

İlaça Bağlı Çene kemiği Osteonekrozlarında Güncel Tedavi Yaklaşımları

Current Therapeutic Approaches to Medication-Related Osteonecrosis of the Jaw

Sevinç Kenan¹, Özen Doğan Onur²

ÖZET

İlaça bağlı çene kemiği osteonekrozları nispeten güncel sağlık sorunları olup her geçen gün daha fazla kanser ve osteoporoz hastasını etkilemektedir. Bu alanda mevcut tedavi seçenekleri, konservatif tedavi ve farklı cerrahi uygulamaları kapsamakla birlikte, lazer, trombositten zengin ürünlerin kullanımı, hiperbarik oksijen, ozon tedavisi, parathormon, pentoksifilin ve alfa-tocopherol kullanımı gibi alternatif tedavi yöntemleri destek amaçlı uygulanmaktadır. Tedavide semptomların hafifletilmesi ve enfeksiyon bulgularının giderilmesi yönünde yaklaşım benimsenmektedir. Tedavi yöntemi üzerinde ortak görüş bulunmamakta, karar verme sürecinde hastaya özgü faktörler değerlendirilmekte ve hekimin klinik tecrübesine göre kanıta dayalı olmayan tedavi yaklaşımları tercih edilmektedir. Bu makalede ilaç kullanımına bağlı çene osteonekrozlarının tedavilerine yönelik güncel yaklaşımlar ve sonuçları literatür bilgileri eşliğinde tartışılacaktır.

Anahtar Kelimeler: İlaça bağlı çene kemiği osteonekrozu, bifosfonatlar, konservatif tedavi, cerrahi tedavi, destek tedavi

ABSTRACT

Medication-related osteonecrosis of the jaw is a relatively new health problem, which has been affecting an increasing number of cancer and osteoporosis patients each day. Treatment alternatives for this pathology range from conservative therapies to varied surgical interventions. Other treatment alternatives, such as lasers, platelet concentrates, hyperbaric oxygen, ozone therapy, teriparatide, pentoxifylline and alpha-tocopherol, may also be utilized as adjunctive therapies. The generally accepted treatment approach is the palliation of symptoms and controlling associated infection. Because there is a lack of consensus on the ideal treatment approach, many individual factors are considered in the decision-making process and the choice of treatment is based on the clinician's expertise rather than the evidence-based dentistry. In this article, current approaches to the treatment of medication-related osteonecrosis of the jaw and their outcomes are discussed in view of available literature.

Keywords: Medication-related osteonecrosis of the jaw, bisphosphonates, conservative treatment, surgical treatment, adjunctive therapies

¹ Dr., İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

² Prof. Dr., İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Sorumlu yazar/Corresponding author:

Sevinç Kenan,
İstanbul Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi,
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı,
Millet Caddesi, İstanbul, Türkiye
Tel: +90 212 414 20 20-30392
E-mail: sevinckenan85@gmail.com

Geliş tarihi / Date of receipt: 16.05.2017

Kabul tarihi/Date of acceptance: 30.01.2018

GİRİŞ

Bifosfonat grubu ilaç kullanan hastalarda çene kemiği nekrozları oluşabileceği ilk olarak 2003 yılında Marx ve ark. tarafından tanımlanmıştır.¹⁴ Kemik rezorpsiyonunu ve damar yapımını engelleyen denosumab, sunitinib, bevacizumab, sirolimus, sorafenib gibi ilaçların da benzer çene kemiği osteonekrozları oluşturabildiği görülmüştür. Bu nedenle Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği (AAOMS), bifosfonata bağlı çene kemiği osteonekrozları (BRONJ) tanımını 2014 yılında güncelleyerek ilaca bağlı çene kemiği osteonekrozları (MRONJ) olarak bildirmiştir.^{19, 20}

