

Bifosfonat Kullanımına Bağlı Gelişen Mandibula ve Maksilla Nekrozları ve Dental Yaklaşım

Bisphosphonate-Related Jaw Necrosis and Dental Management

Figen Çizmeci Şenel*, Esra Baltacıoğlu**, Fulya Çizmeci Basmacı***, Bora Bağış****, Özkan Özkaynak***** , Emre Tosun*****

Özet

Dental ve tıbbi literatürde yeni bir antite olarak tanımlanan bifosfonatlara bağlı olarak gelişen çene osteonekrozları, her geçen gün artan rapor edilmiş vakalarla birlikte günümüzde literatürde çok önemli bir yer tutar hale gelmiştir. Literatür incelendiğinde bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozlarının gelişimi, teşhisi, tedavisi ve korunma yolları hakkında pek çok makalenin yer aldığı ancak henüz araştırılması gereken pek çok noktanın mevcut olduğu görülmektedir. Bu derlemede bifosfonatlara bağlı olarak gelişen çene osteonekrozları ve konu ile ilgili diş hekimliği yaklaşımları ele alınarak değerlendirilmiş ve tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Bifosfonat, Mandibula Nekrozu, Maksilla Nekrozu, Dental yaklaşım

Abstract

Bisphosphonate-related osteonecrosis which is a new entity in dental and medical literature, has become to an important part of the literature with a growing number of reported cases. When we search the literature for bisphosphonate-related jaw necrosis we can find a lot of reports about its pathology, diagnosis, management and prevention but there are many more subjects to search are found. In this review, bisphosphonate-related jaw necrosis and dental management of this subject is evaluated and discussed.

Key Words: Bisfosfonat, Jaw Necrosis, Dental Management

* Yrd. Doç. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

** Yrd. Doç. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı

*** Dr. Dt., Sağlık Bakanlığı Ankara Topraklık Ağız ve Diş Sağlığı Merkezi

**** Yrd. Doç. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Protetik Diş Tedavisi Anabilim Dalı

***** Yrd. Doç. Dr., Karadeniz Teknik Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

***** Araş.Gör., Karadeniz Teknik Üniversitesi, Dişhekimliği Fakültesi, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

Giriş:

Bifosfonatlar, inorganik pirofosfatlara benzer yapıda, non-metabolize, endojen kemik regülâtörü olan sentetik bileşiklerdir. Birbirlerine fosfoeter ile bağlı iki fosfat grubundan oluşurlar. Bu yapı onları hidrolizise karşı dayanıklı hale getirir.^{1,2,3} İlk olarak, 19. yüzyılın ortalarında formüle edilmiş ve kalsiyum karbonatın çökmesini önlemek amacıyla tekstil, gübre ve yağ sanayiinde boruların içerisinde kullanılmıştır. Kemik rezorpsiyonunu inhibe etmek gibi biyolojik etkileri daha sonra gösterilmiştir.^{1,2}

Bifosfonatlar nitrojen içeren ve nitrojen içermeyen olmak üzere iki gruba ayrılır,.

Nitrojen İçeren Bifosfonatlar:

- *Alendronate (Fosamax)
- *Risendronate (Actonel)
- *Pamidronate (Aredia, Pamisol)
- *Zoledronate (Zometa)

Nitrojen İçermeyen Bifosfonatlar:

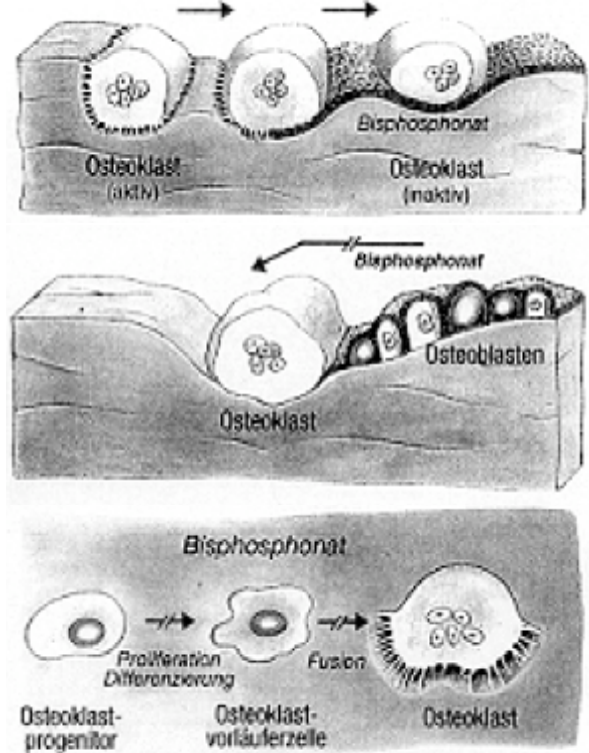
- *Etidronate
- *Clodronate (Bonefos)
- *Tiludronate^{1,4}

