

Çene Kemiklerinin Bisfosfonatlara Bağlı Osteonekrozunda Teşhis ve Tedavi Yaklaşımları

Diagnostic and Therapeutic Approaches to Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the jaw

Yakup ÜSTÜN*, Özgür ERDOĞAN**

Özet

Son yıllarda özellikle osteoporöz tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanan bisfosfonatlar ayrıca kemik malignansilerine bağlı hiperkalseminin tedavisinde, meme ve prostat kanserlerindeki kemik metastazlarının engellenmesinde ve multiple myelomadaki osteolitik lezyonların tedavisinde kullanılmaktadırlar. Bisfosfonat grubu ilaçların ilgili hasta grubunun tedavisinde oynadıkları önemli rol tartışılmazdır ancak tedavi sırasında ve sonrasında özellikle çene kemiklerinde istenmeyen yan etkileri görülebilmektedir. Çene kemiklerinde osteonekroz vakaları sıklıkla damar içi (IV) formda bisfosfonat kullanan hastalarda görülse de, oral bisfosfonat kullanımına bağlı da osteonekroz geliştiğine dair kanıtlar mevcuttur. Bu makalede bisfosfonata bağlı çene kemiklerinde gelişen osteonekrozun teşhis ve tedavi yaklaşımı gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Bisfosfonat, Maksilla, Mandibula, Osteonekroz

Abstract

Bisphosphonates, which are widely used for the treatment of osteoporosis, are also used for reducing hypercalcemia due to bone malignancies, for preventing bone metastases of breast and prostate carcinoma and for the treatment of osteolytic lesions in multiple myeloma. The beneficial role of bisphosphonates in the target diseases is indisputable; however, during or after the medication undesired side-effects may be seen especially in the jaw bones. Although many cases of bisphosphonate related osteonecrosis of jaws are associated with intravenous use of bisphosphonates, there is also evidence that jaw osteonecrosis may occur with oral bisphosphonate treatment. In this article the diagnosis of bisphosphonate related osteonecrosis of jaws and its management have been reviewed.

Key Words: Bisphosphonate, Maxilla, Mandible, Osteonecrosis

* Yrd. Doç. Dr., Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

** Dt., Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

Giriş

Bisfosfonatlar, kemik rezorpsiyonunu engellediği bilinen endojen pirofosfatazların analoglarıdır ve tıp alanında kullanımları yaklaşık 30 yıllık bir geçmişe sahiptir.¹ Kimyasal yapısında karbon atomuna bağlı iki fosfor atomu bulunur. Kemik dokusuna olan çekim güçlerini negatif yüklü fosfat gruplarına borçludurlar.

Kemik metabolizması üzerine farklı etki mekanizmaları vardır. Bunlar; hidroksil apatitin çözülmesini engellemek, kemik iliği hücrelerinin osteoklastlara dönüşmesini önlemek, osteoklast fonksiyonunu basılamak ve osteoklastların apoptozisini uyarmak olarak sıralanabilir.^{2,3}

Bisfosfonatların Genel Kullanım Alanları

Bisfosfonatlar günümüzde geniş bir kullanım alanına sahiptirler. Osteoporöz tedavisinde, Paget hastalığı gibi kemiğin metabolik bozukluklarında, meme ve prostat kanserlerinde kemik metastazını engellemek amacıyla, multiple myeloma da görülen osteolitik kemik lezyonlarının engellenmesi amacıyla, kemiklerdeki malignensiye bağlı hiperkalsemi tedavisinde, yine kemik malignensilerinde oluşabilecek patolojik kırıklardan korunmak ve buna bağlı oluşan ağrının tedavisinde kullanılmaktadırlar.

Bisfosfonatlar yapılarında azot atomunun bulunup bulunmamasına göre, azotlu bisfosfonatlar ve azotsuz bisfosfonatlar olmak üzere iki ana gruba ayrılırlar. Azotlu bisfosfonatlar azotsuz gruba göre daha potenttirler. Günümüzde yaygın olarak kullanılan olan bisfosfonatların isimleri, kullanım alanları ve göreceli etkinlikleri tablo 1 de verilmiştir.

