

KEMİK METASTAZI YAPMIŞ PROSTAT KANSERİ TEDAVİSİNDE KULLANILAN BİFOSFONATA BAĞLI OLARAK ÇENE KEMİKLERİNDE GELİŞEN OSTEONEKROZ: VAKA RAPORU VE LİTERATÜR DERLEMESİ

OSTEONECROSIS OF THE JAWS RELATED TO BISPHOSPHONATE USED FOR THE TREATMENT OF BONE METASTATIC PROSTATE CANCER: A CASE REPORT AND REVIEW OF THE LITERATURE

Dr. Dt. Zühre ZAFERSOY AKARSLAN*

Dr. Dt. Sevil ALTUNDAĞ KAHRAMAN**

ÖZET

Bu makalenin amacı, kemik metastazı yapmış olan prostat kanseri tedavisinde kullanılan bifosfonatlara bağlı olarak mandibulada osteonekroz gelişen bir vakanın sunulması, osteonekrozun teşhis ve tedavisine yönelik uygulamaların güncel literatür bilgisi ışığında değerlendirilmesidir.

Anahtar kelimeler: Prostat kanseri, bifosfonat, osteonekroz

ABSTRACT

The aim of this article is to report a case of bisphosphonate related osteonecrosis of the mandible due to the treatment of bone metastatic prostate cancer and to assess the diagnosis and treatment modalities according to current literature.

Key words: Prostate cancer, bisphosphonates, osteonecrosis

GİRİŞ

İnsan vücudunun önemli bir ögesi olan iskelet sistemi, metastatik kanserler tarafından en çok etkilenen bölgelerden biridir. İlerlemiş prostat kanseri de, iskelet sistemine metastaz yapan kanser türleri arasında sıklıkla göze çarpmaktadır.¹

Prostat kanseri kemik metastatik lezyonları, genellikle sklerotik veya osteoblastik olduklarından dolayı diğer kanser metastazlardan farklılık göstermektedir. Bu kanser türünün metastaz vakalarında, hem metastaz alanında hem de bu alana komşu ve uzak olan sağlıklı kemiklerin hacminde, mineralizasyonunda, osteoblast sayısında ve aktivitesinde bir artış olmaktadır.^{2,3} Klinik olarak hastalarda kemik ağrısı, genel güçsüzlük ve patolojik kırıklar gibi yaşam kalitesini olumsuz etkileyen birtakım komplikasyonlar oluşabilmektedir. İskelet sistemindeki bu patolojilere bağlı olarak morbidite riski de yüksektir. Bu komplikasyonları en aza indirmek için, eksternal radyoterapi, palyatif cerrahi, analjezikler ve bifosfonatlar sıklıkla kullanılmaktadır. Eksternal radyoterapi, palyatif

cerrahi ve analjezikler genellikle oral bölgede komplikasyona yol açmamakla birlikte, bifosfonat kullanımına bağlı olarak çene kemiklerinde osteonekroz gelişmesi riski de mevcuttur.^{1,2}

Bifosfonatlar, endojen pirofosfonatların metabolize olmayan analogları olup, osteoklastik fonksiyonu inhibe eden ilaçlardır. Bu ilaçlar ilk olarak 1865 yılında geliştirilmiş olmakla birlikte, 19yy'dan itibaren yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Zaman içerisinde, ilacın molekül yapısında değişiklikler yapılmış ve ilacın terapötik etkisi artırılmıştır.^{4,5} Bu ilaç moleküllerinden en zayıf olanı etidronate, orta güçte olanı alendronate ve en güçlü olanı da zoledronattır. Günümüzde zoledronat (2-[imidazol-1yl]-1-hydroxyethylidene-1,1 phosphonic acid, piyasa adı ile Zometa) kemiğe metastaz yapmış olan prostat kanseri vakalarının tedavisinde yaygın olarak kullanılan bir preparattır.⁶

Bifosfonatların lipid afiniteleri düşük olduğundan gastrointestinal sistemden emilim düzeyleri de düşüktür. Bu nedenle ilacın %50'si kemikler tarafından emilip, geri kalanı da metabolize olmadan böbreklerden atılır. İlacın plazmadaki yarılanma ömrü yaklaşık

* Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Oral Dagnoz ve Radyoloji A.D

** Gazi Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız-Diş-Çene Hastl. Ve Cerr.AD.

(Makale Gönderilme tarihi: 08.08.2008; Kabul Tarihi: 16.11.2008)



olarak birkaç saat iken, kemiklerdeki yarılanma ömrü 10 yıldır.^{7,8} Bifosfonatların kullanımına bağlı gelişen osteoklast inhibisyon mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte, bu hücrelerin uyarılmalarını inhibe ettikleri⁹, ömürlerini kısalttıkları¹⁰ veya kemik yüzeyindeki aktivitelerini azalttıkları¹¹ düşünülmektedir.

Osteonekroz, çene kemiklerinin geçici veya daimi olarak kanlanmasının engellenmesi sonucunda nekroz gelişmesi olup, nadir olarak görülen bir durumdur. Bifosfonat tedavisi uygulanan bireylerde osteonekroz görülme sıklığının %1-21 arasında değiştiği bildirilmiştir.^{12,13} Osteonekrozun sadece çene kemiklerinde görülmesinin nedeninin, bu kemiklerin diğerlerinden farklı olarak sıklıkla maruz kaldığı travma nedeniyle üzerlerindeki ince periost ve mukozanın bütünlüğünün kolaylıkla bozularak mikroorganizmaların bölgeye yerleşmesine imkan sağlamasına bağlı olduğu düşünülmektedir.^{12,14}

Osteonekrozun gelişmesinde birtakım sistemik ve lokal risk faktörlerinin etkili olduğu düşünülmektedir. Sistemik faktörler arasında; kullanılan bifosfonatın türü, total dozu ve kemiğe metastaz yapmış kanser vakaları sayılabilir. Lokal faktörler arasında ise; diş çekimi yapılması, çene kemiklerine cerrahi işlem uygulanması, kötü uyumlu proteze bağlı travma bulunması, çene kemiklerinin geçmişte travmaya maruz kalması, dental enfeksiyon mevcudiyeti ve hastanın oral hijyeninin kötü olması bulunmaktadır.¹⁵

Osteonekroz vakalarında detaylı bir anamnez, iyi bir klinik ve radyografik muayene ile metastatik lezyonlar, osteoradyonekroz, travmaya bağlı kemik lezyonları veya osteomyelit gibi odontojenik kemik enfeksiyonlarından ayırıcı tanı yapılmalıdır.⁷

Bu makalenin amacı, kemik metastazı yapmış prostat kanseri tedavisi için bifosfonat kullanan bir hastada mandibulada gelişen osteonekrozun teşhis ve tedavisini güncel literatür bilgisi ışığında değerlendirmektir.

VAKA RAPORU

Yetmiş yaşındaki erkek hasta, diş çekiminden sonra gelişen ağız kokusu, alt çenede ağrı, uyuşukluk ve sol mandibulada eksoze olmuş kemik bölgeleri şikayeti ile Ocak 2008 tarihinde Oral Diagnoz kliniğine başvurdu. Hasta, mevcut ağrılarının günlük fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilediğini, orta şiddette ve sürekli olduğunu ve sol çenesinde buna eşlik eden

uyuşukluk bulunduğunu belirtmiştir. Alınan anamnezde, 2004 yılında hastaya kemiğe metastaz yapmış olan prostat adenokarsinoması teşhisi konulduğu, tedavi olarak sırt ve bel bölgesine (D5-D8 ve L3-L4) radyoterapi uygulandığı ve kemoterapi gördüğü öğrenildi. Hasta o dönem bu tedavi prosedüründe Casodex (etken madde: bikalutamide, Astra Zeneca), Zoladex (etken madde: Goserelin, Astra Zeneca) ve Taxotere (etken madde: dosetaksel, Aventis) adlı ilaçları kullanıp bıraktığını, bunların yanı sıra, Zometa (etken madde: zoledronik asit monohidrat, Novartis) adlı bifosfonat içeren ilaca da o dönem başlayıp hala kullandığını belirtti.