Kemik, sürekli yenilenen dinamik bir dokudur. Sağlıklı kemik dokusunun devamlılığı, kemik matrisi formasyonundaki rezorpsiyon ve mineralizasyon arasındaki dengeye bağlıdır. Normal kemik fizyolojisinde yaşlı ve fonksiyonu olmayan kemik, osteoklastlar tarafından rezorbe edilir ve osteoblastlar tarafından yeni kemik oluşturulur. Bu osteoklastik ve osteoblastik aktiviteler arasındaki denge kemikte formasyon ya da rezorpsiyon olacağını belirler.¹

Bifosfonatlar, fizyolojik dozlarda kullanıldıklarında sadece kemiğe etki ederler. Bunun nedeni kemiğe olan spesifik afiniteleridir. Yeni oluşan kemikte ve osteoklastların etrafında çöklerler. Dolaşımdaki yarı ömürleri çok kısadır ancak kemik dokusunda 10 yıldan fazla kalabilirler.^{1,5} Bifosfonatlar kemik üzerine çeşitli mekanizmalarla etki ederler:

1- Osteoklast aktivitesini azaltırlar ve buna bağlı olarak osteoklast medyatörlü kemik rezorpsiyonu azalır.

2- Osteoklastların sayısını ve toplanmasını azaltıp programlı hücre ölümünü (apoptozis) hızlandırır(Şekil-1)^{1,2,6}



Quelle: H. Fleisch: „Bisphosphonates in Bone Disease“

Şekil-1: Kemik hastalıklarında Bifosfonatların etki mekanizması

Bifosfonatlar, metabolize olmadıkları için kemik içerisinde çok uzun süre yüksek konsantrasyonda bulunurlar. Aktif kemik remodelinginin olduğu bölgelerde hidroksiapatite bağlanarak osteoklast gelişimini ve aktivitesini inhibe ederler ve hücre ölümünü baskılayarak kemik rezorpsiyonunu azaltırlar. Osteoklastların bu şekilde inhibe olması kemik turnoverını çeşitli oranlarda etkileyerek azaltır.^{3,6}

Bifosfonatlar, günümüzde osteoporoz tedavisi ve malignensiye bağlı gelişen hiperkalseminin tedavisi olarak 2 temel endikasyonda yaygın olarak kullanılmaktadırlar.^{3,4,7} Maligniteye bağlı hiperkalsemi tedavisinde bifosfonat uygulaması temel bir yöntemdir ve ayrıca iskelet metastazlarının tedavisinde iskelet komplikasyonlarının insidansını

azaltır ve başlangıcını geciktirir. Bunlara bağlı olarak bifosfonatlar osteolitik metastazı olan hastalarda sıklıkla kullanılırlar.^{8,9,10}

Malignensilerin erken teşhis ve medikal tedavilerindeki gelişmelerle doğru orantılı olarak hastaların iyileşme oranlarında ve yaşam sürelerinde artma sağlanmıştır. Sağlanan bu gelişmelerle hastalar başarılı kanser tedavileri ile birlikte gelişen komplikasyonların da gözlenebileceği yaşam süresine erişmektedirler.⁸

Fosfonata bağlı çene nekrozu (Pussy-Jaw) ilk olarak 19. yüzyılda kibrit sanayiinde çalışan işçilerde görülmüştür. Günümüz uygulamalarından farklı olarak bu işçiler fosfonatı inhalasyon yolu ile almaktadırlar.^{1,5,11} Bu konudaki ilk vakaları Lorinser 1845 yılında rapor etmiştir.¹¹ Nekroza neden olan beyaz fosfor en fazla kibrit sanayiinde kullanılmasına rağmen, havayı fişek, pirinç (madeni alaşım) ve savaş malzemeleri üreticilerinde de nekrozlarla karşılaşmıştır. Modern havalandırma, depolama ve hijyen teknikleri sayesinde günümüzde bu nekrozlarla karşılaşılmamaktadır.¹¹

