

Bifosfanat kullanımına bağlı çenelerde gelişen osteonekrozlar: Çok merkezli retrospektif çalışma

Berkay Tolga Süer¹, Fatih Mehmet Coşkunes², Alper Sinanoğlu³,
Fethi Atıl⁴, İsmail Doruk Koçyiğit⁴, Bahadır Kan², Umut Tekin⁴

Selcuk Dental Journal, 2014; 2: 77-83

Başvuru Tarihi: 3 Ocak 2014
Yayına Kabul Tarihi: 28 Mart 2014

Bisphosphonate induced osteonecrosis of jaws: Multicenter retrospective study

Bisphosphonates (BP) are inhibitors of bone resorption used in the treatment of metastatic bone diseases and osteoporosis. Bisphosphonate induced osteonecrosis of the jaws (BIONJ) is defined as the exposed bone lesions which are present for 6 to 8 weeks in patients who used or using medication of BP and did not received radiotherapy on head and neck area. In the present study, cases of BIONJ from different medical centers are presented. Eighteen patients who were diagnosed with the BIONJ and referred to Oral and Maxillofacial Surgery clinics of GATA Haydarpaşa Teaching Hospital, Kocaeli University Faculty of Dentistry and Kirikkale University Faculty of Dentistry between the years 2012 to 2013 were included in study. Patients were evaluated in terms of demographic characteristics, medical history, symptoms, clinical findings, drugs (time, the path of the application) and relevant reasons. Of the 18 patients, 12 of the cases were in the mandible (67%) and 5 were in the maxilla (28%) while one patient presented BIONJ both in the mandible and maxilla. 2 of patients were prescribed the bisphosphonates with osteoporosis while 16 of them were because of the oncologic treatment. Conclusions: We believe that the numbers of cases would be reduced if the patients would be informed and treated in joint facilities of medicine and dentistry.

KEY WORDS

**Bisphosphonates, BRONJ, retrospective,
osteonecrosis of the jaws**

Bifosfanatlar kemikte yoğunlaşarak osteoklastik aktiviteyi baskılayan sentetik pirofosfat analoglarıdır (Diamond TH ve ark 2004). Pirofosfanatlar hidroliz yoluyla kolayca parçalanıp elimine edilirken, bifosfanatlarda oksijen yerine karbon molekülü eklenmesi ile hidrolitik parçalamaya karşı tamamen dirençlidirler ve dolayısıyla kemik matriksinde uzun bir yarılanma ömrü ile etkileri devam eder (Licata AA 1997). Bifosfanat grubu ilaçlar 1970'lerden beri osteopeni, osteopöroz, Paget hastalığı, osteogenezis imperfekta, fibröz displazi gibi metabolik hastalıklar ve kemik metastazlarının önlenmesi için rutin olarak kullanılmaktadır (Woo SB ve ark 2006).

Bifosfanat grubu ilaçlar nitrojen içeren (risedronat, pamidronat, alendronat, ibandronat, zoledronat) ve içermeyenler (etidronat, klondronat) olarak iki ana gruba ayrılırlar (Marx RE ve ark 2007). Her iki grup da farklı mekanizmalarla etki göstermekle beraber kemik rezorbsiyonunu ve kemik döngüsünü inhibe ederek etki gösterirler. Osteoklastlar üzerinde inhibe edici etkilerinin yanında antianjiyogenik etkileri vardır (Leite AF ve ark 2006, Şenel FC ve ark 2007). Uzun yarılanma ömürleri sayesinde dokuda birikimleri, kemik döngüsünde yer alan hücrelerin fonksiyon görmesine engel olur ve matrikste hiperminerilizasyon görülür. Bu etkileri sonucunda çene kemiklerinde osteonekroza sebep olabilirler ve ilk olarak 2003 yılında Marx tarafından 36 hastada nekrotik alanlar izlenerek tanımlanmıştır (Cummings SR ve ark 1998, Marx RE 2003).

