

**RISK FACTORS PLAYING A ROLE ON MEDICATION RELATED
OSTEONECROSIS OF THE JAWS AND CLINICAL, RADIOGRAPHIC
CHARACTERISTICS****İLAÇ KULLANIMINA BAĞLI ÇENE KEMİKLERİNİN OSTEONEKROZUNUN
ORTAYA ÇIKMASINDA ROL OYNAYAN RİSK FAKTÖRLERİ VE KLİNİK,
RADYOGRAFİK ÖZELLİKLERİ**

Esin BOZDEMİR ¹, Sinem SIRLI YILMAZTÜRK ²

¹ Assoc. Prof. Dr., Department of Dentomaxillofacial Radiology, Faculty of Dentistry, Suleyman Demirel University, Isparta / TURKEY

ORCID ID: 0000-0002-2421-3807

² Res. Asst., Department of Dentomaxillofacial Radiology, Faculty of Dentistry, Suleyman Demirel University, Isparta / TURKEY

ORCID ID: 0000-0001-7375-4004

Corresponding Author:

Res. Asst., Sinem SIRLI YILMAZTÜRK,

Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi AD, Isparta, TÜRKİYE/TURKEY

dtsinemsy@gmail.com +90 246 211 32 54

Article Info / Makale Bilgisi

Received / Teslim: June 15, 2020

Accepted / Kabul: October 28, 2020

Online Published / Yayınlanma: October 30, 2020

DOI:

Bozdemir E, Yilmazturk SS. Risk factors playing a role on medication related osteonecrosis of the jaws and clinical, radiographic characteristics. Dent & Med J - R. 2020;2(3):95-110.

Abstract

Medication-related osteonecrosis of the jaws develops with bone necrosis and progressive bone destruction as a result of impaired blood supply in the maxilla and mandible. Bisphosphonates used in the treatment of many bone metabolism diseases and malignancies play a major role in the etiology of osteonecrosis. It has been found that various drugs caused to osteonecrosis in the jaws, apart from bisphosphonates. In the literature, it has been reported that osteonecrosis is also encountered in patients who do not use bisphosphonates, besides the use of other drugs other than bisphosphonates, the presence of some systemic diseases that suppress the immune system such as diabetes, surgical dental procedures, local factors such as the use of prosthesis and some genetic factors pose a risk in the formation of osteonecrosis. Since it is difficult to treat and a progressive condition, early diagnosis is important in terms of prognosis. The aim of this review is to give actual information about the risk factors, clinical and radiographic features of medication-related osteonecrosis of the jaws.

Keywords: Bisphosphonates, jaw, osteonecrosis.

Özet

Çene kemiklerinde ilaç kullanımına bağlı gelişen osteonekroz, maksilla ve mandibulada kan desteğinin bozulması sonucunda kemik nekrozu ve ilerleyici kemik yıkımı ile gelişir. Etiyolojisinde kemik metabolizması hastalıklarının birçoğu ve malignitelerin tedavisinde kullanılan bifosfanatlar büyük rol oynar. Bifosfonatların dışında çeşitli ilaçların da çene kemiklerinde osteonekroza neden olduğu belirlenmiştir. Literatürde bifosfonat kullanmayan hastalarda da osteonekroza rastlanıldığı bildirilmiş, bu hastalarda bifosfonat dışında başka ilaçların kullanımının yanında diyabet gibi immün sistemi baskılayan bazı sistemik hastalıkların varlığı, cerrahi dental uygulamalar, protez kullanımı gibi lokal faktörler ile bazı genetik faktörlerin osteonekroz oluşumunda risk oluşturduğu belirtilmiştir. Tedavisi zor ve ilerleyici bir durum olduğundan, erken teşhis prognoz açısından önemlidir. Bu derlemenin amacı çene kemiklerinde ilaç kullanımına bağlı gelişen osteonekrozun oluşumunda rol oynayan risk faktörlerine dikkat çekmek, klinik ve radyografik özellikleri hakkında güncel bilgiler vermektir..

Anahtar Kelimeler: Bifosfonat, çene, osteonekroz.

OVERVIEW / GENEL BAKIŞ

İlaçlara bağlı çene kemiği osteonekrozu (Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw [MRONJ]), maksilla ve mandibulada kanlanmanın bozulması sonucunda kemik nekrozu ve ilerleyici kemik yıkımı ile gelişen, 8 hafta veya daha uzun süre devam eden, bir fistül yoluyla problemlenabilen ekspoze kemik ile karakterize bir durumdur (1,2). Etiyolojisinde kemik metabolizması ile ilgili birçok hastalığın tedavisinde kullanılan bifosfonatlar önemli rol oynar (3). 2009 yılında Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği (AAOMS), daha önce baş ve boyun bölgesinden radyoterapi almamış, geçmişte bisfosfonat kullanmış ya da kullanmakta olan hastalarda çene kemiklerinde 8 haftadan uzun süre kemik ekspoze ile karakterize durumu 'bifosfonata bağlı çene kemiği osteonekrozu (Bisphosphonate Related Osteonecrosis of the Jaws [BRONJ])' olarak tanımlamıştır (4).

Bifosfonatların yanı sıra diğer antirezortif ve antianjiyogenik ilaçların da çene kemiklerinde osteonekroza sebep olabileceğinin anlaşılmasıyla 2014 yılında, AAOMS BRONJ terminolojisinin MRONJ olarak değiştirilmesinin daha doğru olduğunu bildirmiştir (2, 5, 6).

Bu derlemenin amacı MRONJ oluşumunda rol oynayan risk faktörlerine dikkat çekmek ile MRONJ'un klinik ve radyografik özellikleri hakkında güncel bilgiler vermektir.

MRONJ gelişiminde birçok etiyolojik faktör rol oynar (7). Özellikle bifosfonat grubu ilaçların kullanımı MRONJ oluşumunda önemlidir (3). Bifosfonat kullanımı olmayan hastalarda da MRONJ gelişimi gözlenmiş ve bu hastalarda bifosfonat dışında başka ilaçların kullanımının yanında diyabet gibi immün sistemi baskılayan bazı sistemik hastalıkların varlığı, cerrahi dental uygulamalar, protez kullanımı gibi lokal faktörler ile bazı genetik faktörlerin osteonekroz oluşumunda risk oluşturduğu belirtilmiştir (4, 8). Bununla birlikte çene kemiklerinde osteonekrozun spontan olarak da gelişebildiği bildirilmiştir (9, 10).

MRONJ oluşumunda rol oynayan risk faktörleri ilaç kullanımına bağlı risk faktörleri, lokal risk faktörleri, demografik ve sistematik risk faktörleri ile genetik faktörler olarak sınıflandırılabilir (5, 7).