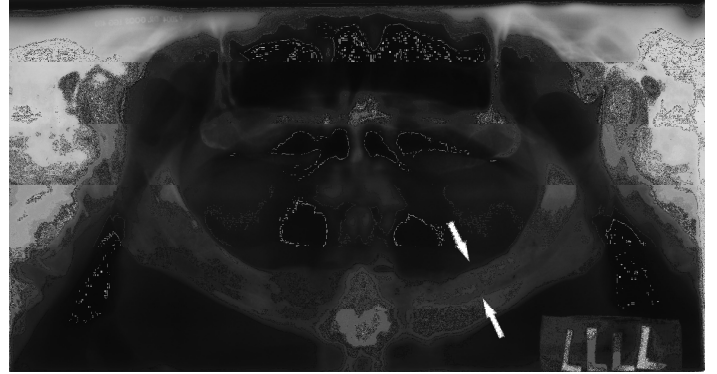
Ağız dışı muayenede, herhangi bir bulgu tespit edilmedi, fakat sol submandibuler lenf bezinde lenfadenopati olduğu saptandı. Ağız içi muayenede, mandibula sol premolar bölgesinde başlayan ve molar bölgeye kadar uzanan sarımsı, eksoze kemik alanları izlendi (Resim 1). Panoramik radyogramda, mandibulanın sol premolar-molar bölgesinde çok belirgin olmamakla beraber, alveolar kret tepesinde kemik yapısında düzensizlik ve hafif skleroz izlendi (Resim 2). Alınan anamnez, yapılan klinik ve radyografik muayene sonucunda lezyona prostat kanseri tedavisinde kullanılan zoledronik asit monohidrat etken maddeli bifosfonata bağlı gelişen osteonekroz teşhisi konuldu.



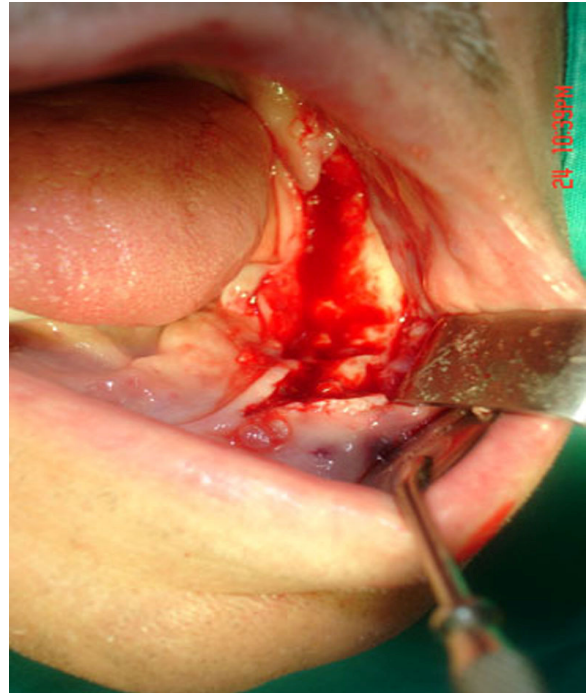
Resim 1. Mandibula premolar ve posterior lingual kemikte osteonekroza bağlı görülen eksoze kemik alanları

Medikal tedavi olarak hastaya; Klindamisin HCL, (150mg kapsül, 4X1) ve amoksisilin+klavulanik asitten (1000mg tb, 2X1) oluşan antibiyotik kombinasyonu ile ağız gargarasını (%0.12'lik klorheksidin glukonat, Benzidamin HCL %0.15) en az iki hafta süreyle