¹ Gülhane Askeri Tıp Akademisi, Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Diş Hekimliği, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi, Üsküdar, İstanbul

² Kocaeli Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Kocaeli

³ Kocaeli Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi Anabilim Dalı, Kocaeli

⁴ Kirikkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, Kirikkale

Bifosfanat kullanımına bağlı çenelerde gelişen osteonekroz (BBÇO), en çok kabul gördüğü şekilde Amerikan Oral Maksillofasiyal Cerrahi Birliği (AAOMS) tarafından çenelerinde radyasyon tedavisi görmemiş bifosfanat kullanan ya da kullanmış hastalarda mandibula ya da maksillada 8 haftadan daha uzun süren kemik ekspoza ile karakterize bir durum olarak tanımlanmıştır (Ruggiero SL ve ark 2009). 2009'da AAOMS tarafından güncellenerek önerilen evreleme sistemi ve tedavi protokolü, 2012'de Marx tarafından içinden ağrı kriteri çıkarılarak yeniden düzenlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1.

Evreleme Sistemi (Marx 2012)

Evre 1	Alveolde osteolizis veya sinus katılımı olmadan bir kadranda veya daha küçük alanda ekspoze kemik
Evre 2	Alveolde osteolizis veya sinus katılımı olmadan iki ve daha fazla kadranda ekspoze kemik
Evre 3	Alveolde osteolizis, patolojik fraktür, ciltte fistül veya sinus katılımından herhangi birinin varlığı

Klinik bu durum spontan ya da travmaya bağlı olarak ortaya çıkabilir. Çenelerde oluşan travmalardan kasıt olarak diş çekimi, periodontal tedaviler, apikal rezeksiyon veya dental implant uygulamaları gibi invaziv cerrahi işlemler bu hasta grubunda nekrotik kemik alanlarının klinik olarak ortaya çıkmasına neden olabilir (AAOMS 2009). Oral ya da intravenöz (IV) dozda uygulamaları kemik üzerinde zamanla biriken etki yaratarak zaman içerisinde komplikasyona açık klinik kemik nekrozu vakalarına dönüşür. Bu biriken etki IV bifosfanat kullanımında 2-3 yıl, oral kullanımında ise 5 yıl ve uzun bir zaman içerisinde BBÇO' un klinik belirtilerini gösterir (Wimalawansa SJ 2008). Literatürde yayınlanmış BBÇO vakaların önemli kısmını ise kanser hastalarında IV olarak bifosfanat kullanmış hastalar oluşturmaktadır (Santini D ve ark 2003, Schwartz HC 2004). Yüksek dozda ve uzun süreli kullanımlarının kemik üzerindeki biriken etkisinin, BBÇO tablosunun ortaya çıkmasını daha erken zamana çektiği bildirilmiştir (Rachner TD ve ark 2011, Anonim 2013). Metastazik kanser ve malignite olgularında IV kullanılan bifosfanatların %3-15 oranında BBÇO tablosunu ortaya çıkardığı bildirilmiştir (Jadu F ve ark 2007). Bu çok merkezli vaka sunumunda 3 farklı merkezde 2012 ve 2013 yıllarında gözlenen BBÇO tanısı konmuş 18 hastanın anamnez ve klinik bulguları retrospektif olarak değerlendirilecektir.

OLGU SUNUMU

2012 ve 2013 yıllarında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Diş Hekimliği, Kocaeli Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, ve Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi kliniklerine, çenelerde iyileşmeyen nekrotik kemik alanları şikayetiyle yönlendirilmiş 18 hasta çalışmaya dahil edilmiştir (Resim 1, 2).

Olgular retrospektif olarak demografik özellikleri, anamnez bulguları, klinik muayene bulguları, bifosfanat çeşidi ve kullanım bilgileri (süre, uygulama yolu) ve eğer varsa ilgili sebep açısından değerlendirilmiştir (Tablo 2).



Resim 1.

Mandibula anteriorda izlenen BBÇO olgusunun klinik görünümü



Resim 2.

