*EÜ Dişhek Fak Derg 2018; 39_1: 32-38*

# Kanser Hastalarında Bifosfonata Bağlı Osteonekroz (BRONJ): Retrospektif Çalışma

## *Biphosphonate-Related Osteonecrosis (BRONJ) in Cancer Patients: Retrospective Study*

**Aylin Sipahi Çalış, Candan Efeoğlu, Bahar Sezer, Hüseyin Koca**
Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı,İzmir, Türkiye

**ÖZET**

**GİRİŞ ve AMAÇ**: Bisfosfonatlar genellikle menapoz sonrası, kortikosteroidin artırdığı osteoporoz, Paget hastalığı, malinite ve osteolizis ile ilişkili hiperkalsemi ve metastatik kemik hastalıkları tedavisinde kullanılır. Bifosfonata bağlı osteonekroz çene (BRONJ), osteomiyelit, nekrotik kemiğin açığa çıkması gibi ciddi ağız komplikasyonlarına yol açabilir. Dişhekimleri bu komplikasyonların farkında olmalıdır ve defektli osteoklast fonksiyonu, azalmış kemik dokusu vasküleritesi nedeniyle yara iyileşmesinde bozukluğa neden olan bu ilacın tedavisini gören hasta grubunda gerekli özeni göstermelidir.

**YÖNTEM ve GEREÇLER**: Bu çalışma, kanser hastalarında görülen BRONJ'un retrospektif bir araştırmasıdır. Analiz edilen veriler yaş, cinsiyet, sebep olan hastalık, tıbbi ve diş hikayesi, bifosfonatlar (BP) türünü içermektedir. BRONJ tanısı konan hastalarımızın lokal ve sistemik risk faktörleri, klinik ve radyolojik bulguları, tedavi stratejileri değerlendirildi.

**BULGULAR**: En yaygın klinik osteonekroz bulguları, mandibularda enfeksiyon ve nekrotik kemik idi. İlişkili olaylar arasında diş çekimi, enfeksiyon ve travma yer alıyordu. Cerrahi müdahale, antibiyotik tedavisi, hiperbarik oksijen tedavisi ve topikal ağız gargaraların kullanımına rağmen bazı lezyonlar tedaviye iyi yanıt vermedi. İnatçı enfeksiyonu olan hastalar yeniden ameliyat edildi veya palyatif tedavi başlandı.

**TARTIŞMA ve SONUÇ**: Bu çalışmanın sonuçları, diş çekmelerini ve protezlerin BRONJ gelişiminde risk faktörleri olduğu gerçeğini doğrulamıştır. Bifosfonat başlamadan önce, hastaların kapsamlı bir diş muayenesi olması gerekir. Diş problemi olan hastalar, bu ilaçların başlamasından önce diş hekimliğinde bakım altına alınmalıdır.

**Anahtar Kelimeler**: Osteonekroz, bifosfonat, çene kemiği

***ABSTRACT***

***INTRODUCTION****: Bisphosphonates are commonly prescribed for the treatment of postmenopausal and corticosteroid induced osteoporosis, Paget's disease, hypercalcemia associated with malignancy and osteolysis, associated with metastatic bone disease.Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ) may result in serious oral complication, such as osteomyelitis and chronic exposure of necrotic bone. Dentists must be familiar with this disorder and pay special attention to all patients on bisphosphonate therapy.*

***METHODS****: This was a retrospective review of BRONJ in cancer patients. Data analyzed included age, sex, underlying disease,medical and dental history, bisphosphonates(BP) types.Local and systemic risk factors, clinical and radiographic findings, treatment strategies of treatment of our patients who are diagnosed to have BRONJ are evaluated.*

***RESULTS****: The most common clinical osteonecrosis presentations included infection and necrotic bone in the mandible. Associated events included dental extraction infection and trauma. Despite surgical intervention antibiotic therapy hyperbaric oxygen therapy and topical use of chemotherapeutic mouth rinses, some of lesions did not respond well to therapy. Patients with persistent infection were re-operated or palliative treatment was started.*

***DISCUSSION AND CONCLUSION****: Before initiation of a bisphosphonate, patients should have a comprehensive dental examination. Patients with a challenging dental stiuation should have dental care attended to before initiation of these drugs.*