Yakın dönemde bifosfonat kullanımı ile çenelerde osteonekroz görülmesi arasında yeniden bir ilişki rapor edilmiştir. Bu en başta ender görülen bir durum olarak düşünülmüş ancak kısa zaman sonra bu tür vakaların rapor edilmesinde bir artış görülmüştür. Günümüzde bifosfonat kullanımına bağlı çenelerde gelişen osteonekroz çok tartışmalı ve araştırılması gereken bir konu haline gelmiştir.^{3,4,5,6,7,8}

Bifosfonat tedavisi gören ve maksilla veya mandibulada ağırlı ekspozlar olan hastalar ilk olarak Marx tarafından 2003 yılında rapor edilmiştir.¹² Bu ilk raporun ardından özellikle Oral ve Maksillofasiyal cerrahlar olmak üzere birçok araştırmacı literatüre yeni vakalar eklemiştir. Ruggerio ve arkadaşları⁶ 2004 yılında yaptıkları çalışmada M. Myeloma, Prostat kanseri, Osteoporoz ve Plasmasitomalı, mandibula ve maksillalarında osteonekroz gelişmiş 63 hastayı incelemişler ve 9 hastada dental girişim olmaksızın spontan osteonekroz geliştiğini rapor etmişlerdir.

Bifosfonat kullanımına bağlı osteonekroz insidansı

konusunda henüz kesinleşmiş oranlar tespit edilememiştir. Badros ve arkadaşları¹³ yayınladıkları çalışmalarında multiple myelomalı 340 hastada bu oranı %3 olarak rapor etmişlerdir. Bamias ve arkadaşları¹⁴ 111 multiple myelomalı hastada osteonekroz görülme insidansını % 9,9 olarak belirtmiştir. Bu insidansı göğüs kanseri olan hastalarda %2,9, prostat kanseri olan hastalarda %4 olarak tespit etmişlerdir. Marx ve arkadaşları¹⁵ ise bifosfonat kullanımına bağlı osteonekroz gelişen 119 hastayı incelemişlerdir. Bu hastaların %26'sının pamidronate (aredia), %40,3'ünün zoledronate (zometa) kullandığını rapor etmişlerdir. Hastaların % 2,5'inin de Alendronate kullandığını bildirmişlerdir. Literatür incelendiğinde günümüzde yeni bir antite olarak kabul edilen bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozları hakkında araştırılması gereken pek çok noktanın mevcut olduğu görülmektedir.^{8,16,17,18,19}

Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekrozun sadece Maksilla ve Mandibula'da görülmesi üzerinde en çok durulan konulardan birisidir. Buna sebep olarak maksilla ve mandibulanın iskelet sistemi içerisinde dış ortamla dış eti cebi aracılığı ile teması olan tek kemik olması gösterilmektedir. Ayrıca diş çekimi sonrasında kemik sekonder iyileşmeye bırakılmakta ve dış ortam ile direk temas halinde olmaktadır. Ancak bunun bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekroz patogenezinde nasıl bir rol oynadığı tam olarak ortaya konulamamıştır. Aynı şekilde çene kemiklerinin bifosfonatları uzun kemiklerle aynı şekilde metabolize edip etmedikleri de bilinmemektedir.^{1,4,8,20}

Malignensilerin tedavisinde bifosfonat uygulaması 1996 yılından beri standart olarak uygulanmaktadır ancak 2002-2003 yılına kadar herhangi bir bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekroz vakası rapor edilmemiştir. Bu süre zarfında herhangi bir vakanın rapor edilmemesinin sebebi henüz açıklığa kavuşmamıştır. Yine malignensi tedavisinde kullanılan yeni kuşak kemoteropatik ajanların bu tip nekrozların gelişiminde etkili olup olmadığı da belirsizdir. Postmenopozal dönemde osteoporoz

tedavisinde kullanılan bifosfonatlarla da osteonekroz gelişen vakaların bildirilmesi, yeni kuşak kemoterapiklerle konunun direk bağlantısı olup olmadığının araştırılması gerektiğini doğurmaktadır.^{4,8}