Mandibula posterior bölgede geniş olarak izlenen BBÇO olgusunun klinik görünümü

Tablo 2.**Olgular retrospektif olarak demografik özellikleri, anamnez bulguları, klinik muayene bulguları, bifosfanat çeşidi ve kullanım bilgileri**

Hasta	Yaş	Cinsiyet	Endikasyon	Bölge	Sebebi	İlaç	Kullanım süresi	Kullanım yolu
1	68	E	Prostat ca	Sağ maksilla anterior	Spontan	Zolendronik asit	1 yıl	IV
2	63	E	Prostat ca	Sağ mandibula posterior	Spontan	Zolendronik asit	3 yıl	IV
3	75	E	Kolon ca	Sol maksilla posterior	Diş çekimi	Zolendronik asit	5 yıl	IV
4	75	K	Meme ca	Sağ maksilla posterior	Diş çekimi	Zolendronik asit	2 yıl	IV
5	78	K	Meme ca +over ca	Mandibula anterior	Diş çekimi	Zolendronik asit	4 yıl	IV
6	60	E	Kolon ca	Sağ mandibula posterior	Spontan	Zolendronik asit	3 yıl	IV
7	72	E	Akciğer ca	Sağ maksilla posterior	Diş çekimi	Pamidronate	2 yıl	IV
8	78	E	Prostat ca	Sağ maksilla + Mandibula posterior	Diş çekimi Periodontal tedavi	Zolendronik asit	5 yıl	IV
9	60	E	Prostat ca	Sol maksilla palatinal	Spontan	Zolendronik asit	5 yıl (ex)	IV
10	81	E	Prostat ca	Sag mandibula posterior	Spontan	Zolendronik asit	6 yıl	IV
11	57	K	Meme ca	Sol mandibula anterior	Dis çekimi	Pamidronate	4 yıl	IV
12	71	K	Osteoporozis	Sol mandibula posterior	Dis çekimi	Zolendronik asit	5 yıl	Oral
13	63	K	Osteoporozis	Sol mandibula posterior	Spontan	İbandronik asit	3 yıl	Oral
14	50	E	Böbrek ca Akciğer + kemik metastazı	Mandibula bilateral	Spontan	Zolendronik asit	3 ay (3 kür)	IV
15	74	E	Prostat ca	Sağ mandibula posterior	Spontan	Zolendronik asit	3 yıl	IV
16	75	E	Prostat ca	Sol mandibula posterior	Spontan	Zolendronik asit	2 yıl(ex)	IV
17	44	K	Meme ca karaciğer + kemik metastazı	Sol mandibula posterior	Diş çekimi	İbandronik asit	4 yıl	IV
18	78	K	Meme ca Kemik metastazı	Sol mandibula posterior	Spontan	İbandronik asit	8 yıl	IV

BULGULAR

Çalışmaya dahil olan 18 hastanın 8' i kadın 10 'u erkekti. Erkek hastaların yaş ortalaması 75,6 (50-81) ve kadın hastaların yaş ortalaması 58,3 (44-78) iken tüm grubun yaş ortalaması 67,9 (44-81) olarak bulundu. 12 hastada mandibula (% 67), 5 hastada maksilla (%28) ve 1 hastada ise hem mandibula hem maksillada (%5) BBÇO izlendi. 10 hastada nekrotik kemik alanları spontan olarak (% 56), 8 hastada ise (% 44) diş çekimi sonrası ortaya çıkmıştı. Hastaların 2 tanesi osteoporozis (% 11) nedeniyle 16 hasta ise (% 89) onkolojik tedavi nedeniyle bifosfanat grubu ilaç kullanmaktaydı. Osteoporoz nedeniyle bifosfanat tedavisi alan hastaların 1'i parenteral yolla 5 senedir Zolendronik asit kullanmakta diğer hasta ise oral yolla 3 senedir İbandronik asit kullanmaktaydı.

Onkolojik nedenlerle bifosfanat kullanan hastaların tamamı parenteral yolla 1-8 sene arasında tedavi görmekteydi.

