

# İlaç Kullanımına Bağlı Gelişen Çene Osteonekrozu: Tanımı, Önlenmesi, Tedavisi ve Güncel Yaklaşımlar

## Medication Related Osteonecrosis of the Jaws: Definition, Prevention, Treatment and Current Approaches

<sup>ID</sup> Damla SİVRİ<sup>a</sup>, <sup>ID</sup> Sibel ÇEBİ ATAĞ<sup>a</sup>, <sup>ID</sup> Sedat ÇETİNER<sup>a</sup>, <sup>ID</sup> Kübra ÖZTÜRK<sup>b</sup>, <sup>ID</sup> Begüm OKUR<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Gazi Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD, Ankara, TÜRKİYE

<sup>b</sup>Nuh Naci Yazgan Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD, Kayseri, TÜRKİYE

<sup>c</sup>Özel Dentgroup Dış Kliniği, Ankara, TÜRKİYE

**ÖZET** İlaç kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozu [medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)] hakkında ilk makale 2003 yılında yayımlandı. MRONJ, kemik metastazı veya osteoporoz için anti-tireozorptif veya antianjiyojenik ilaç alan hastalarda 8 haftadan uzun süre devam eden, maksillofasial alanda mevcut olan nekrotik kemikle karakterizedir. Osteonekroza, en sık çene kemikleri olmak üzere kalça ve diz kemiklerinde de rastlanmaktadır. MRONJ'ye neden olan ilaçlar, metastaz yapan malignansilerde, osteoporoz ve Paget hastalığının tedavisinde tercih edilmektedir. MRONJ vakalarının patofizyolojisi, henüz tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte bu durum, kemiğin "remodeling" mekanizmasının değişmesi veya kemik rezorpsiyonunun baskılanması, enfeksiyon, immün sistem yetmezliği, anjiyogenezin inhibisyonu, yumuşak doku toksisitesi, kronik mikrotravmalar ve D vitamini yetersizliğiyle açıklanabilmektedir. Önerilen cerrahi ve konservatif tedavi rejimlerinin uygulanması değişken başarı oranları sağlamıştır. Semptomatik tedavilerin başarısız kaldığı vakalarda, cerrahi debridman, enfekte dişin çekimi, oluşmuş nekrotik kemiğin rezeksiyonu gibi cerrahi girişimler gerekli olabilir. Cerrahi girişimlerin başarı şansını artırmak için piezocerrahi, lazer cerrahisi, plateletten zengin plazma uygulanması, lökosit ve plateletten zengin fibrin (L-PRF) kullanımı, ozon terapisi gibi yöntemler de ek tedavi olarak uygulanabilmektedir. MRONJ tedavisinde belki de en önemli basamak, risk grubundaki hastaları bilinçlendirmek ve MRONJ oluşumunu önlemektir. Mevcut literatürün en iyi kanıt incelemesine dayanan bu derleme, MRONJ'nin önlenmesi, yönetilmesi ve tedavi edilmesine yardımcı olacak açık pratik kılavuzlar ve yeni tedavi yöntemleri sunmaktadır. MRONJ'ye multidisipliner bir yaklaşım benimsenmeli, hastanın yaşam kalitesi ön planda tutulmalıdır.

**ABSTRACT** The first article about medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) was published in 2003. MRONJ is characterized by exposed necrotic bone in the maxillofacial area that persists for more than eight weeks in patients taking antiresorptive or antiangiogenic drugs for bone metastasis or osteoporosis. Osteonecrosis is most commonly seen in the bones of the jaw, hip and knee. Drugs that cause MRONJ are preferred for the treatment of metastasis malignancies, osteoporosis and Paget disease. Although the pathophysiology of MRONJ cases has not been fully elucidated yet, this may be explained by the alteration of bone remodeling mechanism or suppression of bone resorption, infection, inhibition of angiogenesis, soft tissue toxicity, immune system failure, chronic microtrauma and vitamin D deficiency. The application of the recommended surgical and conservative treatment regimens have returned variable success rates. In cases where symptomatic treatments fail; surgical procedures such as surgical debridement, extraction of infected tooth, resection of the necrotic bone may be necessary. To increase the chances of success of surgical interventions; piezosurgery, laser surgery, platelet rich plasma application, leukocyte and platelet rich fibrin use, ozone therapy can also be applied as additional treatment. This review, based on best evidence review of currently available literature provides clear practical guidelines and new treatment methods to help to prevent, manage and treat MRONJ. All inclusive, a multidisciplinary approach to MRONJ should be adopted, prioritizing patient's quality of life.

**Anahtar Kelimeler:** Çenenin bifosfonatla ilişkili osteonekrozu; osteonekroz; bifosfonatlar

**Keywords:** Biphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw; osteonecrosis; bisphosphonates

## TANIM VE TARİHÇE

Osteonekroz, kemiğin beslenmesinin çeşitli lokal ve sistemik uyarılarla kısa süreli veya devamlı olarak

bozulması sonucu kemik dokusunun canlılığını yitmesidir. En sık görüldüğü kemikler kalça, diz ve çene kemikleri olarak rapor edilmiş olsa da her kemikte görülebilmektedir.<sup>1</sup>

**Correspondence:** Damla SİVRİ

Gazi Üniversitesi Dış Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD, Ankara, TÜRKİYE/TURKEY

**E-mail:** damlasivri@yandex.com



Peer review under responsibility of Türkiye Klinikleri Journal of Dental Sciences.

**Received:** 18 Nov 2019

**Received in revised form:** 13 Mar 2020

**Accepted:** 25 Mar 2020

**Available online:** 20 Apr 2020

2146-8966 / Copyright © 2020 by Türkiye Klinikleri. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

İlaç kullanımına bağlı gelişen çene osteonekrozu [medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ)] ilk olarak Marx tarafından tanımlanmıştır. Çene kemiklerinde osteonekroza neden olan ilaçlar antirezorptif ve antianjiyojenikler olarak tanımlanmaktadır. Bu ilaçlardan, bifosfonatlar, metastaz yapan malignansilerde, osteoporoz ve Paget hastalığının tedavisinde sıklıkla tercih edilmektedir.<sup>2</sup>

2002 yılında Marx ve Stern, malign tümörlerin metastazı olduğundan şüphelendikleri, durumu cerrahi debridmanla daha kötüye giden ve şiddetinde artış görülen ekspoze kemik bulunan vakaları demografik ve histopatolojik olarak incelemiş ve bunların kemik nekrozu olduğunu düşünmüşlerdir. Ayrıca hastaların kemik depozitlerinin kontrolü amacıyla bifosfonat türevi olan pamidronat ya da zoledronat kullandıklarını bir ön rapor olarak kaydetmiş, ancak yayımlamamışlardır.<sup>2</sup> 2003 yılında ise maksilla ve mandibulada bifosfonat kullanımına bağlı gelişen osteonekroz, resmî olarak ilk kez yine Marx ve Stern tarafından 36 vaka dâhil edilerek yayımlanmıştır.<sup>3</sup>

