

BİFOSFONAT KULLANIMINA BAĞLI MANDİBULADA GELİŞEN OSTEONEKROZ VE TEDAVİ YAKLAŞIMI: OLGU SUNUMU

Osteonecrosis of the mandible related to bisphosphonate: Report of one case

Ahmet KIVRAK*
Tuğba ÇONGARA KIVRAK***

Hami HAKİKİ**
Mine CAMBAZOĞLU****

ABSTRACT

Bisphosphonates are synthetic analogs of pyrophosphates and they are used in the treatment of; hypercalcemia due to malignancies, multiple myeloma, bone metastases and osteoporosis. The use of these medications can minimize the risk of complications due to skeletal anomalies and they are helpful for the pain relief but they can also cause some side effects such as osteonecrosis of the jaws. In this case report, we are discussing the diagnosis and treatment approach for the oral bisphosphonate-induced osteonecrosis of the her left mandibula jaw following the tooth extraction in a 60 years old female patient, together with current literature review.

Key words: bisphosphonate, jaw, osteonecrosis

ÖZET

Bifosfonatlar pirofosfatların sentetik analogları olup; malignansilere bağlı olarak gelişen hiperkalsemi, multipl myeloma, kemik metastazı tedavisinin yanında osteoporöz tedavisi için kullanılan ilaçlardır. İlacın uygulanması iskeletsel anomalilere bağlı olarak gelişen riskleri minimuma indirerek ağrı kontrolünü sağlasa da, ilacın kullanımına bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekroz gibi yan etkileri de görülebilmektedir. Bu vakada 60 yaşında kadın hastada oral bifosfonat kullanımı ve diş çekimi sonrasında sol mandibula premolar bölgesinde gerçekleşen osteonekrozun

teşhisi ve tedavi yaklaşımı anlatılmakta, ayrıca bu tür vakaların diş hekimliği alanındaki önemi güncel literatür bilgisi altında tartışılmaktadır.

Anahtar sözcükler: bifosfonat tedavisi, çene, osteonekroz

GİRİŞ

Günümüzde postmenopozal dönemde kadınlarda profilaktik veya terapötik amaçla yaygın olarak kullanılan bifosfonatların kemik mineral densitesini artırarak osteoporöza bağlı oluşan kemik kırıklarını azalttığı, yaşlanmaya, glukokortikoid kullanımına ve östrojendeki azalmaya bağlı olarak kemikte oluşan kitlesel deformasyonu engellediği bilinmektedir.^(1,2) Bifosfonatlar sadece menopoz tedavisi için değil, fibröz displazi, heterotropik ossifikasyonlar, Paget hastalığı, ankilozan spondilit gibi metabolik kemik hastalıklarının tedavisinde tercih edilen bir ilaç grubudur.^(3,4,5,6) Bifosfonatlar, tümöral hücrelerde apoptozise neden olur, kemikteki tümör hücrelerinin hücrelerarası matrikse geçmesine engel olur ve böylece tümörün invazyonunu engeller. Antianjiojenik etkileri ile metastazı önler. Prostat, göğüs ve akciğer gibi kemiklere metastaz özelliği yüksek olan kanserlerin tedavisine katkı sağlamaktadır.^(3,7)

* Dt., Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

** Dt., Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği, Diş Hastalıkları ve Tedavisi Anabilim Dalı.

*** Dt., Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

**** Prof. Dr., Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Bifosfonatlar terapötik dozlarda kullanıldıklarında osteoklastların rezorptif aktivitesini inhibe ederken, osteoblastların ise diferansiasyonunu ve kemik depozisyonunu stimüle etmektedir. Ancak, bifosfonatların yüksek dozda kullanılması hem osteoblastlar hem de osteoklastlar üzerinde sitotoksik etki oluşturmaktadır. Bunun sonucunda kemik yenilenme mekanizması bozulmakta ve kemik remodelasyonunun azalması sonucu avasküler nekroz riski artmaktadır.⁽⁸⁾ Bifosfonatlar alveol kemiği gibi yüksek yenilenme kapasitesine sahip kemiklerde ve kemiklere komşu yumuşak dokuda yüksek oranda birikirler. Oral kavitenin geniş bir mikrofloraya sahip olmasına bağlı olarak aseptik bir ortam oluşturulamaması ve travmaya yatkın olması çene kemiklerinde osteonekroz oluşması riskini arttırmaktadır.^(9,10)