Onkolojik nedenlerle bifosfanat kullanan hastaların 12' si (% 75) Zolendronik asit, 2' si İbandronik asit (% 12,5) ve 2' si Pamidronat (% 12,5) kullanmaktaydı. Onkoloji hastalarının 7' si Prostat CA (% 44), 2' si Kolon CA (% 12,5), 1' i Akciğer CA (%12,5), 5' i Meme CA (% 31) ve 1' i de Böbrek CA (% 12,5) tanısıyla bifosfanat tedavisi altındaydı. Meme CA olan hastaların 3' ünde ve böbrek CA olan hastada kemik, akciğer, over ve karaciğer metastazları mevcuttu (Tablo 3).

Tablo 3.**Çalışmaya dahil edilen hastaların demografik verileri**

Hasta karakteristikleri (n=18)	
Ortalama yaş (yıl) (aralık)	67.9(44-81)
Cinsiyet (K/E)	8/10
Diagnoz	
Meme kanseri	2
Meme kanseri+Over kanseri	1
Meme+Karaciger+Kemik kanseri	1
Meme+ Kemik kanseri	1
Akciğer kanseri	1
Kolon kanseri	2
Prostat kanseri	7
Böbrek Kanseri+ Akciğer+ Kemik kanseri	1
Osteoporozis	2
Osteonekrozun görüldüğü bölge	
Maksilla	5
Mandibula	12
Maksilla+ Mandibula	1
Klinik tablonun ortaya çıkış şekli	
Diş çekimi sonrası	8
Spontan	10
Kullanılan Bisfosfonat türü	
Onkoloji hastaları	
Zoledronik asit	12
Ibandronik asit	2
Pamidronat Sodyum	2
Tedavi süresi (yıl) ortalaması (aralık)	3.6 (1-8)
Osteoporozis hastaları	
Ibandronik asit	1
Zoledronik asit	1
Tedavi süresi (yıl) ortalaması (aralık)	4 (3-5)

TARTIŞMA

BBÇO tanısı hastanın klinik durumu ve tedavi geçmişi göz önüne alınarak konulur. Klinik görünüm olarak mandibula ya da maksillada; ya da her ikisinde birlikte; eksoze durumda kemik varlığında başka hazırlayıcı faktörlerinin çıkarılması ile BBÇO tanısı konabilir. Diğer hazırlayıcı faktörlerden bahsedilecek olunursa; baş- boyun bölgesi radyoterapisi, HIV ve diğer viral enfeksiyonların varlığında BBÇO tanısından bahsedilemez (Wimalawansa SJ 2008). Tanı konulabilmesi için hastanın bifosfanat grubu ilaç kullanmış ya da kullanıyor olması, 8 haftadan uzun süreli eksoze durumda kemik varlığı gereklidir. 1966-2006 yılları arasındaki literatürler incelendiğinde vakaların % 65'inin mandibula, % 26'sının maksilla ve % 9'unun da her iki çeneyi de içerdiğini bildirilmiştir (Woo SB ve ark 2006). Çalışmamızda ise vakaların % 67' si mandibula, % 28' i maksilla ve % 5' i hem mandibula hem maksillada izlenmiştir. Etkilenen çeneler açısından bakıldığında çalışmamızdaki dağılım literatürü destekler niteliktedir. Literatüre göre, vakaların 2/3' ünde ağırlı lezyonlar mevcut olup kadınlarda erkeklere oranla daha fazla (% 60) görülmektedir (Durie BG ve ark 2005, Dimopoulos MA ve ark 2006). Çalışmamızda ise hastaların % 44' ü kadın ve % 56' sı erkekti. Yine literatürde, vakaların çoğunluğunun (% 70) invaziv oral cerrahi işlemi takiben ortaya çıktığı görülmektedir (Khosla S ve ark 2007, Katz H 2005, Dixon RB ve ark 1997). Mevcut çalışma bu anlamda güncel literatür sonuçlarından farklılık göstermektedir. Bu çalışmada karşılaşılan olguların % 44' ü diş çekimini takiben % 56' sı ise spontan olarak ortaya çıkmıştır. Dixon ve ark. alveolar krette tibiaya göre 10 kat, mandibula inferiora göre 5 kat ve mandibula kemik seviyesindeki kemiğe göre 3 ile 5 kat daha fazla kemik remodelling gerçekleştiğini ortaya koymuşlardır (Dixon RB ve ark 1997). Kemik remodelinginin daha fazla olması sonucunda alveol kret üzerinde daha fazla miktarda ilaç birikimi olmakta ve çene kemiklerinin bifosfanat kullanımına bağlı nekrozlarının diğer bölgelerde çok ender görülen bu komplikasyonun işleyiş mekanizması daha kolay anlaşılabilir. Ağız içerisinde dişli bölgelerde fizyolojik travmaya bağlı lamina durada remodeling sürekli devam eden bir olgudur. Bifosfanat birikimi olan lamina durada diş çekimi gibi travmalar sonrası kemiğin tamir mekanizması bozulmuş olacağından yeniden şekillenme gerçekleşemez ve kemik nekrotik hale gelir. Çekim yarasını örten mukozada alveol kemikten yeteri oranda beslenemeyeceği için eksoze olmuş nekrotik kemik alanları ortaya çıkar. Diş çekimi dışında periapikal cerrahi işlemler, dental implant cerrahisi, kemiği içerisine alan periodontal cerrahiler gibi dentoalveolar cerrahi işlemler ve bunlara ek