Kemik açılımları hastalığın başlıca bulgusu olup, sıkça karşılaşılan diğer klinik belirtiler ağrı, şişlik, enflamasyon ve püy oluşumudur. İlaça bağlı çene osteonekrozları, spontan gelişebilmekle beraber çoğunlukla alveolar kemiği ilgilendiren travma geçmişi sahiptir. Mylohyoid kenar, mandibular torus ve alveolar kemik çıkıntıları, protez vurukları, mukoza bütünlüğünün bozulduğu cerrahi uygulama alanları, osteonekroz gelişimi ile sonuçlanan mukoza açılımlarının önemli bölgeleridir.⁸ İlaça bağlı çene kemiği osteonekrozlarının patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Osteoklast aktivitesinin basılanmasına bağlı kemik döngüsünün bozulması, damar yapımının engellenmesi, mukozal toksisiteye bağlı epitel tabakanın yıkımı, *Actinomyces* gibi patojenlerin oluşturduğu bakteri invazyonu, genetik yatkınlık ve bağışıklık sisteminin lokal işlev bozukluğu üzerinde en çok durulan teoriler arasındadır.^{20, 23}

Güncel Tedavi Yaklaşımları

İlaça bağlı çene kemiği osteonekrozları tedaviye karşı çok dirençli olmakla birlikte izlenmesi gereken tedavi protokolü konusunda henüz bir görüş birliği yoktur. MRONJ'un klinik evresine ve hastanın genel sağlık durumuna uygun tedavi seçimi önem taşır. AAOMS bildirelerinde, osteonekrozun evresine göre izlenmesi gereken tedavi protokolü sunulmuştur (Tablo 1).^{19, 20}

MRONJ tedavisinde yararlanılabilecek alternatif tedavi seçenekleri düşük doz lazer tedavisi, lazer ile yapılan cerrahi debridman, floresan boyama yöntemi rehberliğinde cerrahi debridman, trombosit

konsantreleri kullanımı, ozon ve hiperbarik oksijen tedavisi, pentoksifilin, alfa-tocopherol, parathormon kullanımı veya lezyon içerisine kök hücre transplantasyonu olarak gösterilmektedir.^{3, 6, 11}

Tedavi planının oluşturulmasında, hastanın yaşı, ilaç kullanımının tıbbi gerekçesi, eşlik eden hastalıkları, osteonekrozun klinik seyri, büyüklüğü, evresi ve tedaviye verdiği yanıt, hastanın yaşam kalitesi ve beklentisi değerlendirilir. MRONJ tedavisinde konservatif ve cerrahi tedavi olmak üzere iki temel yaklaşım söz konusudur.¹¹

Bifosfonata bağlı osteonekroz alanlarından gram pozitif ve gram negatif bakteriler tespit edilmekle birlikte bakterilerin çoğunluğunun anaerob ve fakültatif anaerob olduğu bildirilmiştir. *Actinomyces*, bifosfonata bağlı osteonekroz alanlarında en sık rastlanan bakteri türleri olup, oral mikroflorada bulunan pek çok bakteri ve mantar türü bu lezyonlarda bulunmaktadır. Biofilmi oluşturan organizmalar, osteonekrozların tedavi ve önlenmesinde başlıca hedef durumundadır.⁵ Nekrotik kemikte *Fusobacterium*, *Bacillus*, *Actinomyces*, *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Selenomonas*, *spiroketler* ve *Candida* türleri tespit edilmiş ve bu mikroorganizmaların periodontal, periapikal, pulpal ve fungal mukoza hastalıkları ile ilişkili oral mikrobiyal plak ile uyumlu oldukları belirtilmiştir.²² Osteonekrozun tedavisinde ve önlenmesinde, bakteri kolonizasyonunu azaltmaya yönelik antibakteriyel etkili %0,12'lik klorheksidin ve 1:1 sulandırılmış hidrojen peroksit gargalarının kullanımı önerilmektedir.²

AAOMS bildirisinde MRONJ olgularında medikal tedavi yaklaşımı öncelikli olup, cerrahinin mümkün olduğunca ötelenmesi gerektiği görüşü hakimdir. Çalışmalarda en sık reçete edilen antibiyotikler, Amoksisilin (+Klavulanik asit) 500 mg/1g, Azitromisin 500 mg, Klindamisin 300 mg ve Metrohidazol 250 mg (Beta-laktam grubu antibiyotiklerle kombine) olarak belirtilmektedir. Osteonekroz lezyonlarından izole edilen mikroorganizmaların çoğu penisilin grubu antibiyotiklere duyarlı olduğundan, günde 1,5-3 g amoksisilin öncelikli olarak tercih edilen uygulamadır. Kinolon grubu antibiyotikler, doksisisiklin ve eritromisin de MRONJ tedavisinde kullanılmaktadır.^{2, 20, 21}