***Keywords****: osteonecrosis, bisphosphonate, jaw bone*

*Başvuru Tarihi: 22.09.2017*
*Kabul Tarihi: 26.01.2018*

## GİRİŞ

Son dönemlerde sıklıkla metastatik kemik hastalığı olanlarda ve daha seyrek olarak da osteoporöz hastalarında, BRONJ'la özellikle üniversite kliniklerinde karşılaşmaktayız. Bifosfonatlar osteoklastik aktivite, angiogenezis ve kemik remodelasyonuna engel olarak etkinliğini gösterir.[1]

Bu mekanizma ile bifosfonatlar, osteoporozis tedavisi ve profilaksisinde, Paget hastalığı, myeloma, meme kanseri, prostat kanseri ve hiperkalsemiyi artıran malign hastalıkların tedavisinde kullanılır.[2] Bifosfonatlar, azotlu olmayanlar (etidronat ve klodronat) ya da azot içerenler (pamidronat, alendronat, risedronat ve zoledronik asit) olmak üzere iki grupta sınıflandırılır.[1] Bu ilaçların mekanizması henüz tam olarak anlaşılamasa da apoptozisi artırmaları ve osteoklastik inhibisyon bilinen mekanizmalarıdır. Bifosfonatların ilk kez 1990'larda pamidronat formu kullanılmıştır. Bu ilaçların osteoporozü ve kemik metastazını kontrol etmedeki başarısı tüm dünyada yaygın kullanımına neden olmuştur. Oral olarak osteoporoz tedavisinde veya profilaksisinde ya da daha yüksek konsantrasyonda genellikle kemik metastazlarında intravenöz olarak kullanılır. Intravenöz bifosfonatlar kanserle ilişkili durumların tedavisinde en etkili ve öncelikle kullanılan ilaçlardır. Ayrıca bu ilaçlar kemik rezorbsiyonu ve angiogenezis inhibitörleri olarak bilinirler.

Genellikle, postmenopozal osteoporozis tedavisinde kullanılan bisfosfonatlardan zoledronik asit en etkili antirezorptif ajan olarak görülmektedir.[3] Son zamanlarda denosumab postmenopozal ostoporozis tedavisi için piyasaya sürülmüştür. Zoledronik asit ya da denosumabın kullanılması kemik hacmini, kemik mineral yoğunluğunu artırarak fraktür riskini azaltır.[3]

Bifosfonata bağlı osteonekroz (BRONJ) ilk defa 2003 yılında bifosfonatın kullanımına bağlı gelişen bir yan etki olarak rapor edilmiştir.[1] BRONJ, kemik ile ilgili bir hastalığı ya da çene-yüz bölgesinde radyoterapi öyküsü olmayan, ancak bifosfonat kullananlarda çene ve yüz bölgesinde ortaya çıkan, 8 haftadan daha uzun süren, kronik, nekrotik kemiğin açığa çıkması ile karakterize lezyonlardır. BRONJ'un ilerleyen safhalarında yoğun ağrı, parestezi, mukozal ülserasyon ve açığa çıkmış kemik yüzeyi klinik olarak izlenir. Bu hastalığın evreleri, Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği tarafından belirlenen kriterlere göre şu şekilde sınıflandırılmıştır.[4]

**Evre-0**: Nekrotik kemiğin klinik bulguları olmayıp, spesifik olmayan klinik bulgular, radyografik değişiklikler ve belirtiler varlığı

**Evre-1**: Enfeksiyon bulgusu ve belirtisi olmayan hastada nekrotik kemik ya da bir fistülün açığa çıkması

**Evre-2**: Cerahat drenajı ile beraber veya olmaksızın ekspoze nekrotik kemiğin ya da fistülün izlendiği bölgede kızarıklık ve ağrı gibi enfeksiyon bulguları eşlik eder.

**Evre-3**: Nekrotik kemiğin ya da bir fistülün açığa çıktığı duruma ağrı, enfeksiyon eşlik eder. Ayrıca bir veya daha fazla bölgede (alveol kemiği, mandibula alt kenarı, ramus mandibula, maksiller sinüs, zygoma bölgesi) görülen nekrotik kemik, patolojik fraktür, ekstraoral fistül, oro-antral ve/veya oro-nasal bağlantı ya da çene kemiklerinde rezorbsiyona sebep olur.

