



İlaça Bağlı Olarak Çene Kemiklerinde Görülen Osteonekroz (Mronj)

Medication Related Osteonecrosis of The Jaws (Mronj)

Tayfun Yazıcı¹, Mehmet Fatih Şentürk¹, Gülperi Koçer¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı, Isparta, Türkiye.

Özet

Bifosfonatlar pirofosfatların sentetik analogları olup; malignensilere bağlı olarak gelişen hiperkalsemi, multipl myeloma, kemik metastazı tedavisinin yanında osteoporöz tedavisi için kullanılan ilaçlardır. Bisfosfanat kullanımına bağlı çenelerde görülen osteonekroz olguları 2003 yılının sonlarından itibaren hızla artış göstermiştir. 2014 yılında Amerikan Çene Yüz Cerrahisi Derneği tarafından tabloya katılan bazı ilaçlarla tablo ilaç kullanımına bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekroz olarak değişmiştir. Bu derlemenin amacı ilaç kullanımına bağlı olarak çene kemiklerinde gelişen osteonekroz olgularının etiyojisini, klinik ve radyolojik bulgularını, risk faktörlerini ve farklı tedavi seçeneklerini irdelemektir.

Anahtar kelimeler: Bifosfonat, Çene Osteonekrozu, İlaç

Abstract

Bisphosphonates are synthetic analogues of pyrophosphates used for the treatment of hypercalcemia in patients with malignancies and bone metastasis and for the treatment of multiple myeloma, bone resorption in the case of metastatic malignant diseases, and in the treatment of osteoporosis. Bisphosphonates related osteonecrosis of the jaw cases accelerated at the end of 2003. Due to some medications, American Association of Oral and Maxillofacial Surgery modified the concept as medication related osteonecrosis of the jaw (MRONJ) in 2014. The aim of the present review was to analyze the etiology, clinical manifestations, risk factors, radiologic features and different treatment strategies of MRONJ.

Keywords: Bisphosphonates, Jaw Osteonecrosis, Medications

Giriş

Bisfosfonatlara (BP) bağlı çenelerde görülen osteonekroz olguları ilk kez 2003 yılında Marx ve arkadaşlarından da 2004 yılında Ruggiero ve ark. tarafından bildirilmiştir (1, 2). Bu olgularda intravenöz (IV) bisfosfonatlarla tedavi edilen hastaların maksillofasiyal bölgelerinde iyileşmeyen, açığa çıkmış nekrotik kemik ile karakterize alanlar mevcuttur. Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği (AAOMS), 2009 yılında yayınladıkları makalede, daha önce baş-boyun bölgesinden radyoterapi almamış, bisfosfonat kullanmış ya da kullanmakta olan hastaların çenelerinde 8 haftadan uzun süre mukozadan açığa çıkan kemik görüntüsünü 'bisfosfonata bağlı çene kemiği osteonekrozu (BRONJ) olarak tanımlamıştır (3). Bu makaleye göre hastalık 4 evreye ayrılmıştır:

Evre-0: Klinik olarak nekrotik kemik olmamakla beraber, nonspesifik klinik bulgular ve semptomlar var.

Evre-1: Asemptomatik hastalarda ekspoze ve nekrotik kemik mevcut olup, klinik olarak enfeksiyon bulgusu yoktur.

Evre-2: Pürülan drenaj olmadan, ekspoze kemik bölgesinde eritem ve ağrı bulguları ile seyreden enfekte ekspoze nekrotik kemik var.

Evre-3: Ağrı olan hastalarda, nekrotik ekspoze kemik ve

ayrıca patolojik fraktür, ekstraoral fistül ya da oroantral bağlantı ve osteolizis alanlarının genişlemesi durumlarının birinin veya daha fazlasının mevcudiyeti durumları.

2014 yılında ise sadece bisfosfonatların değil aynı zamanda yeni çıkan kemoterapi ilaçlarının da aynı etkiyi göstermeleri nedeniyle durum güncellemesi gerekliliği ortaya çıkmıştır. AAOMS, bisfosfonata bağlı çene osteonekrozunun (BRONJ) terimi yerine; ilaca bağlı çene kemiği osteonekrozu (MRONJ) teriminin kullanılmasını önermiştir. Bu değişim; antirezortif ve antianjiogenik ilaç tedavisiyle ilişkili maksilla ve mandibulayı içeren osteonekroz olgularının artan sayısı ile desteklenmektedir (4).

Bu tanımına göre hastalar ;

- Antirezortif veya antianjiogenik ajanlarla tedavi görmüş ya da görmekte olmaları,
- Maksillofasiyal bölgede 8 haftadan fazla süren intraoral veya ekstraoral sondalanabilir fistülü olan kemik veya ekspoze kemik durumuna sahip olmaları ve
- Çenede radyasyon terapi geçmişine ya da metastatik hastalığa sahip olmamaları durumlarının tamamına içeriyorlar ise MRONJ olarak kabul edilebilirler.

MRONJ'a Sebepiyet Veren İlaçlar

Antiresorptif İlaçlar

Bifosfonatlar

Kliniksel açıdan ilk olarak böbrek taşı oluşmasını önlemek amacıyla kullanılan bisfosfonatlar pirofosfatların stabil karbon analogları olup, son on yılı aşkın bir zamandır ise, kemik mineralizasyonunun fizyolojik bir inhibitörü olmaları ve antianjiogenik özellikleri nedeniyle kemik metastazlarıyla seyreden meme, prostat, akciğer kanserleri, multiple myeloma gibi malignitelerin, osteoporoz, osteopeni, Paget hastalığı, osteogenezis imperfekta gibi sistemik sağlık sorunlarının tedavisinde kullanılmaktadır (5, 6). Bisfosfonatlar nitrojen içeriklerine göre alkilbisfosfonatlar (nitrojen içermeyen) ve aminobisfosfonatlar (nitrojen içeren) olmak üzere başlıca iki gruptan oluşmaktadır. Alkilbisfosfonatlar birinci kuşak bisfosfonatlar olup etidronat, tiludronat, klodronat; aminobisfosfonatlar ise ikinci ve üçüncü kuşak olup; ikinci kuşak bisfosfonatlar alendronat, pamidronat ve üçüncü kuşak bisfosfonatlar ise rizedronat, ibandronat ve zolendronat olarak kullanılmaktadır. Birinci kuşak bifosfonatlar vücutta çok hızlı metabolize olan, gücü düşük olan bir grup iken, ikinci ve üçüncü kuşak bifosfonatların gücü birinci kuşak bifosfonatlara göre oldukça fazladır (7, 8).