2007 yılında Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği [American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons (AAOMS)], “Bifosfonatlarla İlişkili Çenelerin Osteonekrozu (Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw)” isimli tanım ve tedavi seçeneklerini içeren bir bildiri yayımlamıştır. 2009 yılında klinik vakaların artmasıyla bu bildiri güncellenmiştir, son olarak da 2014 yılında BRONJ olarak isimlendirilen bu klinik durum, bifosfonatlar dışında antirezorptif ve antianjiyojenik ilaçlarla da ilişkilendirilmesi nedeni ile MRONJ olarak düzenlenmiştir.<sup>4</sup> Bu AAOMS raporunun amacı, MRONJ'nin risk faktörlerinin değerlendirilmesi, MRONJ'ye sebep olabilen ilaçların kullanımlarının gerekliliğinin avantaj ve dezavantajlarının belirlenmesi, bu durumla karşılaşan hekimlere; MRONJ lezyonlarının ayırıcı tanıları, kullanılan ilacın öyküsü, koruyucu önlemler ve hastanın sistemik durumu göz önünde bulundurularak osteonekrozun devamı ve tedavisi konularında rehberlik edilmesini kapsamaktadır.<sup>4</sup>

Bu bildiriye 3 ana bulgu belirlenmiştir:

- Antirezorptif veya antianjiyojenik ajan kullanılması ya da kullanma öyküsü olması,

- Baş-boyun bölgesinde daha önceden radyoterapi uygulanmamış olması,

- Maksillofasiyal bölgede 8 haftadan uzun süredir mevcut ekspoze veya intraoral/ekstraoral fistül yoluyla oral kaviteye açılan nekrotik kemik varlığı.

## ÇENELERDE OSTEONEKROZA SEBEP OLABİLEN İLAÇLAR

MRONJ'ye sebep olan ilaçlar, antirezorptif ajanlar, “receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL)” inhibitörleri, antianjiyojenik ajanlar ve metotreksat (MTX) olarak bildirilmiştir.<sup>5,6</sup> Bunlardan en sık kullanılanları, antirezorptif ilaç grubuna giren bifosfonatlardır. İntravenöz bifosfonatlar genellikle kanserle ilişkili olan, malign hiperkalsemi, meme kanseri, prostat kanseri gibi solid tümörlerin bulunduğu kemik metastazı yapabilen durumlarda ve multipl miyelom gibi litik lezyonların idamesinde kullanılmaktadır. Bifosfonatların kansere özgü sağkalım oranlarına etkileri tartışmalı olsa da kanserli hastaların yaşam kalitesi üzerinde belirgin pozitif etkileri olduğu kanıtlanmıştır.<sup>4</sup>

Oral bifosfonatlar, osteoporozun ve osteopeninin tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ayrıca kemiğin Paget hastalığı, osteogenezis imperfekta gibi patolojilerde de tercih edilmektedirler. Bifosfonatların yarılanma ömrü kanda 30 dk-2 arasında saat olmasına rağmen kemikte 10 yıla kadar kalabildiği bildirilmiştir.<sup>7</sup> Aktif remodelasyon alanlarındaki hidroksiapatite çok kolay bağlanabilirler. Bifosfonat türü ilaçlar, kemik “turnover”ini inhibe ederek osteoklastik aktiviteyi baskılar, osteoblastlar üzerinde sitotoksik etki gösterip apoptozlara neden olurlar. Malign tümör hücrelerinin intraselüler matrikse geçmesine engel olarak tümöral invazyonu yavaşlattıkları için antitümöral etkiye sahiptirler ve endotel hücrelerinin proliferasyonu ve adezyonunu engelleyerek antianjiyojenik etki gösterirler ve metastazın önlenmesine katkı sağlarlar.<sup>1</sup>

RANKL inhibitörlerinden olan denosumab, tamamen humanize bir antikor olarak bulunan ve osteoklast fonksiyonunu ve buna bağlı kemik rezorpsiyonunu inhibe eden antirezorptif bir ajandır. Denosumabın her 6 ayda bir subkütan olarak uygulanmasının, osteoporotik hastalarda kalça kırıkları-

nın, vertebral ve vertebral olmayan kırıkların oluşma riskini azalttığı bildirilmiştir.<sup>8,9</sup> Ayrıca denosumabın her ay alınmasının iskeletsel sisteme etki eden solid tümörlerin kemik metastaz riskini azalttığı bildirilmiştir.<sup>10,11</sup> Denosumablar, multipl miyelom tedavisinde endike değildir, aksine RANKL inhibitörleri kemiğe bağlanmazlar ve kemik remodelingi üzerine olan etkileri 6 ay içinde büyük çoğunlukla azalır.<sup>4</sup>

Bifosfonatlar ve denosumab gibi diğer antirezorptif ajanlar; osteoklastların farklılaşmasını ve işlevini inhibe eder, apoptozu artırarak kemik rezorpsiyonunu ve “remodeling”i azaltırlar.<sup>12-14</sup>

Anjiyogenez inhibitörleri ise çeşitli sinyal moleküllerine bağlanır ve anjiyogenez sinyalizasyonunda kesintiye yol açarak yeni kan damarlarının oluşumuna engel olurlar. Bu ilaçlardan bazıları, sunitinib (tirozin kinaz inhibitörü), bevacizumab (monoklonal antikoru), sorafenib, interferon-alfa ve matriks metalloproteinazlardır. Bu yeni ilaçların, gastrointestinal tümörler, renal hücreli karsinomlar, nöroendokrin tümörler ve diğerlerinin tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir.