Mandibula, BRONJ'un en çok etkilediği alan olup, maksillada da görülmektedir. Ancak BRONJ, her iki çene kemiğini de aynı anda etkileyebilmektedir. Hastalığın oluşmasında ve yayılmasında pek çok faktör vardır. Bunlar, ilacın yapısı, lokal ve sistemik faktörler, ilacın dozu, kullanım süresi ve ilacın absorbsiyon oranı olarak sayılabilir. Nekroz kendiliğinden ortaya çıkabildiği gibi dento-alveoler cerrahi girişimler, protez travmaları ve periodontal hastalık gibi durumlar başlıca tetikleyici unsurlar olarak düşünülebilir.[1]

Bu çalışmada, BRONJ görülen hastalarda, hastaların demografik özelliklerini, BRONJ'u tetikleyen faktörleri ve tedavi seçeneklerine göre sonuçları değerlendirmek amaçlanmıştır.

## MATERYAL VE METOD

Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği tarafından belirlenen kriterlere göre BRONJ tanısı alan hastalar çalışmaya dahil edilmişlerdir.[4] Anti-anjiyogenik ilaç alan kanser hastaları ve kanser olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmemişlerdir.

Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'na 2010-2013 yılları arasında başvuran ve BRONJ tanısı alan 97 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. 45 erkek ve 52 kadın hastada analiz edilen veriler yaş, cinsiyet, etken hastalık, tıbbi ve diş hekimliği geçmişi, etiyolojik faktörler, lokalizasyon, bifosfonatın uygulama yolu, klinik ve radyolojik bulgular olmuştur. Ayrıca tedavi stratejileri, tedavi sonuçları, lokal ve sistemik risk faktörleri de değerlendirilmiştir.

## BULGULAR

Mandibula en sık etkilenen kemikti. BRONJ etkenleri sırasıyla diş çekimi (44 hasta), protez travması (10 hasta) ve odontojenik enfeksiyon (7 hasta) olmuştur. 36 hastada ise etiyolojik etken belli değildir (Tablo-1). Bifosfonat kullanmayı gerektiren hastalıkların başında

meme CA olup bunu prostat CA, multipl myeloma, akciğer CA, renal CA, metastatik sarkoma, kolon CA, larinks CA ve tiroid CA izlemiştir. BRONJ tanısı alan hastaların çoğunluğunu kadın hastalar oluşturmuştur (Kadın 52-Erkek 45). Hastalarda 24-83 yaş aralığı olup ortalama yaş, 61.21' dir.

BRONJ daha çok mandibulada gözlenmiştir. 68 hastada yalnızca alt çenede BRONJ görülürken 19 hastada üst çene etkilenmiştir. 10 hastada da ise birden fazla sahada izlenmiştir.

| | |
|---|---|
| TOPLAM HASTA SAYISI | 97 |
| ORTALAMA YAŞ | 61,21 (24-83) |
| CİNSİYET | Kadın-52<br>Erkek-45 |
| HASTALIK | Meme kanseri-47<br>Prostat kanseri-17<br>Multipl myeloma-15<br>Akciğer kanseri-6<br>Böbrek kanseri-4<br>Metastatik sarkoma-1<br>Kolon kanseri-1<br>Nazofarinks kanseri-1<br>Tiroid kanseri-1 |
| BİFOSFONAT TİPİ | Intravenöz-93<br>Oral-4 |
| BRONJ LOKALİZASYONU | Mandibula-68<br>Maksilla-19<br>Birden fazla alan-10 |
| ETYOLOJİK FAKTÖR | Diş çekimi-44<br>İmplant-0<br>Protez-10<br>Bilinmeyen faktör-36<br>Odontojenik enfeksiyon-7 |
| KLİNİK VE RADYOLOJİK BULGULAR | Açığa çıkmış nekrotize kemik yüzeyi-91<br>Enfeksiyon-91<br>Ağrı-87<br>Ekstraoral fistül-6<br>Kırık-3<br>Oroantral bağlantı-1 |

**TABLO-1:** Hasta Özellikleri

Bifosfanatların uygulama yolu, PO uygulama yapılan 4 olgu hariç tümünde IV olmuştur.