kullanması önerildi. Bu süre içerisinde total protezini kullanmaması ve travmaya neden olabilecek sert yiyecekleri tüketmemesi önerildi. Medikal tedavi sonrası yapılan klinik muayenede hastanın ağız kokusu, ağrı ve uyuşma şikayetlerinde azalma olduğu, fakat ekspoze kemik alanlarının boyutlarında ve görünümünde herhangi bir değişiklik olmadığı belirlendi. Bunun üzerine, hastadan gerekli konsültasyon ve onaylar istendikten sonra, lokal anestezi altında marjinal kemik rezeksiyonu ve ardından bölgeye otolog plateletten zengin plazma (PRP) uygulanması planlandı. Ekspoze olan kemik doku bölgesinde geniş bir mukoperiosteal flep kaldırıldı. Ekspoze kemik bölgesine komşu sağlıklı mukoza eksize edilerek çıkarıldı. Sol mandibula anterior bölgedeki kemiğinde etkilendiği ve alanın posteriora kadar uzandığı izlendi. Geniş nekroze kemiğin bulunduğu alan, sağlam kemik yüzeyi elde edilene kadar eksize edildi ve hastadan preoperatif olarak alınan kan ile hazırlanan PRP, jel haline getirilerek kemiğin üzerine uygulandıktan sonra bölge primer olarak sıkıca kapatıldı (Resim 3). Eksize edilen kemik doku ve mukoza histopatolojik değerlendirmeye gönderildi ve histopatolojik değerlendirme sonucu osteonekroz tanısı ispatlandı; ayrıca alınan kültürde aktinomiçes varlığı izlendi. Post-operatif dönemde, hastanın pre-operatif olarak kullandığı antibiyotiklere ve ağız gargarasına en az 2 hafta devam etmesi önerildi. Süturler post-operatif 10. günde alındı. Operasyondan bir ay sonra yapılan kontrolde osteonekrozun bulunduğu bölgede mukozanın sağlıklı olduğu, hastanın da herhangi bir şikayetinin olmadığı belirlendi ve hasta ayda bir kez kontrole çağırıldı. Post-operatif 6. ay kontrolünde yapılan klinik (Resim 4) ve radyografik (Resim 5) muayenede hastanın semptomlarının geçtiği ve iyileşmede herhangi bir sorun olmadığı saptandı. Bunun üzerine hasta protetik tedavisinin yapılması için ilgili bölüme yönlendirildi ve periyodik kontrollere çağırıldı.



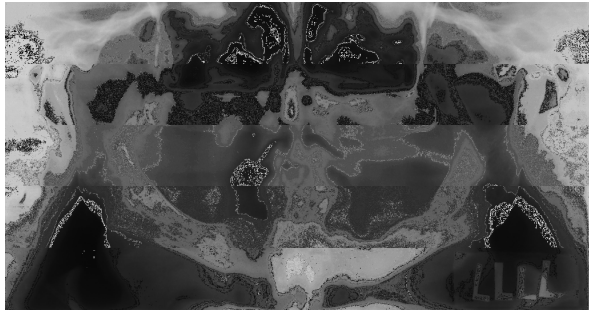
Resim 2. Pre-operatif panoramik radyogram. Radyogramda sol mandibula premolar-molar bölgede alveolar kret tepsinin devamlılığının bozulması ve sklerotik alan izlenmektedir.



Resim 3. Marjinal kemik rezeksiyonu ve PRP uygulaması sonrası alınan intra-operatif görüntü.



Resim 4. Post-operatif 6. ay kontrolde izlenen sorunsuz iyileşme



Resim 5. Post-operatif 6. ayda alınan panoramik radyogram

TARTIŞMA

Diğer bifosfonatlarla karşılaştırıldığında zoledronik asit, iskelet sisteminde gelişen ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen patolojileri anlamlı olarak azaltması nedeniyle, metastatik lezyonların bulunduğu prostat kanseri vakalarında standart tedavi protokolüne girmiştir.¹⁶ Bu yaygın kullanımından bir müddet sonra ise, çene kemiklerinde osteonekroz gelişen vakalar bildirilmeye başlanmıştır.^{2,17} Ortega ve arkadaşları¹⁷ prostat kanseri tedavisi protokolüne ilave olarak intravenöz olarak zoledronik asit kullanılan hastaların %12'sinde, Gracia-Sanez ve arkadaşları² da %3'ünde osteonekroz geliştiğini bildirmiştir.