Bisfosfonatlar nefrotoksik olup, %50'si kemikler tarafından emilip geri kalanı da metabolize olmadan böbreklerden atılır. Özellikle aktif remodelasyon olan alanlarda hidroksiapatit kristallerine çok kolay bağlanırlar. Kemik yüzeyinde bağlı oldukları bu alanlardan salınırlar ve osteoklastlar tarafından absorbe edilirler. Osteoklastın hücre içinde kolesterol üreten mevalonat yolunun anahtar enzimlerinden biri olan farnesil difosfatın sentezini inhibe ederler. Bunun sonucunda da osteoklastın kemik rezorpsiyonunu oluşturabilmesi için gereken yüzey özellikleri oluşamaz ve osteoklastik aktivite inhibe olmuş olur. Bisfosfonatlar yüksek dozlarda osteoblastlara sitotoksik etki göstererek, apoptozislerine neden olarak aynı zamanda osteoblastik aktiviteyi de engeller (9,10). Ayrıca nitrojen içeren bifosfonatların ekstrasellüler matriksteki tümör hücre tutulumunu, tümörün invazyonunu engelleme ve/veya tümör hücrelerinin apoptozisini sağlayarak metastazları kontrol etme gibi antitümöral etkileri de bulunmaktadır (11). Bisfosfonatlar aynı zamanda vasküler obliterasyona neden olan anjiogenezisi engelleyecek aktiviteye de sahiptir (12). Kanda yarılanma ömürleri kısa olmasına rağmen (30 dakikayla iki saat arasında), kemikle birleşmiş metabolize olmayan bisfosfonatlar vücutta on yıl gibi uzun süreler bozulmadan kalabilirler (13). Bisfosfonatlar kemikte yeterli konsantrasyona ulaştıkları zaman kemiğe komşu, kemik yüzeyini örten yumuşak dokuda toksik etki oluştururlar. Bisfosfonatların mevalonat yolundaki farnesil difosfat senraz enzimini inhibe etmeleri nedeniyle epitelde oral keratinositlerin apoptozisine neden olmadan hücre proliferasyonu inhibe edilmiş olur. Buna bağlı olarak oral kavitede mukoza bütünlüğü bozulur ve iyileşme gecikir (14, 15).

RANK Ligand İnhibitörleri (Denosumab)

Nükleer faktör kappa-B ligand (RANK-L) inhibitörlerinin

aktivatör reseptörü olarak 2010'da FDA (Food Drug Administration) tarafından onaylanan yeni bir ilaç sınıfı olan Denosumab; osteoporoz (Prolia) ile meme ve prostat kanseri gibi solid tümörlerin kemik metastazlarının (Xgeva) tedavisi için kullanılmaktadır. Denosumab; osteoklast formasyonu, fonksiyonu ve gelişimi için gerekli olduğu gösterilen ve kanser hücreleri tarafından salgılanan en kritik pro-osteoklastojenik faktör olan RANKL'ı inhibe eden hümanize bir antikör olarak var olan bir antiresorptif ajandır (16). Denosumabın (Prolia®) osteoporotik hastalarda her 6 ayda bir subkütanöz olarak uygulanmasıyla vertebra ve kalça kemiği kırıklarında azalmaların yanı sıra aylık uygulamalarında ise solid tümörlerin metastazına bağlı gelişen kemik hastalığıyla ilgili şikâyetlerin azaldığı görülmüştür. Denosumab tedavisi; multiple myeloma tedavisi için endike değildir. Denosumabın yarılanma ömrü 25-32 gün civarında olup bifosfonatların aksine RANK-L inhibitörleri kemiğe bağlanmaz ve kemik remodellingi üzerine etkileri tedavi bırakıldıktan 6 ay sonra geriler (4, 17). Bisfosfonatlardan farklı olarak nefrotoksik değildir, bu nedenle böbrek disfonksiyonu olan kemik metastazlı hastalarda zoledronik aside alternatif olabilir. Ancak Glomerular Filtration Rate (GFR)<30 ise hipokalsemi sıklığı denosumab ile daha fazladır. Kemik metastazlı meme ve kastrasyona dirençli prostat kanseriyle yapılan son çalışmalarda iskelet ilişkili olayları önlemede ve geciktirmede zoledronik asitten biraz daha üstün olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, zoledronik asit gibi metastazla ilişkili kemik ağrıları azalttığı gösterilmiştir (18). Denosumab kullanımının subkütanöz olması, renal monitörizasyon ve doz ayarlaması gerektirmemesi açısından zoledronik asitten daha üstün olduğu sonucu çıkarılmıştır (19). Denosumab ilişkili çene kemiklerinde osteonekroz halen tam olarak anlaşılammıştır. Kanser hastalarında renal komplikasyonu az oranda gerçekleşip iskelet ilişkili olayları önlemede oldukça etkin olsa da çene kemiklerinde osteonekroz görülme olasılığı zoledronata benzer (zoledronat %1,3, denosumab %1,8) veya istatistiksel olarak anlamlı olmasa da göreceli olarak yüksek (zoledronat %1, denosumab %2) bulunmuştur (20). Literatüre göre Denosumab ilişkili çene kemiklerinde osteonekroz insidansı %0-%4,7 olarak belirtilmektedir (21-23). 52 vakalılık Denosumab ilişkili çene kemiklerinde osteonekroz serisinde diş çekimine bağlı oluşu %59,6 iken, oral enfeksiyonla %50 oranında ilişkili olduğu belirtilmiştir (24). Lancet Onkoloji dergisinde yayınlanan denosumabla ilgili uluslararası klinik araştırma da histolojik olarak dev hücreli kemik kanseri olan 282 hasta üzerinde çalışma yapılmıştır. Araştırmaya dâhil olan hastaların sadece %1'inde çenede kemiklere kan akışının engellenmesi sonucu osteonekroz oluştuğu, %5'inde ise, kanda kalsiyum miktarının azaldığı (hipokalsemi) gözlenmiştir. En sık rastlanan yan etkiler; düşük fosfat seviyesi, sırt ağrısı, eller ve ayaklarda ağrı, iskelet kas ağrısı ve anemi olmuştur. Hastaların %9'unda daha ciddi yan etkiler belirlenirken, bu tedavi ile bağlantılı herhangi bir yaşamsal risk tespit edilmemiştir (25).