Klinik ve radyolojik değerlendirmeye göre; ağrı, enfeksiyon ve açığa çıkmış kemik yüzeyi (Resim 1) hemen tüm vakalarda görülürken (87 hasta ağrı, 91 hasta enfeksiyon ve açığa çıkmış kemik yüzeyi), 6 hastada ekstraoral fistül, 3 hastada patolojik kırık ve 1 hastada ise oroantral ilişki izlenmiştir. Tüm bu değerlendirmeler ile birlikte 10 hasta evre-3, 87 hasta ise evre-2 aşamasında tedavi edilmiştir.

Hastaların tedavisinde Tablo-2'deki tedavi protokolü izlenmiştir. Antibiyotik, klorheksidin glukonatlı gargara kullanımı ve uygun hastalarda hiperbarik oksijen tedavisine rağmen iyileşme görülmeyen ve enfeksiyonun devam ettiği olgular operatif olarak tedavi edilmişlerdir. (Resim 2-3)

**TARTIŞMA**

Retrospektif çalışmamızda hedefimiz, metastatik kemik hastalığı tedavisinde yüksek dozda ve uzun süre bifosfonat kullanan hastaların demografik özelliklerini tanımlamak ve bu hastalarda BRONJ gelişimini tetikleyen faktörlerin varlığını irdelemektir.

Patolojik etki bakımından bifosfonatlar, pirofosfonatların analoğu olup osteoklast inhibisyonu ile kemik rezorpsiyonunu inhibe ederler. Bifosfonatlar kalsiyuma bağlanıp kemik matriksinde kolayca birikirler. Yarılanma ömrü 12 yıla kadar çıkabilir. Kemik rezorpsiyonu olduğunda bifosfonatlar, kemikten ayrılır ve yeni remodele olan kemiğe bağlanır ya da osteoklastlar aracılığı ile fagosite edilirler. [5]

Bifosfonatların, osteoklastik öncü maddelerin diferansiyasyonunu inhibe ettikleri, osteoklastların apoptozisini indükledikleri ve osteoblastlardan osteoklastik inhibisyon faktörünün salınımını uyardıkları öne sürülmektedir.[6] Bifosfonatlar, normal kemik iyileşmesini bozarak, özellikle kronik travma varlığında açığa çıkmış kemik yüzeyi ile nekroz oluşturabilir.[3]

Bisfosfonatların başlıca yan etkileri; mide rahatsızlıkları, özofagus enflamasyonu ve erozyonu, ateş ve grip belirtileri, elektrolit dengelerinde bozulma, kas ve kemik ağrılarıdır. Onkologların intravenöz bisfosfonatları çok yüksek dozlarda kullanmaları nedeniyle çenelerde osteonekroz gelişebilmektedir. Bu durum, ağız boşluğunda maksilla ya da mandibulada kemiğin açığa çıkması sonucunda, klinikte sarı-beyaz renkli tipik görüntü olarak saptanır.[6] BRONJ, bugün dünyada pek çok onkoloji ve maksillofasiyal cerrahi kliniklerinde görülmektedir. BRONJ patolojisi çok iyi anlaşılamazken pek çok faktörün etki ettiği bilinir. Kemik remodelasyonunun baskılanması osteonekroz gelişimini artırabilir ve yetersiz osteoklastik aktivite sonucu da kemik iyileşmesi bozulur. Enfeksiyon, BRONJ gelişiminde ana faktördür. Polimorf nüveli lökositler ve bakterilerin toplanması BRONJ görülen dokularda her zaman vardır. Bakteriler kemik rezorpsiyonunu stimule eder ve kemik nekrozu oluşur. Bakteriler, lokal osteoliz sonucunda sitokinlerin üretimi

aracılığı ile kemik rezorpsiyonunu artırabilir.[7] 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.[6] Tüm bu açıklamalara rağmen bifosfonatların osteonekroz gelişiminde kemik metabolizmasındaki etkisi tam olarak bilinmemektedir. Diş çekimi veya ağız içi travmaların BRONJ'u tetikleyen önemli faktörler olduğu bilinmektedir.[1,6,8-13]