1. İlaça Bağlı Risk Faktörleri

Antirezortif ilaç grubunda olan bifosfonatların kullanımı MRONJ gelişiminde en önemli risk faktörüdür. Bifosfonatlar kemik dokudaki hidroksiapatitlere bağlanarak kemik rezorpsiyonunda görevli hücreler olan osteoklastların aktivitesini inhibe ederler. Buna bağlı olarak kemik turnover azalır ve kemiğin mineral yoğunluğu artar, serum kalsiyum düzeyi ise azalır (11). Bifosfonatlar antirezortif etkileri nedeniyle osteoporoz, osteopeni, Paget hastalığı, osteoskleroz, fibröz displazi, osteogenezis imperfekta gibi kemik metabolizması hastalıkları; kemiğe metastaz yapan maligniteler ve multiple myeloma tedavisinde kullanılırlar (12, 13).

Bifosfonatlar, kimyasal özellikleri ve moleküler etki mekanizmalarına göre; nitrojen içermeyen (alkilbifosfonatlar) ve nitrojen içeren (aminobifosfonatlar) olmak üzere başlıca iki sınıfta incelenirler. Ayrıca jenerasyonlarına göre de üç gruba ayrılırlar. Birinci jenerasyon; alkil türevleri olan etidronat (Difosfen®), Osteum®), klodronat ve tiludronattan (Skelide®) oluşur ve zayıf antirezortif etkiye sahiptir. İkinci jenerasyon; alendronat (Fosamax®), ibandronat (Boniva®, Roche) ve pamidronat (Aredia®) gibi azot

atomuna sahip aminobifosfonatlardan oluşur. Üçüncü jenerasyon; zoledronat (Zometa®) ve risedronat (Actonel®, Acrel®) gibi en güçlü etkiye sahip bifosfonatlardan oluşur (14, 15) (Tablo 1).

Hastanın aldığı bisfosfonatın tipi, ilacın kullanım yolu, yarı ömrü, toplam dozu ve uygulanan tedavinin süresi osteonekroz oluşumunda etkilidir. Zoledronik asitin diğer bifosfonatlara göre mineral bağlama kapasitesi daha fazladır, kemikte 10 yıldan daha uzun süre kalabilmektedir ve diğer bifosfonat grubu ilaçlara oranla 15 kat daha fazla osteonekroz oluşturma potansiyeli vardır (6). Bifosfonat grubu ilaçların intravenöz (IV) yolla alınması, oral yoldan alınmasına kıyasla osteonekroz gelişme riskini yaklaşık 80 kat arttırmaktadır (10). IV yolla bifosfonat tedavisi gören hastalarda 1 yıl sonunda çene kemiklerinde osteonekroz gelişme oranı %1 iken, 4 yılın sonunda bu oranın % 13'e çıktığı bildirilmiştir (16). Literatürde zoledronik asit kullanımında 12-24 ay, pamidronatta 19- 30 ay, ibandronatta 13-21,5 ayda MRONJ geliştiği belirtilmiştir (6).

Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör Kappa B (RANK) ve Reseptör Aktivatör Nükleer Faktör Kappa B Ligand (RANKL) protein yapıda moleküller olup TNF reseptör süper ailesinin üyeleridir (17). RANK' ın RANKL ile bağlanması hematopoetik monosit/makrofaj prekürsörü hücrelerden osteoklastların farklılaşmasını ve olgun osteoklastların aktivasyonunu sağlar. RANK ve RANKL osteoklastların formasyonu, fonksiyonu ve sağ kalımı için gereklidir. Denosumab osteoklast aktivitesi için gerekli olan RANK-RANKL bağlanmasını inhibe ederek osteoklast olgunlaşmasını engeller ve osteoklastla indüklenen kemik yıkımının azalmasına neden olur (18, 19). Denosumab, antirezorptif etkileri nedeniyle osteoporoz ve solid tümörlere bağlı kemik metastazının tedavisinde kullanılır (11, 20). Kullanım sıklığı 6 ayda bir olan denosumabın yarılanma ömrü yaklaşık 25-28 gündür, kemikte depolanmaz ve etkisi geçicidir (15, 21). Farklı moleküler etki mekanizmalarına sahip olmasına rağmen denosumab veya bifosfonat kullanan hastalarda gelişen MRONJ'un klinik olarak ayırt edilmesi güç ve görülme sıklığı birbirine yakındır (11).

Antianjiyojenik ajanlar, çene kemiklerinde meydana gelen mikro hasarın vasküler onarımını inhibe ederek MRONJ gelişimine potansiyel olarak katkıda bulunabilirler (22). Antianjiyojenik ilaç olan bevacizumab tedavisi gören kanser hastalarında MRONJ görülme sıklığı % 0,2 iken, bifosfonat ve bevacizumabı kombine kullanan hastalarda bu oran % 0,9 olarak bildirilmiştir (23).

Kortikosteroid alımının MRONJ riskini arttırdığı belirlenmiştir. Bifosfonat ve kortikosteroid ilaçlarını birlikte kullanan hastalarda daha kısa sürede ve daha şiddetli MRONJ geliştiği belirlenmiştir. Bu durumda ilaç kesilse dahi iyileşmenin çok yavaş olduğu bildirilmiştir (24).

2. Lokal Risk Faktörleri

MRONJ'un lokal risk faktörleri şunlardır:

1. Diş çekimi
2. Kötü oral hijyen
3. Kemiğin dahil olduğu periodontal işlemler
4. İmplant uygulamaları
5. Periodontal ve periapikal dentoalveoler enfeksiyonlar
6. Uyumsuz protez kullanımına bağlı sekonder travma ve fazla oklüzal kuvvet
7. Entübasyon gibi dış etkenlere bağlı travma (1, 11, 25)

MRONJ mandibulada maksillaya oranla 2 kat daha sık görülür (26). Mandibulada vaskülaritenin maksillaya oranla daha az olması ve kompakt yapısı MRONJ tutulumunun yüksek düzeyde görülmesine yol açmaktadır (3, 27). İki çenede birlikte görülme oranı tek çenede görülme oranından daha azdır (3). Her iki çenede de genellikle posterior bölgelerde daha sık izlenir. Mandibulanın mylohyoid sırtı, ekzositozlar, torus mandibularis ve torus palatinus bölgelerindeki mukoza ince olduğundan travmaya açıktır ve osteonekroz için riskli anatomik bölgelerdir (10, 25, 28, 29).

