

ÇENE KEMİKLERİNİN YENİ TEHLİKESİ: BİSFOSFONATLAR

A NEW THREAT FOR THE JAW BONES: BISPHOSPHONATES

Dr. Selin ERGÜN* Prof. Dr. Pelin GÜNERİ* Doç. Dr. Hüseyin KOCA**

ÖZET

Bisfosfonat bileşikleri malignansiye bağlı olarak gelişen hiperkalseminin düzenlenmesinde ve ayrıca, meme, prostat ve akciğer kanserlerine bağlı tümörlerin ve multipl myelomaya bağlı metastatik lezyonların tedavisinde kanser hastalarının hayat kalitelerini iyileştirmek amacıyla kullanılmaktadır. Bisfosfonatların yüksek dozlarda intravenöz olarak uygulanmaları nedeniyle ilaca bağlı bir yan etki olarak çenelerde osteonekroz gelişebilmektedir. Lezyonlar kendiliğinden oluşabileceği gibi, bir enfeksiyon ve diş çekimi genellikle olayı hızlandırmaktadır. İlaça bağlı olarak gelişen bu özgün kemik nekrozu için henüz kesin bir tedavi bulunmamaktadır. Konservatif yaklaşım uygulanan vakalarda, kemiğin açığa çıkmış olduğu hastaların büyük bölümünde oral antibiyotikler, antiinflamatuvarlar ve açık yara bölgesinin lokal irrigasyonu önerilmektedir. Bisfosfonat osteonekrozuna ait klinik ve radyografik özelliklerin iyi bilinmesi ve bu tür hastalarda klinik ve radyolojik belirtilerin değerlendirilmesi, erken tanı ve tedavi açısından da önem taşımaktadır

Anahtar Kelimeler: Bisfosfonatlar, osteonekroz, metastaz, hiperkalsemi, çene

SUMMARY

Bisphosphonate compounds have been used for the improvement of the lives of cancer patients by reducing complications such as hypercalcemia. They are preferred to treat bone metastases of solid tumors such as breast, prostate and lung cancer, and also utilized in the management of lytic lesions of multiple myeloma. Intravenous administration of high doses of bisphosphonates for the management of benign conditions occasionally lead to the development of osteonecrosis of the jaws. In many cases lesions appear spontaneously, or following an infection or a dental extraction. At present, there is no definite treatment for this particular drug-induced necrosis of bone except conservative debridement of bone lesions, oral antibiotics and local irrigations. It is important to recognize the clinical and radiographic features of the bisphosphonate osteonecrosis of the jaws in order to provide early diagnosis and to improve the care of these patients.

Keywords: Bisphosphonates, osteonecrosis, metastasis, hypercalcemia, jaw

Bisfosfonatlar kemik matriksinde bol miktarda bulunan ve kemik metabolizmasının doğal düzenleyicileri olan pirofosfat analoglarıdır. Bu bileşiklerin “kemik rezorpsiyonunu inhibe etme” temeline dayanan etki mekanizması halen tam olarak anlaşılamamıştır; ancak, osteoklastik öncü maddelerin diferansiyasyonunu inhibe ettikleri, osteoklastların apoptozisini indükledikleri ve osteoblastlardan osteoklastik inhibisyon faktörünün salınımını uyardıkları öne sürülmektedir.¹⁻⁵ Ayrıca, bisfosfonatların hidroksiapatit bozunmasını durdurdukları ve osteoklast fonksiyonlarını engelledikleri bildirilmektedir.^{3,6-10} Moleküler düzeyde değerlendirildiğinde ise, osteoklastlar üzerinde bir hücre yüzeyi reseptörünü ya da hücre-içi enzimini değiştirerek etkili oldukları düşünülmektedir.⁸

Pamidronat (Aredia[®], Novartis Pharmaceuticals, East Hanover, NJ, ABD) birinci nesil bir bisfosfonattır ve 3-4 haftada bir değişen periyotlarda (2-24 saat) 90 mg dozda intravenöz olarak verilir. Zoledronate (ya da zoledronik asit) (Zometa[®], Novartis Pharmaceuticals,