Tablo 1. İlacı bağli çene kemiği osteonekrozlarının evrelemesi ve önerilen tedavi yöntemleri ^{24,25}

Evre	Klinik Özellikleri	Tedavi Yöntemleri
Risk altında	Oral veya intravenöz bisfosfonat kullanan hastalar	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Tedavi yok ➤ Hasta eğitimi
Evre 0	Ekspoze kemik olmaksızın non-spesifik klinik bulgu ve semptomlar, radyolojik değişimler	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Sistemik müdahale (gerekirse antibiyotik ve analjezik)
Evre 1	Enfeksiyon bulguları göstermeyen asemptomatik ekspozite kemik veya fistül yolundan sondalamada kemik teması	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Antimikrobiyal ağız gargaraları ➤ Klinik takip ➤ Hasta eğitimi ➤ Bisfosfonat kullanım endikasyonunun tekrar değerlendirilmesi
Evre 2	Ekspoze kemik veya fistül yolundan sondalamada kemik teması ve beraberinde enfeksiyon bulguları (ağrı, eritem ve/veya püy)	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Oral antibiyotik kullanımı ➤ Antimikrobiyal ağız gargaraları ➤ Ağrı kontrolü ➤ Yumuşak doku iritasyonunu azaltmak amaçlı yüzeysel debridman
Evre 3	Ağrı ve enfeksiyon bulguları ile birlikte alveolar süreci aşan boyutta ekspozite kemik; patolojik fraktür, ciltte fistül, oronazal/oroantral fistül veya sinus katılımından herhangi birinin varlığı	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Antibiyotik ve analjezik kullanımı ➤ Antimikrobiyal ağız gargaraları ➤ Cerrahi debridman/rezeksiyon

Sitafloksasin, osteonekroz tedavisinde yeni bir alternatif olarak öne çıkmaktadır. İkeda ve ark. evre 2-3 olan 20 BRONJ hastasından alınan püy örneklerinin antibiyogramında tüm suşların sitafloksasine duyarlı olduğunu, 2-10 haftalık sitafloksasin tedavisi ile hastaların %95'inde remisyon veya tam iyileşme sağlandığını bildirmişlerdir.⁹

Sistemik verilen antibiyotiklerin en önemli dezavantajları vücutta toksisite oluşturmaları ve dolaşımdan yoksun nekrotik kemik dokusuna yeterince ulaşamamalarıdır. Karasneh ve ark. antibiyotiklerin topikal uygulanması ile sistemik toksisite olmaksızın uzun süreli yüksek lokal derişim elde edilebileceğini bildirmişlerdir. Antimikrobiyal etkilerinin yanı sıra antienflamatuar özellik taşıyan minosiklin, doku kollajenaz enzimini inhibe eder, kemik ve kök yüzeyine tutunarak yavaş salınır ve osteoblastları uyarak kemik yapımına destek olur.¹⁰

Bodem ve ark. çalışmalarında, intravenöz zoletronik asit kullanan 1. evre 17 hastada 24 osteonekroz alanında, 2-36 ay (ortalama 10.8 ay) %0.12'lik klorheksidin gargara (3X1) ve günlük klorheksidin jel uygulaması sonucunda 11 alanda (%45.8) tam iyileşme, 7 alanda (%29.2) açık kemik yüzeyinde azalma, 6 alanda değişim olmadığını, hiç bir hastada BRONJ'un ilerlemediğini ve 1. evre BRONJ hastalarında konservatif tedavinin önemini vurgulanmışlardır.¹ Khan ve ark. tarafından has-

talığın seyri kötüleşmediği, konservatif yöntemle ağrının kontrol altına alınabildiği, osteonekroz sebebiyle hastanın onkolojik tedavisinin kesilmesi gerekmediği müddetçe konservatif tedaviye devam edilmesi önerilmektedir.¹¹