Kemik ile ilgili malignensilerde bisfosfonatların yüksek etkinliğe sahip olan tipleri damar içi (IV) yoldan kullanılmaktadırlar. Amerikan Yiyecek ve İlaç Kurumu (FDA) 2001 yılında IV pamidronate uygulanmasını ve 2002 yılında IV zoledronik asit uygulanmasını onaylamıştır.⁴

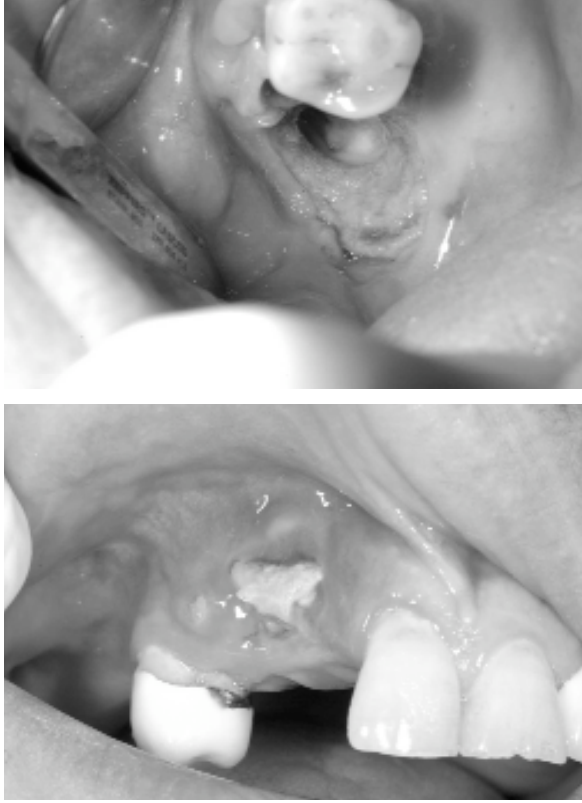
Bisfosfonatların Çene Kemiklerindeki Etkileri

Bisfosfonatların çene kemiklerinde osteonekroza yol açtığına ilişkin ilk vakalar Amerika Birleşik Devletleri'nde oral ve maksillofasiyal cerrahlar tarafından rapor edilmiştir. Bu konudaki ilk rapor 2003 yılında Marx³ tarafından yayınlanmıştır. Bundan 1 yıl sonra Ruggiero ve ark⁵. 63 vakalık bir seri yayınlamışlar ve çeşitli sebeplerden dolayı bisfosfonat kullanan hastalarda meydana gelen kemik nekrozunun tedavi seçeneklerini inceleyerek, cerrahi debridman ve hiperbarik oksijen tedavisinin bu lezyonların tedavisinde yeterli olmadığı bildirmişlerdir.⁵ Migliorati ve ark⁶. yayınladıkları 18 hastalık raporda pamidronate veya zoledronik asit kullanan hastalarda oral cerrahi işlemleri takiben veya spontan olarak kemik nekrozu geliştiğini bildirmişlerdir. Bu tarihten sonra birçok araştırmacı benzer vaka serileri yayınlamıştır.⁷⁻⁹

Bisfosfonatlara bağlı çene kemiklerinin osteonekrozu (BBÇO), klinik olarak spontan gelişebileceği gibi, herhangi bir oral cerrahi sonrası veya bir patoloji sonrası da gelişebilir. Bu osteonekroz ağız içerisinde avasküler kemik ekspozu olarak görülür (Resim 1,2). Beraberinde enfeksiyon ve ağrı gelişebilir ya da kemik ekspoz sahası asemptomatik kalabilir.

İsim Etkinliği	Kullanım Endikasyonu	Azot Atomu İçermesi	Kullanımı	Göreceli
Etidronate	Paget Hastalığı	Hayır	Oral	1
Tiludronate	Paget Hastalığı	Hayır	Oral	50
Alndronate	Osteoporosis	Evet	Oral	1,000
Risedronate	Osteoporosis	Evet	Oral	1,000
Ibandronate	Osteoporosis	Evet	Oral	1,000
Pamidronate	Kemik Malignensileri	Evet	IV	1,000-5,000
Zoledronate	Kemik Malignensileri	Evet	IV	10,000

Tablo 1. Günümüzde Kullanılan Bisfosfonatlar ve Kullanım Alanları⁴



Resim 1-2. Bisfosfonat (zoledronik asit) kullanımına bağlı gelişmiş osteonekroz görüntüleri

Amerikan Oral ve Maksillofasial Cerrahi Derneği yayınladığı durum değerlendirme raporunda BBÇO tanısı konulabilmesi için hastalarda aşağıda belirtilen 3 şartın birlikte olması gerektiğini bildirilmiştir;⁴