Antianjiogenik İlaçlar

Anjiogenezis inhibitörleri, anjiogenez sinyalleme kaskatını çeşitli sinyal verici moleküllere bağlanarak yeni kan damarı

oluşumuna müdahale eder. Bu yeni ilaçlar; gastrointestinal tümör, böbrek kanseri, endokrin tümörler ve diğerlerinin tedavisinde kendilerini göstermişlerdir (4).

Bevasizumab

Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve anjiopietin (ANG) gibi pro-anjiyogenik faktörler; endotelial hücre büyümesi, migrasyon ve damar formasyonunu etkileyerek birçok dokuda olduğu gibi iskelette de damarsal büyümenin düzenlenmesinde önemli rol oynarlar (26, 27). Bevasizumab insan vasküler endotelial büyüme faktör izoformlarına inhibisyonunu hedef alan insanlaştırılmış monoklonal bir antikordur. Bu antikorun amacı anjiogenezisi bloke ederek tümörün büyümesi için gerekli olan yeni damar oluşumunu ve tümörün büyümesine, invazyonuna ve metastazına engel olabilmektir (28). Ayrıca tümörlerde interstisyel basıncı düşürdüğü, tümörün oksijenlenmesini arttırdığı ve bu şekilde kemoterapi ajanlarının tümöre ulaşma ve onunla etkileşme sürecine katkıda bulunduğu ortaya konmuştur (29). Bevasizumab, 2004 yılında FDA tarafından onaylanarak kolorektal, akciğer ve prostat kanserli yetişkin hastaların tedavisinde kullanılmakta, ayrıca pediatrik popülasyonda ise kemoterapiyle sıklıkla birleştirilmektedir (30-33). Bevasizumaba bağlı çenelerde osteonekroz (ONJ) görülme insidansı %0.2 olup (34), bevasizumabın diğer antianjiyogenik ajanlardan ve bifosfonatlardan bağımsız olarak tek başına kullanımına bağlı ilk osteonekroz vakası bildirimini 2008'de Estilo tarafından yapılmıştır (35).

Sunitinib

Sunitinib ilk kez 2006'da kullanılmaya başlanmış ve uzun dönemdeki yan etkileri tam olarak bilinmeyen yeni geliştirilen bir antianjiyogenik ilaçtır (36). Renal hücreli karsinom ve gastrointestinal stromal tümörlerin dirençli formlarının varlığında kullanılmaktadır. Sunitinib; tirozin kinazı ve VEGFR, PDGFR, stem-cell faktör reseptörü, koloni-stimüle edici faktör tip 1 reseptörü (CSF-1R) gibi diğer major hedefleri inhibe eder, ayrıca anjiogenezin indüksiyonunu ve çevre dokulardaki fibroblastları ve endotel hücrelerini inhibe ederek tümörün gelişimini etkilemektedir. Bunlara karşın bilinen yan etkileri ise; ağrı, hipertansiyon, gastrointestinal toksisite, proteinüri, nörotoksisite, epistaksis ve koagülasyon bozuklukları, hipotiroidi, tat almada değişiklik ve mukozittir. Yan etkilerin çoğu geri dönüşümlü olup, sunitinib'in tamamen kesilmesini gerektirmez (37). Sunitinib tedavisi iyi anlaşılabilir bir tedavi olmasına rağmen, eğer hastalar IV bifosfonat da alıyorsa ciddi şekilde oral mukozit görülmektedir. Yapılan çalışmalar; Sunitinib in oral mukozite sebebiyet verebilmesinden dolayı MRONJ için olası bir risk faktörü olabileceğini göstermektedir (38, 39).

Osteonekrozun Klinik Bulguları

Osteonekrozun klinik bulgularında spontan ya da provoke ağrı, dişlerde mobilite, mukozada şişlik, eritem, ülserasyon, parestezi, anestezi, nekrotik grimsi sarı renkte, düzensiz ekspozite kemik yüzeyi, akut abse, osteomyelit, sekestr oluşumu, trismus, halitozis, deride fistül, Aktinomiçes enfeksiyonu, lenfadenopati, maksiler sinüzit veya oroantral fistül,

mandibulada patolojik fraktür gibi spesifik olmayan bir çok bulgu olabilir (40-42). Maksilladaki enfeksiyonun ilerlemesi durumunda sinüs ve komşu dokulardan göze, meninkse ve beyine yayılıp yaşamı tehdit eden komplikasyonların ortaya çıkmasına yol açabilir (8).

Osteonekrozun Radyografik Bulguları

Dental görüntülemenin esas yükünü çeken panoramik radyografide ONJ'nin erken evreleri belirsizdir. Osteonekrozda kemik destrüksiyon alanları bulunmaktadır. Tipik özellikleri nekrotik kemiğin, radyopak sekestr ile beraber yoğun trabekül ve düzensiz radyolüsent alanların varlığıdır. Ek bulgular çekim socketinin, sinüs duvar kortikasyonunun ve periostal kemik formasyonunun iyileşmesinin tamamlanmaması olabilir (43). Normal kemik ile nekrotik kemik arasında bir border tanımlanmıştır. Eğer bu görüntü bulgusu görüntülenirse, sadece teşhis için bu radyografi yeterli olup, ek görüntüleme gerekmemektedir (44).

Hastalığın erken evrelerinde panoramik radyografi yetersiz kalabilmekte, ek görüntülemelere ihtiyaç duyulabilmektedir. Bilgisayarlı tomografi (BT) MRONJ'a bağlı olarak çenelerdeki anormallikleri bulmada oldukça duyarlıdır (43). Konik ışınli bilgisayarlı tomografi özellikle implantlarda olmak üzere son 5 ile 10 senedir dental görüntülemelerde oldukça popülerdir (45). BT görüntülerinde osteonekroz, kortikal kemiklerin marjinlerindeki düzensizlikler ve kortikal kemiğin destrüksiyonu ile karakterizedir. Periosteal kalınlaşma belirlemektedir. Ek olarak, osteolizis ve osteosklerotik alanlar not edilebilmektedir. İleri vakalarda, fistüller, tamamlanmamış çekim soketi yaraları ve değişmiş trabeküller mevcut olabilmektedir (46). BT ile radyograflerin kıyaslamasında, MRONJ'un keşfedilmesinde radyograflar %54 etkili iken BT taramasında bu oran %96'ya çıkmaktadır (47).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) MRONJ'da kemik iliğinin anormalliklerini ve çevredeki yumuşak dokuları göstermektedir. Erken evrelerdeki kemikteki ödem yapısı MRG ile görüntülenebilmektedir. BT ile kıyaslamada MRG'nin lezyonları keşfetme oranı çok az farkla düşmektedir (%92'ye %96) (47). MRONJ'da, hastalığın boyutunu ve cerrahi planlamayı ölçmek için konik ışınli bilgisayarlı tomografi standart görüntüleme yöntemi olarak düşünülmelidir. Panoramik görüntüleme zorunlu olmakla beraber ve gerekirse BT tarafından tamamlanmalıdır.