East Hanover, NJ, ABD) ise ikinci nesil ve en güçlü bisfosfonat olarak tanımlanmaktadır; 4 haftada bir, 15 dakikalık periyotlarda ve 4 mg doz olarak uygulanmaktadır.^{3,4} Oral kullanım için üretilen alendronat ve risedronat ise farmakolojik olarak daha az güçlüdür ve aynı zamanda kemik metastazı tedavilerinde daha az etkin olduklarından, sadece osteoporoz tedavisinde önerilmektedirler (Resim 1).^{3-6,8,11-14}



Resim 1. Oral ve intravenöz olarak kullanılan bisfosfonat bileşikleri (Ticari isimlerle).

* Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi, Oral Diağnoz ve Radyoloji AD, İZMİR.

** Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Hastalıkları Cerrahisi AD, İZMİR.

Bisfosfonat bileşikler çeşitli malign tümörlere bağlı olarak gelişen hiperkalsemi, patolojik fraktürler ve omurilik sıkışması gibi hayati tehlike yaratan komplikasyonları azaltarak kemik metastazlı kanser hastalarının hayat kalitelerini iyileştirmek amacıyla kullanılmaktadır.^{13,15,16} Amerikan Klinik Onkoloji Derneği, intravenöz bisfosfonat tedavisinin malignansiye bağlı olarak gelişen hiperkalseminin düzeltilmesinde etkili olduğunu ve ayrıca, meme, prostat ve akciğer kanserlerine bağlı tümörlerin ve multipl myelomaya bağlı metastatik osteolitik lezyonların tedavisinde yararlı olduğunu doğrulamaktadır. Paget, osteogenesis imperfekta, idiyopatik juvenil osteoporoz ve steroid kullanımına bağlı şiddetli osteoporoz tedavisinde de bisfosfonatların kullanılması endikedir.^{1,3-5,7,8,10,11-22}

Bisfosfonatların başlıca yan etkileri, mide rahatsızlıkları, özofagus enflamasyonu ve erozyonu, ateş ve grip belirtileri, elektrolit dengelerinde bozulma, kas ve kemik ağrılarıdır.^{3,5,6,8,15,17} Onkologların intravenöz bisfosfonatları çok yüksek dozlarda kullanmaları nedeniyle çenelerde osteonekroz gelişebilmektedir. Bu durum, ağız boşluğunda maksilla ya da mandibula kemiğinin açığa çıkması sonucunda, klinikte sarı-beyaz renkli tipik görüntü olarak saptanır (Resim 2).^{12,17,20-24}



Resim 2. Kliniğimizde bisfosfonat osteonekrozu tanısı konan bir hastanın sol maksiller 7 numaralı dişinin çekim bölgesinde tipik sarı-beyaz renkli nekroz alanı.

Bisfosfonat kullanımına bağlı olan osteonekrozlar genellikle ağrılıdır ve patolojik fraktürle sonuçlanabilirler; şiddetli vakalarda ise çenelerde şekil bozuklukları gelişebilir. Pek çok bölgede görülmelerine rağmen, osteonekrozlar mandibulada iki kat daha fazla oranda meydana gelir ve mandibulada mylohyoid çıkıntıda, maksillada ise palatal toride daha sık olarak saptanırlar.^{2,13} Lezyonlar kendiliğinden oluşabildiği gibi, genellikle bir enfeksiyon ve diş çekimi olayı hızlandırmaktadır.^{12,20,24,25} Kullanılan bisfosfonatların yanı sıra, kortikosteroid terapisi, diyabet, sigara ve alkol kullanımı, kötü ağız hijyeni ve kemoterapötik ilaç kullanımı gibi etkenler de lezyonun gelişmesinde risk faktörleri olarak kabul edilirler.^{13,17}