olarak kötü oral hijyen ve lokal olarak mukozanın incelendiği alanlarda yapılan işlemler nekrotik kemik alanlarının ortaya çıkmasına neden olabilirler. Dişsiz bölgelerde ise çiğneme fonksiyonunun yarattığı mikro travmaya bağlı kemiğin yeniden şekillenmesi fazla miktarda bifosfanat birikimine bağlı olarak bozulabilir ve mukozanın beslenmesi sonucunda ekpose kemik nekrozu alanları görülebilir. Spontan izlenen vakalarda hareketli protez kullanımının BBÇO riskini arttırdığına yönelik yayınlar literatürde mevcuttur (Wimalawansa SJ 2008). Köpeklerde yüksek doz bifosfanat kullanımına bağlı kaburga kemiklerinde mikro çatlakların gözlemlendiği ve biyomekanik dayanıklılığın azaldığı bildirilmiştir (Mashiba T ve ark 2005, Mashiba T ve ark 2001). Benzer şekilde uzun süreli bifosfanat kullanımına bağlı çiğneme kuvvetleri alveol kret üzerinde mikro çatlakların oluşmasına neden olabileceği ve bunun sonucunda da mikroorganizmaların etkilerine karşı dirençsiz kalacağı düşünülebilir. BBÇO'nun etki mekanizması esasen aseptik ya da avaskülariteye bağlı olmayıp bifosfanatların bağışıklığa etkisi ve enfeksiyonlara bağlı kompleks biyolojik etkilerindedir (Roelofs AJ ve ark 2006).

BBÇO vakalarında alınan biyopsi örneklerinde aktinomikoz israeli kolonizasyonları rapor edilmiştir (Manolagas SC 2000). Aktinomikoz kolonizasyonlarının enflamasyonlu bölge örneklerinde izlendiği bununla beraber bazı vakalarda antibiyotik tedavisine yanıt vermekle beraber bu yanıtın gerçek ya da tesadüfi olup olmadığı net değildir (Estilo CL ve ark 2008, Hansen T ve ark 2007, Marx RE ve ark 2005). Buna ek olarak vakaların önemli kısmında fungal kolonizasyonlar da gözlenmektedir. Histopatolojik görünüm olarak nekrozla karakterize düzensiz sınırlı, yoğun miktarda cansız kemik doku ve boş kemik lakunaları vakaların önemli çoğunluğunda izlenir (Bedogni A ve ark 2008).

Mevcut çalışmada hastaların % 72'si parenteral yolla Zolendronik asit, % 11'i parenteral yolla Pamidronat, % 11'i parenteral yolla İbandronik asit ve % 6'sı oral yolla İbandronik asit kullanmaktaydı. 18 hastanın oluşturduğu bu dağılım bir kısım yayındakine benzer olmakla beraber (Marx RE ve ark 2005, Purcell PM ve Boyd IW 2005) farklı istatistiksel dağılımın olduğu yayınlar da mevcuttur (Ruggiero SL ve ark 2004, Bamias A ve ark 2005).