MRONJ’ye sebep olabilen bir diğer ilaç türü de kanser tedavisinde kullanılan bir antimetabolit olan metotreksattır. Sentetik bir folik asit analogu olan metotreksat, 1945’li yıllardan beri kanser tedavisinde kullanılmakta ve 1980’li yıllardan günümüze kadar romatoid artrit gibi çeşitli romatizmal hastalıkların tedavisinde de kullanılmaktadır.<sup>6</sup>

## PATOFİZYOLOJİ

İlk MRONJ vakası yayımlandığından beri 10 yıldan fazla zaman geçmiş olmasına rağmen hastalığın patofizyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır.<sup>3,15</sup> MRONJ’nin patofizyolojisi, kemiğin “remodeling” mekanizmasının değişmesi veya kemik rezorpsiyonunun baskılanması, inflamasyon veya enfeksiyon, anjiyogenezin inhibisyonu, yumuşak doku toksisitesi, doğumsal veya kazanılmış immün sistem yetmezliği, daimî mikrotravma ve vitamin D yetmezliğiyle açıklanabilir.<sup>5</sup>

Osteonekrozun çenelerde gelişiminde, hem sistemik hem de oral kaviteye bağlı lokal risk faktörleri rol oynamaktadır.<sup>16,17</sup>

MRONJ’nin özellikle çeneleri tutmasının sebepleri arasında, değişmiş kemik “remodeling”i veya kemik rezorpsiyonunun aşırı baskılanması, anjiyogenez inhibisyonu, süregelen mikrotravma, doğuştan veya edinilmiş bağışıklığın baskılanması, D vitamini eksikliği, yumuşak dokuda bifosfonat toksisitesi ve inflamasyon veya enfeksiyon sayılabilir.<sup>18-23</sup>

Başlarda bildirilen osteonekroz vakalarının çoğu diş çekimi sonrası oluşmuşsa da bu dişlerin öncesinde de yaygın olarak mevcut periodontal veya periapikal hastalıkları olduğu görülmüştür.<sup>24</sup> Bu klinik çalışmalardan, inflamasyon ve bakteriyel enfeksiyonun sistemik antirezorptiflerin çenelerdeki osteonekrozu indüklediğini göstermek için çeşitli hayvan modelleri geliştirilmiştir.<sup>25-27</sup> İnflamasyon veya enfeksiyon, uzun zamandır çenelerde görülen osteonekrozun önemli bir bileşeni olarak düşünülmüştür. İlk çalışmalarda, çenelerde osteonekroz olan hastalardan alınan biyopsi materyallerinde, nekrotik kemikle birlikte *Actinomyces* türleri öncelikli olmak üzere bazı bakteri türlerinin gözlemlendiği bildirilmiştir.<sup>28</sup>

Bifosfonatların, öncelikle osteoklastları hedef alarak kemikte hidroksiapatite bağlanmalarına rağmen yumuşak dokuda da toksisite oluşturdıkları rapor edilmiştir.<sup>18,29</sup>

McGowan ve ark. yaptıkları sistematik derlemede, MRONJ için risk faktörü olabilen durumları araştırmış ve en çok bildirilen risk faktörlerinin diş çekimi (%45) ve periodontal hastalık (%10) olduğunu bildirmişlerdir.<sup>30</sup> Bu nedenle, inflamasyonun azaltılmasının ve oral kavitedeki sağlığın optimize edilmesinin gelecekteki invaziv tedaviye duyulan ihtiyacın azaltılması ve risk altındaki hastalarda koruyucu diş hekimliği yapılması açısından önemli olduğunu bildirmişlerdir. Bunların dışında akut dental enfeksiyon, implantla ilişkili durumlar ve diğer cerrahi işlemler, endodontik tedavi, protez irritasyonu ve diğer travma, çürük, yetersiz oral hijyen, ağız kuruluğu, oral kavitede torus, bıçak sırtı kret varlığı gibi durumlarda MRONJ oluşumu için risk faktörü olarak bildirilmiştir.<sup>30</sup>

Çenelerde oluşan osteonekrozun ayırıcı tanısı yapılırken, osteoradyonekroz, osteomyelit, multipl miyelom ve kemik metastazı göz önünde bulundurulmalıdır. Özellikle malign durumlarla ilişkili os-

teonekrozlarda metastaz şüphesi varsa gecikmeden biyopsi alınıp histopatolojik inceleme yapılmalı ve onkoloji konsültasyonu istenmelidir.

Otto ve ark. 2010 yılında yayımladıkları bir raporda hem osteonekrozun hem de kemik metastazının birlikte görülebildiğini bildirmişlerdir.<sup>31</sup>

MRONJ'nin klinik bulgularını baz alan AAOMS, vakaların tanı ve tedavisini standardize etmek amacıyla MRONJ vakalarını evrelendirmiştir.<sup>4</sup>

## RİSK GRUBUNDAKİ HASTALAR

İntravenöz veya oral antirezortif veya antianjiyojenik ilaçlarla tedavi gören, nekrotik kemik görüntüsü izlenmeyen asemptomatik hastalardır.

### EVRE 0

Klinik olarak nekrotik kemik görüntüsü izlenmeyen, ancak klinik ve radyografik olarak nonspesifik semptomlar görülen hastalar.

Semptomları arasında, odontojenik bir sebeple açıklanamayan diş ağrısı, TME temporomandibular eklem (TME) bölgesine de yansiyabilen, mandibula gövdesinde lokalize künt kemik ağrıları, maksiller sinüs duvarındaki inflamasyon ve kalınlaşmaya bağlı sinüs ağrısı, nörosensöriyel fonksiyonlarda değişiklik gibi bulgular sayılabilir. Evre 0 hastalarda ayrıca alt dudak bölgesinde, inferior alveoler sinirin disfonksiyonuna bağlı anormal duyu hissi mevcut olabilir. Bu durum "Vincent semptomu" olarak adlandırılır. Otto ve ark., Vincent semptomunun, kemik ekspozu gerçekleşmeden önce izlenen erken MRONJ semptomu olduğunu rapor etmişlerdir.<sup>32</sup>

Evre 0 hastalarda klinik bulgular, kronik periodontal hastalıkla açıklanamayan diş kayıpları, pulpa nekrozu veya çürükle ilişkili olmayan periapikal/periodontal fistül olarak sayılabilir.

Radyolojik değerlendirme yapılırken konvansiyonel radyografiler, bilgisayarlı tomografi (BT), kemik sintigrafileri veya manyetik rezonans kullanılabilir.

Lamina duranın osteosklerozu, metabolik kemik değişimlerinin ilk habercisidir. Radyolojik bulgular, kronik periodontal hastalıkla ilişkilendirilemeyen alveoler kemik kaybı/rezorsiyonu, trabeküler kemik

yapısında değişiklik-"dens woven bone" ve çekim socketlerinde remodelasyon gerçekleşmeyen kemik görüntüsü, alveoler kemik ve/veya çevre bazal kemik bölgesinde osteoskleroz, periodontal ligament aralığında genişleme ve lamina durada kalınlaşma olarak sıralanabilir. Osteonekrozun, ekspoz kemik izlenmeyen varyantına ait bu spesifik olmayan bulgular, evre 1, 2, 3 öyküsüne sahip iyileşmiş hastalarda da görülebilir.

### EVRE 1

Klinik olarak asemptomatik ve enfeksiyon bulgusu olmayan, ekspoz ve nekrotik kemik görüntüsü izlenen veya kemik dokusuna ulaşılabilen fistül yolu bulunan olgulardır. Evre 0 için belirtilen radyolojik bulgular bu evrede de görülebilir.