Osteonekroz lezyonları bazı vakalarda klinik olarak asemptomatik olup, bazı vakalarda da künt ağrı, çenede ağırlık, büyüme hissi ve uyuşma gibi klinik semptomlar verebilmektedir.¹⁸ Birçok hasta diş hekimine, genellikle diş çekiminden sonra oluşan ve geçmeyen ağrı şikayeti ile başvurmaktadır. Bu lezyonlar klinik olarak beyaz veya sarı renkte, sivri veya düzgün konturları bulunan ekspoze kemik alanları şeklinde

görülebilmektedir. Sivri kemik yüzeyi olan lezyonlarda komşu yumuşak dokularda ülserasyonlar veya püy akışı izlenebilmektedir.¹⁴ Lezyonlar erken dönemde radyografik olarak belirgin görüntü vermezken, geç evrelerde sekestr oluşumu ve alacalı kemik görüntüsü dikkat çekicidir. Bunun yanı sıra, lamina dura ve alveoler krette kalınlaşma veya yaygın skleroz alanları görülebilmektedir.¹⁹ Teşhis için biyopsi yapılması daha fazla kemik hasarına yol açabileceği için genellikle önerilmemektedir. Sadece lezyonların metastatik olabileceği şüphesi bulunan vakalarda biyopsi yapılmalıdır. Biyopsi yapıldığında bölgeden kültür de alınarak sekonder enfeksiyon olup olmadığının belirlenmesi faydalıdır. Aktinomyces bu lezyonlarda sıklıkla rastlanılan mikroorganizmalardan biridir.^{12,14,20} Sunulan vaka'da, klinik olarak ağrı, uyuşukluk, ağızda kötü koku, lenfadenopati mevcutken, radyografik olarak ilgili bölgede kemik yapıda devamlılığın bozulması ve hafif skleroz dışında belirgin bir bulgu izlenmedi. Ayrıca alınan kültürde ve histopatolojik değerlendirmede aktinomyces varlığı tespit edildi.

Osteonekroz gelişme riskinin zoledronik asitin dozu ile de ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ortega ve arkadaşları¹⁷ osteonekroz gelişen tüm vakalarda, ilacın en az 9., Bamias ve arkadaşları¹³ 13., Gracia-Sanez ve arkadaşları² ise 8. dozundan sonra lezyonların geliştiğini bildirmişlerdir. Bu vaka raporunda sunulan hasta, bifosfonat içeren Zometa adlı ilacı IV 4 mg flakon olarak toplam 37 doz kullanmıştır.

Bifosfonatlara bağlı olarak çene kemiklerinde osteonekroz gelişmesinde diş çekimi ve proteze bağlı travmanın etkisi olabilmektedir. Sunulan vakada, hastanın bifosfonat tedavisine başlamadan önce maksilladaki tüm dişlerini çektiği ve total protez kullandığı öğrenilmiştir. Mandibulada ise osteonekrozun geliştiği bölgede, bifosfonat kullanmakta iken hasta mobil olan premolar dişlerini çektiğini ve daha sonra total protez yaptırdığını belirtmiştir. Bundan dolayı gelişen osteonekrozun, bifosfonat kullanımı sırasında mandibulada yapılan diş çekimleri ve bunu takiben kullanılan total protezle de ilişkili olabileceği, özellikle posterior lingual bölgede mukozanın ince olmasından dolayı kemiğin o bölgede daha çabuk ekspoze olmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir.

Marx ve arkadaşları,²¹ bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekroz komplikasyonunun tamamen ortadan kaldırılmasının mümkün olmadığını, ancak

koruyucu dental tedavilerin uygulanması ve mümkün olduğunca cerrahi yaklaşımlardan kaçınılması ile yeni vakaların oluşmasının azaltılabileceğini bildirmişlerdir.

Osteonekroz teşhisi konulan vakalarda öncelikle medikal tedaviye başlanılmalıdır.²² Ağrı, osteomyelit ve sekonder enfeksiyonların gelişmesini önlemek için antibiyotikler (Penisilin VK, Amoksisilin, Quinolones + Metronidazol, Eritromisin + Metronidazol kombinasyonları gibi) ve oral antiseptik solüsyonlar (%0.12'lik Klorheksidin Glukonat) kullanılmalıdır. Klindamisin tek başına kullanımı, ekspozite olan kemikte sıklıkla bulunan *Actinomyces*, *Eikenella*, *Corrodens* ve benzer mikroorganizmalar üzerinde yeterli etkisi olmaması nedeniyle önerilmemektedir.²¹ Gerekli olduğu durumlarda, antifungal (Nistatin oral süspansiyon, Fluconazol) ve antiviral tedavi (Asiklovir ve Valcosiklovir Hidroklorit) yapılmalıdır. Hiperbarik oksijen tedavisi, kemiğin vaskülarizasyonunu artırmada fayda sağlar gibi görünmekle birlikte, bifosfonatların uzun yıllar kemikte kalmasından dolayı uzun dönemde başarı sağlamamaktadır.²³ Sunulan vakada da, hastanın semptomlarının kontrol altına alınması için öncelikle antibiyotik ve gargara kullanılmıştır. Medikal tedaviyi takiben hastanın ağrı şikayeti geçmiş, fakat nekroz alanında bir değişiklik olmadığı için cerrahi tedavi planlanmıştır.