Postmenopozal dönemde osteoporoz tedavisinde kullanılan bifosfonatlara bağlı osteonekroz gelişiminin malignensi olgularına göre daha az sıklıkla görülmesi, postmenopozal osteoporoz tedavisinde kullanılan D vitamini ve kalsiyum destek tedavisinin osteonekroz oluşmasında önleyici bir rolü olabileceğini düşündürse de bu konuda da yeterli bilgi mevcut değildir. Hem malignensi tedavisinde hem de postmenopozal dönemde osteoporoz tedavisinde kullanılan bifosfonatlarla osteonekroz gelişmesi için hastaların ne kadar süre ile bifosfonat kullanılması gerektiği de konunun aydınlatılmayan yönlerindedir.

Çenelerde bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekroz, kemoterapi ve radyoterapi alan hastaların çenelerindeki osteonekrozdan daha farklı davranır. Kemoterapi alan hastalarda gelişen osteonekroz oral müköz membranlardaki dehisens ve maksilla veya mandibulanın açığa çıkması ile karakterizedir. Bu problem kemoterapinin kesilmesi ve nekrotik kemiğin uzaklaştırılması ile çözülebilir ve hızlı bir şekilde iyileşme gözlenir. Bifosfonat kullanan hastalardaki osteonekroz ise daha farklı davranmaktadır. Vakaların %50'si cerrahi işlem sonrası ortaya çıkmaktadır. Bu güne kadar önerilen ve denenen hiçbir tedaviye tam olarak cevap alınamamaktadır. Cerrahi olarak nekrotik kemiğin uzaklaştırılması daha fazla kemik nekrozuna neden olmakta ve klinik olarak problemi daha da kötü hale getirmektedir. Antibiyotikler nekrotik dokuya geçemedikleri için, antibiyotik kullanımı sadece komşu dokularda sellülit gelişimini önlemektedir.^{1,8,11} Osteonekroz mekanizmasında anjiogenezisin inhibisyonunun etiyolojik faktör olabileceği düşünülmektedir. Ancak kemik ölümünün vaskülarizasyon bozulduğu için mi yoksa kemik nekrozundan sonra mı vaskülarizasyonun bozulduğu henüz açıklığa kavuşmamıştır.^{5,8,20,21,22}

Bifosfonat Kullanan Hastalarda Dental Yaklaşım:

Osteonekroz vakalarının literatürde hızla artması sonucu, FDA tarafından bifosfonat kullanan hastalara dental yaklaşımlar konusunda bir uyarı yayınlanmıştır. Aynı şekilde çok yaygın kullanılan iki önemli bifosfonat preparatının -Aredia ve Zometa- üretici firması Novartis'te ilgili preparatlarının osteonekroza neden olabileceği bilgisini prospektüslerine eklemiş ve uyarıda bulunmuştur.^{5,23} Bifosfonat kullanan hastalarda restoratif diş hekimliği uygulamaları ve cerrahi olmayan periodontal tedaviler uygulanabilir. Periodontal problem ve periapikal enflamasyonu kontrol altına almak için endodontik tedaviler yapılabilir ancak endodontik tedavi sonrasında geliştiği bildirilen osteonekroz vakaları da mevcuttur.²⁴ Protez kullanan hastalarda protezlerin kenar uyumlarına çok dikkat etmek gerekir. Kenarlar oral mukozayı travmatize etmemeli ve protez yapımında yumuşak astar materyalleri kullanılmalıdır. Bu tip hastalarda her türlü cerrahi işlemden kaçınılmalıdır. Mutlaka diş çekimi yapılması gerekiyor ise;

*Minimal travma ile diş çekimi yapılmalıdır.

*Proflaktik antibiyotik tedavisi yapılmalıdır.

*Çekim socketi suture edilerek primer kapatılmalıdır.