Çene kemiklerinde görülen osteonekroz vakaları ile intravenöz bisfosfonat kullanımı arasındaki ilişkiyi inceleyen araştırmalar, özellikle pamidronat ve zoledronat gibi bisfosfonatların intravenöz kullanımına dikkat çekmektedir.^{4,6,8,10-12,15,18-21,24,26} Greenberg 2004 yılında yayımlanan çalışmasında bu yeni ve bilinmeyen lezyonun önemini vurgulayarak, onkologları ve dişhekimlerini intravenöz bisfosfonat kullanımı açısından uarmıştır.²⁷ Bu hastalarda en sık görülen klinik belirti ve semptomlar; diş ağrısı, protez vuruğuna benzeyen orofasiyal ağrı, trismus, yumuşak dokuda şişlik ve enfeksiyon, dişlerde sallanma ve fistülizasyondur (Resim 3).



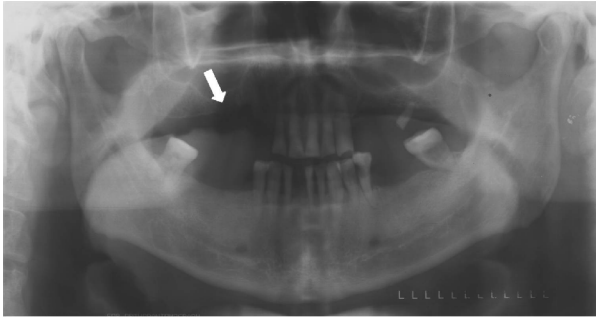
Resim 3. Bisfosfonat tedavisi gören hastanın sağ maksiller 4 numaralı dişinin çekiminden sonra gelişen osteonekroz alanı.

Bazı hastalarda ise künt ağrı, hissizlik, çenelerde büyüme hissi ya da alt dudakta parestezi gibi atipik semptomlar gözlenebilir. Bu belirti ve semptomlar; periodontal dokularda yıkım, iyileşmeyen mukozal

ülserler, dişlerde mobilite ve açıklanamayan yumuşak doku enfeksiyonu şeklinde görülebilir ve osteonekroz klinik olarak belirgin hale gelmeden önce ortaya çıkabilirler.^{8,17} Bazı hastalarda kutanöz fistüllerden gelen kötü kokulu akıntı ya da oroantral fistül sebebiyle kronik sinüzite benzer yakınmalar olurken, pek çok vakada ise kemiğin asemptomatik şekilde açığa çıkması tek şikayet olarak görülmektedir.^{2,15,17} (Resim 4, 5)



Resim 4. Ortopantomografide sağ maksiller 4 numaralı dişin çekim bölgesinde klinik görünümü destekleyen düzensiz kemik sınırları.



Resim 5. Detaylı değerlendirme için çekilen periapikal filmde görülen, çekim bölgesindeki düzensiz kemik sınırı.

Bisfosfonat kullanımına bağlı olarak çenelerde gelişen osteonekroz tablosunun 3 temel özelliği bulunur: 1) devam eden ya da daha önce yapılmış bisfosfonat tedavisi; 2) 8 haftadan uzun süredir maksillofasial bölgede nekrotik kemiğin açığa çıkmış olması; 3) çeneler bölgesine radyoterapi uygulanmamış olması.¹³ Vakaların hemen hepsinde bu durum aylık pamidronat ya da zoledronat dozlarının verilmesinden birkaç yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Yine vakaların pek çoğunda komplikasyonu hızlandıran bir diş çekimi ya da başka bir invaziv girişim bulunmaktadır.^{12,16,17,20-24} Primer lezyonun kemik döngüsünün aşırı baskılanması sonucunda ve kemik içinde meydana geldiği bilinmekle birlikte, böyle bir lezyonun ilk klinik belirtisinin neden kemiği örten yumuşak dokunun kaybı şeklinde ortaya çıktığı anlaşılamamaktadır.^{6,16,22} Bu paradoks hakkında olası bir açıklama, “bisfosfonat biriken kemiğin oral epitel üzerine toksik etki göstermesi sonucunda,

invaziv dental işlemler ya da protez vuruğu gibi travmaya bağlı olarak gelişen yumuşak doku lezyonlarının iyileşememesi”dir.^{22,23}