3. Sistemik Hastalıklar Ve Demografik Risk Faktörleri

MRONJ gelişimi açısından risk oluşturan sistemik hastalıklar; diyabet, renal hastalıklar, eritropoetin ve diyaliz tedavisi, östrojen tedavisi, romatoid artrit, romatizmal hastalıklar, hiperlipidemi, hiperkolesterolemi, hipertansiyon, anemi, koagülopatiler, damarsal bozukluklar, sistemik lupus eritamatozus, hipotiroidizm, hipoparatiroidizm, osteomalazi, D vitamini eksikliği, Paget hastalığı, multiple myeloma, immun sistemin baskılanması, bağ dokusu hastalıkları, pankreatit, maligniteler, kemoterapi, kanserle birlikte görülen osteoporoz ve osteopeni olarak sayılabilir (1, 10, 28, 30, 31). Tip 2 diyabet, kanser kemoterapisi veya romatizmal hastalıkların varlığı vasküler dejenerasyona sebep olarak yara iyileşme sürecini olumsuz etkilediğinden MRONJ gelişmesine neden olduğu düşünülmektedir (8).

Vücut direncinin düşmesine neden olan ve immün sistemi olumsuz etkileyen yetersiz beslenme, kronik kortikosteroid kullanımı, alkol ve sigara bağımlılığı, östrojen tedavisi ve obezite MRONJ oluşmasına katkıda bulunabilir (25).

Malignitelerde kanser tipi, evre, hastalığın süresi, kemiğe metastaz olup olmadığı osteonekroz oluşumunda önemlidir. BRONJ'un en sık meme ve prostat kanserleri ile multiple myeloma vakalarında görüldüğü ve multiple myeloma hastalarının çene kemiklerinde osteonekroz oluşma riski diğer kanser türlerine oranla daha fazla olduğu bildirilmiştir (32-35).

Literatürde kadınlarda meme kanserinin sık görülmesi ve postmenopozal dönemde osteoporozu önlemek amacıyla bifosfonat kullanımı yaygın olduğundan kadın cinsiyet ve ileri yaş risk faktörü olarak belirtilmiştir (1, 5, 28, 36).

4. Genetik Risk Faktörleri

Bifosfonat grubu ilaçlardan olan zoledronat ve pamidronat ile tedavi gören multiple myeloma hastalarında Sitokrom P450 CYP2C8 tek gen polimorfizmi MRONJ için olası bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (25). Bifosfonat grubu ilaç kullanan hastaların çenelerinde osteonekroza sebep olabilecek başka bir gen olarak 'Matrix metalloproteinaz 2' bildirilmiştir (28).

Diğer ırklara göre Kafkas ırkının çene kemiklerinde osteonekroz gelişme riskinin daha yüksek olduğu düşünülmektedir (37).

MRONJ'un Klinik Özellikleri

MRONJ'un 2014 yılında AAOMS tarafından yapılan klinik belirtileri ve evrelemesi Tablo 2'de gösterilmiştir (5, 11).

Evre 0 hastalar osteonekroz olarak kabul edilmemektedir, fakat AAOMS Evre 0'ı MRONJ için öncül olarak tanımlamış ve tedavi edilmesi gerektiğini bildirmiştir (5, 38).

Vincent semptomu, kemik ekspozundan önce oluşan alt dudağı içine alan parestezidir ve en erken osteonekroz belirtilerinden biridir (11, 39).

MRONJ tanısı koyabilmek için hasta hikayesinde;

1. Maksilla ve/veya mandibulada 8 hafta içinde iyileşmeyen ekspoze, nekrotik kemik varlığı olmalı,
2. Geçmişte ya da halen antirezorptif veya antianjiojenik ilaç kullanımı olmalı,
3. Çene kemiklerinde metastatik kemik patolojisi olmadığı belirlenmeli,
4. Baş ve boyun bölgesine radyoterapi hikayesi olmamalıdır (40, 41)

MRONJ'un Radyografik Özellikleri

MRONJ tanısının koyulabilmesi için klinik muayene yanında iyi bir radyolojik muayene gereklidir. Klinik olarak ekspoze kemik görülmediği halde radyografik inceleme ile osteonekroz erken dönemde teşhis edilebilir (3).

Dental görüntüleme en sık tercih edilen ve iki boyutlu radyografi teknikleri olan panoramik ve periapikal radyografide osteonekroz belirtisi olarak trabekül yoğunluğunun artması, çekim soketlerinin iyileşmemesi, nekrotik kemiğin etrafındaki radyopak alanlarla birlikte görülen sekestr oluşumu, lamina duranın kalınlaşması, mandibular kanal ile maksiller sinüs tabanı kortikal kemiğinde kalınlaşma, periodontal ligament aralığında genişleme, periosteal reaksiyon ve patolojik fraktür görülebilmektedir. Panoramik ve periapikal radyografi osteonekrotik değişikliklerin ciddiyetini ve kapsamını değerlendirme ile beraber osteonekroz hastalarının takibinde de faydalıdır (38).

MRONJ'un erken dönemlerinde iki boyutlu olan konvansiyonel radyografi teknikleri görüntüleme için yetersiz kalabilmektedir. Radyolojik belirtilerin ortaya çıkması yaklaşık iki hafta sürmektedir. Bu sebeple üç boyutlu görüntülemeye ihtiyaç duyulmaktadır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile maksilla ve mandibulanın kortikal ve trabeküler yapısı, periosteal kemik reaksiyonu ve sekestrum varlığı, komşu yapıların doku bütünlüğünün üç boyutlu olarak değerlendirilmesi ile osteonekroz lezyonlarının erken dönemde tespiti sağlanabilir (42). MRONJ'da sıklıkla görülen BT bulguları yaygın osteoskleroz, osteoliz alanları, kortikal kemiklerin marjinlerindeki düzensizlikler ve kortikal kemiğin destrüksiyonu, artmış periosteal kemik oluşumu ve sekestrasyondur. İleri evrelerde, fistüller, iyileşme göstermeyen çekim soketleri ve değişmiş trabeküler yapı izlenebilmektedir (42-44). Osteonekrozun erken evrelerinde trabeküler yoğunluk artışı panoramik radyograflarda tespit edilemeyebilir ancak BT ile görülebilir (45). MRONJ teşhisinde iki boyutlu konvansiyonel radyografi teknikleri % 54 etkili iken, BT taramasında bu oran % 96'ya çıkmaktadır (46).