Ayrıca literatürde dişin ortodontik elastikler ve bantlarla eksfoliye ettirilmesini de bir tedavi seçeneği olarak sunan araştırmalar mevcuttur. Çünkü birkaç haftada olan eksfoliasyondan sonra açık yara oluşmamaktadır.^{1,3,5,23} Bifosfonat kullanan hastalarda dental implant uygulamaları konusunda araştırmalar devam etmektedir ve henüz kesinleşmiş sonuçlar ortaya konulamamıştır. Malignensi tedavilerinde uygulanan bifosfonat tedavisinden farklı olarak osteoporoz sebebi ile bifosfonat uygulaması çok daha yaygındır. İmplant uygulaması gerektiren diş kayıplarının fazlaştığı ileri yaş dönemi özellikle bayanlarda osteoporoz tedavisi dönemi ile çakışmaktadır. Her yıl milyonlarca bifosfonat içerikli preparat reçete edildiği göz önüne alınırsa, araştırmalar sonucunda belki de dental implantlar için çok büyük bir kotrendikasyon grubu ortaya

konacaktır. Bifosfonat kullanan hastalara implant yerleştirilmesinden kaçınılması önerilmektedir. Mevcut implantları olan ve bifosfonat terapisi alan hastaların düzenli olarak klinik ve radyolojik muayeneleri yapılmalıdır. İmplant etrafındaki kemik densitesinde artış görülebilir. Eğer ağrı veya implantın stabilitesinde bozulma olursa, implantın üst kısmı çıkarılmalı, implant kemik içerisinde bırakılmalıdır. Cerrahi olarak implantın çıkarılmasından kaçınılmalıdır.^{3,6,25,26}

Bifosfonat Tedavisi Uygulanacak Hastalarda Dikkat Edilecek Hususlar:

Bifosfonat kullanan hastalarda gelişen çene nekrozlarının tedavileri önemli bir sorun teşkil ettiği için bu hastalarda öncelik nekroz oluşmasını engellemek olmalıdır. Hastalar mutlaka diş hekimine yönlendirilmelidir. Bifosfonat tedavisine başlanmadan önce prognozu kötü olan bütün dişler ekstrakte edilmelidir. Gerekli olan bütün cerrahi tedaviler yapılmalıdır. Tedaviye başlandıktan sonra hastalar rutin kontrollere çağırılmalı ve oral hijyen konusunda çok iyi motive edilmelidir.^{1,3,6,27}

Bifosfonata Bağlı Osteonekroz Gelişen Hastaya Yaklaşım:

- * İyileşmeyen bir çekim soketi ile bir hasta geldiğinde öncelikle ayrıntılı bir şekilde medikal ve dental hikâyesi incelenmelidir.
- * Diyabet hastaları, baş boyun bölgesinden radyoterapi alanlar ve immün sistemi baskılanmış hastalarda yara iyileşmesinde gecikme olabileceği unutulmamalıdır.
- * Durumun bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekroz olduğundan emin olunduktan sonra, ilk olarak cerrahi olmayan tedaviye başlanması önerilmektedir.
- * Antiseptik içeren ağız gargaraları ve sekonder enfeksiyonu engellemek için antibiyotikler önerilir.
- * Kenarlarına periodontal pat uygulanmış hareketli apareyler hazırlanıp bölgenin dışardan travma-

tize olması önlenebilir.

- * Ekspoz olan kemiğin mukoza ile kapatılması da önerilmektedir.
- * Ekspoz olan kemik bölgesi ağrılı veya belirgin bir sekonder enfeksiyon var ise lokalize cerrahi debridman düşünülebilir.
- * Bifosfonat kullanımı bütün iskelet sistemini etkilediğinden dolayı osteoradyonekrozdaki gibi normal kemiğe ulaşınca kadar yapılan rezeksiyon bu durumda uygulanmamalıdır.
- * Bu hastalarda hiperbarik oksijen tedavisinin diğer osteonekrozlarda olduğu gibi olumlu sonuç verdiği rapor edilmiştir ancak malignensi olgularında hiperbarik oksijen tedavisi ile artan kan akımının metastaz açısından yaratacağı riskler henüz tartışma konusudur.^{1,3,4,6,23,27}

Sonuç olarak; dental ve tıbbi literatürde yeni bir antite olarak tanımlanan bifosfonat kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozlarının gelişimi, teşhisi, tedavisi ve korunma yolları hakkında pek çok makalenin yer aldığı ancak henüz araştırılması gereken pek çok noktanın mevcut olduğu görülmektedir.