- 1) Halen ya da önceki bir tarihte bisfosfonat tedavisi almış olmak
- 2) Çene yüz kemiklerinin herhangi bir bölgesinde 8 haftadan uzun süreli ekspoz ve nekrotik kemik sahasının bulunması
- 3) Çene yüz bölgesinde radyoterapi hikayesinin olmaması

Kullanılan bisfosfonatın çeşidinin ve uygulama şeklinin BBÇO gelişme riski üzerine önemli etkisi bulunmaktadır. Genel olarak ilaca maruz kalma süresinin uzamasının hastalığın gelişme riskini arttırdığı kabul edilmektedir.⁴ Günümüzde kullanılan en potent bisfosfonat grubu ilaç olan zoledronic asit kullananlarda osteonekroz gelişme riski diğer bisfosfonatları kullanan hastalara oranla daha fazladır.^{10,11} Ayrıca bisfosfonatın damar içi yoldan alın-

ması, oral yoldan alınmasına oranla osteonekroz gelişme riskini yaklaşık olarak 80 kat arttırmaktadır.⁴ Çene-yüz bölgesinde herhangi bir cerrahi müdahalenin yapılması BBÇO gelişmesini tetikleyen önemli bir etkidir. Osteoklastik aktivitenin yavaşlaması veya durmasına bağlı olarak kemiğin kendisini yenileyememesi, cerrahi sahada kemik ve yumuşak doku iyileşmemesine neden olacak ve cerrahi girişim kemik ekspozu ile sonuçlanacaktır. Diş çekimi, dental implant, kemiği ilgilendiren periodontal cerrahi ve periapikal cerrahi uygulanan hastalarda BBÇO gelişme insidansının spontan gelişmeye oranla 7 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir.¹² Hastalığın gelişmesini tetikleyen diğer önemli bir etken çene kemiklerinde gelişen lokal patolojilerdir. Periodontal veya periapikal abse benzeri lokal patolojilerin varlığının BBÇO gelişme insidansını 7 kat arttırdığı bildirilmiştir.¹³

BBÇO, kanlanması üst çeneye kıyasla daha az olan ve daha kompakt yapıya sahip olduğu bilinen alt çene kemiğinde, üst çeneye oranla 2 kat daha fazla görülmektedir.¹⁴ Üzerinde mukoza kalınlığı azalmış olan mandibuler veya maksiller torus alanları ile mylohyoid sırt bölgeleri BBÇO'nun en sık görüldüğü alanlardır.

Artan yaş ile beraber BBÇO gelişme riskinin artacağı düşünülmektedir. Bardos ve arkadaşları¹² IV Bisfosfonat kullanan hastalarda her 10 yıl için BBÇO gelişme riskinin %9 oranında arttığını bildirmişlerdir. Şu ana kadar yapılmış çalışmaların batı ülkelerinden çıkmış olması BBÇO'nun beyaz ırkta daha fazla geliştiği yönünde bir izlenim oluşturmaktadır. Ancak, IV bisfosfonatların kullanımlarının ilk defa batı ülkelerinde başlamış olması ve gelişmekte olan ülkelere de bu problemin daha geç fark ediliyor olması bunun sebebi olabilir. Yakın dönemlerde gelişmekte olan ülkelere de benzer vaka serilerinin bildirilmesi beklenmektedir.

IV bisfosfonatların kullanım gerekçesinin de BBÇO gelişme riskinde önemli bir etken olduğu bilinmektedir. BBÇO, bisfosfonat kullanan hastaların içerisinde en çok multiple myelomalı hastalarda görülmekte ve bunu meme karsinoması nedeniyle kullananlar takip

etmektedir. Diğer gerekçelerle IV bisfosfonat kullananlarda hastalığın gelişme riski açısından herhangi bir farklılık bulunmamaktadır.¹³

Henüz kesinlik kazanmamakla beraber bisfosfonat tedavisi ile birlikte diyabet hastalığı, sigara, kortikosteroid kullanımı, kötü ağız hijyeni, alkol, kemoterapi ilaçlarının kullanılması BBÇO gelişme riskini artırıcı etkilerinin olabileceği düşünülmektedir.⁴