Konik ışıklı bilgisayarlı tomografi (KIBT), maksillofasiyal bölgenin görüntülenmesinde önemli ölçüde düşük radyasyon ile BT'ye benzer avantajlar sunar. Sert dokuları görüntülemesi ile BT'ye benzemesine rağmen, kontrast çözünürlüğünün düşük olmasına bağlı olarak yumuşak doku görüntüleme yetersiz kalmaktadır (47). Osteonekrotik alanların KIBT görüntüleme bulguları BT'deki gibi artmış kemik yoğunluğu, osteoliz, kortikal erozyonlar, sekestrasyon ve periosteal kemik reaksiyonunu içerir (48, 49).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), sert doku görüntüleme BT'ye benzemekte olup, MRONJ'un özellikle erken evrelerinde kemik iliği ve osteonekrotik alanı çevreleyen yumuşak doku değişikliklerinin görüntülenmesinde üstündür. MRG'de klinik belirtiler gözlenmeden fark edilecek en erken bulgularından biri, T1 ağırlıklı görüntülerde kemik iliği sinyal yoğunluğundaki azalmadır (43, 50). Osteonekrozda çenelerin canlı

bölgelerinde T1 ağırlıklı görüntülerde düşük sinyal intensitesi ve T2 ağırlıklı görüntülerde yüksek sinyal intensitesi görülür. Nekrotik alanlarda ise hem T1 hem T2 ağırlıklı görüntülerde hipointens alanlar izlenir. MRG ile sert doku görüntülenmesinin yanında çevre yumuşak dokular da incelenemediğinden yumuşak doku kalınlığının artması, ödem ve lenf nodu büyümesi izlenebilir (3).

Kemik sintigrafisi iskelet sistemi patolojilerinin araştırılmasında sık kullanılan bir nükleer tıp görüntüleme tekniğidir. Teknesyum 99m- metilendifosfonat (Tc 99m-MDP) kemik sintigrafisinde en sık kullanılan radyoizotoptur. Sintigrafi kemik yoğunluğundaki değişiklikleri göstererek nekroz başlangıcı, nekroza yatkın kemik metabolizmasında bozulmaların olduğu bölgeleri veya nekrozun subklinik evrelerini göstererek düzenli bifosfonat kullanan hastalarda % 66 gibi bir oranla MRONJ'da erken tanıya yardımcı olabilmektedir (51). Sintigrafide osteonekroz alanlarında artmış perfüzyon ve kanlanma ile radyonüklid alımında artma gözlenir. (10, 38, 52). Tc 99m-MDP kullanılarak yapılan kemik sintigrafisi, osteonekrozun erken tespitinde yüksek hassasiyete sahip olsa da, düşük çözünürlüklü sintigrafi görüntülerinde lezyon boyutları saptanamaz, enflamatuvar ve malign değişim ayrımı yapılamaz (3).

MRONJ'a Diş Hekimi Yaklaşımı

MRONJ'a sebebiyet verebilecek ilaç tedavisine başlanılmadan önce hastanın diş hekimi tarafından ayrıntılı şekilde muayene edilmesi ve risk faktörlerinin ortadan kaldırılması gerekmektedir (10).

Hastalar oral hijyenlerine dikkat etmeleri, günlük diş fırçalama ve diş ipi kullanmaları konusunda eğitilmeli, 3-4 ayda bir diş hekimine giderek rutin kontrollerini yaptırmaları konusunda bilgilendirilmelidir (1). Hastanın dental tedavi ihtiyacı kapsamlı bir şekilde değerlendirilmelidir. Tedavi seçeneklerinde radikal davranılarak daha sonra oluşabilecek riskler en aza indirilmelidir (3). Subgingival küretajla optimal periodontal sağlık sağlanmaya çalışılmalı, prognozu kötü olabilecek dişlerin önceden çekimi planlanmalı, dental profilaksi ve çürük kontrolü ile fonksiyonel olarak sağlam dişler korunmalı, parsiyel veya total protez kullanan hastalarda özellikle protezin lingual kenarları vuruk açısından rutin olarak kontrol edilmeli, uyumsuz protezler doku travmasını önlemek için yenilenmeli, detaylı dental tedaviler yapılarak ilerdeki tedavi ihtiyacı en aza indirilmelidir (4, 28). Profilaktik antibiyotik kullanımı rutin diş hekimliği uygulamalarında endike değildir ancak diş çekimi, sinus lifting gibi kemiği ilgilendiren cerrahi işlemler sırasında profilaktik antibiyotik kullanılabilir (1, 53). Bifosfonat tedavisine başlamadan en az üç veya dört hafta önceden tüm invaziv dental uygulamalar, cerrahi işlemler tamamlanmış olmalıdır. Radyolojik ve klinik olarak tam bir iyilik hali gözlenene kadar bifosfonat tedavisine başlanmamalıdır (31).

Yapılan çalışmalar dental tedavilerle MRONJ'un tamamen engellenemediği, fakat gerek oral gerekse IV yolla bisfosfonat tedavisi gören hastalarda alınacak önlemler ve dental tedavilerle osteonekroz gelişme riskinin yüksek oranda azaldığını göstermiştir (36, 54).

Antirezortif veya antianjiojenik ilaç kullanımı dentoalveolar cerrahi işlemler açısından kesin bir kontrendikasyon oluşturmamakla birlikte, MRONJ gelişiminin tetikleyicisi olarak en üst sırada diş çekimi gösterilmektedir. Bu grup hastalar çekim sonrası gelişebilecek osteonekroz riski konusunda tam olarak bilgilendirilmelidir (54).

2 yıldan daha az süre oral yolla bifosfonat kullanan hastalar bifosfonatla birlikte kortikosteroid gibi başka bir ilaç kullanılmıyorsa diş hekimleri, periodontologlar ve oral ve maksillofasiyal cerrahlar tarafından yapılacak

işlemler açısından risk oluşturmazabilirler. Bununla birlikte ilacın dozunun ayarlanması, bırakılması veya ilaca ara verilmesi gerekebilmektedir (55).

Diş çekimi veya çene kemiklerini ilgilendiren cerrahi işlemin kaçınılmaz olduğu oral bifosfonat ve denosumab kullanan hastalarda ilaç kullanımına ara verilirip verilmeyeceği devam eden bir tartışma alanı olmuştur. Bununla birlikte, bifosfonat tedavisinin kesilmesinin diş çekimi sonrası hastalarda MRONJ riskini değiştirdiğine dair kanıt bulunmamaktadır (5). Amerikan Diş hekimleri Birliği 2011 yılında ilaç kullanımına ara verme konusundaki bilgileri revize ederek, 2 yıldan daha az süre bifosfonat veya denosumab kullanan hastaların invaziv dental tedaviler sırasında antirezorptif tedaviye devam edebileceklerini bildirmiştir (56). 2013 yılında uluslararası konsensus (International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw) ise 4 yıldan uzun süre bifosfonat kullanan, önceden veya mevcut kortikosteroid tedavisi gören, romatoid artrit ve diyabet gibi komorbid risk faktörlerine sahip olan, sigara kullanan MRONJ geliştirme riski yüksek olan hastalarda cerrahi işlem bölgesinde iyileşme sağlanıncaya kadar ilaç kullanımına ara verilmesini önermiştir (38). Uluslararası Myeloma Kuruluşu (International Myeloma Foundation) bifosfonat ile tedavi edilen hastalarda oral cerrahi işlem gerekmesi durumunda da 2-4 ay ilaç kullanımına ara verilmesinin iyileşmeyi kolaylaştırdığını önemli oranda arttırdığını savunmaktadır. Ancak bu uygulamanın yararlı bir etkisi olup olmadığı belirsizdir. İlaç tedavisinin kesilmesinin ardından 12 aya kadar MRONJ'un ortaya çıktığı bildirilmiştir (57).