Ayırıcı Tanılar

Osteoradyonekroz, osteomyelit, travma, herpes zoster enfeksiyonu, alakalı osteonekrozis, lingual korteksin benign sekestrasyonu, nekrozitan ülseratif periodontitis, ağır metallerin aşırı absorpsiyonu, nevaljinin tetiklediği kavitasyonel osteonekrozis, multiple myeloma, çene kemiği metastazlarında klinik tablo MRONJ ile karışabilir. MRONJ olduğu düşünülen klinik tablo kemikteki metastazını gizleyebilir ya da hem osteonekroz hem metastaz bir arada görülebilir (48). Hastadan anamnezi tam alınmalı, geçmişte ya da halen oral ya da IV antirezortif ve antianjiyogenik ilaçlar kullanıp kullanmadığı irdelenmelidir. Özellikle IV

kullanımlar dikkate alınmalıdır.

MRONJ İçin Risk Faktörleri

İntravenöz olarak kullanımı yönetilen aminobifosfonatlar MRONJ'un baskın olan sebebidir. Potansiyeli ve dozajı MRONJ gelişim riski için oldukça önemlidir (2). Zoledronik asidin, diğer bifosfonatlara göre 15 kat daha fazla MRONJ gelişme riskini artıran yüksek potansiyeli bulunmaktadır. Bifosfonat kullanım süresi de MRONJ gelişimi için bağımsız bir faktördür. IV bifosfonata maruz bırakılan bütün hastalar arasında 1 yıllık tedavi sonrasında Bronj gelişme oranı %1 iken, bu oran 4 yılın sonunda %13'e çıkmıştır (49). Aynı şekilde kümülatif dozun artması da MRONJ gelişim riskini arttırmaktadır. Literatürlerde MRONJ gelişim süresi zoledronik asitte 12-24 ay, pamidronatta 19-30 ay, ibandronatta 13-21,5 aydır (49-51). Ayrıca kombine uygulamaların da MRONJ gelişimine etkisi vardır (50). Zoledronik asit kemikte 10 yılı aşkın bir süre kalabildiği için, ilaç tatili çok anlamlı olmamakla birlikte, olumlu etkilerine yönelik yeterli kanıt bulunmamaktadır. Kemoterapi, eritropoeitin terapisi, renal dializ, hipotiroidizm ve diyabet gibi eş zamanlı medikal sorunlar MRONJ gelişimi için risk faktörleridir (52, 53). Ayrıca kortikosteroid terapisinin MRONJ'un riskini arttırdığına yönelik bir çalışma mevcuttur (52).

Diş çekimleri, dental irritasyonlar, periodontitis gibi invazif dental işlemler MRONJ gelişimi için önemli risk faktörlerinden biridir. Dental cerrahi girişimler Bronj gelişim insidansını 5,3 ila 18 kat arttırmaktadır (15, 52). Yaş, sigara, obezite de MRONJ riskini arttırmaktadır. Cinsiyetin MRONJ riski açısından anlamlı etkisi bulunmamaktadır (52, 54).

Woo ve ark. BRONJ olgularının neredeyse tümünden (%94) onkolojik nedenlerle yüksek dozda uygulanan IV bisfosfonat (başta zoledronik asit) tedavisinin sorumlu olduğunu rapor etmişlerdir (55). Zoledronik aside maruz kalmış kanser hastalarında, MRONJ'un toplam insidansı %0,7-%6,7 aralığındadır (51, 56, 57). Yine başka bir çalışmada zoledronik

aside maruz kalan kanser hastaları arasında MRONJ riski, plasebo ile tedavi edilen kanser hastalarından 50 ile 100 kat arasında daha yüksektir (4). Osteoporotik hastalarda ise 3 yıl boyunca yıllık olarak zoledronik asit tedavisi gören hastalarda yapılan çalışmalarda; MRONJ Riski %0,017 (her 10 bin hastada 17 olgu) olarak bildirilmiştir (58). Bisfosfonat tedavisi gören hastaların çenelerinde osteonekroz gelişme riskini değerlendiren bir başka çalışmada, tedaviyi 12 ay alanlarda osteonekroz gelişme sıklığının %1,4 yıl tedavi alanlarda ise %11'den fazla olduğunu rapor etmiş ve bu çalışmada zoledronik asit kullananlarda bu oranın arttığını bulmuşlardır (59). Bir antianjiogenetik ajan olan bevasizumaba maruz kalan kanser hastalarında MRONJ riski %0,2'dir (her 10 bin hastada 20 olgu). Hem bevasizumaba hem de zoledronik aside maruz kalan hastalarda riskin daha da yüksek olduğu görülmüştür (%0,9) (her 10 bin hastada 90 olgu) (34). Chiu ve ark. bifosfonatla beraber steroid kullanımının osteonekrozu daha erken indüklediğinden ve osteonekrozun daha şiddetli olabileceğinden bahsetmiş ayrıca ilacın kesilmesine çok daha yavaş cevap verildiğini ve iyileşmenin daha az olduğunu belirtmişlerdir (60).