Osteoporoz tedavisinde östrojen kullanıma bağlı birçok komplikasyonun ve yan etkinin gelişmesi nedeni ile günümüzde osteoporoz tedavisi için oral bisfosfonatların kullanımı tercih edilmektedir. Osteoporoz tedavisinde ülkemizde sıklıkla oral yoldan Alendronat (Fosamax, Merck Sharp & Dohme İlaçları Ltd. Şti., İstanbul) reçete edilmektedir. Oral alendronat kullanan hastalarda BBÇO gelişme insidansı ile ilgili yeterli yayın bulunmamakla beraber; insidansın %0,01–0,04 arasında yer aldığı düşünülmektedir.⁹ Bu oran diş çekimini takiben %0,34'lere kadar çıkmaktadır. Dolayısıyla oral bisfosfonat kullanımı da BBÇO gelişmesi açısından risk oluşturmaktadır. Özellikle ilacın 3 yıldan daha uzun süre kullanılması ve hastaya herhangi bir sebeple ek olarak kortikosteroid tedavisi verilmesi riski arttırmaktadır.⁴

Bisfosfonat Tedavisi Altında Olan Hastalara Yaklaşım

Bisfosfonat kullanan hastalara yaklaşımda genel amaç, çene kemiklerinde osteonekroz gelişmesini engellemek, eğer bir osteonekroz gelişmiş ise ağrı ve enfeksiyonu kontrol altına almak ve osteonekrozun daha fazla ilerlemesini engellemektir. Eğer mümkün ise IV bisfosfonat tedavisine başlamadan önce hastalar detaylı bir dental muayeneden geçmelidir. IV bisfosfonat tedavisine başlayacak olan hastalara yaklaşım çene-yüz bölgesine radyoterapi alacak hastalara yaklaşım ile benzer şekilde olmalıdır.⁴ Bu gruptaki hastalarda;

- 1) Restore edilemeyecek dişler çekilmeli
- 2) Kemik çıkıntıları ve toruslar düzeltilmeli
- 3) Mukozal retansiyonlu dişler ve kökler çekilmeli
- 4) Periodontal ve endodontik tedaviler tamamlanmalı

5) Hareketli protezlerin uzun kenarları, özellikle mylohyoid sırt bölgesinde kısaltılmalı ve yumuşak dokunun ince olduğu alanlarda protez iç yüzeyinde aşındırma ve gerekiyor ise yumuşak astar materyali ile besleme yapılmalı,

6) İlaç tedavisine başlamadan önce kemik ve yumuşak doku iyileşmesi sağlanmış olmalıdır

Halen IV bisfosfonat kullanmakta olan asemptomatik hastalarda diş çekimi ve herhangi bir dentoalveoler cerrahinin yapılmasından kaçınılmalıdır. İleride diş çekimi veya periodontal cerrahi gereksinimini ortadan kaldırmak için hastanın bu konuda eğitimi gerekmektedir. Hastanın ağız temizliğini en üst seviyede tutması önemlidir. Restore edilemeyecek durumdaki dişlerin çekimleri yerine endodontik tedavileri tercih edilmelidir.

Oral bisfosfonat kullanan hastalarda diş çekimi ya da oral cerrahi uygulaması kontrendike değildir. Ancak BBÇO açısından hasta bilgilendirilmelidir. 3 seneden daha uzun süreli bisfosfonat kullananlarda ve ilave olarak kortikosteroid kullananlarda risk artmakta olduğundan bu hastalarda tedavi protokolünde değişiklik yapmak gerekmektedir. Oral bisfosfonatları kullanmayı kesmek veya tedaviye ara vermek ilacın kemik metabolizması üzerine etkilerini büyük ölçüde azaltmaktadır.⁴ Üç yıldan uzun süredir oral bisfosfonat kullanan veya beraberinde kortikosteroid tedavisi alan hastalarda oral cerrahi müdahale yapmak gerekirse, kullandığı ilaç 3 ay önce kesilmelidir.⁴ İlaça tekrar başlamak için kemik ve yumuşak doku iyileşmesinin tamamlanmış olması gerekmektedir. Dental implant yerleştirilmiş hastalar yılda 4 defa kontrole çağırılmalı ve cerrahi bölgede oluşmuş kemik ekspoz alanları açısından değerlendirilmelidir.⁴