### EVRE 2

Klinik olarak enfeksiyon bulgusu mevcut olan, ekspoz ve nekrotik kemik görüntüsü izlenen veya kemik dokusuna ulaşılabilen fistül yolu bulunan olgulardır. Evre 0 için belirtilen radyolojik bulgular bu evrede de görülebilir.

### EVRE 3

Klinik olarak enfeksiyon bulgusu mevcut olan, ekspoz ve nekrotik kemik görüntüsü izlenen veya kemik dokusuna ulaşılabilen fistül yolu bulunan ve ilave olarak şu bulgulardan en az biri izlenen olgulardır; mandibulanın alt sınırı ve ramus veya maksiller sinüs ve zigomayı içeren ekspoz nekrotik kemik, patolojik fraktür, ekstraoral fistül, oroantral veya oronazal ilişki, mandibula alt sınırı veya sinüs tabanına ulaşan osteolizis. Klinik semptomlarla ilişkili olan veya olmayan çeşitli radyolojik bulgular vardır.<sup>33</sup> Tanı koymak için sıklıkla radyolojik değerlendirme dikkate alınmaktadır, bunun için gelecekte dental radyografiler ve BT tercih edilebilmektedir.<sup>34</sup>

## TEDAVİ SEÇENEKLERİ VE ÖNLENMESİ, TEDAVİSİ, GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Bifosfonat kullanan hastalarda, dental tedavi seçenekleri belirlenirken, öncelikle vakanın dâhil olduğu evre değerlendirilir. Bunun yanında hastanın yaşı, cinsiyeti, MRONJ'nin bulunduğu bölge (maksilla ya

da mandibula), çenelerde osteonekroz oluşumunu tetikleyen faktör (spontan ya da diş çekimi sonrası), kullanılan ilacın türü, kullanım süresi, şekli ve dozu, kullanım süresi, ilacın hâlâ kullanıp kullanılmadığı, steroid kullanımı, mevcut sistemik hastalıklar ve hastanın genel sağlık durumu da göz önünde bulundurulmalıdır.<sup>35</sup>

Risk değerlendirmesi yapılırken, hastanın medikal anamnezi ve intraoral muayenesinin yanı sıra mümkün olan hastalarda kemik "turnover"ini ölçmeye yarayan C-terminal telopeptid (CTX) değeri de göz önünde bulundurulmalıdır. CTX, oral bifosfonat kullanan hastalarda kemik rezorpsiyonundaki supresyonu tip 1 kollajen yıkımıyla ölçen bir serum testidir. Serum CTX değeri, kemik rezorpsiyonunun tek belirleyicisidir, ancak kesin bir test olarak değil bir kılavuz olarak değerlendirilmelidir. CTX, malign durumlarda ve ek olarak steroid tedavisi alan hastalarda doğru sonuç vermemektedir.<sup>36</sup>

100 pg/mL'nin altında kalan değerler yüksek riskli; 100-125 pg/mL arasındaki değerler orta riskli; 126-149 pg/mL arasındaki değerler minimum riskli; 150 pg/mL'nin üzerindeki değerler ise normal kemik rejenerasyonu olarak değerlendirilir.

Çenelerde osteonekroza sebep olan ilaçları kullanan veya kullanmakta olan hastalara dental implant uygulaması, MRONJ tanımlandığından bu yana tartışılmaktadır. 2007 yılında yayımlanan AAOMS bildirisine göre; intravenöz bifosfonat kullanan hastalarda dental implant kontrendikedir. Oral bifosfonat kullanan hastalarda ise ilacın kullanım süresi değerlendirilmelidir. Üç yıldan daha az süredir oral bifosfonat kullanan ek sistemik kontrendikasyonu olmayan hastalarda CTX taraması sonrasında standart prosedür önerilmektedir. Üç yıldan daha az süredir oral bifosfonat kullanan, ancak ek olarak steroid kullanımı veya diyabet mevcudiyeti olan hastalarda ve 3 yıldan uzun süredir oral bifosfonat kullanan sistemik kontrendikasyonu olmayan hastalarda; işlemden 3 ay önce bifosfonat tedavisinin kesilmesi ve tam kemik iyileşmesi sağlanana kadar bifosfonat grubu ilaçların kullanılmaması önerilmektedir.

Ayrıca zoledronik asidin yılda 1 kere intravenöz olarak uygulanmasının; osteoporozun olumsuz etkilerini azalttığı ve dental implantların osteointegras-

yonunu artırdığına yönelik çalışmalar mevcuttur. Yıldız ve ark., kemik içi implant uyguladıkları tavşanlara zoledronik asidi intravenöz olarak yılda 1 kere uygulamış ve zoledronik asidin histomorfometrik, biyomekanik ve radyodansitometrik verilere göre osteoporozun olumsuz etkilerini azalttığını, osteointegrasyonu artırdığını bildirmişlerdir.<sup>37</sup> Ayrıca bu bilgiler ışığında bazı araştırmacılar, implant yüzeyini bifosfonatla kaplayarak osteointegrasyonu artırmayı hedeflemiş ve bunun başarılı olduğunu bildirmişlerdir.<sup>38,39</sup>

## RİSK GRUBU HASTALARDA ORAL HİJYEN EĞİTİMİ

**Evre 0:** Semptomatik tedavi ile varsa hastanın ağrısının azaltılması, antibakteriyel gargara ve oral hijyen eğitimi, lokal risk faktörlerinin konservatif olarak tedavi edilmesi önerilmektedir.

**Evre 1:** Semptomatik tedavi, antibakteriyel gargara, lokal risk faktörlerinin konservatif olarak tedavi edilmesi, ağrı kontrolü ve 3 ayda bir klinik takip önerilmektedir.

**Evre 2:** Antibakteriyel gargara, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, ağrı kontrolü ve yumuşak doku irritasyonunu hafifletmek amacıyla yapılan yüzeyel debridman önerilmektedir.

**Evre 3:** Antibakteriyel gargara, geniş spektrumlu antibiyotik kullanımı, ağrı kontrolü, nekroz alanının cerrahi debridmanı veya rezeksiyonu önerilmektedir.

İlaç ilişkili osteonekrozun tedavisinde ilk ve en önemli basamak, oluşumunu önlemektir. Bu yüzden risk grubu ilaçların kullanımının endike olduğu durumlarda ilaç tedavisinden önce yeterli risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Bu hastalarda multidisipliner yaklaşım gereklidir. Bifosfonatların kullanımının endike olduğu durumlarda tedavi öncesi tüm dental-oral bölgenin radyolojik ve klinik muayenelerinin yapılması; mevcut ya da riskli enfeksiyöz durumların radikal olarak tedavi edilmesi, gerekli koruyucu önlemlerin alınması ve hastaya oral hijyen eğitimi verilmesi çok önemlidir.

MRONJ için tedavi stratejisi hâlâ tartışılmaktadır, birincil tedavi olarak cerrahi olmayan tedavi ya

da cerrahi tedaviyi tercih etmek konusunda fikir birliği yoktur.