Konservatif tedaviye cevap alınmayıp, diş çekimi ve invaziv dental işlemlerin gerekliliği durumunda çekim mümkün olduğunca atravmatik yapılmalı, dokular primer kapatılmalıdır (31). Sterilizasyon kurallarına dikkat edilmeli, hastaya günde iki kez klorheksidin önerilerek hasta 2 ay boyunca takip edilmelidir (28). Hastanın durumuna göre gerekirse her 3 ayda bir hasta dental muayene ve oral hijyen kontrolü amacıyla kontrole çağrılmalıdır. Periapikal patoloji, sinüs yolu, pürülan periodontal cep, şiddetli periodontitis ve odontojenik enfeksiyona bağlı apse gibi acil durumlarda zaten kemik etkilenmiş olduğundan osteonekroz gelişebileceği için derhal gerekli dental tedaviler yapılmalıdır (25).

Bifosfonat kullanan hastalarda osteonekroz gelişme riskini belirlemede önemli belirteçlerden biri de C-terminal cross-linked telopeptide (CTX) değerlerinin ölçülmesidir. CTx değeri ile tip 1 kollajenin karşıt zincirindeki C-terminal telopeptidin serumdaki seviyesi ölçülmektedir (36, 55). Osteoklastik aktivitenin güvenilir bir belirteci olan serum CTx seviyesi kemik turnover ve rezorpsiyonunu ölçmek için kullanılır. Çenelerin osteonekrozu kemik rezorpsiyonu ile ilgili bir hastalık olduğundan serum CTx değerlerinin takibi yararlıdır (58, 59). Serum CTx seviyesi kemik yıkımı ile yenilenen kemik miktarının oranının değerlendirilmesinde faydalıdır ve kemikte oluşan değişiklikleri birkaç günden 2 haftaya kadar belirleyip bir referans oluşturabilir (55).

CTX düzeyinin 100 pg/ml'nin altında olduğunda MRONJ riskini yüksek, 100-150 pg/ml'de orta ve 150 pg/ml seviyesinde iken düşük dereceli olarak belirtmiştir (36). Artmış kemik döngüsü olan hastalarda serum CTx değeri artarken, bisfosfonat gibi antirezorptif ilaç kullanımında azalma olmaktadır. CTx seviyesi 7 yıldan fazla bifosfonat tedavisi alan hastalarda, 6 ila 9 aylık zamana kadar ilaç kullanımını kesmesiyle 150 pg/ml'nin üstüne çıkabilir ancak seviyesi kendiliğinden tekrar değişiklik gösterip düşebilir. Bu durum ilaç kesilmesi sonucu kemik iliği depresyonunun ortadan kalkması ve tekrar osteoklastik aktivitenin başlamasıyla meydana gelir. Bu durum hekimi yanıltmamalıdır (60, 61).

Serum CTx seviyesi 6 aylık ilaç bırakılması sonucu ölçülmelidir ve 125 pg/ml üstündeyse işlem yapıp 3 ay sonra tekrar ilaca başlanmalıdır (55). Ancak serum CTx değerleri sadece rehber olarak işlev görür ve yalnızca

oral bifosfonat kullanımlarında endikedir. Kanserler kollajen bozulmasına yol açarak CTx sonuçlarının normalden fazla çıkmasına neden olduğundan ve aynı zamanda kemik metastazlarının da serum CTx seviyelerini etkilemesi nedeniyle kanser hastalarında ve bifosfonatla beraber prednizon veya methotreksat kullanan hastalar için de bir belirteç değildir (62).

Çenenin birden fazla bölgesini ilgilendiren invaziv işlemler gerekli ise işlemler aynı seansta yapılmamalıdır. Önce bir bölge veya bir diş tedavi edilmeli, 2 aylık iyileşme süreci izlendikten sonra sorun yoksa diğer işleme geçilmelidir (25).

Bifosfonat kullanan hastalarda dental implant uygulamaları, kemik grefti uygulamaları ve yönlendirilmiş doku rejenerasyonunun osteonekroz gelişme riskini arttırabileceği bildirilmiştir (52, 63, 64).

MRONJ'un önüne geçmek için erişkin bireylerde ortodontik tedavide mini vida uygulamasından kaçınılması ve mümkün olduğunca çekimsiz tedavilerin tercih edilmesi önerilmektedir. Bifosfonatlar kemikte sürme yoluna yaptığı etki ile genç bireylerde diş sürmesini geciktirebilmekte, ortodontik diş hareketlerinde yavaşlama veya durmaya neden olabilmektedir (14, 65). Ortodontik tedavilerde dikkatli radyografik inceleme ile çekimlerin ertelenmesi, cerrahi yaklaşımların ve hatta ortodontik tedavi zamanlamasının ilaç kullanımı sonrasına bırakılması önerilmektedir (65, 66).

Pediatric dönemde bifosfonat kullanımı ile diş sürme fizyolojisi için gerekli olan osteoklastik aktivite baskılanmasıyla diş sürme yolunda direnç oluşur, buna bağlı olarak da sürme gecikmeleri görülür. Diş hekimleri bifosfonat kullanan çocuklarda erüpsiyonu dikkatli bir şekilde takip etmelidir (14).

Antirezortif ve antianjiojenik ilaç kullanan hastaların 3 ayda bir periyodik klinik ve radyolojik muayenesinin yapılması çenelerin osteonekrozunun erken tespiti ve takibi için önemlidir (25). Diş hekimlerine düşen görev MRONJ oluşumuna sebep olabilecek faktörleri ortadan kaldırmak ve ağrı ile enfeksiyonu kontrol altına almaktır (55).