ÖNERİLER

Tıp ve diş hekimliğini ortak olarak ilgilendiren konu olması itibarıyla bifosfanat grubu ilaç tedavisine başlanacak hasta gruplarının ortak klinikler tesis edilerek takip edilmeleri ve bilgi paylaşımlarıyla ortaya çıkabilecek olası komplikasyonların azaltılabileceğini düşünmekteyiz.

Bifosfanat kullanımına bağlı çenelerde gelişen osteonekrozlar: Çok merkezli retrospektif çalışma

Bifosfonatlar (BP), metastatik kemik hastalıkları ve osteoporoz tedavisinde kullanılan kemik rezorpsiyonu inhibitörleridir. Bifosfanat kullanımına bağlı çenelerde gelişen osteonekroz (BBÇO), çenelerinde radyasyon tedavisi görmemiş, bifosfanat kullanan ya da kullanmış hastalarda mandibula ya da maksillada 8 haftadan daha uzun süren kemik ekspozu ile karakterize bir durum olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada farklı merkeze yönlendirilen BBÇO vakaları retrospektif olarak sunulmuştur. 2012 ve 2013 yıllarında GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi Diş Hekimliği, Kocaeli Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, ve Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi kliniklerine başvuran BBÇO tanısı konulmuş 18 hastanın demografik özellikleri, anamnez bulguları, klinik muayene bulguları, bifosfanat çeşidi ve kullanım bilgileri (süre, uygulama yolu) ve eğer varsa ilgili sebep açısından değerlendirmeleri yapılmıştır. Hastaların 12'sinde mandibula (% 67), 5'inde maksilla (%28) ve 1 hastada ise hem mandibula hem maksillada (%5) BBÇO izlendi. Hastaların 2 tanesi osteoporozis (% 11) nedeniyle 16 hasta ise (% 89) onkolojik tedavi nedeniyle bifosfanat grubu ilaç kullanmaktaydı. Tıp ve diş hekimliğini ortak olarak ilgilendiren konu olması itibarıyla bifosfanat grubu ilaç tedavisine başlanacak hasta gruplarının ortak klinikler tesis edilerek takip edilmeleri ve bilgi paylaşımlarıyla ortaya çıkabilecek olası komplikasyonların azaltılabileceğini düşünmekteyiz.

ANAHTAR KELİMELELER

BBÇO, bifosfanatlar, çenelerin osteonekrozu, retrospektif

KAYNAKLAR

American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws-2009 Update, 2009. *J Oral Maxillofac Surg*, 67 (5) Supplement, 2-12.

Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, et al. 2006. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral Oncol*, 42 (3), 327 -9.

Bamias A, Kastritis E, Bamia C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, et al. 2005. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol*, 23:8580-7.

Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, et al. 2008. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 105(3), 358–364.

Cummings SR, Black DM, Thompson DE, et al. 1998. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA*, 280, 2077-2082.

Diamond TH, Bucci J, Kersley JH, Aslan P, Lynch WB, Bryant C, 2004. Osteoporosis and spinal fractures in men with prostate cancer: risk factors and effects of androgen deprivation therapy. *J Urol*, 172, 529-32.

Dimopoulos MA, Kastritis E, Anagnostopoulos A, et al. 2006. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica*, 91(7), 968-71.

Dixon RB, Tricker ND, Garetto LP, 1997. Bone turnover in elderly canine mandible and tibia. *J Dent Res*, 76:336-3.

Durie BG, Katz M, Crowley J, 2005. Osteonecrosis of the jaw and bisphosphonates. *N Engl J Med*, 353 (1), 99 -102.

Estilo CL, Van Poznak CH, Williams T. et al. 2008. Osteonecrosis of the maxilla and mandible in patients with advanced cancer treated with bisphosphonate therapy. *Oncologist*, 13(8), 911–920.

Gibbs SD, O'Grady J, Seymour JF, Prince HM, 2005. Bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw requires early detection and intervention [Letter]. *Med J Aust*, 183,549-50.