Oral kavitedeki yüksek bisfosfonat konsantrasyonu oral mukozanın bütünlüğünü bozarken, destek kemik dokusundaki yüksek konsantrasyonlar da kemik üzerinde benzer bir etki yapmaktadır. Diş çekimi ya da diğer dental travmalar bisfosfonatın lokal olarak salınımına neden olmakta ve komşu epitel hücrelerinin proliferasyonunu engelleyerek, mukoza iyileşmesini yavaşlatmaktadır. Kemik dokusunun bisfosfonatı tutması, kemik döngüsünün lokal hızıyla doğru orantılıdır ve yüksek döngü kapasitesine sahip olan alveol kemikleri, diğer iskeletsel alanlara göre çok daha fazla zoledronat toplayabilir.²²

Dünya çapındaki osteoporozlu hasta sayısı göz önüne alındığında osteoporoz tedavisi için bisfosfonat kullanan hastalarda çenelerde görülen osteonekroz oranının düşük olduğu söylenebilir.^{12,25,28} Wang ve ark.⁴ ise oral yolla bisfosfonat kullanımı sonucunda osteonekroz gelişen hasta sayısının giderek arttığını bildirmişlerdir. Bu hastalardaki en belirgin özellikler, çoğunun kadın, 60 yaşının üzerinde ve yakın zamanda invaziv bir dental müdahale geçirmiş olmasıdır.^{4,23,26,28}

Bisfosfonatların intravenöz olarak uygulanmasından sonra infüzyon alanında görülen enflamatuvar reaksiyonun dışında, ateş, miyalji, artralji, bulantı, kusma ve ödem gibi akut sistemik enflamatuvar reaksiyonlar da sıklıkla gözlenmektedir.² Bununla beraber, bisfosfonat infüzyonu elektrolit dengesinde bozulmalara da yol açabilmektedir; örneğin, pamidronat’ın hipokalsemi ve hipofosfatemi insidansını plasebo grubuna göre belirgin biçimde arttırdığı bildirilmiştir.²

Tanvetyanon ve ark.² tarafından yapılan geniş çaplı bir derlemede, 2006 yılına dek bisfosfonatlara ilişkin tüm yayınlar değerlendirilmiştir. Bu derlemede belirtildiği üzere, Pubmed veritabanında uygun anahtar kelimeler girilerek, 1965-2005 yılları arasında yayınlanmış makalelerin incelendiği bir çalışmada zoledronik asit ya da pamidronat ile tedavi edilen multipl myeloma veya meme kanserli 1203 hastanın çenelerinde osteonekroz görülme oranının yaklaşık % 6 olduğu bildirilmiştir. Myeloma hastaları ile ilgili retrospektif bir çalışmada bu oran her yıl her hasta için % 0,4 olarak saptanmıştır. Bu komplikasyonun dişsiz bir hastada görülmesine rağmen, temel predispozan faktörlerin altta yatan bir dental sorunla ve yakın

zamanda yapılmış bir dental girişimle ilişkili olduğu anlaşılmıştır. 63 ve 36 bireyden oluşan iki büyük hasta grubunun yaklaşık % 80'inin osteonekroz öncesinde bir dental işlem gördüğü saptanmıştır. Kimi hastalar ise özellikle protez basıncına maruz kalan bir alanda açığa çıkan kemiği kendileri fark etmişlerdir.^{2,4} Hastaların çoğu 1 ila 94 ay arasında değişen sürelerde tavsiye edilen dozlarda bisfosfonatlarla tedavi görmüştür. Bir olguda bu komplikasyon bisfosfonatın kesilmesinden 9 ay sonra ortaya çıkmıştır. 36 aydan daha fazla süren tedavilerde, pamidronat'a göre zoledronik asitte daha yüksek olan bu risk uzayan tedavi süresi nedeniyle artmaktadır.² Diğer bir araştırmaya göre ise, bisfosfonat kullanımına bağlı osteonekroz gelişme sıklığı multipl myeloma hastalarında %9,9 meme kanseri hastalarında %2,9'dur,²⁹ 13 yıllık başka bir araştırmada ise multipl myeloma hastalarında bu oranın % 11,02 olduğu bildirilmiştir.³⁰ Hoff ve ark. nın³¹ Teksas Üniversitesi MD Anderson Kanser Merkezi, Eczacılık Bölümü'ne ait bir veritabanını (MDACC pharmacy database) tarayarak elde ettikleri sonuçlar ise osteonekroz oranının multipl myeloma hastalarında % 3,1, meme kanserli hastalarda ise %1,2 olduğunu göstermektedir.