MRONJ Tedavisi

2014 yılında güncellenen MRONJ için tedavi gereksinimleri, AAOMS tarafından belirlenmiştir. Evre 0 ve 1 için konservatif tedavi, evre 2 için yüzeysel debridman ve evre 3 için debridmanı içeren kavram Tablo 1'de gösterilmiştir (4). Genel olarak MRONJ tedavisi için iki tip tedavi yaklaşımı mevcuttur. Bunlardan ilki konservatif yaklaşım iken, diğeri ise ciddi olgularda nekrotik ve ekspoze kemiğin çıkarılmasından sonra mikrobiyal kontaminasyonu engellemek için sıkıca dokunun kapatılması olan daha agresif bir yaklaşımı içerir. Vakaların mandibular rezeksiyonu içeren radikal tedavilerinde ilgili bölgenin rekonstrüksiyonunda miniplak ve vida sistemleri ile birlikte en yaygın olarak ise iliak krestten alınan blok greft tercih edilmektedir (61).

Tedavi protokolünde bu temel yaklaşımın yanı sıra

Tablo 1. MRONJ tedavi yaklaşımları

Evre	Tanım	Tedavi stratejisi
0	• Klinik olarak nekrotik kemik bulgusu olmamasına karşın spesifik olmayan klinik bulgular ve semptomların varlığı	• Ağrı medikasyonu ve antibiyotigi içeren sistemik tedavi
1	• Enfeksiyon bulguları bulunmayan asemptomatik hastalarda ekspoze ve nekrotik kemik varlığı	• Antibakteriyel ağız yıkama • Klinik takip • Hasta eğitimi ve devam eden ilaç(antirezorbif, antianjiogenik) tedavisi için doktoru ile konsültasyon
2	• Pürülan drenaj görülen veya görülmeyen ekspoze kemik bölgesinde eritem veya ağrı bulguları gibi enfeksiyon belirtileri ile birlikte ekspoze ve nekrotik kemik varlığı	• Oral antibiyotikler ile semptomatik tedavi • Oral antibakteriyel ağız gargarası • Ağrı kontrolü • Yumuşak doku irritasyonunu azaltmak için yüzeysel debridman
3	• Ağrı, enfeksiyon ve aşağıdaki bulgulardan bir veya daha fazlasına sahip hastalarda ekspoze ve nekrotik kemik varlığı: • Alveolar kemik bölgesini aşan ekspoze ve nekrotik kemik varlığı, (mandibula alt sınırı ve ramusu, üst çenede ise maksiller sinüsü ve zigomayı içeren) patolojik fraktürler, ekstraoral fistüller, oroantral/oro nazal bağlantılar, mandibula alt sınırını veya sinüs tavanını aşan osteolizis görülmesi	• Antibakteriyel ağız gargarası • Antibiyotik tedavisi ve ağrı kontrolü • Uzun dönem ağrı ve enfeksiyonu hafifletmek adına cerrahi debridman/ rezeksiyon

destekleyici tedavi amacıyla, hiperbarik oksijen (HBO), cerrahi kemik greftleme, büyüme faktörü ile kemiğin stimüle edilmesi, doku mühendisliği uygulamaları ve düşük dozlu lazer terapisi (LLLT) uygulanmaktadır (62).

AAOMS, osteonekroz riskine karşın hastalar için multidisipliner bir yaklaşım gerekliliğini desteklemektedir. Erken görüntüleme ve uygun dental tedavilere başlamanın faydası hayli fazladır. ONJ insidansını düşürmekle kalmayıp ayrıca bütün hastaların optimal ağız sağlığı sağlanmış olur. Antiresorptif ve antianjiyogenik tedaviye başlamadan önce uygulanan dental görüntüleme ve uygun dental tedavilerin yapılmasının ONJ riskini azalttığı gözlenmiştir (63-65). MRONJ'un tedavisi zordur ve halen optimal tedavi stratejisi belirlenmeye çalışılmaktadır. Bu yüzden osteonekrozun oluşmasını önlemek çok önemlidir. Çoğu araştırmacı diş çekimi ya da diğer invaziv işlemlerden önce ilaç tatilini önermektedir. Osteoporoz tedavisi için antiresorptif ilaç alan hastalarda ilaç tatili uygulamasının yararlı olup olmamasını çürütecek yeterli bilgi ve kaynak bulunmamaktadır. Ancak AAOMS komitesi Damm ve Jones tarafından tanımlanan ihtiyatlı, modifiye ilaç tatili yaklaşımını risk altındaki hastalar için göz önüne almış ve uzun süre (>4 yıl) ilaca maruz kalmış hastalar için faydalı olabileceğini uygun görmüşlerdir (66). Kanser hastalarında cerrahi işlemler öncesi IV bisfosfonat tedavisinin kesilmesi hakkında bilgiler yetersizdir. Ancak ONJ gelişirse, onkolog hastalığın durumuna bağlı olarak yumuşak doku iyileşmesi tamamlanana kadar ilaç tedavisinin durdurulmasına karar verebilir. MRONJ'u önlemek ya da tedavi etmek amacıyla antianjiyogenik ilaç tedavisini durdurma konusunu destekleyecek veya çürütecek bir bilgi bulunmamakta ve bu konu hakkında araştırmalar sürmektedir.

Kesin tanısı konulmuş MRONJ hastalarında tedavi hedefleri; ağrıyı elimine etmek, yumuşak ve sert dokulardaki enfeksiyonu kontrol altına almak ve meydana gelen kemik nekrozunu minimize etmektir. MRONJ'lu hastalarda, elektif dentoalveolar cerrahi prosedürlerden kaçınılmalıdır çünkü sonrasında bu cerrahi alanda nekroza maruz kalmış ek alanlara neden olabilir. 2009 ilkeleri yayınlandığından beri, MRONJ'un tüm dereceleriyle ilgili operatif ya da non-operatif tedaviyi takiben yapılan başarılı tedavilerin sonuçlarını içeren birçok çalışma yayınlanmıştır. AAOMS öncelikli olarak konservatif tedaviyi önermesine rağmen, Ristow ve ark. çalışmalarında konservatif tedavi tercih edilen vakalarda başarı oranı %20 iken, cerrahi tedaviye karar verilen olgularda ise başarının %85'in üzerinde olduğunu rapor etmiştir (67). Bu durum göstermektedir ki, üçüncü derece olgular ya da iyi tanımlanmış sekestrem görülen olgular bir kenara bırakılırsa; non operatif tedavi başarısızlıkla sonuçlandığında daha tedbirli bir yaklaşım olan operatif tedavi düşünülmelidir. Osteonekroz olgularının 1. evresindeki semptomsuz vakalarda konservatif tedavi önerilmektedir. Konservatif tedavi oral hijyeni, periyodik dental kontrolleri, klorheksidinle yapılan gargarayı ve antibiyotik tedavisini içermektedir (4). Çalışmaların büyük kısmında konservatif yaklaşımın semptomları iyileştirdiği ve osteonekrozu stabil hale getirdiği rapor edilmiştir (68,69). Ayrıca konservatif yaklaşımla beraber ozon terapisi, HBO ve LLLT uygulamalarının başarı oranını arttırdığı rapor edilmiştir