Bisfosfonat kullanımına bağlı kemik nekrozu tedavisi radyoterapiye bağlı osteonekroza kıyasla daha karmaşıktır. BBÇO'nda kemiğin tamamında tutulum olduğu için nekrotik kemiği aşındırmakla iç yüzeyde kanlanan, canlı ve iyileşme potansiyeli olan kemik ile karşılaşamayacaktır. Ayrıca kemik iyileşmesinin olmaması yumuşak dokunun da iyileşmesine izin vermeyecektir. Eğer ekspoz kemik üzerinde sivri

kenarlar varsa kemikteki açıklığı büyütmecektir. şekilde kontur düzeltilmesi yapılmalıdır. Nekroze olmuş kemik tamamen hareketli ve çevreden izole hale gelmiş ise çıkartılabilir; ancak bu şekilde atılma eğiliminde olmayan nekroz alanlara yapılan cerrahi müdahaleler sıklıkla durumun daha da kötüye gitmesine sebep olmaktadır.⁹ Kemik nekrozu olmayan alanlarda yapılacak diş çekimlerinden ve oral cerrahi müdahalelerden kaçınılmalıdır, ancak nekroz kemik sahasında bulunan semptomatik dişlerin çekilmesinde sakınca yoktur. Zaten gelişmiş olan osteonekrozun diş çekimi ile alevlenmesi beklenmemektedir.

Çene kemiklerinde osteonekroz gelişmiş olan hastalar, enfeksiyon varlığı ve ağrı kontrolü açısından değerlendirilmelidir. Eğer enfeksiyon bulgusu yok ise, antibiyotik tedavisine başlamak gereksizdir. Ekspoz alanda dirençli ya da dirençsiz enfeksiyon varsa antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Penisilin, klindamisin ya da sefazolin gibi geniş spektrumlu oral antibiyotik tedavisi tercih edilmelidir.⁴ Isırcı durumlarda kültür-antibiyoqram sonucuna göre kombine antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. Direnç kesilinceye kadar antibiyotik tedavisi devam etmelidir. Bazı vakalarda ömür boyu oral penilisilin kullanılması dahi gerekli olabilmektedir.⁹

BBÇO gelişmiş hastalarda ağrı kontrolünü sağlamak tedavinin önemli bir parçasını oluşturmaktadır. Hastalığın kronik olması ve reçete edilecek ağrı kesicinin belki de hayat boyu kullanılacak olması nedeni ile ilaç seçiminde dikkatli olmak gereklidir. Ülkemizde ve dünyada en sık reçete edilen ilaçlar sıralamasında en ön sıralarda bulunan steroid yapıda olmayan antienflamatuar ilaçların uzun süreli kullanımlarının gastrointestinal irritasyon, aplastik anemi, agranulositosis, renal toksisite ve kardiyovasküler etkileşimler gibi çok ciddi komplikasyonları olduğu bilinmektedir.¹⁵ Parasetamol ile kombine edilmiş narkotik analjezikler, steroid yapıda olmayan antiinflamatuarlar ile karşılaştırıldıklarında daha güvenilir ve etkin bir ağrı kontrolü sağlamaktadır.¹⁶

Enfeksiyonun devamı ve kemik nekrozunun ilerlemesi hastalığı tedavisini oldukça güçleştirebilmektedir.

Kemik ekspozu ve nekrozu ile birlikte gelişen enfeksiyonlara eklenen ekstraoral fistül oluşumu, mandibuler bazise kadar ilerlemiş kemik yıkımı ve patolojik fraktür gelişmesi durumlarında cerrahi debridman ya da rezeksiyon ve beraberinde geniş spektrumlu antibiyotik tedavisine başlamak gerekmektedir. BBÇO sonrası gelişen patolojik mandibula fraktürlerinde segmental rezeksiyon ve aynı seansta rekonstrüksiyon plakları ile onarım önerilmektedir.⁴ Verici sahada oluşabilecek potansiyel komplikasyonlar ve başarı şansının düşük olması nedeni ile otojen kemik ile rekonstrüksiyon yapılması tartışmalı bir konudur.

Oral bisfosfonat kullanan hastaların kullandıkları ilacın yapılacak işlemde 3 ay önce kesilmesi önemli yarar sağlarken, IV bisfosfonat tedavisine devam eden ve BBÇO gelişmiş hastalarda bisfosfonat tedavisini kesmenin kısa sürede bir faydası beklenmemektedir, çünkü bisfosfonatların kemik içerisindeki yarılanma sürelerinin 10 seneye kadar çıktığı bilinmektedir.¹⁷ Ancak IV bisfosfonat tedavisini sona erdirmenin orta ve uzun vadede osteonekrozun ilerlemesini durdurmak ve stabil hale getirmede faydalı olabileceği düşünülmektedir.⁴ Oral bisfosfonat tedavisini kesmek osteonekrozun tedavisinde ancak orta vadede etkilidir. Oral bisfosfonat kullanan ve BBÇO gelişmiş 50 hastada ilacın kesilmesinin 6-12 ay içerisinde spontan iyileşmeyi sağladığı görülmüştür.⁴