İlaça bağlı olarak gelişen bu özgün kemik nekrozu için henüz kesin bir tedavi bulunmamaktadır. İntravenöz bisfosfonat uygulamasının durdurulması lezyonun görülme oranını düşürmektedir; ancak osteonekrozun tedavisinde etkisi olduğuna dair herhangi bir kanıt saptanmamıştır.^{2,8,11,16,25} Ayrıca, ilaç tedavisinin kesilmesinin kemik nekrozunun klinik iyileşmesini sağlamadığı görülmekte, hatta bu komplikasyonun bisfosfonatın kesilmesinden 9 ay sonra bile ortaya çıkabileceği bildirilmektedir.² Bu durum, bisfosfonatların aktif osteoklastlar çevresindeki kemik mineraline bağlanmaları ve laküner yapıda yüksek derecede rezorpsiyon yaratmaları şeklinde açıklanabilir.⁸ Bisfosfonatlar kemiğin yeniden şekillenmesinin aktif olduğu veya osteoklast aktivitesinin yüksek olduğu yerlerde toplanırlar, kemikte uzun süre kalırlar ve ilk bağlandıkları kemik dokusundan yalnız "kemik döngüsü" yoluyla salınırlar.^{1,8} Bu ilaçların kemikteki yarı ömrünün 1-10 yıl arasında değiştiği tahmin edilmektedir.^{1,4,8} Weitzman ve ark.,¹⁵ metastatik hastalığın çene kemiklerinde belirtisi olmamasına ve hastada gerekli ağız hijyeninin sağlanmasına rağmen lezyonların klinik olarak saptanmasından 6 hafta sonra iyileşme görülüyorsa, osteonekroz tanısı konmasını ve buna

göre bir tedavi planlaması yapılması gerektiğini bildirmişlerdir.

Konservatif yaklaşım uygulanan vakalarda, kemiğin açığa çıktığı hastaların büyük bölümünde oral antibiyotikler, antienflamatuarlar, povidone-iodin solüsyonu ve %0,12'lik klorheksidin ile lokal irrigasyon yapılarak ilgili alanın temizlenmesi gibi tedavi uygulamaları önerilmektedir. Osteomyelit tedavisinde kullanılan klindamisin ya da yüksek dozda penisilin gibi antibiyotikler, klorheksidinli ağız gargaraları, periyodik yara temizliği ve açık yara bölgesinin irrigasyonu pek çok olguda küçük lezyonların ilerlemesini durdurmaktadır. Kemiğin daha da fazla açığa çıkmasına yol açan kemik rezeksiyonu gibi agresif cerrahi müdahaleler ise genellikle önerilmemektedir. Açığa çıkan kemiğin flap operasyonu ile kapatılmaya çalışılması durumunda dehiscence oluştuğu ve başarının oldukça düşük olduğu bildirilmektedir.^{2,8,10,11,15-17,24,25} Ruggiero ve ark.³² ile Tanvetyanon ve ark.² hiperbarik oksijen tedavisinin etkin olmadığını öne sürerken, Weitzman ve ark.¹⁵ hiperbarik oksijen tedavisinin henüz araştırma aşamasında olduğunu bildirmişlerdir. Bununla birlikte, Lugassy ve ark.³³ bu tedavinin bazı durumlarda kullanılabileceğini göstermişlerdir.