(70). Ozon terapisi evre 1 ve 2'deki klinik çalışmalarda hücre proliferasyonunu ve yumuşak doku iyileşmesini uyarmakta ve ağrıyı azaltmaktadır (71). HBO uygulaması tartışmalı sonuçlarla beraber zaman zaman MRONJ tedavisinde kullanılmaktadır. Bazı araştırmacılar HBO'in yara iyileşmesini sağladığını, ödemi ve şişliği azalttığını, kök hücre mobilizasyonunu uyardığını ve bifosfonatların sebep olduğu kemik yenilenmesinin baskılanmasını hafiflettiğini rapor etmişlerdir (70, 72). LLLT'nin ağrıyı azaltmak, yara iyileşmesini artırmak ve sinir rejenerasyonunu kolaylaştırmak gibi etkileri bulunmaktadır. Farklı çalışmalarda LLLT'nin MRONJ lezyonlarında biyostimulan etkisinin temel alınarak kullanıldığı rapor edilmiştir (70, 73). Ayrıca bunların dışında Pentoksifilin ve α -tokoferol'un MRONJ'un ilk evrelerindeki antimikrobiyal terapiye yardımcı olduğu belirtilmiş ve bunların kullanıldığı vakalarda kemiğin ekspoz alanında ve semptomlarda %74 oranında azalma bulunmuştur (70). Magremanne ve Reychler zoledronik aside bağlı çenelerde osteonekroz gelişen vakaya pentoksifilin (PENTO) uygulamasına yönelik vaka raporunda da PENTO'nun BRONJ tedavisi için etkili bir yöntem olabileceğini bildirmiştir (74).

Hastalığın derecesinden bağımsız olarak, yumuşak dokuları sürekli olarak irrite eden ve gevşek kalıntılar halinde bulunan nekrotik kemik bölgeleri; yumuşak doku iyileşmesinin düzene sokulması için uzaklaştırılmalı ya da yeniden biçimlendirilmelidir. Etkilenmiş kemik bölgesindeki semptomatik dişlerin çekimi ve nekrotik kemiğin çıkarılması, nekrotik süreci şiddetlendirme ihtimalinin düşük olması sebebiyle düşünülmelidir. Kronik ekspoz kemik alanları, yara iyileşmesindeki eksiklik ve enfeksiyonla karakterize durumlarda cerrahi yaklaşım olarak konservatif debridman ya da radikal olarak segmental rezeksiyon gerekebilmektedir. Evre 2 ve 3'te cerrahi olmayan yaklaşımların başarısız olduğu belirtilmiştir (75). Küçük çaplı olgu raporları; trombosit zengin plazma, kök hücre, lökosit ve trombosit zengin fibrin mesh ile paratiroid hormonu gibi tedavi stratejilerini de belgelemiştir (76-80). Bu tedavi yöntemleri ve daha fazlasının, ek araştırma ve kontrollü çalışmalar vasıtasıyla etkilerinin saptanma ihtiyacı halen devam etmektedir.

Kaynaklar

1. 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.
2. 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.
3. 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 jaw - 2009 update. J Oral Maxillofac Surg 2009; 67(5): 2-12.
4. Ruggiero SL, Dodson TB, Fantasia J, Goodday R, Aghaloo T, Mehrotra B. American Association of Oral and Maxillofacial

