. Osteonecrosis of the jaws: a complication of chemotherapy. *Head Neck Surg* 1982;4: 251-253,.
56. Chang J. ODS postmarketing safety rev. ODS PID D040283, bisphosphonates, osteonecrosis and osteomyelitis, 2004. [http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/ac/05/briefing/2005-4095B2\\_03\\_04-FDA-TAB3](http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/ac/05/briefing/2005-4095B2_03_04-FDA-TAB3)
57. Durie B, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates (letter). *New Engl J Med.* 2005; 353 99-102.
58. Guameri V, Donati S, Nicolini M, Givannelli S, DiAmico R, Conte PF. Renal safety and efficacy of i.v. bisphosphonates in patients with skeletal metastases treated for up to 10 years. *Oncologist* 2005;10: 842-848.
59. Leite A, Figueiredo P, Melo N, Acevedo A, Cavalcanti M, Paula L, Paula A, Guerra E. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Report of a case and literature review *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102: 14-21.
60. Schwartz HC. Osteonecrosis and bisphosphonates: correlation versus causation. *J Oral Maxillofac Surg* 2004;62:763-764.
61. Jeffcoat MK. Safety of oral bisphosphonates: controlled studies on alveolar bone. *Int J Oral Maxillofac Implants* 2006;21: 349-353.
62. Kiely P, Ward K, Bellemore CM, Briody J, Cowell CT, Little DG. Bisphosphonate rescue in distraction osteogenesis: a case series. *J Pediatr Orthop* 2007;27: 467-471.