AAOMS, MRONJ oluşma riski olan ya da oluşmuş hastalar için tedavi hedeflerinin ağrıyı gidermek, yumuşak dokunun enfeksiyonunu kontrol altına almak ve kemik nekrozunun oluşumunu veya ilerlemesini en aza indirmek için cerrahi olmayan tedaviyi önermektedir.

Ristow ve ark., ilaca bağlı osteonekroz vakalarında cerrahi olmayan tedavi protokollerinin belirli durumlarda daha iyi bir seçenek olabildiğini bildirmişlerdir. Bu rapora göre; evre 1 hastalara, ameliyat olmak istemeyen hastalara ve genel sağlık durumu cerrahi işlem için risk oluşturan hastalara cerrahi olmayan semptomatik tedavi uygulanabilir. Ancak ilerleyen zamanlarda oluşabilecek büyük ölçekli kemik kayıplarının önlenmesi ve semptomatik tedavi sonucunda semptomsuz ilerleyebilen osteonekrozun önlenmesi için hastalığın tüm aşamalarında cerrahi protokollerin uygulanmasını önermişlerdir.<sup>40</sup>

Enfeksiyon bulgusu görülen osteonekroz vakalarında antibiyotik tedavisine başlamadan önce kültür alınması yararlı olacaktır. Çenelerde oluşan osteonekrozdaki mikrobiyal kolonizasyon çoğunlukla *Actinomyces* içermektedir. Enfeksiyon bulgularının azaltılması amacıyla reçete edilen antibiyotiklerde penisilin V ve 2. kuşak sefalosporinler ilk seçenek olarak kullanılmaktadır. Penisilin V günde 4 kere 500 mg olarak reçete edilebilir. Alerji durumlarında veya ilk seçenek antibiyotiklerin tek başına enfeksiyonu baskılayamadığı durumlarda metronidazol günde 3 kere 500 mg olarak ya da doksisisiklin günde 1 kere 1.000 mg olarak reçete edilebilir. Bunların dışında yayımlanan raporlarda; levofloksasinin günde 1 kere 500 mg olarak önerilebileceği ancak uzun süreli kullanımında toksisite riski olduğu, ayrıca azitromisin de günde 1 kere 500 mg olarak kullanılabilceği ancak hepatotoksisite geliştirebildiği bildirilmiştir. Gerçekli durumlarda bu tedavilere ek olarak antifungal ya da antiviral ilaçlar da reçete edilebilir.<sup>36</sup>

Son zamanlarda yapılan bazı sistematik incelemelere göre, MRONJ gelişmiş hastalarda cerrahi tedavinin diğer seçeneklerden daha etkili olduğu bildirilmiştir. MRONJ için tedavi yöntemlerini karşılaştıran randomize klinik çalışmaların eksikliği ne-

deni ile geçerli bir sonuç alınmamıştır. Yoneda ve ark. tarafından 2010 yılında yapılan ve MRONJ tedavisi için birincil olarak cerrahi yöntemlerin tercih edilmesi gerektiğini savunan bir rapor yayımlanmıştır. Bu raporda, nekrotik kemiğin rezorbe olmadığı sürece asla kendiliğinden iyileşemediğini bu nedenle cerrahi dışı yapılan tedavilerin amacının daha çok semptomatik rahatlama sağlamak olduğunu cerrahi tedavilerde iyileşme amaçlandığı vurgulanmıştır.<sup>41</sup>

Cerrahi tedavi protokollerinin %90'ın üzerinde başarı oranlarına ulaşabildiği bilinmektedir. Bunun yanı sıra nekrotik kemiğin ameliyat sırasında sınırlarının görüntülenmesini sağlayan floresan rehberli cerrahi gibi yeni teknikler de kullanılmaktadır. Bu sayede nekrotik sahanın tamamen görüntülenerek nekrotik alanların uzaklaştırılması sağlanmakta ve bu da cerrahi tedavinin başarı şansını artırabilmektedir.<sup>42</sup>

Çenelerde osteonekroz sebebi olan oral bifosfonatların hâlen kullanılmakta olduğu hastalarda cerrahi tedavi endike ise hastalar, ilacı reçete eden hekime konsülte edilerek CTX değerleri toparlanana kadar ilaç tatili istenebilir.<sup>36</sup>

## TEDAVİDE GÜNCEL YAKLAŞIMLAR

Semptomatik tedavilerin sonuçsuz kaldığı vakalarda; cerrahi debridman, enfekte dişin çekimi, oluşmuş nekrotik kemiğin rezeksiyonu gibi cerrahi girişimler gerekli olabilir. Bu cerrahi girişimlerin başarı şansını artırmak için farklı yaklaşımlar önerilmiştir:

- “Piezosurgery® Medical Device (PMD)”, oral ve maksillofasiyal alanda farklı kemik cerrahi prosedürleri gerçekleştirmek için başarıyla kullanılan, ilgili komplikasyonların azaltılması açısından olumlu sonuçlar veren, kesim için piezoelektrik ultrasonik titreşimler kullanan bir cerrahi cihazdır.<sup>43</sup>

Avantajları arasında daha az kanama, yumuşak dokular üzerinde zararsız etki, kemik kesileri oluşturmak için gereken en düşük basınçla çalışması ve böylece doku travmasını en aza indirmesi sayılabilir. Literatürde bir olgu sunumu serisinde, antibiyotiklerle birlikte kullanılan piezocerrahi ile yapılan kemik rezeksiyonunun osteonekroz sahasının iyileşmesine katkı sağladığı, ancak mevcut bulguları doğrulamak ve bu tedavi yaklaşımını değerlendirmek için daha

fazla hastada uygulanması gerektiği bildirilmektedir.<sup>44</sup>

■ Lazer cihazları, osteonekrozun tedavisinde farklı uygulamalar için faydalı araçlar olarak tanımlanır. Nekrotik kemiğin buharlaştırma ile çıkarılmasının yanı sıra hem yumuşak hem de sert dokuların biyomodülasyonunu da gerçekleştirir. Er:YAG lazer dalga boyunun (2.940 nm) suya ve hidroksiapatite afinitesi vardır; bu özellik sayesinde dokular üzerinde nekrotik bir etki yaratmadan, sert dokuların etkin bir şekilde ablasyonuna izin verir.<sup>43,45</sup> Bazı çalışmalarda, sert dokularda kullanılan Er:YAG lazer, rezeksiyon planlanan hastalarda kesi hatlarında kullanılmıştır.<sup>46</sup> Düşük doz lazer uygulaması ise cerrahi işlemler sonrasında kesi hattında kullanılabilir veya protez kullanımı ya da lokal etkenlerle oluşan yumuşak doku travması bulunan hastalarda yumuşak doku iyileşmesinin artırılması için uygulanabilmektedir.<sup>43</sup>