- Surgeons on Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw—2014 Update. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72(10): 1938-56.
5. Reid IR. Anti-resorptive therapies for osteoporosis. *Seminars in Cell & Developmental Biology* 2008; 19(5): 473-8.
 6. Marx RE, editors. *Oral & Intravenous Bisphosphonate-Induced Osteonecrosis of the Jaws. History, Etiology, Prevention, and Treatment.* Illinois: 2nd ed, Vol 3, Chicago, Quintessence Publishing Co, Inc; 2007; p: 21-37.
 7. 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.
 8. Crepin S, Laroche ML, Sarry B, Merle L. Osteonecrosis of the jaws induced by clodronate, an alkylbisphosphonate: case report and literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2010; 66(6): 547-54.
 9. Rogers MJ, Watts DJ, Russell RG. Overview of Bisphosphonates. *Cancer* 1997; 80(8): 1652-60.
 10. Naidu A, Dechow PC, Spears R, Wright JM, Kessler HP, Opperman LA. The effects of bisphosphonates on osteoblasts in vitro. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2008; 106(1): 5-13.
 11. Green JR. Antitumor Effects of Bisphosphonates. *Cancer* 2003; 97(3): 840-7.
 12. Santini D, Gentilucci UV, Vincenzi B, Picardi A, Vasaturo F, La Cesa A ve ark. The antineoplastic role of bisphosphonates: from basic research to clinical evidence. *Annals of Oncology* 2003; 14(10): 1468-76.
 13. Diel IJ, Bergner R, Grötz KA. Adverse effects of bisphosphonates: current issues. *J Support Oncol*, 2007; 5(10): 475-82.
 14. Reid IR, Bolland MJ, Grey AB. Is bisphosphonate associated osteonecrosis of the jaw caused by soft tissue toxicity? *Bone* 2007; 41(3): 318-20.
 15. Landesberg R, Cozin M, Cremers S, Woo V, Kousteni S, Sinha S ve ark. Inhibition of oral mucosal cell wound healing by bisphosphonates. *J Oral Maxillofac Surg* 2008; 66(5): 839-47.
 16. Diz P, López-Cedrún JL, Arenaz J, Scully C. Denosumab-related osteonecrosis of the jaw. *J Am Dent Assoc.* 2012; 143(9): 981-4.
 17. Hamadeh IS, Ngwa BA, Gong Y. Drug induced osteonecrosis of the jaw. *Cancer Treatment Reviews.* 2015; 41(5): 455-64.
 18. Van Poznak CH, Temin S, Yee GC, Janjan NA, Barlow WE, Biermann JS, et al. American Society of Clinical Oncology executive summary of the clinical practice guideline update on the role of bone-modifying agents in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29(9): 1221-7.
 19. Henry DH, Costa L, Goldwasser F, Hirsh V, Hungria V, Prausova J, et al. Randomized, Double-Blind Study of Denosumab Versus Zoledronic Acid in the Treatment of Bone Metastases in Patients With Advanced Cancer (Excluding Breast and Prostate Cancer) or Multiple Myeloma. *J Clin Oncol* 2011; 29(9): 1125-32.
 20. 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; 377(9768): 813-22.
 21. Fizazi K, Lipton A, Mariette X, Body JJ, Rahim Y, Gralow JR, et al. Randomized phase II trial of denosumab in patients with bone metastases from prostate cancer, breast cancer, or other neoplasms after intravenous bisphosphonates. *J Clin Oncol* 2009; 27(10): 1564-71.
 22. Lipton A, Steger GG, Figueroa J, Alvarado C, Solal-Celigny P, Body JJ, et al. Randomized active-controlled phase II study of denosumab efficacy and safety in patients with breast cancer-related bone metastases. *J Clin Oncol* 2007; 25(28): 4431-7.
 23. Smith MR, Egerdie B, Hernandez Toriz N, Feldman R, Tammela TL, Saad F, et al. Denosumab in men receiving androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Engl J Med* 2009; 361(8): 745-55.
 24. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, Ibrahim T, Stemmer SM, Stopeck AT, 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): 1341-7.
 25. Chawla S, Henshaw R, Seeger L, Choy E, Blay JY, Ferrari S, et al. Safety and efficacy of denosumab for adults and skeletally mature adolescents with giant cell tumour of bone: interim analysis of an open-label, parallel-group, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013; 14(9): 901-8.
 26. Street J, Lenahan B. Vascular endothelial growth factor regulates osteoblast survival – evidence for an autocrine feedback mechanism. *J Orthop Surg Res* 2009; 4: 19-31.
 27. Horner A, Bord S, Kelsall AW, Coleman N, Compston JE. Tie2 ligands angiopoietin-1 and angiopoietin-2 are coexpressed with vascular endothelial cell growth factor in growing human bone. *Bone* 2001; 28(1): 65-71.
 28. Kerbel R, Folkman J. Clinical translation of angiogenesis inhibitors. *Nat Rev Cancer* 2002; 2(10): 727-39.
 29. Bernold DM, Sinicrope FA. Advances in chemotherapy for colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006; 4(7): 808-21.
 30. Herbst RS, O'Neill VJ, Fehrenbacher L, Belani CP, Bonomi PD, Hart L, et al. Phase II study of efficacy and safety of bevacizumab in combination with chemotherapy or erlotinib compared with chemotherapy alone for treatment of recurrent or refractory non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25(30): 4743-50.
 31. Saif MW, Elfiky A, Salem RR: Gastrointestinal perforation due to bevacizumab in colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(6): 1860-9.
 32. Kerr DJ. Targeting angiogenesis in cancer: clinical development of bevacizumab. *Nat Clin Pract Oncol* 2004;

- 1(1): 39-43.
33. Milan NC, Poveda MJ, Cruz O, Mora J. Safety of bevacizumab in patients younger than 4 years of age. *Clin Transl Oncol* 2016; 18(5): 464-8.
34. Guarneri V, Miles D, Robert N, Diéras V, Glaspy J, Smith I, et al. 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; 122(1): 181-8.
35. Estilo CL, Fornier M, Farooki A, Carlson D, Bohle G 3rd, Huryn JM. Osteonecrosis of the jaw related to bevacizumab. *J Clin Oncol* 2008; 26(24): 4037-8.
36. Ayllon J, Launay-Vacher V, Medioni J, Cros C, Spano JP, Oudard S. Osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate and antiangiogenic therapies: cumulative toxicity profile? *Ann Oncol* 2009; 20(3): 600-1.
37. Troeltzsch M, Woodlock T, Kriegelstein S, Steiner T, Messlinger K, Troeltzsch M. Physiology and pharmacology of nonbisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw. *J Can Dent Assoc* 2012; 78: c85-91.
38. Hoefert S, Eufinger H. Sunitinib may raise the risk of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: presentation of three cases *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010; 110(4): 463-9.
39. Fleissig Y, Regev E, Lehman H. Sunitinib related osteonecrosis of jaw: a case report *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology* 2012; 113(3): e1-3.
40. Marx RE, Cillo JE, Ulloa JJ. Oral bisphosphonate induced osteonecrosis: risk factors, prediction of risk using serum CTX testing, prevention, and treatment. *J Oral Maxillofac Surg* 2007; 65(12): 2397-410.
41. Sharma D, Ivanovski S, Slevin M, Yamashiro D, Kandel JJ. Bisphosphonate-related osteonecrosis of jaw (BRONJ): diagnostic criteria and possible pathogenic mechanisms of an unexpected anti-angiogenic side effect. *Vasc Cell* 2013; 5(1): 5.
42. Fedele S, Porter SR, D'Aiuto F, Aljohani S, Vescovi P, Manfredi M, et al. Nonexposed variant of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw: a case series. *Am J Med* 2010; 123(11): 1060-4.
43. Chiandussi S, Biasotto M, Dore F, Cavalli F, Cova MA, Di Lenarda R. Clinical and diagnostic imaging of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws. *Dentomaxillofac Radiol* 2006; 35(4): 236-43.
44. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, Felsenberg D, McCauley LK, O'Ryan F, et al. 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; 30(1): 3-23.
45. Li G. Patient radiation dose and protection from cone-beam computed tomography. *Imaging Sci Dent* 2013; 43(2): 63-9.
46. 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; 104(2): 249-58.
47. Stockmann P, Hinkmann FM, Lell MM, Fenner M, Vairaktaris E, Neukam FW, et al. 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; 14(3): 311-7.
48. O'Ryan FS, Khoury S, Liao W, Han MM, Hui RL, Baer D, et al. Intraoral bisphosphonate related osteonecrosis of the jaws; bone scintigraphy as an early indicator. *J Oral Maxillofac Surg* 2009; 67(7): 1363-72.
49. Dimopoulos MA, Kastiris E, Anagnostopoulos A, Melakopoulos I, Gika D, Moulopoulos LA, et al. Osteonecrosis of the jaw in patients with multiple myeloma treated with bisphosphonates: evidence of increased risk after treatment with zoledronic acid. *Haematologica* 2006; 91(7): 968-71.
50. 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.
51. Vahtsevanos K, Kyrgidis A, Verrou E, Katodritou E, Triaridis S, Andreadis CG, et al. Longitudinal cohort study of risk factors in cancer patients of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw. *J Clin Oncol* 2009; 27(32): 5356-62.
52. Jadu F, Lee L, Pharoah M, Reece D, Wang L. A retrospective study assessing the incidence, risk factors and comorbidities of pamidronate-related necrosis of the jaws in multiple myeloma patients. *Ann Oncol* 2007; 18(12): 2015-9.
53. Khamaisi M, Regev E, Yarom N, Avni B, Leitersdorf E, Raz I, et al. Possible association between diabetes and bisphosphonate-related jaw osteonecrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92(3): 1172-5.
54. Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, Brounrad 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.
55. Woo S, Hellentein JW, Kalmar JR. Systematic review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006; 144(10): 753-61.
56. Coleman R, Woodward E, Brown J, Cameron D, Bell R, Dodwell D, et al. Safety of zoledronic acid and incidence of osteonecrosis of the jaw (ONJ) during adjuvant therapy in a randomised phase III trial (AZURE: BIG 01-04) for women with stage II/III breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011; 127(2): 429-38.
57. Mauri D, Valachis A, Polyzos IP, Polyzos NP, Kamposioras K, Pesce LL. Osteonecrosis of the jaw and use of bisphosphonates in adjuvant breast cancer treatment: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 116(3): 433-9.