Hastanın bifosfonata bağlı osteonekroz olarak tanımlanabilmesi için şu niteliklerin olması gerekmektedir:

- 1) Geçmişte ya da hala oral veya iv bifosfonat ile tedavi uygulanması;
- 2) 8 haftadan uzun süreyle var olan maksillofasiyal bölgede ekspoze, nekrotik kemik varlığı
- 3) Çene kemiklerine radyasyon tedavisi uygulanmamış olması.⁽¹¹⁾

Bu olgu sunumu ile birlikte bifosfonat kullanımına bağlı çenelerde gelişen nekrozlar ile ilgili güncel makaleler de değerlendirilecektir.

OLGU SUNUMU

60 yaşında kadın hasta 2015 yılında Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'na sol alt premolar bölgedeki ağrı ve akıntı şikayeti ile başvurmuştur. Klinik incelemede sol alt premolar bölgede fistül ağzı ve kemik sekestri görülmüştür. (Resim 1) Hastadan alınan anamnezde bir yıl boyunca haftada bir oral 70 mg Alendronat Sodyum (Andante) kullandığı ve bifosfonat kullanımını bıraktıktan 1 ay sonra sol alt birinci küçük azı dişinin çekildiğini ve ağrılarının bundan sonra başladığını tespit edilmiştir. Hastaya oral bifosfonat verilmesinin sebebinin osteoporoz olduğu anlaşıl-

mıştır. Radyolojik muayenede sol alt premolar bölge ortasında nekrotik kemik barındıran radyolüsent lezyon görülmüştür. (Resim 2)

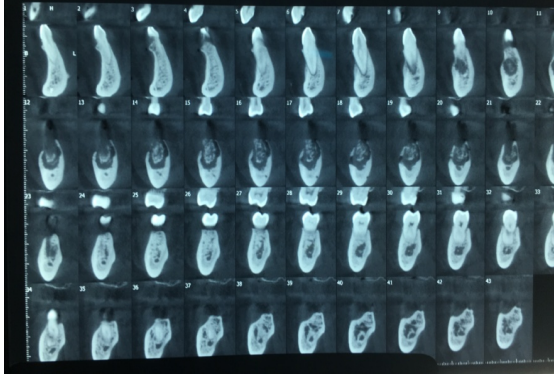


Resim 1. Sol alt bölge fistül ağzı ve kemik sekestri



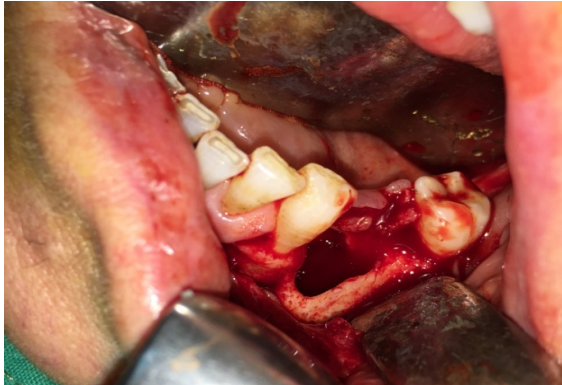
Resim 2. Nekrotik kemik içeren radyolüsent lezyon

Lezyonun inferior alveolar kanal ile ilişkisinin incelenmesi ve bukkolingual genişliğinin görülmesi amacıyla CBCT (Cone Beam Computerised Tomography) alınmıştır. (Resim 3) CBCT incelemesinde sekestirin inferior alveolar kanalı da içine aldığı net bir şekilde anlaşılmıştır. Hastaya opere edilmeden önce bir hafta önce amoksisilin+klavulanik asit (amoklavlin 1000 mg tablet 2*1), flagyl (metranidazole 500 mg tablet 3*1) ve %0.12'lik Klorheksidin Glukonat reçete edilip başlatılmıştır. Hasta operasyon öncesi 40 kür hiperbarik oksijen tedavisi almıştır.