Atalay ve ark., lazer cerrahisi ve geleneksel yöntemle yapılan cerrahi sonuçlarını karşılaştırmak amacıyla yaptıkları retrospektif randomize kontrollü çalışmada, evre 1 ve 2 ilişki çene osteonekrozu bulunan 20 hastayı incelemiştir. Lazer olarak cerrahi işlemlerde Er: YAG lazer, biyostimulan olarak postoperatif dönemde Nd:YAG lazer kullanılmıştır. Ancak, 2 grup arasında mukoza ve kemik iyileşmesi açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır.<sup>47</sup>

■ Plateletten zengin plazma (PRP); çekim soketlerinin ve kemik içi defektlerin iyileşmesine yardımcı olmak için önerilmektedir. Diş çekimi planlanan risk grubu hastalar dâhil olmak üzere aktif pü akışı görülmeyen tüm cerrahi girişimlerden sonra uygulanabilir. Elde edilen PRP materyali, cerrahi defekt alanına yerleştirilip primer olarak kapatılır. Micheal ve ark., uzun süreli intravenöz bifosfonat kullanımına bağlı oluşan ilaçla ilişkili osteonekroza sahip 12 hastada marjinal rezeksiyon yapılması sonrasında PRP büyüme faktörü ve rezorbe olabilen membran kullanılmasını planlamışlardır. On iki hastanın 10'unda, mukoza ve kemik iyileşmesinin sağlandığı rapor edilmiştir.<sup>48</sup> PRP kullanımının, nekrotik kemiğe yapılan cerrahi müdahaleler ve bölgenin dekontaminasyonundan sonra, hücrelerin kemotaksisi, çoğalması ve farklılaşması, anjiyogenez ve yeni hücre dışı matriksin birikmesi ile doku iyileşmesini indüklemeye etkili olduğu bildirilmiştir.<sup>43</sup>

■ İlaça bağlı osteonekrozun tedavisi için lökosit ve L-PRF kullanımının, uzun süreler boyunca intravenöz bifosfonat kullanan hastalarda bile, cerrahi tedaviye eş zamanlı uygulanmasının etkili olduğunu savunan pek çok rapor mevcuttur. Bununla birlikte başarı, enfeksiyon varlığı veya hastanın içinde bulunduğu klinik evre gibi çeşitli faktörlere de bağlıdır. Literatürde, osteonekrozda L-PRF kullanımının etkin olduğu ve ilaca bağlı osteonekroz tedavisinde gerçek bir alternatif olabileceği bildirilmiştir.<sup>49</sup>

■ Owosho ve ark., standart tedaviye ek olarak kullanılan pentoksifilin (periferik vazodilatör) (400 mg 2x1) ve tokoferol (E vitamini) uygulaması ile açık kemik yüzeylerinde %76 azalma sağladıklarını bildirmişlerdir.<sup>50</sup>

■ Keskinrüzgar ve ark.'nın 2015 yılında yayımlanan derleminde, teriparatidin osteoporoz hastalarında antirezorptif ajanlara alternatif olarak kullanılabilirliği, yanı sıra ilaca bağlı osteonekroz gelişmiş vakalarda subkütan uygulanan teriparatidin nekrotik sahanın iyileşmesine katkıda bulunduğu belirtilmiştir.<sup>51</sup>

■ Ozon terapisinin; antimikrobiyal etkisi, yara iyileşmesine katkısı, vaskülarizasyonu artırması ve immünoestimüle edici etkileri bilinmektedir.<sup>52</sup> Bu tedavi, endojen antioksidan sistemi koruyarak ve ksantin/ksantin oksidaz sistemini bloke ederek etki eder.<sup>53</sup> Adjuvan tedavi olarak kullanıldığı osteonekroz vakalarında semptomların %90'ını azalttığı, ancak ilk seçenek olarak önerilen tedavilerin yerine geçmediği bildirilmiştir.<sup>53,54</sup>

MRONJ için en uygun tedavi stratejisi ile ilgili olarak herhangi bir fikir birliği yoktur. Cerrahi veya cerrahi olmayan tedaviler arasında hangisinin ilk basamak olarak tercih edilmesi gerektiği hâlâ tartışılmaktadır. Ayrıca önerilen ek tedavilerin de hangi vakalarda uygulanması gerektiği hakkında kesin bir rehber yoktur.<sup>35</sup>

Çenelerde ilaca bağlı oluşan osteonekrozların tedavisinde bazı yöntemler önerilmemektedir. Bunlardan biri, kemiği travmatize eden lokal debrimanlardır. Ayrıca antibiyotik olarak klindamisin, osteonekroz sahasında bolca bulunan *Actinomyces*'lere etkisiz olduğundan önerilmemektedir.<sup>36</sup>

Hiperbarik oksijen tedavisi osteoradyonekrozlarda başarılı olmaktadır. Osteoradyonekrozda nekroz sahasında hipoksi mevcuttur, ancak ilaca bağlı osteonekrozda kemik rezorpsiyonu baskılanmıştır. Bu sebeple hiperbarik oksijen tedavisinin MRONJ üzerinde bir etkinliğinin olmadığı bildirilmiştir. Bazı araştırmacılar da yumuşak doku iyileşmesini desteklediğini bildirip, hiperbarik oksijen tedavisini MRONJ tedavisinde uygulamışlardır.<sup>55</sup>

İlaç ilişkili osteonekrozun tedavisi oral cerrahlar için hâlâ bir zorluktur. Günümüzde yayımlanmış kılavuzlarda; cerrahi tedavi kullanılan ve kullanılmayan; evre 1'den evre 3'e kadar tüm vakalarda antibiyotiklerin reçete edilmesini önerilmektedir.<sup>43,56</sup>

Bifosfonatları veya diğer kemik rezorpsiyon inhibitörlerini reçete eden hekimler, hastalar için MRONJ riskinin ayrıntılı bir açıklamasını yapmak zorundadırlar ve bir hastada küçük bir risk faktörü varsa diş hekimlerine danışmalıdır. Doktorlar, hemşireler, diş hekimleri, diş hijyenistleri, eczacılar ve diğer tıbbi personel arasında iş birliği yapılmalıdır.<sup>4</sup>

MRONJ tedavisinde belki de en önemli basamak, risk grubundaki hastaları bilinçlendirmek ve MRONJ oluşumunu önlemektir. Bu amaçla danışılan diş hekimleri ve diş hijyenistleri, risk grubundaki has-

talara ağız hijyeninin önemini açıklama ve hastalar bu tür ilaçlara başlamadan önce ağız hijyeni devamlılığının sağlanması ve gerekli dental tedavilerin yapılması açısından bilinçlendirilmelidir.