Maksilla ve mandibulanın dişler yoluyla dış ortama açılabilmesi ve bu nedenle sürekli enflamasyona maruz kalabilmesi gibi özelliklerinin yanı sıra, kemik döngüsünün yüksek olması da nekroza karşı duyarlılıklarını arttırmaktadır.^{2,16} Özellikle 3 yıl ve daha uzun süreyle intravenöz bisfosfonat tedavisi gören ve risk grubunda olan hastalarda osteonekroz gelişme olasılığı daha yüksektir.¹³ Bu nedenle, radyoterapi ve kemoterapi görmesi planlanan hastalarda olduğu gibi, uzun dönem bisfosfonat uygulanması düşünülen hastaların tedavi öncesinde kapsamlı bir dental muayeneden geçmeleri, prognozu şüpheli dişlerin çekilmesi, invaziv girişimlerin tamamlanması, periodontal sağlığın kazanılması ve bu şekilde tüm olası risklerin ortadan kaldırılması önerilmektedir.^{2,10-13,15-17}

Sonuç olarak, dişhekimleri herhangi bir hastalık nedeniyle bisfosfonat grubu ilaçlardan birinin şu anda ya da önceden kullanılıp kullanılmadığını detaylı bir şekilde araştırmalı ve riskli olgularda bu komplikasyonun oluşmasını önlemek için her türlü önlemi almalıdır. Ayrıca, bisfosfonat osteonekrozuna ait klinik ve radyografik özelliklerin iyi bilinmesi ve bu tür hastalarda klinik ve