Kaynaklar:

1. A Cheng, A Mavrokokki, G Carter, B Stein, NL Fazzalari, DF Wilson, AN Goss. The Dental Implications of Bisphosphonates and Bone Disease Australian Dental Journal Medications Suppl 2005;50:4)
2. Fleisch H: Development of bisphosphonates. Breast Cancer Res 4(1):30-4, 2002
3. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, Jacobsen PL, Siegel MA: Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis. J Am Dent Assoc 136(12):1658-1668, 2005
4. Cizmeci Senel F, Saracoglu Tekin U, Durmus A, Bagis B. Severe osteomyelitis of the mandible associated with the use of non-nitrogen-containing bisphosphonate (disodium clodronate): report of a case. J Oral Maxillofac Surg. 2007 Mar;65(3):562-5.
5. Ruggiero LS., Fantasia J., Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: background and guidelines for diagnosis, staging and management. Oral surg oral med oral pathol oral radiol endod 2006; 102: 433-440
6. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL: Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bis-

- phosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 62:527-34, 2004
7. Melo MD, Obeid G: Osteonecrosis of the maxilla in a patient with history of bisphosphonate therapy. *J Can Dent Assoc* 71:111-3, 2005
 8. Schwartz HC: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 63:1555-1558, 2005
 9. Barlogie B, Shaughnessy J, Tricot G, et al. Treatment of Multiple Myeloma. *Blood*. 103: 20-32, 2004
 10. Coleman RE: Metastatic bone disease: clinical features, pathophysiology and treatment strategies. *Cancer Treat Rev* 27: 165, 2001
 11. Hellstein JW, Marek CL: Bisphosphonate osteochemonecrosis (Bis-phossy jaw): Is this Phossy jaw of the 21st century?. *J Oral Maxillofac Surg* 63:682-689, 2005
 12. Marx RE: Pamidronate (Aredia) and zoldronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg* 61:1115-, 2003
 13. Badros A, Weikel d, Salama A, Goloubeva O, Schneider a, Rapoport A, Fenton R, Gahres N, Sausville E, Ord R, Meiller T. Osteonecrosis of the Jaw in Multiple Myeloma Patients: Clinical features and Risk Factors. *J Clin Oncol* 24:945-952, 2006
 14. Bamias A, Kastiritis E, Bamia C, Mouloupoulo L, 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* 23:8580-8587, 2006
 15. 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* 63:1567-1575, 2005
 16. 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* 117:440-1, 2004
 17. Migliorati CA, Bisphosphonates and oral cavity avascular bone necrosis *J Clin Oncol* 21: 4253, 2003
 18. Zarychanski R, Elphee E, Walton P, Johnston J: Osteonecrosis of the jaw associated with pamidronate therapy. *Am J Hematol* 81(1):73-5, 2006
 19. Carter GD, Gross AN: Bisphosphonates and avascular necrosis of the jaw. *Aust Dent J* 48:268, 2003
 20. Schuster MW, Dymek JM: Oral cavity avascular bone necrosis: a newly recognized complication of intravenous (IV) bisphosphonate therapy in cancer patients (abstract 4905). *Blood* 104(11), 2004
 21. Lin JH, Russell G, Gertz B: Pharmacokinetics of alendronate: an overview. *Int J Clin Pract Suppl* 101:18-26, 1999
 22. Pogrel MA: Bisphosphonates and bone necrosis. *J Oral Maxillofac Surg* 62:391-2, 2004
 23. Wooltorton E: Patients receiving intravenous bisphosphonates should avoid invase dental procedures. *CMAJ* June 1, 2005
 24. Sarathy AP, Bourgeois Jr SL, Goodell GG: Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw and endodontic treatment: two case reports. *J Endod* 31(10):759-63, 2005
 25. Hwang D, Wang HL. Medical contraindications to implant therapy: part I: absolute contraindications. *Implant Dent*. 2006 Dec;15(4):353-60
 26. Scully C, Madrid C, Bagan J Dental endosseous implants in patients on bisphosphonate therapy. *Implant Dent*. 2006 Sep;15(3):212-8.
 27. Melo MD, Obeid G. Osteonecrosis of the jaws in patients with a history of receiving bisphosphonate therapy: strategies for prevention and early recognition. *J Am Dent Assoc*. 2005 Dec;136(12):1675-81.

Yazışma Adresi:

Figen Çizmeci Şenel

Adres: Karadeniz Teknik Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi
Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD
61080, TRABZON
Telefon: 0 462 377 47 44
Fax: 0 462 325 30 17
Email: fcsenel@hotmail.com