Hansen T, Kunkel M, Springer E, et al. 2007. Actinomycosis of the jaws: histopathological study of 45 patients shows significant involvement in bisphosphonate-associated osteonecrosis and infected osteoradionecrosis. *Virchows Arch*, 451(6), 1009–1017.

<http://www.medscape.com/viewarticle/749469/Erişim-tarihi;03.12.2013>

Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece D, Wang L, 2007. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol*, 18(12), 2015-9.

Katz H, 2005. Endodontic implications of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws: a report of three cases. *J Endod*, 31 (11), 831-4.

Khosla S, Burr D, Cauley J, et al. 2007. ASBMR task force on bisphosphonate-associated ONJ: report of a task force of the American society for bone and mineral research. *JBMR*, 22(10), 1479-45.

Leite AF, Figueiredo PT, Melo NS, Acevedo AC, Cavalcanti MG, et al. 2006. Bisphosphonate-associated Osteonecrosis of The Jaws. Report of A Case And Literature Review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 102, 14-21.

Licata AA, 1997. Bisphosphonate therapy. *Am J Med Sci*, 17, 313.

Manolagas SC, 2000. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanisms and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocr Rev*, 21(2), 115 -37.

Marx RE, 2003. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg*, Sep;61(9), 1115-7.

Marx RE, Cillo CE, Ulloa JJ, 2007. Oral Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis: Risk Factors, Prediction of Risk Using Serum CTX Testing, Prevention, and Treatment. *J Oral Maxillofac Surg*, 65, 2397-2410.

Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Broumand V, 2005. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*, 63(11), 1567–1575.

Mashiba T, Mori S, Burr DB, et al. 2005. The effects of suppressed bone remodeling by bisphosphonates on microdamage accumulation and degree of mineralization in the cortical bone of dog rib. *J Bone Miner Metab*, 23 (Suppl), 36 -42.

Mashiba T, Turner CH, Hirano T, et al. 2001. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. *Bone*, 28 (5), 524 -31.

Purcell PM, Boyd IW, 2005. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw. *Med J Aust*, 182, 417-8.

Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC, 2011. Osteoporosis: now and the future. *Lancet*, 377, 1276-87.

Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ, 2006. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res*, 12 (20 Pt 2), 6222s -6230s.

Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL, 2004. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg*, 62: 527-34.

Santini D, Vincenzi B, Dicuonzo G, et al. 2003. Zoledronic acid induces significant and long-lasting modifications of circulating angiogenic factors in cancer patients. *Clin Cancer Res*, 9 (8), 2893 -7.

Schwartz HC, 2004. Osteonecrosis and bisphosphonates: correlation versus causation. *J Oral Maxillofac Surg*, 62 (6), 763 -4.

Şenel FC, Saraçoğlu TU, Durmuş A, Bağış B, 2007. Severe Osteomyelitis Of The Mandible Associated With The Use Of Non-Nitrogen Containing Bisphosphonate (Disodium Clodronate): Report Of A Case. *J Oral Maxillofac Surg*, 65, 562-565.

Wimalawansa SJ, 2008. Bisphosphonate-associated osteomyelitis of the jaw (BAOMJ): guidelines for practicing clinicians. *Endocr Pract*, 14(9),1150-68.

Wimalawansa SJ, 2008. Insight into bisphosphonate-associated osteomyelitis of the jaw: pathophysiology, mechanisms and clinical management *Expert Opin. Drug Saf*, 7(4), 491-512.

Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR, 2006. Narrative [corrected] review: Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*, 144 (10), 753 -61.

Woo SB, Hellstein JW, Kamlar JR, 2006. Narrative [corrective] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*, 144, 753-761.

Yazışma Adresi:

Berkay Tolga SÜER, DDS, PhD
GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi
Diş Hekimliği, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi
Tıbbiye Caddesi, Üsküdar, İstanbul, 34668
6780 Sokak. No:48, 35640-Çiğli / İZMİR
Tel: +90 (532) 406 36 48
Tel: +90 (216) 542 20 20 / 4622
E-mail: berkaysuer@gmail.com