İlacı bağli osteonekrozda sağlam kemik ile nekrotik kemik arasında demarkasyon hattı olması nedeniyle, cerrahi tedavi sırasında nekrotik kemiğin sınırlarının belirlenmesi güçtür. Cerrahi sınırların belirlenmesinde radyografiler, cerrahın deneyimi ve operasyon sırası görünüm (kemiğin rengi, yapısı ve kanlanması) belirleyicidir.¹⁷ Canlı ve nekrotik kemik ayrımının yapılmasında VELscope cihazından da faydalanılabilir. Bu uygulamada, hastalara operasyon öncesi tetrasiklin grubu antibiyotik kullanılır. Kalsiyuma bağlanan tetrasiklinlerin floresan özelliklerinin VELscope floresan lambası altında gözlenmesi ile sağlıklı ve nekrotik kemiğin ayrımı yapılır.^{16,17}

Ristow ve ark. tarafından cerrahi tedavinin, tüm MRONJ evreleri için düşünülmesi gerektiği belirtilmiştir. Floresan yöntem eşliğinde yapılan cerrahinin tedavide yarattığı olumlu katkıya değinilmiştir. Başarılı cerrahi tedavi için operasyon öncesinde konservatif yöntemlerle bakteri yükünün azaltılması, cerrahi sırasında nekrotik kemiğin tamamen uzaklaştırılması, nekroz alanındaki dişlerin çekilmesi ve sivri kemik kenarlarının düzeltilmesi, yara

bölgesinin mukoperiostal flep ile gerilimsiz olarak primer kapatılması, kemiğin dezenfeksiyonunu sağlayarak cerrahinin başarısını arttıran lazer, ozon, uzun süreli antibiyotik kullanımı gibi yöntemlerden faydalanılması tavsiye edilir.¹⁷

AAOMS 2014 bildirisinde cerrahi tedaviye yaklaşım şu şekilde belirtilmiştir:²⁰

- İlerlemiş evre 3 hastalarda, iyi sınırlı sökester varlığında ve konservatif yöntemler başarısız olduğunda cerrahi tedavi düşünülmelidir.
- Nekrotik kemik devamlı yumuşak doku iritasyonu oluşturduğundan mobil sökesterlerin alınması gerekir.
- Açık nekrotik kemikte yer alan semptomatik dişlerin çekimi gerekir.
- Alternatif tedavi yöntemlerinin etkinliği konusunda yeterli kanıt yoktur.

Rezektif cerrahi, basal kemiği tutan osteoliz, patolojik kırık, orokütan fistül ile karakterize evre 3 hastalar için tercih edilebilen yöntemdir, ancak bu operasyonlardan sonra daha geniş nekrotik alanların oluşumu gibi ciddi komplikasyonlarla karşılaşılabilir. Rezektif cerrahinin olası ağır komplikasyonlarına rağmen birçok araştırmacı tarafından konservatif tedavi ve debridmana kıyasla bu uygulamanın daha başarılı olduğu belirtilmiştir.^{19, 24}

Osteonekroz hastalarında, rezektif cerrahi sonrası rekonstrüksiyon uygulaması tartışmalı bir konudur. Rezeksiyon hattında kaynaşmama, osteonekroz nüksü, donör ve alıcı sahanın ilaç veya metastazdan etkilenmiş olabileceği gibi teorik riskler nedeniyle hekimler bu uygulamadan kaçınmaktadır. Vercruyssen ve ark. yayınladıkları sistematik derlemede 3. evre osteonekrozun rezektif cerrahisinde rekonstrüksiyonun başarısı değerlendirilmiştir. Çalışmada vaskülarize fibula grefti ve iliak kemik grefti ile rekonstrüksiyon yapılan toplam 31 olgu ele alınmış ve bu tedavi yönteminin % 6.5 rekürans riski ile başarılı olduğu belirtilmiş, sağlık durumu izin veren ve uzun yaşam beklentisi olan refrakter 3. evre osteonekroz hastalarında rezeksiyon sonrası rekonstrüksiyon yapılmasının faydalı olduğu vurgulanmıştır.²⁴