TABLES / TABLOLAR

Tablo 1. MRONJ ile ilişkili ilaçlar (15)

İLAÇ (Ticari isim)	İLAÇ TÜRÜ	YARILANMA ÖMRÜ	DOZ ARALIĞI	KULLANIM YOLU	ENDİKASYON
Alendronat (Fosamax ®)	Bifosfonat	En az 10 yıl	5-10 mg (gün) 33-70 mg (hafta)	Oral	Osteoporoz tedavisi ve önlenmesi
Risedronat (Actonel ®, Acrel ®)	Bifosfonat	480-561 saat	5 mg (gün) 35 mg (hafta) 150 mg (ay)	Oral	Osteoporoz tedavisi ve önlenmesi

Ibandronat (Boniva ®)	Bifosfonat	IV: 5-25 saat Oral: 37-157 saat	150 mg (ay) 3 mg (3 ayda 1)	Oral IV	Osteoporoz tedavisi ve önlenmesi
Pamidronat (Aredia ®)	Bifosfonat	21-35 saat	60-90 mg (3-4 haftada 1)	IV	Maligniteye bağlı hiperkalsemi Paget hastalığı
Zoledronat (Zometa ®)	Bifosfonat	167 saat	5 mg (yıl) 4 mg (3-4 haftada 1)	IV	Osteoporoz Maligniteye bağlı hiperkalsemi Paget hastalığı
Denosumab (Xgeva ®)	RANKL inhibitörü	25-28 gün	60 mg (6 ayda 1) 120 mg (3-4 haftada 1)	Subkutan	Osteoporoz Maligniteye bağlı hiperkalsemi
Bevacizumab (Altuzan ®, Avastin ®)	Antianjiojenik ilaç (Vasküler Endotelial Growth Faktör İnhibitörü)	11-50 gün	5-10 mg (2 haftada 1) 15 mg (3 haftada 1)	IV	Metastatik kolorektal karsinom Glioblastoma Metastatik renal karsinom

Tablo 2. MRONJ evrelendirilmesi ve klinik belirtileri (5, 11)

Risk altında	<ul style="list-style-type: none"> oral veya IV bifosfonat kullanımı belirgin nekrotik kemik yok
Evre 0	<ul style="list-style-type: none"> Ekspoze kemik yok Nonspesifik semptomlar Nonodontojenik diş ağrısı Keskin olmayan kemik ağrısı

	<ul style="list-style-type: none">▪ Sinüs ağrısı▪ Sinir duyularında değişiklikler▪ Nonspesifik klinik bulgular▪ Dişlerde periodontal hastalığa bağlı olmayan lüksasyon▪ Nekrotik bir pulpayla ilişkili olmayan intraoral fistül varlığı▪ Ağız mukozasında ülserasyon▪ Alt dudakta hipoestezi/uyuşukluk (Vincent semptomu)▪ Nonspesifik radyolojik bulgular▪ Periodontal hastalığa bağlı olmayan alveolar kemik kaybı/rezorpsiyonu▪ İyileşmeyen çekim soketi▪ Periodontal ligament aralığında genişleme▪ Lamina durada kalınlaşma ve skleroz▪ Sklerotik alveol kemiği▪ İnférieur alveolar kanalda daralma
Evre 1	<ul style="list-style-type: none">▪ Sond yardımıyla kemiğe ulaşılabilen bir fistül ağzı veya ekspoze nekrotik kemik▪ Asemptomatik▪ Enfeksiyon belirtisi yok
Evre 2	<ul style="list-style-type: none">▪ Sond yardımıyla kemiğe ulaşılabilen bir fistül ağzı veya ekspoze nekrotik kemik▪ Ağrı ve bazen pürülan akıntının eşlik ettiği enfeksiyon varlığı
Evre 3	<ul style="list-style-type: none">▪ Sond yardımıyla kemiğe ulaşılabilen bir fistül ağzı veya ekspoze nekrotik kemik▪ Ağrı ve enfeksiyon belirtileri▪ Bunlara ek olarak aşağıda sıralanan semptomlardan en az birisi gözlenir:▪ Alveol kemiğinin sınırlarını aşan nekrotik kemik varlığı (mandibulada alt sınıra veya ramusa, maksillada maksiller sinüse veya zigomaya kadar uzanan)▪ Patolojik fraktür▪ Ekstraoral fistül▪ Oroantral veya oronazal fistül oluşumu▪ Maksillada maksiller sinüse, mandibulada alt sınıra kadar uzanan ileri derecede osteolizis varlığı.

SUMMARY / SONUÇ

Günümüzde MRONJ'un etiyolojisi ve tedavi protokolleri tam olarak anlaşılammış olup araştırılmaktadır. MRONJ'a sebep olan olan yeni ilaç ve ajanların ile durumların bulunacağı düşünülmektedir. Hastaların yaşam

kalitesi ve hastalığın ilerlemeden tedavisi için erken tanı önemlidir. Detaylı anamnez ile iyi bir klinik ve radyografik muayene tanıyı kolaylaştırır. Bu nedenle diş ve tıp hekimlerinin MRONJ hakkında yeterli bilgiye sahip olması, hastalarını bilgilendirmesi açısından önemlidir. Hastaların bu konuda bilinçlendirilmesi ile diş hekimi ve ilacı uygulayacak hekimin birlikte takibi hastalığın önlenmesinde önem taşımaktadır.

Acknowledgements / Teşekkür

References / Referanslar

1. Biçer AZY. Bifosfonatlar ve çenelerde görülen osteonekroz. Acta Odontologica Turcica 2013;30(1):35-8.
2. Schiodt M, Vadhan-Raj S, Chambers MS, Nicolatou-Galitis O, Politis C, Coropciuc R, Fedele S, Jandial D, Zhang J, Ma H, Saunders DP. A multicenter case registry study on medication-related osteonecrosis of the jaw in patients with advanced cancer. Support Care Cancer. 2018 Jun;26(6):1905-1915.
3. Ertaş ET, Atıcı MY. Bifosfonatlar ve çene kemiğinde görülen osteonekroz. Selcuk Dental Journal, 2015; 2: 91-100.
4. Ruggiero SL, Dodson TB, Assael LA, Landesberg R, Marx RE, Mehrotra B; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws--2009 update. J Oral Maxillofac Surg. 2009 May;67(5 Suppl):2-12.
5. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B, O'Ryan F; American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons. American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw--2014 update. J Oral Maxillofac Surg. 2014 Oct;72(10):1938-56.
6. Yazıcı T, Şentürk MF, Koçer G. İlaça bağlı olarak çene kemiklerinde görülen osteonekroz (Mronj):Derleme. SDÜ Sağlık Bil Enst Derg 2017;8(2):50-7.
7. Ömezli M, Ayrancı F, Torul D, Örnek Akdoğan E . İlaça Bağlı Çene Kemiği Osteonekrozu: Bir Derleme. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2021; 0(0): 1-1.
8. Doğan Onur Ö, Atalay B. Anti-rezorptif İlaç Tedavisinin Ağızda Yarattığı Sorunlara Güncel Yaklaşım. Ünür M, editör. Ağız Kanserlerinin Tanı, Tedavi ve Prognuzu. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2019. p.34-9.
9. Çömez K, Şen V, Aslan G. Bifosfonat Kullanımına Bağlı Mandibulada Osteonekroz: Olgu Sunumu. 2014;13:255-7.
10. Soğur D, Önem D, Baksı P. Bisfosfanat kullanımına bağlı çene kemiğinde gelişen osteonekroz: etyoloji, risk faktörleri, tanı kriterleri ve tedavi alternatifleri. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi. 2012; 2012(1): 83-95.
11. Ersan N. Çenelerin İlaç Kullanımına Bağlı Nekrozu (MRONJ): Hangi Noktadayız?. İlgüy D, editör. Ağız Hastalıkları. Ankara: Türkiye 2018. p. 86-97.
12. Göller Bulut D, Özcan G, Avcı F . Assessment Of Osseous Density Changes In Patients With Medication-Related Osteonecrosis Of The Jaws Using Cone-Beam Ct: A Case Control Study. Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2018; 20(2): 146-138.
13. Pozzi S, Anesi A, Generali L, Bari A, Consolo U, Chiarini L. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). Complications in Endodontic Surgery: Springer; 2014. p. 153-65.