Osteonekroz gelişmiş olan kemik bölgesi, cerrahi teknikler kullanılarak mukoza ile primer kapatılabilir. Eğer lezyonda ağrı, belirgin bir sekonder enfeksiyon varsa lokalize cerrahi debridman da yapılabilir. Bazı otörlere göre, bifosfonatlar tüm kemikleri etkilediğinden cerrahi işlem osteoradyonekrozdaki gibi sağlam kemiğe ulaşana kadar yapılmamalıdır.²² Ancak, özellikle mandibulada sağlam kemiğe ulaşmaya kadar yapılan cerrahi eksizyon ardından, otolog olarak elde edilen PRP'nın bölgeye uygulanmasının başarılı sonuçlar verdiğini savunan raporlarda mevcuttur.^{24,25} Bifosfonat kullanan hastalarda kemik dokuda iyileşme sorunu olduğuna göre, plateletten ve büyüme faktörlerinden yoğun PRP kullanımının yara iyileşmesine katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Sunulan vakada, mandibulada nekroze kemiğin marjinal rezeksiyonunun ardından bölgeye otolog PRP uygulanmış ve post-operatif 6. ayda sorunsuz iyileşme izlenmiştir.

Osteonekroz gelişen vakalarda bifosfonat tedavisine ara verilmesi veya kesilmesi konusunda kesin bir görüş bulunmamaktadır. Bazı araştırmacılar,

tedavi sırasında hastalığı stabil olan bireylerde lezyonlar iyileşinceye veya gerileyinceye kadar ilaca ara verilebileceğini bildirirken,^{14,23} bazı araştırmacılar da ilacın kemikte uzun süre kalmasına bağlı olarak tedavi sırasında kesilmesinin bir yarar sağlamayacağını bildirmektedir.²⁰ Sunulan vakada da yapılan konsültasyon sonucu hastalığın stabil olduğu kanaatine varılmış ve hastanın bifosfonat kullanımına ara verilmiştir.

Sonuç olarak, kemiğe metastaz yapmış prostat kanseri tedavisinde yaygın olarak kullanılan Zoledronik asit etken maddeli bifosfonat, çene kemiklerinde osteonekroza sebep olabileceğinden diş hekimlerinin osteonekrozun semptomları ve tedavisi hakkında bilgi sahibi olmaları ve kemiğe metastaz yapmış olan prostat kanseri tedavisi hikayesi olan, bu tedaviyi gören veya görecekte olan hastaları da konu hakkında bilgilendirmeleri gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- 1-Coleman RE. Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 2001; 27(3): 165-76.
- 2-Gracia-Sanez JA, Lopez-Tarruella S, Gracia-Paredes B, Rodriguez-Lajusticia L, Villalobos L, Diaz-Rubio E. Osteonecrosis of the jaw as an adverse bisphosphonate event: Three cases of bone metastatic prostate cancer patients treated with zoledronic acid. *Med Oral Pathol Oral Cir Bucal* 2007; 12(5): E351-6.
- 3-Dearnaley DP, Sydes MR, Mason MD, Stott M, Powell CS, Robinson AC, Thompson PM, Moffat LE, Naylor SL, Parmar MK. A double blind, placebo controlled, randomized trial of oral sodium clodronate for metastatic prostate cancer (mrc pr05Trail). *J Natl Cancer* 2003; 95(17): 1300-11.
- 4-Fleisch H. Development of bisphosphonates. *Breast Cancer Res* 2002; 4(1):30-4.
- 5-Fleisch H. Bisphosphonates: mechanisms of action. *Endocr Rev* 1998; 19(1): 80-100.
- 6-Lobato JV, Mauricio AC, Rodrigues JM, Cavaleiro MV, Cortez PP, Xavier L, Botelho C, Hussain NS, Santos JD. Jaw avascular osteonecrosis after treatment of multiple myeloma with zoledronate. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2008; 61(1):99-106.
- 7-Walter C, Grötz GA, Kunkel M, Al-Nawas B. Prevalence of bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw within field of osteonecrosis. *Support Care Cancer* 2007; 15(2): 197-202.