Otolog trombosit konsantreleri, yara iyileşmesinde olumlu katkılar sağlayan büyüme faktörleri, adhesiv proteinler, sitokinler, koagülasyon faktörleri ve antimikrobiyal proteinlerden zengindir. Yüksek büyüme faktörü derişimi osteonekroz hastalarında anjiogenez, yumuşak doku ve kemik iyileşmesi açısından olumlu katkı sağlayabilir. Trombosit konsantrelerinin MRONJ tedavisinde kullanımı rekürans riskini, MRONJ riski olan hastaların diş çekiminde kullanımı ise osteonekroz insidansını azaltmaktadır.⁴

Teriparatide, insan paratiroid hormonu türevi olup anabolik etkisi ile osteoblast farklılaşmasını ve aktivitesini artırır. Aralıklı parathormon kullanımı, kemik yapımında artışa yol açmaktadır. Kemiğe radyoterapi uygulanmış ve aktif kemik metastazı olan kanser hastalarında teriparatide kullanımının kontrendike olduğu, osteoporoz hastalarında ise kullanılabilirliği belirtilmektedir.^{11, 15} Osteonekroz tedavisinde bifosfonat kullanımının kesilmesini takiben parathormon alımına başlanması ile kemik oluşumunun uyarıldığı; serum tip 1 kollajenin C-terminal ucu telopeptidi (CTX), N-terminal propeptidi (PINP), kemik alkalin fosfat (BAP), osteokalsin gibi kemik döngüsünü gösteren değerlerde iki hafta içinde dahi başlangıç değerlere göre önemli artış olduğu bildirilmiştir.^{11, 15} Ancak, ilaca bağlı osteonekrozların tedavisinde teriparatide'in etkinliğine ilişkin henüz yeterli kanıt yoktur.

Düşük enerjili ve yüksek yoğunluklu lazerlerin, fotostimulan etki ile yara iyileşmesini uyardığı; kan ve lenf damarlarının proliferasyonunu, osteoblast benzeri hücre oluşumunu ve kemiğin mineralizasyonunu arttırdığı bildirilmiştir.¹³ Sert doku lazerleri eşliğinde yapılan cerrahi uygulamalarda lazerin antibakteriyel, biyostimulan ve detoksifikasyon etkisi ile postoperatif yara iyileşmesi ve kemik rejenerasyonuna katkı sağlanmaktadır. Erbiyum lazerle yapılan nekrotik kemik ablasyonunda %60-100 seviyesinde başarılı sonuçlar rapor edilmiştir.^{21, 25}

Hiperbarik oksijen tedavisinin (HBO) kanser hastalarında yüksek oksijen derişiminin metastaza olan etkisi nedeniyle kullanımı tartışmalıdır. Freiberger ve ark.'nın randomize kontrollü klinik

çalışmasında HBO tedavisinin başarısı konservatif tedaviye göre daha yüksek olmasına rağmen (%52, %33), sonuç istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.⁷

Ozon tedavisi, endojen antioksidan sistemleri uyarıp, oksidasyonda gerekli ksantin/ksantin oksidaz enzim yolunu bloke etmektedir. Ozon tedavisinin, kan dolaşımı, eritrosit sayısı ve hemoglobin miktarını arttırdığı ve mononükleer fagositik sistemi aktive ettiği, kemik defektlerinin iyileşmesine olumlu katkı yaptığı ve anti-bakteriyel etki gösterdiği bildirilmektedir.⁶ Ancak, her iki yöntemin de ilaca bağlı osteonekrozların tedavisindeki etkinliğine ilişkin yeterli kanıt yoktur.