### Finansal Kaynak

*Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya herhangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.*

### Çıkar Çatışması

*Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.*

### Yazar Katkıları

**Fikir/Kavram:** Sedat Çetiner, Damla Sivri, Begüm Okur; **Tasarım:** Damla Sivri, Sibel Çebi Atak, Kübra Öztürk; **Denetleme/Danışmanlık:** Sedat Çetiner, Damla Sivri, Sibel Çebi Atak; **Veri Toplama ve/veya İşleme:** Damla Sivri, Sibel Çebi Atak, Begüm Okur; **Analiz ve/veya Yorum:** Sedat Çetiner, Kübra Öztürk; **Kaynak Taraması:** Damla Sivri, Begüm Okur; **Makalenin Yazımı:** Damla Sivri, Sibel Çebi Atak; **Eleştirel İnceleme:** Begüm Okur, Kübra Öztürk; **Kaynaklar ve Fon Sağlama:** Sedat Çetiner, Damla Sivri; **Malzemeler:** Damla Sivri.

## KAYNAKLAR

- Lafforgue P. Pathophysiology and natural history of avascular necrosis of bone. *Joint Bone Spine.* 2006;73(5):500-7. [Crossref] [PubMed]
- Marx RE, Stern D. *Oral and Maxillofacial Pathology: a Rationale for Diagnosis and Treatment.* 1st ed. Chicago: Quintessence Pub. Co.; 2003. p.908.
- Marx RE. Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic. *J Oral Maxillofac Surg.* 2003;61(9):1115-7. [Crossref] [PubMed]
- Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, et al. American association of oral and maxillofacial surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. *J Oral Maxillofac Surg.* 2014;72(10):1938-56. [Crossref] [PubMed]
- Duygu Çapar G, Cabbar F, Yalçın GM, Özçakır Tomruk C. [Medication related jaw osteonecrosis: review]. *J Dent Fac Atatürk Uni.* 2015; Suppl 13;118-29.
- Henien M, Carey B, Hullah E, Sproat C, Patel V. Methotrexate-associated osteonecrosis of the jaw: a report of two cases. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017;124(6):e283-e7. [Crossref] [PubMed]
- 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.* 2005;63(11):1567-75. [Crossref] [PubMed]
- Cummings SR, Martin JS, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2009;361(8):756-65. [Crossref] [PubMed]
- Papapoulos S, Chapurlat R, Libanati C, Brandi ML, Brown JP, Czerwiński E, et al. Five years of denosumab exposure in women with postmenopausal osteoporosis: results from the first two years of the FREEDOM extension. *J Bone Miner Res.* 2012;27(3):694-701. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Fizazi K, Carducci M, Smith M, Damião R, Brown J, Karsh L, et al. Denosumab versus zoledronic acid for treatment of bone metastases in men with castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind study. *Lancet.* 2011;5;377(9768):813-22. [Crossref]
- Stopeck A, Body JJ, Fujiwara Y, Lipton A. 2LBA Denosumab versus zoledronic acid for the treatment of breast cancer patients with bone metastases: results of a randomized phase 3 study. *EJC Supplements.* 2009;7(3):2-3. [Crossref]