14. Soydan SS, Veziroğlu Şenel F, Araz K. Bisfosfonata bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekrozun patogenezi ve tedavisi. Hacettepe Üni Diş Hek Fak Derg 2009;33(3):61-8.
15. Hamadeh IS, Ngwa BA, Gong Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. Cancer Treatment Reviews 41 (2015) 455-464.
16. Dimopoulos MA, Kastiris E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Mouloupoulos LA, Bamia C, Terpos E, Tsionos K, Bamias A. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. Haematologica. 2006 Jul;91(7):968-71.
17. Leibbrandt A, Josef M, Penninger JM. RANK/RANKL: Regulators of Immune Responses and Bone Physiology. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1143: 123-150 (2008).
18. Diz P, López-Cedrún JL, Arenaz J, Scully C. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw. J Am Dent Assoc. 2012 Sep;143(9):981-4.
19. Balta O, Kurnaz R, Aytekin K, Aşçı M, Gedikbaş M, Bostan B. Denosumab Therapy in Giant Cell Bone Tumor: Review of Literature. Acta Oncologica Turcica 2017; 50(3): 250-258.
20. Qaisi M , Hargett J, Loeb M, Brown J, Caloss R. Denosumab Related Osteonecrosis of the Jaw with Spontaneous Necrosis of the Soft Palate: Report of a Life Threatening Case. Case Rep Dent. 2016; 2016: 5070187.
21. Tenore G, Palaia G, Gaimari G et al. Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws (MRONJ): Etiological Update. Senses Sci 2014; 1 (4):147-152.
22. Saad F, Brown JE, Van Poznak C et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. Ann Oncol. 2012;23(5):1341-1347.
23. Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, Thomssen C, Biganzoli L, Taran T, Conte P. Bevacizumab and osteonecrosis of the jaw: incidence and association with bisphosphonate therapy in three large prospective trials in advanced breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2010 Jul;122(1):181-8.
24. Chiu CT, Chiang WF, Chuang CY, Chang SW. Resolution of oral bisphosphonate and steroid-related osteonecrosis of the jaw--a serial case analysis. J Oral Maxillofac Surg. 2010 May;68(5):1055-63.
25. Tozoğlu S, Şimşek Kaya G. Çenelerde Görülen Bifosfonatlarla İlişkili Osteonekrozlar. Türkiye Klinikleri J Oral Maxillofac Surg-Special Topics. 2016;2(2):131-42.
26. Panya S, Fliefel R, Probst F, Tröltzsch M, Ehrenfeld M, Schubert S, Otto S. Role of microbiological culture and polymerase chain reaction (PCR) of actinomyces in medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ). Journal of Cranio-Maxillo-Facial Surgery 45 (2017) 357-363.
27. Efeoğlu C, Aydoğdu İ, Koca H, Seçkin T, Saydam G. Management Of Bisphosphonate Related Osteonecrosis Of The Jaws (Bronj): A Retrospective Clinical Study. Türkiye Klinikleri J Med Sci 2016;36(4):199-203.
28. Kalra S, Jain V. Dental complications and management of patients on bisphosphonate therapy: A review article. J Oral Biol Craniofac Res. 2013 Jan-Apr;3(1):25-30.
29. Viera-Negrón YE, Ruan WH, Winger JN, Hou X, Sharawy MM, Borke JL. Effect of ovariectomy and alendronate on implant osseointegration in rat maxillary bone. J Oral Implantol. 2008;34(2):76-82.
30. Campisi G, Di Fede O, Musciotto A, Lo Casto A, Lo Muzio L, Fulfarò F, Badalamenti G, Russo A, Gebbia N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): run dental management designs and issues in diagnosis. Ann Oncol. 2007 Jun;18 Suppl 6:vi168-72.