radyolojik belirtilerin değerlendirilmesi, erken tanı ve tedavi açısından da önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Alıcı S, Çekici S. Malign hastalıklarda bisfosfonatların rolü. Van Tıp Dergisi 2002; 9: 66-72.
2. Tanvetyanon T, Stiff PJ. Management of the adverse effects associated with intravenous bisphosphonates. Ann Oncol 2006; 17: 897-907.
3. Wikipedia: <http://en.wikipedia.org/wiki/Bisphosphonate>
4. Wang EP, Kaban LB, Strewler GJ, Raje N, Toulis MJ. Incidence of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma and breast or prostate cancer on intravenous bisphosphonate therapy. J Oral Maxillofac Surg 2007; 65: 1328-1331.
5. Duman AE, Güven GS, Gürlek A. Erkek osteoporozu. Hacettepe Tıp Dergisi 2005; 36: 175-183.
6. Benhamou CL. Effects of osteoporosis medications on bone quality. Joint Bone Spine 2007; 74: 39-47.
7. Berardi D, Carlesi T, Rossi F, Calderini M, Volpi R, Perfetti G. Potential applications of bisphosphonates in dental surgical implants. Int J Immunopathol Pharmacol 2007; 20: 455-465.
8. Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P, Pini Prato G. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. J Clin Periodontol 2005; 32: 1123-1128.
9. Palomo L, Bissada N, Liu J. Bisphosphonate therapy for bone loss in patients with osteoporosis and periodontal disease: clinical perspectives and review of the literature. Quintessence Int 2006; 37: 103-107.
10. Wang HL, Weber D, McCauley LK. Effect of long-term oral bisphosphonates on implant wound healing: literature review and a case report. J Periodontol 2007; 78: 584-594.
11. Farrugia MC, Summerlin DJ, Krowiak E, Huntley T, Freeman S, Borrowdale R, Tomich C. Osteonecrosis of the mandible or maxilla associated with the use of new generation bisphosphonates. Laryngoscope 2006; 116: 115-120.
12. 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.
13. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws. J Oral Maxillofac Surg 2007; 65: 369-376.
14. Yalçın P. Glukokortikoid osteoporozu. Romatizma 2000; 15: 145-150.
15. Weitzman R, Sauter N, Eriksen EF, Tarassoff PG, Lacerna LV, Dias R, Altmeyer A, Csermak-Renner K, McGrath L, Lantwicki L, Hohneker JA. Critical review: Updated recommendations for the prevention, diagnosis, and treatment of osteonecrosis of the jaw in cancer patients. Crit Revs Oncol Hemat 2007; 62: 148-152.
16. Şenel Çizmeci F, Baltacıoğlu E, Basması Çizmeci F, Bağış B, Özkaynak Ö, Tosun E. Bisfosfonat kullanımına bağlı gelişen mandibula ve maksilla nekrozları ve dental yaklaşım. ADO Klinik Bilimler Dergisi 2007; 1: 49-54.
17. Campisi G, Di Fede O, Musciotto A, Lo Casto A, Lo Muzio L, Fulfaro F, Badalamenti G, Russo A, Gebbia N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): run dental management designs and issues in diagnosis. Ann Oncol 2007; 18: 168-172.
18. Eckert AW, Maurer P, Meyer L, Kriwalsky MS, Rohrberg R, Schneider D, Bilkenroth U, Schubert J. Bisphosphonate-related jaw necrosis-severe complication in maxillofacial surgery. Cancer Treat Rev 2007; 33: 58-63.
19. Lipton A, Milton S. The safety of zoledronic acid. Expert Opin Drug Saf 2007; 6: 305-313.
20. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS. Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long term complication of bisphosphonate treatment. Lancet Oncol 2006; 7: 508-514.
21. Olson KB, Hellie CM, Pienta KJ. Osteonecrosis of jaw in patient with hormone-refractory prostate cancer treated with zoledronic acid. Urology 2005; 66: 658.
22. Reid IR, Bolland MJ. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? Bone 2007; 41: 318-320.
23. Cheng A, Mavrokokki A, Carter G, Stein B, Fazzalari NL, Wilson DF, Goss AN. The dental implications of bisphosphonates and bone disease. Aust Dent J 2005; 50: 4-13.
24. Van Poznak C, Estilo C. Osteonecrosis of the jaw in cancer patients receiving IV bisphosphonates. Oncology 2006; 20: 1053-1062.
25. Basu N, Reid DM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw. Menopause Int 2007; 13: 56-59.
26. Estefania Fresco R, Ponte Fernandez R, Aguirre Urizar JM. Bisphosphonates and oral pathology II. Osteonecrosis of the jaws: review of the literature before 2005. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2006; 11: 456-461.
27. Greenberg MS. Intravenous bisphosphonates and osteonecrosis. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 2004; 98: 259-260.
28. Pazianas M, Miller P, Blumentals WA, Bernal M, Kothawala P. A review of the literature on osteonecrosis of the jaw in patients with osteoporosis treated with oral bisphosphonates: prevalence, risk factors, and clinical characteristics. Clin Ther 2007; 29: 1548-1558.

29. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: Incidence and risk factors. *J Oral Maxillofac Surg* 2006; 64: 995.
30. Zervas K, Verrou E, Teleioudis Z, Vahtsevanos K, Banti A, Mihou D, Krikelis D, Terpos E. Incidence, risk factors and management of osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma: A single-centre experience in 303 patients. *Br J Haematol* 2006; 134: 620.
31. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Guarneri V, Adamus A, Nooka AK, Sayegh GG, Johnson MM, Gagel RF, Hortobagyi GN. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 8S.
32. Ruggiero SL, Mehtora 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: 527-534.

33. Lugassy G, Shaham R, Nemets A, Ben-Dor D, Nahlieli O. Severe osteomyelitis of the jaw in long-term survivors of multiple myeloma: a new clinical entity. *Am J Med* 2004; 117: 440-441.

Yazışma Adresi:

Dr. Selin Ergün

E.Ü. Dişhekimliği Fakültesi, Oral Diagnoz ve
Radyoloji AD.

35100 Bornova/ İZMİR

Tel : 0 232 3881081

Faks : 0 232 3880325

E-posta : seling77@yahoo.com,
selin.gogus@ege.edu.tr