- 8-Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone* 1996; 18(2): 75-85.
- 9-Hughes DE, MacDonald BR, Russell RG, Gowen M. Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of human bone marrow. *J Clin Invest* 1989; 83(6): 1930-5.
- 10-Hughes DE, Wright KR Uy HL, Sasaki A, Yoneda T. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Mineral Res* 1995; 10(10): 1478-87.
- 11-Murakami H, Takahashi N, Sasaki T, Udagawa N, Tanaka S, Nakamura I, Zhang D, Barbier A, Suda T. A possible mechanism of the specific action of bisphosphonates on osteoclasts: tiludronate preferentially affects polarized osteoclasts having ruffled borders. *Bone* 1995; 17(2): 137-44.
- 12-Reilly MM. Osteonecrosis of the jaw in a patient receiving bisphosphonate therapy. *Oncol Nurs Forum* 2007; 34(2):301-5.
- 13-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 Clin Oncol* 2005; 23(34):8580-7.
- 14-Woo SK, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144 (10): 753-61.
- 15-Migliorati CA, Schubert MM, Peterson DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone: an emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer* 2005 Jul 1;104(1):83-93.
- 16-Saad F, Gleason DM, Murray R, Tchekmedyan S, Venner P, Lacombe L, Chin JL, Vinholes JJ, Goas JA, Zheng M. Long-term efficacy of zoledronic acid for the prevention of skeletal complications in patients with metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(11):879-82.
- 17-Ortega C, Montemurro F, Faggiuolo R, Vormola R, Nanni D, Goia F, Gilardino MO, Aglietta M. Osteonecrosis of the jaws in prostate cancer patients with bone metastases treated with zoledronate: a retrospective analysis. *Acta Oncol* 2007; 46(5): 664-8.
- 18-Ergün S, Güneri P, Koca H. Çene kemiklerinin yeni tehlikesi: Bifosfonatlar. *Cumhuriyet Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi Derg* 2008; 11(2): 140-45.
- 19-Phal PM, Myall RW, Assael LA, Weissman JL. Imaging findings of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws *Am J Neuroradiol* 2007; 28(6):1139-45.
- 20-Ruggiero S, Gralow J, Marx R, Hoff A, Schubert M, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Prac* 2006; 2(1): 7-14.
- 21-Marx RE, Sawatari Y, 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(11):1567-75.
- 22-Şenel-Çizmeci F, Baltacıoğlu E, Basmacı-Çizmeci F, Bağış B, Özkaynak Ö, Tosun E. Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen mandibula ve maksilla nekrozları ve dental yaklaşım. *ADO Klinik Bilimleri Derg* 2007; 4(1): 49-54.
- 23-Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: Strategies for prevention and early recognition. *JADA* 2005; 136(12): 1675-81.
- 24-Curi MM, Cossolin GS, Koga DH, Araujo SR, Feher O, Dos Santos MO, Zardetto C. Treatment of avascular osteonecrosis of the mandible in cancer patients with a history of bisphosphonate therapy by combining bone resection and autologous platelet-rich plasma: report of 3 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(2):349-55.
- 25-Cetiner S, Sucak GT, Kahraman SA, Akı SZ, Kocakayaoglu B, Gultekin SE, Cetiner M, Haznedar R. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *J Bone Miner Metab* 2009; yayına kabul edildi. Online DOI: 10.1007/s00774-009-0047-9.

Yazışma adresi:

Dr. Zühre ZAFERSOY AKARSLAN

Gazi Üniversitesi Dış Hekimliği Fak

Oral Diagnoz ve Radyoloji BD

84. sok. 8. cad. Emek

Ankara Türkiye