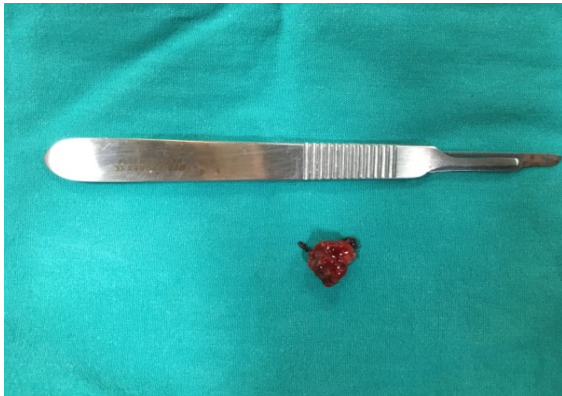


Resim 3. Operasyon öncesi alınan CBCT

Operasyon genel anestezi altında planlanmıştır. 2ml mepivacaine infiltratif anestezi yapılmıştır. İnsizyon posteriorda 7 nolu dişin mezialinde kret tepesinden başlamış, anteriorda kanin dişin mezialinde vertikal insizyon atılarak sonlanmıştır. Periost zedelenmeden künt diseksiyon yapılarak defekt alanına ulaşılmıştır. Nekrotik kemik dental küretil ile enükle edilmiştir. Sağlam, kanlanması olan kemiğe ulaşılan kadar soket küretil edilmiştir. (Resim 4,5)

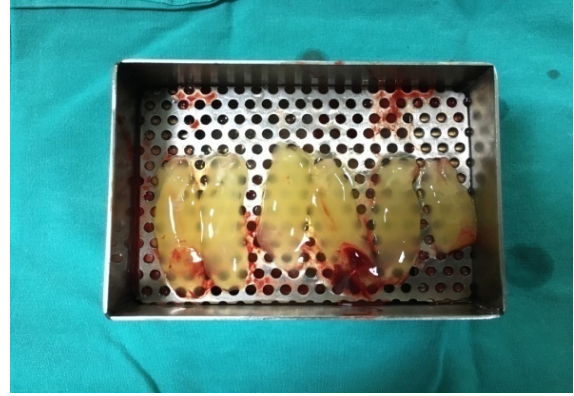


Resim 4. Defekt alan



Resim 5. Nekrotik kemik

Sol alt kanin diş lezyona komşu ve semptomlu olduğu için çekilmiştir. Keskin kemik kenarları yumuşatılıp defekt alanı rifosin ile yıkanmıştır. Hastadan 4 tüp kan alınarak PRF (Platelet-rich fibrin) elde edilmiş ve defekt alanı PRF ile doldurulmuştur. (Resim 6,7)