58. Grbic JT, Black DM, Lyles KW, Reid DM, Orwoll E, McClung M, et al. The incidence of osteonecrosis of the jaw in patients receiving 5 milligrams of zoledronic acid: data from the health outcomes and reduced incidence with zoledronic acid once yearly clinical trials program. *J Am Dent Assoc* 2010; 141(11): 1365-70.
59. Bamias A, Kastiris E, Bania C, Moulopoulos LA, Melakopoulos I, Bozas G, et al. Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 2005; 23(34): 8580-7.
60. Chiu CT, Chiang WF, Chuang CY, Chang SW. Resolution of oral bisphosphonates and steroid-related osteonecrosis of the jaw—a serial case analysis. *J Oral Maxillofac Surg* 2010; 68(5): 1055–63.
61. Mücke Y, Mitchel AD. Local and microvascular free flaps in patients with medication-related osteonecrosis of the jaw. In: Otto S (ed.) *Medication-Related Osteonecrosis of the Jaws: Bisphosphonates, Denosumab, and New Agents*. 1st ed. Vol 8. Berlin Heidelberg, Springer, 2015; p: 93-101.
62. Carey JJ, Palomo L. Bisphosphonates and osteonecrosis of the jaw: innocent association or significant risk? *Cleve Clin J Med* 2008; 75(12): 871-9.
63. Ripamonti CI, 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.
64. Dimopoulos MA, Kastiris E, Bania C, Melakopoulos I, Gika D, Roussou M, et al. Reduction of osteonecrosis of the jaw (ONJ) after implementation of preventive measures in patients with multiple myeloma treated with zoledronic acid. *Ann Oncol* 2009; 20(1): 117-20.
65. Bagan JV, Jimenez Y, Murillo J, Hernandez S, Poveda R, Sanchis JM, et al. Jaw osteonecrosis associated with bisphosphonates: multiple exposed areas and its relationship to teeth extractions. Study of 20 cases. *Oral Oncol* 2006; 42(3): 327-9.
66. Damm DD, Jones DM. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: a potential alternative to drug holidays. *Gen Dent* 2013; 61(5): 33-8.
67. 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.
68. Lerman MA, Xie W, Treister NS, Richardson PG, Weller EA, Woo SB. Conservative management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws: staging and treatment outcomes. *Oral Oncol* 2013; 49(9): 977-83.
69. Melea PI, Melakopoulos I, Kastiris E, Tesseromatis C, Margaritis V, Dimopoulos MA ve ark. Conservative treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw in multiple myeloma patients. *Int J Dent* 2014; 2014: 427273, 7 pages.
70. Vescovi 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, 8 pages.
71. Ripamonti CI, Cislighi E, Mariani, Maniezzo M. Efficacy and safety of medical ozone (O3) delivered in oil suspension applications for the treatment of osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: Preliminary results of a phase I-II study. *Oral Oncol* 2011; 47(3): 185-90.
72. Freiberger JJ, Padilla-Burgos R, McGraw T, Suliman HB, Kraft KH, Stolp BW, et al. What is the role of hyperbaric oxygen in the management of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a randomized controlled trial of hyperbaric oxygen as an adjunct to surgery and antibiotics. *J Oral Maxillofac Surg* 2012; 70(7): 1573-83.
73. 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.
74. Magremanne M, Reyckler H. Pentoxifylline and tocopherol in the treatment of yearly zoledronic acid-related osteonecrosis of the jaw in a corticosteroid-induced osteoporosis. *J Oral Maxillofac Surg* 2014; 72(2): 334-7.
75. Rugani P, Acham S, Kirnbauer B, Truschnegg A, Obermayer-Pietsch B, Jakse N. Stage-related treatment concept of medication-related osteonecrosis of the jaw—a case series. *Clin Oral Investig* 2015; 19(6): 1329-38.
76. Curi MM, Cossolin GS, Koga DH, Zardetto C, Christianini S, Feher O ve ark. Bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws an initial case series report of treatment combining partial bone resection and autologous platelet-rich plasma. *J Oral Maxillofac Surg* 2011; 69(9): 2465-72.
77. Cella L, Oppici A, Arbasì M, Moretto M, Piepoli M, Vallisa D, et al. Autologous bone marrow stem cell intralesional transplantation repairing bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw. *Head Face Med* 2011; 7: 16-21.
78. Kim JW, Kim SJ, Kim MR. Leukocyte -rich and platelet-rich fibrin for the treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: a prospective feasibility study. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2014; 52(9): 854-9.
79. Cheung A, Seeman E. Teriparatide therapy for alendronate-associated osteonecrosis of the jaw. *N Engl J Med* 2010; 363(25): 2473-4.
80. Neuprez A, Rompen E, Crielaard JM, Reginster JY. Teriparatide therapy for denosumab-induced osteonecrosis of the jaw in a male osteoporotic patient. *Calcif Tissue Int* 2014; 95(1): 94-6.