12. Baron R, Ferrari S, Graham R, Russell G. Denosumab and bisphosphonates: different mechanisms of action and effects. *Bone*. 2011;1;48(4):677-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
13. Roelofs AJ, Thompson K, Gordon S, Rogers MJ. Molecular mechanisms of action of bisphosphonates: current status. *Clin Cancer Res*. 2006;15;12(20 Pt 2):6222s-30s. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
14. Russell RG, Rogers MJ. Bisphosphonates: from the laboratory to the clinic and back again. *Bone*. 1999;25(1):97-106. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
15. Ruggiero SL, Mehrotra B, Rosenberg TJ, Engroff SL. Osteonecrosis of the jaws associated with the use of bisphosphonates: a review of 63 cases. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004;62(5):527-34. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
16. Hoff AO, Toth BB, Altundag K, Johnson MM, Warneke CL, Hu M, et al. Frequency and risk factors associated with osteonecrosis of the jaw in cancer patients treated with intravenous bisphosphonates. *J Bone Miner Res*. 2008;23(6):826-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
17. Ripamonti C, Maniezzo M, Campa T, Fagnoni E, Brunelli C, Saibene G, et al. Decreased occurrence of osteonecrosis of the jaw after implementation of dental preventive measures in solid tumour patients with bone metastases treated with bisphosphonates. The experience of the National Cancer Institute of Milan. *Ann Oncol*. 2009;20(1):137-45. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
18. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone*. 2007;41(3):318-20. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
19. Yamashita J, McCauley LK. Antiresorptives and osteonecrosis of the jaw. *J Evid Based Dent Pract*. 2012;12(3 Suppl):233-47. [[Crossref](#)]
20. Bi Y, Gao Y, Ehrlichou D, Cao C, Kikuri T, Le A, et al. Bisphosphonates cause osteonecrosis of the jaw-like disease in mice. *Am J Pathol*. 2010;177(1):280-90. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
21. Hokugo A, Christensen R, Chung EM, Sung EC, Felsenfeld AL, Sayre JW, et al. Increased prevalence of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with vitamin D deficiency in rats. *J Bone Miner Res*. 2010;25(6):1337-49. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
22. 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 Pathol Oral Radiol Endod*. 2006;102(4):433-41. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
23. Wood J, Bonjean K, Ruetz S, Bellahcène A, Devy L, Foidart JM, et al. Novel antiangiogenic effects of the bisphosphonate compound zoledronic acid. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;302(3):1055-61. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
24. Ficarra G, Beninati F, Rubino I, Vannucchi A, Longo G, Tonelli P, et al. Osteonecrosis of the jaws in periodontal patients with a history of bisphosphonates treatment. *J Clin Periodontol*. 2005;32(11):1123-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
25. Hillner BE, Ingle JN, Chlebowski RT, Gralow J, Yee GC, Janjan NA, et al. American Society of Clinical Oncology 2003 update on the role of bisphosphonates and bone health issues in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. 2003;1;21(21):4042-57. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
26. Aguirre JI, Akhter MP, Kimmel DB, Pingel JE, Williams A, Jorgensen M, et al. Oncologic doses of zoledronic acid induce osteonecrosis of the jaw□like lesions in rice rats (*oryzomys palustris*) with periodontitis. *J Bone Miner Res*. 2012;27(10):2130-43. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
27. Kang B, Cheong S, Chaichanasakul T, Bezouglaia O, Atti E, Dry SM, et al. Periapical disease and bisphosphonates induce osteonecrosis of the jaws in mice. *J Bone Miner Res*. 2013;28(7):1631-40. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
28. Hansen T, Kunkel M, Weber A, Kirkpatrick CJ. Osteonecrosis of the jaws in patients treated with bisphosphonates-histomorphologic analysis in comparison with infected osteoradionecrosis. *J Oral Pathol Med*. 2006;35(3):155-60. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
29. Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone*. 1996;18(2):75-85. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
30. McGowan K, McGowan T, Ivanovski S. Risk factors for medication-related osteonecrosis of the jaws: a systematic review. *Oral Dis*. 2018;24(4):527-36. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
31. Otto S, Schuler K, Ihrlar S, Ehrenfeld M, Mast G. Osteonecrosis or metastases of the jaw or both? Case report and review of the literature. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(5):1185-8. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
32. Otto S, Hafner S, Grötz KA. The role of inferior alveolar nerve involvement in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg*. 2009;67(3):589-92. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
33. Yalcin ED, Gungormus M. Cone-beam computed tomography imaging findings of bisphosphonate-related osteonecrosis of the Jaws (BRONJ): a review article. *Int J Dent Sci Res*. 2015;3(5):111-5.
34. Boeddinghaus R, Whyte A. Trends in maxillofacial imaging. *Clin Radiol*. 2018;73(1):4-18. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
35. Hayashida S, Soutome S, Yanamoto S, Fujita S, Hasegawa T, Komori T, et al. Evaluation of the treatment strategies for medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ) and the factors affecting treatment outcome: a multi-center retrospective study with propensity score matching analysis. *J Bone Miner Res*. 2017;32(10):2022-29. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
36. Marx RE. *Oral and Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws: History, Etiology, Prevention, and Treatment*. 2<sup>nd</sup> ed. Chicago, Ill, USA: Quintessence; 2007. p.160.
37. Yıldız A, Esen E, Kürkcü M, Damlar I, Dağlıoğlu K, Akova T, et al. Effect of zoledronic acid on osseointegration of titanium implants: an experimental study in an ovariectomized rabbit model. *J Oral Maxillofac Surg*. 2010;68(3):515-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
38. Abtahi J, Tengvall P, Aspenberg P. Bisphosphonate coating might improve fixation of dental implants in the maxilla: a pilot study. *2010;39(7): 673-7*. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
39. Abtahi J, Tengvall P, Aspenberg P. A bisphosphonate-coating improves the fixation of metal implants in human bone. A randomized trial of dental implants. *2012;50(5):1148-51*. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
40. Ristow O, Rückscloß T, Müller M, Berger M, Kargus S, Pautke C, et al. Is the conservative non-surgical management of medication-related osteonecrosis of the jaw an appropriate treatment option for early stages? A long-term single-center cohort study. *J Craniomaxillofac Surg*. 2019;47(3):491-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
41. Yoneda T, Hagino H, Sugimoto T, Ohta H, Takahashi S, Soen S, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: position paper from the Allied Task Force Committee of Japanese Society for Bone and Mineral Research, Japan Osteoporosis Society, Japanese Society of Periodontology, Japanese Society for Oral and Maxillofacial Radiology, and Japanese Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Bone Miner Metab*. 2010;28(4):365-83. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
42. Ristow O, Otto S, Troeltzsch M, Hohlweg-Majert B, Pautke C. Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). *J Craniomaxillofac Surg*. 2015;43(2):290-3. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
43. Merigo E, Cella L, Aldo Oppici, Arbasì MC, Cini F, Fontana M, et al. Combined approach to treat medication-related osteonecrosis of the jaws. *J Lasers Med Sci*. 2018;9(2):92-100. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
44. Blus C, Szmukler-Moncler S, Giannelli G, De-notti G, Orrù G, et al. Use of ultrasonic bone surgery (Piezosurgery) to surgically treat bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws (BRONJ). A case series report with at least 1 year of follow-up. *Open Dent J*. 2013;23;7:94-101. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]

45. escovi P, Merigo E, Meleti M, Manfredi M, Fornaini C, Nammour S, et al. Conservative surgical management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Int J Dent*. 2014;2014:107690. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
46. Vescovi P, Giovannacci I, Otto S, Manfredi M, Merigo E, Fornaini C, et al. Medication-related osteonecrosis of the jaw: an autofluorescence-guided surgical approach performed with er: YAG laser. *Photomed Laser Surg*. 2015;33(8):437-42. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
47. Atalay B, Yalcin S, Emes Y, Aktas I, Aybar B, Issever H, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis: laser-assisted surgical treatment or conventional surgery? *Lasers Med Sci*. 2011;26(6):815-23. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
48. Adomato MC, Morcos I, Rozanski J. The treatment of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws with bone resection and autologous platelet-derived growth factors. *J Am Dent Assoc*. 2007;138(7):971-7. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]
49. Cano-Durán JA, Pe-a-Cardelles JF, Ortega-Concepción D, Paredes-Rodríguez VM, García-Riart M, López-Quiles J, et al. The role of Leucocyte-rich and platelet-rich fibrin (L-PRF) in the treatment of the medication-related osteonecrosis of the jaws (MRONJ). *J Clin Exp Dent*. 2017;1;9(8):e1051-e9. [[PubMed](#)]
50. Owosho AA, Estilo CL, Huryn JM, Yom SHK, et al. Pentoxifylline and tocopherol in the management of cancer patients with medication-related osteonecrosis of the jaw: an observational retrospective study of initial case series. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2016;122(4):455-9. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
51. Keskinrüzgar A, Yanık S, Aras MH, Çetiner S. [Teriparatide [parathyroid hormone (1-34)] and dentistry]. *Acta Odontol Turc*. 2015;32(3):165-70. [[Crossref](#)]
52. Dyas A, Boughton BJ, Das BC. Ozone killing action against bacterial and fungal species; microbiological testing of a domestic ozone generator. *J Clin Pathol*. 1983;36(10):1102-4. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
53. Lombard T, Neirinckx V, Rogister B, Gilon Y, Wislet S. Medication-related osteonecrosis of the jaw: new insights into molecular mechanisms and cellular therapeutic approaches. *Stem Cells Int*. 2016;2016:8768162. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)] [[PMC](#)]
54. Agrillo A, Filiaci F, Ramieri V, Riccardi E, Quarato D, Rinna C, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): 5 year experience in the treatment of 131 cases with ozone therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(12):1741-7. [[PubMed](#)]
55. Vescovi P, Manfredi M, Merigo E. Adjuvant treatment options in the management of medication-related osteonecrosis of the jaw. *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws*. 2015. p.103-9. [[Crossref](#)]
56. Rugani P, Acham S, Kirnbauer B, Truschnegg A, Obermayer-Pietsch B, Jakse N, et al. Stage-related treatment concept of medication-related osteonecrosis of the jaw-a case series. *Clin Oral Investig*. 2015;19(6):1329-38. [[Crossref](#)] [[PubMed](#)]