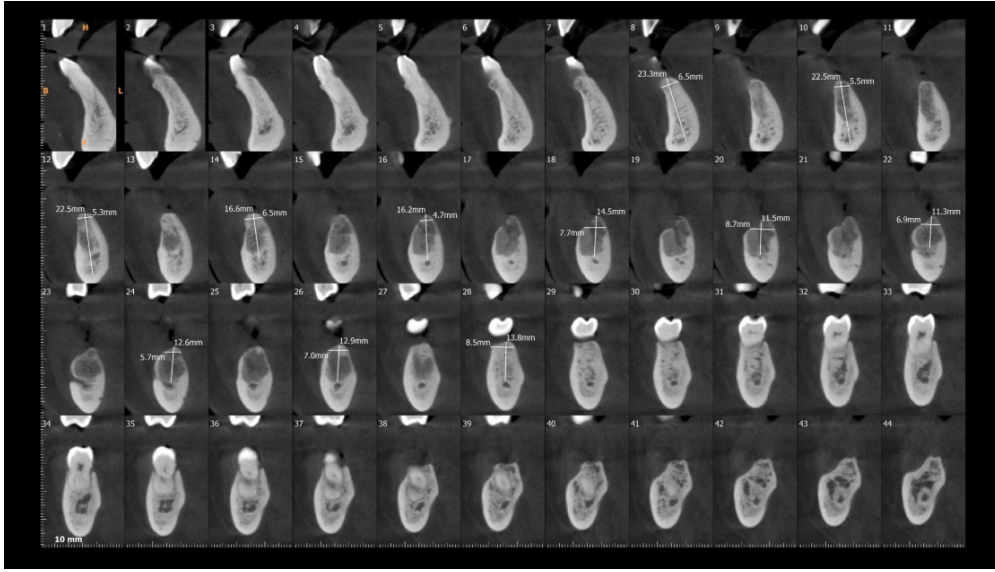


Resim 6. Elde edilen PRF



Resim 7. PRF in defekt alanına koyulması

4.0 vicryl ile flep gerilim olmadan suture edilmiştir. Hastaya bir hafta süreliğine amoksisilin+klavulanik asit (amoklavlin 1000 mg tablet 2*1), flagyl (metranidazole 500 mg tablet 3*1) ve %0.12'lik Klorheksidin Glukonat reçete edilmiştir. Bir hafta sonra hastanın dikişleri alınmış ve tekrar 40 kür hiperbarik oksijen tedavisine yönlendirilmiştir. Hastadan operasyon sonrası 8. ayda CBCT ve panoramik röntgen alınmış, defekt bölgesinin kemik ile dolmaya başladığı ve sekestrin olmadığı görülmüştür. (Resim 8,9)



Resim 8. Operasyon sonrası 8.ay CBCT



Resim 9. Operasyon sonrası 8.ay panoramik röntgen

Intraoral incelemede fistül varlığı görülmemiş palpasyonda ağrısız normal görünümde oral mukozanın mevcut olduğu görülmüştür.(Resim 10) Hastanın çürük olan dişlerinin dolguları yapıлып oral hijyen eğitimi verilmiş ve hasta takibe alınmıştır. Hastanın rutin kontrolleri hala yapılmaktadır.



Resim 10. Operasyon bölgesinin 8.ay intraoral görünümü

TARTIŞMA

Bifosfonat kullanımına bağlı osteonekroz gelişen hastaların klinik incelenmesinde belirgin bulgular kötü kokulu akıntı ile birlikte görülebilen alveol kemiği nekrozudur. Hastalar çoğunlukla yumuşak doku şişliği ile birlikte şiddetli lokal ağrı, akıntı ve diş kaybından yakınmaktadır.⁽¹²⁾ Bifosfonata bağlı osteonekrozun ayırıcı tanısında kronik sklerozan ostemyelitis, metastatik tümörler, multiple myeloma, travmatik lezyonlar, Paget hastalığı ve osteoradyonekroz sayılmaktadır.^(13,14)

Günümüzde bifosfonatlar, çoğunlukla postmenopozal kadında görülen osteoporözün neden olduğu kemik rezorbsiyonunun engellenmesi için kullanılmaktadır. Osteoklastlar inhibe edilerek kemik rezorbsiyonu engellenir ve kemik densitesi korunur. Bu amaçla kullanılan bifosfonat çeşitleri; etidronat, risedronat,

tiludronat ve aledronattır. IV olarak kullanılanlar oral yolla alınanlara göre daha güçlü ve daha uzun süreli etki gösterirler ve metastatik kanserlerin kemikteki artıklarını stabilize etmek için, multiple myelomada kemik rezorbsiyon defektlerinin tedavisinde ve şiddetli hiperkalsemi tedavisinde kullanılırlar. Pamidronat ve zoledronat bunlara örnektir.⁽¹⁵⁾