Konservatif Tedavi Yaklaşım

- Onkoloji konsültasyonu ve bisfosofonat kullanımına ara verilmesi
- Palyatif tedavi ve enfeksiyon kontrolü
  Palyatif tedavi: Hastanın gereksinimine göre ağrı kesici ilaç kullanımı
  Antibiyotik kullanımı: 500mg Amoksilin PO 3x1 veya penisilin alerjisi var ise 150mg Klindamisin PO 3x1
- Klorheksidinli gargara(%0.02):4x1
- Mobil sökestre varlığında yara debridmanı ve SF ile irrigasyon

1-3 aylık kontroller

Klinik değerlendirme: Ağrı, enfeksiyon bulguları,sinüs drenajı, dişlerde mobilite

Radyolojik değerlendirme: İlerleyen kemik destrüksiyonu, sökestr

Hastanın BRONJ semptomlarının tedavisi → Konservatif tedaviye devam

İlerleyen BRON Jsemptomları → Cerrahi küretaj / rim rezeksiyon

- Preoperatif antibiyoterapi: Amoksilin 1 g ya da klindamisin 600mg
- Cerrahi küretaj: Tüm nekrotik kemiğin ve ilgili dişlerin rezeksiyonu veya küretajı, kemik kenarlarının düzeltilerek primer kapatılması
- Postoperatif antibiyoterapi: 500mg Amoksilin PO 3x1 veya penisilin alerjisi var ise 150mg Klindamisin PO 3x, en fazla 10 gün
- Postoperatif oral hijyen önlemleri

Hasta takipi

Post-operatif takip: Sırasıyla 1,2,3,4,12 hafta aralarla 1 yıla kadar

1 yıl sonunda radyolojik tetik

**TABLO-2**:Tedavi yaklaşımı

Bu gözlem bifosfonat kullanımının osteoklastik aktivite üzerinde değişiklik yaparak diş çekimi ya da ağız içi travma sonrası iyileşmeyi geciktirmesi ile ilişkilidir. Diğer çalışmalarla uyumlu olarak BRONJ'u tetikleyen lokal etiyolojik faktörleri sırasıyla (%45) diş çekimi, (%37) bilinmeyen faktör, (%10) protez kullanımı ve (%7) odontojenik enfeksiyon olarak gözlemledik.

Pek çok çalışmada[1,3,4,10] BRONJ'un daha çok kadınlarda ve meme kanseri olgularında izlendiği belirtilmiştir. Gerçekleştirdiğimiz çalışmamızda da BRONJ en sık meme kanseri (%48) olgularında saptanmıştır. Sırasıyla prostat kanseri (%17), multipl myelom (%15), akciğer kanseri (%6), böbrek kanseri (%4), metastatik sarkoma (%1), kolon kanseri (%1), tiroid kanseri (%1) ve nasofarinks kanseri (%1) izler. Bu durum, kadınlar arasında kemik metastazı ile karakterize en çok görülen malignitenin meme kanseri olması ve bu hastalığın tedavisi için genellikle antirezorptif tedavi uygulanması ile açıklanabilir.



Resim 1: Ağız içi görüntü (Evre 2)



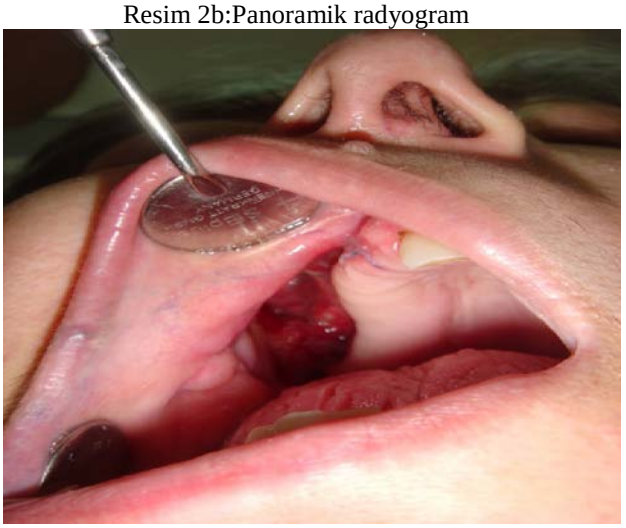
Resim 2a:Ağız içi görüntü (Evre 3)