Sonuç

Bisfosfonatlara bağlı çene kemiklerinin osteonekrozu, diş hekimliğini direk olarak ilgilendiren ve tedavisinin yine diş hekimleri tarafından yapılması gereken bir problemdir. Ülkemizde, IV bisfosfonatların onkoloji hastalarında kullanılması Kuzey Amerika'dan daha geç dönemde gerçekleşmiştir. Dolayısıyla, ülkemizde BBÇO olguları ile daha geç dönemde karşılaşmaya başlanmıştır. IV bisfosfonat kullanmaya başlayacak olan ve kullanmakta olan hastalar ile BBÇO gelişmiş hastalara yukarıda tanımladığımız Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği tarafınca önerilen tedavi protokolüne uygun şekilde müdahale edilmelidir. Her ne

kadar BBÇO, IV bisfosfonat kullanımına bağlı gelişen bir problem olarak görülsede; günlük mesleki pratikte sıklıkla karşılaşılan oral bisfosfonat kullanan osteoporöz hastalarının da risk altında oldukları unutulmamalıdır. Günlük diş hekimliği pratiğinde sıklıkla karşılaşılan bu gruptaki hastalar bu konuda bilgilendirilmeli, yapılacak tedavilerin riskleri hastalarla detaylı olarak tartışılmalıdır.

Kaynaklar

- 1) Fleisch H, Russell RG, Francis MD. Diphosphonates inhibit hydroxyapatite dissolution in vitro and bone resorption in tissue culture and in vivo. *Science*. 165(899):1262-4, 1969.
- 2) Hellstein JW, Marek CL, Pharm BS. Bisphosphonate osteonecrosis (bis-phossy jaw): is this phossy jaw of the 21st century? *J Oral Maxillofac Surg*. 63:682-9, 2005.
- 3) 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*. 63:1567-75, 2005.
- 4) American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons Position Paper on Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaws, Approved by the Board of Trustees, 2006, Web Sites: http://www.aaoms.org/docs/position_papers/osteonecrosis.pdf
- 5) Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff S. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 62:527-34, 2004.
- 6) Migliorati CA, Schubert MM, Petersen DE, Seneda LM. Bisphosphonate-associated osteonecrosis of mandibular and maxillary bone. An emerging oral complication of supportive cancer therapy. *Cancer*. 104:83-93, 2005.
- 7) Dimitrakopoulos I, Magopoulos C, Karakasis D. Bisphosphonate-induced avascular osteonecrosis of the jaws: a clinical report of 11 cases. *Int. J. Oral Maxillofac Surg*. 35: 588-593, 2006.
- 8) Farrugia MC, Summerlin DJ, Krowiak E, Huntley T, Freeman S, Borrowdale R, Tomich C. Osteonecrosis of the Mandible or Maxilla Associated with the use of New Generation Bisphosphonates. *Laryngoscope*. 116(1):115-20, 2006.
- 9) 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*. 63:1567-75, 2005
- 10) Durie BGM, Katz M, Crowley J. Osteonecrosis of the jaws and bisphosphonates. *N Engl J Med*. 353:99, 2005.
- 11) Bamias A, Kastiris E, Bama C, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol*. 23:8580-7, 2005.
- 12) Badros A, Weikel D, Salama A. Osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients: clinical features and risk factors. *J Clin Oncol*. 24:945-52, 2006.
- 13) Hoff AO, Toth BB, Altundag K, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients receiving intravenous bisphosphonate therapy. *J Clin Oncol*. 24:8528, 2006.
- 14) Ruggiero SL, Fantasia J, Carlson E. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: background and guidelines for diagnosis, staging and management. *Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Radiol Endod*. 102(4):433-41, 2006.
- 15) Andrade C, Martinez A, Walker S. Comparative Safety Evaluation of Non-narcotic Analgesics?. *Journal of Clinical Epidemiology*, 51(12):1357-1365, 2006.
- 16) Slatkin N. Cancer-related pain and its pharmacologic management in the patient with bone metastasis. *J Support Oncol*. 4(2):15-21, 2006.
- 17) Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone*. 18(2):75-85, 1996.

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Yakup ÜSTÜN

Adres: Çukurova Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi

Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi AD

01330 Balcalı Yüreğir / Adana

Telefon: 0 322 338 63 54 / 0 532 509 25 26

Faks: 0 322 338 73 31

E-posta: yustun@cu.edu.tr