Bifosfonata bağlı gelişen çene osteonekrozunun tedavisi temelde ağrının giderilmesini, yumuşak ve sert dokuda sekonder enfeksiyon kontrolünü ve kemik nekrozunun ilerlemesini en aza indirmeyi hedeflemektedir.⁽¹⁶⁾ Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Birliğinin bifosfonata bağlı osteonekroz olgularına yönelik olarak 2009 yılında yayımladığı bildiride; olguları risk kategorilerine göre sınıflandırılmış ve bu sınıflamalara uygun tedavi yaklaşımları belirlenmiştir.(Tablo 1)⁽¹⁷⁾

Tablo 1: AAOMS 'nin 2009 yılında belirlediği osteonekrozun evrelerine göre tedavi protokolü.

Evre	Klinik	Tedavi
Risk altındaki hastalar:	Oral yada IV yolla bisfosfanat kullanan nekrotik ekspoze kemik var olmayan olgular	Tedavi gerektirmez Hasta bilgilendirilmesi
Evre 0:	Nekrotik kemiğe yönelik klinik bulgu göstermeyen, nonspesifik klinik semptom ve bulgular gösteren olgular	Ağrı kesici ve antibiyotiklerle sistemik tedavi
Evre 1:	Enfeksiyon bulgusu gözlenmeyen, asemptomatik ekspoze nekrotik kemik varlığı gösteren olgular	Antibakteriyel ağız gargarası, klinik takip, hasta eğitimi
Evre 2:	Ekspoze kemik bölgesinde ağrı ve eritem gibi enfeksiyon bulguların gözleendiği, pürülan drenaj olan/olmayan olgular	Oral antibiyotiklerle sistemik tedavi, oral antibakteriyel ağız gargarası, ağrı kontrolü, yumuşak doku irritasyonunu önlemek adına yüzeyel debridman
Evre 3:	Ağrı ve enfeksiyonlar birlikte ekspoze nekrotik kemik dokusunun alveoler kemikten mandibulada alt sınır ya da ramusa kadar, maksillada ise maksiler sinüs ya da zigomatik kemiğe kadar ilerleme göstererek patolojik fraktürlerle sonuçlanan olgular, ekstraoral fistül varlığı, oro-antral ya da oro-nasal bağlantının olduğu, osteolizisin mandibula alt sınırına yada maksiler sinüsün tabanına kadar ilerlediği durumlar	Oral antibiyotiklerle sistemik tedavi, oral antibakteriyel ağız gargarası, ağrı kontrolü, enfeksiyonun ve ağrının hafifletilmesi için cerrahi debridman

Bifosfonata bağlı osteonekroz olgularında cerrahi tedaviye ek olarak hiperbarik oksijen tedavisinin etkinliğini inceleyen ön çalışmaların ilk bulguları, hiperbarik oksijen tedavisinin yara iyileşmesi ve uzun dönem ağrı skorlarında iyileşme sağladığı yönündedir.^(18,19) Parathormon, trombositin zengin plazma ve kemik morfojenik proteinlerinin kullanımı gibi alternatif tedavi yöntemlerinden de söz edilmektedir.^(20,21) PRF'in gingival fibroblast hücrelerinin proliferasyonunu stimüle ettiği ve yumuşak doku iyileşmesini hızlandırdığı rapor edilmiştir.^(22,23,24,25) Soydan ve ark. 2014 yılında JOMS'de yayınladıkları teknik raporda bifosfonat kullanımına bağlı olarak maxillada gelişen osteonekrozun tedavisinde ekspozite olan alanı kürete ettikten sonra PRF kullanmışlar ve vakanın 6 aylık takibinde dişeti kaybının olmadığı, inflamasyonun ve kemik açıklığının tamamen kapandığını görmüşlerdir.⁽²⁶⁾

Bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekroz vakalarında öncelikle medikal tedaviye başlanmalıdır.⁽²⁷⁾ Ağrı, ostemiyelit ve sekonder enfeksiyonların gelişmesini engellemek amacıyla (Penisilin VK, Amoksisilin, Quinolones+Metranidazol, Eritromisin+Metronidazol kombinasyonları gibi) ve oral antiseptik solüsyonlar (%0.12'lik Klorheksidin Glukonat) kullanılmalıdır. Klindamisin tek başına kullanılması, ekspozite olan kemikte bulunan Actinomyces, Eikenella, Corrodens ve benzer mikroorganizmalar üzerinde yeterli etkisi olmaması sebebiyle önerilmemektedir.⁽¹⁵⁾ Amoksisilin + klavulanik asit ve metranidazole önerilen kombinasyondur. Kliniğimize gelen hasta Evre 2 aşamasındaydı ve ilk olarak ilaç tedavisine başlandı. Yardımcı tedavi olarak hiperbarik oksijen tedavisi uygulandı ve daha sonra cerrahi debridman yapıldı ve PRF'in iyileşmeyi arttırıcı etkisinden faydalandı. 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 gerileinceye kadar ilaca ara verilebileceğini bildirirken^(28,29) bazı araştırmacılar da ilacın kemikte uzun süre kalmasına bağlı olarak tedavi sırasında kesilmesinin bir yarar sağlamayacağını bildirmektedir.⁽³⁰⁾

SONUÇ

Bifosfonat tedavisi görecekt hastalar, oluşabilecek yan etkilerden korunmak amacıyla ilaca başlamadan önce mutlaka dental tedaviler açısından değerlendirilmeli, ağız hijyeni eğitimi verilerek hasta bilinçlendirilmelidir. Osteonekroz gelişen hastalarda ise olabildiğince konservatif davranılmalı ve osteonekroz durumunun derecesine göre tedavi yaklaşımında bulunulmalıdır. Nekroz gelişen hastaların tedavisinde ilk basamak olarak ilaç tedavisi uygulanmalı ikinci aşamada cerrahi tedavi düşünülmelidir. Hasta periyodik olarak kontrollere çağrılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH III, Skag R, Stakkestad JA, Emkey R, Gilbride J, Schimmer RC, Christiansen C. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: Results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004;15(10):792-8.
2. 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(8):1548-58.
3. Leite AF, Figueiredo PT, Melo NS, Acedo AC, Cavalcanti MG, Paula LM, Paula AP, Guerra EN. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. Report of a case and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2006;102(1):14-21.
4. Katz H. Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: A report of three cases. *J Endod* 2005;31(11):831-4.
5. Siris ES, Lyles KW, Singer FR, Meunier PJ. Medical management of Paget's disease of bone: indication for treatment and review of current therapies. *J Bone Miner Res* 2006;21(2): 94-8.