Çok geniş bir yaş aralığında (24-83) BRONJ görülebilse de ortalama yaş aralığı 61,21 olarak çalışmamızda hesaplanmıştır. Yapılan çok sayıda çalışmada da ortalama yaş aralığı 60 üzeri bulunmuştur.[1-5,8,13-16]

Sıklıkla çalışmalar BRONJ'un mandibulayı maksillaya oranla daha fazla etkilediğini göstermiştir.[1,4-9,11] Bizim vakalarımızda da bu sonuçlarla uyumlu olarak %70 oranında mandibulada BRONJ izlenirken %19 oranında maksillada görülmüştür. Mandibulada vaskülaritenin maksillaya oranla daha az olması BRONJ tutulumunun yüksek düzeyde görülmesine yol açmaktadır.



Resim 2b:Panoramik radyogram



Resim 2c:Postoperatif görüntü

Bifosfonatın intravenöz alınmasından hemen sonra BRONJ gelişme olasılığı oral olarak bifosfonat alanlara göre daha fazladır. Bifosfonatın oral uygulaması ilacın kemik yan etkilerini azaltırken, intravenöz uygulama yan etkileri önemli ölçüde artırmaktadır.[2-4,10,13-16] Hastalarımızda genellikle kanser nedeniyle tedavi amaçlı yüksek dozlarda intravenöz bifosfonat

uygulaması (% 95) sonucu BRONJ görüldüğü kaydedilmektedir.

Ruggiero [4] ve Efeoglu[10] çalışmalarında hastaların genellikle BRONJ'un 2 ya da 3. Evresinde kliniklere başvurduklarını belirtmişlerdir. Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği tarafından belirlenen kriterleri temel alarak gerçekleştirdiğimiz çalışmamızdaki klinik bulgularda hastalarımızın genellikle BRONJ'un 2. ya da 3. (Resim1) evresinde kliniğimize müracaat ettiklerini saptadık.

Duarte ve arkadaşları da yaptıkları çalışmada BRONJ'un ilerleyen safhalarında yoğun ağrı, açığa çıkmış nekrotik kemik yüzeyi, parestezi ve mukoza ülserasyonlarıyla karşılaşmışlardır.[1]



Resim 3a:Ağız içi görüntü-sol (Evre 3)



Resim 3b: Ağız içi görüntü-sağ (Evre 3)

Bagan ve arkadaşları çalışmalarında, BRONJ gelişen hastalarında genellikle açığa çıkmış nekrotik kemik yüzeyi ile karşılaşırken nadiren ağrı ve intraoral fistül saptamışlardır. [8] Rabelo ve arkadaşları ise hasta grubunda, ağrı, enfeksiyon, intra ve extraoral fistül, açığa çıkmış nekrotik kemik yüzeyi ve nadir de olsa patolojik kırık ile karşılaşmıştır.[13]

Çalışmamızda klinik ve radyolojik olarak sıklıkla enfeksiyon (%93), açığa çıkmış nekrotik kemik yüzeyi (%93), ağrı (%89), kırık (%3), ekstraoral fistül (%6), oroantral fistül (%1) bulgularını saptadık.



Resim 3c:Postoperatif görüntü

Tedavi stratejisi geliştirirken hastaya ait tüm durumlar değerlendirilmelidir.[9] Konservatif tedavi ve cerrahi müdahalenin BRONJ tedavisinde yetersiz kaldığı durumlarda hiperbarik oksijen tedavisi destekleyici tedavi olarak kullanılabilir.[11] Biz de hastalarımıza güncel tedavi seçeneklerini sunarak bilgilendirilmiş ve gönüllü olurları doğrultusunda tedavilerini yönettik.