Pürin türevi periferik vazodilatör madde olan pentoksifilin, eritrositlerin azalmış olan fleksibilitelerini düzeltir, kan viskozitesini düşürerek akım özelliğini dolayısıyla kanın mikrosirkülasyonunu artırarak dokuların oksijen derişimini yükseltir. Fibroblastları inhibe eder, kollagenaz aktivitesini arttırır, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) ve interlekin-12 (IL-12) gibi proenflammatuar sitokinlerin sentezini azaltır.⁵ Vitamin E türevi olan alfa-tokoferol, TNF- α sentezini azaltarak enflamasyonu gereletir, iyileşmeyi hızlandırır. Serbest radikallerin oluşturduğu hasarı azaltır, doku fibrozisini engeller. Antimikrobiyal tedaviye ek olarak pentoksifilin ve alfa-tokoferol uygulamasının, BRONJ hastalarında semptomları ve açık kemik yüzeyini azalttığı bildirilmiştir.⁵

İlaç Tatili

AAOMS 2014 bildirisinde; 4 yıldan uzun süre oral bifosfonat kullanan veya beraberinde kortikosteroid/antianjiyojenik ilaç kullanan hastalarda cerrahi bir girişim öncesi 2 ay ilaç tatili önerilmektedir. Denosumab için ilaç tatili 4 ay, bevacizumab için 6 hafta olarak bildirilmiştir.⁸

Kim ve ark. çalışmalarında MRONJ tedavisinde prognozu belirleyebilecek yaş, cinsiyet, evre, bifosfonat türü, kullanım süresi ve ilaç tatili gibi faktörleri değerlendirmişler, konservatif tedavide hiçbir faktörün tedavi başarısı ile ilişkili olmadığını, cerrahi tedavide ise yalnızca ilaç tatilinin prognozu etki-

lediğini belirtmişler, cerrahi öncesi 4 ay ilaç tatilini önermişlerdir.¹² Ristow ve ark. cerrahi uygulama öncesi ilaç tatili için birtakım önerilerde bulunmuşlar, bu sürenin denosumab için işlem öncesi en az üç ay olması gerektiğini ancak bifosfonatlar için yeterli bilimsel kanıt olmadığından ilaç tatilinin gerekli olmadığını öne sürmüşlerdir.¹⁷

SONUÇ VE ÖNERİLER

MRONJ tedavisinde henüz görüş birliği yoktur. Literatürde mevcut araştırma dizaynları ve protokolleri arasında yüksek heterojenlik olup, çoğu çalışmalar kanıt değeri düşük randomize olmayan kohort ve vaka sunumları şeklindedir. Osteonekroz tedavisinde konservatif veya cerrahi tedavi olmak üzere iki farklı yaklaşım söz konusudur. Özellikle son yıllarda konservatif uygulamalara kıyasla cerrahi tedavi ile daha başarılı sonuçlar alındığına dair görüşler öne çıkmaktadır. Yardımcı yöntemlerin etkinliği henüz kanıtlanmamış olsa da, cerrahiye destek olarak uygulanmalarına ilişkin olumlu sonuçlar bildirilmektedir. Sonuç olarak tedavi seçeneklerinin kanıtı değil, hekimin tercihine bağlı olduğu görülmektedir. Görüş birliğine ulaşılabilmesi ve tedavi protokolü oluşturulabilmesi için daha kapsamlı klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Bodem J.P., Kargus S., Engel M., Hoffmann J., Freudlperger C. (2015): Value of nonsurgical therapeutic management of stage I bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw, *J Craniomaxillofac Surg*, 43(7): 1139-1143.
2. Boff R.C., Salum F.G., Figueiredo M.A., Cherubini K. (2014): Important aspects regarding the role of microorganisms in bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws, *Arch Oral Biol*, 59(8): 790-799.
3. Cella L., ve ark. (2011): Autologous bone marrow stem cell intralesional transplantation repairing bisphosphonate related osteonecrosis of the jaw, *Head Face Med*, 7: 16.
4. Del Fabbro M., Gallesio G., Mozzati M. (2015): Autologous platelet concentrates for bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw treatment and prevention. A systematic review of the literature, *Eur J Cancer*, 51(1): 62-74.