6. Hosking D, Lyles K, Brown JP, Fraser WD, Miller P, Curriel MD, Devogelaer JP, Hooper M, Su G, Zelenakas K, Pak J, Fas-hola T, Saidi Y, Eriksen EF, Reid IR. Long-term control of bone turnover in Pa-get's disease with zoledronic acid and ri-sedronate. *J Bone Miner Res* 2007; 22(1):142-8.
7. American Dental Association Council on Scientific Affairs. Dental management of patients receiving oral bisphosphonate the-rapy: Expert panel recommendations. *J Am Dent Assoc* 2006;137(8):1144-50.
8. Naidu A, Dechow PC, Spears R, Wright JM, Kessler HP, Opperman LA. The ef-fects of bisphosphonates on osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008;106(1):5-13.
9. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisp-hosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007;41(3):318-20.
10. Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S, Garrett-Sinha L, Raghavan S. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(5):839-47.
11. Junquera L, Gallego L. Nonexposed bisp-hosphonate-related osteonecrosis of the Jaws: another clinical variant? *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66(7):1516-17.
12. Vassiliou V, Tselis N, Kardamakis D. Os-teonecrosis of the jaws: clinicopathologic and radiologic characteristics, preventive and therapeutic strategies. *Strahlenther Onkol* 2010;186(7):367-73.
13. Hino S, Murase R, Terakado N, Shintani S, Hamakawa H. Response of diffuse scler-osing osteomyelitis of the mandible to alendronate: follow-up study by ^{99m}Tc scintigraphy. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2005;34(5):576-8.
14. Van der Waal RI, Buter J, van der Waal I. Oral metastases: report of 24 cases. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2003;41(1):3-6.
15. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Brou-mand 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.
16. Yarom N, Lazarovici TS, Elad S. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: incidence, clinical features, pre-vention, and treatment recommendations. *Clinic Rev Bone Miner Metab* 2010;8(1):27-31.
17. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B. Task force on bisphosphonate-related os-teonecrosis of the jaws, American Asso-ciation of Oral and Maxillofacial Surge-ons. *Aust Endod J* 2009;35(3):119-30.
18. Freiburger JJ. The utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg* 2009;67(5):96-106.
19. Freiburger JJ, Padilla-Burgos R, Chhoeu AH, Kraft KH, Boneta O, Moon RE, Pian-tadosi CA. Hyperbaric oxygen treatment and bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw; a case series. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(7):1321-7.
20. Lee CY, David T, Nishime M. Use of pla-telet-rich plasma in the management of oral bisphosphonate-associated osteonec-rosis of the jaw: a report of two cases. *J Oral Implantol* 2007;33(6):371-82.
21. Curi MM, Cossolin GSI, Koga DH, Araújo SR, Feher O, dos Santos MO, Zardetto C. Treatment of avascular osteonecrosis of the mandible in cancer patients with a his-tory of bisphosphonate therapy by combi-ning bone resection and autologous plate-let-rich plasma: report of 3 cases. *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65(2):349-55.
22. Simon BI, Gupta P, Tajbakhsh S. Quanti-tative evaluation of extraction socket heal-ing following the use of autologous plate-let-rich fibrin matrix in humans. *Int J Peri-odontics Restorative Dent*, 2011;31(3):285-95.
23. Chang YC, Zhao JH. Effects of platelet-rich fibrin on human periodontal ligament

- fibroblasts and application for periodontal infra bony defects. *Aust Dent J*, 2011;56(4):365-71.
24. Chang IC, Tsai CH, Chang YC. Platelet-rich fibrin modulates the expression of extracellular signal-regulated protein kinase and osteoprotegerin in human osteoblasts. *J Biomed Mater Res A*, 2010;95(1):327-32.
 25. Huang FM, Yang SF, Zhao JH, Chang YC. Platelet-rich fibrin increases proliferation and differentiation of human dental pulp cells. *J Endod*, 2010;36(10):1628-32.
 26. Soydan SS, Uckan S. Management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with a platelet-rich fibrin membrane: technical report. *J Oral Maxillofac Surg* 2014;72(2):322-6.
 27. Senel-Çizmeci F, Baltacıoğlu E, Basmacı-Çizmeci F, Bağıs 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.
 28. Woo SK, Hellstein JW, Kalmar JR. Systematic review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144(10):753-61.
 29. 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.
 30. Ruggiero S, Gralow J, Marx R, Hoff AO, Schubert MM, Hurn JM, Toth B, Damato K, Valero V. Practical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Oncol Pract* 2006;2(1):7-14.

Yazışma Adresi:

Ahmet Kıvrak
Ankara Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı.
Ankara, Türkiye.
Tel: 05413292497
Fax:0312 212 39 54
E-mail: dtahmetkivrak@gmail.com