**SONUÇ**

Günümüzde giderek artan, özellikle kanser hastalarında uzun süre bifosfonat ya da denosumab kullanımına bağlı BRONJ gelişmesi, bu hastalarda önlem alınmasını gerektirmektedir. Oluşacak ileri düzey BRONJ' un önlenmesi ancak onkolog ve diş hekiminin işbirliği ve farkındalığı ile ilaç uygulaması yapılmadan önce ve sırasında iyi bir oral hijyen sağlanması ve tedbirlerin alınması ile gerçekleşir.

**KAYNAKLAR**


1. Duarte LFSM, Reis HB, Tucci R, Dib LL. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: analysis of a case series at a dental school. Spec Care Dentist 2014;34(2):77-83
2. Rogers SN, Palmer NOA, Lowe D, Randall C. United Kingdom nationwide study of avascular necrosis of the jaws including bisphosphonate-related necrosis. British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery 2015;53:176-182
3. Kajizono M, Sada H, Sugiura Y, Soga Y, Kitamura Y. Incidence and risk factor of osteonecrosis of the jaw in advanced cancer patients after treatment with zoledronic acid or denosumab:A retrospective cohort study. Biol. Pharm. Bull.2015;38(12):1850-1855
4. Ruggiero SL, Kohn N. Disease stage and mode of therapy are important determinants of treatment outcomes for medication-related osteonecrosis of the jaw. J Oral Maxillofac Surg 2015;73: 94-100
5. Kim TH, Seo WG, Koo CH, Lee JH. Evaluation of the predisposing factors and involved outcome of surgical treatment in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw cases including bone biopsies. J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2016;42: 193-204
6. Ergün S, Güneri P, Koca H. Çene kemiklerinin yeni tehlikesi: Bifosfonatlar. Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi 2008;11(2):134-139
7. Khan A, Morrison A, Cheung A, Hashem W, Compston J. Osteonecrosis of the jaw(ONJ):diagnosis and management in 2015.Osteoporos Int.2016;27: 853-859
8. Bagan J, Peydro A, Calvo J, Leopoldo M, Jimenez Y, Bagan L. Medication-related osteonecrosis of the jaw associated with bisphosphonates and denosumab in osteoporosis.Oral Diseases 2016; 22:324-329
9. Matsuo A, Hamada H, Kaise H, Chikazu D, Yamada K, Kohno N. Characteristics of the early stages of intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in patients with breast cancer. Acta Odontologica Scandinavica 2014;72: 656-663
10. Efeoglu C, Aydogdu I, Koca H, Seckin T, Saydam G.Management of bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws (BRONJ ):A retrospective clinical study.Turkiye Klinikleri J Med Sci 2016;36(4):199-203
11. Efeoglu C, Cetingül E, Koca H, Unal T. Bifosfonata bağlı osteonekroz:Olgu sunumu ve literatür derlemesi. Turkiye Klinikleri J Dental Sci 2010;16(3):257-267
12. Gaudin E, Seidel L, Bacevic M, Rompen E, Lambert F. Adjusted protocol for dental extractions in oncology patients taking anti-resorptive drugs may reduce occurence of medication-related osteonecrosis of the jaw.Evidance-Based Dentistry 2016;17:14-15
13. Rabelo GD, Assunçao JNR, Chavassieux P, Soares HA, Alves FA, Lemos CA. Biphosphonate-related osteonecrosis of the jaws and its array of manifestations. J. Maxillofac. Oral Surg.July-Sept 2015;14(3):699-705
14. Park W, Kim NK, Kim MY, Rhee YM, Kim HJ. Osteonecrosis of the jaw induced by oral administration of bisphosphonates in Asian population:five cases. Osteoporos Int.2010;21:527-533
15. Lee JK, Kim KW, Choi JY, Moon SY, Kim SG, Kim CH, Kim HM, Kwon YD, Lee DK, Min SK. Bishosphonates-related osteonecrosis of the jaw in Korea:a preliminary report.J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg 2013;39:9-13
16. Kim JW, Jeong S, Kim SJ, Kim YS. Perceptions of medical doctors on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. BMC Oral Health 2016;16: 92-96



**Yazışma Adresi:**

Uzman Dr. Aylin SİPAHİ ÇALIŞ
Ege Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi AD
Bornova-İzmir-Türkiye
0232-38811108
aysipahi@gmail.com