5. Epstein M.S., Wicknick F.W., Epstein J.B., Berenson J.R., Gorsky M. (2010): Management of bisphosphonate-associated osteonecrosis: pentoxifylline and tocopherol in addition to antimicrobial therapy. An initial case series, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 110(5): 593–596.
6. Fliefel R., Tröltzsch M., Kühnisch J., Ehrenfeld M., Otto S. (2015): Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review, *Int J Oral Maxillofac Surg*, 44(5): 568–585.
7. Freiburger J.J. (2009): Utility of hyperbaric oxygen in treatment of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws, *J Oral Maxillofac Surg*, 67(5): 96-106.
8. Hinchy N.V., ve ark. (2013): Osteonecrosis of the jaw - prevention and treatment strategies for oral health professionals, *Oral Oncol*, 49(9): 878-886.
9. Ikeda T., ve ark. (2015): Successful treatment of Bisphosphonate-Related Osteonecrosis of the Jaw (BRONJ) patients with sitafloxacin: New strategies for the treatment of BRONJ, *Bone*, 73: 217–222.
10. Karasneh J.A., Al-Eryani K., Clark G.T., Sedghizadeh P.P.(2016): Modified protocol including topical minocycline in orabase to manage medication-related osteonecrosis of the jaw cases, *J Oral Pathol Med*, 45(9): 718-720
11. Khan A.A., ve ark. (2015): Diagnosis and Management of Osteonecrosis of the Jaw: A Systematic Review and International Consensus, *J Bone Miner Res*, 30(1): 3–23.
12. Kim Y.H., Lee H.K., Song S.I., Lee J.K. (2014): Drug holiday as a prognostic factor of medication-related osteonecrosis of the jaw, *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*, 40(5): 206-210.
13. Luomanen M., Alaluusua S. (2012): Treatment of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaws with Nd:YAG laser biostimulation, *Lasers Med Sci*, 27(1): 251-255.
14. Marx R.E.(2003): Pamidronate (Aredia) and zoledronate (Zometa) induced avascular necrosis of the jaws: a growing epidemic, *J Oral Maxillofac Surg*, 61(9): 1115–1117.
15. Narongroeknawin P., Danila M.I., Humphreys L.G. Jr., Barasch A., Curtis J.R.(2010): Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw, with healing after teriparatide: a review of the literature and a case report, *Spec Care Dentist*, 30(2): 77-82.
16. Otto S., Baumann S., Ehrenfeld M., Pautke C. (2013): Successful surgical management of osteonecrosis of the jaw due to RANK-ligand inhibitor treatment using fluorescence guided bone resection, *J Craniomaxillofac Surg*, 41(7): 694-698.
17. Ristow O., Otto S., Troeltzsch M., Hohlweg-Majert B., Pautke C. (2015): Treatment perspectives for medication-related osteonecrosis of the jaw (MRONJ), *J Craniomaxillofac Surg*, 43(2): 290-293.
18. Rugani P., ve ark. (2015): Stage-related treatment concept of medication-related osteonecrosis of the jaw-a case series, *Clin Oral Investig*, 19(6): 1329-1338.
19. Ruggiero S.L., ve ark. (2009): American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaws -2009 update, *J Oral Maxillofac Surg*, 67(5): 2–12.
20. Ruggiero S.L., ve ark. (2014): American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons position paper on medication-related osteonecrosis of the jaw-2014 update, *J Oral Maxillofac Surg*, 72(10): 1938-1956.
21. Rupel K., ve ark. (2014): A systematic review of therapeutic approaches in bisphosphonates-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ), *Oral Oncol*, 50(11): 1049-1057.
22. Sedghizadeh P.P., ve ark. (2008): Identification of microbial biofilms in osteonecrosis of the jaws secondary to bisphosphonate therap, *J Oral Maxillofac Surg*, 66(4): 767–775.
23. Troeltzsch M., ve ark. (2012): Physiology and pharmacology of nonbisphosphonate drugs implicated in osteonecrosis of the jaw, *J Can Dent Assoc*, 78: 85.
24. Vercruyse H., Backer T., Mommaerts M.Y. (2014): Outcomes of osseous free flap reconstruction in stage III bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw: Systematic review and a new case series, *J Craniomaxillofac Surg*, 42: 377-386.
25. Vescovi P., ve ark. (2010): Surgical approach with Er:YAG laser on osteonecrosis of the jaws (ONJ) in patients under bisphosphonate therapy (BPT), *Lasers Med Sci*, 25(1): 101–113.