31. Onur ÖD, Kurtuluş B, Çevik P. Bifosfonat Kullanan Hastalarda Oral Cerrahi Uygulamalarda Karşılaşılabilecek Sorunlar Ve Tedavisi Oral Complications And Treatments In Patients Receiving Bisphosphonates. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry* 2009;43: 113-22.
32. Dimopoulos MA, Kastiris E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Mouloupoulos LA, Bamia C, Terpos E, Tsionos K, Bamias A. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica*. 2006 Jul;91(7):968-71.
33. Bamias A, Kastiris E, Bamia C, Mouloupoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, Koutsoukou V, Gika D, Anagnostopoulos A, Papadimitriou C, Terpos E, Dimopoulos MA. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol*. 2005 Dec 1;23(34):8580-7.
34. Spinelli G, Torresetti M, Lazzeri D, Zhang YX, Arcuri F, Agostini T, Grasseti L. Microsurgical reconstruction after bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: our experience with fibula free flap. *J Craniofac Surg*. 2014 May;25(3):788-92.
35. Zavras AI, Zhu S. Bisphosphonates are associated with increased risk for jaw surgery in medical claims data: is it osteonecrosis? *J Oral Maxillofac Surg*. 2006 Jun;64(6):917-23.
36. Marx RE, Cillo JE Jr, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate-induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg*. 2007 Dec;65(12):2397-410.
37. Campisi G, Di Fede O, Musciotto A, et al. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ): run dental management designs and issues in diagnosis. *Annals of Oncology* 2007: 18(6); 68-72.
38. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, Reid IR, Ruggiero SL, Taguchi A, Tetradis S, Watts NB, Brandi ML, Peters E, Guise T, Eastell R, Cheung AM, Morin SN, Masri B, Cooper C, Morgan SL, Obermayer-Pietsch B, Langdahl BL, Al Dabagh R, Davison KS, Kendler DL, Sándor GK, Josse RG, Bhandari M, El Rabbany M, Pierroz DD, Sulimani R, Saunders DP, Brown JP, Compston J; International Task Force on Osteonecrosis of the Jaw. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res*. 2015 Jan;30(1):3-23.
39. Tsuchimochi M, T. Kurabayashi T. Symposium: Imaging modalities for drug-related osteonecrosis of the jaw (1), role of imaging in drug-related osteonecrosis of the jaw: Anup-to-date review (secondary publication). *Japanese Dental Science Review* 55 (2019) 1-4.
40. Ruggiero SL. Guidelines for the diagnosis of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ). *Clin Cases Miner Bone Metab*. 2007 Jan;4(1):37-42.
41. Sigua-Rodriguez EA, da Costa Ribeiro R, de Brito AC, Alvarez-Pinzon N, de Albergaria-Barbosa JR. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a review of the literature. *Int J Dent*. 2014;2014:192320.
42. Bianchi SD, Scoletta M, Cassione FB, Migliaretti G, Mozzati M. Computerized tomographic findings in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007 Aug;104(2):249-58.
43. Bedogni A, Blandamura S, Lokmic Z, Palumbo C, Ragazzo M, Ferrari F, Tregnaghi A, Pietrogrande F, Procopio O, Saia G, Ferretti M, Bedogni G, Chiarini L, Ferronato G, Ninfo V, Lo Russo L, Lo Muzio L, Nocini PF. Bisphosphonate-associated jawbone osteonecrosis: a correlation between imaging techniques and histopathology. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 Mar;105(3):358-64.

44. Elad S, Gomori MJ, Ben-Ami N, Friedlander-Barenboim S, Regev E, Lazarovici TS, Yarom N. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: clinical correlations with computerized tomography presentation. *Clin Oral Investig*. 2010 Feb;14(1):43-50.
45. Taguchi A, Akiyama H, Koseki T, Shimizutani K. Recognition of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw among oral and maxillofacial radiologists: results from a questionnaire-based survey in Japan. *Oral Radiology* 2013;29(2):98-104.
46. Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, Fenner M, Vairaktaris E, Neukam FW, Nkenke E. Panoramic radiograph, computed tomography or magnetic resonance imaging. Which imaging technique should be preferred in bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw? A prospective clinical study. *Clin Oral Investig*. 2010 Jun;14(3):311-7.
47. Samur S. Cone Beam Computed Tomography In Dentistry. Samur S. *ADO Klinik Bilimler Dergisi* 2009;3(2):346-351.
48. Torres SR, Chen CS, Leroux BG, Lee PP, Hollender LG, Santos EC, Drew SP, Hung KC, Schubert MM. Mandibular cortical bone evaluation on cone beam computed tomography images of patients with bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012 May;113(5):695-703.
49. Wilde F, Heufelder M, Lorenz K, Liese S, Liese J, Helmrich J, Schramm A, Hemprich A, Hirsch E, Winter K. Prevalence of cone beam computed tomography imaging findings according to the clinical stage of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012 Dec;114(6):804-11.
50. Krishnan A, Arslanoglu A, Yildirm N, Silbergleit R, Aygun N. Imaging findings of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw with emphasis on early magnetic resonance imaging findings. *J Comput Assist Tomogr*. 2009 Mar-Apr;33(2):298-304.
51. O'Ryan FS, Khoury S, Liao W, Han MM, Hui RL, Baer D, Martin D, Liberty D, Lo JC, 2009. Intravenous bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Bone scintigraphy as an early indicator. *J Oral Maxillofac Surg*, 67, 1363-72.
52. Catalano L, Del Vecchio S, Petruzzello F, Fonti R, Salvatore B, Martorelli C, Califano C, Caparrotti G, Segreto S, Pace L, Rotoli B. Sestamibi and FDG-PET scans to support diagnosis of jaw osteonecrosis. *Ann Hematol*. 2007 Jun;86(6):415-23.
53. Ruggiero SL, Gralow J, Marx RE, Hoff AO, Schubert MM, Huryn JM, et al. Practical guidelines for the prevention, diagnosis and treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with cancer. *J Clin Pract* 2006;2:7-14.
54. 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 Oct;102(4):433-41.
55. Öztürk E, Saruhan N. İlaça Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Görülen Osteonekroz (Mronj) *J Biotechnol and Strategic Health Res*. 2019;3(1):8-20.
56. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, et al: Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: Executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 142:1243, 2011.
57. Gutta R, Louis PJ. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws: science and rationale. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007;104(2):186-93.



58. Bagan JV, Jiménez Y, Gómez D, Sirera R, Poveda R, Scully C. Collagen telopeptide (serum CTX) and its relationship with the size and number of lesions in osteonecrosis of the jaws in cancer patients on intravenous bisphosphonates. *Oral Oncol.* 2008 Nov;44(11):1088-9.
59. Rosen HN, Moses AC, Garber J, Iloputaife ID, Ross DS, Lee SL, Greenspan SL. Serum CTX: a new marker of bone resorption that shows treatment effect more often than other markers because of low coefficient of variability and large changes with bisphosphonate therapy. *Calcif Tissue Int.* 2000 Feb;66(2):100-3.
60. Kwon YD, Kim DY, Ohe JY, Yoo JY, Walter C. Correlation between serum C-terminal cross-linking telopeptide of type I collagen and staging of oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws. *J Oral Maxillofac Surg.* 2009 Dec;67(12):2644-8.
61. Kwon YD, Kim YR, Choi BJ, Lee DW, Kim DY. Oral bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: favorable outcome after bisphosphonate holiday. *Quintessence Int.* 2009 Apr;40(4):277-8.
62. Erdil A, Soylu E, Altan A, Akbulut N. Çenelerin İlaça Bağlı Osteonekrozu ve Güncel Tedavi Yaklaşımları. *Arşiv Kaynak Tarama Dergisi . Archives Medical Review Journal.* 2019;28(4):285-299.
63. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int.* 2008 Jun;19(6):733-59.
64. Hino S, Murase R, Terakado N, Shintani S, Hamakawa H. Response of diffuse sclerosing osteomyelitis of the mandible to alendronate: follow-up study by 99mTc scintigraphy. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005 Jul;34(5):576-8.
65. Schwartz JE. Ask us: some drugs affect tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2005;127(6):644.
66. Garaham JW. Biphosphonates and orthodontics: clinical implications. *J Clin Orthod* 2006;40(7):425-8